Jahrgang 25

Nummer 8/2003

Tiotropium (UP. Masche) 29

Tiotropium, ein neues Mittel zur Behandlung der chronisch-obstruktiven Lungenkrankheit, hat eine ähnliche Struktur wie Ipratropium, zeichnet sich aber durch eine deutlich längere Halbwertszeit aus und muss deshalb nur einmal pro Tag inhaliert werden. Tiotropium scheint mindestens so wirksam zu sein wie andere Bronchodilatoren, ist innerhalb dieser Medikamentengruppe jedoch weitaus das teuerste Mittel.

Generika: ein Trauerspiel (E. Gysling) 31

Synopsis

Tiotropium

UP. Masche

Tiotropium (Spiriva®) wird zur inhalativen Therapie der chronisch-obstruktiven Lungenkrankheit empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Tiotropium ist eine quaternäre Ammoniumverbindung und besitzt eine ähnliche Struktur wie Ipratropium (Atrovent®). Als Anticholinergika blockieren sie muskarinische Rezeptoren und wirken einer Bronchokonstriktion entgegen. Es sind fünf verschiedene muskarinische Rezeptoren (M₁ bis M₅) bekannt, wovon in den Luftwegen drei vorkommen: Der M₁-Typ findet sich in parasympathischen Ganglien und ist für die cholinerge Nervenübertragung verantwortlich; der M₂-Typ ist an cholinergen Nervenendigungen lokalisiert und hemmt – als eine negative Rückkopplung – die Acetylcholin-Freisetzung; der M₃-Typ, in glatten Muskelzellen und submukösen Drüsenzellen vorhanden, vermittelt eine Bronchokonstriktion und Schleimsekretion. Sowohl Tiotropium wie Ipratropium lösen sich wesentlich schneller vom M₂-Rezeptor als von den beiden anderen Rezeptoren und zeigen daher im funktionellen Sinn eine M₁- und M₃-Spezifität. Die Bindung von Tiotropium an die muskarinischen Rezeptoren hält insgesamt aber viel länger an als bei Ipratropium, was mit einer längeren Wirkdauer verbunden ist.¹

Pharmakokinetik

Nach Inhalation durch den Mund gelangen 20% einer Tiotropium-Dosis in die Lungen, 80% in den Magen-Darm-

Trakt. Der pulmonale Anteil wird zu einem grossen Teil resorbiert, der gastrointestinale dagegen fast nicht; dementsprechend beträgt die biologische Verfügbarkeit knapp 20%. Die maximale Plasmakonzentration ist nach 5 Minuten erreicht. Das resorbierte Tiotropium wird zu über 70% unverändert renal ausgeschieden; der Rest wird einerseits über eine nicht-enzymatische Esterspaltung, andererseits über eine vermutlich CYP2D6- und CYP3A4-vermittelte Oxidation abgebaut. Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt 5 bis 6 Tage.^{1,2}

Klinische Studien

Mit Tiotropium sind mehrere grosse Doppelblindstudien bei Personen mit chronisch-obstruktiver Lungenkrankheit (COPD) durchgeführt worden. Alle kannten fast die gleichen Aufnahmekriterien: die Teilnehmenden mussten mindestens 40 Jahre alt sein und einen Nikotinabusus von über zehn «Pack years» aufweisen. Von Tiotropium wurden jeweils einmal pro Tag 18 µg Trockenpulver inhaliert; als Begleitmedikation waren kurzwirkende Betamimetika, inhalierte oder niedrigdosierte oral verabreichte Steroide und zum Teil auch Theophyllin (Unifyl Continus® u.a.) erlaubt. Erfasst wurden Lungenfunktionsparameter, Schweregrad der Dyspnoe, Anzahl der COPD-Exazerbationen und Lebensqualität.

