

4 Rabattverträge und Rezeptbelieferung in der Apotheke

Auf der Basis des Beitragssatzsicherungsgesetzes (BSSichG) von 2003 werden von den Krankenkassen Rabattverträge nach Wirkstoffen ausgeschrieben, wobei das günstigste Angebot gewinnt. Als Folge der üblicherweise begrenzten Laufzeit solcher Verträge (meist zwei Jahre) kann ein Patient vertragsbedingt wechselnde Generika-Produkte bekommen. Beispiele für solche rabattbedingten (generischen) Wechsel für einige Wirkstoffe sind im Anhang aufgeführt (Anhang 1 bis 12).

Grundvoraussetzung für solch einen immer wiederkehrenden Wechsel muss die Bioäquivalenz der Generika untereinander sein, um die therapeutische Wirksamkeit, die Therapietreue und die Wirkstoffkonzentrationen bei dem Patienten nach einem Präparatwechsel nicht zu gefährden. Ein solcher Vergleich der Generika untereinander ist bisher aber nicht vorgeschrieben, ein Generikum nimmt normalerweise Bezug auf die Zulassungsdaten des Originalarzneimittels (siehe Kapitel 3.2.1). Aufgrund der bezugnehmenden Zulassung, der Wahl der Studienbedingungen und der zeitlich begrenzten Rabattverträge können bei einem (generischen) Wechsel von Arzneimitteln Probleme entstehen (siehe Kapitel 5).

Die mit der neuen Gesetzgebung verbundene generische Substitution führte teilweise zu Problemen, wenn chronisch kranke Patienten mit einer Dauermedikation auf rabattierte Arzneimittel umgestellt wurden: Der Versicherte bekam u. U. ein Medikament, das zwar ein wirkstoffgleiches Arzneimittel war, aber es kam von einer anderen Firma, hatte eine andere Verpackung und zumeist auch einen anderen Namen. Als Folge daraus waren manche Patienten verunsichert (Chambers et al., 2014; Pfannkuche et al., 2008; Rosenthal et al., 2008), einige Wechsel führten zu Problemen in der Einstellung des Patienten (Blix et al., 2010; Blakesley et al., 2004; Hennessey et al., 2010). Es kam ebenso vor, dass Rabattarzneimittel aufgrund der großen Nachfrage nicht lieferbar oder in der Apotheke nicht vorrätig waren (Pfannkuche et al., 2008; Sucker 2017). Aus diesen Gründen wurde eine Anpassung des Rahmenvertrags an die aktuellen Umstände nötig: das Instrument der Pharmazeutischen Bedenken wurde eingeführt. Seit dem 1. April 2008 besteht die Möglichkeit, die Abgabe eines Rabattarzneimittels zu verweigern, wenn der Apotheker das Instrument der Pharmazeutischen Bedenken anwendet. Dieses Verfahren ist sowohl in der ApBetrO § 17 Absatz 5 als auch im SGB V § 129 verankert. Bei einer Akutversorgung im Notdienst ist der Apotheker ebenfalls nicht an die Belieferung eines Rabattvertrags gebunden. Allerdings machten die Apotheker am Anfang eher weniger Gebrauch von diesem Instrument (Sucker 2017).

Die Pflicht zur Abgabe eines wirkstoffgleichen, preisgünstigen Arzneimittels in der Apotheke gilt, solange der verschreibende Arzt diesen Austausch durch ein wirkstoffgleiches Präparat nicht ausgeschlossen oder er das Arzneimittel nur unter der Wirkstoffbezeichnung verordnet hat (§ 129 SGB V Abs. 1 Satz 3). Der Apotheker darf nach § 129 SGB V von der Abgabe des rabattierten Arzneimittels nur abweichen, wenn eine Lieferunfähigkeit durch den pharmazeutischen Hersteller besteht oder er Pharmazeutische Bedenken anwendet. Der Arzt kann den Austausch in der Apotheke verhindern, indem er das Aut-idem-Feld auf dem Rezept durchkreuzt. Hierbei sei auf die oftmals umgangssprachliche (falsche) Bezeichnung „Ankreuzen des Aut-idem-Feldes“ in der Apotheke hingewiesen. „Aut-idem“ kann man aus dem lateinischen mit „oder ein Gleiches“ übersetzten und bedeutet, dass der Arzt durch das Anbringen der Worte „Aut idem“ (heute als Vordruck bereits auf dem Kassenrezept) dem Apotheker erlaubt, ein anderes als das namentlich verordnete Medikament abzugeben. Streicht der Arzt diese Worte (oder das vorgedruckte Feld) durch, so verbietet er einen Austausch in der Apotheke (Kassenärztliche Bundesvereinigung 2017).

