



Leitlinie

## **"Gute Substitutionspraxis" (GSP)**

Entwurf vom 5.3.2002

Verfasser: Prof. Dr. Henning Blume, Dr. Klaus G. Brauer, Prof. Dr. Theo Dingermann, Prof. Dr. Dr. Drs. h.c. Ernst Mutschler, Dr. Ilse Zündorf

## Übersicht:

1. Präambel	3
2. Grundlagen für einen sachgerechten Einsatz von Generika	5
3. Arzneimittelgruppen, bei denen für eine Substitution spezielle Voraussetzungen erfüllt sein müssen	8
4. Darreichungsformen, bei denen eine Substitution nur unter speziellen Voraussetzungen erfolgen sollte	9
5. Wirkstoffbezogene Kriterien, die für die Beurteilung der therapeutischen Äquivalenz von Generika bedeutsam sind	11
6. Pflanzliche Arzneimittel	15
7. Arzneimittelauswahl und generische Substitution in der Apothekenpraxis (Aut-idem-Regelung nach SGB V)	18

## Tabellen

Tab. 1: Arzneimittelgruppen, bei denen eine Substitution kritisch sein kann	8
Tab. 2: Darreichungsformen, bei denen eine Substitution kritisch sein kann	9
Tab. 3a: Vergleichbare <b>feste</b> orale Darreichungsformen	10
Tab. 3b: Vergleichbare <b>flüssige</b> orale Darreichungsformen	10
Tab. 4: Beispiele für <b>gut</b> lösliche Substanzen	14
Tab. 5: Beispiele für <b>schlecht</b> lösliche Substanzen	14

## Schemata

Nachweismöglichkeiten der therapeutischen Äquivalenz	7
Nachweis der therapeutischen Äquivalenz wirkstoffgleicher Arzneimittel	13
Entscheidungsstrategie zur Prüfung der Austauschbarkeit von Phytopharmaka nach den „Aut-idem-Regeln“	16
Entscheidungsstrategie bei Aut-idem-Substitution in der Apothekenpraxis	18

## 1. Präambel

Die gesetzliche, aber auch die private Krankenversicherung müssen sich schon seit Jahren mit gravierenden Finanzierungsproblemen auseinandersetzen. Tendenziell öffnet sich die Schere zwischen Einnahmen und Ausgaben in der GKV immer weiter. Bisher orientieren sich deren Einnahmen an der Lohnsummenentwicklung. Diese hält jedoch immer weniger Schritt mit der allgemeinen Wohlstandsentwicklung, die zunehmend mehr von (beitragsfreien) Kapitalerträgen als von (beitragspflichtigen) Arbeitslöhnen getragen wird. Auf der Kostenseite sorgen – vor allem in den Industrienationen – der medizinisch-pharmazeutische Fortschritt und die zunehmende Überalterung der Bevölkerung für finanziellen Druck.

Zur Bewältigung dieser Finanzierungsprobleme erprobten verschiedene Länder zwar unterschiedliche Lösungsansätze, die generellen Instrumentarien sind jedoch vergleichbar. Unterschiede liegen eher im Detail: Sie reichen von einer Begrenzung der Zahl der Leistungserbringer und der Deckelung mit Hilfe globaler oder individueller Budgets – sowohl für ärztliche Leistungen als auch für die von Ärzten veranlassten Maßnahmen – bis hin zu der Verpflichtung, im Arzneimittelsektor, wo immer möglich, auf preisgünstige Produkte auszuweichen.

Die Vorgaben der Politik haben vor allem in der Bundesrepublik Deutschland, aber auch in anderen Ländern zur Einführung von Generika geführt, die sich im Markt als billigere Alternativen zu den meist erheblich teureren, innovativen Arzneimitteln positionieren. Dementsprechend wird von der Politik und den Krankenversicherungen zunehmend erheblicher Druck ausgeübt, die Therapie auf solche niedrigpreisigere Produkte umzustellen. In Deutschland hat dies bereits erhebliche Verschiebungen auf dem Arzneimittelmarkt bewirkt: Die Marktanteile von Generika und Importarzneimitteln sind signifikant gestiegen.

Im Zusammenhang mit diesen Tendenzen entwickelte sich eine intensive Diskussion über mögliche Risiken eines unkritischen Wechsels zwischen Originalarzneimitteln und Generika (bzw. Parallel- und Reimporten), aber auch zwischen unterschiedlichen generischen Produkten untereinander. Dabei wurden Qualitätsunterschiede zwischen wirkstoffgleichen Präparaten angeführt, die im Rahmen unabhängiger Vergleichsuntersuchungen aufgezeigt worden waren. Außerdem wurde darauf verwiesen, dass es durch Abweichungen in der Bioverfügbarkeit bei einer Substitution zu therapeutischen Problemen kommen könne – und zwar unabhängig von der Frage, ob der Präparateaustausch vom Arzt selbst ausgeht oder ob er im Rahmen der Aut-idem-Regelung durch den Apotheker vorgenommen wird.

Einigkeit herrscht bei den Fachleuten darüber, dass bei jedem Präparateaustausch die Qualität und die biopharmazeutischen Eigenschaften der Arzneimittel ebenso berücksichtigt werden müssen wie die Besonderheiten des zu therapierenden Krankheitsbildes. Angesichts der Bedeutung dieser Aspekte für die

Therapiesicherheit sollen in der nachfolgenden Leitlinie die wesentlichen Eckpunkte dargestellt und wichtige Regeln für eine "gute Substitutionspraxis" (GSP = Good Substitution Practice) dargestellt werden, wobei grundsätzlich nur der Austausch zwischen **wirkstoffidentischen** Präparaten zur Diskussion steht (*Aut idem* und nicht *Aut simile*).

Die DPhG möchte mit dieser Leitlinie dazu beitragen, dass die Arzneimittelsicherheit bei einem Austausch zwischen wirkstoffgleichen Arzneimitteln nicht gefährdet wird und vor allem die berechtigten Interessen der Patienten gewahrt bleiben. In einzelnen Punkten unvermeidbar waren dabei Konflikte zwischen den hier niedergelegten Empfehlungen und den neuen Vorgaben für die Aut-idem-Substitution, wie sie durch das am 1. Februar 2002 endgültig verabschiedete Arzneimittelausgaben-Begrenzungsgesetz (AABG) ins SGB V (§§ 73 und 129) eingeführt wurden.