Zwei identische Studien mit insgesamt 921 Personen, denen ein Jahr lang Tiotropium oder *Placebo* verabreicht wurde, sind in einer Publikation zusammengefasst. Dabei erwies sich Tiotropium als signifikant wirksamer als *Placebo*.³

288 Personen erhielten während 13 Wochen entweder Tiotropium oder *Ipratropium* (4mal 40 µg/Tag). In der Tiotropium-Gruppe betrug das Erstsekundenvolumen (FEV₁) bei Studienbeginn 1,21 l und die forcierte Vitalkapazität (FVC) 2,75 l; bis zum Studienende stieg der Durchschnittswert des FEV₁ um 0,26 l, derjenige der FVC um 0,61 l. Dies sind signifikante Unterschiede gegenüber der Ipratropium-Gruppe, wo die Ausgangswerte 1,15 l bzw. 2,57 l und die

Verbesserungen 0,18 l bzw. 0,50 l betrugen. Bei den Tiotropium-Behandelten wurde der Bedarf an Reserveinhalationen mit Salbutamol (Ventolin® u.a.) stärker reduziert als bei den Ipratropium-Behandelten. In Bezug auf den «Peak flow» half Tiotropium ebenfalls besser, allerdings war hier der Unterschied nach 13 Wochen nicht signifikant.⁴ Diese Studie wurde auf ein Jahr ausgedehnt und das Ergebnis mit demjenigen einer nach demselben Protokoll durchgeführten Untersuchung vereint: 31% der Tiotropium-Behandelten (18% der Ipratropium-Behandelten) erfuhren eine als relevant betrachtete Linderung der Dyspnoe, 52% (35%) eine Verbesserung der pulmonal bedingten Beschwerden und Einschränkungen, und 35% (46%) waren von mindestens einer COPD-Exazerbation betroffen.⁵

In einer 24-wöchigen Studie mit 623 Personen wurde Tiotropium placebokontrolliert mit *Salmeterol* (Serevent®, 2mal 50 µg/Tag) verglichen. Die gemessenen Lungenfunktionswerte – FEV₁, FVC und «Peak flow» – wurden durch Tiotropium besser beeinflusst als durch Salmeterol, und zwar mehrheitlich signifikant. Unter Tiotropium notierte man bei 42% eine Abnahme der Dyspnoe und bei 51% eine verbesserte Lebensqualität; unter Salmeterol betrugen die entsprechenden Zahlen 35% bzw. 40%. In beiden Gruppen wurde gleich häufig auf zusätzliche Salbutamol-Inhalationen zurückgegriffen.⁶ Auch diese Daten wurden mit denjenigen einer zweiten Studie zusammengefasst, wobei mit der kombinierten Analyse die Unterschiede zwischen Tiotropium und Salmeterol geringer und nur noch bei den Lungenfunktionswerten signifikant waren.⁷

Unerwünschte Wirkungen

Tiotropium kann anticholinerge Nebenwirkungen hervorrufen. Weitaus am häufigsten ist *Mundtrockenheit*; auch Obstipation kommt vor. Bei Personen mit prädisponierenden Faktoren sind Harnverhalten und tachykarde Herzrhythmusstörungen aufgetreten. Einige Behandelte klagten über ein Irritationsgefühl in den oberen Luftwegen. Wie bei allen anticholinerg wirkenden Substanzen besteht die Gefahr, dass ein Engwinkelglaukom ausgelöst wird, zum Beispiel auch wenn das Pulver versehentlich in die Augen gerät.

Interaktionen

Es sind bislang keine Interaktionen beschrieben. Da Tiotropium nur wenig metabolisiert wird, ist nicht mit relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen zu rechnen.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Tiotropium (Spiriva®) ist als Kapseln zu 18 µg erhältlich. Für die Inhalation wird eine Kapsel in das mitgelieferte Gerät gelegt (das neu entwickelt worden ist und sich nur für Tiotropium verwenden lässt), wonach der pulverförmige Wirkstoff eingeatmet werden kann. Die Kapseln dürfen nicht peroral eingenommen werden. Tiotropium ist kassenzulässig. Offizielle Indikation ist die chronisch-obstruktive Lungenkrankheit. Tiotropium sollte nicht zur Notfalltherapie eingesetzt werden. Die empfohlene Dosierung beträgt eine Kapsel pro Tag, jeweils möglichst zur selben Tageszeit inhaliert. Bei Personen, die an einem Glaukom oder an einer Blasenabflussstörung (Prostatahyperplasie u.a.) leiden, ist

Vorsicht geboten. Zur Anwendung während der Schwangerschaft oder Stillzeit existieren keine Daten; aufgrund von Tierversuchen ist davon auszugehen, dass Tiotropium in die Muttermilch übertreten kann.

