

B. C. Lattrell, D. Abendroth

Gesundheitsökonomische Aspekte von Nierentransplantationen: Sind Ciclosporin-Generika kosteneffektiv?

Ziel/Hintergrund: Eine Nierentransplantation verbessert im Vergleich zur Dialyse die Lebensqualität und ist kostensparend. Allerdings sind Komplikationen nach Nierentransplantation mit erheblichen Zusatzkosten verbunden und ca. 70% der Nachsorgekosten entstehen durch die immunsuppressive Therapie. Ziel dieser Untersuchung war es zu überprüfen, ob beim dosiskritischen Wirkstoff Ciclosporin der Einsatz preisgünstiger Generika ein wirksamer Ansatzpunkt zur Kostenreduktion ist.

Material/Methoden: In einer prospektiven Pilotstudie wurde bei 12 erwachsenen nierentransplantierten Patienten die Bioverfügbarkeit des Ciclosporin-Generikums Cicloral® im Vergleich zum Originalpräparat Sandimmun® Optoral in der frühen postoperativen Phase untersucht. Die Patienten wurden initial auf das Generikum eingestellt; drei Wochen nach Transplantation erfolgte die Umstellung auf das Originalpräparat. Erfasst wurden u. a. Tagesdosis, spezifische Dosierung, C₀- und C₂-Spiegel sowie die Begleitimmunsuppression.

Ergebnisse: In der Umstellungsphase in den Wochen 3-4 wurde die Dosis im Mittel von 6,83 auf 5,93 mg/kg Körpergewicht verringert. Dennoch kam es nach der Umstellung auf das Originalpräparat zu einer Erhöhung der Ciclosporin-Blutspiegel; die beim Ciclosporin pharmakologisch am meisten relevanten Spitzenspiegel (C₂-Spiegel) erhöhten sich trotz der geringen Patientenzahl signifikant von 1.067 auf 1.189 µg/ml (p < 0,01). Obwohl das Generikum erheblich preisgünstiger als das Originalpräparat ist, waren die in der Studie ermittelten Tagestherapiekosten mit dem Originalpräparat im Durchschnitt 7,98% geringer als bei dem Ciclosporin-Generikum.

Diskussion/Schlussfolgerung: Die gesetzlichen Bioäquivalenzkriterien sind beim Wirkstoff Ciclosporin als nicht ausreichend zu bewerten. Studien mit gesunden Probanden und stabilen nierentransplantierten Patienten belegen ebenfalls relevante Unterschiede in der Bioverfügbarkeit und in der therapeutischen Effektivität zwischen Generika und Originalpräparat. Ein Einsparungspotenzial durch den Einsatz des Ciclosporin-Generikums Cicloral® ist nicht zu erkennen. Hinzu kommen die verminderte Sicherheit und ein erhöhter Monitoringbedarf, was zu Zusatzkosten führen kann. Das Problem wird sich mit der Einführung weiterer Generika noch zuspitzen, da keine gesetzlichen Vorschriften existieren, die zu einer Überprüfung der Austauschbarkeit verschiedener Generika verpflichten.

Schlüsselwörter:

Nierentransplantation, Kosten, Kosteneffektivität, Ciclosporin, Generika, Bioäquivalenz, therapeutische Äquivalenz

Chirurgische Universitätsklinik Ulm

Lattrell BC, Abendroth D (2007) Gesundheitsökonomische Aspekte von Nierentransplantationen: Sind Ciclosporin-Generika kosteneffektiv? Tx Med 19: 83-92

Die Daten zur Gesundheitsökonomie (Zitate 1-17) wurden mit Unterstützung der MERG, Forschungsgruppe Medizinische Ökonomie, GmbH, München, zusammengestellt. Wir danken Frau Karin Berger und Frau Martina Schaff für ihre Hilfe.

Potenzielle Interessenskonflikte: Barbara Lattrell ist als freie Mitarbeiterin für die Novartis Pharma GmbH, Nürnberg tätig.

Health Economic Aspects of Renal Transplantation: Is Generic Cyclosporine Cost-effective?

Aim/Background: *In comparison to dialysis renal transplantation improves life quality and saves costs. However, complications after renal transplantation are associated with additional costs, and about 70% of the aftercare costs are due to immunosuppression. Aim of this investigation was to verify whether the use of well-priced generic formulations of the critical-dose drug cyclosporine is an effective approach for cost-reduction.*

Material/Methods: *In a prospective pilot study with 12 adult renal transplant recipients the bioavailability of the generic cyclosporine formulation Cicloral® was compared to the original preparation Sandimmun® Optoral during the early postoperative phase. Patients were initially adjusted to the generic formulation. Three weeks thereafter, they were switched to the original preparation. Recorded data for cost evaluation were: daily dose, specific dosage, C₀- and C₂-levels and concomitant immunosuppression.*

Results: *Within the conversion period in week 3 and 4 the mean dose was reduced from 6.83 to 5.93 mg/kg body weight. Anyhow, switching to the original compound caused an increase of the cyclosporine blood levels. In spite of the low number of patients included, the most relevant peak level (C₂ level) increased significantly from 1.067 µg/ml up to 1.189 (p<0.01). Although the generic formulation is remarkably cheaper than the original drug, the mean daily medication costs with the original drug were 7.98% lower than those with the generic formulation.*

Discussion/Conclusion: *In case of the drug cyclosporine, the legal bioequivalence criteria are inadequately. Studies with healthy volunteers and stable renal transplant recipients also evidence relevant differences in bioavailability and therapeutic efficacy between generic formulations and the original drug. A savings potential could not be determined by the use of the cyclosporine generic Cicloral®. In addition, reduced safety and an increased need for monitoring might result in additional costs. The problem will come to a head with the introduction of additional generic cyclosporine formulations, because no legal regulations exist obligating to examine the interchangeability of different generic formulations.*

Key words:

renal transplantation, costs, cost-effectiveness, cyclosporine, generic, bioequivalence, therapeutic equivalence

Hintergrund und Fragestellung

Eine erfolgreiche Nierentransplantation steigert sowohl die Lebenserwartung als auch die Lebensqualität der Patienten. Gerade die Lebensqualität chronisch niereninsuffizienter Patienten unter Dialysebehandlung ist sehr eingeschränkt; bei der Hämodialyse müssen die Patienten alle zwei Tage für vier bis fünf Stunden dialysiert werden oder diese per Bauchfelldialyse selbstständig vier Mal täglich oder über Nacht maschinell durchführen (1).

Beim Vergleich der Lebensqualität von Dialysepatienten und transplantierten Patienten in Deutschland zeigen sich, trotz aller methodischer Kritik, signifikant bessere Lebensqualitätswerte in körperlichen, psychischen und funktionalen Bereichen, die mit jenen der Allgemeinbevölkerung nahezu vergleichbar sind (2,3). Eine andere Studie (4) thematisiert die langfristigen Auswirkungen von Nierentransplantationen auf die Lebensqualität von vormals Dialysepflichtigen über 15 Jahre und zeigt ebenfalls, dass Patienten durch eine Nierentransplantation vergleichbare Lebensqualitätswerte wie Gesunde erreichen.

Dennoch ist eine Nierentransplantation ein schwerwiegender Eingriff; Komplikationen nach Nierentransplantationen sind in erster Linie Infektionen sowie Abstoßungsreaktionen. Insbesondere ein Zytomegalievirus-Replikationsanstieg ist häufig; eine Erkrankung tritt bei 30-60% aller Transplantierten auf (5,6). Hinzu kommt die verzögerte Transplantatfunktion, welche zwar nur teilweise als Komplikation zu werten ist, jedoch den Patienten sehr belasten kann und in ca. 30% der Fälle vorliegt (7). Bei ca. 8-20% der Transplantierten treten akute Abstoßungsreaktionen auf, die jedoch in der Regel (>90%) gut behandelbar sind. Im Langzeitverlauf treten zunehmende Funktionsbeeinträchtigungen des Transplantats und das erhöhte Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen sowie Malignome in den Vordergrund.