## 2. Grundlagen für einen sachgerechten Einsatz von Generika

Bei der Anwendung von Generika – und analog auch beim Einsatz von Re- und Parallelimporten – sind verschiedene Szenarien von praktischer Relevanz, die mit Blick auf die Sicherstellung des gewünschten therapeutischen Erfolgs unterschiedlich kritisch zu bewerten sind:

- **Ersteinsatz eines Generikums zu Beginn einer Therapie:** In diesem Fall steht die ausreichende Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des ausgewählten Arzneimittels im Vordergrund. Bei der Entscheidung für ein bestimmtes Präparat sind eigene Erfahrungen bei dessen Verwendung sowie seine nachgewiesene therapeutische Effizienz im Vergleich zu einem bereits bekannten Präparat (Erstanbieter) von ausschlaggebender Bedeutung.
- **Präparateaustausch während einer laufenden Medikation (generische Substitution):** Hier geht es vornehmlich um die adäquate Weiterbehandlung des mit Hilfe des bisher verordneten Präparates gut eingestellten Patienten. In solchen Fällen muss dafür gesorgt werden, dass der optimale therapeutische Effekt weiterhin im vollen Umfang gesichert ist. Dabei spielen die Eigenschaften der Arzneistoffe ebenso eine wesentliche Rolle wie die Qualität der Präparate sowie Compliance-relevante Faktoren.

Im ersten Fall ist die Auswahl eines bestimmten Generikums weniger problematisch als im zweiten, da der Patient zu Beginn der Therapie üblicherweise engmaschig beobachtet und der gewünschte Therapieerfolg überwacht wird.

### Voraussetzungen für den Einsatz von Generika

Generische Arzneimittel erhalten im allgemeinen über ein vereinfachtes Verfahren, die so genannte bezugnehmende Zulassung, die Genehmigung, in den Handel gebracht zu werden. Voraussetzungen sind dabei, dass die Produkte im Vergleich zu einem bereits zugelassenen Präparat

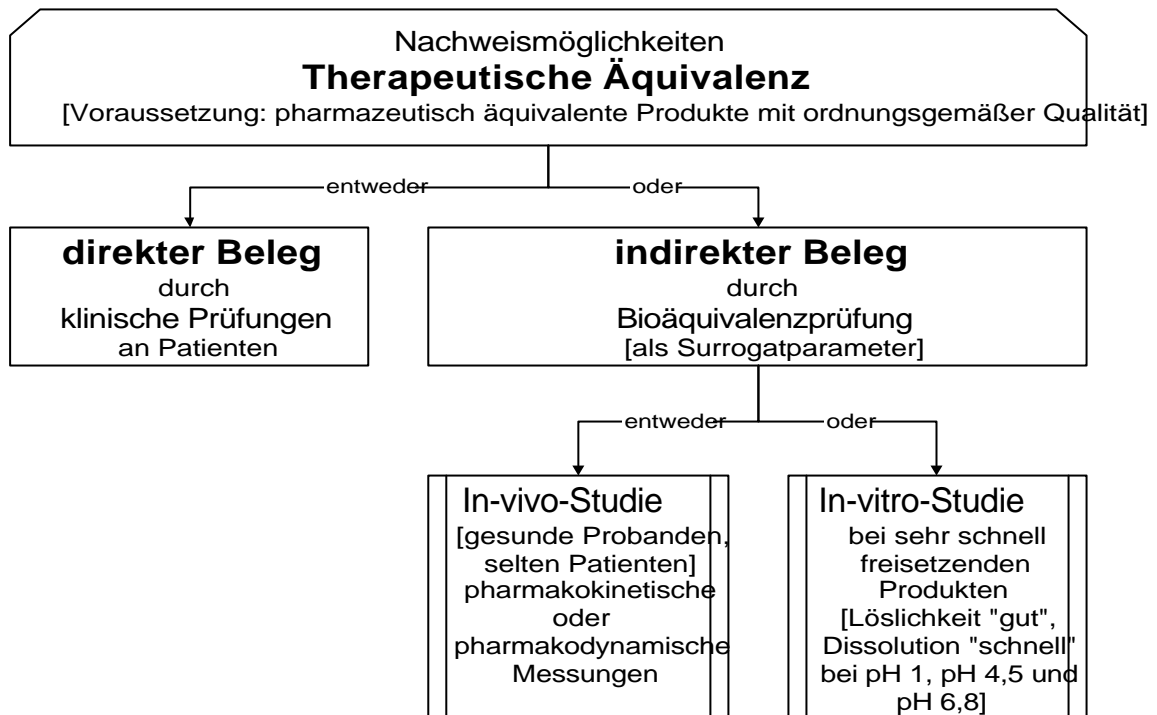
- **pharmazeutisch äquivalent** sind, d.h. denselben Wirkstoff in identischer Dosis und in einer vergleichbaren Darreichungsform enthalten,
- eine **adäquate pharmazeutische Qualität** aufweisen und
- bei der Anwendung am Menschen **bioäquivalente Eigenschaften** entfalten.

Solche **wirkstoffidentische Fertigarzneimittel** mit diesen Qualitätskriterien besitzen "im wesentlichen gleiche" (biopharmazeutische) Eigenschaften ("essential similarity" gemäß den Richtlinien der Europäischen Union) und können dann als **therapeutisch gleichwertig** angesehen werden.

Insgesamt sind zum **Nachweis dieser therapeutischen Äquivalenz** wirkstoffidentischer Arzneimittel verschiedene Verfahren akzeptabel:

- Als "Goldstandard" gilt international der Nachweis der Bioäquivalenz mit Hilfe von pharmakokinetischen (oder ggf. auch pharmakodynamischen) Untersuchungen an gesunden Probanden unter Bestimmung der Plasmakonzentrations-Zeit-Profile nach Nüchternapplikation im Vergleich zum Erstanmelderpräparat, auf dessen vollständige klinische Dokumentation Bezug genommen werden soll. Bei Retardzubereitungen werden zusätzlich auch Prüfungen nach Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit sowie nach Mehrfachapplikation verlangt. Anhand der pharmakokinetischen Zielgrößen (AUC und  $C_{\max}$  bei schnell freisetzenden, AUC,  $C_{\max}$  und eine "Plateauzeit", z.B. die Half-Value-Duration, bei retardiert freisetzenden Zubereitungen) müssen das Ausmaß und die Geschwindigkeitskomponente der Bioverfügbarkeit vergleichbar sein.
- Als Alternative wird auch ein direkter Nachweis der therapeutischen Äquivalenz über klinische Vergleichsstudien akzeptiert, bei denen die für die jeweilige Indikation relevanten Wirksamkeitsparameter direkt gemessen werden. Dieser Nachweis ist allerdings aufgrund der erforderlichen größeren Patientenzahlen in der Regel wesentlich aufwendiger.
- Für sehr schnell freisetzende orale Zubereitungen mit gut löslichen Arzneistoffen ist ein Nachweis der Bioäquivalenz auch mit Hilfe von In-vitro-Untersuchungen möglich, solange die Wirkstofffreisetzung mindestens 85 % innerhalb von 30 Minuten beträgt. Unter diesen Umständen kann nämlich davon ausgegangen werden, dass sich die Präparationen nach Einnahme durch den Patienten bereits im Magen komplett auflösen und damit praktisch wie eine orale Lösung verhalten. In solchen Fällen ist eine Beeinflussung der Bioverfügbarkeit durch die galenischen Eigenschaften der festen oralen Zubereitung nicht zu erwarten. Diese Annahme gilt jedoch nicht für schlecht lösliche Stoffe, da bei ihnen eine ähnlich rasche Freisetzung nur durch Zumischung von Hilfsstoffen erreicht werden kann, die auch die Resorption beeinflussen.

Bioäquivalenzprüfung bzw. Nachweis der therapeutischen Äquivalenz über klinische Studien stehen dabei grundsätzlich für alle wirkstoffgleichen Fertigarzneimittel offen. Ein Bioäquivalenznachweis über In-vitro-Methoden muss dagegen im Einzelfall wissenschaftlich begründet werden, wobei die charakteristischen Eigenschaften sowohl des enthaltenen Arzneistoffs als auch der Darreichungsform berücksichtigt werden müssen. Dieser Weg ist (bisher) grundsätzlich nur für orale Arzneimittel möglich.



### Grundsätze für die generische Substitution

Unter Berücksichtigung der vorgenannten Aspekte werden aus pharmazeutischer Sicht folgende Rahmenbedingungen für eine generische Substitution für notwendig gehalten:

- Vermeidung eines häufigen Präparatewechsels insbesondere bei Indikationen, die eine besonders gute Einstellung der Patienten und eine konstante medikamentöse Therapie erfordern, sowie bei Stoffen mit enger therapeutischer Breite.
- Auswahl von therapeutisch gleichwertigen Präparaten.
- Sorgsame Umstellung bei kritischen Darreichungsformen.
- Berücksichtigung von Faktoren, die für die Compliance der Patienten von Bedeutung sind.

Die in diesem Zusammenhang relevanten Kriterien werden nachfolgend im Detail erläutert.

### 3. Arzneimittelgruppen, bei denen für eine Substitution spezielle Voraussetzungen erfüllt sein müssen

Bei einer Reihe von Erkrankungen ist die sorgfältige Einstellung des Patienten auf die jeweilige Therapie sowie deren Überwachung sowohl für den Behandlungserfolg als auch für die Vermeidung – oder zumindest eine Verringerung – der Nebenwirkungen von entscheidender Bedeutung. In allen diesen Fällen ist eine Substitution des zur Therapieeinstellung oder während einer Dauertherapie verwendeten Präparates ohne Berücksichtigung der Arzneimittelqualität nicht akzeptabel. Vielmehr darf bei solchen Patienten eine Substitution nur erfolgen, wenn allgemein zugängliche, zuverlässige Bioäquivalenzdaten für das zur Substitution vorgesehene Fertigarzneimittel vorliegen.

In Tab. 1 sind Arzneimittelgruppen aufgeführt, bei denen diese Aspekte bei einer eventuellen Substitution zu berücksichtigen sind.

Tab. 1: Arzneimittelgruppen, bei denen eine Substitution kritisch sein kann

Antiarrhythmika	Herzwirksame Glykoside
Antiasthmatica	Hormonale Kontrazeptiva
Antidementiva	Immunsuppressiva
Antidepressiva	Interferone
Antidiabetika	Neuroleptika
Antiepileptika	Opioid-Analgetika
Antikoagulantien	Thrombozytenfunktionshemmer
Antiparkinsonmittel	Zytostatika

#### 4. Darreichungsformen, bei denen eine Substitution nur unter speziellen Voraussetzungen erfolgen sollte

Nach der Applikation von Arzneimitteln hängt das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Aufnahme der wirksamen Bestandteile in den Organismus von den physikalisch-chemischen Stoffeigenschaften sowie den biopharmazeutischen Charakteristika der Darreichungsformen ab. Bei Präparationen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung wird z.B. die Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt ganz entscheidend durch die Eigenschaften des Produktes determiniert. Unter solchen Voraussetzungen ist bei einer Substitution sicherzustellen, dass die jeweiligen Arzneimittel den enthaltenen Wirkstoff mit äquivalentem Ausmaß und weitgehend gleicher Geschwindigkeit für die Aufnahme in den Organismus zur Verfügung stellen.

Auch in diesen Fällen ist eine unkritische Substitution des zur Therapieeinstellung oder während einer Dauermedikation verwendeten Arzneimittels ohne angemessene Berücksichtigung der Qualität nicht akzeptabel. In gleicher Weise wie bei den unter 3. genannten Arzneimittelgruppen darf vielmehr bei solchen Arzneiformen eine Substitution nur erfolgen, wenn allgemein zugängliche, zuverlässige Bioäquivalenzdaten für das zur Substitution vorgesehene Arzneimittel vorliegen.

Bei den in der Tab. 2 aufgeführten Zubereitungsformen sind diese Aspekte bei einer geplanten Umstellung besonders zu beachten.

Tab. 2: Darreichungsformen, bei denen eine Substitution kritisch sein kann

Retardarzneimittel (auch flüssige)
magensaftresistent überzogene Formen
Transdermale Therapeutische Systeme
rektal oder vaginal angewendete Arzneiformen
pulmonal oder intranasal angewendete systemische Arzneimittel
Dosieraerosole
intramuskuläre Applikationsformen
Implantate
topisch applizierte, lokal wirksame Arzneiformen

Bei den entsprechenden Fertigarzneimitteln kann darüber hinaus die Bioäquivalenz bzw. therapeutische Gleichwertigkeit nur anhand von Untersuchungen an Probanden bzw. Patienten und nicht durch In-vitro-Prüfungen gezeigt werden. In diesen Fällen sind daher In-vivo-Vergleichsstudien zum Beleg der therapeutischen Austauschbarkeit unerlässlich.

