

## Generika und Originalpräparate in der Psychiatrie

### Konsensus-Statement State of the art 2008

Editorial Board: Univ.-Prof. Dr. Martha Feucht, Prim. Dr. Gerhard Fruhwürth,  
Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger, Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer,  
Prim. Dr. Susanne Lentner, Prim. Univ.-Prof. Dr. Harald Schubert, Dr. Evelyn Walter,  
Dr. Wilhelm Wolf

Lecture Board: Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Bach,  
Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr. Christoph Baumgartner, Univ.-Prof. Dr. Stefan Böhm,  
Univ.-Doz. Dr. Andreas Conca, Univ.-Prof. Dr. Richard Frey,  
Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring, Univ.-Prof. Dr. Peter Hofmann,  
Dir. Dr. Marion Kalousek, O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer,  
Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner, OA Dr. Angela Naderi-Heiden,  
Univ.-Prof. Dr. Helmut Ofner, Prim. Dr. Anna Katharina Purtscher,  
Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer, Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs,  
Univ.-Prof. Dr. Bernd Saletu, Prim. Dr. Andreas Walter, Univ.-Prof. Dr. Johannes Wancata,  
Prim. Dr. Elmar Windhager, Univ.-Doz. Dr. Dietmar Winkler, Prim. Dr. Margit Wrobel

Vorsitz: O. Univ.-Prof. Dr. DDr. h.c. Siegfried Kasper,  
Mag. Martina Anditsch

Unter der Patronanz:



Österreichische  
Gesellschaft für  
Neuropsychophar-  
makologie und Biolo-  
gische Psychiatrie

# Vorwort



O. Univ.-Prof. Dr. DDR. h.c.  
Siegfried Kasper  
Univ.-Klinik für Psychiatrie und  
Psychotherapie, Wien



Mag. Martina Anditsch  
Anstaltsapotheke, Donauespital  
im SMZ Ost, Wien

## Impressum

Verleger: Medizin Medien Austria GmbH DVR Nr.: 1042475 Verlags- und Redaktionsadresse: Wiedner Hauptstraße 120-124, 1050 Wien, Tel.: 01/546 00-0, Fax: DW 730, E-Mail: medizin@medizin-medien.at  
Geschäftsführung: Thomas Zembacher Für den Inhalt verantwortlich: Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Bach, Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr. Christoph Baumgartner, Univ.-Prof. Dr. Stefan Böhm, Univ.-Doz. Dr. Andreas Conca, Univ.-Prof. Dr. Martha Feucht, Univ.-Prof. Dr. Richard Frey, Prim. Dr. Gerhard Fruhwürth, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring, Univ.-Prof. Dr. Peter Hofmann, Dir. Dr. Marion Kalousek, O. Univ.-Prof. DDR. Hans-Peter Kapfhammer, Prim. Dr. Anna Katharina Purtscher, Prim. Dr. Susanne Lentner, Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner, OA Dr. Angela Naderi-Heiden, Univ.-Prof. Dr. Helmut Ofner, Prim. Dr. Anna Katharina Purtscher, Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer, Univ.-Prof. DDR. Gabriele-Maria Sachs, Univ.-Prof. Dr. Bernd Saletu, Prim. Univ.-Prof. Dr. Harald Schubert, Prim. Dr. Andreas Walter, Dr. Evelyn Walter, Univ.-Prof. Dr. Johannes Wancata, Prim. Dr. Elmar Windhager, Univ.-Doz. Dr. Dietmar Winkler, Dr. Wilhelm Wolf, Prim. Dr. Margit Wrobel Vorsitz:  
O. Univ.-Prof. Dr. DDR. h.c. Siegfried Kasper, Mag. Martina Anditsch  
Projektverantwortung: Claudia Lorbeer, Mag. Andrea Budin  
Titelbild: PhotoDisc  
Lektorat: Karl Heinz Javorsky  
Art Direction: Karl J. Kuba  
Layout und DTP: Johannes Spandl  
Druck: Friedrich VDV, 4020 Linz  
Auflage: 17.500. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Medizin Medien Austria GmbH. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden.

Mit freundlicher Unterstützung von  
AstraZeneca, CSC, Eli Lilly, Janssen-Cilag,  
Lundbeck, Servier, Wyeth.



Liebe Leserin, lieber Leser!  
Aus Gründen der besseren  
Lesbarkeit verzichten wir  
auf das Binnen-I und auf  
die gesonderte weibliche  
und männliche Form.

*Generische Psychopharmaka werden in der Psychiatrie breit verwendet und sind in letzter Zeit häufig sowohl in Fachkreisen als auch in den Medien diskutiert worden. Die Zulassung von Generika ist national und international geregelt, und auf EU-Ebene ist zurzeit eine Überarbeitung der seit 1998 vorhandenen Richtlinien in Ausarbeitung. Da sowohl niedergelassenen Ärzten als auch Spitalsärzten häufig die Frage gestellt wird, ob denn generische Psychopharmaka gleich wirksam und mit einer vergleichbaren Nebenwirkungsrate behaftet sind wie die Originalpräparate, soll das vorliegende Konsensus-Statement österreichischer Fachkräfte dazu beitragen, das Thema auf eine rationale Grundlage zu stellen. Dabei werden sowohl Zulassungsmodalitäten als auch Fragen der Bioäquivalenzstudien und rechtliche Aspekte besprochen. Die praktische Empfehlung beinhaltet, dass die Umstellung von einem Originalpräparat auf ein Generikum bzw. von einem Generikum auf ein anderes Generikum einer Neueinstellung entspricht.*

*Während Kollegen, die Patienten mit einem epileptischen Anfallsleiden behandeln, häufig von einer Umstellung von einem Originalpräparat auf ein Generikum bzw. von einem Generikum zu einem anderen Generikum absehen, wenn der Patient gut eingestellt ist, hat sich diese Praxis in der Psychiatrie noch zu wenig durchgesetzt, wahrscheinlich da sich psychiatrische Krankheitsbilder vom Phänotyp her nicht so dramatisch darstellen wie z.B. ein epileptischer Anfall. Ungeachtet dessen sind jedoch sowohl das subjektive Leid als auch die Kosten für die Gesellschaft, z.B. durch Spitalsaufenthalte, ungleich höher, wenn sich eine Verschlechterung des Krankheitsverlaufs ergibt.*

*Das vorliegende Konsensus-Statement ist ein Fortbildungsangebot an Ärzte – Fachärzte für Psychiatrie und/oder Neurologie, Allgemeinmediziner, Internisten und Fachärzte anderer Fachgebiete –, kann jedoch auch eine Information für Angehörigengruppen und in der Gesundheitspolitik Tätige sein, um ein besseres Verständnis sowie ein vertieftes Wissen um den Einsatz von Generika und Originalpräparaten in der Psychiatrie zu erhalten.*

*Wie bei den vorangegangenen Konsensus-Statements der ÖGPB wurde das nun vorliegende Konsensus-Dokument von österreichischen Experten sowohl in einer persönlichen Diskussionsrunde als auch im schriftlichen Austausch erarbeitet. Das hier vorgestellte Statement stellt die konsensuelle Meinung der Teilnehmer dieser Arbeitsgruppe dar. Diese Arbeit wurde durch die finanzielle Unterstützung von insgesamt sieben Unternehmen der Arzneimittelindustrie ermöglicht. Wir möchten ihnen an dieser Stelle recht herzlich danken.*



Österreichische  
Gesellschaft für  
Neuropsychophar-  
makologie und Biolo-  
gische Psychiatrie

Unser besonderer Dank gilt auch unserem bewährten Partner, der Medizin Akademie, für die ausgezeichnete Zusammenarbeit.

