Weiche Kriterien für harte Entscheidungen – die Substitutionsausschlussliste

Der mühsame Weg zum Substitutionsausschluss

Seit jeher geht es in der Gesundheitspolitik zu einem beträchtlichen Anteil um Kostendämpfung. Im Arzneimittelbereich spielen dabei Generika eine zentrale Rolle, d. h. Medikamente, die nach Patentablauf der Originalpräparate mit den gleichen Wirkstoffen wie diese auf den Markt kommen; sie sind für die in Frage kommende Indikation therapeutisch äquivalent, doch preislich günstiger, da für ihre Entwicklung kein Forschungsaufwand anfällt. Je mehr Generika verordnet werden, desto geringer sind die Arzneimittelausgaben der GKV; und je größer der Wettbewerb zwischen den (mit der Attraktivität der Teilmärkte an Anzahl zunehmenden) Generikaanbietern ist, desto stärker drückt dies auf die Preise.

>> Diese „autonomen" kostensenkenden Wirkungen des Arzneimittelwettbewerbs werden durch zwei gesundheitspolitische Instrumente ergänzt und verstärkt: Festbeträge und Rabattverträge. Bei Festbeträgen berechnen die Krankenkassen (tatsächlich der GKV-Spitzenverband) für eine Gruppe therapeutisch vergleichbarer Medikamente (die Gruppe wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegt) nach einem komplexen, aber klar definierten und nachprüfbaren Verfahren einen „Fest"-Betrag im unteren Drittel des Preisspektrums, bis zu dem die gesetzlichen Krankenkassen die Medikamente der Gruppe erstatten; ist ein Produkt teurer als der Festbetrag, dann muss der Patient die Differenz selbst bezahlen. Bei Rabattverträgen veröffentlichen die Kassen für Substanzen, bei denen mehrere therapeutisch vergleichbare Medikamente auf dem Markt sind, Ausschreibungen, an denen sich die infrage kommenden Arzneimittelhersteller mit Rabattangeboten für den Preis ihres jeweiligen Produktes beteiligen können. Der oder die (ein bis drei) Anbieter mit den größten potenziellen Einsparungen für die Kasse erhalten den (bzw. einen) Zuschlag. Als Gegenleistung für den gewährten Rabatt werden die Ausschreibungsgewinner für eine begrenzte Zeit (zumeist zwei Jahre) die exklusiven Lieferanten bei den Rezepten für die Versicherten der jeweiligen Kasse.

In ökonomischer Hinsicht sind die Festbeträge mit geschätzten sieben Milliarden Euro jährlichen Einsparungen für die gesetzlichen Krankenkassen deutlich wirksamer als die Rabattverträge, deren jährlicher Kostensenkungsbeitrag auf gut drei Milliarden Euro geschätzt wird. In therapeutischer Hinsicht dagegen sind die Eingriffe durch Rabattverträge weitaus stärker. Festbeträge haben keinen Einfluss auf die Auswahl des konkreten Arzneimittels – es wird vom Arzt verordnet und vom Apotheker abgegeben –, sondern nur auf den Preis, den die Krankenkassen erstatten. Bei Rabattverträgen dagegen muss im Normalfall der Apotheker unabhängig davon, welches konkrete Arzneimittel der Arzt verordnet hat, das Produkt des Herstellers abgeben, mit dem die Krankenkasse des Patienten aktuell einen Rabattvertrag hat. Stimmen das verordnete Medikament und das Rabattmedikament nicht überein, erfolgt durch den Apotheker eine Substitution des ersteren durch das letztere. Patienten, die bestimmte Medikamente dauerhaft einnehmen müssen, können alle zwei Jahre, bei sog. Open-house-Verträgen sogar bei jedem neuen Rezept von einer erneuten Substitution betroffen sein.

Seit es Generika gibt, gibt es auch die Diskussion darüber, ob das Originalpräparat und die (zumeist mehreren) Generika wirklich therapeutisch gleichwertig sind, d. h. ob beim Wechsel von einem zu einem anderen Wirksamkeit und Verträglichkeit gleich bleiben. In der Tat können unterschiedliche Produkte, auch wenn sie bzgl. Art und Menge der Wirkstoffe gleich sind, im Hinblick auf ihre Galenik, also ihre Hilfsstoffe und Darreichungsform differieren und zu Unterschieden bei der Aufnahme der Wirkstoffe und damit der Wirkungsweise führen. Und unabhängig davon, ob solche pharmakokinetischen Unterschiede auftreten, können äußere Unterschiede der Medikamente (z.B. von Form, Größe und Farbe) zu Compliance-Problemen führen, die ebenfalls Wirkungsänderungen nach sich ziehen können.

Grundsätzlich und seit jeher kann der Arzt, obgleich er wie alle Leistungserbringer im Gesundheitswesen auch der Wirtschaftlichkeit verpflichtet ist, die mit einer Arzneimittelsubstitution evtl. verbundenen objektiven oder subjektiven Probleme vermeiden, indem er mit einem Kreuz im Aut-idem-Kästchen auf dem Rezept ausschließt, dass der Apotheker ein anderes als das verordnete Medikament abgibt. Obwohl dieses Instrument bei konsequenter Anwendung seitens der Ärzte sowohl die Substitutionsfrage als auch die Rabattverträge obsolet machen würde, wird es kaum eingesetzt. Nur etwa 12 Prozent aller GKV-Rezepte haben ein Aut-idem-Kreuz. Grund für diese Zurückhaltung ist vermutlich die Angst der Ärzte vor Regressen bei Überschreitung der Richtgrößen bzgl. Arznei-, Hilfs- oder Heilmittelverschreibungen.

So ist mit der Zunahme von Rabattverträgen und der daraus resultierenden Allgegenwart von Arzneimittelsubstitutionen der Ruf nach einer ‚Substitutionsausschlussliste' immer lauter geworden, in der Wirkstoffe genannt werden (und ihre Auswahl begründet wird), bei denen das vom Arzt verordnete Medikament grundsätzlich (auch ohne Aut-idem-Kreuz) nicht durch ein anderes wirkstoffgleiches ersetzt werden darf. In der AMG-Novelle vom Oktober 2012 ist der Gesetzgeber auf diese Forderung eingegangen und hat die Selbstverwaltung, vertreten durch den Deutschen Apothekerverband (DAV) und den GKV-Spitzenverband (SpiBu) beauftragt, bis zum August 2013 eine solche Liste zu erarbeiten.

Dies gelang der Selbstverwaltung nicht. Trotz intensiver Arbeit und vieler Treffen blieben die Meinungsunterschiede im Hinblick auf die Indikationen und Wirkstoffe, bei denen eine Substitution auszuschließen sei, so groß, dass die Verhandlungen Ende Juli 2013 abgebrochen und die Schiedsstelle angerufen wurde. Nachdem auch hier keine Einigung erzielt werden konnte, wurde von der Politik (genauer von CDU und SPD im Rahmen der Koalitionsverhandlungen zur Regierungsbildung 2013) der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) damit beauftragt, bis zum 30. September 2014 eine Substitutionsausschlussliste zu erstellen. Sollte auch dies nicht gelingen, dann würde der Bundesgesundheitsminister die Liste auf dem Wege der Ersatzvornahme festlegen.

Der G-BA erfüllte den Auftrag fristgerecht und beschloss am 18. September 2014 eine Liste mit sechs Wirkstoffen und acht Darreichungsformen, die am 10. Dezember 2014 in Kraft trat. Sie umfasst mit Betaacetyldigoxin, Digitoxin und Digoxin drei Substanzen zur Therapie von Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz, mit Ciclosporin (als Lösung und Kapseln) und Tacrolimus zwei Immunsuppressiva, mit Levothyroxin-Natrium und

Levothyroxin-Natrium plus Kaliumjodid zwei Schilddrüsenhormone sowie mit Phenytoin ein Antikonvulsivum/Antiepileptikum.

