

## Pharmazeutische Bedenken: Substitution bei Rabattverträgen sichert Arzneimittelsicherheit

### Prof. Dr. Georg Kojda

Fachpharmakologe, Fachapotheker für Arzneimittelinformation  
Fortbildungsbeauftragter Apothekerkammer Nordrhein, Apothekerverband Köln e.V.  
Herausgeber „Fortbildungstelegramm Pharmazie“

Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie,  
Universitätsklinikum, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Der Autor erhielt Forschungsgelder<sup>1</sup> sowie dienstlich genehmigte Beratungs-<sup>2</sup> und Referentenhonorare<sup>3</sup> von Actavis<sup>1</sup>, Schwarz Pharma<sup>1</sup>, Mundipharma<sup>3</sup>, Pfizer<sup>1,2</sup>, Jerini<sup>1</sup>

kojda.de

### Grundsätzliche Probleme mit Rabattverträgen

- problematische Patientengruppen
- Probleme mit der Bioäquivalenz
- Probleme mit der bestimmungsgemäßen Anwendung
- Compliance (Adhärenz)-Probleme
- Probleme beim Vertrauen in die Wirkung
- Probleme bei speziellen Unverträglichkeiten

kojda.de

## Rahmenvertrag nach § 129 SGB V , §4 Absatz 3.2

### Pharmazeutische Bedenken

„Pharmazeutische Bedenken bestehen, wenn durch den Präparateaustausch trotz zusätzlicher Beratung des Patienten der Therapieerfolg oder die Arzneimittelsicherheit im konkreten Einzelfall gefährdet sind.“

In bestimmten Situationen besteht besonderer Anlass, die Ersetzung mit einem rabattbegünstigten Arzneimittel auf pharmazeutische Bedenken hin zu überprüfen. Eine Nicht-Abgabe eines rabattbegünstigten Arzneimittels kann aus einem schwerwiegenden Problem oder einer Kombination mehrerer Probleme aus verschiedenen Fallgruppen resultieren.“

kojda.de

## Pharmazeutische Bedenken: Fallgruppen

### Der patientengerechte Umgang mit der Aut-Idem-Pflicht ist ein wesentlicher Bestandteil pharmazeutischer Betreuung!

#### A Problematische Arzneistoffe

Geringe therapeutische Breite: z. B. Digitalis-Präparate,  
Immunsuppressiva wie Ciclosporin  
Hohes Nebenwirkungspotenzial: z. B. Zytostatika, *Opiode*

#### B Problematische Applikationsformen bzw. Applikationssysteme bei Austausch

beispielsweise Inhalationssysteme (Sprays, Pulverinhalatoren),  
TTS/Pflaster (z. B. Fentanyl, Nitroglycerin), Pen (Insuline, Interferone),  
teilbare vs. nicht teilbare feste Peroralia etc

#### C Gefährdung des Therapieerfolgs oder der Arzneimittelsicherheit durch Non-Compliance

- Depressive Patienten  
- Ältere Patienten mit Polypharmazie (≥ 5 Dauermedikamente)

kojda.de

### Der patientengerechte Umgang mit der Aut-Idem-Pflicht ist ein wesentlicher Bestandteil pharmazeutischer Betreuung!

#### D Problematische Dosierung (mit Applikationshilfen)

Tropfen (Peroralia, Nasalia, Ophthalmika)  
Säfte (Peroralia)

#### E Problematische (lebensbedrohliche) Erkrankungen

beispielsweise *maligne Tumorerkrankungen*, Autoimmunerkrankungen  
Herzinsuffizienz in fortgeschrittenem Stadium (NYHA III, IV), Niereninsuffizienz (Dialyse-Patienten), Leberinsuffizienz in fortgeschrittenem Stadium, Patienten nach Transplantation

#### F Problematische Patientengruppen

z.B. Hör- oder Sehstörungen, sensorisch-motorische Einschränkungen (z. B. Parkinson-, Rheuma-, Gicht-, Polyneuropathie-Patienten), Schluckproblemen -> Sonden-Applikation, neurologische oder psychische Krankheiten, Kinder (Intoleranz bezüglich Form, Farbe, Geschmack, Größe, Anwendung), *ältere, multimorbide Patienten*

#### G Problematische Hilfs- und Zusatzstoffe für bestimmte Patienten

Kommentar des DAV zum Rahmenvertrag nach § 129 SGB V i.d.F. vom 1. Februar 2011

kojda.de

### Beispiele, in denen KEIN Austausch vom verordneten Arzneimittel zu einem anderen Arzneimittel erfolgen kann

**Antiepileptika in retardierter Form** (z. B. Carbamazepin-, Valproinsäure-Retardtabletten) bei schwer einstellbaren Epileptikern (erhöhtes Anfallsrisiko bei geringsten Plasmaspiegelfluktuationen)

#### Patient mit bekannter Allergie auf Parabene.

Kein Austausch gegen ein rabattbegünstigtes Arzneimittel mit diesen Hilfsstoffen.

#### Inhalative Medikation z.B. bei Asthma bronchiale.

Kein Austausch gegen ein rabattbegünstigtes Applikationssystem mit abweichender Inhalationstechnik vom Vorgängerpräparat, wenn durch den Präparateaustausch eine Gefährdung des Patienten zu befürchten ist.

#### Patient ist Alkoholiker.

Kein Austausch gegen ein rabattbegünstigtes Arzneimittel mit *Alkohol*.

Kommentar des DAV zum Rahmenvertrag nach § 129 SGB V i.d.F. vom 1. Februar 2011

kojda.de

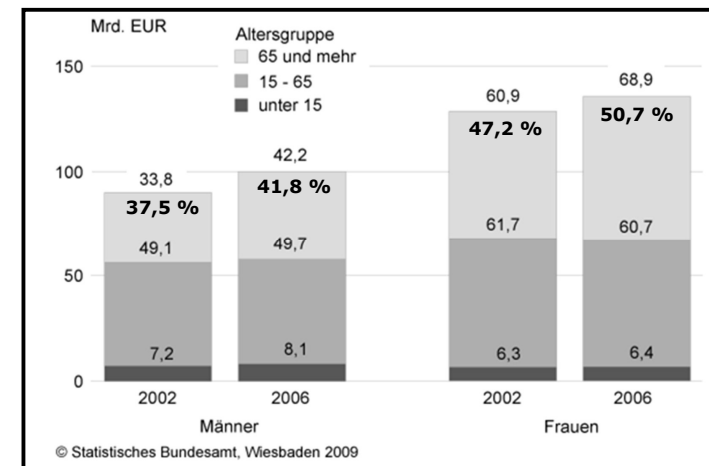
**Strukturelle Barrieren sind Vorschriften und Gesetze, die nicht zuerst der Gesundheit sondern der Kostenersparnis dienen!**