Wir hoffen sehr, dass Ihnen dieses Konsensus-Statement „Generika und Originalpräparate in der Psychiatrie“ für die Behandlung und das Verständnis psychiatrischer Erkrankungen nützlich ist, und wie immer freuen wir uns über Rückmeldungen.

In diesem Sinne zeichnen

O. Univ.-Prof. Dr. DDr. h.c. Siegfried Kasper

Mag. Martina Anditsch

## Inhaltsverzeichnis

1. Zulassung von Medikamenten in Österreich	4	6. Generika-Anteil und Kosten	8
2. Erstattung	4	6.1. Preisbildung nach Generika-Eintritt	
3. Generika	4	6.2. Generika-Anteil in Österreich	
3.1. Definition eines Generikums		6.3. Kosten im stationären Bereich	
3.2. Zulassung von Generika		7. Rechtliche Aspekte bei Gebrauch von Generika	9
3.3. Bioäquivalenzstudie		7.1. Leistungspflichten der Krankenkassen	
3.4. Therapeutische Äquivalenz		7.2. Aufklärungspflichten des Arztes über besser wirksame Medikamente	
4. Generika in der Psychiatrie	6	8. Empfehlungen für die Praxis	10
4.1. Einsatz von Generika in der Psychiatrie			
5. Generika in der Neurologie	7		

## 1. Zulassung von Medikamenten in Österreich

Die Zulassung von Medikamenten in Österreich wird seit 1. Jänner 2006 von der Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH (AGES PharmMed) kontrolliert, die Arzneispezialitäten in Hinblick auf Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit prüft. Durch die Vorlage pharmazeutischer, präklinischer und klinischer Daten muss der Antragsteller belegen können, dass das Medikament wirkt und sein zu erwartender Nutzen größer ist als mögliche unerwünschte Wirkungen. Zusätzlich muss die Gebrauchsinformation in leicht verständlicher Form bereitgestellt und vom Gesundheitsministerium geprüft und genehmigt sein.

## 2. Erstattung

Nach erfolgter Zulassung wird auf Antrag eines vertriebsberechtigten Unternehmens an den Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger über die Aufnahme einer Arzneispezialität in den Erstattungskodex (EKO) entschieden (siehe Abbildung 1).

Die Arzneispezialität wird in einer umfassenden Prüfung evaluiert und im Rahmen der Sitzungen der Heilmittel-Evaluierungs-Kommission (HEK) diskutiert. Wesentlichstes Kriterium dafür ist der Patientennutzen im Vergleich zu anderen verfügbaren Therapien, wobei die Pharmakologie sowie medizinisch-therapeutische und gesundheitsökonomische Aspekte des Präparats bewertet werden. In Europa einzigartig ist das Boxensystem, das auf der Einschätzung des therapeutischen Nutzens im Verhältnis zu den Behandlungskosten aufbaut.

Dementsprechend sind Arzneispezialitäten, die in die grüne Box aufgenommen werden, „positiv“ bewertet in Bezug auf die Kosten-Nutzen-Relation und daher frei verschreibbar. Die Produkte in der gelben Box sind ebenso „positiv“ bewertet, allerdings z.B. aufgrund der Preissituation gewissen Bedingungen und vorgegebenen Regeln unterworfen. Es gilt anzumerken, dass jedes Medikament im begründeten Einzelfall und bei Vorliegen einer ärztlichen Bewilligung durch den chef- und kontrollärztlichen Dienst erstattet werden kann, sofern es sich um ein erstattungsfähiges Medikament handelt.

## 3. Generika

### 3.1. Definition eines Generikums

Der Schutz geistigen Eigentums (intellectual property) über einen festgelegten Zeitraum zur Absicherung einer anhaltenden technischen Entwicklung wird weltweit als notwendig erachtet. Dies gilt uneingeschränkt auch für Erfindungen und Entwicklungen von Arzneimitteln, deren Schutz in Europa frühestens zehn Jahre nach der Erstzulassung (Richtlinie 2004/27EG) endet.

Solche neu entwickelten Arzneien werden als **Originalpräparate** bezeichnet. Sie sind zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit in jedem Fall eingehend klinisch geprüft.

**Generika** sind Arzneimittel, die denselben Wirkstoff wie ein Originalpräparat beinhalten und nach Ablauf des Patentschutzes desselben unter wesentlich erleichterten Zulassungsbedingungen auf den Markt gebracht werden.

Abbildung 1

### Erstattungssystem in Österreich (Das Boxensystem – vereinfachte Darstellung)



Quelle: Pharmig 3/2008, S. 5

## Editorial Board



Univ.-Prof. Dr. Martha Feucht  
Universitätsklinik für  
Psychiatrie des Kindes-  
und Jugendalters, Wien



Prim. Dr. Gerhard Fruhwürth  
Krankenhaus der  
Barmherzigen Brüder,  
Eisenstadt



Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger  
Univ.-Klinik für Psychiatrie I,  
Paracelsus MPU Salzburg



Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer  
Landesnervenklinik  
Sigmund Freud, Graz



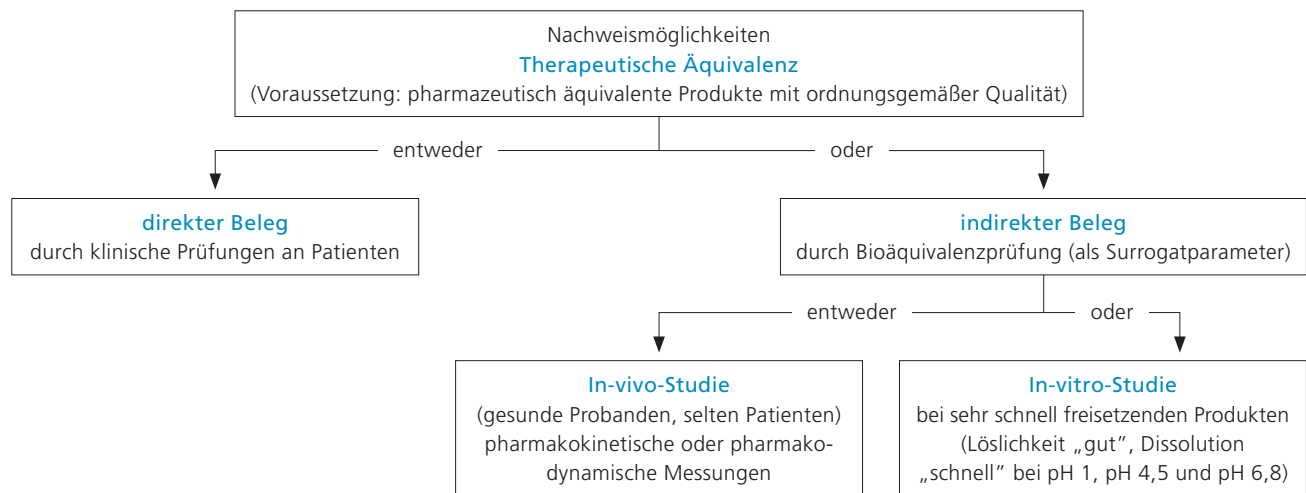
Prim. Dr. Susanne Lentner  
API SKH für Alk.,  
Medikam.- und Drogenabh.,  
Kalksburg Wien