Der Einsatz von effektiven Immunsuppressiva hat dazu geführt, dass ein Jahr nach der Transplantation nach den Zahlen der Collaborative Transplant Study (8) noch ca. 90% aller transplantierten Nieren funktionsfähig sind; bei Lebendnierenspenden sind es sogar ca. 95% (CTS-K-15011E-0207). Nach acht Jah-

ren funktionieren noch 55% der Nierentransplantate postmortalen Spenden und 65% der Lebendspenden (CTS-K-15001E-0207). Im Jahr 2005 wurden im Bundesdurchschnitt 3,1% der nierentransplantierten Patienten wieder in die Dialyse aufgenommen (9).

Kosteneffektivität von Nierentransplantationen

Gesundheitsökonomische Aspekte gewinnen in Deutschland zunehmend an Bedeutung. Ein Beispiel hierfür ist das im Jahr 2004 gegründete Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), das im Auftrag des gemeinsamen Bundesausschusses und des Bundesgesundheitsministeriums die Qualität und die Wirtschaftlichkeit medizinischer Leistungen bewertet.

Nierentransplantationen und deren Nachsorge verursachen hohe Kosten: Eine Nierentransplantation kostet die Krankenkassen im Durchschnitt zwischen 50.000 und 65.000 € (10) und erfordert einen stationären Aufenthalt mit einer mittleren Aufenthaltsdauer, abhängig von Komplikationen, von 22-35 Tagen (11). Im Anschluss an die Transplantation ist eine lebenslange intensive Nachsorge notwendig. Zu Beginn der Nachsorge sind wöchentliche, später zweiwöchige und dann mehrwöchige Vorstellungen in den Transplantationszentren notwendig. Zwei Jahre nach der Transplantation genügen in der Regel viertel- bis halbjährliche Kontrolluntersuchungen. Sofern dies ein niedergelassener Arzt übernimmt, sollte außerdem mindestens einmal jährlich eine Vorstellung im Transplantationszentrum stattfinden. Die jährlichen Nachsorgekosten für die Krankenkassen bei funk-

tionierendem Transplantat liegen bei ca. 12.000 bis 14.000 €, wovon ca. 70% durch Immunsuppressiva verursacht werden (12).

Dennoch ist eine Nierentransplantation im Vergleich zur chronischen Dialyse auf längere Sicht die kostengünstigere Alternative. Eine Dialyse verursacht den Krankenkassen jährliche Kosten zwischen 25.000 und 50.000 € (10). Bereits zwei Jahre nach Nierentransplantation werden die durch Dialyse verursachten Kosten unterschritten (13).

Krankenhäuser sind gezwungen, mit den gegebenen Erlösen die Ausgaben zu decken. Mit der Einführung des Fallpauschalensystems DRG („Diagnosis Related Groups“) für die Abrechnung von Krankenhausaufhalten im Jahr 2003 soll wirtschaftliches Handeln gestärkt und gleichzeitig die medizinische Versorgungsqualität in den Vordergrund gestellt werden. Die Analyse der Kosten, die Bewertung von Maßnahmen, das Aufdecken von Einsparungspotenzialen, wie z.B. Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes oder die Vermeidung unerwünschter Ereignisse wie z.B. Abstoßungsreaktionen, Infektionen und kardiovaskuläre Erkrankungen, gewinnen zunehmend an Bedeutung. Für die Transplantation der Niere mit anschließendem stationären Anschlussaufenthalt wird in Deutschland, sofern postoperativ kein Transplantatversagen auftritt, nach der DRG-Kennziffer A17B mit 19.255 € (Punktwert 6,492 und Basisfallwert durchschnittlich 2.966 €) vergütet (11,14). Bei postoperativem Versagen (A17A) beträgt der Punktwert 9,424 oder 27.952 € und bei einer Abstoßung fallen für die Krankenkassen weitere Kosten an. Liegen keine schweren Komplikationen vor, entstehen gemäß DRG-Ziffer A60B (Punktwert 1,299) Kosten von 3.853 € und bei

äußerst schwerwiegenden Komplikationen DRG-Ziffer A60A (Punktwert 2,282) 6.768 € (11,14).

Hierzu ist kritisch anzumerken, dass die DRG-Vergütung keinen Unterschied zwischen Lebend- und postmortalen Organspenden macht und die bei Lebendspende anfallenden zusätzlichen Kosten einer zweiten Operation nicht vergütet werden. Auch nach Verbesserung der DRG's wird eine Nierentransplantation nicht kostendeckend für das Krankenhaus vergütet. Gleiches gilt für die Nachsorge: Die meisten Zentren bekommen nur Pauschalen pro Quartal in Höhe von ca. 110 €. Hiervon kann z. B. im ersten Vierteljahr nach Transplantation noch nicht einmal ein Medikamentenmonitoring bezahlt werden.

Hagenmeyer et al. ermittelten als reine Krankenhauskosten für den Transplantationsaufenthalt (ohne Operation) Kosten zwischen 4.551 und 128.076 € (Durchschnitt: 15.380 €) pro nierentransplantiertem Patienten (15). Die Varianz in den Kosten wird hauptsächlich durch die unterschiedliche Aufenthaltsdauer auf Intensivstationen sowie durch den Medikamenteneinsatz bestimmt. Auch wurden in dieser Studie die Kosten für die ersten zwei Jahre nach Transplantation in Relation zu klinischen Komplikationen in Deutschland erfasst. Die Behandlungskosten für eine Nierentransplantation ohne Komplikationen belaufen sich im Durchschnitt auf 39.675 € in den ersten zwei Jahren nach Transplantation. Zusätzlich entstehen bei Transplantatversagen Kosten von durchschnittlich 36.228 €, bei verzögerter Transplantatfunktion 7.359 €, bei akuten Abstoßungen 9.638 €, bei Zytomegalievirus-Infektionen 4.149 € sowie bei sonstigen Komplikationen 8.397 €. Die durchschnittlichen Kosten sind in Abbildung 1 dargestellt; bereits

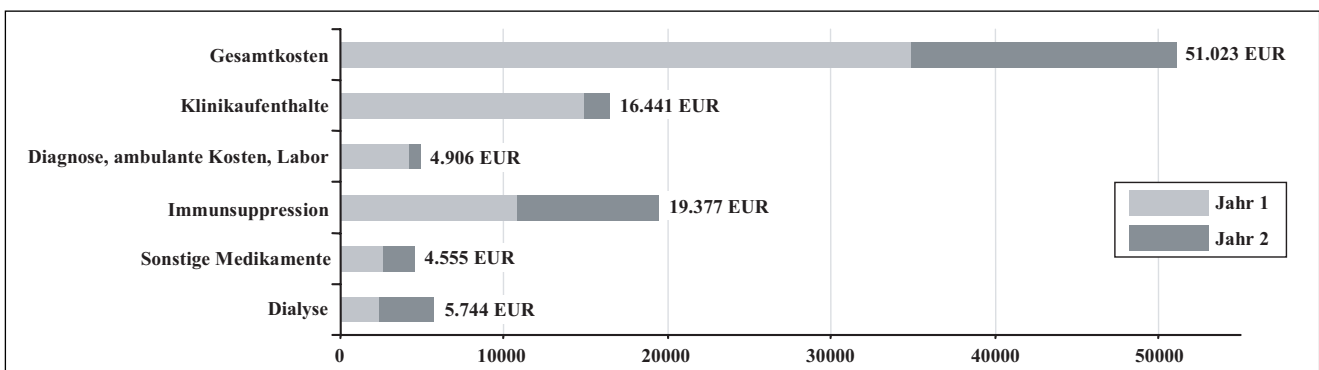


Abb. 1: Mittlere Kosten durch Nierentransplantationen in den ersten beiden Jahren nach Transplantation (nach Hagenmeyer et al. 2004)

im zweiten Jahr nach Transplantation entstehen über 50% der Kosten durch die immunsuppressive Therapie.