Der monatliche Preis von Tiotropium beträgt 87.90 Franken. Ipratropium (Atrovent®) ist mit 27.40 Franken viel billiger; auch langwirkende Betamimetika kosten deutlich weniger: Salmeterol (2mal 50 µg/Tag, Serevent®) 49 Franken, Formoterol (2mal 12 µg/Tag, Oxis® u.a.) 58.35 Franken.

Kommentar

Bronchodilatierende Medikamente stellen den Grundstein dar bei der medikamentösen Behandlung der chronisch-obstruktiven Lungenkrankheit. Mit Tiotropium gibt es nun auch in der Gruppe der Anticholinergika eine langwirkende Substanz. Gemäss den klinischen Studien scheint Tiotropium besser zu helfen als die Vergleichssubstanzen. Wenn man sich an den Kriterien orientiert, die im klinischen Alltag eine Rolle spielen, dürften die Unterschiede indessen marginal sein: so müssten zum Beispiel sechs bis acht Personen an Stelle von Ipratropium Tiotropium verwenden, damit eine von einer Abnahme der Dyspnoe bzw. einer Verbesserung der Lebensqualität profitiert.⁵ So bleibt als hervorstechendstes Merkmal, dass Tiotropium lediglich ein Mal täglich inhaliert werden muss. Ob dieser Vorteil es rechtfertigt, dass Tiotropium mehr als das Dreifache von Ipratropium kostet, darf bezweifelt werden.

Literatur

- 1 Hvizdos KM, Goa KL. *Drugs* 2002; 62: 1195-203
- 2 http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3890b1_06_Pharmacology-Biopharmaceutics.pdf
- 3 Casaburi R et al. *Eur Respir J* 2002; 19: 217-24
- 4 van Noord JA et al. *Thorax* 2000; 55: 289-94
- 5 Vincken W et al. *Eur Respir J* 2002; 19: 209-16
- 6 Donohue JF et al. *Chest* 2002; 122: 47-55
- 7 Brusasco V et al. *Thorax* 2003; 58: 399-404

Fragen zur Pharmakotherapie?

Vielleicht können wir Ihnen helfen. Unser Informationszentrum beantwortet Ihre Fragen vertraulich, speditiv und kostenlos.

info-pharma, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866 – Telefax 071-910-0877

e-mail: infomed@infomed.org

Ihr freiwilliger Beitrag auf Postcheckkonto 90-36-1 hilft uns, diese Dienstleistung auszubauen.

Generika: ein Trauerspiel

Vor wenigen Jahren kostete eine 20-mg-Tagesdosis von Omeprazol in Form von Antra[®] zwischen CHF 5.80 und 7.50 (je nach Packungsgrösse). Seither ist der Preis etwas heruntergekommen und die Herstellerin des Originalpräparates verkauft heute nur noch die speziell aufbereitete Form von Omeprazol («multiple unit pellet system» = MUPS).

Jetzt, im Sommer 2003, kommen Omeprazol-Generika auf den Markt und die entsprechenden 20-mg-Preise betragen bei den meisten Anbietern nur noch 2 bis 3 Franken. Unterdessen hat sich jedoch Astra-Zeneca, die bisher das Omeprazol-Monopol besass, etwas einfallen lassen. Esomeprazol, das linksdrehende Enantiomer von Omeprazol, das mg für mg wahrscheinlich etwas wirksamer ist als das Razemat Omeprazol, wurde unter dem Namen Nexium[®] ebenfalls als MUPS auf den Markt gebracht. Der Clou der Sache: Nexium[®] ist – obwohl wahrscheinlich etwas wirksamer – deutlich billiger als Antramups[®] und lässt sich wie das letztere, aber im Gegensatz zu «gewöhnlichen» Omeprazol-Kapseln, problemlos in zwei gleiche Stücke teilen.

