

COPD: Diagnose in der klinischen Praxis

**Priv.-Doz. Dr. Arschang Valipour,
Oberarzt an der I. Internen Lungenabteilung,
Ludwig-Boltzmann-Institut für chronisch obstruktive
Lungenerkrankungen, Otto-Wagner-Spital, 1140 Wien**

Definition

„Chronic obstructive pulmonary disease - COPD“ ist eine progrediente Erkrankung, die durch eine nicht vollständig reversible Atemflussbehinderung charakterisiert ist. Die Atemflussbehinderung ist das Resultat einer chronisch obstruktiven Bronchitis und einer Destruktion des Lungenparenchyms (Emphysem). Chronische Bronchitis und

Emphysem mit Atemflussbehinderung treten üblicherweise gemeinsam auf. Ursache dieser inflammatorischen und strukturellen Veränderungen der Lunge ist eine chronische Exposition gegenüber inhalativen Noxen, insbesondere Zigarettenrauch. Die Berufsanamnese ist in Bezug auf Schadstoffexposition (z.B. Metaldämpfe, Staub, Nitroverbindungen, Feinstaub) ebenso wichtig wie die Familienanamnese. Weitere Risiko-

faktoren für die Entwicklung der COPD sind in Tabelle 1 angeführt.

Epidemiologie

Die weltweite Prävalenz der COPD wird zwischen 4 und 10 % eingeschätzt. Eine Studie an der Pneumologischen Universitätsklinik in Salzburg untersuchte erstmals die Prävalenz der COPD in einer für Österreich repräsentativen

Tabelle 1: Risikofaktoren für die COPD

Exposition gegenüber inhalativen Noxen, v.a. Zigarettenrauch
Asthma in der Kindheit
Vermindertes Lungenwachstum während der Kindheit
Rezidivierende respiratorische Infekte während der Kindheit
Niedriger beruflicher bzw. sozialer Status

Inhaltsverzeichnis

COPD- Diagnose in der klinischen Praxis

Seite 1–4

Clopidogrel- Generika

Korruptierte klinische Forschung

Seite 5–7

Seite 8

Vorbehaltlich Irrtümer und Druckfehler. Sprachliche Gleichbehandlung: Soweit im folgenden personenbezogene Bezeichnungen nur in männlicher Form angeführt sind, beziehen sie sich auf Frauen und Männer in gleicher Weise.

Population (1). Unter Verwendung von spirometrisch erhobenen Daten stellten die Autoren fest, dass etwa 11 % der untersuchten Population (>40 LJ.) eine behandlungspflichtige COPD (ab Stadium II) aufwiesen. Als besonders hoch wird in dieser Studie die Dunkelziffer von Personen mit einer Atemwegsobstruktion eingeschätzt. Dies wird dadurch erklärt, dass sich Beschwerden wie Atemnot, Husten und Sputum nur langsam mit dem Fortschreiten der Erkrankung entwickeln.

Auf Basis der Salzburger Daten wurde darüber hinaus bis zum Jahr 2020 ein Anstieg der Erkrankten (Stadium I-IV) um 24 % prognostiziert. Steil ansteigend ist auch die Kurve der COPD als Todesursache: Alleine in den USA hat die COPD unter den Todesursachen zwischen 1965 und 1998 um 163 % zugenommen.

Diagnostische Aspekte

Symptome

Obwohl die COPD formal mittels Spirometrie diagnostiziert und quantifiziert wird, erfolgt die Verdachtsdiagnose meist klinisch. Der typische Patient mit COPD ist über 40 Jahre alt und hat mehr als 20 pack-years geraucht (1 pack-year entspricht 20 Zigaretten/Tag über 1 Jahr).

Die typischen Symptome der COPD sind Husten verbunden mit Auswurf und Atemnot. Die Atemnot tritt zunächst nur bei Belastung, im späteren Stadium der Erkrankung jedoch auch

in Ruhe auf. Das Auftreten von Atemnot bedeutet meist eine fortgeschrittene Einschränkung der Lungenfunktion mit einer Einsekundenkapazität (FEV1) unter 70 % des individuellen Sollwertes. Das subjektive Empfinden der Atemnot korreliert jedoch insgesamt schlecht mit objektiven Lungenfunktionsparametern. Eine Objektivierung von Dyspnoe und Lebensqualität ist manchmal schwierig, jedoch zur Feststellung der Effizienz pharmakologischer oder interventioneller Therapiemaßnahmen unerlässlich und als Surrogatparameter in klinischen Studien von großer Bedeutung. Ein einfaches Werkzeug zur Quantifizierung der Dyspnoe stellt der MRC (Medical Research Council)-Fragebogen dar (Tabelle 2).

Das fortgeschrittene Stadium (COPD III° und IV°) der Erkrankung ist meist von Gewichtsverlust, generalisierter Muskelschwäche und klinischen Anzeichen eines Cor pulmonale geprägt. Hämoptysen sind eher selten, können jedoch vor allem während einer akuten Exazerbation auftreten. Andere Ursachen wie Lungenkrebs und Bronchiektasien müssen dann ausgeschlossen werden.

