

Aut idem und Rabattverträge aus pharmakologischer Sicht

Gefahren für die Arzneimittelsicherheit
in der ambulanten Versorgung

Klinik-Praxis Forum Südwest, 26. April 2012, Mainz

Prof. Dr. Georg Kojda
Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie,
UniversitätsKlinikum, Düsseldorf

Einleitung



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)

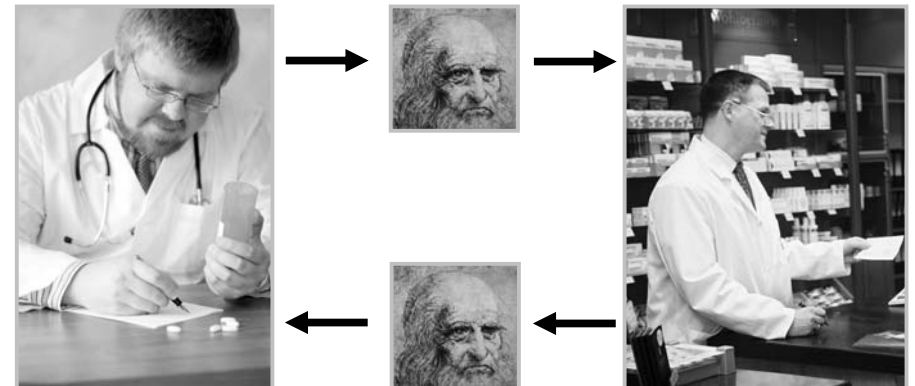
Einleitung



Die sachgerechte Pharmakotherapie bei alten und sehr alten Menschen stellt hohe Anforderungen, weil die Patienten wichtige Besonderheiten aufweisen, die sich in 3 Kategorien zusammenfassen lassen.

Einleitung

„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)



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.

§ 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

Biopharmazeutisch problematische Arzneistoffe
(Auswahl)

Allopurinol	Diltiazem	Methylthiouracil	Probenecid
Alprenolol	Eisensalze	Molsidomin	Propranolol
Atenolol	Furosemid	Morphin	Spironolacton
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

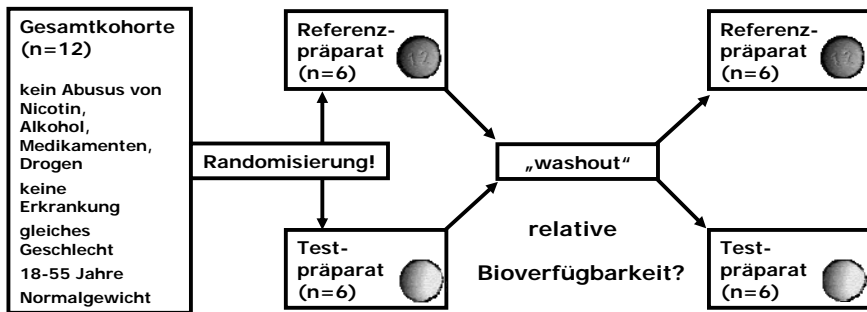
mit identischem Ausmaß und
(relative Bioverfügbarkeit = 1)

mit gleicher Geschwindigkeit
(C_{max} und t_{max} identisch)

Aut-Idem-Pflicht – Keine Bedenken?

Sorgfältige Planung der klinischen Studie zur Überprüfung der Bioäquivalenz

(schnell freisetzende Arzneiform, einfache Kinetik, Mindestprobandenzahl)