Die für Deutschland ermittelten Kosten für eine Nierentransplantation lassen sich in den internationalen Kontext einordnen, sind allerdings nicht direkt vergleichbar, da verschiedene Studiendesigns, methodische Vorgehensweisen und länderspezifische Strukturen im Gesundheitssektor vorliegen. Für Belgien wurden für die Kostenträger mittlere direkte Einjahreskosten für eine Nierentransplantation von 37.792 € ermittelt (16). Eine Untersuchung in den Niederlanden ergab mittlere Gesamtkosten für eine Nierentransplantation über einen Zeitraum von drei Jahren von 70.723 bis 76.577 € (17).

Medikamente als Ansatz zur Kostenreduktion

Die lebenslange medikamentöse Behandlung nach Nierentransplantation ist sehr kostenintensiv. Die Nachsorgekosten entstehen hauptsächlich durch die Behandlung mit immunsuppressiven Medikamenten. Das Basisimmunsuppressivum Ciclosporin ist der am häufigsten verordnete Calcineurin-Inhibitor. Im Jahr 2006 wurden 420.200 Packungen mit Ciclosporin-Präparaten über Apotheken abgegeben; der Umsatz betrug 72,54 Mio. € (Tabelle 1). Zum Vergleich: Von dem Calcineurin-Inhibitor Tacrolimus wurden 263.400 Packungen verordnet bei einem Apothe-

kenumsatz von 73,70 Mio. € (IMS; DPM-Daten). Modifikationen in der Medikamentenvergabe wie die Verordnung von preisgünstigeren Generika anstelle von Originalpräparaten bieten prinzipiell die Möglichkeit zu Kosteneinsparungen und werden aufgrund des zunehmenden Kostendruckes im Gesundheitssystem und der steigenden Arzneimittelausgaben von den Krankenkassen zunehmend gefordert. Die Einsparungspotenziale sind allerdings in Frage gestellt, wenn ein Generikum eine andere Qualität als das Originalpräparat aufweist und therapeutische Äquivalenz nicht in jedem Fall gegeben ist. In Deutschland gibt es mittlerweile mehrere Ciclosporin-Präparate, die sich in ihrer Formulierung unterscheiden. Erhältlich sind neben dem Originalpräparat (Sandimmun® Optoral, Immunosporin®), das in Form einer Mikroemulsion vorliegt, und dem herkömmlichen Präparat (Sandimmun®), einer ölbasierter Formulierung, eine generische Formulierung (Cicloral®, Ciclosporin 1A Pharma®). Die Einführung weiterer Ciclosporin-Generika ist zu erwarten. Die Mikroemulsion, wie sie in Sandimmun® Optoral vorliegt, weist im Vergleich zur herkömmlichen Formulierung eine erhöhte Bioverfügbarkeit auf und wird nicht durch die Galle oder durch Nahrung beeinflusst. Im Vergleich zur herkömmlichen Formulierung ist die Mikroemulsionsformulierung in der Lage, Abstoßungen signifikant zu reduzieren, und ermöglicht ein besseres Langzeit-Transplantatüberleben bei nierentransplantierten Patienten (18). Der Einsatz von Ciclosporin-Generika wird kontrovers diskutiert. Sie sind preisgünstiger als die Originalpräparate, zeigen jedoch Unterschiede in der Resorption und klinische Studien

mit transplantierten Patienten deuten darauf hin, dass auch Unterschiede in der Wirksamkeit und Verträglichkeit vorhanden sind (Übersicht bei 19; 20).

Ciclosporin-Generika – Die kostengünstigere Alternative?

Voraussetzung für die Zulassung eines Generikums in Europa ist, dass neben der pharmazeutischen Äquivalenz (gleiche Arzneiform, gleicher Wirkstoff, gleiche Menge) auch die Bioverfügbarkeit vergleichbar ist.

Zur Beurteilung der Bioäquivalenz werden folgende Messgrößen herangezogen: Fläche unter der Plasmaspiegel-Zeitkurve (AUC), Spitzenplasmaspiegel (C_{max}), minimaler Plasmaspiegel (C_{min}) sowie Verzögerungszeit der Resorption (T_{lag}). Die Bioverfügbarkeit gilt als vergleichbar, wenn in 90% der untersuchten Fälle das Verhältnis der gewählten Messgröße (z.B. AUC) von Generikum zu Originalpräparat innerhalb vorgegebener Grenzwerte liegt. Zum Nachweis der Bioäquivalenz dürfen somit innerhalb der vorgegebenen Grenzen Abweichungen zwischen Generikum und Originalpräparat bestehen, die Bioverfügbarkeit muss nicht identisch sein, sondern lediglich im vorgegebenen Rahmen liegen (Abbildung 2). Im Fall von C_{max} – dieser Parameter ist beim Ciclosporin besonders relevant – darf das berechnete 90%-Konfidenzintervall in bestimmten Fällen sogar in erweiterten Grenzen von 75-143% (68% Schwankungsbreite) liegen (21). Oben genannte Standard-Bioäquivalenz-Kriterien werden an 12 ausgewählten jungen gesunden Probanden, nicht an Patienten, in Einzelgabestudien bewertet. Auch die therapeutische Äqui-

Tab. 1: Verordnungen von Ciclosporin-Präparaten über Apotheken im Jahr 2006

Jahr 2006	Verordnungen je tausend Packungen	Apothekenumsätze je tausend EURO
Sandimmun®	22,8	2.742,2
Sandimmun® Optoral	334,3	58.435,2
Immunosporin®	28,5	4.901,1
Cicloral® Hexal®	28,1	5.310,4
Ciclosporin 1A-Pharma®	6,5	1.150,2
Ciclosporin-Präparate insgesamt	420,2	72.539,1

Quelle: IMS HEALTH (DPM; Der Pharmazeutische Markt Deutschland)

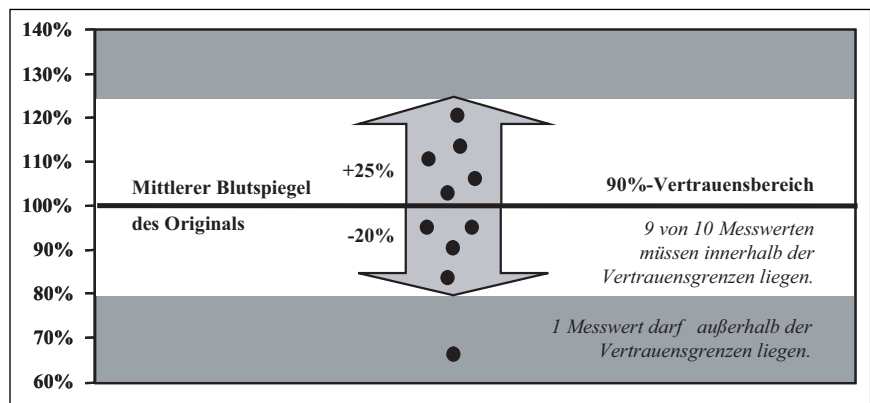


Abb. 2: Nachweis der Bioäquivalenz am Beispiel der AUC: $80\% < \frac{AUC_{Test}}{AUC_{Original}} < 125\%$

valenz muss nicht nachgewiesen werden. Das kann insbesondere bei dosis-kritischen Wirkstoffen wie den Calcineurin-Inhibitoren sehr problematisch sein. „Critical-dose“-Medikamente verfügen über einen engen therapeutischen Rahmen; die Dosis-Wirkungsbeziehung ist steil, die Resorption ist personenindividuell und erfordert Blutspiegelüberwachungen. Bei zu hoher Dosierung entsteht Toxizität; bei Unterdosierung kommt es zu Wirkverlusten, was bei Transplantierten zu Transplantatabstößen führen kann, die sich – fatalerweise – nicht gleich in einem Kreatininanstieg bemerkbar machen müssen. Auch ist die Bioverfügbarkeit von Calcineurin-Inhibitoren in hohem Maße von der zugrunde liegenden Galenik abhängig. Es gibt zunehmend Belege, dass sich die Pharmakokinetik von Ciclosporin bei transplantierten Patienten von jener gesunder Probanden unterscheidet und generische Formulierungen bei einem signifikanten Anteil der Patienten nicht therapeutisch äquivalent mit dem Originalpräparat sind (18, 19, 22).