Prim. Univ.-Prof. Dr. Harald Schubert  
Psychiatrisches Krankenhaus  
des Landes Tirol, Hall



Abbildung 2  
Nachweismöglichkeiten für therapeutische Äquivalenz



Quelle: Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft 3/2002, S.5

### 3.2. Zulassung von Generika

Die behördliche Zulassung eines generischen Präparats ist eine „Bezugnehmende Zulassung“. Dabei wird im Zuge des Zulassungsverfahrens auf die klinischen Daten des Referenzpräparats, also des Originalpräparats, Bezug genommen. Damit der Hersteller eines Generikums auf die Daten des Referenzpräparats Bezug nehmen kann, sind zwei Voraussetzungen nötig:

1. Der Nachweis der *pharmazeutisch-chemischen Qualität* (u.a. der Identität des eingesetzten Wirkstoffs sowie – bei oral festen Darreichungsformen – der Wirkstoff-Freisetzung im Vergleich zum Referenzpräparat) ist zu erbringen. Generikum und Originalpräparat können sich hinsichtlich der eingesetzten Hilfsstoffe, Rückstände aus dem Herstellungsprozess oder hinsichtlich der Darreichungsform unterscheiden.
2. Die *Pharmakokinetik des Generikums* wird mit der des Referenzpräparats verglichen. Basis dafür ist, aufgrund der Literatur und der Empfehlungen der EMEA (2001), die weithin akzeptierte Grundannahme, dass im Wesentlichen gleichartige Verläufe der Blutplasmaspiegel eines Wirkstoffs gleiche Konzentrationen am Wirkort widerspiegeln und im Wesentlichen gleiche Wirksamkeit und Sicherheit gewährleisten.

### 3.3. Bioäquivalenzstudie

Eine Bioäquivalenzstudie ist ein Vergleich der Pharmakokinetik eines Wirkstoffs nach Verabreichung eines Generikums bzw. eines Originalpräparats. Bioäquivalenzstudien werden üblicherweise an gesunden Probanden (zwischen 18 und 55 Jahren) in einem Single-Cross-Over-Design mit Einmal-Gabe durchgeführt. Die Anzahl der

Probanden wird nach statistischen Verfahren festgelegt und sollte keinesfalls zwölf unterschreiten.

Die wichtigsten erhobenen Parameter sind die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und die maximal erreichten Plasma-Konzentrationen ( $C_{max}$ ). Diese werden zumeist nur für den Wirkstoff und nicht für aktive Metaboliten erhoben. Entsprechend den Empfehlungen der EMEA sollten die Parameter und die zugehörigen 90%-Konfidenzintervalle innerhalb eines Akzeptanz-Bereichs von 80 bis 125% des Referenzpräparats liegen. Eine Ausweitung bzw. Einengung dieser Grenzen im Studienprotokoll ist aufgrund der verfügbaren Literatur möglich. Mit generischen Präparaten werden also normalerweise keine klinischen Studien zum Nachweis der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit, weder an Patienten noch an gesunden Probanden vorgenommen.

Typischerweise wird ein Vergleich von Generika mit Originalpräparaten nur bei Einmalgabe an einer begrenzten Anzahl von gesunden Probanden durchgeführt. Ein solcher Ansatz vernachlässigt aber die Aspekte einer Dauertherapie. Aktive Metaboliten werden nur dann untersucht, wenn diese nachweislich maßgeblich zur Wirksamkeit beitragen, und die Pharmakokinetik nicht linear ist (d.h. die Plasmaspiegel mit zunehmender Dosierung nicht linear ansteigen). Unter Berücksichtigung dieser Aspekte, zeigte eine rezente Bioäquivalenzstudie an Patienten, dass generisches Clozapin auch im Fließgleichgewicht (Steady State) mit dem Originalpräparat bezüglich Bioäquivalenz praktisch ident ist (Golden et al. 2008). In zulassungsrelevanten Bioäquivalenzuntersuchungen werden Generika immer nur gegen das Originalpräparat getestet. Der Schluss, dass Generika daher eine hohe Vergleichbarkeit untereinander aufweisen, wird in Studien zur Austauschbarkeit (switchability) immer wieder gegensätzlich diskutiert.

### 3.4. Therapeutische Äquivalenz

Unter therapeutischer Äquivalenz versteht man die gleiche Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit zweier Arzneimittel mit dem gleichen Wirkstoff, wenn sie vergleichbaren Patienten in gleicher Weise verabreicht werden. Der Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit wird für Originalpräparate in aufwendigen klinischen Studien der Phase III nachgewiesen. Für Generika ist der indirekte Nachweis durch eine belegte Bioäquivalenz ausreichend (siehe Abbildung 2),



Dr. Evelyn Walter  
IFP – Institut für  
Pharmaökonomische  
Forschung, Wien



Dr. Wilhelm Wolf  
Niedergelassener  
Facharzt für Psychiatrie  
und Neurologie, Wien

da der Gesetzgeber die Annahme akzeptiert, dass die Konzentration eines Wirkstoffs im Plasma für die pharmakologische Wirkung verantwortlich und daher im Körper die gleiche therapeutische Wirkung wie mit dem Referenzarzneimittel gegeben ist. Anhand von Bioäquivalenzstudien könne daher auf therapeutische Äquivalenz rückgeschlossen werden. Es sei hier jedoch festgehalten, dass sich tatsächliche therapeutische Äquivalenz zweifelsfrei nur durch den direkten Vergleich therapeutischer Parameter in klinischen Prüfungen nachweisen lässt und nicht durch Bioäquivalenzstudien.

#### Kriterien, die ein Generikum erfüllen muss:

- gleicher Wirkstoff
- gleiche Darreichungsform
- gleicher Applikationsweg
- gleiche Dosierung
- gleiche Indikation wie Referenzarzneimittel

#### Bioäquivalenz als Standard für Generika? – Kritikpunkte

Bioäquivalenzstudien entsprechen nicht der klinischen Praxis, da sie

- unter standardisierten Bedingungen stattfinden,
- oft nur eine niedrige Anzahl an gesunden Probanden (keine Patienten) einschließen,
- nicht an Kranken durchgeführt werden,
- keine Langzeituntersuchungen darstellen,
- sich auf Einzeldosen beschränken, d.h. es wird zumeist kein Vergleich im Steady State gemessen,
- Herstellungsverfahren der Wirkstoffe nicht berücksichtigen.

Aus der klinischen Praxis werden immer wieder Probleme bei der Umstellung von einem Originalpräparat auf ein Generikum oder auch von einem Generikum auf ein anderes Generikum berichtet. Vor allem bei Medikamenten wie z.B. Antikonvulsiva, Immunsuppressiva, Antikoagulantien, Theophyllin, Digitalisglycoside, Opiaten oder Psychopharmaka sind eine besonders große Sorgfalt und ein erhöhter Zeitaufwand vonnöten, um eine optimale Therapie zu gewährleisten. Die Compliance (= Bereitschaft des Patienten, ärztliche Anweisungen zu befolgen) ist eine wichtige Größe für den Therapieerfolg. Zum Beispiel erhöht sich das Rückfallsrisiko bei schizophrenen Patienten mit mangelnder Compliance bereits nach einem Monat um das Vierfache (Fenton et al. 1997).