- Zwangsbelieferung mit Heil- und Hilfsmitteln durch Krankenkassen
- hohe Zuzahlung bei verordneten Arzneimitteln
- Selbstzahlungspflicht für apothekenpflichtige Arzneimittel
- **Rabattverträge**

www.die-berliner-mauer.de

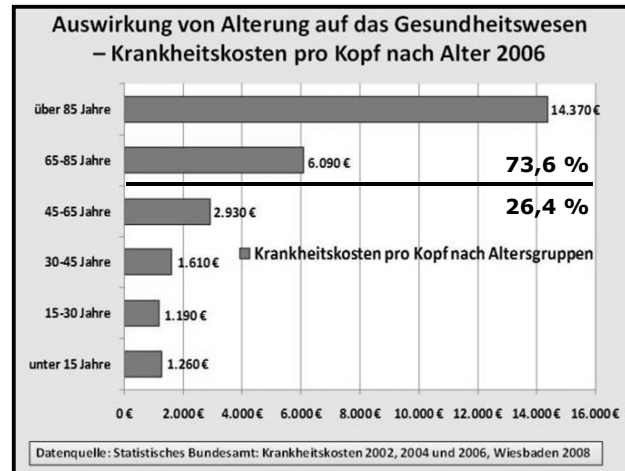
kojda.de

**Die Krankheitskosten einschließlich Pharmakotherapie fallen etwa zur Hälfte bei Menschen  $\geq 65$  Jahre an, Tendenz steigend!**



kojda.de

Die Krankheitskosten pro Kopf sind bei Menschen  $\geq 65$  Jahre nahezu 3-Mal so hoch wie bei jüngeren Menschen!



kojda.de

Institut für Demographie, Allgemeinwohl und Familie e.V.,  
[www.i-daf.org](http://www.i-daf.org)

Multimorbidität und Polypharmakotherapie sind besonders häufig bei alten und sehr alten Menschen.

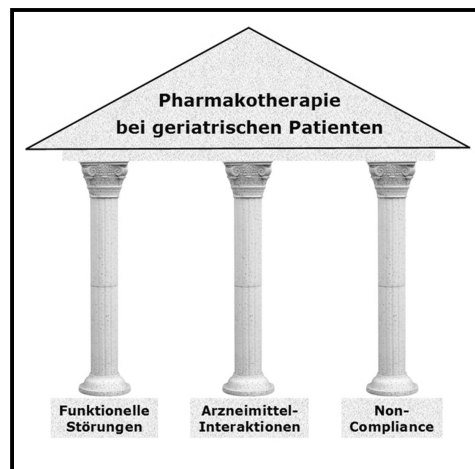
Daher wirken sich die Rabattverträge vor allem bei dieser Patientengruppe aus

**obwohl**

gerade diese Patientengruppe besondere Anforderungen an die Pharmakotherapie stellt.

Abb. aus: <http://www.stuff.co.nz>

kojda.de



Die sachgerechte Pharmakotherapie bei alten und sehr alten Menschen stellt hohe Anforderungen, weil die Patienten wichtige Besonderheiten aufweisen.

kojda.de

Abb. aus: Kojda G., „Der geriatrische Patient in der Apotheke“, Fortbildungstelegramm Pharmazie 2008;2:136-151, kostenlos erhältlich unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html>, September 2008 (CPE, CME)

Die „Entwicklung“ von Generika ist kurz, preiswert und wenig risikoreich, aber auch intransparent und nicht ausreichend reguliert.

Your prescription, your choice.

Generic drugs offer the same effectiveness at about one third of the price of brand-name drugs.

Any Questions?

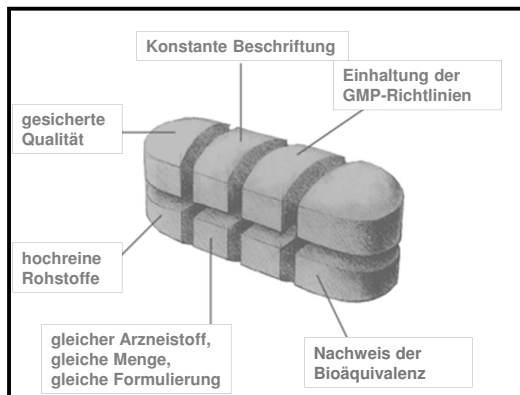
Thirty-day prescription of one brand name drug \$71

Thirty-day prescription of its generic equivalent \$22

Generic    Brand

kojda.de

**Strenge Anforderungen bei der Entwicklung und Herstellung sollen die Sicherheit der Generika-Präparate garantieren.**



kojda.de

### Kritische Anmerkungen zu Generika-Präparaten

Die Herkunft von Generika (Herstellungsort) sowie deren Arzneistoff- und Hilfsstoffbestandteile sind nicht bekannt, d.h. ob Generika wirklich nach den Regeln der „Good Manufacturing Practice“ hergestellt werden lässt sich nicht überprüfen (Todesfälle durch Kontaminationen, Übersulfatierung von Heparin, Syntheseverunreinigungen sind vorgekommen)  
Die Verwendung der Hilfsstoffe ist nicht reguliert, d.h. es kann zu unvorhersehbaren Überempfindlichkeitsreaktionen kommen.

Mehr als 100 Todesfälle in Lahore/Pakistan durch kontaminierte Fertigarzneimittel, BBC, 26.01.2012  
<http://www.bbc.co.uk/news/world-asia-16742832>



siehe auch:  
<http://docsonic.hubbpages.com/hub/Generic-Drug-Problems>  
[http://www.infomed.ch/pk\\_template.php?pkid=869](http://www.infomed.ch/pk_template.php?pkid=869)

kojda.de

### Kritische Anmerkungen zu Generika-Präparaten



„Darüber hinaus ist auch gerade offenbar geworden, dass 80 generische Arzneimittel von 16 Herstellern selbst dem minimalen Anspruch wenigstens gegenüber dem jeweiligen Original-Arzneimittel bioäquivalent zu sein möglicherweise nicht genügen (Weblink 13), darunter auch Antiepileptika wie Levetiracetam, Antiparkinsonmittel wie Pramipexol und Entacapon oder die Antidepressiva Venlafaxin und Escitalopram.“\*

„Innerhalb weniger Tage ist die Liste allerdings schneller geschrumpft, als es das BfArM erwartet haben dürfte – und zwar vor allem wegen juristischer Interventionen betroffener Firmen. Mit Stand vom 16. Dezember 2014, 14:15 Uhr, werden nur noch 39 Generika aufgeführt, die von der Anordnung des Ruhens der Zulassung betroffen sind (2).“

(blitz-a-t vom 16.12.2014)

\* Zitat aus: Kojda G. Opioid-Therapie bei geriatrischen Patienten. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2014;8(6):197-214, <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html>. Dezember 2014 (CPE, CME)

kojda.de

### Kritische Anmerkungen zu den Einsparungen durch Rabattverträge

#### Nicht einmal jedes zweite Rabattarzneimittel ist zuzahlungsfrei

„Die gesetzlichen Zuzahlungen der Patienten für sämtliche Arzneimittel beliefen sich im Jahr 2010 auf 1,8 Mrd. Euro zugunsten der GKV – Tendenz seit Jahren steigend. 2010 dürften die Kassen zusätzlich rund eine Milliarde Euro bei Arzneimitteln eingespart haben – durch die Rabattverträge mit Pharmaherstellern, die in den Apotheken mit hohem Aufwand umgesetzt werden. Allein in den ersten drei Quartalen 2010 sparten die Kassen auf diese Weise 679 Mio. Euro ein (Quelle: Bundesgesundheitsministerium).“