Führende Transplantations- und Pharmakokinetik-Experten fordern daher seit Jahren verbesserte Bioäquivalenztests für Critical-Dose-Pharmaka (23, 24). Bisher wurde allerdings noch keine der vorgeschlagenen Richtlinien umgesetzt (22).

Auch relativ kleine Unterschiede in der Bioverfügbarkeit erfordern bei dosis-kritischen Medikamenten Dosisanpassungen, die sich in den Kosten niederschlagen. Mögliche Kosteneinsparungen durch den Generikaeeinsatz können zudem durch Mehrkosten beispielsweise aufgrund von erhöhtem Monitoringbedarf und höheren Komplikationsraten

neutralisiert werden oder sogar ins Gegenteil umgekehrt werden.

Das in Deutschland erhältliche Ciclosporin-Generikum Cicloral® zeigte in Untersuchungen mit gesunden Probanden eine geringere Bioverfügbarkeit als das Originalpräparat Sandimmun® Optoral. Das belegen neben den Zulassungsdaten auch neuere Bioäquivalenzstudien (Cross-over-Design, offen, randomisiert), in der die beiden Präparate in verschiedenen Dosierungen miteinander verglichen wurden (24,25). Im Gegensatz zu den Zulassungsstudien konnte bei diesen Untersuchungen keine Bioäquivalenz des Generikums mit dem Originalpräparat nachgewiesen werden. Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit (AUC) des Generikums lag je nach Dosierung 12,4% bis 22,5% unter der AUC des Originalpräparates. Um eine vergleichbare Wirkung zu erzielen, muss die Dosis jedoch im gleichen Umfang erhöht werden. Die Kosten für das Generikum sind – je nach Packungsgröße – zwar bis zu 24% niedriger als beim Originalpräparat; durch die geringere Bioverfügbarkeit des Generikums scheint jedoch der geringere Preis weitgehend kompensiert zu werden (Abbildung 3).

Am Universitätsklinikum Ulm wurde daher eine prospektive Pilotstudie durchgeführt, welche die Bioverfügbarkeit des Ciclosporin-Generikums Cicloral® im Vergleich zum Originalpräparat Sandimmun® Optoral bei nierentransplantierten Patienten in der frühen postoperativen Phase untersuchte und aus diesen Daten die Kostenunterschiede zwischen den beiden Präparaten bestimmte.

Material und Methoden

Zwölf nierentransplantierte Patienten (8 männlich, 4 weiblich; mittleres Alter: 55,17 ± 8,7 Jahre (Bereich 42-69 Jahre; mittlere Dialysedauer: 33,3 ± 9,1 Monate (Bereich 21-49 Monate; Ausschluss von Diabetes mellitus) wurden initial auf das Ciclosporin-Generikum eingestellt. Drei Wochen nach der Transplantation (mittlerer Umstellungstag 22,4 ± 1,6 Tage) erfolgte eine 1:1-Umstellung auf das Originalpräparat. Im weiteren Verlauf erfolgte eine Dosierungsanpassung, um die Ciclosporin-Blutspiegel möglichst gleichzuhalten bzw. nicht in toxische Bereiche zu geraten.

Erfasst wurden die Tagesdosis [mg]; spezifische Dosierung [mg/kg Körpergewicht/Tag], C₀- und C₂-Werte [µg/ml]; die errechnete Kurz-AUC nach Keown [Formel für Kurz-AUC: ((1,84 x C₀) + (4,39 x C₂)) + 312,66] sowie Kreatinin, Harnstoff und die begleitende antiproliferative Therapie (Mycophenolatmofetil).

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm „StatView™“ für Windows (Systat Software Inc.) und erfasste neben der deskriptiven Analyse der Daten auch den standardmäßigen Gruppenvergleich. Dieser erfolgte mittels Mann-Whitney Rank Sum Test. Eine Signifikanz wurde mindestens bei einer Power von 80% angenommen bei (p<0,05).

Ergebnisse

Die Umstellung vom Generikum auf das Originalpräparat führte zu keiner signifikanten Erhöhung der Ciclospo-

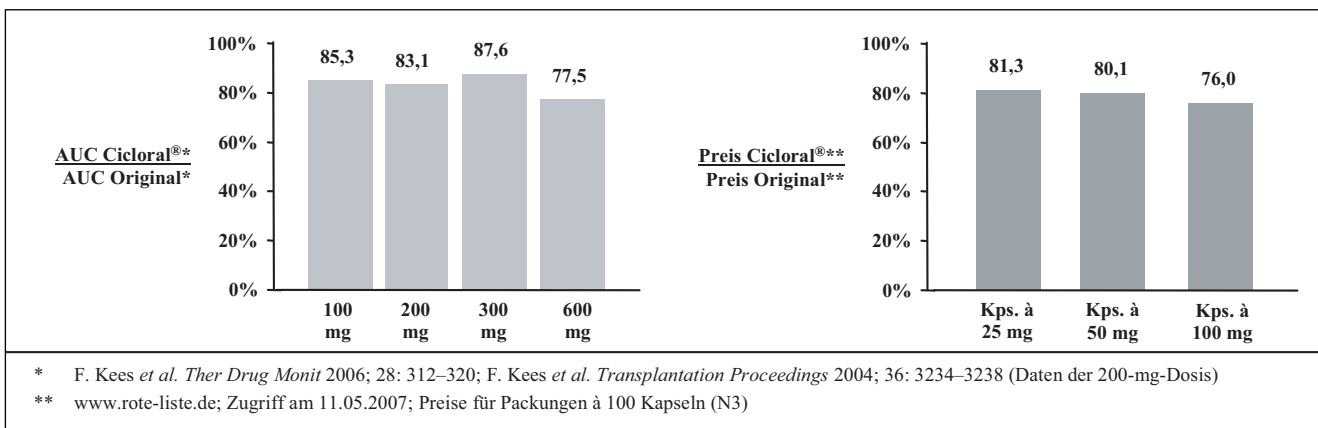


Abb. 3: Bioverfügbarkeits- und Preisvergleich: Ciclosporin-Generikum versus Originalpräparat (Untersuchungen mit gesunden Probanden)

rin-Talspiegel (285 ± 149 vs. 273 ± 123 $\mu\text{g/ml}$). Ebenfalls statistisch nicht signifikant unterschiedlich waren die Werte der Kurz-AUC (5.540 ± 1.051 vs. 6.033 ± 1.181 $\mu\text{g/ml}$), obwohl es nach der Umstellung zu einem Anstieg von 8,9% gekommen war. Allerdings zeigte sich der Zweistundenwert (C_2 -Spiegel) mit 1.067 ± 200 vs. 1.189 ± 238 $\mu\text{g/ml}$ deutlich erhöht um 11,4% ($p < 0,01$). Gleichzeitig erfolgte zwischen Woche 3 und 4 eine mittlere Reduktion der spezifischen Dosierung um 0,9 mg/kg KG ($6,83 \pm 1,0$ vs. $5,93 \pm 1,3$ mg/kg KG) und der Gesamtdosierung um 58 mg/Tag ($478 \pm 73,7$ vs. $420 \pm 93,1$ mg/Tag) (Abbildung 4).

Die bessere Bioverfügbarkeit von Sandimmun® Optoral erlaubte eine Dosisreduktion gegenüber der letzten Generikumdosis (Woche 3) in der ersten Woche nach der Umstellung (Woche 4) um 12%, in der 2. Woche (Woche 5) um 22% und in der letzten Woche (Woche 7 nach Transplantation) um 36%. Das Verhältnis der Gesamtdosierung war nicht signifikant unterschiedlich in der ersten Woche nach Umstellung, jedoch signifikant niedriger in der 2. Woche ($p < 0,003$), in der 3. und 4. Woche ($p < 0,001$). Der Verlauf der mittleren C_2 -Spiegel und spezifischen Dosierung ist in Abbildung 5 dargestellt.

Die Einstellungsgeschwindigkeit, d. h. das Erreichen eines therapeutischen Spiegels, war initial unter dem Generikum länger, was als zusätzlicher Hinweis auf eine geringere Bioverfügbarkeit gewertet werden kann. De facto bedeutet das: Je früher sich ein therapeutischer Spiegel einstellt, desto weniger Abstoßungen treten auf (s. u.).