Der Austausch des verschriebenen Arzneimittels durch ein rabattbegünstigtes Arzneimittel basiert darauf, dass beide Arzneimittel in Hinblick auf den verordneten Wirkstoff und auf die Packungsgröße identisch und für das gleiche Anwendungsgebiet zugelassen sind. Auch muss entweder die gleiche oder eine austauschbare Darreichungsform vorliegen (§ 40 AM-RL Abs. 1), da die Darreichungsform entscheidend für die Wirksamkeit sowie für die Patientensicherheit und Patientenverträglichkeit ist.

Grundlage der Bezeichnung der Darreichungsformen sind die Standard Terms der Europäischen Arzneibuch-Kommission (nach European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care). Die in der deutschen Spezialitätenliste, der sogenannten Lauer-Taxe (Lauer Taxe 2017), gelisteten identischen Darreichungsformen sind unter pharmazeutischer Sicht in vielen Fällen jedoch nicht identisch. Hier werden beispielsweise Tabletten und OROS (osmotic release oral system) miteinander gleich gesetzt, was mit pharmazeutischen Fachwissen nicht vereinbar ist (Blume et al., 2014). Diese Mittel sind nämlich deshalb unterschiedlich, weil sie sich z.B. in ihrer Wirkstofffreisetzung deutlich unterscheiden können. Bei einem OROS handelt es sich meist um ein System zur langanhaltenden Freisetzung des Wirkstoffs, bei dem der Wirkstoff mit einem osmotisch aktiven Hilfsstoff vermischt und gepresst wird. Die Tablette wird anschließend mit einer semipermeablen Membran (die Membran ist nur für Wasser, nicht aber für den Wirkstoff durchlässig) überzogen, in die Löcher gebohrt werden. Durch diese Löcher kann der Wirkstoff langsam entweichen. Im Gegensatz dazu zerfällt eine „normale“ Tablette einfach im Magen und gibt ihren gesamten Wirkstoff auf einmal frei.

4.1 Instrument der Pharmazeutischen Bedenken

„Enthält eine Verschreibung einen für den Abgebenden erkennbaren Irrtum, ist sie nicht lesbar oder ergeben sich sonstige Bedenken, so darf das Arzneimittel nicht abgegeben werden, bevor die Unklarheit beseitigt ist. Der Apotheker hat jede Änderung auf der Verschreibung zu vermerken und zu unterschreiben [...] (ApBetrO §17, Abs. 5)“. „Pharmazeutische Bedenken“ sind in diesem Satz unter den „sonstigen Bedenken“ einzuordnen und liegen vor, wenn durch den Austausch des Präparates, welches auf dem Rezept verschrieben ist, trotz zusätzlicher Beratung des Patienten in der Apotheke der Therapieerfolg oder die

Arzneimitteltherapiesicherheit gefährdet sind (Warmers, Drinhaus 2014). Gründe für die Anwendung von Pharmazeutischen Bedenken können beispielsweise bestehen, wenn der Apotheker die Adhärenz des Patienten gefährdet sieht, die Tablette nicht teilbar ist (obwohl sie für die nötige Dosierung geteilt werden muss) oder das Arzneimittel einer speziellen Anwendungstechnik bedarf (z.B. Inhalativa). Der Apotheker muss handschriftlich auf der Verschreibung den Grund seiner Bedenken vermerken und die Sonder-Pharmazentralnummer (Sonder-PZN) 02567024 aufdrucken. Durch das Äußern von Pharmazeutischen Bedenken ist es dem Apotheker möglich, das verschriebene Arzneimittel ohne Beachtung der Rabattverträge abzugeben.

Für Wirkstoffe, die sich in Teil B der Anlage VII (Substitutionsausschlussliste) befinden, ist ein Austausch im Rahmen von Rabattverträgen ausgeschlossen und der Apotheker kann bei der Abgabe keine Pharmazeutischen Bedenken mehr geltend machen. Wünscht der Kunde ein anderes als das auf dem Rezept vermerkte Präparat, muss er an seinen Arzt verwiesen werden.

