



Kasuistiken zur Bedeutung Rabattverträge bei geriatrischen Patienten

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, Düsseldorf, Stand 15.09.2008

Kein Interessenkonflikt

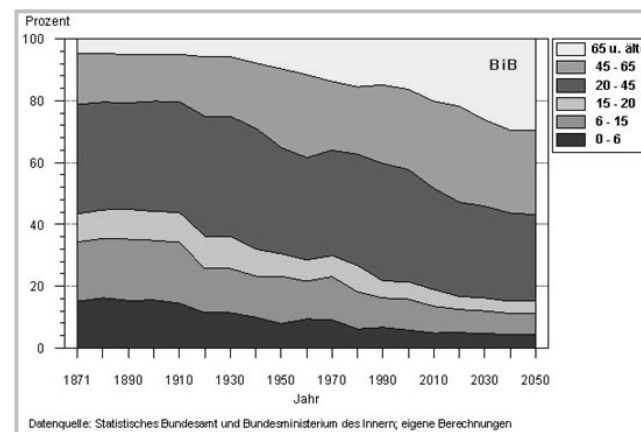
Nutzungsbedingungen, Impressum:

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/impressum.html>

kojda.de

Geriatric hat Zukunft

Die Pharmakotherapie bei alten und sehr alten Menschen wird zukünftig immer wichtiger werden!



kojda.de

Geriatric ist teuer



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

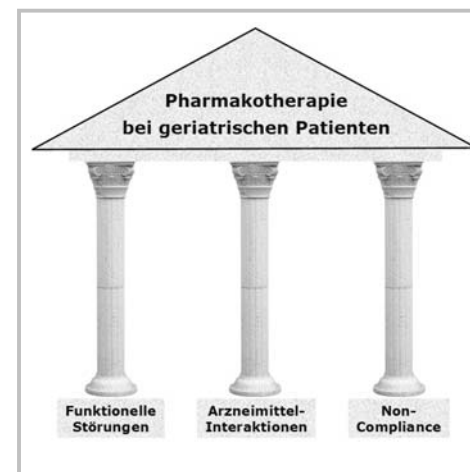
2006 entstanden 111,1 Milliarden Euro Krankheitskosten bei Patienten über 65 Jahre. Das entspricht 47 % der Krankheitskosten insgesamt. Davon entfallen:

24,6 Mill. auf Herz-Kreislauf
13,1 Mill. auf Muskel-Skelett
12,7 Mill. auf Psyche/Verhalten
9,8 Mill. auf Gastrointestinaltrakt

(Statistisches Bundesamt)

kojda.de

Geriatric ist anspruchsvoll

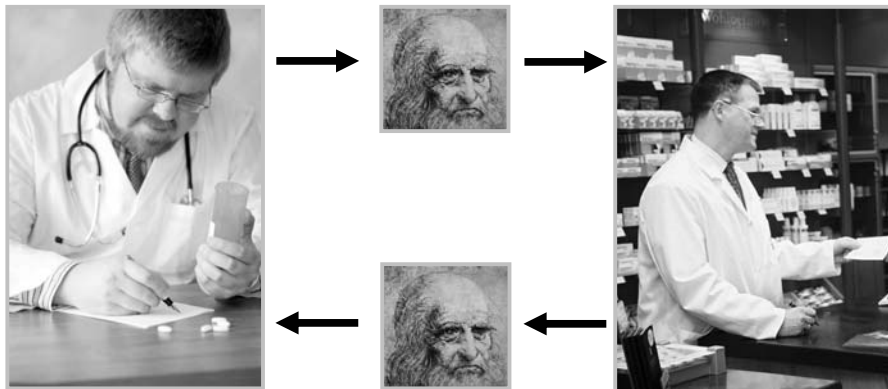


Die sachgerechte Pharmakotherapie bei alten und sehr alten Menschen stellt hohe Anforderungen, weil die Patienten wichtige Besonderheiten aufweisen.