Kostenvergleich:

Cicloral® versus Sandimmun® Optoral

Für jeden einzelnen Patienten wurden aus der Dosierung die Tagestherapiekosten bestimmt (Tabelle 2).

Trotz des niedrigeren Preises des Generikums lagen die in der Studie ermittelten Tagestherapiekosten beim Originalpräparat im Durchschnitt 7,98% unter den Tagestherapiekosten für das Generikum (Abbildung 6).

Da sich in den ersten Tagen nach Transplantation die Ciclosporin-Blutspiegel nur langsam aufbauen und die Dosierung von Ciclosporin nach und nach reduziert wird, ist diese Berechnung methodisch nicht ganz korrekt. Dennoch

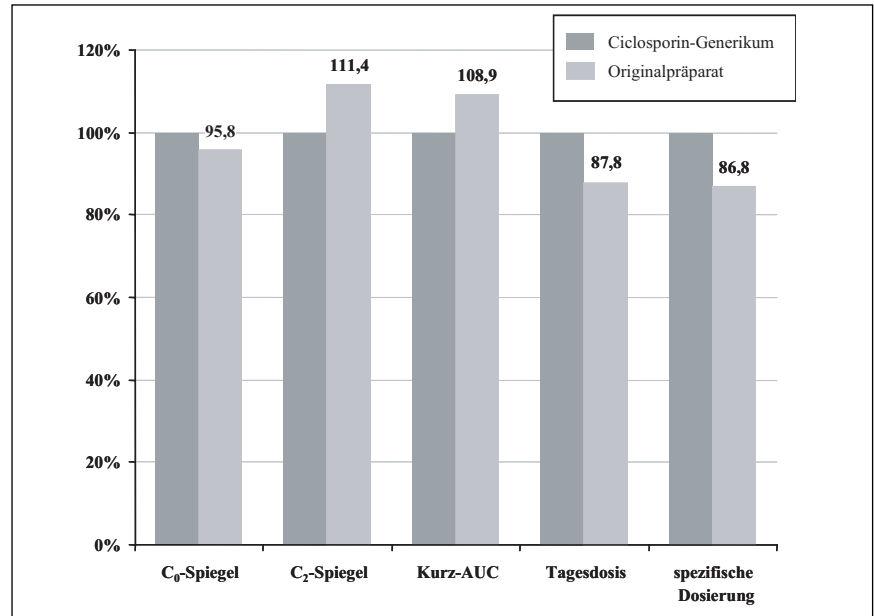


Abb. 4: Prozentuale Veränderungen durch Umstellung vom Ciclosporin-Generikum auf das Originalpräparat: höhere Spitzenspiegel bei gleichzeitig niedrigerer Dosierung

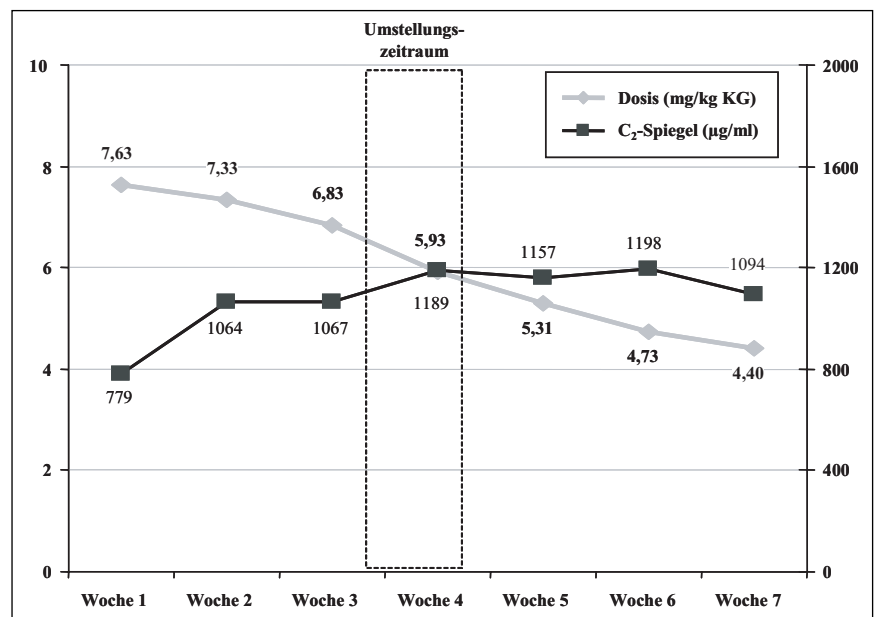


Abb. 5: Mittlere spezifische Dosierung und C₂-Spiegel vor und nach der Umstellung vom Generikum auf das Originalpräparat

sollte nach 3 Wochen eine Sättigung erreicht sein und danach (Wochen 5 und 6) nur noch mäßig korrigiert werden. Bei Betrachtung der initialen Werte kam anlässlich der Studie der Verdacht auf, dass die Sättigung unter dem Generikum länger dauert. Jedoch auch wenn nur die Dosierung und die Kosten direkt vor und nach der Umstellung betrachtet werden, ergibt sich durch das Generikum ein vergleichsweise geringerer Kostenvorteil von 13%. Denn dieser wird weitgehend durch die Möglich-

keit von zusätzlichen Dosisreduktionen mit dem Originalpräparat aufgezehrt. Berücksichtigt man den höheren C₂-Spiegel von über 11%, hätte die Durchschnittsdosis in diesem Umfang nochmals verringert werden können. Insgesamt zeigt sich, dass der Preisvorteil des Generikums zumindest weitgehend wieder aufgezehrt wird, wenn die Dosis im Vergleich zum Originalpräparat derart erhöht werden muss.

Tab. 2: Tagesdosis und Tagestherapiekosten beim Ciclosporin-Generikum und Originalpräparat

Patient	Woche	1	2	3	Umstellung	4	5	6	7	Kosten Generikum	Kosten Originalpräparat
1	Tagesdosis Kosten pro Tag	500 22,06	450 20,03	400 17,65		350 20,38	350 20,38	300 17,42	270 15,92	19,91	18,53
2	Tagesdosis Kosten pro Tag	500 22,06	450 20,03	350 16,61		300 17,42	300 17,42	220 12,96	220 12,96	19,24	15,19
3	Tagesdosis Kosten pro Tag	550 24,44	550 24,44	550 24,44		500 29,04	470 27,53	420 24,57	400 23,23	24,44	26,09
4	Tagesdosis Kosten pro Tag	600 26,47	600 26,47	450 20,03		300 17,42	300 17,42	280 16,59	280 16,59	24,32	17,01
5	Tagesdosis Kosten pro Tag	600 26,47	450 20,03	450 20,03		370 21,72	370 21,72	300 17,42	270 15,92	22,18	19,20
6	Tagesdosis Kosten pro Tag	550 23,05	550 23,05	450 18,64		300 17,42	260 15,25	280 16,59	260 15,25	22,97	16,13
7	Tagesdosis Kosten pro Tag	500 22,06	550 24,44	550 24,44		550 32	500 29,04	400 23,23	400 23,23	23,65	26,88
8	Tagesdosis Kosten pro Tag	600 26,47	550 24,44	550 24,44		550 32	400 23,23	360 21,05	340 20,11	25,12	24,10
9	Tagesdosis Kosten pro Tag	600 26,47	600 26,47	600 26,47		500 29,04	420 24,57	420 24,57	220 12,96	26,47	22,79
10	Tagesdosis Kosten pro Tag	450 20,03	400 17,65	400 17,65		400 23,23	350 20,38	350 20,38	350 20,38	18,44	21,09
11	Tagesdosis Kosten pro Tag	600 26,47	600 26,47	550 24,44		500 29,04	400 23,23	350 20,38	350 20,38	25,79	23,26
12	Tagesdosis Kosten pro Tag	500 22,06	450 20,03	450 20,03		420 24,57	380 22,4	350 20,38	300 17,42	20,71	21,19
Mittelwert	Dosis pro Tag Kosten pro Tag	543 24,03	514 22,82	478 21,28		420 24,44	375 21,88	335 19,63	305 17,86	22,77	20,95

Diskussion

Umstellungen zwischen Originalpräparat und Generikum können aufgrund der Unterschiede in der Bioverfügbarkeit zu einer Unter- oder Überdosierung führen und Transplantatverluste (bei Unterdosierung) oder Nebenwirkungen (bei Überdosierung) zur Folge haben. Die Behandlung von Abstoßungsreaktionen verursacht erhebliche Zusatzkosten und ist mit einem erhöhten Risiko von Transplantatverlusten assoziiert. Weiterhin steigt das Risiko einer CMV-Reaktivierung nach Abstoßungsbehandlung. Unterschiede in der Bioverfügbarkeit können – wie beim Ciclosporin-Generikum Cicloral® – dazu führen, dass die potenziellen Einsparungen durch den günstigeren Medikamentenpreis des Generikums bereits weitgehend durch die erforderliche höhere Dosis aufgezehrt werden.