Physikalische Untersuchung

Bei Patienten mit geringer Ausprägung der COPD kann die körperliche Untersuchung unauffällig sein. Bei moderater bis schwerer COPD sind die physikalischen Zeichen bereits spezifischer und sollten daher erkannt werden.

Das vesikuläre Atemgeräusch ist häufig abgeschwächt, die Herztöne sind leiser. Typischerweise kommt es zu

einem verlängerten Expirium und trockenen Rasselgeräuschen (Giemen, Pfeifen und Brummen), vor allem bei forcierter Expiration und in der akuten Exazerbation. Bei Fortschreiten der Erkrankung können die Zeichen der Lungenüberblähung mit tiefstehenden, schlecht verschieblichen Lungenbasen und hypersonorem Klopfeschall festgestellt werden. Klinisch äußert sich die Lungenüberblähung häufig durch einen Fassthorax, der Nutzung auxillärer Atemmuskulatur (v.a. bei akuter Exazerbation) und einem verkürzten Kinn-Jugulum-Abstand. Während akuter entzündlicher Exazerbationen können auch feuchte, fein- bis mittelblasige Rasselgeräusche als Ausdruck der Sekretion in den Bronchien nachgewiesen werden. Eine begleitende pulmonarterielle Hypertension kann durch einen gespaltenen 2. Herzton und ein Systolikum im 4. ICR parasternal links suspekt werden. Zudem weisen periphere Ödeme, ein positiver Venenpuls sowie eine Hepatomegalie auf ein dekompensiertes Rechtsherzversagen (Cor pulmonale) hin.

Lungenfunktion

Die Diagnose der COPD basiert auf dem Nachweis einer Atemflussbehinderung mittels Spirometrie. Die Spirometrie mit der Messung der forcierten Vitalkapazität (FVC) und der Einsekundenkapazität (FEV1) stellen die Basis der objektiven Darstellung der Atemflusobstruktion dar. Der Vergleich des Messwertes mit dem Sollwert bildet die Grundlage für die Beurteilung. In Österreich gelten die von der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie definierten Sollwertbestimmungen, wobei sich diese auf Mes-

Tabelle 2: Medical Research Council Fragebogen

0	nie Atemnot, außer bei maximaler körperlicher Anstrengung
1	Atemnot bei Anstrengung in der Ebene, Stiegen steigen oder leichter Steigung
2	Atemnot bei normalem Gehtempo (altersentsprechend) oder häufigere Atempausen
3	Atemnot bei geringer Belastung (z.B. Gehen nach 100 m in der Ebene oder nach wenigen Minuten, beim An- und Auskleiden ...)
4	Atemnot in Ruhe, kann das Haus nicht verlassen

Tabelle 3: Beurteilung des Schweregrades der COPD nach Lungenfunktionseinschränkung (GOLD-Kriterien)

Stadium:	Kenngrößen:
I: Leicht	FEV1/FVC < 70 % FEV1 > 80 % des Sollwertes
II: Mittelgradig	FEV1/FVC < 70 % 50 % < FEV1 < 80 % des Sollwertes
III: Schwer	FEV1/FVC < 70 % 30 % < FEV1 < 50 % des Sollwertes
IV: Sehr schwer	FEV1/FVC < 70 % FEV1 < 30 % des Sollwertes

sungen von über 20.000 Probanden aller Altersgruppen stützen. Somit sind für den FEV1 nationale Normalwerte bezogen auf Alter, Größe und Geschlecht verfügbar. Die Messung des FEV1 ist zudem entscheidend den Schweregrad der Erkrankung zu definieren. Sie ist auch in der Lage, die Prognose des Patienten abzuschätzen, und eignet sich in Longitudinaluntersuchungen die Progression der Erkrankung zu dokumentieren.

Gemäß der globalen Initiative für Chronisch Obstruktive Lungenerkrankungen (GOLD) definieren wir heute 4 Schweregrade der COPD (Tabelle 3). Diese Schweregrade haben wesentliche Implikationen auf die einzuschlagende Therapie. Eine Atemflussbehinderung wird dann diagnostiziert, wenn das (postbronchodilatorische) Verhältnis zwischen FEV1 und FVC unter 70 % fällt. Cave, bei jüngeren Patienten mit COPD (<55 LJ.) kann bereits eine FEV1/FVC - Ratio < 80 % pathologisch sein (lower limit of normal Ratio). Der Schweregrad der COPD wird anhand des FEV1 im Verhältnis zum individuellen Sollwert beurteilt.

Verschiedene andere Indizes (maximaler expiratorischer Fluss bei 75 %, 50 % und 25 % der Vitalkapazität; MEF 75 %, MEF 50 %, MEF 25 %) können während einer spirometrischen Untersuchung ebenfalls erhoben werden. Die Messung dieser Parameter ist allerdings von geringerer Bedeutung. Auch die Messung des expiratorischen Peak-

flows ist für die Erstdiagnose nicht zu empfehlen.

