

3
4 Eiliger Abzug der Korrektur
5 Urgent proof
6 Rücksendung eines genehmigten Abzuges erbeten an:
7 Please return one corrected copy to:
8
9 ECV · Editio Cantor Verlag · Postfach/P.O.B. 12 55
10 88322 Aulendorf (Germany)
11 Fax + 49 (0)7525 940 127 · Tel. + 49 (0)7525 9400
12 e-mail: redaktion.pi@ecv.de
13

PI

PI06\$\$0761

Co-Verblisterung als Alternative zur Lösung von Compliance-Problemen

24
25
26
27
28
29
30 **Univ.-Prof. Dr. rer. nat. habil. Harald G. Schweim**
31

32 Lehrstuhl für „Drug Regulatory Affairs“ der RFW-Universität Bonn, Bonn

33 34 **Zusammenfassung**

35 **Der Artikel befaßt sich mit den**
36 **Problemen der Compliance und**
37 **Arzneimittelsicherheit durch Co-**
38 **Verblisterung im Rahmen von The-**
39 **rapiekonzepten und stellt die The-**
40 **se auf, daß dies beide Faktoren**
41 **(Compliance und Sicherheit) er-**
42 **höht. Daher sollten solche Kon-**
43 **zepte – so sie nicht schon möglich**
44 **sind – gefördert und mehr ge-**
45 **nutzt werden.**

46 47 **Summary**

48 **The article deals with the prob-**
49 **lems of compliance and safety via**
50 **co-blistering of drugs for thera-**
51 **peutical concepts and states the**
52 **thesis that both factors (compliance**
53 **and safety) will increase by this**
54 **concept. Therefore it should be**
55 **promoted and used more often**
56 **than in the past.**

57 58 **Einleitung**

59 Ein immer größer werdendes Pro-
59

blem der alternden Gesellschaft ist die Medikation multimorbider Patienten. So zeigen Untersuchungen, daß es nicht selten ist, daß diese bis zu zehn¹⁾ Medikamente nahezu zeitgleich einzunehmen haben. Vielfach haben die (meist älteren) Menschen mit dieser Vielzahl von Arzneimitteln erhebliche Compliance-Probleme²⁾, von dem Problem der u. U. nicht untersuchten Interaktion der verordneten Arzneistoffe einmal abgesehen.

74 ■ Fn 1 u. 2 ■

76 **Hauptteil**

77 Für viele Erkrankungen sind heute
78 „Therapieregime“ mit – meist nach
79 einer Einstellungsphase – festen
80 Arzneimittelkombinationen zur Be-
81 handlung „state of the art“.

82 Für die Ulkus-Therapie ist dies
83 schön darzustellen und auch zah-
84 lenmäßig bedeutsam.

85 33 Millionen Deutsche und jeder
86 Zweite über 50jährige³⁾ lebt mit
87 dem *Helicobacter pylori* im Magen.
88 Etwa 95 % aller Zwölffingerdarm-
89 Geschwüre sowie 70 bis 80 % aller
90 Magengeschwüre sind auf ihn zu-
91 rückzuführen.

92 Die Therapie erfolgt durch eine
93 Kombination verschiedener Medi-
94 kamente. Zur Zeit gilt eine einwö-
95 chige „Triple-Therapie“ bestehend
96 aus einem Protonenpumpeninhibi-
97 tor (PPI) plus Clarithromycin und
98 Amoxicillin oder Metronidazol als
99 Behandlung der 1. Wahl⁴⁾.

100 ■ Fn 3 u. 4 ■

102 Aber bis heute sind die mit die-
103 ser Kombinationstherapie verbun-
104 denen regulatorischen Probleme
105 nicht in den Beipackzetteln der
106 zum Einsatz kommenden Arznei-
107 mittel ablesbar.

108 „Therapeutische Konzepte“ wer-
109 den üblicherweise nicht von den
110 Zulassungsbehörden zugelassen. Zu-
111 gelassen werden nach der Systema-
112 tik und den regulatorischen Be-
113 stimmungen nur Arzneimittel. Da-
114 her erfolgten die Zulassungen für
115 die ersten drei PPI (Omeprazol,
116 Lansoprazol und Pantoprazol) zur
117 Eradikationstherapie 1996 bis 1998
118 noch rein national, wobei allerdings

119 Pantoprazol später ein Mutual Re-
120 cognition (MR)-Verfahren mit Deutsch-
121 land als Reference Member State
122 (RMS) durchlief.