ABDA Pressemitteilung, Berlin, 13. Februar 2011  
<http://www.abda.de>

kojda.de

## § 24b AMG, Zulassung Generika, Absatz 2

## Satz 1

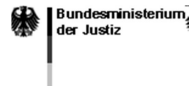
„Die Zulassung als Generikum nach Absatz 1 erfordert, dass das betreffende Arzneimittel

die gleiche Zusammensetzung der Wirkstoffe nach Art und Menge und

die gleiche Darreichungsform wie das Referenzarzneimittel aufweist und

die Bioäquivalenz durch Bioverfügbarkeitsstudien nachgewiesen wurde.“

Text siehe: [http://www.gesetze-im-internet.de/amg\\_1976/index.html](http://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/index.html)



kojda.de



Der Nachweis der Bioäquivalenz ist **WELTWEIT** ein wichtiges Kriterium um die Austauschbarkeit von Fertigarzneimitteln ohne Gefährdung des Patienten vornehmen zu können (Ausnahme „Biowaiver“).



kojda.de

## Der Standard Bioäquivalenz

Bioäquivalente Arzneimittel weisen eine

gleichartige Bioverfügbarkeit

auf, d.h. die Resorption der Wirkstoffe erfolgt nach Applikation der Zubereitungen

mit identischem Ausmaß und (relative Bioverfügbarkeit = 1)

mit gleicher Geschwindigkeit ( $c_{max}$  und  $t_{max}$  identisch)

kojda.de

Vereinfachend wird die Bioverfügbarkeit durch Messung von Plasmaspiegeln bestimmt!

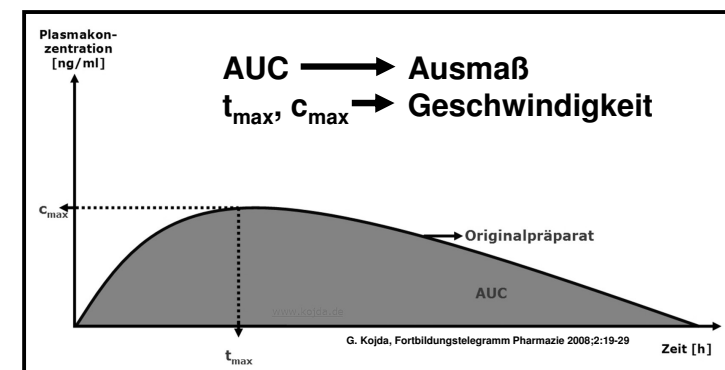


Abb. aus: Kojda G, „Aut-Idem – Keine Bedenken?“, Fortbildungstelegramm Pharmazie 2008;2:19-29, kostenlos erhältlich unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html>, Januar/Februar 2008 (CPE, CME)

kojda.de

## Einflüsse auf die orale Bioverfügbarkeit

**Zerfallsgeschwindigkeit der Darreichungsform**

(Tablette, Brausetablette, Überzugtablette, Dragee, Kapsel etc.)

**Freisetzung bzw. Auflösung des Arzneistoffs im GI-Trakt**

(macht Arzneistoff verfügbar für Resorption)

**Resorptionsfenster**

(Passagezeit, während die Resorption stattfinden kann)

**Ausmaß präsystemischer Elimination**

(First-pass Effekt, Arzneistoff-abhängig)



kojda.de

## Absolute Bioverfügbarkeit

**AUC nach oraler Gabe****AUC nach i.v. Gabe**

(zeigt Ausmaß der Bioverfügbarkeit bei EINER oralen Arzneiform)

## Relative Bioverfügbarkeit

**AUC Testpräparat nach oraler Gabe****AUC Referenzpräparat nach oraler Gabe**

(zeigt Vergleich des Ausmaßes der Bioverfügbarkeit bei ZWEI oralen Arzneiformen)

kojda.de

## Mögliche Folgen fehlender Bioäquivalenz

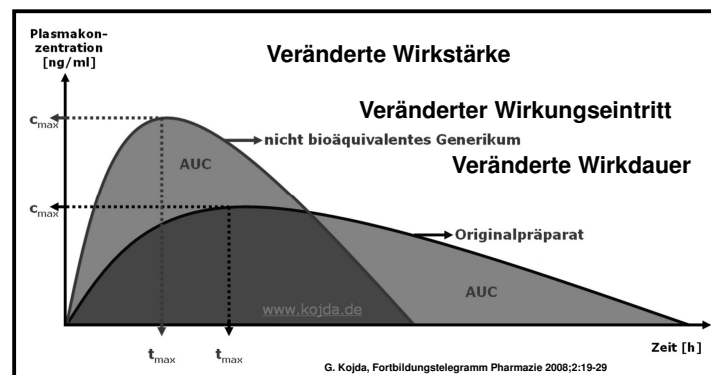


Abb. aus: Kojda G, „Aut-Idem – Keine Bedenken?“, Fortbildungstelegramm Pharmazie 2008;2:19-29, kostenlos erhältlich unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html>, Januar/Februar 2008 (CPE, CME)

kojda.de

## Akzeptanzgrenzen bei Bioäquivalenzuntersuchungen

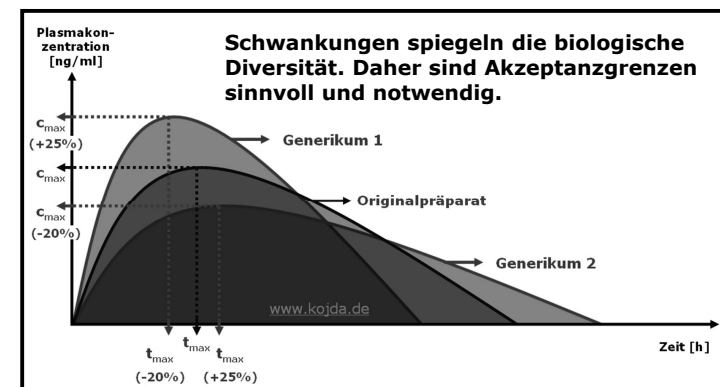
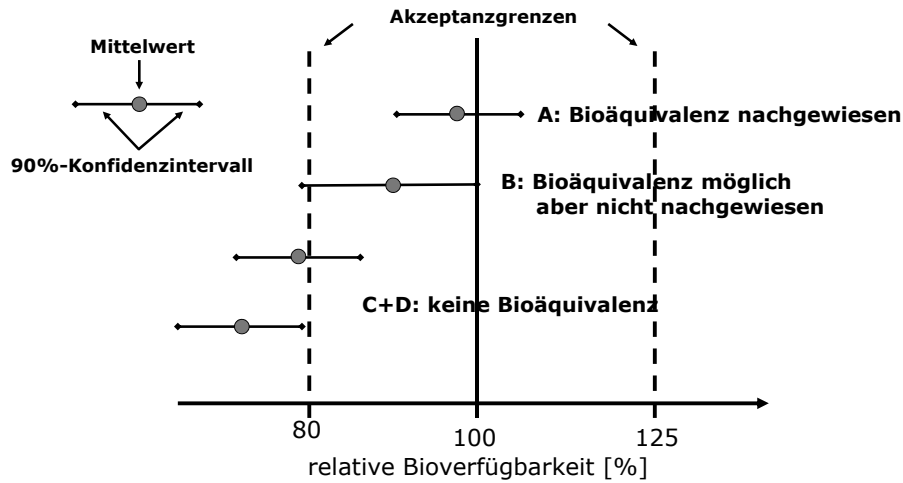