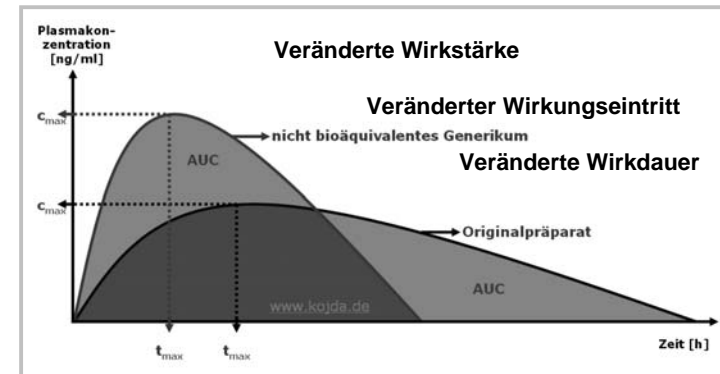


Design:
2-fach crossover-Studie, Single-dose peroral, 7 Tage washout

kojda.de

Aut-Idem-Pflicht – Keine Bedenken?

Mögliche Folgen fehlender Bioäquivalenz

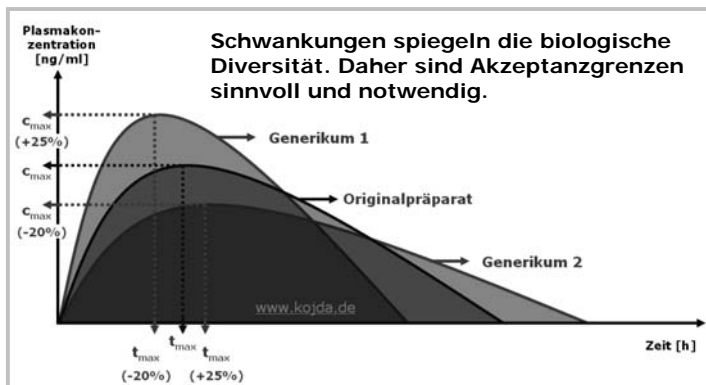


G. Kojda, Fortbildungstelegramm Pharmazie 2008;2:19-29
http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis/Aut_Idem_Opioide_fuer_FORTE_PHARM2007.pdf

kojda.de

Aut-Idem-Pflicht – Keine Bedenken?

Akzeptanzgrenzen bei Bioäquivalenzuntersuchungen

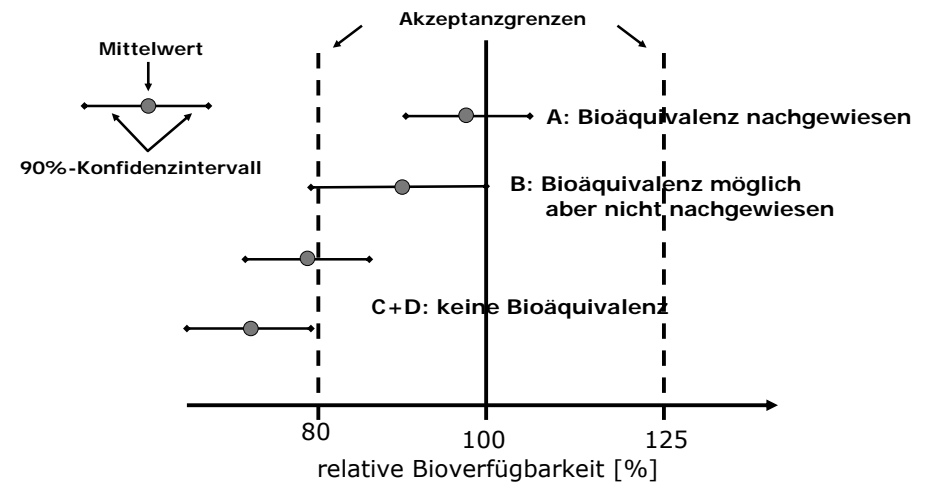


G. Kojda, Fortbildungstelegramm Pharmazie 2008;2:19-29
http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis/Aut_Idem_Opioide_fuer_FORTE_PHARM2007.pdf

kojda.de

Aut-Idem-Pflicht – Keine Bedenken?