Es gibt einige Arzneimittelgruppen, bei denen ein Wechsel der bestehenden Medikation zu Komplikationen führen kann (Blume et al., 2014) und daher bei der Abgabe vermehrt Pharmazeutische Bedenken geltend gemacht werden:

- Antiarrhythmika
- Antiasthmatika
- Antidepressiva
- Antiepileptika
- Antikoagulantien
- herzwirksame Glykoside
- Immunsuppressiva
- Lithium
- Neuroleptika
- Opioid-Analgetika
- Schilddrüsentherapeutika

4.2 Häufigkeit der Anwendung von Pharmazeutischen Bedenken im Jahr 2013

Wie oft und bei welchen Arzneistoffen wurde im Jahr 2013 das Instrument der Pharmazeutischen Bedenken angewendet? Diese Frage lässt sich am ehesten auf der Basis der Daten des DAPI (Deutsches Arzneiprüfungsinstitut e. V.) beantworten. Das DAPI befasst sich mit der pharmakoökonomischen und pharmakoepidemiologischen Arzneimittelprüfung und deren Bewertung. Als Datenbasis werden ambulante, anonymisierte Rezeptabrechnungsdaten zulasten der GKV verwendet, die dem DAPI von insgesamt acht Apothekenrechenzentren zur Verfügung gestellt werden. Damit ergibt sich eine repräsentative Stichprobe von über 80 % der öffentlichen Apotheken in Deutschland (Krieg 2014b). Seit dem Jahr 2011 wird die Anwendung von Pharmazeutischen Bedenken durch eine Sonder-Pharmazentralnummer (Sonder-PZN: 02567024, Ziffer 6) auf den Rezepten dokumentiert. Diese kann elektronisch ausgewertet werden. Die Quantifizierung der Pharmazeutischen Bedenken wurde auf Rezeptzeilen, für die ein Austausch durch ein Rabattprodukt (Generikum) möglich gewesen wäre, auf folgende Kriterien beschränkt (Krieg 2014b):

- Der Arzt hat einen Austausch durch das Ankreuzen des Aut-idem-Feldes nicht ausgeschlossen,
- Rabattprodukte mit entsprechenden Aut-idem-Kriterien stehen zur Auswahl,
- es wurden keine anderen Gründe für eine abweichende Abgabe dokumentiert.

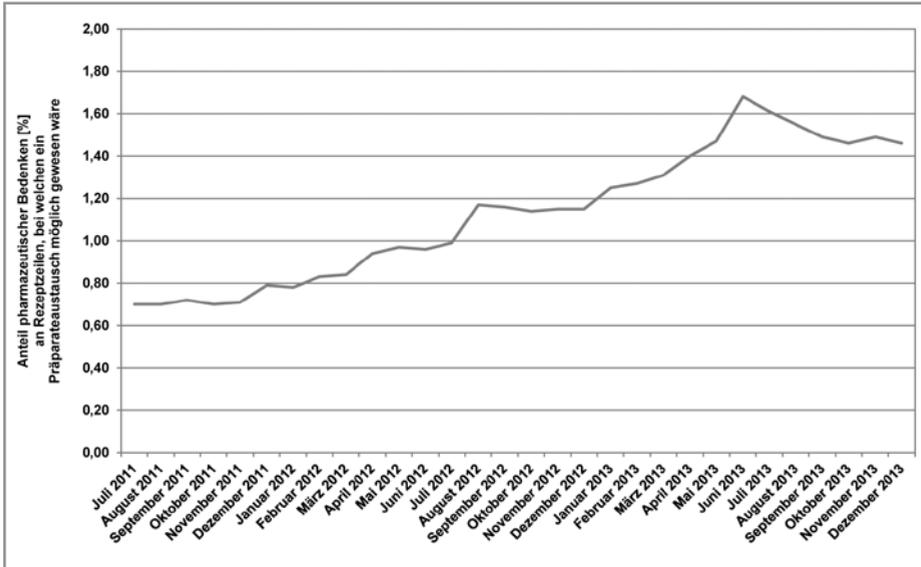


Abbildung 8: Häufigkeit der Pharmazeutischen Bedenken in Deutschland (Gradl et al. 2015)

Wie man den Abrechnungsdaten entnehmen kann (Abbildung 8) wurde das Instrument der Pharmazeutischen Bedenken eher selten angewendet. Bundesweit wurden im Jahr 2013 über alle Wirkstoffe hinweg Pharmazeutische Bedenken bei etwa 1,5 % der Rezeptzeilen geltend gemacht, die für einen Präparateaustausch mit einem Rabattvertragsprodukt in Frage kamen (Gradl et al., 2015). Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die 20 Wirkstoffe, bei denen im Jahr 2013 am häufigsten Pharmazeutische Bedenken bei der Abgabe angewendet wurden.