### Vergleichbare Darreichungsformen

Im Zusammenhang mit einem Präparatewechsel ist außerdem darauf zu achten, dass ein Austausch nur zwischen gleichen oder „austauschbaren“ Darreichungsformen erfolgt. Als „austauschbar“ können Präparationen dann angesehen werden, wenn sie

- in demselben Aggregatzustand zur Anwendung kommen (z.B. orale Lösung und Brausetablette),
- auf demselben Applikationsweg (z.B. oral, rektal, nasal, ...) gegeben werden und
- analoge (z.B. schnell freisetzende) biopharmazeutische Eigenschaften aufweisen.

Diese Voraussetzungen erfüllen nur die in Tab. 3 in den jeweiligen Spalten aufgeführten Präparategruppen.

Tab. 3a: Vergleichbare **feste** orale Darreichungsformen

schnell freisetzende Arzneiformen	modifiziert freisetzende Arzneiformen, z.B. Retardpräparate oder magensaftresistent überzogene Arzneiformen*
Kapseln	Kapseln
(überzogene) Tabletten	(überzogene) Tabletten
*nicht austauschbar sind hier „single-unit“-Formen gegen „multiple-dose“-Präparationen	

Tab. 3b: Vergleichbare **flüssige** orale Darreichungsformen

nicht-retardierte Applikationsformen*	retardierte Arzneiformen*
Brausetabletten (in gelöster Form)	Lösungen
Granulate (in gelöster Form)	Säfte
Lösungen	Tropfen
Säfte	
Tropfen	
*nicht austauschbar sind hier Suspensionen	

## **5. Wirkstoffbezogene Kriterien, die für die Beurteilung der therapeutischen Äquivalenz von Generika bedeutsam sind**

Die in den Präparaten enthaltenen Arzneistoffe weisen unterschiedlich problematische Eigenschaften hinsichtlich der Bioverfügbarkeit, vor allem nach peroraler Applikation, auf. Als besonders kritisch gilt in diesem Zusammenhang eine schlechte Löslichkeit der Wirksubstanzen: So wurden immer wieder Bioverfügbarkeitsprobleme vor allem bei Präparaten mit schlecht löslichen Arzneistoffen festgestellt, z.B. bei Carbamazepin, Ciclosporin, Glibenclamid, Nifedipin oder Phenytoin. Die entsprechenden Produkte können eine ausreichende Bioverfügbarkeit nur dann gewährleisten, wenn sie die erforderlichen galenischen Eigenschaften besitzen.

Darüber hinaus kommt auch der therapeutischen Breite eine wesentliche Bedeutung zu. Bei Stoffen mit enger therapeutischer Breite muss durch eine gute pharmazeutische Qualität dafür gesorgt werden, dass der therapeutische Bereich sicher "angesteuert" wird. Für generische Produkte ist in diesem Zusammenhang zu fordern, dass ihre therapeutische Äquivalenz zum Erstanmelderprodukt unter Einhaltung strenger Akzeptanzkriterien gezeigt wurde.

Bei schlecht löslichen Wirkstoffen sowie Substanzen mit enger therapeutischer Breite muss der Nachweis der therapeutischen Äquivalenz mit Hilfe von In-vivo-Studien erbracht werden, wobei Bioäquivalenzprüfungen ebenso geeignet sein können wie klinische Untersuchungen. Allerdings gibt es auch Fertigarzneimittel, bei denen die Resorption des Wirkstoffs in den Organismus nicht oder nur in vernachlässigbarem Ausmaß durch die galenischen Eigenschaften der Darreichungsform beeinflusst wird. In solchen Fällen kann ggf. der Nachweis der Bioäquivalenz durch einfache In-vitro-Untersuchungen erbracht werden.

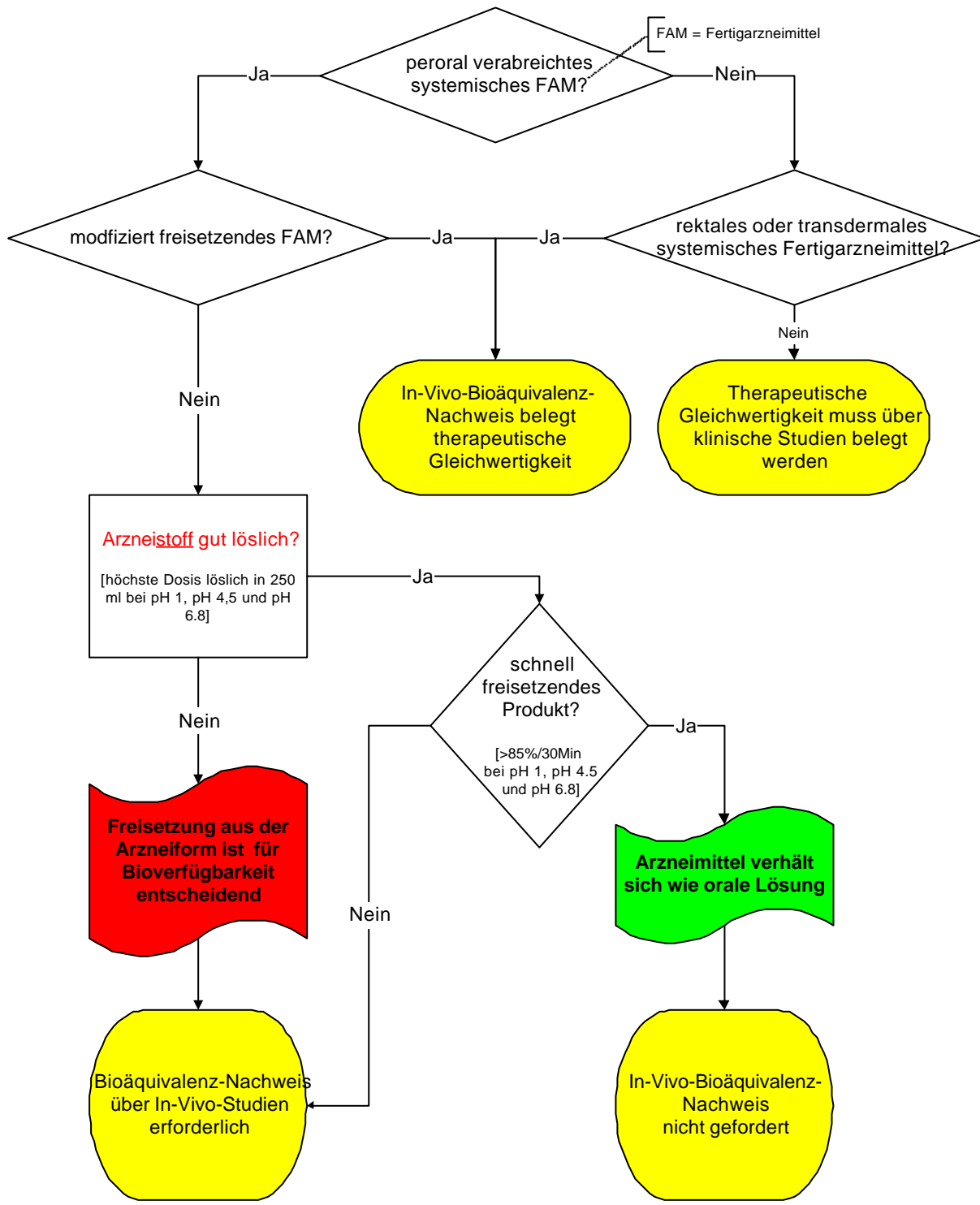
### **Bioäquivalenznachweis durch In-vitro-Untersuchungen**