Die Prüfung auf Bioäquivalenz für Generika untereinander: Alles ist möglich, nichts ist geprüft!



kojda.de

PZ

ORIGINALIA

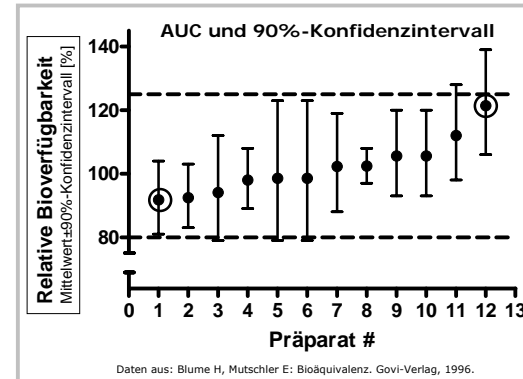
Aut idem

Bedenkenloser Austausch bei Problem-Arzneistoffen und Therapien?

Von Georg Kojda und Dieter Hafner / Die aktuelle Aut-idem-Regelung in Deutschland verpflichtet zum Austausch eines verordneten Arzneimittels durch von Krankenkassen ausgewählte Generika. Aus pharmakologischer Sicht bestehen einige Bedenken gegen den konsequenten Austausch von Fertigarzneimitteln.

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

kojda.de

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

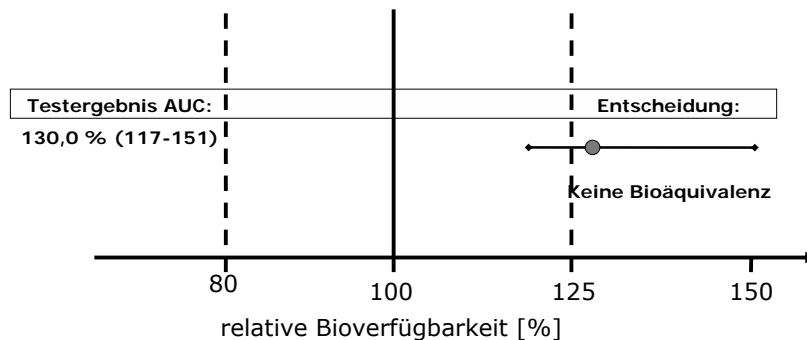
Präparat	Hersteller
Azapamil 80	Azuchemie
Cardiagutt 80	Engelhard
Cardioprotect 80	Efeka
durasoptin 80	Durachemie
Verahexal 80	Hexal
Veramex 80	Labaz
Verapamil 80 mg	Sanol
Verapamil AL 80	Aliud
Verapamil OPT 80	Braun u.Herberg
Verapamil-ratiopharm 80	ratiopharm
Verapamil-Wolff 80	Wolff
Veroptinstada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

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

kojda.de

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.



kojda.de

Anwendungsgebiete für Isoptin 80 mg Filmtabletten


- Symptomatische koronare Herzkrankheit:
- chronisch stabile Angina pectoris (Belastungsangina)
- instabile Angina pectoris (Crescendoangina, Ruheangina)
- vasospastische Angina pectoris (Prinzmetal-Angina, Variant-Angina)
- Angina pectoris bei Zustand nach Myokardinfarkt bei Patienten ohne Herzinsuffizienz, wenn Betarezeptorenblocker nicht angezeigt sind.
- Störungen der Herzschlagfolge bei:
 - paroxysmaler supraventrikulärer Tachykardie
 - Vorhofflimmern/Vorhofflattern mit schneller AV-Überleitung (außer bei WPW-Syndrom)
- Hypertonie.

kojda.de

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

Verstärkung der Wirkungen

negative Inotropie



Entstehung einer Herzinsuffizienz bzw. Verschlimmerung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz,

negative Chronotropie

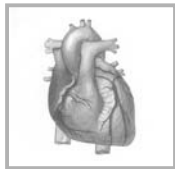


Sinusbradykardie,

negative Dromotropie



AV-Block I. Grades,



Verstärkung der häufigen (1-10 %) Nebenwirkungen*



*ausgewählte Nebenwirkungen

kojda.de

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



kojda.de

*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

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

kojda.de

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.“

Kommentar des DAV zum Rahmenvertrag nach § 129 SGB V i.d.F. vom 17.01.2008

kojda.de

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

Problematische Arzneistoffe

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

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

Gefährdung des Therapieerfolgs oder der Arzneimittelsicherheit durch Non-Compliance