Schon in der Dokumentation über Verfahren und Entscheidung dieser ersten Liste machte der G-BA deutlich, dass diese nicht abschließend sein könne. Vielmehr benannte er schon weitere Wirkstoffgruppen, die im Hinblick auf einen Substitutionsausschuss zu prüfen seien: Antikonvulsiva, Opioidanalgetika mit verzögerter Wirkstofffreisetzung sowie Inhalativa zur Behandlung von Asthma bronchiale/COPD und Dermatika zur Behandlung der Psoriasis. Wirkstoffe aus beiden erstgenannten Gruppen wurden Gegenstand einer 2. Tranche für die Substitutionsausschlussliste. Anfang April 2015 wurde für vier Antikonvulsiva/Antiepileptika (Phenobarbital, Carbamazepin, Primidon, Valproinsäure), zwei Opioidanalgetika (Buprenorphin und Oxycodon) sowie den Blutgerinnungshemmer Phenprocoumon das Stellungnahmeverfahren (s.u.) zur Aufnahme in die Substitutionsausschlussliste eigeleitet. Dieses Verfahren ist noch nicht abgeschlossen.

Spätestens an dieser Stelle sei explizit darauf hingewiesen, dass der Substitutionsausschluss nicht die Präferenz eines Altoriginals gegenüber den in Frage kommenden Generika bedeutet. Welches Produkt der Patient bekommt, entscheidet der Arzt und muss der Apotheker strikt befolgen. Ein Wechsel kann nur durch den Arzt mit einer entsprechenden Verordnung erfolgen.

Akteursbeteiligung und Transparenz durch den G-BA

Sowohl der Verfahrensprozess als auch die inhaltlichen Entscheidungsgrundlagen des G-BA bei der ersten Tranche der Substitutionsausschlussliste sind ausführlich dokumentiert[1]. Dies entspricht zum einen der Arbeitsweise des G-BA, trägt zum anderen aber vermutlich auch den vorangegangenen prozessualen und inhaltlichen Kontroversen und Konflikten zwischen DAV und SpiBu Rechnung.

Kern des Verfahrens ist die gesetzlich vorgeschriebene[2] Einbeziehung der thematisch (eventuell) betroffenen Akteursgruppen in den Entscheidungsprozess. Dazu gehören in erster Linie Sachverständige der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis, für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildete maßgebliche Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, betroffene pharmazeutische Unternehmer, Berufsvertretungen der Apotheker und maßgebliche Dachverbände der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen. Sie werden vom G-BA angesprochen, können aber auch selbst einen Antrag auf Aufnahme eines Medikamentes in die Substitutionsausschlussliste stellen (der allerdings vom G-BA nicht behandelt werden muss).

Vereinfacht ausgedrückt wird vom Unterausschuss Arzneimittel des G-BA für die infrage kommenden Substanzen ein Beschlussentwurf zur Aufnahme in die Substitutionsausschlussliste formuliert und den – thematisch betroffenen – Akteursgruppen zugeleitet mit der Aufforderung, hierzu Stellung zu nehmen. Die Stellungnahmen können sowohl schriftlich als auch in einer Anhörung mündlich erfolgen. Sie werden anschließend vom G-BA ausgewertet und danach bewertet, ob und wie sie bei der Entscheidung über die Aufnahme in die Substitutionsliste berücksichtigt werden. Diese Bewertung ist abschließend.

Bei der ersten Tranche gingen insgesamt 18 schriftliche Stellungnahmen ein, darunter sieben von pharmazeutischen Unternehmen, neun von fachbezogenen Verbänden und medizinisch wissenschaftlichen Gesellschaften sowie je eine von einer Einzelperson (Sachverständiger) und einer Bürger Initiative Gesundheit e.V. An der etwa eineinhalbstündigen mündlichen Anhörung nahmen 23 Vertreter von 14 Akteursgruppen teil, darunter sieben Pharmafirmen, drei fachbezogene Verbände und vier medizinisch-wissenschaftliche Gesellschaften.

In der zusammenfassenden Dokumentation zur ersten Tranche werden insgesamt 41 „Einwände" aus den Stellungnahmen (die auch zustimmender Art sein können) behandelt, gegliedert in solche zu den Entscheidungsgrundlagen, zum Richtlinientext, zu den vorgeschlagenen Wirkstoffen und zu weiteren (geforderten) Therapiefeldern. In der Mehrzahl ergibt die Bewertung durch den G-BA, dass sich „aus dem Einwand keine Änderung"[3] ergäbe, z. T. auch weil es sich um zustimmende Stellungnahmen handelt. Ein Einwand zu den Entscheidungsgrundlagen hat zum Ergebnis, dass das erste Entscheidungskriterium (s. u.) neu formuliert wird. Die größte Wirkung haben die Einwände im Hinblick auf weitere Therapiefelder. Sie haben zur Folge, dass zum einen der Wirkstoff Tacrolimus zusätzlich in die Substitutionsausschlussliste aufgenommen wird und zum anderen die Behandlung von Wirkstoffen aus den Bereichen Antikonvulsiva und Opioidanalgetika für eine zweite Tranche vorgemerkt werden (s. o.).

Da der G-BA mit dem Austauschverbot von bestimmten Arzneimitteln Neuland betreten hat, konnte er nicht auf anerkannte Kriterien dafür zurückgreifen, welche Arzneimittel dafür in Frage kommen. Lediglich im gesetzlichen Auftrag an den G-BA zur Erarbeitung einer Substitutionsausschlussliste im 14. SGB V-Änderungsgesetz wurde verlangt, dass dabei „…insbesondere Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite berücksichtigt werden"[4].

Darauf aufbauend hat der G-BA für die Aufnahme eines Arzneimittels in die Substitutionsausschlussliste folgende Kriterien formuliert und in seiner Verfahrensordnung verankert: „Die Bewertung der Wirkstoffe hinsichtlich des Ausschlusses einer Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel bestimmt sich regelhaft in der Gesamtschau folgender Beurteilungskriterien":

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.
3. Gemäß Fachinformation sind über die Phase der Therapieeinstellung hinaus für ein Arzneimittel ein Drug Monitoring oder eine vergleichbare Anforderung zur Therapiekontrolle vorgesehen. Daraus sollten sich Hinweise ableiten lassen, dass eine Ersetzung durch ein anderes wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht ohne ärztliche Kontrolle möglich ist.

Als Informationsgrundlagen für die Bewertung werden „…vorrangig die Fachinformationen sowie Muster- bzw. Referenztexte herangezogen"[5]. Außerdem können Studien herangezogen werden, die nach den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin auf ihre Qualität geprüft werden.

Plausible, allerdings weiche Kriterien

In der ausführlichen Dokumentation zur ersten Tranche der Substitutionsausschlussliste erscheinen sowohl die Kriterien als auch die darauf beruhenden Entscheidungen konsistent und plausibel. Geht man hingegen da-

1. www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2066/
2. SGB V § 92 Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses
3. Zusammenfassende Dokumentation Stand: 18.09.2014
4. 14. SGB-V-Änderungsgesetz, Artikel 1
5. Ebda § 53

von unabhängig von der Grundfrage aus, welche Arzneimittel in eine solche Liste gehören, dann können die Entscheidungskriterien des G-BA nicht restlos befriedigen. Wünschenswert wären eigentlich „objektive" Kriterien und Regeln, anhand derer jede Substanz geprüft und eindeutig über sie entschieden werden kann. Die Kriterien sollten gewissermaßen einklagbar sein.

Stattdessen legt der G-BA drei Kriterien zugrunde, die zum einen durchaus interpretationsfähig sind und die zum anderen „ … nicht zwingend alle kumulativ erfüllt sein müssen"[6], sondern „…in einer Gesamtschau zugrunde gelegt…"[7] werden. Schon der Begriff enge therapeutische Breite' ist zwar unmittelbar irgendwie einleuchtend, nicht aber eindeutig bestimmt. Während die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) eine eindeutige statistische Definition für die enge therapeutische Breite zugrunde legt, betont die European Medicines Agency (EMA) explizit, dass es nicht möglich sei, die enge therapeutische Breite durch bestimmte Kriterien zu definieren und dass anhand klinischer Gesichtspunkte immer eine Fall-zu-Fall-Entscheidung getroffen werden müsse. Der G-BA folgt eindeutig der EMA. Das zweite Kriterium der ‚nicht nur patientenindividuell begründeten relevanten klinischen Beeinträchtigungen' erscheint noch weicher, und das dritte Kriterium wird in vom G-BA selbst in der Bewertung der schriftlichen Einwände explizit als „…nicht unabdingbare Voraussetzung…"[8] relativiert.

