



Aktueller Stand der Therapie nach der Transplantation

Eine Fachinformation des BGV

Bundesverband für
Gesundheitsinformation
und Verbraucherschutz
– Info Gesundheit e.V.





Aktueller Stand der Transplantationsmedizin

Im Rahmen der Kampagne des Bundesverbandes für Gesundheitsinformation und Verbraucherschutz – Info Gesundheit e.V. (BGV) zur Organtransplantation soll dieser Sonderdruck Fachleuten wie interessierten Laien einen Überblick über den aktuellen Stand der Transplantationsmedizin geben.

Entwicklung der Transplantation



Organtransplantationen sind heutzutage dank des medizinischen Fortschritts in Technik, Organisation und medikamentöser Therapie ein etabliertes Behandlungsverfahren. Jedes Jahr erhalten Tausende von Patienten, bei denen die Funktion eines lebenswichtigen Organs auszufallen droht oder sogar bereits ausgefallen ist, mit einem neuen Organ eine neue Lebensperspektive (siehe Abb. 1).

Zu verdanken sind die Erfolge in der Transplantationsmedizin und insbesondere die guten Langzeitprognosen für transplantierte Patienten (siehe Abb. 2) in erster Linie der Entdeckung immunsuppressiver Substanzen. In den 20er und 30er Jahren hatte es noch so ausgesehen, als ob trotz immer ausgefeilterer Operationstechniken alle Versuche, das Leben des transplantierten Patienten zu retten, scheitern sollten. Erst die Erkenntnisse über die Funktionsweise des Immunsystems brachten die entscheidende Wende in der Transplantationsmedizin: Man erkannte, wie wichtig es ist, eine möglichst große Übereinstimmung der Gewebemerkmale zwischen Spender und Empfänger zu finden. So gelang 1954 in Boston schließlich die erste erfolgreiche Nierentransplantation bei einem eineiigen Zwillingsspaar. Gleichzeitig versuchte man

Mittel zu entwickeln, die die Immunreaktion gegen das Transplantat unterdrücken könnten. Der Einsatz des immunsuppressiven Medikaments Azathioprin Anfang der 60er Jahre brachte schließlich erste Langzeiterfolge. Nach erfolgreicher Nierentransplantation gelangen nun bald auch Transplantationen anderer Organe wie Lunge, Pankreas, Leber und 1967 die wohl spektakulärste Transplantation eines Herzens durch den Chirurgen Christiaan Barnard.

Den Durchbruch im Bereich der Immunsuppressiva erzielte man aber erst in den 70er Jahren mit dem Wirkstoff Ciclosporin. Dank Ciclosporin, das wesentlich gezielter Abstoßungsreaktionen verhindern kann und zudem deutlich weniger unerwünschte Nebenwirkungen hat, stiegen die 1-Jahresfunktionsraten der transplantierten Organe sensationell an. Lag die Zahl beispielsweise für Nierentransplante vor Entdeckung von Ciclosporin noch bei etwa 50 Prozent, so erreichte man mit seiner Einführung bald über 80 Prozent. Heute liegt die Zahl bei optimaler Gewebeübereinstimmung bei über 88 Prozent. Ohne Ciclosporin wären das hohe Niveau der Transplantationsmedizin und die hervorragenden Erfolgsquoten undenkbar.

	2000	2001
Niere	2.219	2.346
davon Lebendspende*	346	382
Herz	418	409
Leber	780	757
davon Lebendspende*	90	95
Lunge	158	139
Pankreas	244	212
gesamt	3.819	3.863

Quelle: Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO)
* Angaben Eurotransplant

Abb. 1 Durchgeführte Transplantationen in Deutschland in den Jahren 2000 und 2001

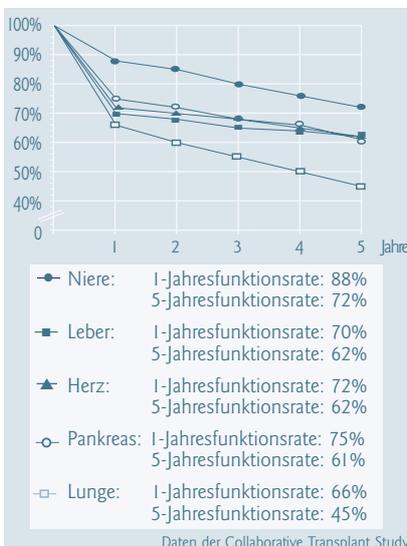


Abb. 2 Funktionsraten transplantierter Organe



Immunsuppressiva

Die lebenslange Immunsuppression ist zur Unterdrückung von Abstoßungsreaktionen und zum Erhalt der Funktionsfähigkeit des Transplantats unbedingt erforderlich.