Die Ganzkörperplethysmographie dient zur Messung des intrathorakalen Gasvolumens, aus welchem sich gemeinsam mit der Vitalkapazität das Residualvolumen und die totale Lungenkapazität errechnen lassen. Das Residualvolumen und die totale Lungenkapazität sind bei fortgeschrittener COPD erhöht, während die Vitalkapazität vermindert ist. Diese Befundkonstellation repräsentiert das typische Bild der überblähten Lungen mit einem erhöhten Anteil an „gefangener Luft“ (Air trapping).

Arterielle Blutgasanalyse

Bei milden Formen der COPD können PaO₂ und PaCO₂ normal sein. Bei Fortschreiten der Erkrankung findet man häufig eine Hypoxämie als Ausdruck einer Diffusionsstörung. Die Hypoxämie tritt zunächst lediglich bei Belastung, in weiterer Folge auch im Schlaf und in Ruhe auf (respiratorische Partialinsuffizienz; paO₂ < 60 mm Hg). Eine Hyperkapnie findet sich meist erst bei fortgeschrittener COPD (und häufig bei adipösen Patienten) als Ausdruck einer alveolären Hypoventilation. Hypoxämie und Hyperkapnie verschlechtern sich üblicherweise während einer akuten Exazerbation. Die Durchführung einer arteriellen Blutgasanalyse ist erforderlich um das Ausmaß der Hypoxämie zu quantifizieren und dient zur Titration einer ggf. erforderlichen Langzeitsauerstofftherapie.

Belastungsuntersuchungen

Der „6-Minuten-Gehtest“ wird in zunehmendem Maße als reproduzierbarer Belastungstest in klinischen Studien angewandt. Dabei handelt es sich um jene Distanz, die ein Patient mit COPD in der Ebene in sechs Minuten zurücklegen kann. In jüngster Zeit konnte zudem gezeigt werden, dass dieser Test auch bei der COPD prognostisch wertvolle Informationen liefert. Zusätzliche Messungen des O₂-Verbrauches und der Totraumventilation mittels Spiroergometrie eignen sich ebenfalls zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit und des Gasaustausches der Lunge während Belastung, sind aber in ihrer Durchführung aufwendiger und werden daher vor allem zur Differentialdiagnose unklarer Dyspnoe (z.B. bei gutachterlicher Tätigkeit) durchgeführt.

Bildgebung

Abgeplattete Zwerchfelle mit Vergrößerung des retrosternalen Luftraumes, Rarifizierung der pulmonalen Gefäßstrukturen, verbunden mit einer erhöhten Strahlendurchlässigkeit der Lungen, sind charakteristische nativradiologische Zeichen eines Lungenemphysems. Zudem können zentral prominente Pulmonalgefäße einen indirekten Hinweis für eine pulmonalarterielle Hypertension darstellen. Es muss jedoch angemerkt werden, dass die diagnostische Sensitivität vor allem bei milderer Erkrankungsformen sehr niedrig ist. Neue bildgebende Verfahren, wie die hochauflösende Computertomographie des Tho-

rax, ermöglichen eine Quantifizierung des Emphysems bzw. die Lokalisation der davon am stärksten betroffenen Lungenabschnitte. Solche Methoden sind insbesondere vor operativen Eingriffen (z.B. Lungen-Volumen-Reduktion oder Resektion von Bullae) notwendig. Zudem können Bronchiektasien exakt dargestellt werden.

Kardiale Funktionsprüfung

Eine Abweichung der anatomischen Herzachse nach rechts, ein inkompletter Rechtsschenkelblock, ein P-Pulmonale sowie uncharakteristische ST-Veränderungen in den Ableitungen V1-V3 stellen Hinweise für eine Rechtsherzbelastung im EKG dar. Die Sensitivität und Spezifität dieser EKG-Veränderungen ist jedoch sehr gering. Die Echokardiographie ist die beste nicht invasive Methode, um einen erhöhten Pulmonalarteriendruck abschätzen zu können. Voraussetzung für eine adäquate Messung ist allerdings das Bestehen einer Trikuspidalinsuffizienz, die in Abhängigkeit vom Schweregrad der Grundkrankheit und der pulmonalarteriellen Hypertension auftritt. Mit dieser Methode kann bei der Mehrheit der Patienten ein erhöhter Druck im kleinen Kreislauf mit COPD festgestellt werden.

Zytologische und mikrobiologische Sputumuntersuchung

Bei stabiler COPD ist das Sputum mukös und zytologisch von Makrophagen

dominiert. Während einer akuten Exazerbation wird das Sputum üblicherweise purulent, wobei dann neutrophile Granulozyten dominieren. Eine Dominanz von Eosinophilen ist für ein Asthma bronchiale hinweisend. Die am meisten festgestellten pathogenen Keime während der akuten Exazerbation sind *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* oder *Moraxella katarhalis*. Bei fortgeschrittenen Stadien der COPD kommt es zu einer Zunahme gram-negativer Keime wie *Pseudomonas aeruginosa* und Enterobakterien. Das Anlegen von Sputumkulturen oder Gram-Färbungen ist im Routinebetrieb jedoch nur selten notwendig. Lediglich bei häufigen akuten Exazerbationen oder bei nachgewiesenen Bronchiektasien sollte eine spezifische Keimidentifikation angestrebt werden.