Das in diesem Sinne weiche und unbestimmte Entscheidungsmodell des G-BA für die Aufnahme oder Nichtaufnahme eines Arzneimittels in die Substitutionsausschlussliste lässt unterschiedliche Interpretationen zu. Betrachtet man es vor dem Hintergrund, dass durch ein Substitutionsverbot immer Rabattverträge und damit Einsparungen für die GKV ausgeschlossen werden, und interpretiert es „politisch", dann hält sich der G-BA einfach alles offen. Er allein entscheidet, ob ein Antrag in ein Stellungnahmeverfahren aufgenommen wird. Und er eröffnet dieses nicht mit einer Diskussionsvorlage, sondern mit einem (zumindest äußerlich) fertigen Beschluss. Es ist offensichtlich, dass nach dieser ersten Tranche – und auch nach der schon dabei erkennbaren zweiten Tranche – Forderungen nach weiteren Substitutionsausschlüssen an den G-BA gerichtet werden. Auch wenn darunter berechtigte Anträge sein werden, denen der G-BA stattgeben wird, will er keine Automatismen schaffen, bei denen nicht er die Entscheidungshoheit hat. Vor allem will er keine Rechtsansprüche ermöglichen.

Geht man dagegen vom sachlichen Problem aus, dann muss man anerkennen, dass objektive und messbare Kriterien für oder gegen einen Substitutionsausschluss schwierig oder gar nicht zu definieren sind. Unerwünschte Wirkungen aufgrund der engen therapeutischen Breite eines Medikaments treten nicht bei allen betroffenen Patienten und nicht bei allen mit gleicher Intensität auf. Bei wie vielen von ihnen und bei welcher Leidensintensität sollte die Grenze zwischen Ja und Nein gezogen werden?

Beim speziellen Drug Monitoring des dritten Kriteriums ist die Beziehung zwischen Nennung in der Fachinformation und Durchführung in der ärztlichen Praxis offensichtlich nicht eineindeutig. Jedes von beiden kommt auch ohne das andere vor (und künftig, so ist zu befürchten, werden alle Fachinformationen „sicherheitshalber" eine spezielle Therapiekontrolle fordern). Wenn dies aber so ist und die Kriterien jeweils nur qualitativ geprüft werden können, dann ist es nur folgerichtig, dass die abschließende Bewertung über einen Substitutionsausschluss in einer Gesamtschau erfolgen muss, bei der auch unterschiedliche Teilbewertungen gegeneinander abgewogen werden können.

Mangelnde Differenzierung nach Patientengruppen

Die ohnehin schwierige Frage, bei welchen Medikamenten Substitutionen unproblematisch sind und bei welchen sie ausgeschlossen werden müssen, wird noch weiter erschwert durch die Tatsache, dass generell bei der Entwicklung und Anwendung von Arzneimitteln viel zu wenig nach unterschiedlichen Patientengruppen differenziert wird. So weiß man beispielsweise zwar längst, dass bestimmte unerwünschte Nebenwirkungen von Arzneimitteln bei Frauen wesentlich häufiger auftreten als bei Männern; dennoch werden die Dosierungen aus Studien abgeleitet, an denen Frauen kaum beteiligt sind. Bei Arzneimitteln für Kinder ist zwar seit 2008 die so genannte EU-Kinderverordnung in Kraft, nach der für neu zuzulassende Arzneimittel (mit allerdings vielen Ausnahmen) mit den Zulassungsunterlagen ein pädiatrisches Prüfkonzept vorgelegt werden muss, in dem das geplante Entwicklungsprogramm für eine Anwendung an Kindern beschrieben wird. Gleichwohl erhalten Kinder immer noch häufig Arzneimittel, die für Erwachsene gedacht sind. Auch die besonderen Probleme älterer Menschen (wie Multimorbidität und Polypharmazie) und darauf beruhende Anforderungen an die Arzneimittelversorgung Älterer sind schon 2009 vom Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen in einem Sondergutachten[9] ausführlich thematisiert worden, ohne dass sich seither viel getan hätte.

Neben Alter und Geschlecht können bestimmte Krankheiten selbst oder auch nur Krankheitsstadien dafür verantwortlich sein, dass Wirkungen und Nebenwirkungen von Arzneimitteln bei unterschiedlichen Patientengruppen unterschiedlich ausfallen können. Genaugenommen müsste es für jede Gruppe spezifische Medikamente oder wenigstens spezifische und klar definierte Dosierungen geben. Das ist natürlich unmöglich und erschwert die Erstellung der Substitutionsausschlussliste zusätzlich. Die Liste enthält bisher Wirkstoffe, kombiniert mit spezifischen Anwendungsformen, bei denen die Substitution durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel zu relevanten klinischen Beeinträchtigungen führt. Da es bei Wirkstoffen und Anwendungsformen üblicherweise keine Differenzierung nach Patientenpopulationen gibt, muss die begründete Gefahr für die Beeinträchtigungen bei allen Patienten bestehen, die mit dem Wirkstoff in der spezifischen Anwendungsform behandelt werden.

Die zugehörige Patientenpopulation ist einfach zu erkennen, wenn ein Medikament nur bei klar abgegrenzten Patientengruppen angewendet wird. Das gilt zum Beispiel für die meisten ‚Orphan Drugs', d. h. Arzneimittel, die speziell gegen eine seltene Krankheit entwickelt wurden und nur bei den Patienten, die unter dieser Krankheit leiden, eingesetzt werden. Gibt es bei diesen Medikamenten Substitutionsprobleme, so gehören sie auf die Ausschlussliste (sofern es überhaupt Austauschalternativen gibt). Auch die Arzneimittel der ersten Tranche sind jeweils einer zwar deutlich größeren, doch ebenfalls klar

— —

6. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Abschnitt M und Anlage VII – Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen (aut idem) gemäß § 129 Absatz 1a SGB V: Bestimmung von Arzneimitteln, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist (1. Tranche)

7. ebda

8. Zusammenfassende Dokumentation Stand: 18.09.2014, S. 29

9. SVR Gesundheit: Koordination und Integration - Gesundheitsversorgung in einer Gesellschaft des längeren Lebens, Sondergutachten 2009

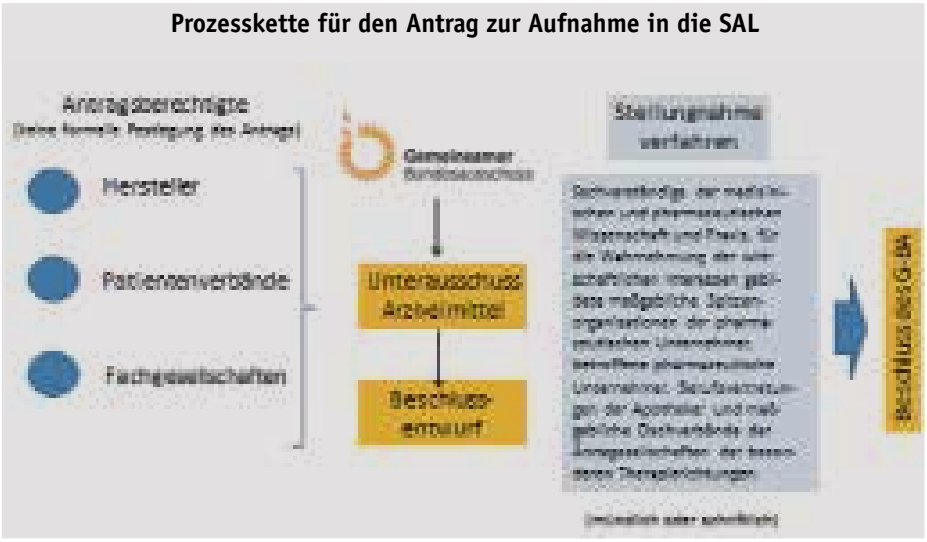


Abb. 1: Prozesskette für den Antrag zur Aufnahme in die Substitutionsausschlussliste (SAL).

abgegrenzten Patientenpopulation zugeordnet. Diese ist jeweils durch eine bestimmte Krankheit (wie Herzrhythmusstörungen oder Schilddrüsenhormonmangel oder Epilepsie) oder Krankheitssituation (wie eine Organtransplantation) definiert.

Entscheidend für die Aufnahme in die Substitutionsausschlussliste ist also der „Dreiklang" aus Wirkstoff/Anwendungsform, Patientenpopulation und Evidenz für die Gefahr, dass bei einer Substitution relevante klinische Beeinträchtigungen auftreten können.