Abstoßungsreaktionen

Abstoßungsreaktionen beruhen auf einer Immunreaktion gegen körperfremde Antigene des Transplantats. Vereinfacht dargestellt läuft die Immunreaktion wie folgt ab: Die T-Zellen besitzen auf ihrer Zelloberfläche antigenspezifische Rezeptoren. Darüber können sie Antigene, die ihnen – gekoppelt an so genannte HLA-Proteine (Human Leukocyte Antigen, HLA-Antigene) der Spenderzelle – präsentiert werden, erkennen und binden. Die T-Zelle ist damit aktiviert, schüttet Botenstoffe aus, die wiederum andere Zellen dazu anregen, die körperfremden Zellen abzustößen oder zu zerstören.

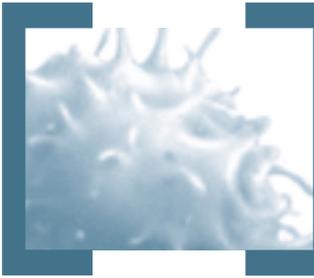
Will man in diese Immunreaktion eingreifen, muss man sich den Mechanismus, der zur Aktivierung der T-Zelle führt, genauer ansehen. Für die Immunsuppression interessant sind vor allem drei Steuerungssignale (siehe Grafik Seite 4/5): Durch die Antigenerkennung über den T-Zell-Rezeptor wird der Calcineurin/

Calmodulin-Komplex stimuliert (Signal 1) und die Expression von spezifischen Transkriptionsfaktoren induziert. Diese bewirken u. a. die Synthese T-Zell-stimulatorischer Zytokine. Das wichtigste T-Zell-aktivierende Zytokin ist Interleukin-2 (IL-2). Damit diese Synthese ungestört ablaufen kann, ist die gleichzeitige Interaktion mit einem costimulatorischen Molekül der antigenpräsentierenden Zelle erforderlich (costimulatorisches Signal, Signal 2). IL-2 löst nun über die IL-2-Rezeptoren auf der Oberfläche der T-Zelle ein drittes Signal aus, das zur vollen Aktivierung der Zelle führt, das heißt zur Zellteilung und –vermehrung und zur Aktivierung zytotoxischer Zellen, die das Transplantat angreifen und abstoßen.

Die HLA-Antigene, an die gekoppelt die Antigene der Spenderzelle den T-Zellen des Empfängers präsentiert werden, spielen als so genannten Gewebemerkmale bei der Immunreaktion eine wichtige Rolle. Je größer die Übereinstimmung der HLA-Antigene zwischen Spender und Empfänger ist, desto besser sind die Chancen, dass das Transplantat angenommen wird. Allerdings sind die HLA-Antigene in der menschlichen Population hochpolymorph. Geschwister sind mit einer Wahrscheinlichkeit von 25 Prozent

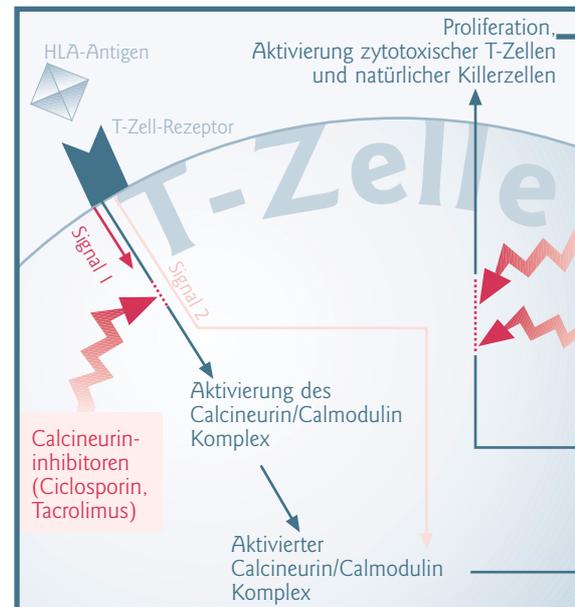
HLA-identisch und deshalb häufig als Spender geeignet. Einen HLA-identischen nichtverwandten Fremdspender zu finden, ist hingegen äußerst schwierig. Heute vereinfachen weltweite Datenbanken, wie sie beispielsweise bei der Transplantationskoordinierungsstelle Eurotransplant geführt werden, in denen neben der Blutgruppe auch die HLA-Merkmale der potenziellen Empfänger sowie der freiwilligen Spender erfasst sind, das Aufspüren eines geeigneten Spendeorgans.