So stehen wir jetzt vor der Tatsache, dass es der Originalherstellerin gelungen ist, durch geschickten Einsatz eines fragwürdigen Patentrechts nicht nur den «neuesten», sondern auch den kostengünstigsten Protonenpumpenhemmer anzubieten. Bei Verwendung einer 56er Packung kostet eine halbe 40-mg-MUPS-Tablette nämlich nur gerade CHF 1.77! Leider habe ich gewisse Zweifel, ob diese Zahlen bewirken können, dass nicht mehr jedes zweite oder dritte Rezept bei Spitalaustritt die stereotype Verordnung «Antramups[®] 20 mg täglich» enthält. (Die entsprechenden Tageskosten betragen auch heute noch mehr als 4 Franken.) Wem bei dieser Rechenerlei schwindelig wird, kann getröstet werden: es handelt sich zweifellos um eine erwünschte Nebenwirkung.

Seit ich das letzte Mal in dieser Zeitschrift über Generika geschrieben habe, ist nicht nur Omeprazol, sondern eine ganze Reihe anderer nützlicher Medikamente aus dem Patentschutz entlassen worden. Vielleicht lohnt es sich, diese neu als Generika erhältlichen Substanzen aufzuzählen.

Unter den an Herz und Kreislauf wirksamen Medikamenten sind Amiodaron (Original: Cordarone[®]), Bisoprolol (Original: Concor[®]) und Indapamid (Original: Fludex[®] SR) in kostengünstigeren Varianten auf den Markt gekommen. Auch Metformin (Original: Glucophage[®]), das Biguanid-Antidiabetikum, ist jetzt als Generikum erhältlich. Die Herstellerin des Originalpräparates hat allerdings neu eine 1-g-Tablette herausgebracht, die mit den niedriger dosierten Generika konkurrenzfähig ist (natürlich nur, wenn eine hohe Dosis indiziert ist). Von Bedeutung ist der in der Schweiz beliebte Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Citalopram (Original: Seropram[®]): auch in diesem Fall lassen sich mit dem Generikum rund 26% der Therapiekosten einsparen.

Wählt man bei Isotretinoin (Original: Roaccutan[®]) das Generikum richtig, so sind gar Ersparnisse um 30% möglich. Erwähnenswert sind auch Ciprofloxacin (Original: Ciproxin[®]) und Ciclosporin (Original: Sandimmun[®]). Auch vom Budesonid-Nasalspray (Original: Rhinocort[®]) ist jetzt ein billigeres Ersatzpräparat erhältlich.

Dennoch frage ich mich, ob es denn überhaupt Sinn macht, hier über Generika zu schreiben und ihre Bedeutung hervorzuheben. Zwar «bekennen» sich alle Beteiligten immer wieder zu den Generika und scheinen das relativ hohe Sparpotential erkannt zu haben. Mehr und mehr komme ich aber zur Überzeugung, in der Schweiz sei praktisch niemand an der Realisierung dieses Sparziels interessiert. Woran liegt das?

Das Image des Minderwertigen

Interessierten Kreisen gelingt es auch heute noch, Generika als minderwertig zu charakterisieren. Besonders auffällig war dies im Zusammenhang mit der missratenen Volksinitiative zu den Generika, über die im Jahr 2002 abgestimmt wurde. Gewiss, der Initiativtext war unglücklich formuliert und das Ziel der Initiative übertrieben. Die Abstimmungskampagne wurde aber auch subtil dazu benutzt, beim Stimmvolk den Eindruck zu verbreiten, Generika seien qualitativ eben doch nicht wirklich auf der Höhe. Ich kenne verschiedene Personen, die die Initiative abgelehnt haben, weil sie nicht mit minderwertigen Medikamenten behandelt werden wollen.