123 Die PPI Rabeprazol (1999) und
124 Esomeprazol (2000) wurden in
125 Deutschland nach vorhergehenden
126 MR-Verfahren mit Großbritannien
127 bzw. ■?■ als RMS zugelassen.

128 Die damalige Diskussion der
129 Kommission A hat das Problem der
130 Zulassung von Kombinationsthera-
131 pien ohne die Zulassung von fixen
132 Kombinationen zwar aufgegriffen,
133 aber nach Kenntnis des Autors
134 nicht zu Ende diskutiert. Auch hatte
135 man damals von seiten der Kom-
136 mission vorgeschlagen, eine For-
137 mulierung der Anwendungsgebiete
138 zu wählen, die den später auf euro-
139 päischer Ebene erarbeiteten For-
140 mulierungen entsprochen hätte.

141 Für die beiden PPI Omeprazol
142 und Lansoprazol wurden die Texte
143 für den Abschnitt Anwendungsge-
144 biete so formuliert, daß dort nicht
145 nur Ziel und Zweck der Therapie,
146 sondern auch die anzuwendenden
147 Kombinationen genannt wurden
148 (ohne Dosierungsangaben, aber
149 mit den Namen der Kombinations-
150 partner).

151 Bei der Formulierung der An-
152 wendungsgebiete in den informati-
153 ven Texten der Stoffe Pantoprazol
154 (im späteren MR-Verfahren, s. o.),
155 Rabeprazol und Esomeprazol wur-
156 den im Abschnitt Anwendungsge-
157 biete keine bestimmten Kombina-
158 tionen genannt. Diese tauchen erst
159 in der Dosierungsanleitung auf.

160 Diese Art der Gestaltung der in-
161 formativen Texte wurde im Rahmen
162 der Erarbeitung eines Guidance
163 Documents („PtC on wording of he-
164 licobacter pylori eradication the-
165 rapy in selected SPC sections“) ver-
166 einheitlicht bzw. vorgegeben.

167 Für die jeweiligen in Frage kom-
168 menden „Partner“ für die Eradika-
169 tionstherapie (Metronidazol, Amo-
170 xicillin und Clarithromycin) be-
171 stand nur bei Clarithromycin eine
172 Zulassung für die kombinierte An-
173 wendung zur Eradikationstherapie,
174 jedoch nur für die Kombination mit
175 Omeprazol, da sich die beantragen-
176 den Firmen vor der Zulassung of-

177 fenbar zur Kooperation entschlossen hatten.

179 Es gibt jedoch zumindest eine
180 interessante, dieses Thema berührende
181 Zulassung, die am „Ende“ der
182 „regulatorischen Prozesse“ steht:

183 Das Präparat Zac-Pac® (Byk-Gulden/Abbot) enthält alle drei Stoffe
184 zur Eradikationstherapie (Pantoprazol, Amoxicillin und Clarithromycin) als freie Kombination, (man
185 könnte auch sagen co-verblistert),
186 besitzt aber eine gemeinsame Fach- und Gebrauchsinformation.

191 Als weiteres Beispiel soll hier das
192 „metabolische Syndrom“⁽⁵⁾ (trotz der aktuellen Diskussion darüber⁽⁶⁾), daß
193 ca. 25 % aller Bundesbürger (also 20
194 bis 25 Mio. Menschen) betrifft⁽⁷⁾,
195 dienen.

198 ■ Fn 5–7 ■

199 Die Veranlagung dazu ist vererbbar und ca. 40 % der Deutschen besitzen die „nötige genetische Ausstattung“⁽⁸⁾. Das Therapieschema –
202 spätestens wenn das Syndrom in eine manifeste Erkrankung übergeht – besteht zumeist aus: Blutdrucksenker, Lipidsenker und Antidiabetika. An Einzelarzneimitteln kann dies ACE-Hemmer, β -Blocker, Diuretika, ein bis mehrere orale Antidiabetika (Acarbose, Metformin oder Glitazonen⁽⁹⁾) und ein bis mehrere Lipidsenker (Fibrate, Nikotinsäure, Austauschharze oder Synthesehemmer⁽¹⁰⁾) bedeuten.