Komorbiditäten

In den letzten Jahren konnten eine Vielzahl klinischer sowie epidemiologischer Studien die hohe Prävalenz metabolischer und kardiovaskulärer Erkrankungen, wie z.B. Diabetes mellitus, Hypertonie, koronare Herzerkrankung, und/oder Herzinsuffizienz, bei Patienten mit COPD belegen. Darüber hinaus findet sich bei vielen Patienten eine Osteoporose. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind mannigfaltig und trotz intensivster Forschung noch nicht vollständig geklärt. Während es sich auf den ersten Blick nur um eine Komorbidität mit gleichen bzw. ähnlichen Risi-

kofaktoren handelt, so erscheint neuen Erkenntnissen zufolge eine wechselseitige Krankheitsbeeinflussung durchaus möglich. Für die Praxis bedeutet das, dass jeder COPD Patient auch für jene oben genannten Risikofaktoren stratifiziert werden muss und schließlich auch die therapeutischen Maßnahmen adaptiert werden müssen.

Alpha-1-Antitrypsin-Test

Jüngere Patienten oder jene, die weniger geraucht haben und klinische Zeichen einer COPD aufweisen, sollten auf Alpha-1-Antitrypsinmangel bzw. Asthma bronchiale näher untersucht werden. Der Alpha-1-Antitrypsin-Mangel ist eine Erbkrankheit mit autosomal-rezessivem Erbgang. Der Mangel beruht auf einem Gendefekt und verursacht Störungen in der Lunge (Lungenemphysem) und der Leber (Leberzirrhose). Bei jungen Patienten (< 40 LJ.) mit Lungenemphysem sollte daher eine Serum-Bestimmung von Alpha-1-Antitrypsin (Alpha-1 Proteinasen Inhibitor) zum Ausschluss eines Mangelsyndroms durchgeführt werden. Der Nachweis eines Alpha-1-Antitrypsin-Mangels sollte, bei entsprechender Anamnese und Klinik, durch eine Genotypisierung bestätigt werden.

Literatur:

1 Schirmer L et al. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest* 2007 Jan;131(1):29-36.

In der nächsten Ausgabe der Vertragspartnerinformation informieren wir über die Therapie der COPD.

Clopidogrel-Generika



Seit einiger Zeit sind in Österreich und der EU mehrere Generika mit dem Wirkstoff Clopidogrel zugelassen. Aufgrund des Vorliegens unterschiedlicher Wirkstoff-Salze und unterschiedlicher Indikationen wurden Zweifel an der Gleichwertigkeit dieser Präparate geäußert. Das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/AGES PharmMed musste sich daher mit dieser Thematik beschäftigen. Es kann davon ausgegangen werden, dass Clopidogrel-Generika prinzipiell mit dem Originator hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit vergleichbar sind.

AGES

Arzneimittel mit dem Wirkstoff Clopidogrel haben in der Vorbeugung atherosclerotischer Ereignisse einen bedeutenden Stellenwert. Seit kurzer Zeit sind nun in Ergänzung zum Originalprodukt Plavix® auch in Österreich Generika mit diesem Wirkstoff erhältlich. Einzelne Stellen, unter anderem die Österreichische Kardiologische Gesellschaft (ÖKG) haben die Wirksamkeit und Sicherheit der neu auf den Markt gekommenen Generika angezweifelt [1].

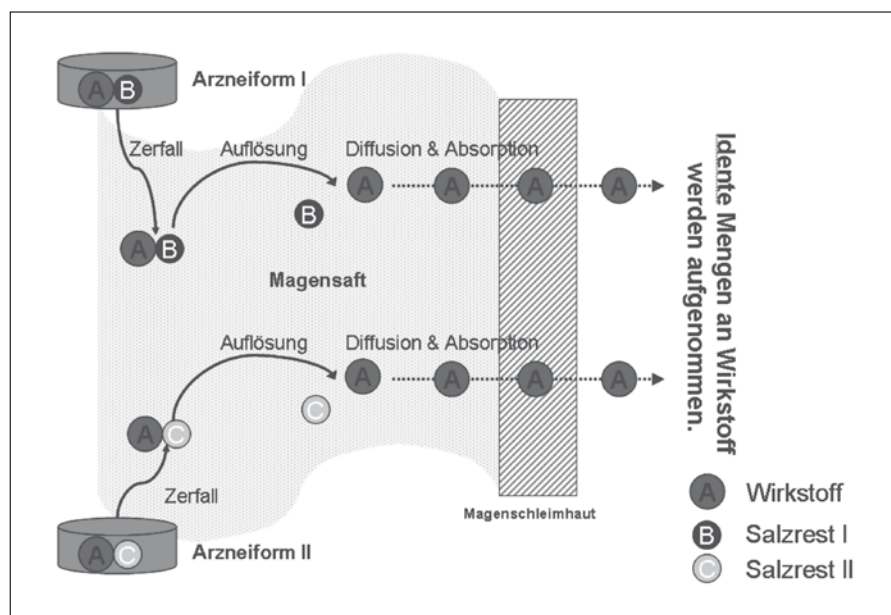
Es handelt sich bei den generischen Präparaten um Produkte mit teilweise unterschiedlichen Clopidogrel-Salzen. Während der Originator, aber auch einige der Generika, Clopidogrelhydrogensulfat als Wirkstoff enthalten, sind auch weitere Generika mit den Salzen Clopidogrelhydrochlorid, Clopidogrelbesilat sowie mit freier Clopidogrelbase zugelassen. Aufgrund dieser unterschiedlichen Salze wurde mitunter die Vermutung angestellt, dass verschiedene Clopidogrel-Salze unterschiedlich an ihrem Zielrezeptor wirken.