Es besteht Übereinstimmung, dass sich die pharmakologische Wirkung von Ciclosporin im Bereich hoher Blutspiegelkonzentrationen abspielt. Aus diesem Grunde ist die in dieser Studie erkenn-

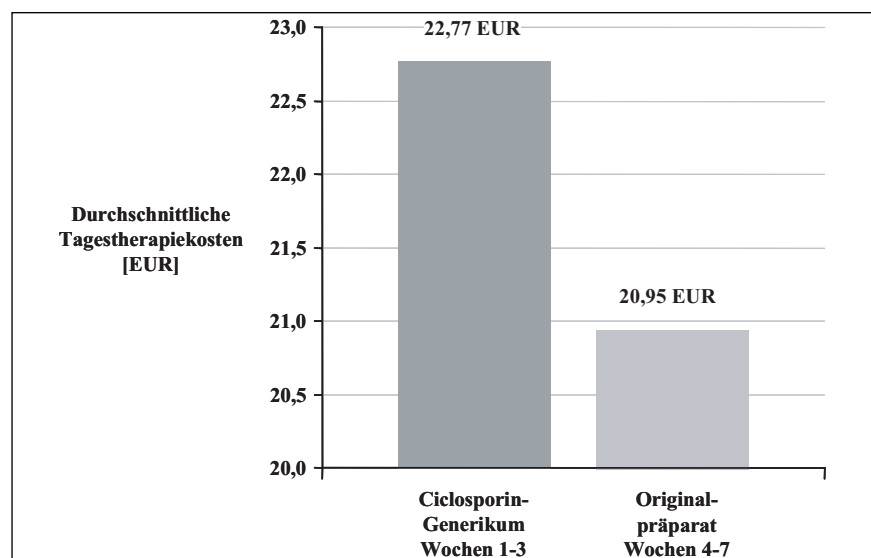


Abb. 6: Durchschnittliche Tagestherapiekosten im Vergleich: 7,98% Ersparnis mit dem Originalpräparat versus Ciclosporin-Generikum

bare Erhöhung des Spitzenspiegels zwei Stunden nach der Einnahme von Ciclosporin (C₂-Spiegel) von erheblicher Bedeutung: Hätte es sich um Patienten gehandelt, die vom Originalpräparat auf das Generikum umgestellt

worden wären, wäre die klinische Wirksamkeit in Frage gestellt gewesen und bei einer Kontrolle der C₂-Blutspiegel hätte die Dosis deutlich erhöht werden müssen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass gleichzeitig eine deutliche Reduk-

tion sowohl der Gesamtdosierung als auch der spezifischen Dosierung stattfand. Die Studie zeigt erneut die Bedeutung der C_2 -Spiegelmessung und die Aussagekraft einer errechneten Kurz-AUC. Nur mit diesen Werten konnten Überdosierungen erfasst werden, während das Talspiegelmonitoring versagte. Die Aussagekraft unserer Pilotstudie ist zwar durch das relativ kleine Patientenkollektiv begrenzt und es ist auch zu berücksichtigen, dass sich die Resorption mit dem zeitlichen Abstand zur Transplantation verändert (27). Die Ergebnisse stehen jedoch im Einklang mit einer Untersuchung an stabilen nierentransplantierten Patienten (28): Hier wurden 42 stabile Patienten anders herum, nämlich vom Originalpräparat Sandimmun® Optoral auf das Generikum Cicloral® im 1:1-Dosisverhältnis umgestellt. Am letzten Tag der Originalpräparat-Gabe und 14 Tage nach der Umstellung auf das Generikum wurde die vollständige 12-Stunden-AUC ermittelt. Die AUC betrug beim Originalpräparat 4.421 ± 647 ng/ml h und beim Generikum 3.834 ± 767 ng/ml h. Die relative Bioverfügbarkeit des Generikums lag also sogar nur bei 86,7% im Vergleich zu rund 91% in der oben vorgestellten Untersuchung mit de novo Patienten. Eine Studie der Medizinischen Hochschule Hannover bestätigt, dass die Bioverfügbarkeit des Generikums bei stabilen nierentransplantierten Patienten im Durchschnitt deutlich geringer ist als beim Originalpräparat (29). In dieser Studie wurde die Veränderung der Ciclosporin-Konzentration bei 18 Transplantierten untersucht, die von Sandimmun® Optoral auf Cicloral® umgestellt wurden und beide Präparate in gleicher Dosierung erhielten. Es zeigte sich mit dem Generikum eine statistisch signifikante Reduktion der Ciclosporin-Konzentration (bis auf maximal 62,3% des Ausgangstalspiegels) von im Mittel $121,0 \mu\text{g/l}$ auf $106,1 \mu\text{g/l}$ ($p < 0,05$). Aber auch bei gleicher oder höherer Bioverfügbarkeit eines Ciclosporin-Generikums ist nicht gewährleistet, dass dessen Effektivität genauso gut ist wie die des Originalpräparates. In einer retrospektiven Studie wurde gezeigt, dass das Risiko zur Entwicklung von Biopsie-belegten akuten Abstoßungen in den ersten sechs Monaten nach Transplantation bei nierentransplantierten Patienten, die das Ciclosporin-Generikum Gengraf® erhielten (u. a. in den USA auf dem Markt), im Vergleich zu Pa-

tienten unter Sandimmun® Optoral-Therapie signifikant erhöht ist, obwohl die gemessenen mittleren Ciclosporin-Talspiegel beim Generikum höher waren (20,30). In Vergleich zu Patienten, die das Originalpräparat erhielten, hatten Patienten unter dem Generikum signifikant mehr akute Abstoßungsepisoden (39% vs. 25%, $p = 0,04$), mehr Zweitabstoßungsepisoden (13% vs. 4%; $p = 0,03$), und erhielten häufiger Antikörper zur Therapie von akuten Abstoßungen (19% vs. 8%; $p = 0,02$). Das schlechtere Outcome unter Generikum kann erhebliche Zusatzkosten verursachen. Unter der Annahme, dass die Behandlung einer Abstoßungsreaktion in Deutschland zusätzliche Kosten von durchschnittlich 9.638 € verursacht (15), hätte diese Patientengruppe unter deutschen Rahmenbedingungen in den ersten 6 Monaten nach Transplantation bereits Zusatzkosten von über 2.000 € je Patient alleine für die Abstoßungstherapie verursacht. Patienten, die mit dem Generikum behandelt wurden, zeigten außerdem eine höhere Variabilität bei den Ciclosporin-Talspiegelkonzentrationen, gemessen am Variationskoeffizienten ($p = 0,05$). Die Ursache dieser vermehrten Abstoßungen könnte in einer längeren Zeit bis zum Erreichen eines ausreichenden C_2 -Spiegels oder der AUC liegen. Denn nur eine schnelle ausreichende Calcineurininhibition schützt vor Abstoßungsreaktionen. Verschiedene Studien, in denen die herkömmliche Formulierung von Ciclosporin (Sandimmun®) mit der Mikroemulsionsformulierung (Sandimmun® Optoral) verglichen wurde, wiesen eindeutig nach, dass eine größere intraindividuelle Variabilität der Ciclosporin-Konzentrationen, wie sie bei der Sandimmun®-Formulierung zu beobachten ist, zu einer signifikant erhöhten Inzidenz von akuten und chronischen Abstoßungen führt und die Therapiekosten erhöht (31-34). Auch unterscheiden sich die verschiedenen Ciclosporin-Formulierungen hinsichtlich ihrer Nahrungsabhängigkeit, was einen weiteren Variabilitätsfaktor darstellt (25,35). Bei einer Umstellung zwischen Ciclosporin-Präparaten ist daher eine engmaschige Überwachung erforderlich (19), wobei die notwendigen zusätzlichen Laboruntersuchungen die Kosten weiter in die Höhe treiben können. Die begrenzte Aussagekraft der gesetzlich geforderten Bioäquivalenzuntersuchungen zeigte sich auch im Fall einer