## 4. Generika in der Psychiatrie

Die Therapie bei Patienten mit psychischen Erkrankungen ist meist durch eine notwendige längerfristige, daher chronische Medikamenteneinnahme charakterisiert. Bei psychiatrischen Patienten, deren Compliance aufgrund der Grunderkrankung und ihrer psychopathologischen Merkmale zum Teil eingeschränkt sein kann,

baut die Therapie auf eine vertrauensvolle Arzt-Patienten-Beziehung auf. Diese kann durch eine Medikamentenumstellung gefährdet werden. Im Rahmen von psychiatrischen Erkrankungen spielen u.a. auch die Verpackung, Farbe und Form der Tabletten eine nicht zu unterschätzende Rolle für die Compliance und Adherence (= Einhaltung der von Arzt und Patient gemeinsam festgelegten Therapieziele) der Patienten und können daher für den Therapieerfolg bedeutsam sein. Schlechte oder fehlende Compliance sind erwiesenermaßen ein Prädiktor für einen ungünstigen Heilungsverlauf mit häufigeren Rückfällen, unvollständigen Remissionen und damit schlechter sozialer Integration. Bei einem Behandlungsabbruch durch den Patienten kommt es auch zu einer Zunahme von stationären Aufenthalten und damit zu höheren Kosten.

Verfügbare Studien belegen, dass sich ein Rückfall bei psychiatrischen Patienten ungünstig auf den Krankheitsverlauf auswirkt, was unter anderem mit einer erhöhten Suizidgefahr einhergehen kann. Die Belastung der Angehörigen und des Betreuungspersonals steigt mit allen Konsequenzen für die öffentlichen Gesundheitskosten.

### 4.1. Einsatz von Generika in der Psychiatrie

Die wissenschaftliche Literatur zu Vergleichsstudien von Originalpräparaten zu Generika bzw. Generika untereinander in der Psychiatrie ist nicht sehr umfangreich und von niedrigem Evidenzgrad. Die wenigen verfügbaren Untersuchungen werden wie folgt besprochen.

In einer randomisierten Cross-Over-Studie (Kluznick et al. 2001) wurde die klinische Wirksamkeit eines in den USA verfügbaren generischen Clozapin (ZGP) versus Originalpräparat an 49 Patienten mit Schizophrenie bzw. schizoaffektiver Störung untersucht. Unter Verwendung der Skalen des Clinical Global Impressions-Improvement (CGI-I) und der Brief-Psychiatric-Rating-Scale (BPRS) wurde unter dem generischen Präparat häufiger Verschlechterung beobachtet.

Dieselbe generische Clozapinzubereitung wurde auch auf ihre Bioäquivalenz mit dem Originalpräparat untersucht (Lam et al. 2001). Hierbei zeigte sich, dass bei Verabreichung der beiden Clozapinformulierungen an 21 Patienten im Steady State durch die generische Zubereitung zwar niedrigere  $C_{max}$ -Werte erzielt wurden, aber die  $C_{min}$ -Werte nicht signifikant unterschiedlich waren. Gleichzeitig waren psychopathologische Scores eine Stunde nach Einnahme der generischen Zubereitung schlechter, obwohl alle Patienten im Steady State waren.

Sieben Fallberichte von Patienten einer Langzeiteinrichtung, die ohne eigenes Wissen auf dasselbe ZGP Clozapin umgestellt wur-

#### Lecture Board



Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Bach  
Abteilung für Psychiatrie, Landeskrankenhaus Steyr



Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr. Christoph Baumgartner  
Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, Wien



Univ.-Prof. Dr. Stefan Böhm  
Institut für Pharmakologie, Medizinische Universität Wien



Univ.-Doz. Dr. Andreas Conca  
1. Abt. für Psychiatrie I, Landeskrankenhaus Rankweil



Univ.-Prof. Dr. Richard Frey  
Klin. Abteilung für Biologische Psychiatrie, Univ.-Klinik für Psychiatrie, Wien



Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring  
Primariat B, Psychiatrisches Krankenhaus des Landes Tirol, Hall

den, beschreiben Rückfälle, wobei die Adherence nicht gesichert war. Fünf mussten hospitalisiert werden. Alle Patienten remittierten nach Rückumstellung auf das Originalpräparat (Mofsen et al. 2001).

In einer weiteren Studie (Sajbel et al. 2001) wurden 17 Patienten nach drei Jahren Therapie mit dem Originalpräparat auf Clozapin ZGP umgestellt. Es wurden Sicherheitsparameter erhoben und etwaige Unterschiede in Dosierungen nach der Umstellung dokumentiert. Nach einem Jahr konnten aber weder signifikante Unterschiede in unerwünschten Wirkungen, noch in den Dosierungen festgestellt werden.

In einer großen, rezenten Studie (Paton 2006) wurden bei 337 Patienten der CGI und die Dosierung nach Umstellung auf ein generisches Clozapin erhoben: der CGI war in 92 Patienten verbessert, in 19 verschlechtert und in 193 Patienten unverändert. Die Dosierung war ebenfalls unverändert und musste nur in der Gruppe erhöht werden, die erst kurz unter einer Therapie mit dem Originalpräparat stand.

In vier von acht Publikationen bezüglich generisches Clozapin wurden vereinzelte Probleme berichtet, die Mehrzahl der Patienten wurde aber problemlos umgestellt (siehe Tabelle 1).

Bei einem Vergleich zwischen Risperidon Original-Tabletten und einer generischen Trinklösung waren die pharmakokinetischen Parameter nicht im Bereich zwischen 80 und 125%, die des Metaboliten, 9-Hydroxy-Risperidon, aber schon (Van Os S et al. 2007).

Tabelle 1

### Vergleichsstudien mit generischem Clozapin

- Kluznik JC et al. 2001: Cross-over n=45 Patienten, fünf Relapse nach Umstellung auf Generikum
- Lam YWF et al. 2001: Cross-over n=21 Patienten, signifikanter Unterschied in  $C_{max}$
- Mofsen R, Balter J 2001: Fallpräsentationen n=7 Patienten, nach Umstellung fünf hospitalisiert, Remission nach Rückumstellung auf das Originalpräparat
- Sajbel TA et al. 2001: n=17 Patienten, nach Umstellung keine Unterschiede White Blood Cells (WBC), Dosis, UAW
- Makela EH et al. 2003: ambulante Patienten offen n=20, kein Unterschied nach Umstellung
- Stoner SC et al. 2003: Umstellung n=24 Patienten, bei zwei Patienten Verschlechterung der BPRS
- Paton C 2006: Umstellung n=337 Patienten, kein Unterschied in CGI
- Alessi-Severini S et al. 2006: Umstellung n=58 Patienten, kein Unterschied in CGI

In 20 Fallberichten über Angstpatienten, die vom Originalpräparat auf ein generisches Citalopram umgestellt wurden, verschlechterten sich die Nebenwirkungen nach drei bis vier Wochen, allerdings verbesserten sich diese wieder nach Rückumstellung drei bis acht Wochen später (Van Ameringen M et al. 2007).