Trotz HLA-Identität kann es jedoch zu Abstoßungsreaktionen kommen, und das zu jedem Zeitpunkt nach der Transplantation. Eine akute Abstoßung kommt vor allem in den ersten drei Monaten nach der Transplantation vor. Es ist aber auch eine langsame chronische Abstoßung möglich, die ohne erkennbare äußere Einflüsse Jahre nach der Transplantation zu einer schleichenden Verschlechterung der Funktion des transplantierten Organs führt. Aus diesen Gründen ist eine lückenlose Immunsuppression, die in den ersten Tagen sehr hoch dosiert wird und anschließend individuell und unter genauer ärztlicher Kontrolle auf ein niedriger dosiertes Arzneimittel reduziert werden kann, dringend erforderlich.



verfügbare Immunsuppressiva

Die Kenntnisse über die immunologischen Abläufe einer Abstoßungsreaktion nach der Transplantation und insbesondere das Wissen über die ineinander greifenden inter- und intrazellulären Signale machen eine zielgerichtete Medikation möglich. Dabei setzen die verschiedenen zur Verfügung stehenden immunsuppressiven Substanzen an den unterschiedlichen Signalwegen an. Welche der im Folgenden dargestellten Wirkstoffe in welcher Dosierung und Kombination gegeben werden, hängt vom akuten Abstoßungsrisiko sowie vom individuellen Gesundheitszustand des transplantierten Patienten ab.



Corticosteroide

Corticosteroide hemmen in erster Linie Entzündungsvorgänge. Zudem besitzen sie eine leicht immunsuppressive Wirkung, die vor allem auf einer verminderten IL-2-Proliferation beruht. Corticosteroide wie Cortison, Prednison oder Prednisolon sind in der ersten Zeit nach der Transplantation die effektivste Maßnahme gegen die akute Abstoßung und werden in recht hohen Dosierungen und in Kombination mit

Calcineurininhibitoren (Cyclosporin, Tacrolimus) und Antimetaboliten (Azathioprin, Mycophenolat) verabreicht. Auf Grund der hohen Nebenwirkungen, die bei hoch dosierter und langfristiger Therapie mit Corticosteroiden auftreten können (exogenes Cushing-Syndrom), wird die Dosierung in den ersten Monaten nach der Transplantation meist schrittweise reduziert, bis möglicherweise gänzlich darauf verzichtet werden kann.

Calcineurin-inhibitoren

Calcineurininhibitoren wie Ciclosporin (Sandimmun®, Sandimmun Optoral®) und Tacrolimus (Prograf®) werden als Basistherapeutika am häufigsten zur Immunsuppression eingesetzt, in den ersten Wochen nach der Transplantation meist in Kombination mit anderen Wirkstoffen, die dann im weiteren Verlauf nach und nach reduziert werden können. Calcineurininhibitoren zeichnen sich dadurch aus, dass sie schon frühzeitig in den Mechanismus der zellulären Immunreaktion eingreifen. Sie stören die Signalübertragung der aktivierten T-Zelle, indem sie an Calcineurin binden (Ciclosporin über das Immophilin Cyclophilin, Tacrolimus über das Immophilin FKBP) und so dessen Aktivität blockieren. Dadurch wird die Produktion für Interleukin-2 und andere Genprodukte gehemmt.