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

Kommentar des DAV zum Rahmenvertrag nach § 129 SGB V i.d.F. vom 17.01.2008

kojda.de

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

Problematische Dosierung (mit Applikationshilfen)

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

Problematische (lebensbedrohliche) Erkrankungen

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

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*

Kommentar des DAV zum Rahmenvertrag nach § 129 SGB V i.d.F. vom 17.01.2008

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 17.01.2008

kojda.de



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

Jean Molière (1673)
1622-1673,
Französischer Komödiendichter

„Der eingebildete Kranke“, Jean Molière

kojda.de

Fallbeispiel aus der Hausarztpraxis

Arzneimittel-Verordnungen für einen 81 Jahre alten Patienten

	morgens		abends	
○ EnaHEXAL 20mg	1/2	0	1/2	0
● Torasemid AL 5mg	1	0	0	0
● Isoket retard 60	1	1	0	0
○ ASS 100 HEXAL	1	0	0	0
● Allo 100 von ct	0	0	1	0
● Mianserin 30 von ct	0	0	1	0
● Tremarit 5mg	1/2	1	1/2	0
● Doxepin dura 25	2	1	1	0
● Mylepsinum	0	0	0	1/2
○ Madopar 125 Hartkapseln	1	1	1	0
● Omeprazol AbZ 40mg	1	0	0	0
● Cabaseril 2mg	2	0	0	0
● SimvaHEXAL 40mg	0	0	1/2	0

mittags nachts

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>

kojda.de

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

Fallbeispiel aus der Hausarztpraxis

Arzneimittel-Verordnungen für einen 81 Jahre alten Patienten

	morgens		abends	
○ EnaHEXAL 20mg	1/2	0	1/2	0
● Torasemid AL 5mg	1	0	0	0
● Isoket retard 60	1	1	0	0
○ ASS 100 HEXAL	1	0	0	0
● Allo 100 von ct	0	0	1	0
● Mianserin 30 von ct	0	0	1	0
● Tremarit 5mg	1/2	1	1/2	0
● Doxepin dura 25	2	1	1	0
● Mylepsinum	0	0	0	1/2
○ Madopar 125 Hartkapseln	1	1	1	0
● Omeprazol AbZ 40mg	1	0	0	0
● Cabaseril 2mg	2	0	0	0
● SimvaHEXAL 40mg	0	0	1/2	0

mittags nachts

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>

kojda.de

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

	morgens		abends	
○ EnaHEXAL 20mg	1/2	0	1/2	0
● Torasemid AL 5mg	1	0	0	0
● Isoket retard 60	1	1	0	0
○ ASS 100 HEXAL	1	0	0	0
● Allo 100 von ct	0	0	1	0
● Mianserin 30 von ct	0	0	1	0
● Tremarit 5mg	1/2	1	1/2	0
● Doxepin dura 25	2	1	1	0
● Mylepsinum	0	0	0	1/2
○ Madopar 125 Hartkapseln	1	1	1	0
● Omeprazol AbZ 40mg	1	0	0	0
● Cabaseril 2mg	2	0	0	0
● SimvaHEXAL 40mg	0	0	1/2	0

mittags nachts

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

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

und behindert damit:
Arzneimittelsicherheit,
Compliance und den
Therapieerfolg

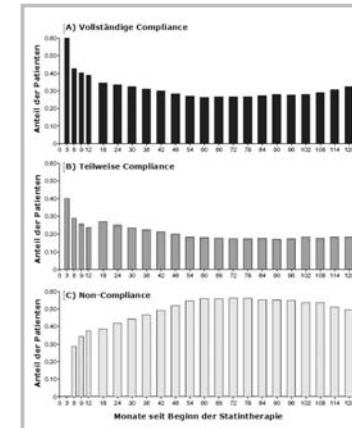
Abb. aus: Kojda G, Non-Compliance bei Arzneimitteltherapie. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2008;2:123-135
Kostenfrei unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis.html>