Abb. aus: Kojda G, „Aut-Idem – Keine Bedenken?“, Fortbildungstelegramm Pharmazie 2008;2:19-29, kostenlos erhältlich unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html>, Januar/Februar 2008 (CPE, CME)

kojda.de

Fallunterscheidungen für die Bioäquivalenzentscheidung

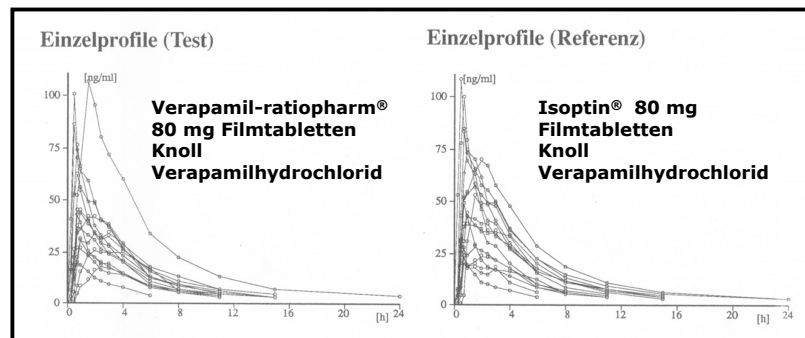


Biopharmazeutisch problematische Arzneistoffe (Auswahl)

Allopurinol	Diltiazem	Methylthiouracil	Probenecid
Alprenolol	Eisensalze	Molsidomin	Propranolol
Atenolol	Furosemid	Morphin	Spiroinolacton
Betamethason	Gallopamil	Naproxen	Sulfasalazin
Carbamazepin	Imipramin	Nifedipin	Triamcinolon
Chloroquin	Levodopa	Phytomenadion	Triamteren
Dexamethason	Lithiumsalze	Pirenzepin	<b>Verapamil</b>
Digitalisglykoside	Methyldopa	Prednisolon	
Dihydroergotamin	Methylprednisolon	Prednison	

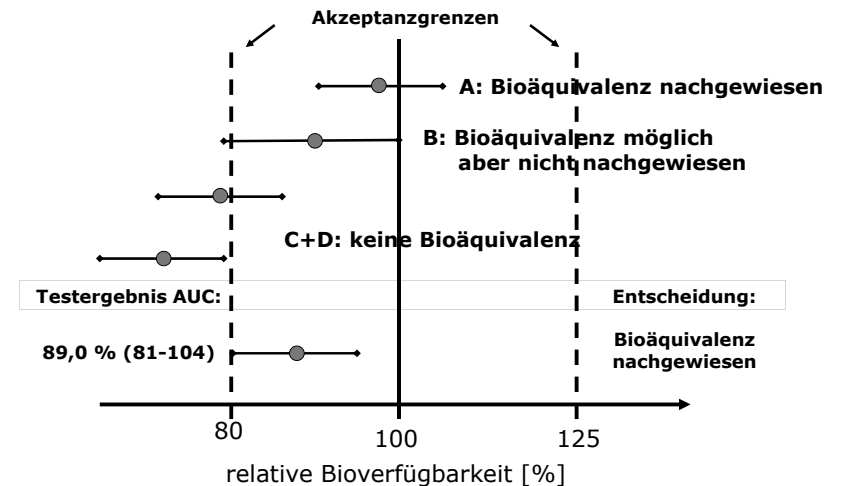
nach: Kojda G, Bedenkenloser Austausch bei Problem-Arzneistoffen und Therapien? Pharm Ztg 2008;153:2532-2536  
[http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=5982&no\\_cache=1&sword\\_list\[0\]=kojda&sword\\_list\[1\]=georg](http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=5982&no_cache=1&sword_list[0]=kojda&sword_list[1]=georg)

Beispiel für Bioäquivalenznachweis



Blume H, Mutschler E: Bioäquivalenz. Qualitätsbewertung wirkstoffgleicher Fertigarzneimittel. Govi-Verlag, 1996.

Fallunterscheidungen für die Bioäquivalenzentscheidung





Die Rabattverträge sind auf einen schrankenlosen Austausch von Generika angelegt.

Auf den WELTWEIT geforderten Nachweis der Bioäquivalenz wird verzichtet.

Abb. aus: <http://www.apotheker.de/rubriken/presse/presse-und-themenmappen/themenmappen/rabattvertraege/neue-rabattvertraege-in-startlochern/>

kojda.de

## Fallbeispiel aus der Apotheke



Frau G.S., 78 Jahre, betritt die Offizin. Sie kennen die nette alte Dame schon eine Weile. Etwas zögerlich beginnt Sie: „*Es tut mir leid, aber ich glaube mit meinen Tabletten stimmt etwas nicht. Ich bin immer so müde, habe Kopfschmerzen und mir ist manchmal schwindelig, besonders beim Aufstehen. Haben Sie sich vielleicht mit den Tabletten von vor ein paar Tagen vertan?*“

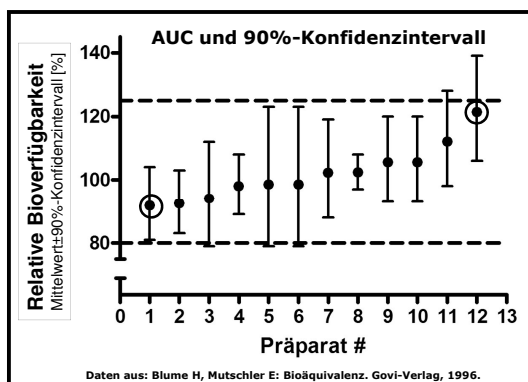
Sie schauen in der Kundenkartei nach und sehen, dass Sie ein verordnetes Generikum (Verapamil 80 mg Filmtabletten) gegen ein Rabatt-Generikum ausgetauscht haben. Es sieht alles in Ordnung aus.

Ist wirklich alles in Ordnung?

kojda.de

Logo aus ABDA.de

Beispiele für Bioäquivalenznachweis bei Verapamil 80 mg Filmtabletten Generika (Referenz Isoptin® 80 mg)



Daten aus: Blume H, Mutschler E: Bioäquivalenz. Govi-Verlag, 1996.

Präparat	Hersteller
Azupamil 80	Azuchemie
Cardiagutt 80	Engelhard
Cardioprotect 80	Efeka
durasoptin 80	Durachemie
VeraHexal 80	Hexal
Veramex 80	Labaz
Verapamil 80 mg	Sanol
Verapamil AL 80	Aliud
Verapamil OPT 80	Braun u. Herberg
Verapamil-ratiopharm 80	ratiopharm
Verapamil-Wolff 80	Wolff
Veroptinstada 80	STADApharm

nach: Kojda G, Bedenkenloser Austausch bei Problem-Arzneistoffen und Therapien? Pharm Ztg 2008;153:2532-2536 [http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=5982&no\\_cache=1&sword\\_list\[0\]=kojda&sword\\_list\[1\]=georg](http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=5982&no_cache=1&sword_list[0]=kojda&sword_list[1]=georg)