Abb. aus: Kojda G. „Der geriatric 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)

kojda.de

„Die hohen Anforderungen an eine sachgerechte Pharmakotherapie bei alten und sehr alten Menschen lassen sich am besten durch kooperative Betreuung verwirklichen.“
(Mallet L., Lancet 2007)



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

30

§ 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

kojda.de



Generic drug manufacturers must show that a generic drug is **bioequivalent** to the brand-name drug, which means the generic version delivers the same amount of active ingredients into a patient's bloodstream in the same amount of time as the brand-name drug.
(FDA Requirements for Generic Drugs)

kojda.de

„In vivo bioequivalence studies are needed when there is a risk that possible differences in bioavailability may result in therapeutic inequivalence.“
(EMA-Richtlinien, 2001)

- Präparate, bei welchen Veränderungen der Bioverfügbarkeit den Therapieerfolg und/oder die Verträglichkeit vermindern können
- Arzneistoffe mit geringer therapeutischer Breite
- Kombinationspräparate, wenn von einer pharmakokinetischen Interaktion auszugehen ist, die zu einer Veränderung der Bioverfügbarkeit führen kann
- Präparate mit modifizierter Wirkstofffreisetzung (z.B. Retardierung)




Biopharmazeutisch problematische Arzneistoffe (Auswahl)

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

Liste aus: Kojda G, Bedenkenloser Austausch bei Problem-Arzneistoffen und Therapien? Pharm Ztg 2008;153:2532-2536



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)



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)



Mögliche Folgen fehlender Bioäquivalenz

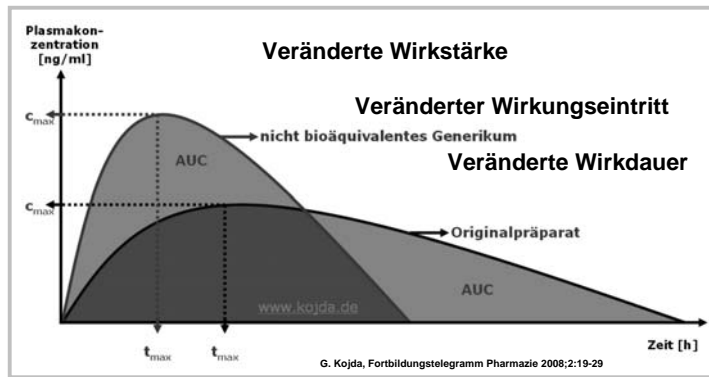


Abb. aus: Kojda G, Aut-Idem bei BTMs – Keine Bedenken? Fortbildungstelegramm Pharmazie 2008;2:19-29
Kostenfrei unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis.html>

Akzeptanzgrenzen bei Bioäquivalenzuntersuchungen

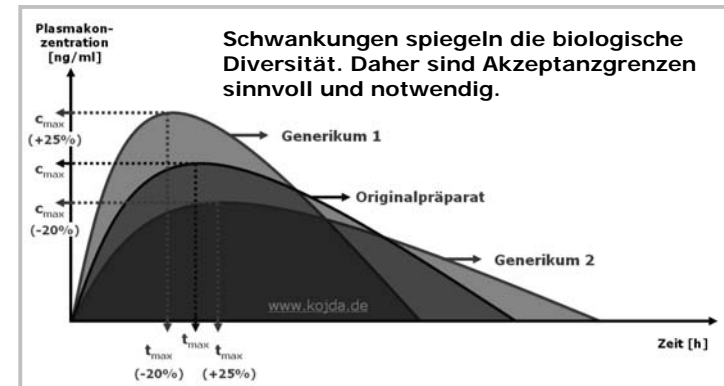
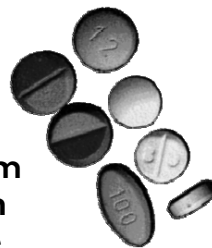


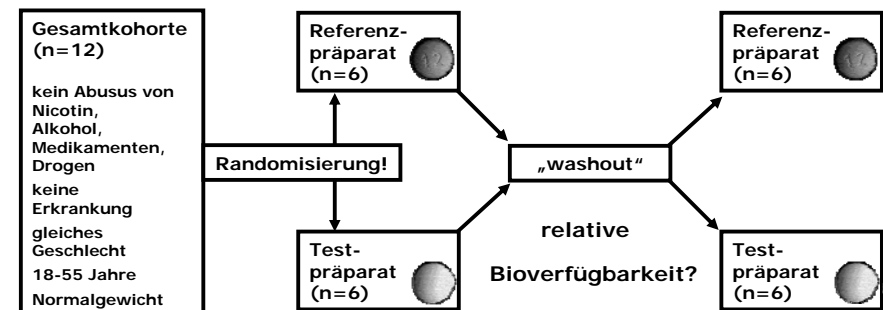
Abb. aus: Kojda G, Aut-Idem bei BTMs – Keine Bedenken? Fortbildungstelegramm Pharmazie 2008;2:19-29
Kostenfrei unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis.html>