kojda.de



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

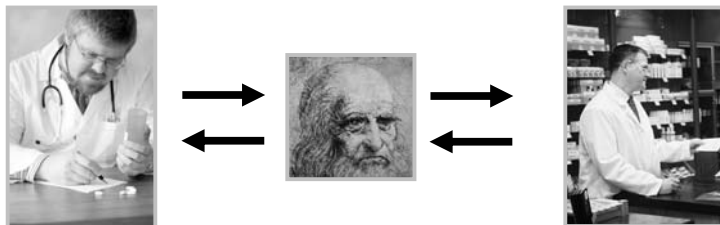
Kojda G, Non-Compliance bei Arzneimitteltherapie. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2008;2:123-135
Kostenfrei unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis.html>



Statintherapie bei 34.501 älteren Patienten (80 % weibl.)
Schon nach 3 Monaten haben sich 40 % der Patienten nur noch teilweise an die Einnahme gehalten

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

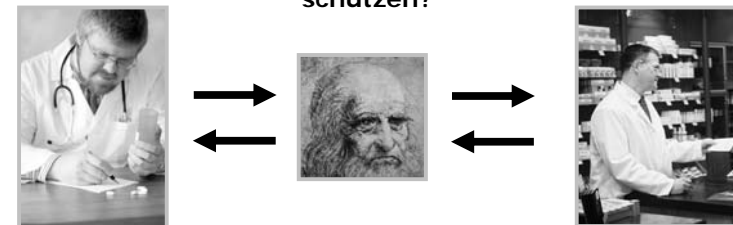
Was können **ÄrztInnen** tun um Patienten vor den möglichen negativen Folgen der Rabattvertragsverordnung zu schützen?



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

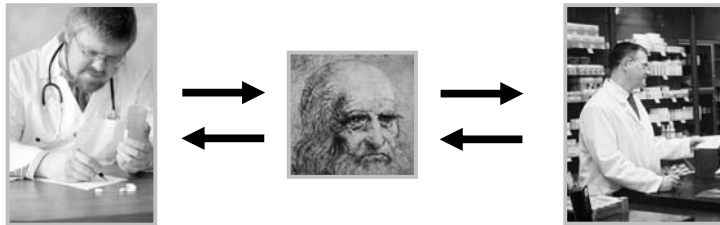
Was können **ApothekerInnen** tun um Patienten vor den möglichen negativen Folgen der Rabattvertragsverordnung zu schützen?



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

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

Das Wichtigste ist eine risikoadaptierte Regulierung:

- nur Generika mit AUC Akzeptanzgrenzen $< \pm 10\%$ aufnehmen (reduziert Wirkungsschwankungen und deren medizinische Risiken)
- Bioäquivalenzdaten der Rabatt-Generika veröffentlichen
- Verzicht auf Zwangstausch bei u.a. Polypharmakotherapie, hohem Lebensalter oder schwierig einzustellenden Pharmakotherapien (Vorhofflimmern, Epilepsie, Schmerztherapie, AIDS-Therapie etc.)
- langfristige Rabattverträge schließen (3-5 Jahre)



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)
- Pharmakotherapie bei geriatrischen Patienten
- Polypharmakotherapie (≥ 5 Arzneistoffe pro Tag)
- schwierig einzustellende Therapien

Besonders betroffen sind
chronisch kranke und alte Menschen

Schlussfolgerung

Der patientengerechte Umgang mit der Aut-Idem-Pflicht,

d.h. die fachlich korrekte Anwendung
pharmazeutischer Bedenken,

ist ein wesentlicher Bestandteil
pharmazeutischer Betreuung!