Über die Wirksamkeit von Ciclosporin (Sandimmun®), das 1983 in Deutschland eingeführt wurde, liegen die umfangreichsten gesicherten Langzeitergebnisse vor. Das macht es möglich, die Präparate ständig weiterzuentwickeln und in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften zu verbessern. Heutige Präparate besitzen eine sehr gute Bioverfügbarkeit und garantieren eine wenig variable Wirkstoffaufnahme. Früher war die Resorption, abhängig unter anderem von der Nahrungszusammensetzung, zum Teil deutlichen Schwankungen unterworfen, was eine optimale Medikamenteneinstellung erheblich erschwerte. Denn Ciclosporin gehört zu den Wirkstoffen mit einer geringen therapeutischen Breite (Critical-Dose-Präparate). Das bedeutet, dass nur geringe Änderungen in der Plasmakonzentration dafür verantwortlich



Die Grafik zeigt, an welchen Stellen der Immunreaktion die verschiedenen zur Verfügung stehenden Immunsuppressiva einsetzen und auf welche Weise die Reaktionskette dadurch unterbrochen werden kann

sein können, dass die immunsuppressive Wirkung verloren geht und damit das Risiko der Abstoßungsreaktion steigt.

Sowohl die Verbesserung der Galenik mit Hilfe der Mikroemulsionstechnik als auch die regelmäßige Kontrolle des Wirkstoff-Blutspiegels, das so genannte C2-Monitoring (Messung des Blutspiegels zwei Stunden nach Einnahme des Wirkstoffs, gegenüber der früher üblichen Talblutspiegelmessung zwölf Stunden nach der Einnahme), tragen heute erheblich dazu bei, dass Ciclosporin unter Berücksichtigung seines engen therapeutischen Fensters sehr gut steuerbar ist. Studien^{1,2} belegen, dass dank der optimalen Einstellung und Überwachung der Patienten mittels C2-Monitoring die Zahl akuter Abstoßungsreaktionen weiter vermindert werden konnte.

Nach Ciclosporin ist der Calcineurinhemmer Tacrolimus, der seit Mitte der 90er Jahre auf dem Markt ist, ein Basisimmunsuppressivum, das jedoch, anders als Ciclosporin, bislang nur nach Leber- und Nierentransplantationen eingesetzt wird. Für die Behandlung mit Tacrolimus

fehlen zum Teil noch wichtige Erfahrungswerte unter anderem auch darüber, mit welchen anderen Immunsuppressiva der Wirkstoff bestmöglich kombiniert werden kann.

Bezüglich der auftretenden möglichen Nebenwirkungen unterscheiden sich die beiden Wirkstoffe Ciclosporin und Tacrolimus nicht wesentlich voneinander – nur dass man auf Grund der gut dokumentierten Langzeitergebnisse mit Ciclosporin hier genauere Kenntnisse über akute und auch langfristige Nebenwirkungen hat und so das Risiko besser abschätzen kann. Bei beiden Wirkstoffen kann es zu Nierenfunktionsstörungen, Stoffwechsel- und Kreislaufstörungen sowie neurologischen Beeinträchtigungen kommen. Während Hypertonie und Hyperlipidämie bei Ciclosporin stärker ausgeprägt zu sein scheinen, treten Neurotoxizität und Stoffwechselstörungen wie Diabetes mellitus bei Tacrolimus häufiger auf.

Insgesamt gilt auch nach zwanzig Jahren noch Ciclosporin als Standard in der Transplantationsmedizin.

¹ MOZART-Studie, vorläufige Ergebnisse, präsentiert auf dem American Transplant Congress, Mai 2002

² Studien verschiedener Universitätskliniken: Universitätsklinikum Ulm, Kliniken der Med. Hochschule Hannover, Klinikum der Universität Heidelberg, Universitätskrankenhaus Eppendorf

Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper

Die gentechnisch hergestellten Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper (Basiliximab®, Daclizumab®, Simulect®) sind eine wirksame Ergänzung der Basis-Immunsuppressiva und werden zur Verhinderung der akuten Abstoßungsreaktion in den ersten postoperativen Wochen verabreicht. Sie hemmen auf extrazellulärer Ebene die Proliferation der T-Zellen, indem sie an die so genannte Alpha-Kette des Interleukin-2-Rezeptors (CD25) binden. Damit wird die Bindung des Signalstoffs Interleukin-2 an den Rezeptor blockiert, was in der Folge zur Ver-

mehrung der T-Zellen führen würde. Wie erste Studien belegen, lässt sich eine Blockade der Interleukin-2-Rezeptoren während der ersten drei bis vier Wochen nach der Transplantation nachweisen. Für eine Dauer-Immunsuppression eignen sich die Antikörper hingegen nicht.