Rang	Bezeichnung	Rezeptzeilen, bei welchen ein Austausch durch Rabattpräparate in Frage kam	Anteil Pharmazeutischer Bedenken an allen belieferten Rezeptzeilen bundesweit [%]
1	Schilddrüsenhormone (insbes. Kombi mit Iodid)	1.443.092	15,93
2	Ondansetron	143.557	12,54
3	Levothyroxin-Natrium	8.449.151	11,32
4	Phenprocoumon	1.995.094	10,99
5	Estradiol	120.271	10,42
6	Olanzapin	503.300	9,63
7	Methotrexat (Parenteralia)	213.273	8,34
8	Thiamazol	159.977	8,19

9	Cefixim	423.522	8,00
10	Levodopa und Decarboxylasehemmer	1.492.199	7,52
11	Cefpodoxim	530.221	7,22
12	Beclometason (Inhalativa)	266.755	7,20
13	Lorazepam	979.884	6,95
14	Hydromorphon	267.003	6,88
15	Morphin	345.917	5,87
16	Xylometazolin	1.754.607	5,53
17	Fentanyl	449.842	5,36
18	Chlormadinon und Ethinylestradiol	400.473	5,13
19	Buprenorphin (Schmerzen)	130.749	5,03
20	Levonorgestrel und Ethinylestradiol	481.659	5,01

Tabelle 2: Häufigkeit der Pharmazeutischen Bedenken in 2013 nach Wirkstoffen (Krieg 2014b)

4.2.1 Analyse der Arzneistoffe

Die in Tabelle 2 an erster und dritter Stelle stehenden Schilddrüsentherapeutika werden bei einer Fehlfunktion der Schilddrüse eingesetzt (siehe Kapitel 9.1). Die Einstellung der Patienten auf die richtige Dosierung ist meist langwierig, die erforderliche Dosierung wird in kleinen Schritten auf den Zielwert titriert. In den Fachinformationen der Hersteller findet sich der Hinweis, dass man bei einem Präparatewechsel die Laborwerte überprüfen sollte: „... ist zur Überwachung des Behandlungsschemas die Bestimmung der Serum-TSH-Konzentration besser geeignet“ (Fachinformation L-Thyroxin Henning 25-200 2013). Unter anderem aus diesem Grund ist Levothyroxin (auch in Kombinationen mit Iodid) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss auf die SAL gesetzt worden. Der auf Platz 8 stehende Wirkstoff Thiamazol wird ebenfalls bei Schilddrüsenerkrankungen eingesetzt, meist bei Morbus Basedow (Aktories et al., 2009).

Der auf dem zweiten Platz stehende Wirkstoff Ondansetron wird zur Therapie des zytostatikainduzierten Erbrechens eingesetzt. Der Wirkstoff wird häufig als Schmelztabletten eingesetzt. Dies ist gerade bei Patienten mit Schluckbeschwerden von Vorteil, da man diese Tablette ohne Wasser einnehmen kann – die Tablette zerfällt direkt auf der Zunge. Allerdings gibt es von diesem Wirkstoff auch Filmtabletten, die dann eine Einnahme mit Wasser erforderlich machen. In den vorgeschlagenen Rabattverträgen mancher Krankenkassen kann es dazu kommen, dass die Schmelztabletten gegen Filmtabletten ausgetauscht werden sollen. Dies kann bei manchen Patienten zu Problemen in der Anwendung führen, wenn beispielsweise Schluckstörungen vorhanden sind.

10 Wirkstoffe, die noch nicht auf der SAL gelistet sind

Zu den Wirkstoffen, die der G-BA bereits auf der aktuellen SAL gelistet hat (Kapitel 9), werden hier nun Ergänzungen aus den Indikationsbereichen für eine Aufnahme in die SAL vorgeschlagen, die der G-BA bereits begonnen hat (z.B. Antiepileptika, Immunsuppressiva). Zusätzlich werden auch neue Indikationsbereiche betrachtet (Inhalativa, Antidepressiva). Mit dem Beschluss des G-BA vom 8. April 2015 zur Einleitung eines Stimmungsnahmeverfahrens kamen Einwände bezüglich der Inhalativa auf. Hier wurde von mehreren Seiten vorgeschlagen, die Inhalativa ebenfalls auf die SAL zu setzen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2016e). Diesem Einwand gab der G-BA in seiner Beurteilung allerdings nicht nach. Da die Inhalativa meiner Meinung nach jedoch einen Platz auf der SAL hätten bekommen sollen, wird diese Arzneimittelgruppe in dieser Ausarbeitung noch einmal genauer untersucht (Kapitel 10.2).