Only the best

Zur gleichen Denkweise gehört die Überlegung, dass teurere Arzneimittel doch notwendigerweise die besseren seien. Das leuchtet doch ein? So darf sich die Patientin oder der Patient zu Recht fragen, weshalb sie oder er als Gegenleistung für die ständig steigenden Krankenkassenprämien nicht die besten Medikamente erhalten sollte. Ich bin letztes Jahr allen Ernstes gefragt worden, ob ich allenfalls für meine Angehörigen oder mich selbst auch Generika einsetzen würde, gewissermassen mit der Vermutung, für die Meinen würde ich – Hand aufs Herz – doch nicht so knauserig sein.

Experten wissen es besser

Täglich erhalten Ärztinnen und Ärzte Gratis-Fachzeitschriften, in denen sich Fachleute aller Disziplinen zu therapeutischen Fragen äussern. Über was berichten diese Fachleute? Vorwiegend über den medizinischen Fortschritt – d.h. im therapeutischen Bereich fast nur über Originalpräparate! Nicht selten waren die Fachleute ja an Studien mit Originalpräparaten beteiligt und konnten sich dabei von den Qualitäten dieser Arzneimittel überzeugen. Da die Ärzteschaft natürlich darauf hört, was der bekannte Gastroenterologe X oder der prominente Psychiater Y sagt, wird die Botschaft «(Neue) Originale sind die besten» kontinuierlich fortgepflanzt. Auf die wichtige Rolle der Liaison zwischen Industrie und Meinungsbildnern habe ich schon wiederholt hingewiesen. Wenn es darum geht, den Absatz der Originalpräparate sicherzustellen, ist diese Liaison von enormer Bedeutung.

Rolle der Spitäler

Das Ansehen unserer Spitäler in den Augen der Laien ist nach wie vor ausgezeichnet. Dass sich die meisten Spitäler nach wie vor weigern, im Spital Generika einzusetzen, ist deshalb im Hinblick auf Sparbemühungen im Medikamentenbereich deletär. Wenn wenigstens beim Spitalaustritt generisch verschrieben würde! Wie meine persönlichen Erfahrungen zeigen, ist aber auch hier nichts zu erhoffen. Die jungen Kolleginnen und Kollegen verlassen sich darauf, dass die im Spital verwendeten Mittel schon die richtigen seien und verschreiben ganz selbstverständlich Originalpräparate. Für ihre Vorgesetzten hat die Überprüfung der Verschreibungen beim Austritt offensichtlich eine der niedrigsten Prioritätsstufen.

Finanzielle Konsequenzen

Wenn es wahr ist, dass sich mit einer konsequenten Verwendung von Generika grosse Summen einsparen liessen, so ist auch wahr, dass diese Summen dann in anderen Kassen fehlen würden. Es lässt sich leicht errechnen, dass die Einnahmeeinbusse bei einer Apotheke schnell einmal in den Bereich über 10'000 Franken pro Jahr käme, wenn etwa ein Viertel aller Medikamente als Generika verschrieben würde. Mit anderen Worten: statt mit ständig steigenden Umsätzen (wie in den letzten Jahren) wäre mit einer Stabilisierung der Einnahmen zu rechnen. Auch selbstdispensierende Arztpraxen und Spitäler müssten mit einem entsprechenden Stopp der Wachstumskurve zurechtkommen. Ich halte es nicht für gut, dass diese Fakten bei der Diskussion über Generika immer diskret verschwiegen werden. Aus meiner Sicht sind sie möglicherweise hauptverantwortlich für den geringen Einsatz von Generika in der Schweiz.

Warum gerade ich?