Einige dieser Ergebnisse deuten auf klinisch relevante Unterschiede zwischen dem Originalpräparat und dem Generikum hin. Andere zeigen, dass solche klinischen Unterschiede auf mangelnde Bioäquivalenz zurückzuführen sind. Zumeist verliefen die Umstellungen aber unproblematisch. Ob für die oben angeführten Generika tatsächlich auch pharmakodynamisch relevante Unterschiede bestehen können oder nicht, ist letztendlich nur durch simultane klinische (z.B. Brain-Imaging-Studien am Wirkort im Zentralnervensystem) und pharmakokinetische Studien zu klären. Es gilt aber jedenfalls im Sinne der Patienten mit größtmöglicher Sorgfalt zu handeln.

## 5. Generika in der Neurologie

In der Neurologie ist man ebenso wie in der Psychiatrie oft mit chronischen Erkrankungen, die eine Langzeittherapie bzw. medikamentöse Dauerprophylaxe erfordern, konfrontiert, wie z.B. in der Behandlung von Epilepsiepatienten. Die häufigen komorbiden Störungen können zur Polypragmasie führen. Nicht selten bedarf es viel Geduld bis eine optimale Einstellung und Wirkung erreicht wird bzw. auch um einen Wirkverlust beurteilen zu können. Ein neuerliches Wiedererlangen der Wirksamkeit kann wertvolle Zeit kosten. Abgesehen davon kann ein Rezidiv für Patienten, Angehörige und Pflegepersonen oft weitreichende Folgen wie lebensbedrohliche Komplikationen, Status epilepticus etc. haben. Antiepileptika weisen eine enge therapeutische Breite auf und gehören somit zu den Arzneimitteln, bei denen ein Präparatewechsel kritisch ist.

Eine Ad-hoc-Kommission der Deutschen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie legte aufgrund der Zulassung von Generika für die ersten beiden der so genannten neuen Antiepileptika (Gabapentin und Lamotrigin) eine Stellungnahme zum Einsatz von Generika in der Behandlung der Epilepsien vor. Darin wurde festgehalten, dass Generika bei Neueinstellung oder bei einer ohnehin erforderlichen Umstellung von einem anderen Wirkstoff bedenkenlos eingesetzt werden können. Allerdings wird bei bestehender Anfalls- und Nebenwirkungsfreiheit von einem Präparatewechsel, auch von einem Generikum zu einem anderen, abgeraten. In Deutschland kann man daher auf dem Rezept vermerken, dass keine Substitution erwünscht ist. Bei einer geplanten Umstellung ist der Arzt verpflichtet, den Patienten und seine Angehörigen über mögliche Risiken wie Anfallsrezidiv oder neu auftretende



Univ.-Prof. Dr.  
Peter Hofmann  
Universitätsklinik für  
Psychiatrie, Graz



Dir. Dr.  
Marion Kalousek  
Ärztliche Direktion, SMZ  
Baumgartner Höhe Otto-  
Wagner-Spital, Wien



O. Univ.-Prof. DDR.  
Hans-Peter Kapfhammer  
Universitätsklinik für  
Psychiatrie, Graz



Prim. Univ.-Prof. Dr.  
Josef Marksteiner  
Abteilung für Psychiatrie  
und Psychotherapie,  
LKH Klagenfurt



OA Dr.  
Angela Naderi-Heiden  
Klin. Abteilung für Biologi-  
sche Psychiatrie, Univ.-  
Klinik für Psychiatrie, Wien



Univ.-Prof. Dr.  
Helmut Ofner  
Rechtswissenschaftliche  
Fakultät der Universität  
Wien

Nebenwirkungen aufzuklären. Der oder die Betroffene/n müssen ihre Zustimmung zu einem solchen Präparatewechsel geben. Dies ist zu dokumentieren, damit sich der Arzt bei auftretenden Problemen keinen Schadensersatzansprüchen gegenübergestellt sieht (siehe auch Kapitel 7).

Um bisherige Erfahrungen von Ärzten aus Deutschland, Österreich und der Schweiz mit Generika bei Epilepsiepatienten zu erheben, wurde 2007 eine internetbasierte Befragung publiziert (Krämer et al. 2007). Von ca. 2.800 an Neurologen und Neuropädiater versandten E-Mails gingen 606 Rückmeldungen ein (=21,6% der Angesprochenen), davon wurden 594 Fragebögen in die Auswertung einbezogen.

85,4% der Antworten stammten von Ärzten aus Deutschland, 5,9% aus Österreich und 8,1% aus der Schweiz, wobei der weitest überwiegende Anteil der auswertbaren Antworten von Spitalsärzten (70,9%) gegeben worden ist. 26% der Fragebögen wurden von niedergelassenen Ärzten ausgefüllt. Über Erfahrungen mit Generika in der Epilepsitherapie verfügten 80% der Ärzte.

Über Probleme beim Umstellen von einem Originalantiepileptikum auf ein Generikum berichtete gut die Hälfte der Ärzte (49,2%). Wiederum etwa die Hälfte von ihnen hatte zwei- bis viermal Probleme erlebt, ein gutes Drittel einmal, nur relativ wenige mehr als fünf- oder sogar mehr als zehnmal. Probleme beim Umstellen zwischen verschiedenen Generika wurden vergleichsweise seltener berichtet (31,3 bzw. 16,3%). In absteigender Häufigkeit waren dies zusätzliche Telefonkontakte und zusätzliche Praxisbesuche, stationäre Krankenhausaufnahmen, Notarzt- oder Notfallambulanzkontakte, Störungen des Arzt-Patienten-Verhältnisses, Krankenstände oder Verletzungen. Bei etwa der Hälfte der Befragten hatten diese Erfahrungen zu einer Änderung ihres Verschreibungsverhaltens (am häufigsten durch Vermerke auf dem Rezept, um Aut-Idem – siehe Erläuterung auf Seite 11 – auszuschließen) geführt, daneben auch zu intensiverer Beratung und vermehrten Wirkspiegelbestimmungen.

Knapp die Hälfte der Befragten (43,6%) erachtete die Kriterien für Bioäquivalenz von Generika als unangemessen, knapp ein Drittel (31,7%) gab an, diese Frage nicht beantworten zu können. 92,4% hielten es für nicht richtig, dass Apotheker die Möglichkeit haben sollten, ohne Rücksprache mit dem Arzt ein anderes als das verordnete Arzneimittel auszugeben. Fast zwei Drittel der Befragten (61,3%) gaben an, ihre Patienten bei einer geplanten Umstellung von einem Originalpräparat auf ein Generikum im Patientengespräch über mögliche Risiken aufzuklären. Diese Befragung zum klinischen Alltag bestätigt Probleme bei der Um-

stellung auf Generika in der Epilepsitherapie und stützt die Empfehlung, bei anfallsfreien Patienten auf einen Präparatewechsel zu verzichten.

## 6. Generika-Anteil und Kosten

### 6.1. Preisbildung nach Generika-Eintritt

In Österreich liegt zur Zeit der Drucklegung der Preis des ersten Generikums, das auf den Markt kommt, 48% unter dem Preis des Originalpräparats. Das Originalpräparat (Erstanbieter) muss innerhalb von drei Monaten nach Erstattung des ersten Generikums in den EKO seinen Preis um 30% reduzieren. Der Preis des zweiten Generikums liegt mindestens um 15% unter dem des ersten Generikums, und das dritte Generikum muss um weitere 10% billiger sein.