Da die Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper spezifisch in das Immunsystem eingreifen, ist das Risiko möglicher Nebenwirkungen gering. Hierzu fehlen allerdings noch weitere aussagekräftige Langzeitstudien und -ergebnisse.

Antimetaboliten

Wie die IL-2-Rezeptor-Antikörper hemmen auch Antimetaboliten wie Azathioprin (Imurek®) oder Mycophenolat Mofetil (CellCept®) die Proliferation der T-Zellen (Signal 3). Antimetaboliten wir-

ken jedoch intrazellulär. Sie blockieren verschiedene Enzyme, die an der DNA- und RNA-Synthese beteiligt sind, und unterdrücken unter anderem die Bereitstellung des DNA-Bausteins Purin,

Beispiel einer Standardimmunsuppression nach der Nierentransplantation

- Corticosteroide: postoperativ in hoher Dosierung schrittweise Reduktion bei guter Nierenfunktion ab der 3. Woche, ab 6. Monat eventuell Stopp
- Ciclosporin: postoperativ in hoher Dosierung für die Dauertherapie Dosierung in Abhängigkeit des Blusspiegels (C2-Monitoring)
- Azathioprin: postoperativ in hoher Dosierung zur weiteren Therapie ist die Dosierung von der Basis-Immunsuppression abhängig.
 - oder • Mycophenolat Mofetil
 - oder • IL-2-Rezeptor Antikörper
 - oder • Proliferationshemmer
- Alternativmedikation zu Ciclosporin: Tacrolimus

Oben stehendes Beispiel zeigt ein typisches Therapieschema nach der Nierentransplantation, die Triple-Therapie aus Corticosteroiden, Ciclosporin und Azathioprin

Proliferationshemmer

Einen völlig neuen Wirkmechanismus weisen die so genannten TOR-Inhibitoren, häufig auch als Proliferationshemmer bezeichnet, auf, zu denen die immunsuppressive Substanz Sirolimus (Rapamune®) gehört. Sirolimus bindet wie Tacrolimus an das Protein FKBP. Der FKBP-Sirolimus-Komplex geht jedoch dann keine Bindung mit Calcineurin ein und blockiert damit die Produktion von IL-2, sondern er bindet an mTOR-Proteine (mammalian target of rapamycin). mTOR ist ein zelluläres Protein, das unter anderem in die Proteintranslation eingreift. Die Bindung des FKBP-Sirolimus-Komplexes stört die Aktivität von mTOR. Als Folge wird die T-Lymphozyten-Aktivität gehemmt und dadurch die Immunantwort unterdrückt.

Sirolimus findet als Initialimmunsuppressivum in Kombination mit Ciclosporin und Corticosteroiden in den

wodurch die Zellteilung, die Differenzierung oder die Proteinsynthese der Zelle gestört werden.

Antimetaboliten werden immer in Kombination mit den Basis-Immunsuppressiva gegeben. Ihre Anwendung kann, abhängig von der Dosierung, zu zahlreichen Nebenwirkungen führen. Unter anderem sind dies Beschwerden im Magen- und Darmbereich, d. h. Übelkeit oder Durchfälle. Außerdem kann im Knochenmark die Bildung von Blutzellen herabgesetzt werden, die Zahl der Leukozyten sowie der Thrombozyten sinkt ab, was mit einem verstärkten Infektionsrisiko einhergeht.

ersten drei Monaten nach der Transplantation Anwendung. In der Erhaltungstherapie kann möglicherweise die Gabe von Sirolimus die Dosierung von Calcineurininhibitoren herabsetzen. Das kann vor allem bei Patienten, die als Folge der Langzeitimmunsuppression mit Ciclosporin oder Tacrolimus unter Nierenfunktionsstörungen leiden, von Bedeutung sein. Als Nebenwirkung von Sirolimus werden zwar auch Nierenfunktionsstörungen genannt, die Nephrotoxizität ist hier jedoch geringer. Weitere Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von Sirolimus auftreten können, sind virale und bakterielle Infektionen, Stoffwechselstörungen, insbesondere Hypercholesterinämie, gastrointestinale Beschwerden, Störungen des Blut- und Lymphsystems (Anämie, Thrombozytopenie), Funktionsstörungen der Haut (Akne) sowie Infektionen des Harntraktes.