Unterschiedliche Salzformen von Clopidogrel haben auf die pharmakodynamische Wirkung jedoch keinen Einfluss. Dies ist dadurch bedingt, dass die Salze bereits im Magen-Darm-Trakt, also noch vor der Resorption des Wirkstoffes in den Blutkreislauf, dissoziieren. Grundsätzlich werden manche Wirkstoffe bei ihrer Herstellung vor allem deswegen als Salze gebildet, um ihre Löslichkeit in wässrigen Lösungen und somit im Magen-Darm-Trakt zu erhöhen. Die unterschiedlichen Salze kön-

nen dadurch zwar zu einer theoretischen Änderung der Pharmakokinetik führen, da die Wirkmoleküle nach Resorption jedoch in identer Form vorliegen gibt es keinen Unterschied hinsichtlich ihrer Pharmakodynamik. Um das Vorhandensein relevanter pharmakokinetischer Änderungen der unterschiedlichen Clopidogrel-Salze auszuschließen, wurden bei allen Produkten entsprechende Bioäquivalenzstudien durchgeführt. Hier wird jeweils die AUC (Fläche unter der Kurve, *Area under the Curve*) und Cmax (maximale Plasmakonzentration) des im Blut vorhandenen Wirkstoffmoleküls gemessen, das - unabhängig aus welcher Salzform es freigesetzt wurde - wohlge-merkt natürlich ein und dasselbe war. Aus pharmakologischer Sicht besteht,

sofern eine vergleichbare Pharmakokinetik der einzelnen, unterschiedlichen Clopidogrel-Salze durch adäquate Bioäquivalenzstudien nachgewiesen wurde, eine idente Wirkung und Sicherheit dieser Salze.

Die im Zusammenhang mit der oben erwähnten Diskussion mancherorts geforderten, zusätzlichen klinischen Studien als Beleg für die Wirksamkeit und Bedingung für eine Zulassung von Clopidogrel-Generika machen somit wenig Sinn und werden international in keinem Land als Zulassungsbedingung gefordert. Dennoch lassen sich auch diese Studien, also Studien mit einem pharmakodynamischen Ansatz zur Untermauerung des Bioäquivalenzkonzeptes



Resorption eines Wirkstoffes nach Verabreichung unterschiedlicher Salzformen

finden[2,3]. Die darin enthaltenen Ergebnisse hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Thrombozytenhemmung durch unterschiedliche Clopidogrel-Salze zeigen ebenfalls, dass bei einer vergleichbaren Pharmakokinetik von unterschiedlichen Salzen eine vergleichbare Pharmakodynamik gegeben ist.

Die europäische Expertengruppe für Pharmakokinetik (PK-expert group) der *Efficacy Working Party* der europäischen Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency*, EMA) hat sich ihrerseits eingehend mit diesem Thema befasst und dabei die Testbedingungen für clopidogrelhaltige Generika mit unterschiedlichen Salzen festgelegt. Sind diese Bedingungen, wie in den vorliegenden Fällen, wo eine Zulassung erteilt wurde, erfüllt, ist es auch aus Sicht der EMA gerechtfertigt von gleicher Wirksamkeit und Sicherheit der zugelassenen Generika wie bei dem Originalprodukt auszugehen.

Geringe Abweichungen der Plasmaspiegel von Clopidogrel, wie sie in Bioäquivalenzstudien gemessen und für eine Zulassung akzeptiert werden, sind auch im Falle von Clopidogrel akzeptabel und vernachlässigbar, zumal man sich die beträchtliche Plasmaspiegelschwankungsbreite von Clopidogrel im Zusammenhang mit Nahrungsaufnahme ansieht. Clopidogrel das über eine recht komplexe Pharmakokinetik und einen bemerkenswerten Metabolismus verfügt ist ein Pro-Drug, das erst durch Metabolisierungsschritte im Körper zum eigentlich aktiven Thiol-Metaboliten umgewandelt wird. Bevor es dazu kommt, wird jedoch bereits ein Großteil des Pro-Drugs im Magen in seinen inaktiven Carboxy-Metaboliten umgewandelt. Dadurch steht nach Magenpassage nur eine begrenzte Menge der Parent-Substanz zur Bildung des aktiven Metaboliten zur Verfügung.