kojda.de

Erlaubte Schwankungen bei Bioäquivalenzuntersuchungen

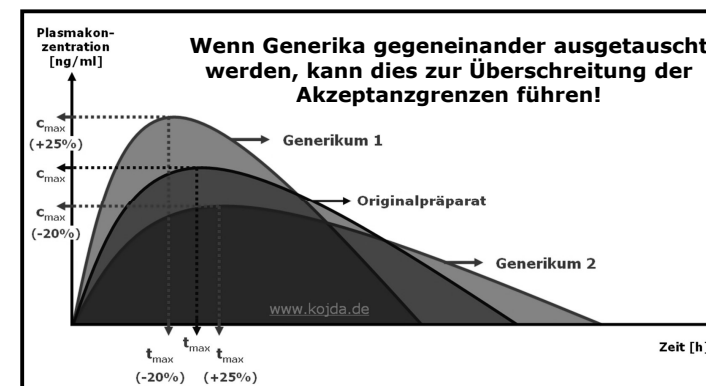


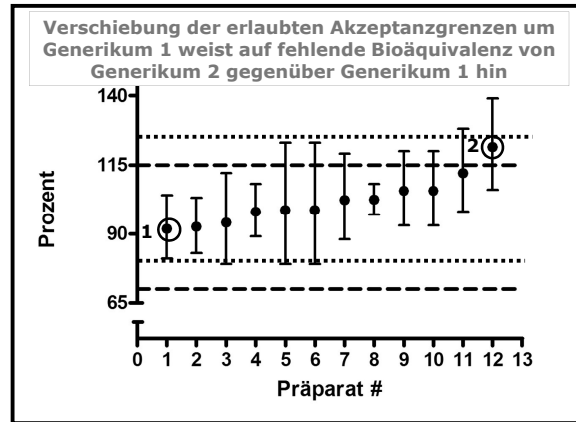
Abb. aus: Kojda G „Aut-Idem – Keine Bedenken?“, Fortbildungstelegramm Pharmazie 2008;2:19-29, kostenlos erhältlich unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html>, Januar/Februar 2008 (CPE, CME)

kojda.de



## Aut-Idem-Pflicht – Keine Bedenken?

**Ein direkter Vergleich der relativen Bioverfügbarkeit verschiedener Generika ist nicht statthaft**  
(unterschiedliche Probanden und Studienbedingungen)



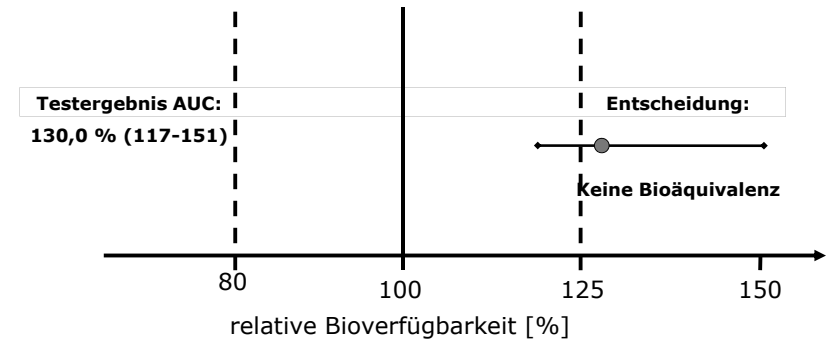
Echte Akzeptanzgrenze  
.....  
kalkulierte Akzeptanzgrenze

nach: Kojda G, Bedenkenloser Austausch bei Problem-Arzneistoffen und Therapien? Pharm Ztg 2008;153:2532-2536  
[http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=59828&no\\_cache=1&sword\\_list\[0\]=kojda&sword\\_list\[1\]=georg](http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=59828&no_cache=1&sword_list[0]=kojda&sword_list[1]=georg)

## Aut-Idem-Pflicht – Keine Bedenken?

**Ein Berechnung der relativen Bioverfügbarkeit verschiedener Generika ist nicht statthaft**  
(unterschiedliche Probanden und Studienbedingungen)

Berechnung beruht darauf, dass Generikum 1 als Referenzpräparat und Generikum 2 als Testpräparat definiert ist.



## Aut-Idem-Pflicht – Keine Bedenken?

**Warum der Austausch untereinander nicht bioäquivalenter Generika von Verapamil 80 mg Filmtabletten den Patienten schaden kann!**

**Verstärkung der Wirkungen**

negative Inotropie



**Verstärkung der häufigen (1-10 %) Nebenwirkungen\***

Entstehung einer Herzinsuffizienz bzw. Verschlimmerung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz,

negative Chronotropie

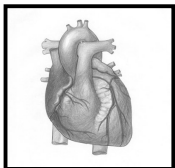


Sinusbradykardie,

negative Dromotropie



AV-Block I. Grades,



\*ausgewählte Nebenwirkungen

## Aut-Idem-Pflicht – Keine Bedenken?

**Warum der Austausch untereinander nicht bioäquivalenter Generika von Verapamil 80 mg Filmtabletten den Patienten schaden kann!**

**Verstärkung der Wirkungen**

Vasodilatation



**Verstärkung der häufigen (1-10 %) Nebenwirkungen\***

übermäßiger Blutdruckabfall und/oder orthostatische Regulationsstörungen (cave: Synkope), Flush, Hautrötung, Wärmegefühl, Knöchelödeme, Kopfschmerz

Andere



Müdigkeit, Nervosität, Schwindel, Nervosität, Schwindel, Parästhesien, Neuropathie, Tremor, Übelkeit, Völlegefühl, Obstipation



\*ausgewählte Nebenwirkungen



## Fallbeispiel aus der Apotheke



Es wäre also möglich, dass die Beschwerden, die Frau G.S. schildert, damit zusammenhängen, dass das verpflichtend ausgetauschte Verapamil-Präparat nicht bioäquivalent zu dem vorherigen Generikum ist, d.h. die AUC oberhalb der erlaubten Akzeptanzgrenzen liegt.

Eine direkte Möglichkeit dies zu überprüfen ist für den Offizinapotheker nicht möglich, da  
1) Bioäquivalenzdaten nicht öffentlich sind  
2) und der Vergleich bekannter Bioäquivalenzdaten nicht statthaft ist.

Frau G.S. sollte entweder das vorherige Präparat verordnet bekommen, oder neu eingestellt werden. Dabei sollte auf Leberfunktion (CYP3A4) und Arzneimittelinteraktionen geachtet werden

kojda.de

Logo aus ABDA.de

Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## Bestimmung von Arzneimitteln, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist.

## 1. Tranche

Betaacetyldigoxin, Tabletten  
Ciclosporin, Lösung zum Einnehmen  
Ciclosporin, Weichkapseln  
Digoxin, Tabletten  
Digoxin, Tabletten  
Levothyroxin-Natrium, Tabletten  
Levothyroxin-Natrium + Kaliumiodid (fixe Kombination), Tabletten  
Phenytoin, Tabletten  
Tacrolimus, Hartkapseln

## Begründung (Ausschnitt):

1. Geringfügige Änderungen der Dosis oder Konzentration des Wirkstoffes (z.B. im Plasma) führen zu klinisch relevanten Veränderungen in der angestrebten Wirkung oder zu schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen (enge therapeutische Breite).  
2. Infolge der Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel können nicht nur patientenindividuell begründete relevante klinische Beeinträchtigungen auftreten.\*

\* Zitat aus: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2952/2014-09-18\\_AM-RL-VII\\_AbschnittM\\_Substitutionsausschluss\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2952/2014-09-18_AM-RL-VII_AbschnittM_Substitutionsausschluss_TrG.pdf)

kojda.de

Gemeinsamer  
Bundesausschuss

© September 4. Ausgabe 2014, 171-214  
Fortbildungstelegramm  
Pharmazie



„Die Festlegung, welche Arzneimittel nicht ausgetauscht werden dürfen, dient der Verbesserung der Therapiesicherheit der Patientinnen und Patienten.“

Josef Hecken,  
unparteiischer Vorsitzender des G-BA,  
Pressemitteilung vom 18.09.2014

„Die lange Verzögerung seit Einführung der Rabattverträge bedeutet aber auch, dass Patienten, die diese Arzneistoffe benötigen, mehr als 7 Jahre vermeidbaren Arzneimittelrisiken ausgesetzt worden sind.“\*

\* Zitat aus: Kojda G. Opioid-Therapie bei geriatrischen Patienten. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2014;8(6):197-214, <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html>. Dezember 2014 (CPE, CME)

kojda.de

## Bestimmung von Arzneimitteln, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist (08.04.2015).

## 2. Tranche (Position 2)

**Buprenorphin**, Transdermale Pflaster mit unterschiedlicher Applikationshäufigkeit (z.B. alle 3 bzw. 4 Tage) dürfen nicht gegeneinander ersetzt werden.  
**Oxycodon**, Retardtabletten mit unterschiedlicher Applikationshäufigkeit (z.B. alle 12 bzw. 24 Std.) dürfen nicht gegeneinander ersetzt werden.

