

# GO!

*Gynäkologischer Onkologischer Newsletter des BNGO e.V.*



**Berufsverband Niedergelassener  
Gynäkologischer Onkologen  
in Deutschland e.V.**

# Inhalt

## GO! Newsletter

■ **Vorwort Dr. H.-J. Hindenburg**

Seite 3

■ **GKV-Versorgungsstrukturgesetz**

Seite 4 - 5

■ **XGEVA® (Denosumab)**

Seite 6 - 7

■ **Ambulante Behandlung des malignen Aszites mit Removab®**

Seite 8 - 11

■ **PrefHer – Preference for Herceptin SC or IV Administration**

Seite 12 - 13

■ **Halaven® - Eine neue Option beim metastasierten Mammakarzinom**

Seite 14 - 16

■ **Das Kreuz mit dem Kreuz**

Seite 17 - 21

■ **Vorstand und Kontaktmöglichkeiten**

Seite 23

# Vorwort



*Dr. H.-J. Hindenburg*

## Liebe Kolleginnen und Kollegen,

die Onkologievereinbarung ist um ein Jahr zunächst mit nur wenigen Änderungen verlängert worden. Das war unbedingt notwendig, da sonst eine flächendeckende onkologische Versorgung in Deutschland nicht mehr gewährleistet wäre.

Die Anzahl teilnehmender Ärzte an der Onkologievereinbarung hat, außer bei den internistischen Hämatologen/Onkologen, in allen Fachgruppen im Vergleichszeitraum 2010 zu 2009 abgenommen. Die Urologen z.B. stellten die größte Gruppe in der Vereinbarung mit 1.765 und schrumpften um 18%. Im III. Quartal 2009 gab es 773 Gynäkologen (ohne Berlin) in der Vereinbarung, im III. Quartal 2010 waren es 46% weniger. Entweder waren die geforderten Fallzahlen nicht erfüllt, oder die Kolleginnen und Kollegen waren einfach der Diskussion um die Onkologie leid.

Nach einer KBV-Simulation würden – bei „Scharfstellung“ der Onkologievereinbarung – nicht genügend behandelnde Ärztinnen und Ärzte übrig bleiben. Bei den Dermatologen würde das auf einen Arzt schrumpfen. Die Urologen würden -93% aufweisen. Aber auch bei den internistischen Onkologen wird eine simulierte Veränderung um -36% vorausgesagt! Dieser Herausforderung muss sich demnach jede Fachgruppe stellen, da es sonst Wartezeiten wie in Großbritannien gibt, wo es schon mal vorkommt, dass ein Onkologe für 2 Millionen Menschen zuständig ist.

Einerseits wird es ein Ausbildungsproblem sein und andererseits eine Herausforderung, die onkologisch interessierten Kolleginnen und Kollegen in den Kliniken im Fach zu halten. Dass diese Arbeit in der Niederlassung noch interessanter gestaltet werden kann, wissen

Sie alle. Aber ohne entsprechenden Nachwuchs wird dieser Zweig der vertragsärztlichen Tätigkeit ein Problem bekommen.

Die demographische Entwicklung lässt befürchten, dass in 10 Jahren die Onkologen im ganzen Land mehr zu tun haben werden, als ihnen lieb sein wird.

Daher müssen wir uns mit den Klinik-Chefs Gedanken machen, wie man das umsetzt. Wenn es wirklich dazu kommen sollte, dass für die klinische Onkologie Kooperationspartner zwingend vorgeschrieben werden, kann das schon enorm helfen. Aber das wird viel Widerstand von der Deutschen Krankenhausgesellschaft geben. Und es muss genügend Gynäkologinnen und Gynäkologen geben, die an diesem Prozess teilnehmen wollen.

Man kann nur hoffen, dass den politisch Verantwortlichen die Situation klar wird, dass im Rahmen des Gesundheitsstruktur-Gesetzes Verwerfungen in der Onkologie kontraproduktiv sein werden.

Eine Sorge sind wir offenbar los, es wird keine Direktverhandlungen mit den Krankenkassen geben müssen. Es soll, wie sonst auch üblich, 3-seitige Verträge geben. Das bedeutet, dass die KBV als unsere Interessenvertretung im Spiel bleibt.

Ich kann Sie nur auffordern, sich weiter für diesen wichtigen Zweig der Medizin zu engagieren. Hier wird man gebraucht.

*Mit den besten Wünschen zum Weihnachtsfest aus Berlin, Ihr H.-J. Hindenburg*

# GKV-Versorgungsstrukturgesetz

## HVV – HVM ? Was erwartet uns 2012 als Vertragsärzte?



Dr. J. Wagner

### Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen

Mit großer Spannung erwarten wir den Ausgang des Gesetzgebungsverfahrens zum Versorgungsstrukturgesetz. Nach derzeitigem Kenntnisstand tangiert dieses Gesetz wichtige Bereiche unserer täglichen Arbeit, auf die ich im Verlauf näher eingehen möchte.

Betreffend § 116 B soll der Zugang zu einer betreffenden Klinik Einrichtung mittels Überweisungsvorbehalt geregelt werden. Unklar ist noch, ob eine hausärztliche oder fachärztliche Überweisung die Tätigkeit der Klinik auslösen kann.

Sehr wichtig erscheint mir, dass § 116 B nur noch bei wirklich seltenen Erkrankungen – so wie es auch sinnvollerweise ursprünglich angedacht war – zur Anwendung kommen soll. Tumorerkrankungen wären somit nur noch bei besonderen Verläufen involviert.