10.1 Antiepileptika

Wie bereits in Kapitel 9.3 erwähnt, sind mit den beiden Beschlüssen des G-BA vom 18. September 2014 und vom 16. April 2016 bereits einige Antiepileptika auf die SAL aufgenommen worden. Hier soll nun geprüft werden, ob weitere Antiepileptika die Kriterien zur Aufnahme auf die SAL erfüllen. Insgesamt wurden zu den Wirkstoffen Levetiracetam, Gabapentin und Lamotrigin 17 Studien gefunden, die den Anforderungen an die Literaturrecherche entsprachen (Abbildung 14).

10.1.1 Levetiracetam

Levetiracetam (LEV) gilt als relativ nebenwirkungsarmes Antiepileptikum (Chaluvadi et al., 2011). Daher könnte man annehmen, dass es bei einem generischen Austausch in Bezug auf unerwünschte Wirkungen weniger Probleme geben sollte als bei anderen Antiepileptika. Zudem weist LEV eine schnelle und komplette Absorption auf, ist nur wenig an Plasmaproteine gebunden, induziert keine CYP-Enzyme und greift dadurch nicht in den Metabolismus anderer Arzneimittel ein (Grosso et al., 2005; Lagae et al., 2005; Abou-Khalil 2008). Die Halbwertszeit beträgt fünf bis sieben Stunden, die Dosierung bei Erwachsenen liegt bei 3.000 mg/Tag (Herdegen 2015).

Aber auch für den Wirkstoff Levetiracetam gibt es verschiedene Studienergebnisse, nach denen eine generische Substitution bei eingestellten Patienten zu häufigeren Anfällen

len geführt hat und deswegen nicht stattfinden sollte (Chaluvadi et al., 2011; Yamada, Welty 2011). Aus diesem Grund ist nachzuprüfen, ob eventuell auch LEV auf die SAL aufgenommen werden sollte.

In einer retrospektiven Studie (Chaluvadi et al., 2011) wurde untersucht, wie viele Patienten nach einem generischen Austausch von LEV wieder auf das Originalprodukt Keppra® umgestellt wurden. Die Studie umfasst Patienten, die vor dem vorgeschriebenen Wechsel zum Generikum das Original bekommen hatten. Der Switch zum Generikum fand am 1.11.2008 statt. Von 245 Patienten, die zum Start der Studie auf ein Generikum umgestellt wurden, erfolgt bei 42,9 % ein Switchback zurück auf das Originalprodukt. Dabei waren sowohl eine gestiegene Anfallshäufigkeit nach dem Wechsel (bei 19,6 %) als auch das Auftreten von unerwünschten Wirkungen (bei 3,3 %) ursächlich. Die Switchback-Raten waren bei Frauen und Männer gleich hoch (44,3 % vs. 41,2 %). Auch das Alter scheint bei gleichem Geschlecht, gleicher Medikation und der gleichen Anfallsart einen Einfluss auf die Switchback-Rate zu haben ($p < 0,05$). Diese Studie wies damit eine hohe Switchback-Rate auf (mehr als bei anderen AED). Die Switchback-Rate war bei Patienten, bei denen unter der Einnahme des Originalarzneimittels bereits ein Anfall oder unerwünschte Wirkungen auftraten, größer als bei Patienten, die unter dem Originalprodukt wenige/keine unerwünschten Ereignisse berichteten. Dies lässt vermuten, dass diese Patienten eventuell sensitiver gegenüber geringen Schwankungen sind. Auch war der Anteil der Patienten, bei denen die Anfallshäufigkeit zunahm, bei dem generischen Levetiracetam höher als bei dem Originalprodukt (19,6 % vs. 1,6 %, $p < 0,0001$). Zudem wurden in diese Studie Patienten mit Polytherapie eingebunden. Diese zeigten ebenfalls eine höhere Anfallsquote bei dem Wechsel auf generisches Levetiracetam. Möglicher Grund: Patienten mit Epilepsie und Polytherapie haben oft stärkere epileptische Anfälle bekommen und sind daher möglicherweise anfälliger für geringe Schwankungen in der Bioverfügbarkeit, die ja bei Generika denkbar sind.

10.1.2 Gabapentin

Der Wirkstoff Gabapentin wird meist bei Epilepsien im Alter eingesetzt und ist für fokale Formen der Epilepsie zugelassen. Die Behandlung kann durch Aufdosieren von einmal 300 mg täglich auf dreimal 300mg täglich gesteigert werden, die Halbwertszeit beträgt 5 bis 7 Stunden (Fachinformation Gabapentin Desitin 2010; Herdegen 2015). Auch dieses Antiepileptikum befindet sich wie LEV nicht auf der Substitutionsausschlussliste.