Ein gutes Beispiel dafür, wie wichtig die betroffene Patientenpopulation bei der Entscheidung über ein Substitutionsverbot ist, sind unterschiedliche Medikamente gegen die Parkinson-Krankheit. Der ‚Morbus Parkinson' entsteht durch das zunehmende Absterben der Nervenzellen im Gehirn, die den Botenstoff Dopamin produzieren, der zusammen mit anderen Neurotransmittern vor allem für die Bewegungssteuerung zuständig ist. Hauptsäule der heute gegebenen Behandlungsmöglichkeiten ist die medikamentöse Therapie, entweder durch die Zufuhr von Dopamin (Wirkstoff Levodopa) oder durch sog. Dopaminagonisten, die Dopamin-Rezeptoren stimulieren können. Dabei besteht das – unbestrittene – Hauptziel darin, einen über die Zeit möglichst gleichmäßigen Wirkstoffspiegel zu erreichen, weil sonst bei zu viel Wirkstoff sogenannte Dyskinesien, d.h. unkontrollierte unwillkürliche Spontanbewegungen, bei zu wenig Wirkstoff sogenannte Off-Phasen, d. h. Bewegungseinschränkungen bis zur Starrheit auftreten können.

Vor diesem Hintergrund beantragte die Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft e. V. (DPhG) im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur ersten Tranche, Antiparkinson-Medikamente generell in die Substitutionsausschlussliste aufzunehmen. Der Antrag wurde abgelehnt mit der Hauptbegründung, dass „... eine indikationsbezogene Liste nicht umsetzbar (sei), weil die jeweilige Indikation für eine Arzneimittelverordnung dem Apotheker anhand der Verordnung nicht bekannt ist"[10]. Zwar könnte man argumentieren, dass der Apotheker natürlich am Medikamentennamen erkennt, dass es sich um eine medikamentöse Behandlung der Parkinsonkrankheit handelt, doch ist sowohl die Patientenpopulation ‚Parkinsonpatient' zu breit als auch die Situation des Patienten im Krankheitsspektrum unbekannt, so dass eine Abschätzung möglicher Substitutionsprobleme nicht möglich ist.

Ebenfalls im Bereich Parkinson wurde vom Hersteller GlaxoSmithKline beantragt, die retardierte Form des Dopamin-Antagonisten Ropinirol in die Substitutionsausschlussliste aufzunehmen. Der Antrag wurde damit begründet, dass die retardierte Form von Ropinirol besser als die nicht retardierte Form einen gleichmäßigen Wirkstoffspiegel gewährleistet, dass aber bei der Zulassung von Generika retardierter Medikamente die Unterschiede bei der Freisetzung des Wirkstoffs nicht geprüft würden und daher zu groß sein könnten. Auch dieser Antrag wurde vom G-BA abgelehnt. In der Bewertung heißt es: „Der Wirkstoff Ropinirol weist keine enge therapeutische Breite auf. Auch enthält die Fachinformation keine Vorgaben für ein Drug Monitoring. Es liegen keine Anhaltspunkte dafür vor, dass infolge der Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel relevante klinische Beeinträchtigungen auftreten"[11].

Die beiden Ablehnungen bedeuten nicht, dass Antiparkinson-Medikamente grundsätzlich keine Chance auf Aufnahme in die Substitutionsausschlussliste haben. Vielmehr müssen auch andere Substanzen sorgfältig geprüft werden. An erster Stelle steht dabei die Wirkstoff-Kombination Levodopa + Carbidopa + Entacapon (LCE), für die der Hersteller Orion Pharma kürzlich beim G-BA einen Antrag auf Aufnahme in die Substitutionsausschlussliste gestellt hat. Die Medikamente mit diesen Wirkstoffen werden ausschließlich bei Parkinson-Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium eingesetzt, bei denen das therapeutische Fenster zwischen Dyskinesien und Off-Phasen aufgrund der Langzeitbehandlung mit Levodopa (die genauen Zusammenhänge sind noch unbekannt) viel enger geworden ist, und dies irreversibel. Mit dem Wirkstoff LCE kann man den schwierig zu steuernden Plasmaspiegel innerhalb des verengten therapeutischen Fensters halten. Da aber bereits eine geringfügige Unter- oder Überdosierung motorische und andere Komplikationen, d. h. eine Verschlechterung des Krankheitszustands verursachen kann, ist LCE ein Wirkstoff mit enger therapeutischer Breite. Zugleich erfordert die Therapie mit LCE-Medikamenten aufgrund des zunehmend schmaler werdenden therapeutischen Fensters eine individuelle

Literatur

G-BA: Zusammenfassende Dokumentation Stand: 18.09.2014 zum Beschluss: Arzneimittel-Richtlinie/Abschnitt M und Anlage VII: Bestimmung von Arzneimitteln, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist (1. Tranche), unter: www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2066/
SGB V § 92 Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses
14. SGB-V-Änderungsgesetz, Artikel 1
Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Abschnitt M und Anlage VII – Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen (aut idem) gemäß § 129 Absatz 1a SGB V: Bestimmung von Arzneimitteln, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist (1. Tranche), unter www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2066/
SVR Gesundheit: Koordination und Integration - Gesundheitsversorgung in einer Gesellschaft des längeren Lebens, Sondergutachten 2009

10. Zusammenfassende Dokumentation Stand: 18.09.2014, S. 76
11. Zusammenfassende Dokumentation Stand: 18.09.2014, S. 75

Einstellung mittels sorgfältiger Titration und eine regelmäßige Kontrolle und ggf. Anpassung der Medikation, zumeist durch Fachärzte (Neurologen) oder im Rahmen von längeren Krankenhausaufenthalten.

Auf die Substitutionsausschlussliste gehört LCE deshalb, weil im Rahmen der geltenden Generika-Zulassungsregeln – die eine Toleranzbreite von 80-125 % bei der Bioverfügbarkeit im Vergleich zum Originalpräparat zulassen – nicht auszuschließen ist, dass zwischen den verschiedenen auf dem Markt befindlichen Produkten, und zwar zwischen dem Altoriginal und den verschiedenen Generika ebenso wie zwischen den Generika untereinander, auch bei gleichen Substanzmengen – die pharmakokinetischen Auswirkungen so unterschiedlich sind, dass bei einem Produktaustausch Unter- und/oder Überschreitungen des therapeutischen Fensters auftreten können – mit den daraus folgenden Komplikationen. Abweichungen von 20 oder 25 % bedeuten für diese Patienten „symptomische Welten".

Diese Gefahren sind nicht nur theoretischer

Stellungnahme Prof. Dr. med. Michael Schäfer, Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.



Obwohl die Rabattverträge zwischen Krankenkassen und Arzneimittelherstellern auf der Grundlage geschlossen werden, dass Originalpräparat und verschiedene Generika dieses Präparats keine Unterschiede in der Wirksamkeit und Verträglichkeit aufweisen und daher austauschbar sind, zeigt die Einrichtung der sogenannten „Substitutionsausschlussliste", dass dieses offensichtlich nicht für alle Medikamente gilt. In der Tat hat sich die Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. zusammen mit ihren Partnergesellschaften wiederholt im Rahmen des „Schmerz Aktionstages" und auf verschiedensten Pressekonferenzen dafür eingesetzt, dass die stark wirksamen und auf das zentrale Nervensystem einwirkenden Opioidanalgetika, vor allem der WHO-Stufe III, die der Betäubungsmittelverordnung unterliegen, von einer unkritischen Austauschbarkeit ausgenommen werden.

Für die Experten der Deutschen Schmerzgesellschaft e.V. ist klar: Es ist allgemein anerkannte, medizinische Evidenz, dass das Ansprechen unserer Patienten auf Opioidanalgetika interindividuell stark unterschiedlich ist. Dies wurde für die Behandlung akuter postoperativer Schmerzen ein- und desselben Eingriffs gezeigt, bei dem die mittels Patienten-kontrollierter Analgesie individuell titrierte Dosierung desselben Opioids über einen mehr als 10-fachen Dosisbereich variierte (Lehmann et al., 1999). Es zeigte sich auch bei der Behandlung von chronischen Schmerzpatienten mit Opioiden, bei der die therapeutische Wirksamkeit von Opioiden (Petzke et al., 2015) sowie die ermittelten Umrechnungsfaktoren verschiedener Opioide für eine äquianalgetische Wirksamkeit (Rennick et al., 2015; O'Bryant et al., 2009) um mehr als das 2- bis 3-fache variierten. Diese große interindividuelle Variabilität gilt nicht nur für die schmerzlindernde Wirkung der Opioide, sondern auch für das Auftreten opioid-assoziierter Nebenwirkungen (McNicol, 2008). In der klinischen Praxis gibt es also kein standardisiertes, sondern nur ein individualisiertes therapeutisches Vorgehen.