**Phenobarbital**, Tabletten  
**Phenprocoumon**, Tabletten

## Begründung (Ausschnitt)

„Gleichwohl ist die Applikationshäufigkeit respektive Tragedauer ein für die Austauschbarkeit relevantes Unterscheidungskriterium im Übrigen wirkstoffgleicher und auch in ihrer Darreichungsform, Wirkstärke bzw. Beladungsmenge übereinstimmender Buprenorphin-Pflaster und Oxycodon-Retardtabletten.“\*

\* Zitat aus: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3188/2015-04-16\\_AM-RL-VII-SN\\_Substitutionsausschl-2-Tranche\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3188/2015-04-16_AM-RL-VII-SN_Substitutionsausschl-2-Tranche_TrG.pdf)

kojda.de



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

### Bestimmung von Arzneimitteln, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist (08.04.2015).

#### 2. Tranche

„Bei den anderen Opioiden wie Morphin, Hydromorphon, Fentanyl, Tilidin und Tramadol ist der G-BA zu dem Schluss gekommen, dass auf Basis der Angaben in den Fachinformationen keine Anhaltspunkte dafür vorliegen, dass geringfügige Änderungen der Dosis oder Konzentration des Wirkstoffes zu klinisch relevanten Veränderungen in der angestrebten Wirkung oder zu schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen führen.“ \*

„Zu den Wirkstoffen Carbamazepin, Primidon und Valproinsäure bestehen dissente Positionen.“ \*

\* Zitat aus: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3188/2015-04-16\\_AM-RL-VII-SN\\_Substitutionsausschl-2-Tranche\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3188/2015-04-16_AM-RL-VII-SN_Substitutionsausschl-2-Tranche_TrG.pdf)

kojda.de



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

### Bestimmung von Arzneimitteln, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist (08.04.2015).

#### 2. Tranche

„Im vorangegangenen Stellungnahmeverfahren wurde darauf hingewiesen, dass Vertragsärztinnen und -ärzte aus **Sorge vor Arzneimittelregressen** faktisch keine Möglichkeit hätten, nach § 73 Abs. 5 Satz 2 SGB V durch Setzen des **„Aut-idem-Kreuzes“** den Austausch durch ein preisgünstigeres oder nach § 130a Abs. 8 SGB V rabattiertes wirkstoffgleiches Arzneimittel auszuschließen.

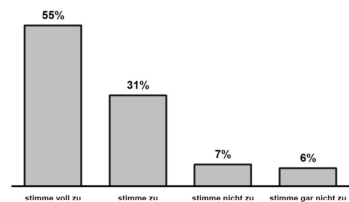
Diese Einschätzung wird vom G-BA nicht geteilt.“ \*

\* Zitat aus: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3188/2015-04-16\\_AM-RL-VII-SN\\_Substitutionsausschl-2-Tranche\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3188/2015-04-16_AM-RL-VII-SN_Substitutionsausschl-2-Tranche_TrG.pdf)

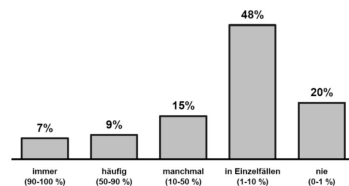
kojda.de

### KVNO Befragung 2008, 1050 Ärzte (50 % Allgemeinmedizin)

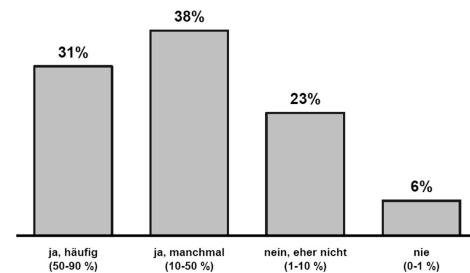
(1) Die Umsetzung der Rabattverträge ist Aufgabe des Apothekers



(5) Bei der Verordnung eines Generikums setze ich das aut-idem-Kreuz, um den Austausch in der Apotheke auszuschließen



(8) Rabattverträge beeinflussen die Compliance meiner Patienten



Dr. Holger Neye  
Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein  
Pharmakotherapieberatung  
Terstegenstr. 3  
40474 Düsseldorf  
holger.neye@kvno.de

kojda.de

„Die meisten Menschen sterben an ihren Medikamenten und nicht an ihren Krankheiten.“

Jean Molière (1673)  
1622-1673,

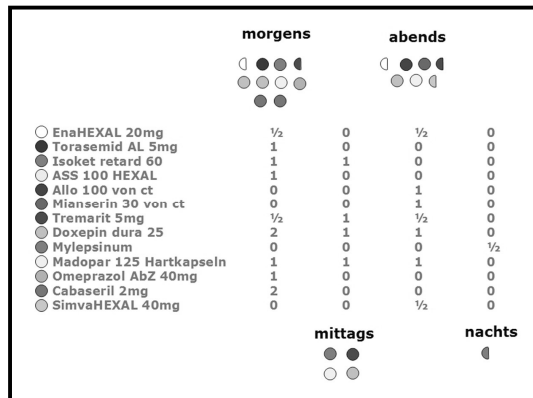
Jean Molière

Abb. aus: <http://www.gradesaver.com/author/jean-baptiste-moliere>

kojda.de

### Fallbeispiel aus der Hausarztpraxis

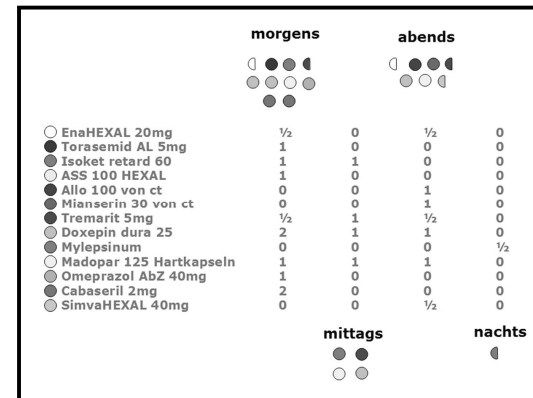
Arzneimittel-Verordnungen für einen 81 Jahre alten Patienten



**Diagnosen:**  
 Herz-Kreislauf-Erkrankungen,  
 Depressionen,  
 psychotische Störungen,  
 Arthritis,  
 HWS-Syndrom,  
 künstlicher Hüfte links,  
 Morbus Parkinson,  
 multiple  
 Abdominalbeschwerden