Eine Bioäquivalenzstudie mit dem Wirkstoff Gabapentin (300mg) wurde als randomisierte, einfach verblindete Cross-over-Studie an 37 gesunden Probanden (männlich und weiblich) durchgeführt (Tjandrawinata et al., 2014). Zwischen den beiden Einmalgaben wurde eine Auswaschphase von 7 Tagen eingehalten, was bei einer Eliminationshalbwertszeit von Gabapentin von durchschnittlich 5 bis 7 Stunden (Fachinformation Gabapentin Desitin 2010) ausreichend erscheint. Die 90%-Konfidenzintervalle von Test/Referenz waren dabei wie folgt: für die AUC_{0-t} bei 103,15 % (90,38 % –117,72 %), für $AUC_{0-\infty}$ 103,53 % (90,78 %–118,07 %) und für c_{max} 108,06 % (96,32 %–121,24 %). Damit liegen die 90%-Konfidenzintervalle innerhalb der Grenzen von 80 bis 125 %. Würde man diese Grenzen auf 90 bis 111 % für die 90 %-Konfidenzintervalle verringern, wie es manche Länder bereits fordern (Danish Medicines Agency 2012; The Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé of Belgium 2011), so wäre eine Bioäquivalenz ebenfalls nachgewiesen. Lediglich die Streuung der einzelnen Werte wäre zu weit, was auf eventuell auftretende Probleme bei einem generischen Austausch hinweisen könnte.

Eine weitere Studie (Yu et al., 2013) zur Untersuchung der Bioäquivalenz verschiedener Generika untereinander wurde als randomisierte 4-Wege-Cross-over-Studie an 24 gesunden Probanden durchgeführt. Diese erhielten 800 mg Gabapentin als Einmaldosis (entweder Neurotin® oder eines von drei Generika). Als Ergebnis dieser Studie kam heraus, dass alle drei Generika zu dem Originalprodukt bioäquivalent sind und dass auch alle drei Generika untereinander bioäquivalent und damit austauschbar sind. Als Grenzwerte für den Nachweis der Bioäquivalenz wurden hier 80 bis 125 % für die 90%-Konfidenzintervalle von AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} und c_{max} festgelegt.

Eine weitere randomisierte Cross-over-Bioäquivalenzstudie an 26 koreanischen Probanden (Cho et al., 2006) kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die beiden untersuchten Gabapentin-Formulierungen (jeweils 400 mg Gabapentin als Einmaldosis) bioäquivalent zueinander sind. Die 90%-Konfidenzintervalle lagen für AUC_{0-t} bei 1,0319 (0,9142–1,1647), für AUC_{0-inf} bei 1,0127 (0,8458–1,2127) und für c_{max} bei 0,9796 (0,8670–1,1069). Damit sind die Werte innerhalb der geforderten Grenzen von 80 bis 125 %. Würde man hier die enger gefassten Kriterien von 90 bis 111 % anwenden, so wäre eine Bioäquivalenz bei den Einzelwerten nicht erfüllt.

Auch eine weitere Studie (Almeida et al., 2006) konnte die Bioäquivalenz der beiden untersuchten Gabapentin-Formulierungen (400 mg) nachweisen. Bei dieser Studie wäre auch mit den enger gefassten Kriterien für die 90%-Konfidenzintervalle von 90 bis 111 % eine Bioäquivalenz nachgewiesen.

10.1.3 Lamotrigin

Auch Lamotrigin gehört zu den fünf im Jahr 2013 am häufigsten verordneten Antiepileptika (Tabelle 17). Der Wirkstoff ist bei fokalen Anfällen indiziert.

In einer randomisierten, kontrollierten Cross-over-Studie (Perez-Lloret et al., 2012) an 24 gesunden Probanden wurden die beiden Lamotrigin-Formulierungen Epilepax® (Test) und Lamictal® (Original) in Bezug auf ihre Bioäquivalenz zueinander untersucht. Interessant war hier, dass diese Studie für die Probanden und Ärzte nicht verblindet war, wohl aber für das auswertende Labor. Zwischen den beiden Studienphasen wurde eine Auswaschphase von 9 Tagen eingehalten. Diese ist bei einer Plasmahalbwertszeit von etwa 33 Stunden (Fachinformation Lamotrigin Desitin 2014) von Lamotrigin als ausreichend anzusehen. Die Werte für die 90%-Konfidenzintervalle für AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} und c_{max} lagen alle innerhalb von 90 bis 111 % und entsprechen damit auch den enger gefassten Grenzwerten. Damit ist eine Bioäquivalenz der beiden Produkte nachgewiesen.