Wird jedoch durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme und dem verbundenen Anstieg des PH-Wertes im Magen die Freisetzung von Clopidogrel, das sich vor allem im sauren Milieu löst, verzögert, wird dadurch im Magen nun weniger des inaktiven Carboxy-Metabolit gebildet und es kommt im Gegenzug zu einer verstärkten Bildung des aktiven

Thiol-Metaboliten. In diesbezüglichen Untersuchungen, die von der PK-Expert Group der EMA ausgewertet wurden, konnten dabei Schwankungen von 500 bis 600 Prozent der AUC der Parent-Substanz nachgewiesen werden. Nachdem laut Fachinformation die Einnahme von Clopidogrel jedoch mit oder ohne Nahrungsaufnahme erfolgen darf, sind solche Schwankungen im klinischen Alltag Realität, trotzdem wurde in diesem Zusammenhang noch über keine Probleme berichtet.

Auch ein weiterer Faktor für große Schwankungen ist bekannt, nämlich die genetischen Unterschiede der Enzymausstattung von CYP2C19 die bei bis zu 20 Prozent der Patienten zu starken Schwankungen des aktiven Metaboliten führen können. Im Gegensatz dazu müssen Abweichung der AUC von nur einigen, wenigen Prozent, wie sie bei Generika vorkommen können, als untergeordnet und klinisch irrelevant bezeichnet werden.

Auch im österreichischen Arzneimittelgesetz §10 Abs. 1 ist festgehalten, dass der Antragsteller nicht verpflichtet ist, die Ergebnisse von nichtklinischen Versuchen und klinischen Prüfungen vorzulegen, wenn er belegen kann, dass es sich bei dem Arzneimittel um ein Generikum handelt und wenn die Bioäquivalenz erfolgreich nachgewiesen wurde [4]. Weiters hält die europäische Richtlinie 2001/83/EG sowie die EU-Guideline zur Untersuchung von Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz fest, dass unterschiedliche Salze als ein und derselbe Wirkstoff gelten [5,6]. Aus regulatorischer Sicht betrachtet heißt das, dass nur wenn die Bioäquivalenzuntersuchungen positiv abgeschlossen sind und dadurch ein unterschiedliches pharmakokinetisches Verhalten der einzelnen clopidogrelhaltigen Produkte bzw. deren Salze mit Sicherheit ausgeschlossen wurde, eine Zulassung im Hinblick auf gleiche Wirksamkeit und Sicherheit möglich ist [7]. Dies war bei allen in Österreich positiv zugelassenen Clopidogrel-Generika der Fall. Die mancherorts geäußerten Zweifel, ob unterschiedliche Clopidogrel-Salze eine unterschiedliche pharmakodynamische Wirkung hätten, halten daher weder einer pharmakolo-

gischen noch einer regulatorischen Betrachtung Stand.

Unterschiedliche Indikationen

Ein weiteres „Problem“ gab es mit Clopidogrel-Generika hinsichtlich der teilweise unterschiedlichen Indikationen zu klären: Aus patentrechtlichen Gründen ist in der EU die unglückliche Situation entstanden, dass es zwei offizielle Varianten der Fachinformation gibt. Es gibt eine Variante inklusive der Indikation akutes Koronarsyndrom und eine ohne. Aus Sicht des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen kann ein Off-Label Use der Generika natürlich nicht empfohlen werden. Die derzeit vorliegenden Textunterschiede sind jedoch nicht durch unterschiedliche Wirksamkeit oder Sicherheit bedingt [8].

Unterschiede in den Indikationen der Generika können auf zweierlei Weise auftreten:

- Einerseits wie in der Mitteilung der Europäischen Kommission C98/2016 erläutert, dadurch, dass EU-Anträge auf gegenseitige generische Zulassung in Mitgliedstaaten durchgeführt werden, in denen die Indikationen des Originalarzneimittels nicht länderübergreifend harmonisiert sind. In diesem Fall müssen alle Indikationen des Generikums auch in der Fachinformation des Originalpräparates des zuständigen Referenzlandes enthalten sein, wobei die Fachinformation des Originalpräparates zumindest in einigen Mitgliedstaaten, also in Nicht-Referenzländern, auch weitere Indikationen enthalten kann.
- Andererseits müssen bzw. dürfen nach §15 Abs. 5 AMG jene Indikationen des Originators, die sich auf Anwendungsgebiete beziehen, die zum Zeitpunkt des In-Verkehr-Bringens eines Generikums noch unter den Patentschutz fallen, bei einem Generika nicht enthalten sein. Bei Clopidogrel Generika ist letzteres der Fall gewesen und erklärt die unterschiedlichen Indikationen.