anderen generischen Formulierung von Ciclosporin (SangCyA Oral Solution der Firma SangStat). Dieses Generikum wurde im Jahr 2000 in den USA auf der Grundlage einer einzigen Studie mit gesunden Freiwilligen zugelassen – und musste wieder vom Markt genommen werden, da sich herausstellte, dass das Präparat nicht bioäquivalent zum Originalpräparat war, wenn es zusammen mit Apfelsaft eingenommen wurde (36). Transplantationspatienten benötigen neben den Calcineurin-Inhibitoren weitere immunsuppressive Medikamente, die zumeist über das gleiche Enzymsystem metabolisiert werden. Deren Blutspiegelkonzentration kann sich bei Umstellung auf ein Ciclosporin-Generikum ebenfalls ändern. Von Kovarik et al. (37,38) wurde nachgewiesen, dass Ciclosporin die AUC der mTOR-Inhibitoren Everolimus und Sirolimus in Abhängigkeit von der Formulierung unterschiedlich beeinflusst. Diese Interaktion kann einen starken Einfluss auf das Ergebnis der Transplantation und auf mTOR-Inhibitor-spezifische Nebenwirkungen haben. Auch dieser Effekt ist daher bei der Umstellung auf ein Generikum zu berücksichtigen und erfordert weiteren Monitoringaufwand.

Schlussfolgerungen

Auch organtransplantierte Patienten und deren Ärzte bekommen den Kostendruck im Gesundheitswesen zu spüren. Die möglichen Einsparungen sollen insbesondere bei den Arzneimitteln erzielt werden. Der Verkaufspreis eines Arzneimittels ist allerdings nur ein Aspekt. Ein preisgünstigeres Präparat kann aufgrund seiner geringeren Wirksamkeit mehr Kosten verursachen als ein vergleichbares Originalpräparat. Relevant sind letztendlich die Gesamtherapiekosten. Zu berücksichtigen sind hier nicht nur die direkten Kosten (Behandlungs-, Personal-, Sachkosten), sondern auch indirekte Kosten wie Verdienstaufschlag und Arbeitsplatzverlust. Ein Verlust des transplantierten Organs ist nicht nur mit Einbußen der Lebensqualität verbunden, sondern stellt auch eine enorme psychische und physische Belastung für die Betroffenen und ihre Angehörigen dar. Auch zeichnet sich zunehmend ab, dass auch die Nierentransplantation einen, wenn auch geringer ausgeprägt als bei anderen Trans-

plantationsformen, lebensverlängernden Effekt besitzt.

Durch den Einsatz von Ciclosporin-Generika bei Patienten nach Nierentransplantation lassen sich nicht die Einsparungen realisieren, die aufgrund des niedrigeren Medikamentenpreises zunächst erwartet werden. Unter Betrachtung sämtlicher anfallender Kosten sind sogar bei Verwendung des Originalpräparates Sandimmun® Optoral Kostenvorteile zu erwarten, welche die höheren Medikamentenpreise mehr als wettmachen. Bei der Umstellung auf eine andere Ciclosporin-Formulierung sind Zusatzkosten für ein engmaschigeres Monitoring und für die Therapie weiterer Komplikationen mit zu berücksichtigen, wobei insbesondere die möglicherweise entstehenden Folgen einer nicht adäquaten Dosierung kostenwirksam sind. Zu den unerwünschten Wirkungen gehören in erster Linie Transplantatabstöße und das Risiko von Transplantatverlusten bei zu geringer Dosierung. Unter zu hoher Dosierung sind in erster Linie nephrotoxische Wirkungen relevant, was bei nierentransplantierten Patienten besonders kritisch ist, da diese langfristig ebenfalls den Funktionsverlust des transplantierten Organs zur Folge haben können.

Es ist zu erwarten, dass sich das Problem mit der zu erwartenden Markteinführung weiterer Generika noch zuspitzen wird. Es existiert keine gesetzliche Vorschrift, welche zu einer Untersuchung der Austauschbarkeit verschiedener Generika verpflichtet. Wenn also ein Generikum im Durchschnitt eine geringere Bioverfügbarkeit aufweist als das Originalpräparat und bei einem zweiten Nachahmerpräparat die Bioverfügbarkeit höher ist, kann das ganz erhebliche Auswirkungen auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit haben – und damit das neue Organ und die Gesundheit der Patienten gefährden.

Die Datenlage deutet darauf hin, dass eine 1:1-Umstellung zwischen Originalpräparat und Generikum nicht möglich ist, und erst recht kein Wechsel zwischen verschiedenen Ciclosporin-Generika. Wie sich der Einsatz von Ciclosporin-Generika langfristig auswirkt, ist bisher nicht untersucht; die wenigen Daten mit generischem Ciclosporin beziehen sich auf Kurzzeit-Outcomes. Es bedarf dringend weiterer Studien, um die Effektivität, die Sicherheit und die Kosten von Ciclosporin-Generika umfassend aus Perspektive der

Leistungsträger, Leistungserbringer und der Gesellschaft zu evaluieren.