Chronische Schmerzpatienten werden in der Einstellungsphase über einen längeren Zeitraum auf das für sie optimale Präparat in der für sie optimalen Dosierung, der galenischen Zubereitung und dem erforderlichem Zeitintervall eingestellt bis ein andauerndes und stabiles Gleichgewicht erreicht wird. Ein schlecht eingestellter Patient, eine unzureichende analgetische Wirksamkeit und/oder eine Zunahme bzw. Auftreten von Nebenwirkungen sind die häufigsten Ursachen eines Therapieabbruchs, einer mangelnden Compliance oder möglicherweise auch dem Aufkommen eines Suchtverhaltens unserer Patienten (Alford, 2013; Annemans, 2011; Gore et al., 2011). All dies droht bei einem plötzlichen Wechsel zwischen verschiedenen Generika bzw. zwischen Generikum und Originalpräparat. Auch wenn die pharmazeutische Qualität der unterschiedlichen Generika gewährleistet ist, so kann es doch Unterschiede in der galenischen Zubereitung und damit der zeitlichen Freisetzung des Wirkstoffs kommen. Diese sind nämlich nicht zentraler Gegenstand von Zulassungen. Bei der pharmazeutischen Überprüfung von sieben verschiedenen Generika des zentral wirksamen Medikaments Levodopamin zum Beispiel kam es in allen 7 Fällen zu ein bis zwei untersuchten pharmakokinetischen Messparametern, die außerhalb der Spezifikationen des Herstellers lagen (Gasser et al., 2013).

Entsprechend der erst kürzlich aktualisierten Leitlinie zur „Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumor-bedingten Schmerzen" (LONTS) soll bei der Auswahl eines opioidhaltigen Analgetikums und seiner Galenik entsprechenden Applikationsform die Begleiterkrankungen des Patienten, die Kontraindikationen für transdermale Systeme oder eine orale Einnahme, das Nebenwirkungsprofil des opioidhaltigen Analgetikums sowie die individuellen Patientenpräferenzen berücksichtigt werden (Klinischer Konsensuspunkt, Evidenzgrad A) (Häuser et al., 2015).

Eine unkritische Substitution von Opioid-Analgetika führt zwangsläufig zu häufigeren Arztbesuchen, einem erhöhten Zeitaufwand und vermehrten indirekten Kosten.

Literatur

Alford DP (2013) Chronic back pain with possible prescription opioid misuse. JAMA 309:919-925

Annemanns L (2011) Pharmacoeconomic impact of adverse events of long-term opioid treatment for the management of persistent pain. Clin Drug Investig 31:73-86

Gasser UE, Fischer A, Timermanns JP, Arnet I (2013) Pharmaceutical quality of seven generic Levodopa/Benserazide products compared with original Madopar® / Prolopa®. BMC Pharmacol & Toxicol 14:24-29

Gore M, Sadosky AB, Leslie DL, Tai K-S, Emery P (2011) Therapy switching, augmentation, and discontinuation in patients with osteoarthritis, and chronic low back pain. Pain Practice 6:457-468

Lehmann KA (1999) Modifiers of patient-controlled analgesia efficacy in acute and chronic pain. Current Review of Pain, 3:447-452

McNicol E (2008) Opioid side effects and their treatment in patients with chronic cancer and non-cancer pain. J Pain & Pall Care Pharmacother 22:4, 270-281

O'Bryant CL, Linnebur SA, Yamashita TE, Kutner JS (2009) Inconsistencies in opioid equianalgesic ratios: clinical and research implications. J Pain & Pall Care Pharmacother 22,4:282-290

Petzke F, Welsch P, Klose P, Schaefert R, Sommer C, Häuser C (2015) Opioide bei chronischem Schmerz. Der Schmerz 29:60-72

Rennick A, Atkinson T, Cimino NM, Strassels SA, McPherson ML, Fudin J (2015) Variability in opioid equivalence calculations. Pain Medicine Sep 9. doi: 10.1111/pme.12920. [Epub ahead of print]

Natur. In einer aktuellen Umfrage durch die deutsche Parkinson-Vereinigung (dPV), an der mehr als 1.600 Patienten teilnahmen, die ein LCE-Medikament einnehmen, gaben 60 % an, dass bei ihnen schon einmal (mindestens im Durchschnitt 2,9 mal) ein Austausch durch ein anderes LCE-Medikament vorgekommen sei. Nahezu die Hälfte (45%) der davon betroffenen Patienten erlitt durch den Austausch Komplikationen, vor allem motorischer Art, doch auch z. B. Übelkeit, Halluzinationen oder Schwindel.

Mit der Beschränkung auf Parkinson-Patienten im fortgeschrittenen Stadium kommen auch durch Medikamentenwechsel verursachte Compliance-Probleme ins Spiel, die im Entscheidungsmodell des G-BA zumindest explizit nicht erscheinen. Man kann allenfalls annehmen, dass sie im Rahmen der „Gesamtschau" der Kriterien berücksichtigt werden. Die LCE-Therapie bei Parkinson zeigt, dass sie durchaus wichtig sein können. Die betroffenen Personen sind ausnahmslos Parkinson-Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium

Interview Prof. Josef Hecken, G-BA: „Es gibt keinen Druck der Kostenträger"



>> Herr Prof. Hecken, sind die durch den G-BA gewählten Kriterien für die Aufnahme in die SAL wissenschaftlich konsentiert?

Seit 2014 hat der G-BA die Aufgabe, Arzneimittel zu bestimmen, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist (in der Fachöffentlichkeit wird hierfür gern der Begriff „Substitutionsausschlussliste" verwendet). Dabei soll der G-BA vor allem Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite berücksichtigen (§ 129 Abs. 1a Satz 2 SGB V). Die Kriterien für die Substitutionsausschlussliste sind im 4. Kapitel, 8. Abschnitt der Verfahrensordnung des G-BA aufgeführt. Verkürzt gesprochen kann ein Arzneimittel dann für die Substitutionsausschlussliste bestimmt werden, wenn:

- schon eine geringfügige Änderung der Dosis oder Konzentration des Wirkstoffes (z.B. im Plasma) zu klinisch relevanten Wirkungsveränderungen führt (enge therapeutische Breite),
- infolge des Ersetzens durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht nur patientenindividuell begründete relevante klinische Beeinträchtigungen auftreten können,
- die Fachinformation Anforderungen zur Therapiekontrolle vorsieht, aus denen sich ableiten lässt, dass das Ersetzen durch ein anderes wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht ohne ärztliche Kontrolle möglich ist.

Diese Kriterien sind das Ergebnis intensiver Beratungen mit wissenschaftlichen Fachkreisen, Sachverständigen aus medizinischer und pharmazeutischer Wissenschaft und Praxis sowie Beratungen mit den regulatorischen Behörden (BfarM) und sie wurden in einem offiziellen Stellungnahmeverfahren des G-BA bereits erörtert.

Die therapeutische Breite wird diesseits und jenseits des Atlantiks vollkommen unterschiedlich definiert. Wie ist die Haltung des G-BA?

Diese Aussage ist zumindest aus den Erfahrungen der Beratungen und Stellungnahmeverfahren sowohl zum Gesetz als auch der Beratungen zur Richtlinie aus unserer Sicht nicht zu bestätigen.

Statt wie bisher in der Subsitutionsausschlussliste auf Wirkprinzipien (Produkte) abzuheben, wäre es auch möglich, sich mehr auf definierte Patienten-Populationen zu konzentrieren, bei denen eine Substitution nicht statthaft ist? Wäre das für den G-BA eine gangbare Option?

Der G-BA hat sich in seinen bisherigen Entscheidungen auf produktspezifische, also patientengruppenübergreifende Aspekte konzentriert, diese produktspezifischen Eigenschaften sind z.B. auch in regulatorischen Unterlagen abgebildet. Patientenspezifische Aspekte sind in der Verantwortung des behandelnden Arztes/ Ärztin, die jederzeit eine Substitution im Einzelfall ausschließen können. Das gleiche gilt im Rahmen der gesetzlichen Bestimmungen für den Apotheker/ Apothekerin.