Nach Eintritt des dritten Generikums müssen alle wirkstoffgleichen Präparate (also das Originalpräparat und alle Generika) ihren Preis auf jenen des billigsten Generikums senken, um die Erstattungsfähigkeit beizubehalten (siehe Abbildung 3). Dies bedeutet, dass in Summe das Originalpräparat den Preis um 60,2% vom Ursursungspreis senken muss. Lediglich in den ersten Monaten besteht ein Preisunterschied zwischen Originalpräparat und den Generika. Aus volkswirtschaftlicher Sicht erscheint daher eine Umstellung vom Originalpräparat auf ein Generikum auf den ersten Blick sinnvoll. Jedoch können vor allem bei gut eingestellten psychiatrischen Patienten mögliche Umstellungen in Folge zu einer Verschlechterung der Erkrankung führen, die neben dem individuellen Leid der Patienten mit weiteren, in Summe erheblich höheren Kosten verbunden ist.

### 6.2. Generika-Anteil in Österreich

Der Generika-Anteil im Apotheken- und Spitalsmarkt lag in Österreich gemäß IMS-Daten im Jahr 2007 bei 24,7%. In den letzten fünf Jahren ist dieser von 20,4 auf 24,7% gestiegen. Betrachtet man allein den Apothekenmarkt (Kassen- und Privatverkauf), lag der Anteil bei 25,5%. Laut gemeldeter Daten der Gebietskrankenkassen betrug der Anteil von Nachfolgepräparaten am ersetzbaren Markt über 30%.

Im Psychopharmakamarkt (Apotheke und Krankenhaus) wurden im Jahr 2007 etwa ein Fünftel von insgesamt 16,5 Millionen Packungen in Form von Generika abgegeben (21,6%, 3,4 Millionen Packungen).

Die einzelnen Segmente des Psychopharmakamarktes stellen sich recht unterschiedlich dar. Der Anteil der generischen Antidepressiva ist mit 30,9% relativ hoch und hat sich in den letzten fünf Jahren verdoppelt. Im Gegensatz dazu war der generische Anteil

## Lecture Board



Prim. Dr. Anna Katharina Purtscher  
Neuropsych. Kinder- und Jugendabdt., LNK Sigmund Freud, Graz



Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer  
Psychiatrische Abteilung, Donaushospital im SMZ Ost, Wien



Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs  
Klin. Abt. für Sozialpsychiatrie, Univ.-Klinik für Psychiatrie, Wien



Univ.-Prof. Dr. Bernd Saletu  
Institut für Schlafmedizin, Rudolfinerhaus, Wien



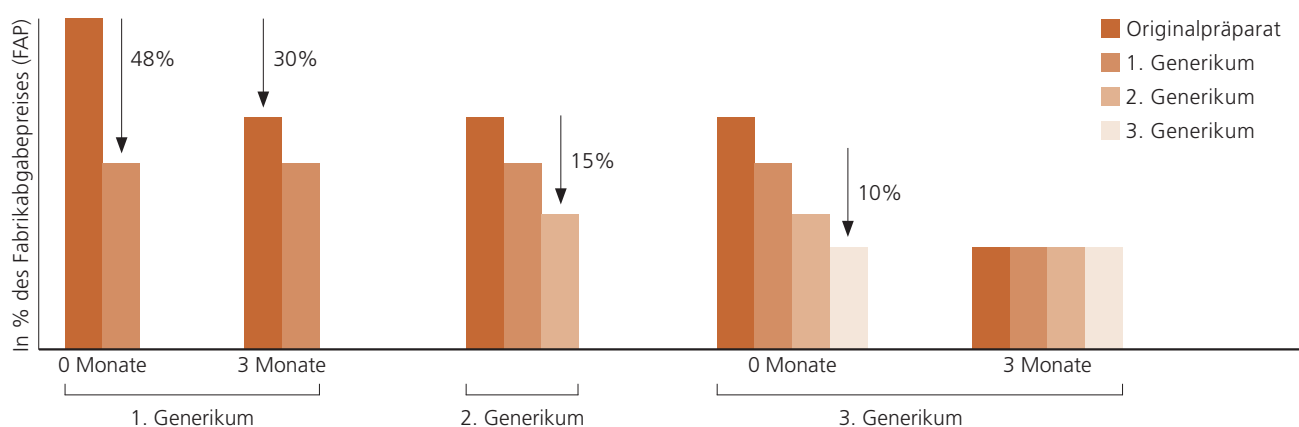
Prim. Dr. Andreas Walter  
Gerontopsych. Abt., Geriatriezentrum am Wienerwald, Wien



Univ.-Prof. Dr. Johannes Wancata  
Klin. Abt. für Sozialpsychiatrie, Univ.-Klinik für Psychiatrie, Wien



Abbildung 3  
Preisbildung nach Generika-Eintritt



im Antipsychotikamarkt 2003 höher (9%) und stand 2007 bei 6,3%. Seit 2006 ist wieder eine Steigerung zu beobachten, die möglicherweise auf das generisch gewordene Risperidon zurückzuführen ist.

Es sei angemerkt, dass in verschiedenen Ländern die Generika-Anteile unterschiedlich berechnet werden, wodurch ein direkter Vergleich oftmals nicht möglich ist.

### 6.3. Kosten im stationären Bereich

Probleme bei der Umstellung von Originalpräparat auf Generikum sind mit höheren Rückfallsraten – aufgrund von Non-Compliance – einhergehend mit besonders kostenintensiver stationärer Behandlung verbunden. Eine Analyse von Knapp et al. 2003 aus Großbritannien zeigt beispielsweise, dass Non-Compliance bei Schizophreniepatienten Mehrkosten durch die verstärkte Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen in Höhe von €6.150,- pro Patient verursachen, davon die Hälfte durch stationäre Behandlungen. Ein Review publizierter ökonomischer Evaluationsstudien von Thieda et al. 2003, der die Auswirkungen von Non-Compliance bei Schizophrenie auf die Kosten analysierte, kam zu folgendem Ergebnis: Ein Relapse verursacht pro Patient durch zusätzlichen Ressourcenverbrauch Kosten zwischen €7.980,- und €20.750,-, wobei €7.180,- bis €12.770,- auf stationäre Aufenthalte fallen.

In Österreich belaufen sich die Kosten für einen Spitalsaufenthalt – bei durchschnittlicher Belagsdauer – bei Schizophrenie auf €4.582,- und bei Depression auf €4.234,- (Daten aus der leistungsorientierten Krankenanstaltenfinanzierung LKF sowie dem Bundesministerium), der dabei auftretende Arbeitsausfall zieht

einen Produktionsentgang von €2.685,- nach sich. Die Kosten für den Arbeitsausfall wurden mit Hilfe des Humankapitalansatzes bewertet. Berechnungsbasis waren die durchschnittlichen Lohnkosten in Österreich gemäß Statistik Austria (Knapp et al. 2004; Thieda et al. 2003).

## 7. Rechtliche Aspekte bei Gebrauch von Generika

### 7.1. Leistungspflichten der Krankenkassen

Nach den einschlägigen Bestimmungen der wichtigsten Krankenkassen muss die Krankenbehandlung „ausreichend“ und „zweckmäßig“ sein und darf das Maß des „Notwendigen“ nicht übersteigen (§ 133 Abs 2 ASVG – Allgemeines Sozialversicherungsgesetz).