Optimale Immunsuppression



Die nach der Transplantation zumeist lebenslange immunsuppressive Therapie erfordert, unabhängig davon, welche Immunsuppressiva verabreicht werden, eine genaue Dosierung der Medikamente und macht regelmäßige Kontrollen der Blutspiegelkonzentrationen sowie des allgemeinen Gesundheitszustandes des

Patienten zwingend notwendig. Alle derzeit zur Verfügung stehenden Immunsuppressiva wirken unspezifisch, das heißt, indem sie immunologische Reaktionen unterdrücken, beeinträchtigen und schwächen sie das gesamte Immunsystem. Eine optimale Immunsuppression ist demzufolge immer eine Gratwande-

nung: Auf der einen Seite muss eine effektive Therapie gegen die Organabstoßung und auf der anderen Seite die bestmögliche Erhaltung eines funktionierenden Immunsystems gewährleistet sein.

Dennoch lässt sich nicht verhindern, dass das durch die Immunsuppression geschwächte Immunsystem besonders anfällig gegenüber Infektionen, ausgelöst durch Viren, Bakterien oder Pilze, ist. Eine weitere Nebenwirkung, die ebenfalls

nicht vom Präparat, sondern vom bislang unspezifischen Wirkmechanismus aller Immunsuppressiva abhängt, ist das deutlich verstärkte Auftreten maligner Erkrankungen. Denn die Immunsuppressiva hemmen ebenfalls die tumorunterdrückenden T- und Killerzellen – unkontrolliertes Zellwachstum ist die Folge. Transplantierte Patienten sollten deshalb unbedingt regelmäßig, ein bis zwei Mal pro Jahr, Krebsvorsorgeuntersuchungen in Anspruch nehmen.

Zukünftige Entwicklung



Monoklonale Antikörper

Gegenwärtige Forschungen zielen vor allem darauf ab, Immunsuppressiva mit spezifischer Wirkung zu entwickeln, um die genannten Nebenwirkungen,

insbesondere Nierenschädigungen und das Risiko von Malignomen, zu reduzieren.

Ein Forschungsschwerpunkt liegt darin, die Signalübertragungsvorgänge der Abstoßungsreaktion selektiv zu unterbrechen. Hierfür eignen sich z. B. monoklonale Antikörper, zu denen auch die IL-2-Rezeptor-Antikörper gehören, da sie spezifisch an einen Lymphozyten-Rezeptor binden und damit nur die Signalübertragung bei ganz bestimmten T-Zellen blockieren. Der entscheidende Nachteil der monoklonalen Antikörper besteht darin, dass das Immunsystem irgend-

wann auf diese Antikörper selbst mit einer entsprechenden Immunantwort reagiert, so dass Medikamente auf Basis von monoklonalen Antikörpern nicht über einen längeren Zeitraum wirken können. Nichtsdestotrotz sind hier zukünftig neue Substanzen zu erwarten, die noch zielgerichteter die Immunreaktion auf das transplantierte Organ unterdrücken werden und als Initialtherapeutika zur Verhinderung einer akuten Abstoßungsreaktion eingesetzt werden können.

Migrationshemmer FTY

Eine viel versprechende Alternative zur derzeitigen Standardtherapie ist möglicherweise eine Wirksubstanz mit Namen FTY720, die aus einem Pilz synthetisiert wurde. Dieser Wirkstoff hat sich in Tierversuchen bereits als sehr wirksam zur Verhinderung der Organabstoßung erwiesen, ohne dass nennenswerte Nebenwirkungen hervorgerufen wurden.

untergang oder eine verminderte Produktion der Immunzellen, sondern die Lymphozyten ziehen sich wahrscheinlich in Lymphknoten und die Peyerschen Plaques zurück, behalten dabei aber ihre Abwehrfunktion gegen Infektionen. Das heißt, das Transplantat ist vor T-Zell-vermittelten Schädigungen geschützt, ohne dass das Immunsystem in seiner Gesamtheit beeinträchtigt ist.