Könnte es dazu kommen, dass die Versorgungsqualität für bestimmte Patienten-Populationen auf dem Spiel stehen könnte, falls der G-BA die SAL eng auslegt?

Die Liste dient der Erhöhung der Versorgungsqualität und -sicherheit. Insbesondere soll die Patientensicherheit bei Arzneimitteln verbessert werden, bei denen (wirkstoffspezifisch) ein beliebiger Wechsel von Fertigarzneimitteln in der Apotheke (z.B. aufgrund von Rabattverträgen) aufgrund der vorliegenden Evidenz zu einer Gefährdung der Patienten führen könnte. Dies gilt zum Beispiel für einige Epilepsiearzneimittel oder Immunsuppressiva. Darüber hinaus hat der verordnende Arzt jederzeit die Möglichkeit, die Substitution im Einzelfall auszuschließen, wenn er durch einen Austausch die Versorgungsqualität beeinträchtigt sieht.

Gibt es einen Druck der Kostenträger, die SAL nicht zu weit auszuweiten, auch wenn dieses medizinisch geboten wäre, um das Instrument der Rabattverträge nicht zu verwässern? Wenn ja, wie stark ist dieses Bemühen?

Nein, es gibt keinen Druck der Kostenträger, denn wenn die SAL den o.a. Kriterien entsprechend gefüllt wird, dann dient es dem Schutz der Patienten, was im Interesse aller steht.

Wo sehen Sie als unparteiischer Vorsitzender des Bundesauschusses nächste Schritte, um das vom G-BA praktizierte Verfahren einerseits wissenschaftlich unangreifbarer und andererseits transparenter zu gestalten?

Das Verfahren des G-BA ist transparent, mit Anhörungen, Stellungnahmen der Wissenschaft, der Experten und der Fachgesellschaften, Auswertungen derselben etc. versehen. Von daher ist es weder intransparent noch wissenschaftlich angreifbar.

Wird es ein spezifisches Antragsformular und eine entsprechende Verfahrensordnung durch den G-BA geben? Wenn ja, in welchem Zeitrahmen?

Nein, aber Hinweise aus der Fachwelt und auch von pharmazeutischen Unternehmen können über die Geschäftsstelle des G-BA eingebracht werden. Kriterien in der AM-Richtlinie liegen bereits vor und sind vom BMG genehmigt. <<

Herr Prof. Hecken, danke für das Gespräch.

Das Interview führte MVF-Chefredakteur Peter Stegmaier.

(andere kommen nicht in Frage). Zu den bekannten generellen Compliance-Problemen beim Wechsel zwischen unterschiedlichen Produkten kommen in diesem Fall die Multimorbidität und Polypharmazie (der zumeist älteren) Patienten und ihre durch die Krankheit verursachten physischen (Behinderungen) und psychischen (Ängste) Probleme. Dadurch (mit)verursachte Unregelmäßigkeiten bei der Medikamenteneinnahme können unmittelbar zu „...klinisch relevanten Veränderungen in der angestrebten Wirkung oder zu schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen" führen.

Quintessenz und Ausblick

Natürlich hat die Substitutionsausschlussliste auch eine ökonomische Bedeutung. Sie verhindert theoretisch mögliche Rabattverträge und damit mögliche Kosteneinsparungen für die gesetzlichen Krankenkassen. Je umfangreicher die Ausschlussliste wird und je stärker darin das Gewicht teurer Medikamente, desto geringer werden die Einsparpotenziale. Bisher allerdings sind die ökonomischen Auswirkungen der Liste gering: Die Medikamente der ersten Tranche machen auf Jahresbasis (September 2014 – August 2015) zwar knapp vier Prozent aller (knapp 700 Mio.) GKV-Verordnungen aus, doch nur 1,8 % des (in Apothekenverkaufspreisen gemessenen) Arzneimittelumsatzes der GKV in Höhe von knapp 37 Mrd. Euro. Eine durchschnittliche Verordnung zu Lasten der GKV kostet diese knapp 53 Euro (Apothekenverkaufspreis), bei den Medikamenten der Substitutionsausschlussliste sind es nur 24 Euro. Auch betreffen insgesamt gesehen 46 Prozent aller GKV-Verordnungen Arzneimittel in Rabattverträgen, während von den Verordnungen der Listen-Medikamente nur 11 Prozent auf rabattierte Produkte entfallen. Viel Rabattpotenzial ist den Krankenkassen durch die Substitutionsausschlussliste bisher jedenfalls nicht genommen worden, so dass ökonomisch gesehen keine starken Argumente gegen eine Erweiterung der Liste sprechen. Zudem gilt zwar grundsätzlich, dass die Generika-Substitution und Rabattverträge sinnvoll sind, weil sie die Arzneimittelausgaben der gesetzlichen Krankenkassen verringern

Stellungnahme PD Dr. Carsten Buhmann, UKE



Die Parkinson-Erkrankung ist durch einen progredienten Dopaminmangel im Gehirn gekennzeichnet. L-Dopa als hirnschrankengängige Vorstufe des Dopamins ist als Medikament ein unverzichtbarer Grundbaustein in der medikamentösen Therapie der Parkinson-Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium. Grundprinzip der medikamentösen Behandlung ist das Erreichen eines geglätteten, konstanten dopaminergen Plasmaspiegels, um eine gute Beweglichkeit im Tagesverlauf zu erreichen. Mit zunehmender Krankheitsdauer wird dies jedoch immer schwerer, da L-Dopa (inklusive des immer in fester Tablettenkombination dazugegebenen Decarboxylasehemmer Carbidopa oder Benserazid) nur eine relativ kurze Halbwertzeit aufweist und deshalb bereits in früheren Krankheitsstadien dreimal pro Tag gegeben werden muss. Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium verspüren die Patienten oft bereits nach wenigen Stunden ein Nachlassen der Wirkung, so dass die Einnahmefrequenz erhöht werden muss, oft auf 4-6x/Tag, nicht selten häufiger.

Diese sogenannten motorischen Wirkfluktuationen bedeuten für den Patienten eine Akinese (Steifheit) oder schmerzhafte Dystonien (Verkrampfungen) bei Nachlassen der Medikamentenwirkungen. Ferner treten in fortgeschrittenen Krankheitsstadium Dyskinesien (unkontrollierte Überbewegungen) bei Erreichen eines Plasmaspitzenlevels oder beim Über- oder Unterschreiten einer L-Dopa-Plasma-Schwellendosis auf. Diese die Lebensqualität deutlich mindernden Probleme sind unmittelbar mit dem unphysiologisch pulsatilen Plasmaspiegel des L-Dopa und der damit verbundenen unphysiologischen, pulsatilen dopaminergen Stimulation im Gehirn verknüpft. Die Patienten müssen in diesem Krankheitsstadium in individuell ermittelten Abständen individuell hohe L-Dopa-Dosen mehrfach am Tag einnehmen, um eine Akinese oder Dyskinesie möglichst zu vermeiden. Bereits geringe Schwankungen und Veränderungen des Plasmaspiegels, beispielsweise durch unpünktliche Medikationseinnahme um zum Teil wenige Minuten, führen zu deutlichen klinischen Verschlechterungen. Oftmals dauert es Wochen bis Monate, bis die individuelle „Feinjustierung" der Einnahmefrequenz und Dosis für den Patienten gefunden ist.

Die Entwicklung der Wirkstoffkombination Levodopa/Carbidopa/Entacapon (LCE) hat die L-Dopa-Therapie optimiert. Der COMT-Hemmer Entacapon verlängert die Levodopa-Halbwertszeit um bis zu 85%, die Bioverfügbarkeit um bis zu 35%. Daraus resultiert eine verlängerte Wirkdauer von L-Dopa und eine Glättung der Plasmaspiegel mit Anhebung der L-Dopa „Plasmaspiegeltäler" und ohne nennenswerte Erhöhung des L-Dopa-Plasmapeaks. Dies ist hilfreich, da mit zunehmendem Krankheitsverlauf das therapeutische Fenster zunehmend enger wird. Veränderungen der L-Dopa-Dosis von 10-25% bewirken häufig deutliche klinische Verschlechterungen oder Verbesserungen. Deshalb ist entscheidend, dass die Einnahme der einzelnen Dosis so gut wie möglich vorhersagbar ist und einen konstanten Plasmawirkspiegel bietet. Deshalb ist es absolut inakzeptabel, wenn es bei Patienten mit fortgeschrittenem Parkinsonsyndrom durch wechselnde Produkte und den im Rahmen der Generikazulassung möglichen Abweichungen in der Bioverfügbarkeit von 80-125% zum Originalprodukt zu nicht vorhersagbaren Wirkspiegelschwankungen kommt. Im extremen Fall könnte Produkt A eine Bioverfügbarkeit von 80%, Produkt B von 125% zum Referenzprodukt aufweisen, was einer Abweichung von 56% bei Wechsel von A nach B entspricht.