Ein entscheidender Einfluss der biopharmazeutischen Eigenschaften der Darreichungsform auf die Bioverfügbarkeit kann dann ausgeschlossen werden, wenn die Freisetzung aus der festen oralen Form so rasch erfolgt, dass dieser Prozess nach der Einnahme bereits im Magen abgeschlossen ist und folglich das Arzneimittel als Lösung in den Darm weitergeleitet wird. Bei (oralen) Lösungen ist nämlich kein signifikanter Effekt der Galenik auf die Resorption zu erwarten (es sei denn, es sind Hilfsstoffe enthalten, die die Penetration durch die Darmmembran beeinflussen können) und damit hängt die Aufnahme des Wirkstoffs in den Organismus nur noch von dessen Substanzeigenschaften ab. Vor diesem Hintergrund ist zwischen zwei Szenarien zu differenzieren:

- Bei allen Präparaten, die im gesamten Magen-Darm-Trakt (pH 1-8) gut lösliche Arzneistoffe enthalten und in Puffersystemen bei pH 1, 4,5 und 6,8 innerhalb von 30 Minuten mehr als 85 % der enthaltenen Dosis freisetzen, kann davon ausgegangen werden, dass sie sich in vivo wie orale Lösungen verhalten. In diesen Fällen kann von einem analogen In-vivo-Verhalten ausgegangen werden und die entsprechenden Produkte sind dann als therapeutisch gleichwertig anzusehen.
- Bei allen anderen Fertigarzneimitteln, d.h. den langsamer freisetzenden Produkten mit gut löslichen Substanzen oder solchen, die schwer lösliche Wirkstoffe enthalten bzw. zu den Zubereitungen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung zu rechnen sind (z.B. Retardpräparate oder magensaftresistent überzogene Formen), können Bioäquivalenz und therapeutische Austauschbarkeit dagegen nur anhand von Befunden aus In-vivo-Studien beurteilt werden.

In der Praxis kann die Entscheidung, ob zur Beurteilung der Bioäquivalenz In-vivo-Studien erforderlich sind oder ob eine Bewertung aufgrund von In-vitro-Freisetzungsdaten möglich ist, mit Hilfe des folgenden Schemas vorgenommen werden.

**Nachweis der therapeutischen Äquivalenz wirkstoffgleicher Arzneimittel**



Insgesamt kommt also für die Beurteilung wirkstoffgleicher Fertigarzneimittel der Löslichkeit der enthaltenen Arzneistoffe entscheidende Bedeutung zu. Gut lösliche Substanzen sind bezüglich der Bioverfügbarkeit als weniger kritisch einzustufen, während schlecht lösliche meist Probleme bereiten. Eine Klassifizierung der

Arzneistoffe nach ihrer guten oder schlechten Löslichkeit ist den nachfolgenden Tabellen 4 und 5 zu entnehmen.

Tab. 4: Beispiele für **gut** lösliche Substanzen

Atenolol	Paracetamol
Captopril	Propranolol
Cimetidin	Ranitidin
Etidronat	Theophyllin*
Metformin	Verapamil
Metoprolol	
*hat jedoch enge therapeutische Breite, deshalb ist hier die Löslichkeit nicht das ausschlaggebende Kriterium	

Tab. 5: Beispiele für **schlecht** lösliche Substanzen

Acetylsalicylsäure	HCT
Carbamazepin	Ketoprofen
Diclofenac	Naproxen
Furosemid	Nifedipin
Glibenclamid	Omeprazol

Diese Tabellen sollten baldmöglichst durch experimentelle Daten aus Löslichkeitsuntersuchen für alle generika-relevanten Wirkstoffe ergänzt werden.

## 6. Pflanzliche Arzneimittel

Bei pflanzlichen Arzneimitteln gilt der komplex zusammengesetzte Extrakt als Wirkstoff. Ausgehend von einer bestimmten Arzneidroge können je nach Extraktionsmittel und –verfahren sehr unterschiedliche Extrakte hergestellt werden. Für die Entscheidung, ob ein pflanzliches Arzneimittel im Sinne der "Aut-idem-Regelung" durch ein anderes Arzneimittel ausgetauscht werden kann, genügt also nicht, dass beide Produkte auf dieselbe Droge zurückgehen. Vielmehr ist sicherzustellen, dass zwei Alternativpräparate tatsächlich pharmazeutisch äquivalente Extrakte enthalten. Darüber hinaus gelten alle Überlegungen zur Arzneiform, wie sie unter 4. spezifiziert sind.