Nach der Rechtsansicht des Obersten Gerichtshofs (OGH) ist die Auslegung der genannten unbestimmten Begriffe „ausreichend“, „zweckmäßig“ und „notwendig“ nach den Vorgaben der medizinischen Wissenschaft vorzunehmen. Es besteht demnach die „Verpflichtung, die von den Ärzten lege artis verrichteten diagnostischen und therapeutischen Leistungen zu tragen“.

Selbst bei von der Wissenschaft noch nicht anerkannten Behandlungsmethoden (Außenseitermethoden) gewährt das Höchstgericht den Kostenersatz, wenn eine zumutbare und erfolgversprechende Behandlung nach den anerkannten Regeln der ärztlichen Kunst nicht zur Verfügung stand oder eine solche erfolglos blieb.

In einer neuen Entscheidung ging der OGH noch einen Schritt weiter und führte aus, dass unter mehreren Verfahren dasjenige auszuwählen sei, dessen Einsatz einen Erfolg mit den geringsten nachteiligen Nebenwirkungen für den Patienten verspricht. Es gilt selbst bei Außenseitermethoden der Grundsatz, dass die Zweckmäßigkeit einer Krankenbehandlung nicht allein nach ökonomischen Gesichtspunkten beurteilt werden darf, sondern auch das Ausmaß der Betroffenheit des Patienten im Einzelfall berücksichtigt werden muss. Es ist daher bei der Wahl zwischen mehreren Behandlungsmethoden, die zwar im Wesentlichen zum selben Ziel führen, jedoch unterschiedlich belastende Therapien zum Gegenstand haben, die Entscheidung des betroffenen Patienten zu berücksichtigen. Im Falle einer besseren Wirksamkeit von Originalpräparaten kann somit kein Zweifel bestehen, dass eine Ersatzpflicht der Krankenkassen besteht.



Prim. Dr.  
Elmar Windhager  
Abteilung für Psychiatrie,  
Psychiatrische Klinik  
Wels



Univ.-Doz. Dr.  
Dietmar Winkler  
Klin. Abteilung für Biologische  
Psychiatrie, Univ.-  
Klinik für Psychiatrie, Wien



Prim. Dr.  
Margit Wrobel  
5. Psych. Abt., SMZ  
Baumgartner Höhe Otto-  
Wagner-Spital, Wien

Nach ständiger Rechtsprechung dürfen auf Kosten der sozialen Krankenversicherung grundsätzlich alle erhältlichen Medikamente verordnet werden, unabhängig davon, ob sie in den Erstattungskodex aufgenommen wurden (OGH 29.4.2003, 10 ObS 409/02y), wenn sie notwendig und zweckmäßig sind und das Maß des Notwendigen nicht übersteigen.

## 7.2. Aufklärungspflichten des Arztes über besser wirksame Medikamente

Der Behandlungsvertrag mit dem Patienten verpflichtet den Arzt zur bestmöglichen ärztlichen Versorgung. Der OGH hat wiederholt ausgesprochen, dass es zur Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer Behandlung auf den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft ankomme; der technisch-medizinische ortsübliche Standard eines bestimmten Landes sei dagegen nicht entscheidend (EvBl 1994/102; 10 ObS 200/93; 10 ObS 252/97z).

Bei chronischen lebensbedrohlichen Erkrankungen oder einer neurologischen bzw. psychiatrischen Indikation besteht eine erhöhte Aufklärungspflicht des Arztes, mit der ein erhöhter Informationsbedarf des Patienten korrespondiert. Der Patient ist über sämtliche therapeutische Alternativen sowie deren Vor- und Nachteile, insbesondere Risiken, zu informieren. Einen besonderen Schwerpunkt sollte eine patientengerechte Information über die bisherigen Erfahrungen, die Datenlage über die Wirksamkeit sowie das Risiko von Arzneimitteln bilden. Daher ist der Patient darüber zu informieren, wenn bestimmte Unsicherheiten über die Wirksamkeit oder mögliche Nebenwirkungen bestehen. Dies ist insbesondere der Fall, wenn ein Generikum eingesetzt wird, dessen Wirkung aufgrund von mangelnder Evidenz sowie eines nicht vernachlässigbaren Unterschieds zum Originalpräparat nicht sicher geklärt ist.

Der Patient hat aufgrund des Behandlungsvertrags Anspruch auf Anwendung der nach dem Stand der Wissenschaft zu fordernden bestmöglichen Behandlung. Darunter versteht die Rechtsprechung die sichersten Maßnahmen zur möglichen Ausschaltung oder Einschränkung bekannter Risiken und Gefahren (SZ 62/125; SZ 67/9; OGH 6 Ob 3/98d; OGH 1 Ob 91/99k). Je unerprobter, gefährlicher und fachlich umstrittener ein Präparat ist, desto sorgfältiger sollte sich der Arzt informieren und den Patienten über die Vor- und Nachteile der Medikamente aufklären.

Den Arzt trifft die Verpflichtung, sich durch ständige Fort- und Weiterbildung Kenntnisse über den jeweiligen Stand der medizinischen Wissenschaft zu verschaffen (JBl 1994, 125) und sich nicht einfach auf die Kenntnisse der lokalen Übung oder die subjektive Überzeugung der an einem Krankenhaus tätigen Mediziner zu beschränken.

Werden die Kosten nicht von der Krankenkasse übernommen, so ist der Arzt dennoch verpflichtet, den Patienten über die dem Stand der medizinischen Wissenschaft entsprechende Medikation aufzuklären. Ob und wofür ein Medikament zugelassen ist, spielt bei der Beurteilung des Standards keine Rolle. Maßgebend ist alleine der Stand der medizinischen Wissenschaft (OLG Köln, Pharm.Recht 1:18–23 „Aciclovir“).

Gibt es mehrere medizinisch sinnvolle und indizierte Behandlungsmethoden, so ist der Arzt verpflichtet, über die Behandlungsalternativen aufzuklären. Wie der OGH bereits mehrfach ausgesprochen hat, muss der Arzt in diesem Zusammenhang auch über mehrere zur Wahl stehende diagnostisch oder therapeutisch adäquate Ver-

fahren informieren und die Vor- und Nachteile mit dem Patienten abwägen, wenn damit jeweils unterschiedliche Risiken eine verschieden starke Intensität des Eingriffs, differierende Folgen, insbesondere der Schmerzbelastung, oder verschieden hohe Erfolgssicherheiten verbunden sind.

Diese Aufklärung über alternative Behandlungsmethoden wäre somit auch bei Generika erforderlich, soweit medizinisch relevante Unterschiede zu den Originalpräparaten bestehen.

Verstößt der Arzt gegen seine Verpflichtungen aus dem Behandlungsvertrag, so kann der Patient einen aus der nicht lege artis erfolgten Behandlung oder Aufklärung entstandenen Schaden gegen den niedergelassenen Arzt geltend machen.