Dennoch kann im Umkehrschluss nicht automatisch von fehlender bzw. ver-

minderter Sicherheit oder Wirksamkeit dieser besagten Indikation ausgegangen werden. Im Vergleich sehen die zwei Versionen der Fachinformation hinsichtlich ihrer Indikationen folgendermaßen aus:

Einzelmeinungen und nicht überprüften Fallberichten beruht: Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen finden hingegen keine Evidenz, dass Originatoren überlegen sind [9]. Auch die einzuhaltenden Grenzwerte im Rah-

Referenzen:

1. Stellungnahme der Österr. Kardiologischen Gesellschaft (ÖKG) zu Clopidogrel-Generika, <http://kardiologie-gefasesmedizin.universimed.com/artikel/stellungnahme-der-%C3%B6sterr-kardiologischen-gesellschaft-%C3%B6kg-zu-clo>
2. Kim SD Kwang W, Lee HW, Park DJ et al., Bioequivalence and tolerability of two clopidogrel salt preparations,

Variante 1 (alle Indikationen eingeblendet):

Clopidogrel ist bei Erwachsenen indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei:

- Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tagen bis 35 Tage zurückliegend), mit ischämischem Schlaganfall (sieben Tage bis sechs Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit.
- Patienten mit akutem Koronarsyndrom:
 - Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Stecken-Hebung (instabile Angina pectoris oder Non-Q-wave Myokardinfarkt), einschließlich Patienten, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS).
 - Myokardinfarkt mit ST-Stecken-Hebung, in Kombination mit ASS bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie in Frage kommt.

Variante 2 (Indikationen aus Patentschutzgründen teilweise ausgeblendet):

Clopidogrel ist bei Erwachsenen indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei:

- Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis 35 Tage zurückliegend), mit ischämischem Schlaganfall (sieben Tage bis sechs Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit.

Qualität der Herstellung

Auch hinsichtlich der Qualität der Herstellung von Clopidogrel Generika gelten dieselben strengen Regeln z.B. Gute Herstellungspraxis (*Good Manufacturing Practice*, GMP) wie für alle anderen Arzneimittel. Dennoch kann es bei jedem Arzneimittel, egal ob Originalprodukt oder Generikum, vereinzelt zu Qualitätsmängeln einzelner Chargen kommen. Die Qualität aller am Markt befindlichen Arzneimittel wird vom Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen streng überwacht, wodurch sichergestellt ist, dass sich ausschließlich hochwertige Arzneimittel im Handel befinden.

Die oft zitierte „Minderwertigkeit“ von Generika gehört dabei sowohl aus Wirksamkeits- und Sicherheits- als auch Qualitätssicht zumeist in das Reich der nicht evidenz-basierten „*Eminence Based Medicine*“, die vorwiegend auf

men der Bioäquivalenzstudie führen dazu, dass Plasmaspiegel von Generika und Originatoren um durchschnittlich lediglich ca zwei bis vier Prozent abweichen, was klinisch gesehen vernachlässigbar ist [10, 11].

Das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/AGES PharmMed hält fest, dass Bioäquivalenzstudien eine weltweit anerkannte und von allen Arzneimittel-Zulassungsbehörden wissenschaftlich akzeptierte Untersuchungsmethode zum Nachweis der Gleichwertigkeit zwischen Originatoren und Generika sind. Die wissenschaftlich-pharmakologische Grundannahme, dass im Wesentlichen gleichartige Verläufe der Blutplasma-spiegel gleiche Konzentrationen am Wirkort widerspiegeln und einen im Wesentlichen gleichen Effekt von Wirksamkeit und Sicherheit gewährleisten, hat auch im Falle von Clopidogrel Generika - auch bei unterschiedlichen Salzen - Gültigkeit.

- besylate and bisulfate: A randomized, open-label, crossover study in healthy Korean male subjects, *Clin Ther* 2009; 31(4), 798-803
3. Neubauer H, Krüger JC, Lask S, Endres HG et al. Comparing the antiplatelet effect of clopidogrel hydrogensulfate and clopidogrel besylate: a crossover study. *Clin Res Cardiol* 2009; 98(9):533-540.
 4. Österreichisches Arzneimittelgesetz (AMG), §10; http://www.basg.at/uploads/media/Arzneimittelgesetz_04.pdf
 5. EU-Richtlinie, dir.2001/83/EC, http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_cons/dir2001_83_cons_20081230_de.pdf
 6. EMA: CPMP/EWP/QWP/1401/98, Note for Guidance on the Investigation on Bioavailability and Bioequivalence, <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/qwp/140198en.pdf>
 7. Tschabitscher D, Platzer P, Baumgärtel C, Müllner M. Generika - Qualität, Wirksamkeit und Austauschbarkeit. *Wien Klin Wochenschr* 2008;120:63-69
 8. Stellungnahme des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen zu Clopidogrel Generika, 26.03.2010, http://www.basg.at/uploads/media/100325_Stellungnahme_Clopidogrel_Generika_1.pdf, http://www.basg.at/uploads/media/100325_Stellungnahme_Clopidogrel_Generika_2.pdf
 9. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, Stedman SR et al. Clinical Equivalence of Generic and Brand-Name Drugs Used in Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:2514-2526
 10. American Medical Association, Featured Report: Generic Drugs (A-02), June 2002 AMA Annual Meeting, <http://www.ama-assn.org/ama/pub/upload/mm/443/csaa-02.pdf>
 11. Henney JE. Review of Generic Bioequivalence Studies From the Food and Drug Administration. *JAMA* 1999; 282:1995

Informationen zum Autor:

Dr. Christoph Baumgärtel, AGES PharmMed, Institut Zulassung & Lifecycle Management, Leiter Abteilung Medizinisch-Klinische Begutachtung, Experte in der Pharmacokinetic-Expert Group and Safety Working Party der EMEA.
E-Mail: christoph.baumgaertel@ages.at

Korrumpierte klinische Forschung?