Es stellt sich doch für alle Fachleute, die im Gesundheitswesen Leistungen erbringen, immer wieder auch die Frage: Warum sollte denn gerade ich dazu beitragen, dass sich die Kosten stabilisieren? Sehr leicht lässt sich argumentieren, dass der individuelle Beitrag, der z.B. durch das Verschreiben von Generika geleistet wird, relativ gering ist, gemessen an der enormen allgemeinen Kostensteigerung im Laufe der letzten Jahrzehnte. Dazu kommt, dass sich – vom Preis abgesehen – eigentlich gar nichts gegen Originalpräparate einwenden lässt. Die Indikationen für Originalpräparate und Generika sind normalerweise dieselben, medizinisch ist das Verschreiben der teureren Präparate einwandfrei. Es gibt zwar den ominösen Artikel 32 im schweizerischen Bundesgesetz über die Krankenversicherung, der besagt, die ärztliche Behandlung müsse «wirksam, zweckmässig und wirtschaftlich» sein. Dieses Prinzip ist jedoch meines Wissens bisher noch nie auf den Entscheid zwischen Original und Generikum angewandt worden.

Wäre es möglich?

Alle wissen es: in vielen Ländern, nicht zuletzt auch in Deutschland, werden weit mehr Generika verschrieben als in der Schweiz. Wenn Generikafirmen – wie z.B. die verschiedenen Novartis-Töchter – florieren, so beruht dies auf der einfachen Tatsache, dass Generika vielerorts, auch jen-

seits des atlantischen Ozeans, en vogue sind. Selbstverständlich ginge das auch in der Schweiz, ohne dass grosse finanzielle Katastrophen über diejenigen hereinbrechen würden, die Medikamente verkaufen. Wie bereits erläutert, helfen gut eingesetzte Generika lediglich mit, die ständige Zunahme der Medikamentenkosten zu bremsen. Es ginge um eine verhältnismässig einfache Massnahme: das Bundesamt für Sozialversicherung müsste den Krankenkassen vorschreiben, für Wirkstoffe, die auch in Form von Generika erhältlich sind, nicht mehr 90%, sondern z.B. höchstens 75% des Preises des Originalpräparates zu vergüten. Generika würden so weiterhin zu 90% entschädigt, da sie ja primär billiger sind. Es lässt sich leicht voraussehen, dass die meisten Versicherten das gleichwertige, aber billigere Generikum vorziehen würden.

Kein politischer Wille

Wie sagt es Morgenstern? Doch wie es kommt so öfter eben ... Ich denke, die Chance, dass die soeben skizzierte (oder eine ähnliche) Lösung realisiert wird, ist klein. Es nützt nicht viel, wenn ich persönlich überzeugt bin, dass wir die Generika brauchen, weil wir *auch* die teuren Originalpräparate brauchen. Es nützt auch nicht viel, wenn Krankenkassenfachleute zum Rezeptieren von Generika aufrufen. Solange der politische Wille nicht da ist, etwas zu ändern, dürfte die aktuelle Situation mehr oder weniger so bleiben, wie sie ist. Mit anderen Worten: Jahr für Jahr werden auch die Medikamente weiterhin zur Kostensteigerung beitragen.

So bildet das etwas absurde Theater um Omeprazol und andere Protonenpumpenhemmer den vorläufig letzten Akt der Schweizer Generika-Story, die sich eigentlich nur als Trauerspiel bezeichnen lässt.

Etzel Gysling

Diese Nummer wurde am 6. August 2003 redaktionell abgeschlossen.

pharma-kritik

Internet-Adresse: <http://www.infomed.org>

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St.Gallen) und Urs A. Meyer (Basel)
Redaktionsteam: Etzel Gysling (Leitung), Urs Peter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Corinne & Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 25 (2003): 96 Franken

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil
Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877, e-mail: infomed@infomed.org
Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil
© 2003 Infomed Wil. All rights reserved.

der im Text erwähnten Arzneimittel*

Amiodaron

A: Sedacoron D: Cordarex und andere

A: Rhinocort, Rhinocortol D: Pulmicort Topinasal

A: Ciproxin D: Ciprobay und andere

A: Apertia, Cipram u.a. D: Cipramil und andere

A: Fludex
D: Diuretal, Inda-Puren,
Natrilix, Sicco

A: Sultanol und andere D: Sultanol und andere

A: Euphyllin und andere D: Euphylong und andere

* Die Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Berücksichtigt wurden in erster Linie Markennamen, die von den Schweizer Namen abweichen.