Das Produkt „Stalevo" mit der Wirkstoffkombination LCE wird in 6 verschiedenen Dosierungen angeboten, von 75mg bis 200mg in 25mg Dosisintervallen. Oftmals ist im Alltag bereits ein Schritt von 25mg nach oben oder unten zuviel oder zu wenig, sodass hier mit „Tricks" gearbeitet werden muss, beispielweise der Beigabe einer ¼ Tbl. eines L-Dopa/Carbidopa-Produktes einer 50mg Tablette (=12,5mg L-Lopa) zum LCE-Produkt. Es sollte deshalb kein Produktwechsel des LCE-Präparates stattfinden, da eine nicht einzuschätzende Abweichung des Plasmaspiegels zum vorherigen Produkt den klinischen Effekt nicht kalkulierbar und damit unkontrollierbar macht. Im klinischen Alltag kann dies eine „Feineinstellung", die über Wochen und Monate erreicht wurde, mit einem Schlag zunichtemachen. Neben der Verschlechterung des Zustandes des Patienten ist dieses auch ökonomisch für das Gesundheitssystem nachteilig, da es Folgekosten durch zusätzliche Arztkonsultationen oder stationäre Einweisungen zur Behandlung der motorischen Komplikationen und zur Neueinstellung nach sich zieht.

Aus den genannten Gründen würde ich als Neurologe und Spezialist für Parkinson eine Aufnahme der Wirkstoffkombination LCE in die Substitutionsausschlussliste nachdrücklich begrüßen.

(dass dabei der bürokratische Aufwand reduziert werden könnte, ist ein anderes Thema); ebenso grundsätzlich gilt aber auch, dass wirtschaftliche Gründe nicht medizinische Prinzipien aushebeln dürfen, und dass daher Substitutionsverbote für bestimmte Substanzen erforderlich sind.

Aus der Gesamtschau der vorangegangenen Darstellungen und Überlegungen folgt, dass das Vorgehen des G-BA bei der Erstellung einer Substitutionsausschlussliste der gegenwärtig beste Weg dazu ist. Die direkte Beteiligung aller eventuell relevanten Akteursgruppen und die größtmögliche Transparenz nach außen hat die zweifellos bestehende „Weichheit" der Entscheidungskriterien ausgeglichen. Mehr war in dieser Anfangsphase und unter dem gegebenen Zeitdruck kaum zu erwarten.

Gleichwohl sollten Verfahren und Kriterien nicht für alle eventuell folgenden Tranchen festgeschrieben und mögliche Verbesserungen nicht von vornherein ausgeschlossen werden sollten. Das beginnt mit einem formalen Procedere, bei dem klar ist, ob ein Antrag vom G-BA behandelt werden muss oder nicht. Und inhaltlich ist zu wünschen, dass das Entscheidungsmodell für die Aufnahme von weiteren Wirkstoffen in die Substitutionsausschlussliste in der wissenschaftlichen Diskussion bleibt, um evtl. doch „härtere" und objektivierbare Kriterien zu finden. Dies gilt z. B. für Differenzierungen nach Patientenpopulationen und damit einem Forschungsbereich, in dem sich viel tut (Beispiele sind Tests, die zwischen Respondern und Non-Respondern bei Cytostatika unterscheiden oder so genannte Companion Diagnostics). Möglichkeiten der Objektivierung bestehen auch bei quantifizierbaren Aspekten wie der Häufigkeit von Problemen beim Medikamentenwechsel (s. o.), die zwar nicht in gezielten Studien „herbeigeführt", aber doch systematisch erfasst und ausgewertet werden können.

Schließlich ergibt sich aus der Beschäftigung mit der Substitutionsausschlussliste die Anregung, zwei andere, eng damit verknüpfte Regelungen bzw. Verhaltensweisen auf den Prüfstand zu stellen und ggfs. neu auszurichten. Sie können im Prinzip sogar die Liste obsolet machen. Die eine Anregung – eigentlich eine dringende Anforderung – richtet sich an die Gesundheitspolitik und betrifft die Überprüfung und Verschärfung der Zulassungsbedingungen für Generika auf EU-Ebene. Die Eigenschaft „enge therapeutische Breite" eines Arzneimittels ist mit den geringen Anforderungen an die Bioäquivalenzstudien (wenige und gesunde Probanden, keinerlei Differenzierung nach Alter, Geschlecht usw., Beschränkung auf zwei Messgrößen, breites Fenster der zulässigen Abweichungen) nicht verträglich. Und spätestens die Skandale um gefälschte Zulassungsstudien in Indien werfen die Frage auf, ob die verantwortlichen Akteure in Deutschland und bei der EU überhaupt hinreichend genau und zuverlässig wissen, wo, von wem und wie im Einzelnen die verlangten Studien durchgeführt werden.

Die zweite Anregung richtet sich sowohl an die Ärzte und Apotheker als auch an die Krankenkassen. Erstere müssen in Verantwortung für die und zum Wohle der Patienten die ihnen gesetzlich explizit eingeräumten Instrumente des Aut-idem-Kreuzes oder der pharmazeutischen Bedenken konsequent nutzen. Letztere müssen, ebenfalls in Verantwortung für die und zum Wohl der Versicherten, den Ärzten und Apothekern dafür den erforderlichen Freiraum geben. Gelingt beides, dann muss es keine Substitutionsausschlussliste geben. <<

von:

PD. Dr. Christoph von Rothkirch
Wissenschaftlicher Direktor I T C - Institut TakeCare GmbH.

Stellungnahme Dr. Martin Zentgraf, Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)



Sowohl in meiner Rolle als Vorsitzender des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie (BPI) als auch als Geschäftsführer der Desitin Arzneimittel GmbH liegt es mir sehr am Herzen, dass die seit Jahren schwelende Diskussion zu einem vernünftigen Abschluss gebracht wird und es nicht bei dem bisherigen Etikettenschwindel bleibt.

Inhalierbare Antiasthmatika, Dermatika, retardierte Opioide sind Beispiele für Produktgruppen der Mitgliedsunternehmen des BPI, die nicht ohne konkrete ärztliche Veranlassung ausgetauscht werden dürfen und deren unkontrollierte Substitution aus Kostengründen neben der negativen Folgewirkung für den Patienten letztendlich zu Kostensteigerungen statt zur Ersparnis führen wird.

Hier sollten bereits vorliegende und auch zu generierende Erkenntnisse aus der Versorgungsforschung vermehrt in die Entscheidungsfindung einfließen.

Gerade aber auch für Desitins Indikationsgebiet Epilepsie mit seiner hoch individuellen Patienten-bezogenen Therapie und zahlreichen Wirkstoffen mit enger therapeutischer Breite (Carbamazepin, Valproinsäure, Phenytoin, Primidon, Phenobarbital, …) sind auch nach langen, zähen Verhandlungen der Apotheker und Kassenvertreter sowie im Nachgang einer nun fast zweijährigen „Brütezeit" des Gemeinsamen Bundesausschusses keine relevanten Wirkstoffe zum Ausschluss gelistet.

Hierbei sollte man besonders, wie auch bei den anderen Gruppen, die Versorgungsrealität berücksichtigen. Im Zuge der Umstellung auf regionale KV-Kassenvereinbarungen zur Wirtschaftlichkeitsprüfung greifen immer mehr Wirkstoffverordnungen um sich. Hier wird der Arzt geradezu gezwungen, auf nec idem zu verzichten und infolge der Apotheker zur Umsetzung ohne Berücksichtigung pharmazeutischer Bedenken.

Nur in Ausnahmefällen (KV Bayern) finden sich Sonderregelungen für besonders kritische Wirkstoffe (Carbamazepin). Die selbst in der Epilepsie ohnehin schon niedrige Nec-idem-Quote (50 % bei Fachärzten und ca. 25 % bei niedergelassenen Ärzten) wird hierdurch noch weiter torpediert. Da für fast 100 % (95 bzw. 96 % bei den führenden Wirkstoffen Carbamazepin und Valproinsäure) der GKV-Versicherten Rabattverträge vorliegen, ist eine kontinuierliche Leitlinien-gerechte Therapie (kein Präparatewechsel) bei gut eingestellten, anfallsfreien Patienten zukünftig praktisch ausgeschlossen.