In einer weiteren randomisierten, zwei-Perioden Cross-over-Studie (Srichaiya et al., 2008) an 24 gesunden Probanden (Thai) wurde die Bioäquivalenz zweier Lamotrigin-Formulierungen untersucht. Dabei wurde die Lamotrigin-Dosierung (100 mg) jeweils als Einzelgabe verabreicht und eine Auswaschphase von 2 Wochen eingehalten. Die 90%-Konfidenzintervalle für AUC_{0-t} waren zwischen 0,98–1,05, für AUC_{0-inf} zwischen 0,98–1,06 und für c_{max} zwischen 0,98–1,13. Unerwünschte Wirkungen traten nur in geringem Umfang auf: zwei Probanden in der Testgruppe klagten über Schwindel und Kopfschmerzen, ein Proband in der Referenzgruppe ebenfalls. Die in dieser Studie untersuchten Formulierungen sind somit bioäquivalent.

Auch eine retrospektive Kohorten-Studie (LeLorier et al., 2008) beschäftigt sich mit einem Austausch Lamotrigin-haltiger Arzneimittel. Dabei wurden Patienten anhand ihrer Patienten-/Arzneimitteldaten mit der Diagnose Epilepsie in die Auswertung aufgenommen, die seit mindestens 60 Tagen eine Behandlung mit Lamotrigin (Lamictal®) er-

12.3 Auswertung nach Berufsfeldern

12.3.1 Apotheker in einer öffentlichen Apotheke

Generischer Austausch

Insgesamt wurden acht ausgefüllte Fragebögen von Apothekern aus einer öffentlichen Apotheke ausgewertet. Keiner der acht Apotheker möchte namentlich erwähnt werden, daher erfolgt die Auswertung in diesem Kapitel anhand der nummerierten Fragebögen (Anhang 14 bis 21: Fragebogen 1 bis 8).

Für alle acht Apotheker ist die Problematik um das Austauschen von (vor allem generischen) Arzneimitteln in der Apotheke relevant (Fragebogen 1 bis 8, Frage 1). Weiter sehen alle acht Apotheker, dass es bei einem generischen Austausch von Arzneimitteln Probleme in der Adhärenz und der Therapietreue der Patienten geben kann (Fragebogen 1 bis 8, Frage 2). Ein Apotheker weist in diesem Zusammenhang auf das Vertrauensverhältnis zwischen Apotheker und Patient hin, welches durch einen Wechsel zwischen Generikum und Originalarzneimittel sowie durch einen Wechsel verschiedener Generika untereinander quartalsweise belastet wird (Fragebogen 5, Frage 2). Grund hierfür sind die wechselnden Rabattverträge der Krankenkassen mit bestimmten Arzneimittelherstellern. Gerade dieses Vertrauensverhältnis zwischen Apotheker und Kunde kann eine Grundlage für eine optimierte Arzneimitteltherapie sein und sollte daher nicht belastet werden.

Auch eine unterschiedliche Handhabung der Arzneimittel, z.B. bei den Devices, wird als problematischer Faktor bei einem generischen Austausch von Arzneimitteln angegeben (Fragebogen 2 und 4, Frage 2), ebenso wie eine Nicht-Teilbarkeit der ausgetauschten Arzneimittel (Fragebogen 2, 4 und 8, Frage 2). Einige der befragten Apotheker bemängeln auch den Austausch von verschiedenen Arzneimitteln, die zwar die gleiche Normgröße aufweisen (N1, N2 oder N3), aber innerhalb dieser Normgrößen eine unterschiedliche Anzahl von Einzeldosen (z.B. Tabletten) pro Packung haben. Dies kann beispielsweise bei der Einnahme von Antibiotika problematisch werden (Fragebogen 4, Frage 2). Das potenzielle Problem bei der Anwendung von Devices ist in Kapitel 10.2.2 aufgearbeitet.

Ähnlich verhält es sich mit den Standard Terms. So sind beispielsweise Tabletten manchmal gegen Schmelztabletten austauschbar (Anhang 7 und 8), was für manche Patienten (z.B. mit Schluckstörungen) zu Problemen in der Anwendung führen kann (Fragebogen 2, 4, 7 und 8, Frage 2). Solche Änderungen durch einen generischen Austausch, die eine ernstzunehmende Auswirkung auf die Arzneimitteleinnahme durch den Patienten haben können, können in der Apotheke nur durch ein ausführliches Beratungsgespräch umgangen werden. Hier spielt wiederum das Verhältnis Patient-Apotheker eine wichtige Rolle.