Literatur

1. Deutsche Nierenstiftung. <http://web.mannheim.de/nierenstiftung/index.html#dialyse> per 29.09.2006
2. Reimer J, Franke GH, Lütke P, Kohnle M, Gerken G, Philipp T et al. (2002) Die Lebensqualität von Patienten vor und nach Nierentransplantation. *Psychother Psychosom Med* 52 (1): 16-23
3. Overbeck I, Bartels M, Decker O, Harms J, Hauss J, Fangmann J (2005) Changes in quality of life after renal transplantation. *Transplant Proc* 37 (3): 1618-21
4. Neipp M, Karavul B, Meyer zu Vilsendorf A, Richer N, Becker T, Schwarz A et al. (2006) Quality of life in adult transplant recipients more than 15 years after kidney transplantation. *Transplant* 81 (12): 1640-4
5. Renders L, Kunzendorf U (2003) Infektiologische Komplikationen nach Nierentransplantation. *Arzneimittelforschung* 21 (1): 6-13
6. Liapis H, Storch GA, Hill DA, Rueda J, Brennan DC (2003) CMV infection of the renal allograft is much more common than the pathology indicates: a retrospective analysis of qualitative and quantitative buffy coat CMV-PCR, renal biopsy pathology and tissue CMV-PCR. *Nephrol Dial Transplant* 18 (2): 397-402
7. Hernandez D, Rufino M, Armas S, González A, Gutiérrez P, Barbero P et al. (2006) Retrospective analysis of surgical complications following cadaveric kidney transplantation in the modern transplant era. *Nephrol Dial Transplant* 21 (10): 2908-15
8. Opelz G (2007) CTS Collaborative Transplant Study. <http://www.ctstransplant.org/public/data.html> per 23.04.2007
9. QuaSi-Niere gGmbH (Hrsg.) (2006) Nierenersatztherapie in Deutschland – Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2005/2006, Jahresvergleiche 1995-2005. Berlin
10. Holthausen S (2006) Techniker Krankenkasse: Was kostet eine Nierentransplantation? http://www.tk-online.de/centaurus/generator/tk-online.de/dossiers/organspende/070_nieren transplantation/17_kosten_transplantation/kosten.html per 06.09.2006
11. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK gGmbH) (2007) G-DRG-Fallpauschalen-Katalog
12. Nebel M (2003) Kosten der Nierenersatztherapie. In: Hoerl WH, Wanner C (Hrsg.) *Dialyseverfahren in Theorie und Praxis* (S. 619-29). Stuttgart: Thieme
13. Nagel E, Niechzial M (1999) *Bewertung chirurgischer Therapien*. Berlin: Springer
14. AOK-Bundesverband (2006) Mittelwert der Basisfallwerte für die deutschen Universitätskliniken 2006. <http://www.aok-gesundheitspartner.de/bundesverband/krankenhause/budgetverhandlung/basisfallwerte/> per 19.09.2006
15. Hagenmeyer EG, Häußler B, Hempel E, Grammas G, Kalo Z, Kilburg A et al. (2004) Resource use and treatment costs after kidney transplantation: Impact of demographic factors, comorbidities, and complications. *Transplant* 77 (10): 1545-50
16. Chaib-Eddour D, Chaib-Eddour H, Malaise J, Mourad M, Squifflet JP (2005) Cost of renal transplant in Belgium. *Transplant Proc* 37 (6): 2819-20.
17. Oostenbrink JB, Kok ET, Verheul RM (2005) A comparative study of resource use and costs of renal, liver and heart transplantation. *Transpl Int* 18 (4): 437-43
18. Ponticelli C (2004) Generic cyclosporine: A word of caution. *J Nephrol* 17 (Suppl 8): 20-4
19. Johnston A, Belitsky P, Frei U, Horvath J, Hoyer P, Helderman JH et al. (2004) Potential clinical implications of substitution of generic cyclosporine formulations for cyclosporine microemulsion (Neoral) in transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol* 60: 389-5
20. Taber DJ, Baillie GM, Ashcraft E, Rogers J, Lin A, Afzal F et al. (2005) Does bioequivalence between modified cyclosporine formulations translate into equal outcomes? *Transplantation* 80 (11): 1633-5
21. EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Evaluation of Medicines for Human Use). Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence vom 26. Juli 2001 (CPMP/EWP/QWP/1401/98)
22. Cattaneo D, Perico N, Remuzzi G (2005) Generic cyclosporine formulations: more open questions than answers. *Transplant International* 18: 371-8
23. Pollard S, Nashan BR, Johnston A, Hoyer P, Belitsky P, Keown P et al. (2003) A pharmacokinetic and clinical review of the potential clinical impact of using different formulations of cyclosporin A. *Clin Ther* 25: 1654-69
24. Alloway RR, Isaacs R, Lake K, Hoyer P, First R, Helderman H et al. (2003) Report of the American Society of Transplantation conference on immunosuppressive drugs and the use of generic immunosuppressants. *Am J Transplant* 3: 1211-5
25. Kees F, Mair G, Dittmar M, Bucher M (2004) Cyclosporin versus Neoral: A bioequivalence study in healthy volunteers on the influence of a fat-rich meal on the bioavailability of Cyclosporin. *Transplant Proc* 36: 3234-8
26. Kees F, Bucher M, Schweda F, Gschaidmeier H, Burhenne J, Mikus G et al. (2006) Comparative bioavailability of the microemulsion formulation of cyclosporine (Neoral) with a generic dispersion formulation (Cicloral) in young healthy male volunteers. 28: 312-20
27. Nashan B, Armstrong VW, Budde K, Fricke L, Heemann U, Lück R et al. (2003) Cyclosporin C2-Monitoring zur Optimierung der Immunsuppression nach Nierentransplantation – Empfehlungen anhand erster Erfahrungen in Deutschland. *Transplantationsmedizin* 15: 15-24
28. Durlik M, Rauch C, Thyroff-Friesinger U, Streu H, Paczek L (2003) Comparison of peak and trough level monitoring of cyclosporine treatment using two modern cyclosporine preparations. *Transplant Proc* 35 (4): 1304-7
29. Kunz R, Hecker R, Lorenz R, Loss M, Klempnauer J, Winkler M (2002) Analysis of the dose/blood level ratio of cyclosporine (CYA) in stable renal kidney transplant patients under the administration of different CYA formulations. Presented at the 11th Annual Conference of the German Transplantation Society, 24-26 Oct., 2002, Hannover, Germany
30. Taber DJ, Baillie GM, Ashcraft E, Berman C, Rogers J, Lin A et al. (2003) Bioequivalence between cyclosporine microemulsion formulations may not translate into equivalent clinical outcomes. Abstract 1211 presented at the American Transplant Congress, May, 2003, Washington DC
31. Kahan BD, Welsh M, Urbauer DL, Mosheim MB, Beusterien KM, Wood MR et al. (2000) Low intraindividual variability of cyclosporin A exposure reduces chronic rejection incidence and health care costs. *Transplantation* 70 (6): 1122-31
32. Keown P, Niese D (1998) Cyclosporine microemulsion increases drug exposure and reduces acute rejection without incremental toxicity in de novo renal transplantation. *International Sandimmune Neoral Study Group. Kid Inter* 54: 938-44

33. Markell MS, Homel P, Sumrani N, Hong JH, Distant DA, Miles AM et al (1998). Effect of variability of cyclosporine pharmacokinetics on long-term renal allograft survival. *Trans Proc* 30 (5): 1980-2
34. Waiser J, Slowinski T, Brinker-Paschke A, Budde K, Schreiber M, Bohler T et al. (2002) Impact of the variability of cyclosporine A trough levels on long-term renal allograft function. *Neph Dial Trans* 17 (7): 1310 -7
35. Mueller EA, Kovarik JM, van Bree JB, Grevel J, Lucker PW, Kutz K (1994) Influence of a fat-rich meal on the pharmacokinetics of a new oral formulation of cyclosporine in a crossover comparison with the market formulation. *Pharm Res* 11 (1): 151-5
36. Kovarik JM, Barilla D, McMahon L, Wang Y, Kisicki J, Schmouder RL (2002) Administration diluents differentiate Neoral from a generic cyclosporine oral solution. *Clin Transplant* 16 (4): 306-9
37. Kovarik JM, Kalbag J, Figueiredo J, Rouilly M, O'Bannon LF, Rordorf C (2002) Differential influence of two cyclosporine formulations on everolimus pharmacokinetics: A clinically relevant pharmacokinetic interaction. *J Clin Pharmacol* 42: 95-9
38. Kovarik JM, Noe A, Wang Y, Mueller I, Demucci G, Schmouder RL (2006) Differentiation of innovator versus generic cyclosporine via a drug interaction on sirolimus. *Eur J Clin Pharmacol* 62 (5): 361-6

Thomas Fuchs, Kai Vogeley, Martin Heinze (Hrsg.)

Subjektivität und Gehirn



Nachdem das neuzeitliche Subjekt im Laufe der letzten 150 Jahre einige Kränkungen (z.B. durch Darwin, Freud oder die so genannte Postmoderne) erfahren hat, scheint ihm die jüngste neurowissenschaftliche Forschung den Todesstoß zu versetzen. Will man aber das Projekt einer aufgeklärten Gesellschaft nicht aufgeben, in der Menschen als freie und bewusste Subjekte handeln, muss Subjektivität restituiert und reformuliert werden.

In diesem Band stellen renommierte Philosophen und Psychiater unterschiedliche Konzeptionen von Subjektivität vor, die nicht nur die Herausforderungen der Neurowissenschaften am Beginn des 21. Jahrhunderts annehmen, sondern auch zwischen den oftmals verhärteten Fronten produktiv vermitteln. Der Band ist aus der Jahreskonferenz 2006 der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) im Berliner ICC hervorgegangen und schließt an den Vorjahresband „Willensfreiheit – eine Illusion“ an.

302 Seiten, ISBN 978-3-89967-433-0, Preis: 25,- Euro

Barbara Lattrell
Poststr. 2
92348 Berg-Sindlbach
E-Mail: barbara.lattrell@novartis.com

PABST SCIENCE PUBLISHERS
Eichengrund 28, 49525 Lengerich, Tel. ++ 49 (0) 5484-308,
Fax ++ 49 (0) 5484-550, E-Mail: pabst.publishers@t-online.de
Internet: www.pabst-publishers.de / www.transplantation.de