Hier droht den Patienten unmittelbare Gefahr, und es muss endlich reagiert werden. Die bisherigen Feigenblätter auf der Liste (Phenytoin und demnächst Phenobarbital) spielen in der Realversorgung für neue Patienten weder wirtschaftlich noch von der Zahl der Patienten her eine Rolle. Die führenden Antiepileptika Carbamazepin, Valproinsäure, Lamotrigin, Topiramat sucht man bisher vergebens.

Zum Schutze anfallsfreier Patienten muss nun etwas passieren!

Stellungnahme Dr. med. Michael Überall, Deutsche Schmerzliga



Therapeutische Risiken infolge einer Aut-idem-Substitution bestimmter Arzneimittel werden bereits seit geraumer Zeit sowohl von Fachkreisen als auch Patientenorganisationen thematisiert. Opioid-Analgetika zur Behandlung chronischer Schmerzen gelten dabei als besonders kritisch.

Schmerzexperten fordern seit langem, alle retardierten Opioide der WHO-Stufe III grundsätzlich von der Aut idem-Substitution auszuschließen. Nach ihrer Erfahrung birgt jeder Austausch – auch der Wechsel zwischen wirkstoffidentischen Opioid-Analgetika – für den Patienten das Risiko neuer, vom Arzt zu begleitender Risiken, die in ihren Anforderungen einer Neueinstellung entsprechen. Selbst bei gleichem Wirkstoff und gleicher Wirkstoffmenge unterschiedlicher Präparate bestehen für den Patienten spürbare Unterschiede hinsichtlich Bioverfügbarkeit, Kinetik und therapeutischer Äquivalenz, die im Rahmen einer Aut-idem-Substitution zu beträchtlichen Komplikationen der schmerzmedizinischen Behandlung führen können.

Die „Koalition gegen den Schmerz", ein Zusammenschluss der in der Schmerzmedizin engagierten Fachverbände, hat vielfach auf die gravierenden Probleme aufmerksam gemacht, die durch eine Austauschpflicht bei starken Schmerzmedikamenten entstehen:

- Mangelnde Compliance und Verunsicherung des Patienten durch ständig wechselnde Medikamentenpackungen, Darreichungsformen, Tablettenfarbe.
- Vermehrtes Auftreten von Schmerzen und Nebenwirkungen durch den Austausch wirkstoffgleicher Opioide.
- Gefährdung des Patienten durch unterschiedliche Galenik und Freisetzungsprofile.
- Zusätzliche Kosten infolge vermehrter Arztbesuche, korrigierender Verordnungen, Krankenhauseinweisungen.
- Erhöhtes Chronifizierungsrisiko, etc.

Die Deutsche Schmerzliga, die größte deutsche Selbsthilfeorganisation für Menschen mit chronischen Schmerzen, hatte bereits 2010 eine Petition zum Aut-idem-Ausschluss stark-wirksamer Opioid-Analgetika mit über 70.000 Unterschriften eingebracht, die vom Petitionsausschuss auch positiv entschieden wurde. Seither hoffen die betroffenen Patienten auf die Umsetzung ihrer Forderung, des entsprechenden Votums des Petitionsausschusses und der konsekutiv erfolgten Gesetzesänderung durch den Deutschen Bundestag.

Die Aufnahme von Opioiden der WHO Stufe III in die zweite Tranche der Substitutionsaus-schlussliste des G-BA wurde diesbezüglich seitens aller Beteiligten zunächst als ein positives Zeichen interpretiert. Bei näherem Betrachten sind dort jedoch lediglich zwei Wirkstoffe (Oxycodon und Buprenorphin) aufgeführt und mit dem Zusatz versehen, dass entsprechende Präparate mit unterschiedlicher Applikationshäufigkeit nicht gegeneinander ausgetauscht werden dürfen – ein Beschluss, der sich erübrigt, als ein solcher Austausch generell nicht möglich und bereits heute seitens BfArM/Bundesopiumstelle ausgeschlossen ist[1].

Natürlich bleibt jedem behandelnden Arzt die Möglichkeit, eine Substitution im Einzelfall mit dem Setzen des Aut-idem-Kreuzes auszuschließen. Die Betonung liegt hier jedoch aus Gründen der Wirtschaftlichkeit auf dem „Einzelfall" und ist in der Praxis leider nicht bei allen Opioid-Verordnungen anwendbar.

Die Substitutionsausschlussliste dient laut G-BA der Versorgungsqualität und der Erhöhung der Patientensicherheit, insbesondere bei Arzneimitteln, bei denen ein beliebiger Wechsel zu einer Gefährdung führen kann. Dass dies bei Opioiden der WHO-Stufe III der Fall ist, ist durch die Koalition gegen den Schmerz und die Deutsche Schmerzliga eindrucksvoll dargestellt worden. Nach diversen gescheiterten Versuchen eine Ausschlussliste zu implementieren, sah die Deutsche Schmerzliga zusammen mit den Vertretern der „Koalition gegen den Schmerz" der Umsetzung durch den G-BA anfänglich mit großer Erwartung, aktuell mit zunehmender Enttäuschung entgegen. Nach wie vor warten die Schmerzpatienten auf den Ausschluss stark-wirksamer retardierter Opioid-Analgetika von der Aut-idem-Substitution.

1: http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Bundesopiumstelle/Betaeubungsmittel/faq/FAQsBtMVV.pdf?__blob=publicationFile&v=9

9. Nationaler Qualitätskongress

>> Rund 400 Klinikmanager, Ärzte, Hygienefachkräfte und Führungskräfte aus dem Pflegebereich haben sich im Dezember letzten Jahres zum 9. Nationalen Qualitätskongress Gesundheit in Berlin zusammengefunden. Vor dem Hintergrund der aktuellen gesetzlichen Initiativen der Bundesregierung stand die Krankenhauslandschaft unter Qualitätsgesichtspunkten ganz im Fokus der Veranstaltung.

Annette Widmann-Mauz, Parlamentarische Staatssekretärin beim Bundesminister für Gesundheit, stellte die Qualitätsinitiative der Bundesregierung vor. Im Zentrum stand das neue, 2015 gegründete Institut für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen, kurz IQTiG. Das Institut sei gut für die patientenorientierte Versorgung und deren relevanten Qualitätsaspekte und stelle eine solide Basis dar, um den Gemeinsamen Bundesausschuss G-BA zu unterstützen, so Mauz. „der Nukleus, den wir für die neue Qualitätsoffensive der Bundesregierung brauchen". Des Weiteren gehörten die Verzahnung von Qualitätssicherung und Krankenhausplanung, die qualitätsorientierte Vergütung mit Zu- und Abschlägen, deutlich konsequentere Qualitätsmessungen und Prüfungen sowie Mindestmengenregelungen zur neuen Qualitätsinitiative, denn die Qualität steige mit der Erfahrung. Beispiele seien die Erbringung hochkomplexer Leistungen, die Versorgung von Frühgeborenen oder auch der Kniegelenksersatz. Im Rahmen der Patientensicherheit sollen die Qualitätsberichte der Krankenhäuser patientenfreundlicher gestaltet und ein spezieller Berichtsteil für Patienten etabliert werden. Das Ziel sei, eine qualitätsvolle und hochwertige Gesundheitsversorgung in einer überalternden Gesellschaft sicherzustellen, so ihr Fazit.

Wie eine Steuerung unter Qualitätsgesichtspunkten gelingen kann, wurde teilweise sehr kontrovers in der anschließenden Podiumsdiskussion diskutiert. Auch die Aufgaben und Projekte des IQTiG wurden lebhaft erörtert. Zielgrößen in diesem Zusammenhang seien Praktikabilität, Effektivität und Justiziabilität, so der IQTiG-Direktor Dr. med. Christof Veit. Er umriss die Aufgaben des IQTIG, u.a. die Übernahme der Verfahren nach § 137 SGB V und der sektorenübergreifenden Qualitätssicherung.

Insgesamt behandelten rund 150 Referenten in über 30 Veranstaltungen die Themen Krankenhaushygiene, Qualitätsmanagement und Qualitätsmessung im Krankenhaus, Qualitätssicherung und Patientensicherheit. <<