216 ■ Fn 8–10 ■

217 Normalerweise wird der Arzt am
218 Beginn der Therapie, neben dem wesentlichen Rat der Gewichtsreduktion, des „stop smoking and drinking“ und der Aufforderung zu mehr Bewegung und allgemein gesünderer Lebensweise (die alle für den Patienten sehr wesentlich sind, aber mit der hier zu behandelnden Frage nichts zu tun haben), raten.
227 Gesteuert durch seine Erfahrungen und die Reaktionen des Patienten wird er dann aus seinem therapeutischen Buket diejenige Kombination „herausdestillieren“, die dem Patienten am meisten nützt und die er gut verträgt. Dann wird der Patient – allerdings unter ständiger ärztlicher Kontrolle – ggf. über lange Zeiträume bis lebenslang –
236

237 diese Arzneimittel einnehmen. Und
238 er wird jeden Morgen ein Schäch-
239 telchen mit seinem Tagesbedarf
240 packen oder sich nicht compliant
241 verhalten.

242 Die Frage stellt sich, welche ihm
243 dies nicht auch durch co-verbli-
244 sterte Arzneimittel erleichtert wer-
245 den kann. Warum soll nicht die In-
246 dustrie „Fertigarzneimittel“ anbie-
247 ten, welche die zwölf (oder wie vie-
248 le Standardrezepturen auch immer
249 nötig sein werden) Varianten dar-
250 stellen?

251 Ob ein Unternehmer eine solche
252 Produktpalette anbieten will und
253 kann – moderne computergesteuerte
254 Verblisterung macht es möglich
255 und, die bis zur Einzelverblisterung
256 für individuelle Patienten im Kran-
257 kenhaus gehenden Verfahren, es
258 vor – ist in einer Marktwirtschaft
259 eine freie unternehmerische Ent-
260 scheidung.

261 Regulatorisch steht dem (formal)
262 die „Kombinationsbegründung“ nach
263 § 22 Abs. 3a AMG entgegen, die
264 (verkürzt) sagt, daß bei Kombina-
265 tionsarzneimitteln jeweils ein eige-
266 ner Effekt der Einzelbestandteile
267 zum Gesamteffekt der Erkrankung
268 erforderlich ist.

269 Dies hat sicher seine historische
270 Begründung. So gab es in der Ver-
271 gangenheit eine große Zahl von
272 Kombinationsarzneimitteln zwei-
273 felhafter Zusammensetzung, und
274 die Forderung der Pharmakologen
275 nach Einzelstoffarzneimitteln zur
276 Therapieklarheit war hier sicher be-
277 rechtigt.

278 Bis zum heutigen Tage geben
279 sich daher regulatorische Behörden
280 viel Mühe, die Patienten vor den
281 unerwünschten Effekten von sol-
282 chen Kombinationen zu schüt-
283 zen¹¹⁾.

284 ■ Fn 11 ■

286 Was aber wenn, wie im vorlie-
287 genden Beispiel, die Kombination
288 vom Krankheitsbild erzwungen wird?
289 Und wie groß ist der Unterschied
290 zwischen dem Therapiekonzept der
291 „Eradikationstherapie“ und dem
292 Therapiekonzept des „metaboli-
293 schen Syndroms“? Liegen hier nicht
294 nur minimale „Anerkennungsfra-
295 gen der herrschenden Auffassung
295

295

295

295 – Spalte 6 –

295

296 der Medizin“, ob es sich um EIN
297 oder MEHRERE Krankheitsbilder
298 handelt, vor? Und wie ist es mit
299 dem unbestreitbaren Vorteil der
300 Erleichterung für den Patienten,
301 „compliant“ zu sein? Und – wenn
302 man den Faden weiter spinnt:
303 warum soll nicht allgemein eine
304 Co-Verblisterung von Arzneimit-
305 teln, die häufig parallel einzuneh-
306 men sind, zulassungsfähig sein?
307 Wenn die Verhaltensweise der Be-
308 hörden im Fall der Eradikationsthe-
309 rapie „in line“ mit den arzneimittel-
310 rechtlichen Regularien ist, müßte
311 dies auch in anderen Fällen mög-
312 lich sein.