## 8. Empfehlungen für die Praxis

Ein unkontrollierter Wechsel von verschiedenen Zubereitungen ohne Kenntnis des Facharztes oder ohne ärztliche Kontrolle sollte bei psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen, die zumeist chronisch verlaufen, vermieden werden. Es sollte nicht passieren, dass z.B. Patienten stationär in neurologischen und psychiatrischen Kliniken optimal eingestellt und vom niedergelassenen Arzt aufgrund des großen Kostendrucks auf ein zu diesem Zeitpunkt preisgünstigeres Generikum umgestellt werden, das dann in der Apotheke gegen ein anderes vorrätiges ausgetauscht werden kann. Generell sollte nach einem dokumentierten stationären Krankenhausaufenthalt die begonnene Medikation kontinuierlich fortgesetzt werden. Natürlich muss auch im Krankenhaus bei der Erstverordnung der Erstattungskodex des Hauptverbands berücksichtigt werden. Bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite wie beispielsweise Antiepileptika ist ein Medikamentenwechsel einer Neueinstellung gleichzusetzen, die mit intensivierter ärztlicher Betreuung und dementsprechendem Zeit- und Kostenaufwand verbunden ist. Eine mögliche Verunsicherung des Patienten bezüglich seiner Therapie sollte unbedingt vermieden werden, damit es nicht zu einer Abnahme der Compliance und zu einer Verschlechterung des Therapieerfolgs kommt.

In folgenden Fällen ist ein Wechsel zwischen dem im Handel befindlichen Originalpräparat und den oft zahlreichen Generika bzw. von einem Generikum auf ein anderes Generikum nur eingeschränkt zu empfehlen und besondere Vorsicht geboten:

- „Speziellen Patientengruppen“ (z.B. psychisch Kranken)
- Diffiziler (langwieriger) Einstellung und individueller Dosierung
- Substanzen mit geringer therapeutischer Breite
- Substanzen mit steilen Dosis-Nebenwirkungs-Kurven
- Substanzen mit spezieller Galenik (u.a. Retard-Arzneimittel, magensaftresistente Formen, transdermale therapeutische Systeme, Inhalatoren und i.m. Applikationsformen)

Besondere Vorsicht ist auch bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen sowie psychisch kranken Kindern und Jugendlichen erforderlich.

Psychiatrische und neurologische Patienten gehören in manchen Fällen zur Hochrisikogruppe, die aufgrund von ökonomisch begründeter Umstellung auf ein Generikum einen Rückfall oder ein Anfallsgeschehen erleiden können und dadurch die Folgekosten mit Spitalsaufenthalt, psychosozialen Nachteilen bis hin zu Führerschein- oder gar Arbeitsplatzverlust ein Vielfaches der ersparten Medikamentenkosten ausmachen. ■

### Erläuterung zu Seite 8

„Aut idem“ bedeutet, dass der Arzt nicht mehr ein bestimmtes Medikament verschreibt, sondern nur noch den benötigten Wirkstoff. Der Apotheker gibt dann das jeweils günstigste Medikament mit diesem Wirkstoff ab. In Deutschland müssen Ärzte ein Kästchen auf dem Rezept ankreuzen, wenn sie auf die Herausgabe des Originalpräparats bestehen (Kritiker meinen, das sei eine „Non idem“- und keine „Aut idem“-Lösung. Diese Praxis entstand deshalb, weil davor das Kästchen für aut idem – nämlich die Freigabe zur Verschreibung des günstigsten Präparats mit demselben Wirkstoff – nicht bzw. zu wenig oft angekreuzt wurde).

### Weiterführende Literatur

- Alessi-Severini S, Honcharik PL, Simpson KD, Eleff MK, Collins DM (2006) Evaluation of an interchangeability switch in patients treated with clozapine: A retrospective review. *J Clin Psychiatry* 67:1047-1054
- Borgherini G (2003) The bioequivalence and therapeutic efficacy of generic versus brand-name psychoactive drugs. *Clin Ther* 25: 1578-1592
- EMEA, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Note for guidance on the investigation of bio-availability and bioequivalence, 26. Juli 2001 (<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/140198en.pdf>)
- Fenton WS, Blyler CR, Heinssen RK (1997) Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings. *Schizophren Bull* 23: 637-651
- Golden G, Honigfeld G (2008) Bioequivalence of clozapine orally disintegrating 100-mg tablets compared with clozapine solid oral 100-mg tablets after multiple doses in patients with schizophrenia. *Clin Drug Investig.* 28:231-239
- Kluznik JC, Walbek NH, Farnsworth MG, Melstrom K (2001) Clinical effects of a randomized switch of patients from clozaril to generic clozapine. *J Clin Psychiatry* 62 (Suppl 5): 14-17; discussion 23-24
- Knapp M, King D, Pugner K, Lapuerta P (2004) Non-adherence to antipsychotic medication regimens: association with resource use and costs. *Br J Psychiatry* 184: 509-516
- Kopetzki, Rechtsgutachten zur Zuverlässigkeit des Verbots „privatärztlicher“ Behandlungen im ärztlichen Gesamtvertrag bzw. in „Negativlisten“ der Vertragspartner: [www.ganzheitsmed.at/rechtsgutachten.htm](http://www.ganzheitsmed.at/rechtsgutachten.htm) 8.8.2006
- Krämer G, Steinhoff BJ, Feucht M, Pfäfflin M, May TW (2007) Experience with generic drugs in epilepsy patients: an electronic survey of members of the German, Austrian and Swiss branches of the ILAE. *Epilepsia* 48: 609-611
- Lam YWF, Ereshefsky L, Toney GB, Gonzales C (2001) Branded versus generic clozapine: bioavailability comparison and interchangeability issues. *J Clin Psychiatry* 62 (Suppl 5):18-22; discussion 23-24
- Makela EH, Cutlip WD, Stevenson JM, Weimer JM, Abdallah ES, Akhtar RS, Aboraya AS, Gunel E (2003) Branded versus generic clozapine for treatment of schizophrenia. *Ann Pharmacother* 37: 350-353
- Mofsen R, Balter J (2001) Case reports of the reemergence of psychotic symptoms after conversion from brand-name clozapine to a generic formulation. *Clin Ther* 23: 1720-1731
- Nuss P, Taylor D, De Hert M, Hummer M (2004) The generic alternative in schizophrenia: opportunity or threat? *CNS Drugs* 18: 769-775
- Paton C (2006) Generic clozapine: outcomes after switching formulations. *Br J Psychiatry* 189: 184-185
- Richtlinie 2004/27EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftscodexes für Humanarzneimittel. (31. März 2004)
- Sajbel TA, Carter GW, Wiley RB (2001) Converting patients from brand-name clozapine to generic clozapine. *Ann Pharmacother* 35: 281-284
- Stoner SC, Lea JW, Dubisar B, Marken PA, Ramlatchman LV, Reynolds JA (2003) program to convert patients from trade-name to generic clozapine. *Pharmacotherapy* 23: 806-810.
- Thieda P, Beard S, Richter A, Kane J (2003) An Economic Review of Compliance With Medication Therapy in the Treatment of Schizophrenia. *Psychiatr Serv* 54: 508-516
- Van Ameringen M, Mancini C, Patterson B, Bennett M (2007) Symptom relapse following switch from Celexa to generic citalopram: an anxiety disorders case series. *J Psychopharmacol* 21: 472-476
- Van Os S, Relleke M, Piniella PM (2007) Lack of bioequivalence between generic risperidone oral solution and originator risperidone tablets. *Int J Clin Pharmacol Ther* 45: 293-299.
- Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, Locklear J (2004) Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 55: 886-891
- World Health Organization. Multi-source pharmaceutical products: WHO guideline on registration requirements to establish interchangeability; Geneva: WHO, 1996. WHO Technical Support Series no. 863