Drei der befragten Apotheker begründen die Probleme bei einem generischen Austausch zusätzlich mit einer unterschiedlichen Bioverfügbarkeit bzw. einer nicht vorhandenen Bioäquivalenz (Fragebogen 7, Frage 2). Dies kann sich in einer unterschiedlichen Wirkung oder einem veränderten Nebenwirkungsprofil äußern (Fragebogen 3, Frage 2). Auch die Pharmakokinetik (Fragebogen 1, Frage 2) und eine enge therapeutische Breite von gewissen Arzneistoffen (Fragebogen 7, Frage 2) wurden aufgelistet. Ein weiterer genannter Faktor war eine unterschiedliche Zusammensetzung von Originalarzneimittel und Generikum in Bezug auf die verwendeten Hilfsstoffe. Dies kann bei Unverträglichkeiten eine Rolle spielen (Fragebogen 4, Frage 2). Diese Problematik wurde in einigen Studien aufgearbeitet (Borgherini 2003; Ursino et al., 2011; Meibohm et al., 2002; Craw-

ford et al., 2006; Blier 2007). Ein generischer Austausch kann sich ebenfalls auf Abläufe in der Apotheke auswirken. In einigen beantworteten Fragebögen wurde auf die Problematik von Lieferengpässen (Fragebogen 2, Frage 2), Lagerhaltung (Fragebogen 3, Frage 2), Retaxationsgefahr (Fragebogen 3 und 6, Frage 2) sowie auf den Mehraufwand bei der Beratung und damit verbunden mehr Personaleinsatz (Fragebogen 3 und 6, Frage 2) hingewiesen. Vor allem auf die Lagehaltung wirken sich immer wechselnde Rabattverträge aus – denn der Apotheker versucht so gut wie möglich, häufige Rabattpartner an Lager zu halten, um die Wartezeit des Kunden auf sein Medikament zu verringern. Betrachtet man die gesamten Antworten der Apotheker auf die Frage 2, so fällt auf, dass Probleme durch den generischen Austausch nahezu alle apothekenrelevante Gebieten betreffen: Rezeptbelieferung (inkl. Lieferengpässe), Beratungsgespräch und Abläufe in der Apotheke (Lagerhaltung, Personaleinsatz).

Mit der Frage 13 wurden die Apotheker gefragt, ob man bestimmte Patientengruppen generell von einer Substitution durch wirkstoffgleiche Arzneimittel anderer Hersteller ausschließen sollte. Diese Frage wurde nur von zwei der acht Apotheker mit „ja“ (Fragebogen 4 und 7), von sechs Apothekern dagegen mit „nein“ (Fragebogen 1, 2, 3, 5, 6 und 8) beantwortet.

Folgende Patientengruppen werden als problematisch angesehen (Frage 14):

- Patienten mit Autoimmunerkrankungen (Fragebogen 4)
- Parkinson-Patienten (Fragebogen 4)
- Epileptiker (Fragebogen 4)
- Diabetiker (Fragebogen 7)
- Asthmatiker (Fragebogen 7)
- „ältere“ Menschen, Menschen mit Hör-Seh-Störungen, Demenz (Fragebogen 3, 6, 7)
- Patienten, die antithrombotische Mittel erhalten (Fragebogen 4)
- psychisch Kranke (Fragebogen 3)
- Patienten mit tödlichen Erkrankungen (Fragebogen 3)
- Kinder und Schwangere (Fragebogen 6)

Die Aufzählung der problematischen Patientengruppen spiegelt auch einige von mir in dieser Arbeit untersuchten Gruppe wieder: So ist meines Erachtens nach gerade bei Patienten mit einer schweren diagnostizierten Depression der Austausch von Arzneimittel kritisch abzuwägen (Kapitel 10.3).

Als Gegenargumente, keine bestimmten Patientengruppen von einer Substitution auszuschließen, werden folgende Gründe aufgeführt:

- schwierig und nicht sinnvoll, Patienten zu klassifizieren (Fragebogen 2, 6 und 8)
- Patienten immer problematisch (Fragebogen 2)
- schwierige Umsetzung (Fragebogen 3 und 6)
- individuelle Entscheidung sollte mit Pharmazeutischen Bedenken geregelt werden (Fragebogen 5)

Substitutionsausschlussliste

Sechs der acht befragten Apotheker sind der Meinung, dass das Erstellen der SAL der richtige Schritt in Bezug auf die Problematik des generischen Wechsels ist – zwei Apotheker finden nicht, dass es zu einer SAL kommen hätte sollen (Fragebogen 1 bis 8, Frage 3). Damit sind 75 % der von mir befragten Apotheker für die SAL. Die befragten Apotheker