313 Ein Beispiel aus jüngerer Zeit für
314 „Co-Verblisterung“ hat das BfArM
315 selbst geschaffen:

316 Die Zulassung einer Kombina-
317 tion von zwei Arzneimitteln mit un-
318 terschiedlichen Wirkstoffen ist die
319 Nachzulassung für Guaifenesin,
320 Kapseln und Codein, Kapseln (vgl.
321 312. Zulassungsbekanntmachung,
322 BAnz. vom 26. 1. 2006):

323 Longtussin duplex® Tag und
324 Nacht N, Weichkapsel

325 6246126.00.00 22. 3. 5 TUSSIN
326 Pharma, GmbH, Kirchhain

327 *Wirksamer Bestandteil*

328 a) 1 Kapsel (Kapsel für den Tag) ent-
329 hält:

330 b) 1 Kapsel (Kapsel für die Nacht)
331 enthält:

332 arzneilich wirksame/r Bestandteil/e:

333 a) Guaifenesin 90 mg

334 b) Codein 35 mg

335 *Anwendungsgebiete*

336 Kapsel für den Tag (gelb):

337 Zur Schleimlösung im Bronchialbe-
338 reich und zur Erleichterung des Ab-
339 hustens bei

340 – Erkältungen und grippalen Infek-
341 ten

342 – Bronchitis

343 Kapsel für die Nacht (blau):

344 Symptomatische Therapie von
345 Reizhusten (unproduktiver Husten).

346 Es scheint, als daß hier eine
347 sinnvolle Kombination entstanden
348 ist.

349 Das häufige Gegenargument ge-
350 gen Kombinationen ist, daß Arznei-
351 mittelrisiken durch Kombinationen
352 auftreten. Sind dafür die Interaktio-
352

352

352

352 – Spalte 7 –

352

353 nen ausreichend untersucht?

354 Wir wollen dabei noch gar nicht
355 an multimorbide ältere, oft weib-
356 liche Patienten denken, die mit
357 NICHT untersuchten multiplen Arz-
358 neimittelkombinationen (bis zu 19,
359 siehe Lit. 1) im Rahmen üblichen
360 und sachgerechten ärztlichen Han-
361 dels therapiert werden bzw. wer-
362 den müssen.

363 Im Vergleich zu freien Kombina-
364 tionen von Arzneimitteln – mög-
365 licherweise noch durch Verschrei-
366 bung von verschiedenen Ärzten
367 die, in Vor-Gesundheitskarte-Zeiten,
368 nichts von einander wissen – wür-
369 den zugelassene co-verblisterte Pro-
370 dukte die Arzneimittelsicherheit er-
371 höhen. Für diese würden die nor-
372 malen Regeln der Spontanerfas-
373 sung gelten, aber im Gegensatz zur
374 freien Kombination würde hier si-
375 chere Kenntnis der Co-Medikation
376 bestehen. Als Folge würde sich das
377 Wissen über Interaktionen erhöhen
378 und die Therapie für den Patienten
379 sicherer werden.

380 Als letztes Argument – in Zeiten
381 knapper Mittel nicht unwichtig – ist
382 auch eine Kostensenkung durchaus
383 möglich. Durch Compliance-Erhö-
384 hung wird das Risiko nicht einge-
385 nommener Arzneimittel gesenkt.
386 Bei der Verpackung kommt es zur
387 Kosteneinsparung durch Vermei-
388 dung von multiplen Packungen zu
389 Gunsten einer Verpackung. Die
390 Packungsgrößen könnten therapie-
391 gerechter gestaltet werden.

392

393 **Fazit**

394 Eine Co-Verblisterung von Arznei-
395 mitteln für komplexe Krankheitsbil-
396 der oder Kombinationen von Er-
397 krankungen, die nach Stand der
398 ärztlichen Kunst mit Kombinati-
399 onen von Arzneimitteln behandelt
400 werden, ist compliance-, arzneimit-
401 telsicherheitserhöhend und führt
402 zu Einsparungen im Gesundheits-
403 wesen. Die Eradikationstherapie ist
404 ein regulatorisches Beispiel, wie
405 eine solche Vorgehensweise abge-
406 wickelt werden könnte. Ob sich Un-
407 ternehmen finden, die solche Pro-
408 dukte anbieten, wird der Markt ent-
409 scheiden, wenn fachlicher und po-
409