Der Wirkmechanismus von FTY entspricht mehr einer Immunmodulation als einer Immunsuppression. Die Substanz hat eine gezielte Wirkung auf die Lymphozytenmigration. Die Zahl der Lymphozyten im Blut wird verringert – allerdings nicht durch Zell-

FTY720 wird derzeit an Nierentransplantierten aktiv geprüft. Die Daten weisen darauf hin, dass mit diesem Wirkstoff möglicherweise ein verträglicheres und sicheres Therapeutikum entwickelt werden kann.



Sicherheit der Versorgung

Die ermutigenden Langzeitresultate für transplantierte Patienten sind sowohl auf die Entwicklung immer wirkungsvollerer und zugleich nebenwirkungsärmerer Medikamente als auch auf die konsequente Qualitätssicherung der Therapie zurückzuführen.



Gesundheitspolitische Entwicklungen

Die zur Verfügung stehenden immunsuppressiven Medikamente haben eine sichere Unterdrückung der Abstoßungsreaktion möglich gemacht. Fortschritte in der Medizin sind allerdings auch immer mit Kosten verbunden – und Transplantationsmedizin ist teure Medizin. Kein Wunder also, dass im Zuge von Einsparmaßnahmen im Gesundheitswesen immer wieder im Gespräch ist, auf kostengünstigere Arzneimittel umzusteigen.

Nachahmer-Präparate, die nach Ablauf des Patentschutzes für ein Arzneimittel auf den Markt kommen dürfen, sind selbstverständlich billiger als das Original. Hier entfallen ja auch sämtliche Kosten für die medizinische Forschung und Entwicklung sowie teure Studien und medizinische Informationen. Generika können jedoch nicht in allen Fällen das Original ersetzen. Besonders problematisch ist

dies bei Medikamenten mit enger therapeutischer Breite, da Generika in gewissen Grenzen vom Original abweichen dürfen: Festgelegt ist, dass die Bioäquivalenz (der Begriff umfasst den Wirkungseintritt, die Wirkdauer und wie viel Wirkstoff ins Blut übergeht) des Generikums im Mittel mit 95-prozentiger Sicherheit nicht mehr als 20 Prozent von der Bioäquivalenz des Originals abweichen darf. Wenn aber, wie bei den Critical-Dose-Medikamenten (u. a. Cyclosporin), schon kleinste Schwankungen bezüglich Wirkstoffaufnahme und Wirkungseintritt mit schwer wiegende gesundheitlichen Folgen verbunden sind, reicht diese Sicherheit nicht aus. Deshalb ist in der Transplantationsmedizin die Umstellung auf Generika äußerst kritisch und in Anbetracht möglicher Folgekosten, die durch Infektionen, Abstoßungsreaktionen, Transplantatverlust oder sogar erneute Transplantation entstehen können, auch nicht wirklich Kosten sparend.

Damit ist auch die seit Februar 2002 in Kraft getretene mehr als umstrittene Aut-idem-Regelung für Transplantationstherapeutika ein äußerst riskantes Unterfangen. Nach dieser Regelung soll der Apotheker, sofern der Arzt nicht aus-

drücklich ein ganz bestimmtes Präparat verordnet und seinen Austausch ausgeschlossen hat, ein wirkstoffgleiches Präparat aus dem unteren Preisdrittel auswählen. Für transplantierte Patienten, die individuell auf ihre immunsuppressiven Medikamente eingestellt sind, birgt dies große Gefahren. Deshalb muss der Arzt diese Regelung in jedem Fall umgehen und den Austausch des Präparats durch den Vermerk „Keine Substitution“ oder durch Ankreuzen des Aut-idem-feldes auf dem Rezept ausschließen.

Auf Initiative des BGV haben Experten aus Medizin, Pharmakologie und Pharmaökonomie einen Konsensus zum sicheren Umgang mit Pharmaka kritischer Dosierung erarbeitet. Die dort aufgestellten Forderungen beinhalten strenge Richtlinien für die Zulassung von Nachahmerpräparaten kritischer Dosierung sowie ein hohes Maß an Qualitätskontrolle beim Umgang mit diesen Medikamenten. Erst mit der praktischen Umsetzung der Konsensusforderungen ist die Anwendung der Aut-idem-Regelung auch auf Critical-Dose-Pharmaka denkbar.

Der Konsensus kann kostenlos beim BGV angefordert werden.