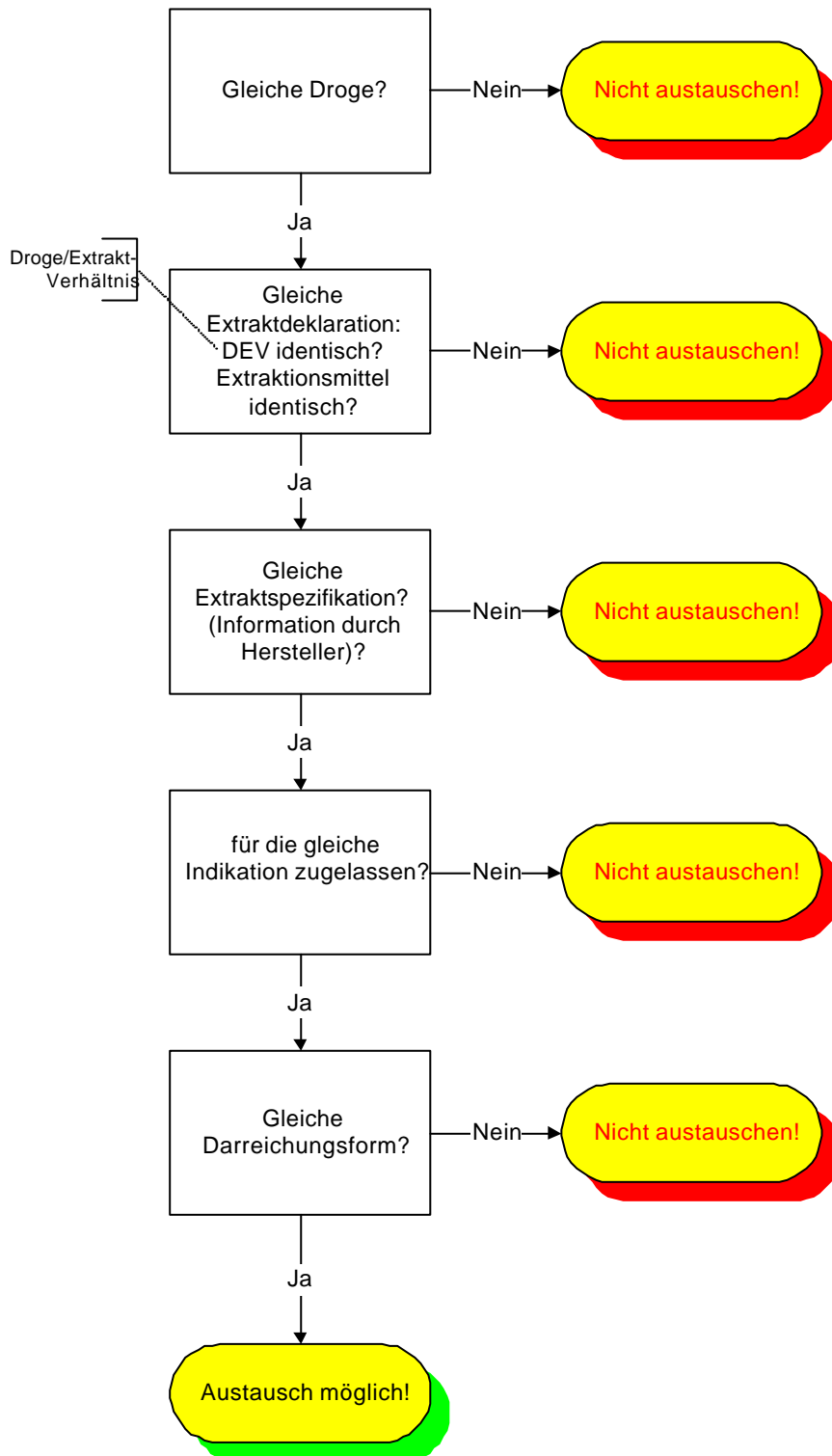
Gute Extrakte müssen nach einem genau spezifizierten Verfahren hergestellt werden, wodurch die unvermeidlichen Schwankungen, die sich aus der kaum beeinflussbaren Variabilität des Rohstoffs Droge ergeben, auf ein Mindestmaß reduziert werden. Die Spezifikationscharakteristika gehören zu den Betriebsgeheimnissen und sind somit auch für die Fachkreise nicht transparent. Allerdings kann der Fachmann unterschiedliche Extrakte anhand der deklarierten Parameter erkennen, nämlich

- dem verwendeten Extraktionsmittel (Art und Konzentration) und
- der Extraktausbeute in dem speziellen Herstellungsverfahren (Droge/Extrakt-Verhältnis).

Extrakte, die sich in einem der deklarierten Parameter unterscheiden, können nicht als "Wirkstoff-identisch" angesehen werden und lassen sich somit auch nicht nach der "Aut-idem-Systematik" austauschen. Vielmehr wäre ein Austausch solcher hinsichtlich der Wirkstoffzusammensetzung ungleicher Extrakte als "Aut-simile"-Substitution zu werten.

Sind pflanzliche Arzneimittel in den genannten Spezifikationscharakteristika identisch deklariert, **kann** es sich um wirkstoffgleiche Präparate handeln. Zwingend ist dies jedoch nicht der Fall. Neben diesen Parametern weisen nämlich so komplex zusammengesetzte Wirkstoffe wie pflanzliche Extrakte eine Vielzahl weiterer Charakteristika auf, die variieren können, wenn die Extrakte nicht nach identischen Verfahren hergestellt wurden. Letztlich kann man nur dann sicher sein, dass zwei Präparate identische – und damit im Sinne der "Aut-idem-Regelung" austauschbare – Extrakte enthalten, wenn in der Fachinformation oder in einer anderen zuverlässigen Informationsquelle ein dem Extrakt zuerkannter "Entwicklungsname" (z.B. EGb..., LI..., WS... usw.) angegeben ist, der auf eine Herstellung unter Verwendung identischer Verfahren hinweist.