409

409

409 – Spalte 8 –

409

410 litischer Wille, dies zu ermöglichen,

411 vorhanden sind

412 **Korrespondenz:**

413 Univ.-Prof. Dr. rer. nat. habil.

414 Harald G. Schweim,

415 Lehrstuhl für „Drug Regulatory

416 Affairs“ der RFW-Universität Bonn,

417 Gerhard-Domagk-Str. 3,

418 53121 Bonn (Germany),

419 e-mail: schweim@t-online.de



Harald G. Schweim

1950 in Elmshorn geboren, Teilstudium der Chemie, Studium der Lebensmittelchemie und Pharmazie (Hamburg 1972 bis 1977), Promotion (1981) und Habilitation (1989) Medizininformatiker (1999), Fachapotheker für Arzneimittelinformation (1999) und Öffentliches Gesundheitswesen (2001). Privatdozent bzw. apl. Professor in Hamburg (1989), FU-Berlin (1996) und Bonn (1999). Leiter der Abteilung, später des Fachbereiches „Arzneimittelzulassung“ im AMI des BGA Berlin (1992 bis 1995), Direktor des DIMDI, Köln (1996 bis 2002). Präsident und Professor des BfArM, Bonn (2000 bis 2004) (In der Zeitüberschneidung für beide Institutionen zuständig). Seit Dezember 2004 Universitätsprofessor für „Drug Regulatory Affairs“ in Bonn.

- ¹⁾ <http://www.gkm-institut.de/sub/publikationen/a23.html>, http://www.weissensee-verlag.de/autoren/Vogelreuter/vogelreuter_kurz.pdf
- ²⁾ http://www.aerztekammer-berlin.de/10_Aktuelles/bae/18_BERLINER_AERZTE/BAEthemem/ThemaArtikel2003_11/pharmako_im_alter.htm
- ³⁾ <http://www.gesundheit.de/medizin/erkrankungen/magen-und-darm/helicobacter-pylori-der-keim-der-auf-den-magen-schlaegt/>
- ⁴⁾ <http://www.medizin.de/gesundheit/deutsch/1568.htm>
- ⁵⁾ Es bestehend aus Übergewicht, Insulinresistenz, Bluthochdruck (Hypertonie) und Fettstoffwechselstörung. Alle Merkmale hängen eng mit der Fettsucht zusammen und gehen häufig in den Diabetes mellitus-Typ-2 über.
- ⁶⁾ Z. B. Cardio News, Nr. 11–12 S. 1, 22 ff., vom 2. 12. 05.
- ⁷⁾ http://www.cardiologe.de/index_extern.html?patient/risiko/diabetes/metab_syndr.html
- ⁸⁾ <http://www.diabetes-news.de/info/behandlungsaspekte10.htm>
- ⁹⁾ http://www.vitanet.de/gesundheitsratgeber/stoffwechsel/diabetes_mellitus/entstehung-risikofaktoren/metabolisches-syndrom/
- ¹⁰⁾ http://www.aponet.de/arzneimittel/verstehen/05_04_17_00_00_C_AMverstehen_sell.html
- ¹¹⁾ Z. B. die EWP des CHMP in CHMP/EWP/1911538/2005.

Nach Erledigung der Korrektur:
After completing corrections:

- zum Druck frei / Imprimatur
- neuer Abzug erbeten / new galley proof requested

Datum / Date

Unterschrift / Signature

Hinweis und Auszug aus dem Impressum (keine Gültigkeit für Presseinformationen!) · Note and extract from the journal's masthead (not valid for any press release!)

Mit der Annahme des Manuskriptes zur Veröffentlichung räumt der Autor dem Verlag das ausschließliche zeitlich, räumlich und inhaltlich unbeschränkte Recht zur Veröffentlichung, Vervielfältigung, Verbreitung und öffentlichen Wiedergabe in allen Sprachen und Ländern ein, einschließlich des Rechts zur Speicherung in und Nutzung durch Datenbanken jeder Art (Online, auch Internet, und Offline) sowie der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken im Wege des fotomechanischen oder eines anderen Verfahrens.

With the acceptance of the manuscript for publication the author grants to the publisher the exclusive right – unrestricted with regard to time, territory and contents – of publication, duplication, distribution and public communication in all languages and countries, including the right of storage and use in databases of any kind (online including internet and offline) as well as of the further duplication for commercial purposes by photomechanical reproduction or other techniques.