In einem Editorial des Lancet (1) wird auf ein Problem in der pharmazeutischen Industrie hingewiesen, das am Beispiel von Rosiglitazon einen vorläufigen Höhepunkt gefunden hat. Wir geben den Inhalt in gestrafter Form wider:

Die Geschichte von Rosiglitazon handelt laut einem Bericht des Finanzausschusses des US-Senats (2) von Tod, Gier und Korruption. Laut deren Ermittlungen weisen die Daten zu Rosiglitazon bereits ab 2004 auf eine erhöhte kardiovaskuläre Ereignisrate hin, aber der betroffene Hersteller GlaxoSmith-Kline (GSK) schüchtern Forscher ein und manipulierte die wissenschaftlichen Daten für den eigenen wirtschaftlichen Vorteil. RECORD, eine der wesentlichen Studien zu Rosiglitazon, wurde im Lancet 2009 veröffentlicht. Im Untersuchungsbericht wird aufgezeigt, dass GSK die Studiendaten vorzeitig entblendet und so Zugang zum Studienergebnis erhalten hat. GSK argumentiert dies mit Sicherheitsüberprüfungen und streicht heraus, dass das Medikament noch immer eine Zulassung der FDA hat. Ergänzt wird der Bericht des Untersuchungsausschusses von Kopien

indiskreter E-Mails eines Reviewers an GSK und firmeninterner Korrespondenz, die eher als Stoffsammlung eines Kriminalromans denn an wissenschaftliche Forschung zu sehen ist.

Die Ergebnisse und Auswirkungen des Untersuchungsausschusses verdienen aus mehreren Gründen Aufmerksamkeit. Erstens schaden solche Resultate all jenen, die in klinische Studien involviert sind und erschweren möglicherweise die Durchführung künftiger Studien und deren ethische Anerkennung. Zweitens wird die Zuversicht in die klinische Forschung gefährdet, weil aus deren Erkenntnissen Therapierichtlinien generiert werden, aus denen die Patienten einen Zusatznutzen ziehen. Drittens wird das Vertrauen zwischen Arzt und Patient, Forscher und Teilnehmer oder Autor und Herausgeber untergraben, wenn die Grundsätze, auf denen wissenschaftliche Forschung aufbaut, mit solch salopper Verachtung behandelt werden. Die einzigen Gewinner sind jene, die eine umsatzorientierte, auf anekdotischen Fallberichten basierende Medizin propagieren, ohne auf Wirksamkeit, Sicherheit und Kosten zu achten.

All jene, die Gesundheitsbetreuung brauchen, erhalten oder bezahlen, wollen verlässliche Forschungsergebnisse und die Bestätigung, dass medizinische Forschung glaubwürdig ist. Dazu dürfen neue wissenschaftliche Erkenntnisse weder unterdrückt werden noch deren Kommunikation verzögert werden.

Das Lancet hat seit 1997 bereits mehrere Initiativen zur Qualitäts-, Berichts- und Transparenzverbesserung in der medizinisch-wissenschaftlichen Forschung gesetzt. Ein weiteres Projekt zur Standardisierung und Qualitätsverbesserung klinischer Studien ist derzeit in Arbeit. Dies soll es noch schwerer machen, Studienergebnisse zu „korrigieren“ oder deren Veröffentlichung zu unterdrücken.

Auf Anfrage der Redaktion bei der österreichischen Niederlassung von GSK wurde bis Redaktionsschluss am 18. Mai 2010 keine Stellungnahme zum Lancet-Editorial abgegeben.

1 Strengthening the credibility of clinical research
Lancet. 2010 Apr 10;375(9722):1225
<http://download.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140673610605235.pdf> (Zugriff am 19.4.2010)
2 STAFF REPORT ON GLAXOSMITHKLINE AND THE DIABETES DRUG AVANDIA
<http://finance.senate.gov/download/?id=6ebe979f-6376-4d01-aa90-14483696fe54> (Zugriff am 19.4.2010)

www.kgkk.at

Für weitere Informationen wenden Sie sich bitte an:

Dr. Christian Sturm

Gesundheitsökonomie



**KÄRNTNER
GEBIETSKRANKENKASSE**

A-9021 Klagenfurt, Kempfstraße 8
Tel.: 050 5855-4890, Fax: 050 5855-4840
E-Mail: christian.sturm@kgkk.at