Abb. aus: Kojda G, Non-Compliance bei Arzneimitteltherapie. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2008;2:123-135  
 Kostenfrei unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis.html>

### Bei geriatrischen Patienten und/oder Polypharmakotherapie kann die Praxis der Rabattverträge dem Wohl der Patienten schaden



Der unbeschränkte Austausch von Fertigarzneimitteln durch die Aut-Idem-Pflicht

fördert u.a.:  
 Verwechslungen,  
 Doppeleinnahmen und  
 falsche Einnahmezeitpunkte

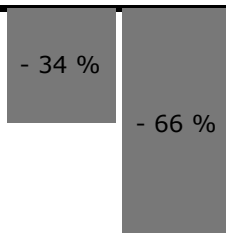
und behindert damit:  
 Arzneimittelsicherheit,  
 Compliance und den  
 Therapieerfolg

Abb. aus: Kojda G, Non-Compliance bei Arzneimitteltherapie. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2008;2:123-135  
 Kostenfrei unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis.html>

### Änderungen der Form und/oder Farbe von Tabletten beeinträchtigen nachweislich die Compliance!

#### Änderung der Tablette

Keine    Farbe    Form



Verminderung der Compliance

11.513 Patienten nach durchgemachtem Herzinfarkt und Verordnungen für Statine, β-Blocker, ACE-Hemmer oder AT1-Blocker wurden für 1 Jahr beobachtet und alle Patienten hatten eine Krankenversicherung.

Ob die deutlich gestiegenen Raten von Non-Compliance auch eine höhere Ereignisrate zur Folge hatten, wurde nicht untersucht, wäre jedoch plausibel.

Kesselheim AS, Bykov K, Avorn J, Tong A, Doherty M, Choudhry NK. Burden of changes in pill appearance for patients receiving generic cardiovascular medications after myocardial infarction: cohort and nested case-control studies. Ann Intern Med. 2014 Jul 15;161(2):96-103.



„Die unwirksamsten und teuersten Arzneimittel sind jene, die nicht bzw. nicht regelmäßig wie verordnet eingenommen werden.“

Abb. aus: Kojda G, Non-Compliance bei Arzneimitteltherapie. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2008;2:123-135  
 Kostenfrei unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis.html>

## Schwierig einzustellende Therapien

- Therapie der Epilepsie
- **Therapie chronischer bzw. starker Schmerzen**
- Therapie von Herzrhythmusstörungen
- Therapie venöser Thrombosen (antikoagulatorische Therapie)
- Therapie (systemisch) von Mykosen
- Therapie der HIV-Infektion
- Therapie von Tuberkulose und Malaria
- Therapie chronisch entzündlicher Erkrankungen
- Therapie der Schizophrenie
- Therapie der Depression (auch „burn-out“-Syndrom)

nach: Kojda G. Bedenkenloser Austausch bei Problem-Arzneistoffen und Therapien? Pharm Ztg 2008;153:2532-2536  
[http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=5982&no\\_cache=1&word\\_list\[0\]=kojda&word\\_list\[1\]=georg](http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=5982&no_cache=1&word_list[0]=kojda&word_list[1]=georg)

kojda.de

## Schmerz im Alter

Die Prävalenz von Schmerz nimmt im Alter auf 50-75 % zu.  
 Die Prävalenz von schmerzintensiven Erkrankungen wie Verletzungen, Knochenbrüche, Arthrose und Rückenschmerzen sowie Tumorerkrankungen steigt im Alter nahezu exponentiell an.

Abb. aus: <http://www.caritasklinik.de>

aus: Kojda G. Opioid-Therapie bei geriatrischen Patienten. Fortbildungsprogramm Pharmazie 2014;8(6):197-214  
<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungsprogrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html>

kojda.de

## Behandlung von Schmerz im Alter

### Behandlung ist oft unzureichend

Nach einer Studie an Menschen im Alter von etwa 75 Jahren berichteten 74 % der Teilnehmer über Schmerzen, 50 % über tägliche Schmerzen und 26 % über grässliche Schmerzen, obwohl viele dieser Patienten bereits über verordnete Analgetika oder Schmerzmittel aus der Selbstmedikation verfügten und diese Präparate auch eingenommen hatten

Bild: Wikipedia (englisch)

aus: Kojda G. Opioid-Therapie bei geriatrischen Patienten. Fortbildungsprogramm Pharmazie 2014;8(6):197-214  
<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungsprogrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html>

kojda.de

## Patienten und Schmerz im Alter

### Schmerz wird ungenügend oder überhaupt nicht kommuniziert

„Schmerz gehört zum Altern“  
 Ängste vor Sucht, Nebenwirkungen, schmerzhaften medizinischen Interventionen, weiteren Verordnungen von Arzneimitteln oder auch davor sich dem Vorwurf des „Jammerns“ auszusetzen  
 religiöse Überzeugungen, kulturelle Besonderheiten, wirtschaftliche Lage oder fehlende soziale Unterstützung  
 Komorbiditäten wie Depressionen, Kognitionseinschränkungen oder manifeste Demenz

Abb. aus: <http://www.stuff.co.nz>

aus: Kojda G. Opioid-Therapie bei geriatrischen Patienten. Fortbildungsprogramm Pharmazie 2014;8(6):197-214  
<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungsprogrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html>

kojda.de

## Ärzte und Schmerz im Alter

Grundwissen zu den Besonderheiten dieser Altersgruppe hinsichtlich Erkennung von Schmerz sowie dessen Behandlung oft nicht ausreichend geschult, dies betrifft u.a. die Diagnose selbst, die Bestimmung der Schmerzstärke, die korrekte Verordnung von Arzneimitteln hinsichtlich Schmerzstärke und Schmerzart (nozizeptiv, neuropathisch oder Mischform), die richtige Dosierung sowie die Erkennung der Potenzierung von Nebenwirkungen

Abb. aus: <http://www.cartasklinik.de>

aus: Kojda G. Opioid-Therapie bei geriatrischen Patienten. Fortbildungsstelegramm Pharmazie 2014;8(6):197-214  
<http://www.uni-giessen.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungsstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html>

kojda.de

## Apotheker und Schmerz im Alter

Grundwissen zu den Besonderheiten dieser Altersgruppe oft nicht ausreichend geschult, dies betrifft u.a. effektive Vermittlung von Hinweisen zu Applikation oder Dosierung, regelmäßige Prüfung auf Interaktionen bei verordneten und Selbstmedikations-Arzneimitteln die Vermeidung von Analgetika oder anderen Arzneimitteln der Selbstmedikation, die für geriatrische Patienten nicht oder nur bedingt geeignet sind, Hinweise zu Hilfsmitteln, die den richtigen Gebrauch der Arzneimittel ermöglichen bzw. erleichtern

Bild: Wikipedia (englisch)

aus: Kojda G. Opioid-Therapie bei geriatrischen Patienten. Fortbildungsstelegramm Pharmazie 2014;8(6):197-214  
<http://www.uni-giessen.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungsstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html>

kojda.de

## Nicht-Opioide Analgetika



### NSAR

- wirken gut bei nocizeptivem Schmerz und antiphlogistisch
- dürfen jedoch nur mit besonderer Vorsicht und nur für kurze Zeit eingesetzt werden
- gastrointestinale Blutungen, Magen-Darm-Ulcera, Übelkeit und Niereninsuffizienz einschließlich akutem Nierenversagen
- erhöhen mit Ausnahme von Naproxen das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse