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



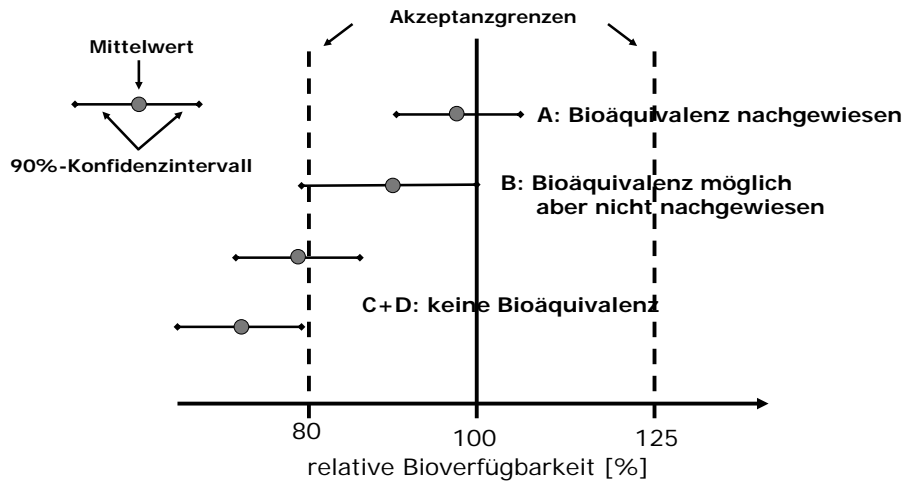
Sorgfältige Planung der klinischen Studie zur Überprüfung der Bioäquivalenz (schnell freisetzende Arzneiform, einfache Kinetik, Mindestprobendanzahl)



Design:
2-fach crossover-Studie, Single-dose peroral, 7 Tage washout

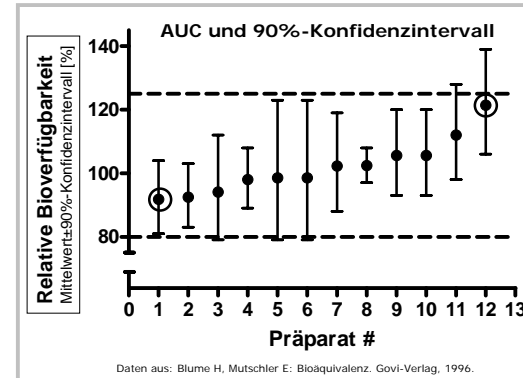
Aut-Idem-Pflicht – Keine Bedenken?

Fallunterscheidungen für die Bioäquivalenzentscheidung



Aut-Idem-Pflicht – Keine Bedenken?

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



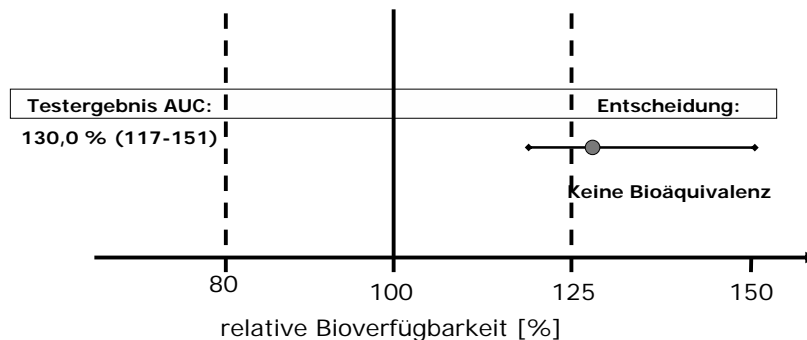
Präparat	Hersteller
Azapamil 80	Azuchemie
Cardiagutt 80	Engelhardt
Cardioprotect 80	Efeka
durasoptin 80	Durachemie
VeraHexal 80	Hexal
Veramex 80	Labaz
Verapamil 80 mg	Sanol
Verapamil AL 80	Aliud
Verapamil OPT 80	Braun u.Herberg
Verapamil-ratiopharm 80	ratiopharm
Verapamil-Wolff 80	Wolff
Veroptinstada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

nach: Kojda G, Bedenkenloser Austausch bei Problem-Arzneistoffen und Therapien? Pharm Ztg 2008;153:2532-2536

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?