**Entscheidungsstrategie zur Prüfung der Austauschbarkeit von Phytopharmaka nach den "Aut-idem-Regeln"**



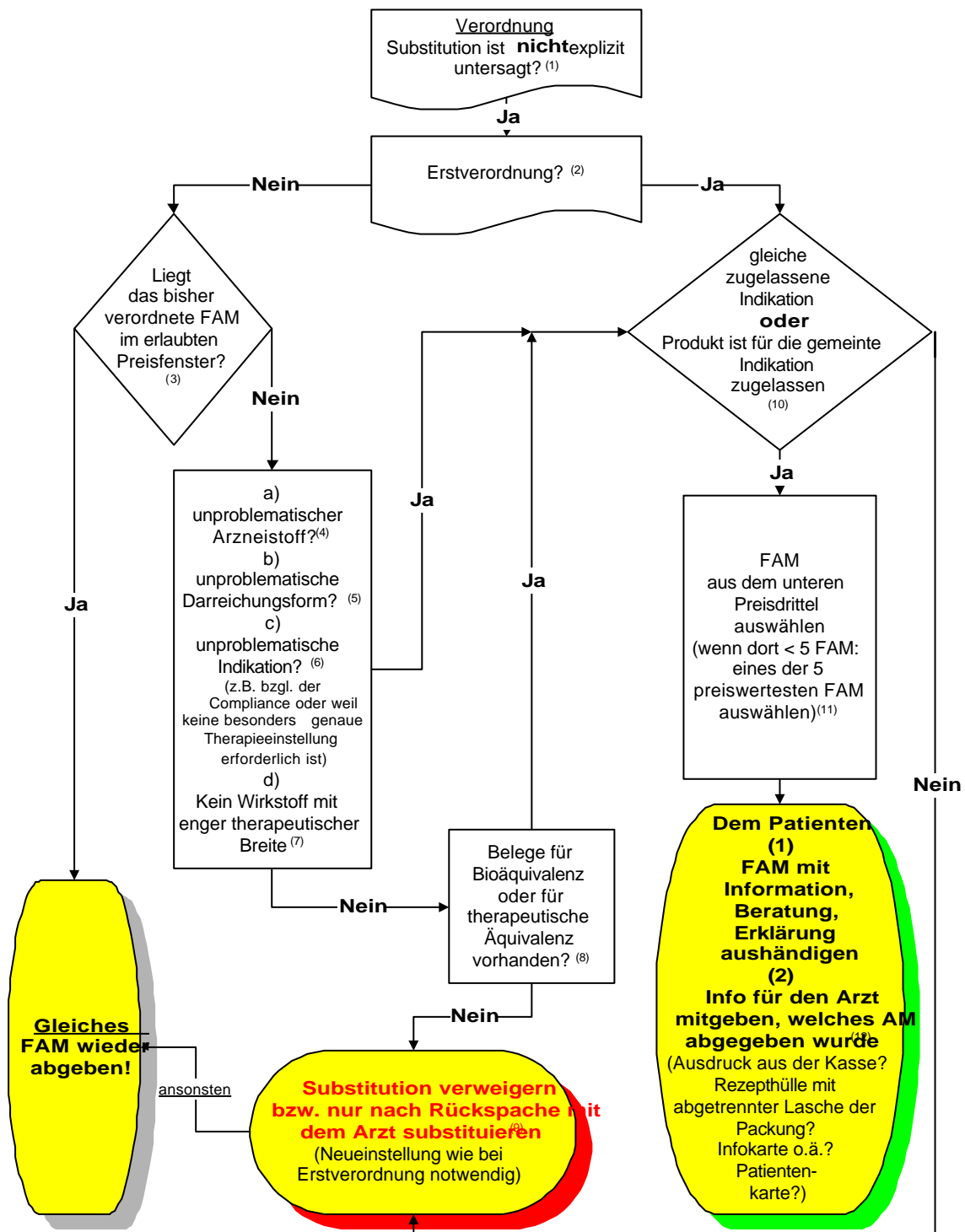
**Kommentierung des Schemas:**

- (1) Bei pflanzlichen Arzneimitteln müssen auf der Packung und im Beipackzettel zwei Informationen deklariert sein, die den Extrakt charakterisieren: Das Droge/Extrakt-Verhältnis (DEV) und das Extraktionsmittel.
- (2) Das DEV beschreibt die Ausbeute an Trockenextrakt unter der für den Extrakt festgelegten Herstellungsspezifikation. Das DEV wird als Bruch angegeben, wobei im Zähler die Menge Droge (g) steht, aus der 1 g Trockenextrakt erhalten wird. Wegen der natürlichen Variabilität des Drogenmaterials steht im Zähler ein "Gewichtsbereich", der allerdings für den entsprechenden Extrakt verbindlich gilt (Extraktsspezifikation). Je enger diese Spanne ist, um so stärker legt sich der Hersteller auf eine bestimmte Drogenqualität für die Extrakterstellung fest.
- (3) Die stoffliche Zusammensetzung eines Extraktes wird maßgeblich sowohl durch die Art als auch durch die Konzentration des verwendeten Extraktionsmittels bestimmt, da beides die Lipophilie festlegt. Durch die Lipophilie des Extraktionsmittels wird wiederum der Charakter der extrahierbaren Moleküle bestimmt. Aus diesem Grund können auch Extrakte, die mit Lösungsmitteln unterschiedlicher Lipophilie extrahiert wurden, nicht als "im wesentlichen gleich" angesehen werden.
- (4) Die genaue Extraktionsspezifität ist in der Regel nicht transparent. Allerdings müssen zwei Extrakte, die in DEV und Extraktionsmittel übereinstimmen, nicht zwangsläufig identisch sein. Die Information, ob zwei identisch deklarierte Extrakte auch tatsächlich identisch sind, kann nur der Hersteller liefern.
- (5) In wenigen Ausnahmefällen können sich auch bei pflanzlichen Arzneimitteln die Indikationen unterscheiden (Beispiel für Johanniskrautextrakt-Präparate: "Psychovegetative Störungen, depressive Verstimmungszustände, Angst und/oder nervöse Unruhe" bzw. "Leichte und mittelschwere depressive Episoden")

## 7. Arzneimittelauswahl und generische Substitution in der Apothekenpraxis (Aut-idem-Regelung nach SGB V)

Bei einer Verordnung, die eine generische Substitution nicht explizit ausschließt und so den Apotheker nach den gesetzlichen Vorgaben verpflichtet, generisch zu substituieren, sollte nach folgendem Schema vorgegangen werden:

### Entscheidungsweg bei Aut-idem-Substitution in der Apothekenpraxis



**Kommentierung des Schemas:**

- (1) Wenn der Arzt **keine** Substitution wünscht, macht er dies auf dem Rezept durch Ankreuzen explizit deutlich. Sofern er ein Arzneimittel aus dem unteren Preisdrittel (siehe dazu (3)) verordnet, ist der Apotheker verpflichtet, das verordnete Arzneimittel abzugeben; substituieren darf er in diesem Fall – auch ohne einen explizites Hinweis des Arztes – nicht.
- (2) Ob eine Erstverordnung vorliegt, hat der Apotheker zu erfragen oder anderweitig abzuklären.
- (3) Das erlaubte Preisfenster wird nach dem durch das Arzneimittelausgaben-Begrenzungs-gesetz (AABG) geänderten §129 Abs.1 SGB V folgendermaßen ermittelt: Es wird die Differenz aus dem Mittelwert der jeweils drei teuersten und dem Mittelwert der drei preisgünstigsten wirkstoffgleichen Arzneimittel ermittelt. Ein Drittel dieses Differenzwertes wird dem Mittelwert der drei preisgünstigsten Arzneimittel zugeschlagen. Der sich ergebende Wert definiert die Obergrenze, die bei der Substitution einzuhalten ist. Wenn dabei nicht mindestens 5 Arzneimittel für die Auswahl zu Verfügung stehen, darf eines der fünf niedrigpreisigsten Arzneimittel abgegeben werden, auch wenn die oben definierte Obergrenze dabei überschritten wird. Der Apotheker darf für die Substitution nur auf Arzneimittel zurückgreifen, die den gleichen Wirkstoff in gleicher Einzeldosis in einer „gleichen“ oder „austauschbaren“ Darreichungsform enthalten.
- (4) Unproblematisch sind Arzneistoffe, die im gesamten Gastrointestinaltrakt (pH 1 – pH 6.8) leicht löslich sind (vgl. (7)). Näheres ist in Kapitel 5 dieser Leitlinie erläutert.
- (5) Eine orale Darreichungsform ist unproblematisch, wenn sie als Lösung appliziert wird oder den Wirkstoff so schnell freisetzt, dass er – gute Löslichkeit vorausgesetzt – wie eine Lösung zur Resorption zur Verfügung steht. Näheres ist in Kapitel 5 dieser Leitlinie erläutert (vgl. auch Kapitel 4).
- (6) Eine Indikation hat als problematisch zu gelten, wenn die dort eingesetzten Arzneimittel eine besonders genaue Therapieeinstellung erforderlich machen. Näheres ist in Kapitel 3 dieser Leitlinie erläutert. Unabhängig von stofflichen Eigenschaften der eingesetzten Arzneimittel kann eine Indikation auch dann als problematisch einzustufen sein, wenn ein Präparatewechsel bei den Patienten auf Grund des Krankheitsbildes zu Compliance-Problemen führen könnte.
- (7) Arzneimittel, die Wirkstoffe mit enger therapeutischer Breite enthalten, dürfen nur dann ausgetauscht werden, wenn die therapeutische Äquivalenz gut belegt ist. Näheres zu Wirkstoffen mit enger therapeutischer Breite ist in Kapitel 5 dieser Leitlinie erläutert.
- (8) Die Austauschbarkeit setzt – neben der ordnungsgemäßen pharmazeutischen Qualität und der pharmazeutischen Äquivalenz der zum Austausch anstehenden Präparate – biopharmazeutisch äquivalente Eigenschaften voraus. Näheres ist in den Kapitel 2, 4 und 5 dieser Leitlinie erläutert.
- (9) Bei der Verweigerung der Substitution entsteht ggf. ein Konflikt mit der gesetzlich vorgegebenen Substitutionsverpflichtung. Nicht gegen den Stand der pharmazeutischen Wissenschaft und die Verantwortung als Apotheker zu verstoßen, ist jedoch gegenüber einem allein auf wirtschaftliche Kriterien ausgerichteten Substitutionsgebot die höherrangige, berufsethische Verpflichtung. Bei Auftreten des Konfliktes ist es ratsam, mit dem Arzt Kontakt aufzunehmen. Er könnte nachträglich zu der Entscheidung kommen, eine Substitution in dem konkreten Fall auszuschließen. Oder er könnte bereit sein, nach Substitution den Patienten mit der gleichen Aufmerksamkeit in Beobachtung zu nehmen, wie er dies bei einer Neueinstellung tun würde.
- (10) Der Apotheker sollte sich vergewissern, dass die im Beipackzettel aufgeführten Indikationen zwischen dem auszutauschenden und dem abzugebenden Präparat im wesentlichen deckungsgleich sind. Nur sprachliche Abweichungen müssen u.E. kein Grund sein, die Substitution zu verweigern. Es erscheint auch ausreichend, wenn sich der Apotheker bei Abweichungen zwischen den Angaben zur Indikation vergewissert (z.B. durch Rückfrage beim Arzt), dass die im konkreten Fall gemeinte Indikation für das abzugebende Arzneimittel Gültigkeit hat.
- (11) Siehe Nr. (3)
- (12) Auch ohne Verpflichtung erscheint es sehr empfehlenswert, dem Arzt Informationen über das konkret abgegebene Arzneimittel zugänglich zu machen. Solange der von der ABDA vorgeschlagene Arzneimittel- bzw. Patientenpass im Alltag noch keine Rolle spielt, kann man auf einfache andere Möglichkeiten zurückgreifen. Am einfachsten wäre eine Kopie des bedruckten Rezeptes oder eine Quittung, auf der die abgegebenen Arzneimittel mit voller Bezeichnung aufgeführt sind. Die Quittungen oder Rezeptkopien aller aktuell noch eingesetzten Arzneimittel könnte der Patient – z. B. in einer Rezepthülle gesammelt – beim nächsten Besuch mit zum Arzt nehmen.

Auch wenn unter den oben konkretisierten, fachlichen Gesichtspunkten ein Präparateaustausch gemäß den im SGB V vorgegebenen Preiskriterien verantwortbar erscheint, sollte gleichwohl in bestimmten Situationen auf eine Substitution verzichtet werden, z.B.

- wenn es sich um ängstliche oder agitierte Patienten handelt, bei denen ein Präparateaustausch (gleichgültig um welche Art von Arzneimittel es sich handelt) zur Einnahmeverweigerung oder zu einer gravierenden Verschlechterung der Compliance führen würde, oder
- wenn die Substitution bei dem Patienten Befürchtungen auslösen könnte (z.B. bei Antiepileptika oder Arzneimitteln zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen nach Transplantationen), dass sich sein Krankheitsbild durch den Präparateaustausch verschlechtern könnte; dabei ist unerheblich, ob die Ängste rational begründet sind oder nicht.

Die Entscheidung über die Möglichkeit einer Substitution – also den Wechsel von einem auf ein anderes Fertigarzneimittel – ist eine höchstpersönliche Aufgabe des Apothekers. Zur Vorbereitung kann er sich der Hilfe pharmazeutischer Mitarbeiter bedienen.

Der Einsatz von Hilfsmitteln bei der Arzneimittelauswahl (EDV, Literatur) ist regelmäßig zu trainieren. Diese Maßnahmen sind im Sinne des Qualitätsmanagements festzuhalten. Es empfiehlt sich außerdem, jeden vorgenommenen Arzneimittelaustausch kurz zu dokumentieren. Dies gilt vor allem für "problematische" Substitutionen.

In den Fällen, in denen ein Fertigarzneimittel durch ein anderes substituiert wurde, bietet der Apotheker Hilfen an, damit der verordnende Arzt – entweder über den Patienten oder direkt durch den Apotheker – darüber informiert werden kann, welches Fertigarzneimittel der Patient erhalten hat.