### Paracetamol

- wirkt weniger gut bei nocizeptivem Schmerz und nicht antiphlogistisch
- lässt sich gut mit Opioiden kombinieren, verstärkt deren analgetische Wirkung und kann zur Einsparung von Opioiden beitragen
- löst in höheren Dosierungen hepatotoxische Effekte aus
- bei geriatrischen Patienten: Einzelhöchstdosis (0,5 g), Tageshöchstdosis (2 g) Dosierungsintervall 4-6 h

kojda.de

## Nocebo-Effekte können den therapeutischen Effekt von Rabattarzneimitteln gefährden



„Nichtspezifische Effekte einer Behandlung werden als Placeboeffekte bezeichnet, wenn sie nützlich sind, und als Noceboeffekte benannt, wenn sie schädlich sind.“

„Unter einer Noceboantwort versteht man Beschwerden, die durch negative Erwartungen des Patienten und/oder Suggestionen der Behandler ohne eine Behandlung erzeugt werden.“

„Zugrundeliegende Mechanismen sind Lernen durch Pawlowsche Konditionierung und Reaktion auf Erwartungen, ausgelöst durch verbale Informationen oder Suggestionen.“

Winfried Häuser, Ernil Hansen, Paul Enck, Noceboeffekte in der Medizin, Dtsch Arztebl Int 2012; 109(26): 459-65; <http://www.aerzteblatt.de/archiv/127205/>

Abb. aus: [http://www.focus.de/gesundheit/ratgeber/medikamente/forschung/tid-23754/nocebo-effekt-in-krankhafter-erwartung\\_aid\\_627585.html](http://www.focus.de/gesundheit/ratgeber/medikamente/forschung/tid-23754/nocebo-effekt-in-krankhafter-erwartung_aid_627585.html)

kojda.de

### Nocebo-Effekte können den therapeutischen Effekt von Rabattarzneimitteln gefährden



„Aut-idem-Regelung und Rabattverträge haben zu Klagen von Patienten und Ärzten über eine unzureichende Wirksamkeit oder vermehrte Nebenwirkungen nach Umstellung auf Generika geführt.“

„90 % waren weniger zufrieden mit der analgetischen Wirksamkeit. 61 % berichteten über eine Zunahme der Schmerzintensität.“

„Es muss diskutiert werden, ob medizinische Meinungsbildner und Repräsentanten von Patientenselbsthilfeorganisationen durch kritische Stellungnahmen zum Umsetzen von starken Opioiden auf Generika Noceboeffekte hervorrufen können.“

Winfried Häuser, Emil Hansen, Paul Enck, Noceboeffekte in der Medizin, Dtsch Arztebl Int 2012; 109(26): 459-65; <http://www.aerzteblatt.de/archiv/127205/>

Abb. aus: [http://www.focus.de/gesundheitsratgeber/medikamente/forschung/tid-23754/nocebo-effekt-in-krankhafter-erwartung\\_aid\\_667885.html](http://www.focus.de/gesundheitsratgeber/medikamente/forschung/tid-23754/nocebo-effekt-in-krankhafter-erwartung_aid_667885.html)

### Nur zwei Opioide sind derzeit Bestandteil der Ausschlussliste

#### Besonderheiten beim Austausch von Opioiden

Die Schmerzempfindung und damit auch die Wirkung der Opioide wird durch psychosoziale Faktoren stark beeinflusst.

Als Basistherapie sind Retard Präparate, also beim Austausch problematische Zubereitungen, unverzichtbar.

Schwankungen bei Bioäquivalenzparametern werden bei der Schmerztherapie physisch wahrgenommen.

Die meist notwendige Neueinstellung stellt eine besondere Beeinträchtigung der Versorgung von Schmerzpatienten dar.

Kojda, G. Aut-idem bei BTMs - keine Bedenken? Fortbildungstelegramm Pharmazie 2008;2:19-29  
[http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis/Aut\\_Idem\\_Opioide\\_fuer\\_FORTE\\_PHARM2007.pdf](http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis/Aut_Idem_Opioide_fuer_FORTE_PHARM2007.pdf)

### Praxis Pharmazeutischer Bedenken Top Ten der Arzneistoffe in NRW (Anteil)

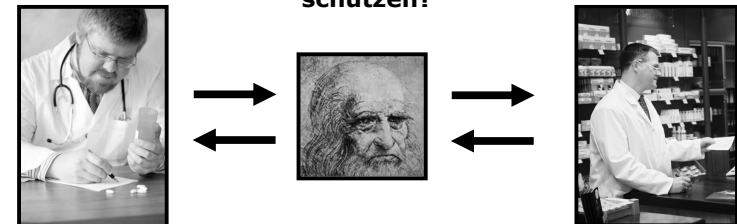
- Hydromorphon (8,6 %)
- Ipratropiumbromid (7,0 %)
- Morphin (6,7 %)
- Oxycodon (6,3 %)
- Estradiol (6,0 %)
- Fentanyl (5,5 %)
- Methylphenidat (4,7 %)
- Schilddrüsenhormone + Jodid (3,4 %)
- Levothyroxin-Natrium (3,1 %)
- Phenprocoumon (2,9 %)

Bundesweit werden Pharmazeutische Bedenken bei ca. **1 %** aller infrage kommenden Rezeptzeilen geltend gemacht.

In NRW liegt dieser Anteil derzeit noch bei **0,45 %**.

Insgesamt wurde jedoch ein Trend zum häufigeren Einsatz pharmazeutischer Bedenken beobachtet.

### Was können ApothekerInnen tun um Patienten vor den möglichen negativen Folgen der Rabattvertragsverordnung zu schützen?



#### Das Wichtigste ist die Konstanz der Verordnungsbelieferung:

- beliefern Sie nach Möglichkeit immer mit dem gleichen Rabatt-Fertigarzneimittel (FAM nicht leichtfertig wechseln)
- weisen Sie Patienten bei einem Wechsel auf Änderungen des FAM wie Form, Farbe, Teilbarkeit etc. hin
- berichten Sie dem Verordner von Unverträglichkeiten oder Problemen nach Wechsel eines Rabatt-FAM

## Fazit

### Die Praxis des unbeschränkten Austauschs von Fertigarzneimitteln im Rahmen der Rabattverträge

- verstößt gegen die Intention des § 24b AMG
- führt zu einer vermeidbaren und u.U. starken Gefährdung der Arzneimittelsicherheit

### Dies gilt vor allem für:

- problematische Arzneistoffe (geringe therapeutische Breite und/oder Bioverfügbarkeit, z.B. Levothyroxin, Verapamil)
- Pharmakotherapie bei geriatrischen Patienten
- Pharmakotherapie bei psychiatrischen Erkrankungen
- Polypharmakotherapie ( $\geq 5$  Arzneistoffe pro Tag)
- schwierig einzustellende Therapien (z.B. Epilepsie, Schmerz)

**Besonders betroffen sind  
chronisch kranke und alte Menschen**

[kojda.de](http://kojda.de)

## Pharmazeutische Bedenken: Mehr Pflicht als Kür!

Der patientengerechte Umgang mit der  
Aut-Idem-Pflicht,

d.h. die fachlich korrekte Anwendung  
pharmazeutischer Bedenken,

ist ein wesentlicher Bestandteil  
pharmazeutischer Betreuung!

[kojda.de](http://kojda.de)

**Vielen Dank für die Aufmerksamkeit**



[kojda.de](http://kojda.de)