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 Arzt und Apotheker nicht möglich, da
 1) Bioäquivalenzdaten nicht öffentlich sind
 2) und der Vergleich bekannter Bioäquivalenzdaten nicht statthaft ist.

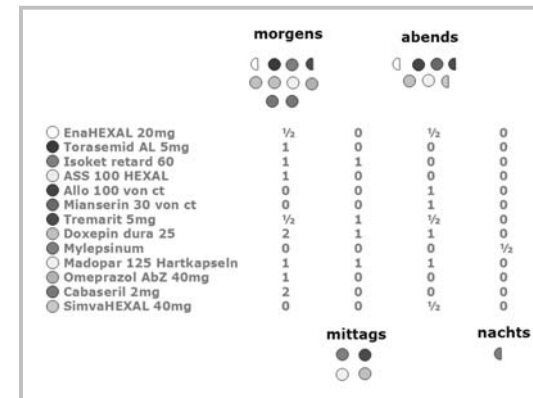
Frau G.S. sollte entweder das vorherige Präparat verordnet bekommen, oder neu eingestellt werden. Dabei sollte auf Leberfunktion (CYP3A4) und Arzneimittelinteraktionen geachtet werden

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

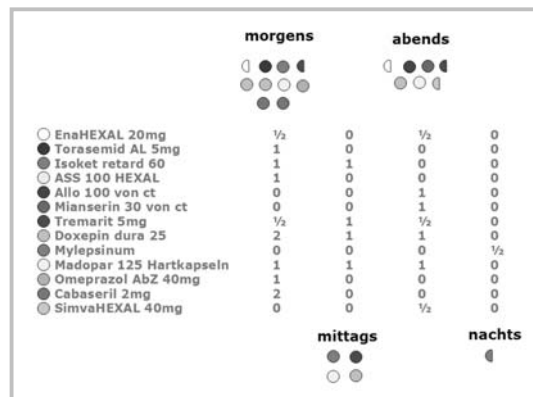
Fallbeispiel aus der Hausarztpraxis Arzneimittel-Verordnungen für einen 81 Jahre alten Patienten



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>

Fallbeispiel aus der Hausarztpraxis Arzneimittel-Verordnungen für einen 81 Jahre alten Patienten

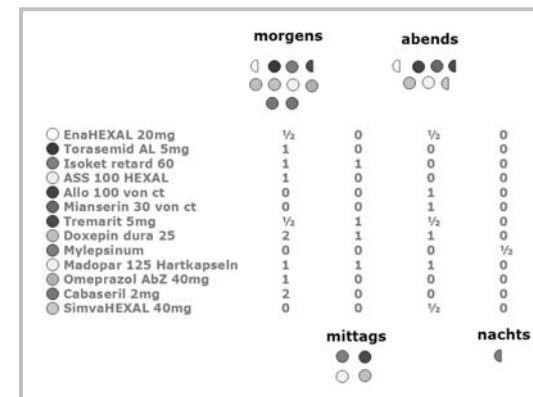


Wegen HWS-Syndrom, künstlicher Hüfte und Arthritis könnte es schwierig werden alle Arzneimittel rechtzeitig zu beschaffen

Wegen Depressionen und psychotischer Störungen könnte es schwierig werden, alle Arzneimittel wie verordnet einzunehmen

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>

Fazit

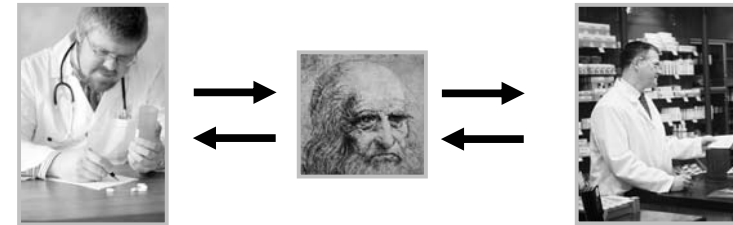
Die Praxis des unbeschränkten Austauschs von Fertigarzneimitteln im Rahmen der Rabattverträge

- verstößt gegen die Intention des § 24b AMG
- führt zu einer vermeidbaren Gefährdung der Arzneimittelsicherheit

Dies gilt vor allem für:

- problematische Arzneistoffe (geringe therapeutische Breite und/oder Bioverfügbarkeit), für die
- Pharmakotherapie bei geriatrischen Patienten und die
- Polypharmakotherapie

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



Das Wichtigste ist die Konstanz der Verordnung:

- nutzen Sie den Ausschluss der Aut-Idem-Pflicht bei Generika-Verordnung (d.h. Aut-Idem ankreuzen)
- wechseln Sie ein Fertigarzneimittel (FAM) nicht leichtfertig
- überwachen Sie Patienten sorgfältig bei einem notwendigen Wechsel
- räumen Sie Angaben zur Unverträglichkeiten bei FAM-Wechsel eine hohe Priorität ein

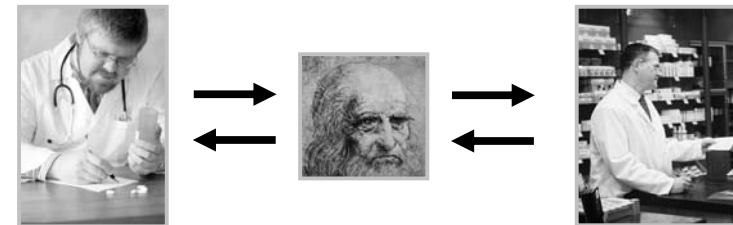
Was können ApothekerInnen tun um Patienten vor den möglichen negativen Folgen der Rabattvertragsverordnung zu schützen?



Das Wichtigste ist die Konstanz der Verordnungsbelieferung:

- beliefern 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

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



Das Wichtigste ist die Kommunikation:

- Austausch von Informationen zur Pharmakotherapie mit Rabatt-FAM (Nebenwirkungen, Anwendungsunsicherheiten, Verwechslungen)
- gegenseitige Unterstützung zur Erhaltung der Compliance (Einhaltung von Dosierung, Dosierungsintervall und Therapiedauer)
- Austausch von Informationen über evtl. Selbstmedikation

Non-Compliance

Geriatric



kostenlos unter:
www.kojda.de

1. Jahrgang, Juli/August 2007, 75-87
--- Rubrik Fortbildungsartikel ---

Fortbildungstelegramm Pharmazie

Zertifizierte Fortbildung

FORTE-PHARM

Das FORTBILDUNGSTELEGRAMM PHARMAZIE (FORTE-PHARM) ist das erste für die Fortbildung zertifizierte Online-Fachmagazin rund um pharmazeutische Wissenschaften mit therapieorientiertem Schwerpunkt für die Apothekenpraxis.

Das FORTE-PHARM fühlt sich zuallererst den ApothekerInnen verpflichtet, die durch ihre Arbeit in öffentlichen Apotheken einen wichtigen Beitrag zur Gesundheitsversorgung der Bevölkerung in Deutschland leisten.

Zur Kontrolle der Unabhängigkeit, Qualität und Praxisrelevanz dient dem FORTE-PHARM ein Lektorat, welches aus unabhängigen Hochschul- bzw. Universitätsklinik-Experten sowie niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen besteht (peer-review).

Fortbildung verbessert die Versorgung von Patienten und damit letztlich von uns allen! Fortbildung darf deshalb nicht von monetären Interessen bestimmt werden. Deshalb verzichtet das FORTE-PHARM als universitäres und kostenloses Bildungsangebot auf Anzeigenkunden, Sponsoren und Autorenhonorare.

Wenn Sie aktiv mitmachen möchten, d.h. Artikel, Fallberichte etc. beitragen, wenden Sie sich bitte an: kojda@uni-duesseldorf.de.

www.kojda.de