Ein weiterer entscheidender Punkt ist die geplante Abrechnungskontrolle durch die jeweilige KV. Dies bedeutet dann die Übernahme der Plausibilitätskontrollen insbesondere auch im Hinblick auf die persönliche Leistungserbringung sowie die bereits im niedergelassenen Bereich angewandte Kontrolle der Wirtschaftlichkeit in Leistungserbringung und Ordnungsverhalten.

Auch in der Bedarfsplanung scheinen sich Änderungen anzubahnen. So soll den Gesundheitsministerien der Länder eine beratende Mitwirkung zugestanden werden. Hierdurch erwartet sich die Politik eine Verbesserung in sektorenübergreifenden Versorgungsfragen sowie eine flexiblere Regelung zur Festlegung von Planungsbereichen. Die Anpassung der Verhältniszahlen soll zukünftig unter Berücksichtigung der demographischen Entwick-

lung erfolgen. In unterversorgten Gebieten soll die Möglichkeit der Bildung von Strukturfonds geschaffen werden, deren Mittel dazu verwendet werden könnten, Zuschüsse zu Investitionskosten bei Neuniederlassung und Gründung von Zweitpraxen zur Verfügung zu stellen. Zur Finanzierung dieser Strukturfonds sollen von den KVen hälftig bis zu 0,1% der MGV (morbiditybedingten Gesamtvergütung) zur Verfügung gestellt werden, die andere Hälfte bliebe von den Krankenkassen zu finanzieren.

Auch die MVZs sollen neu geregelt werden. So ist etwa vorgesehen, dass MVZs nur noch von Vertragsärzten, zugelassenen Krankenhäusern sowie gemeinnützigen Trägern – nicht etwa von Kapitalgesellschaften – gegründet werden sollen, der ärztliche Leiter soll zwingend selbst im MVZ tätig sein.

Auch bei der Abgabe einer Praxis bei Beendigung der Vertragsarztstätigkeit sind Änderungen geplant. So sollen insbesondere in unterversorgten Gebieten besondere Versorgungsbedürfnisse bei der Ausschreibung durch die KVen berücksichtigt werden. Zum Abbau von Überversorgung soll die KV ein Vorkaufsrecht bei der Ausschreibung von Vertragsarztsitzen erhalten.

Unklar bei dieser Regelung ist meines Erachtens, aus welchen Geldern der KV eine solche Finanzierung erfolgen soll.

Durch Aufhebung der Residenzpflicht soll die Niederlassung erleichtert werden. Kommunale Träger (Städte und Gemeinden) sollen, nach Zustimmung durch die KV, eigene Einrichtungen zur ambulanten ärztlichen Versorgung betreiben können.

Ab dem 1.1.2013 soll der gemeinsame Bundesausschuss (GBA) die Bedarfsplanung fe-

derführend neu erarbeiten.

Dabei sollen alle Arztgruppen – also auch Labormediziner und Genetiker – einer Bedarfsplanung unterworfen werden, ein durchaus wichtiger Punkt, da gerade in diesen kleinen Arztgruppen in letzter Zeit ein durchaus hohes Honorarvolumen erwirtschaftet wurde.

Interessant ist sicherlich auch die geplante Möglichkeit, regional einen besonderen Orientierungspunktwert für besonders förderungswürdige Leistungen zu definieren.

In den Verhandlungen mit den Krankenkassen werden Veränderungen der MGV durchaus möglich sein.

Voraussetzung hierfür ist natürlich die nachvollziehbare Darstellung der sich verändernden Morbidität unter Einbeziehung demographischer Veränderungen.

Auch wenn die AKRs (Kodierrichtlinien) derzeit kein Thema darstellen, wird man meines Erachtens um eine exakte Darstellung relevanter Behandlungsdiagnosen nicht umhin kommen.

Der Gesetzgeber schreibt uns vor, dass im nächsten Jahr die MGV um 1,25% steigen soll, berücksichtigt man alleine die Grundlohnsumentensteigerung von 1,98%, erscheint dies kaum vermittelbar.

Die so generierten knappen Mittel dürfen dann aber durch Wegfall der bundeseinheitlichen Verteilungsvorgaben von den regionalen KVen wieder selbst aufgeteilt werden.

Aus dem Honorarverteilungsvertrag (HVV), der mit den Krankenkassen verhandelt werden musste, wird wieder ein Honorarverteilungsmaßstab (HVM), über den die Krankenkassen lediglich ins Benehmen zu setzen sind – ein Vetorecht der Kassen entfällt somit zukünftig.

Vom Gesetzgeber vorgeschrieben sind lediglich noch die prinzipielle Trennung von Hausarzt- und Facharztvergütung sowie die Forderung, Regelungen gegen übermäßige Ausdehnungen zu erlassen.

Regelleistungsvolumina sollen zumindest nicht mehr zwingend vorgeschrieben werden.

Wir werden sehen, wie die einzelnen Länder-KVen ihre Hausaufgaben für 2012 erledigen.

*Mit herzlichen Grüßen*



*Dr. J. Wagner*

# XGEVA® (Denosumab)

## Neue Hoffnung für Patienten mit Knochenmetastasen

*Integrierte Analyse aus drei Zulassungsstudien mit 5.700 Patienten belegt die Überlegenheit des neuen Wirkansatzes bei mehr als 50 soliden Tumoren*

Bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen verursachen Knochenmetastasen häufig schwerwiegende Komplikationen, die in ihrer Gesamtheit als SRE bezeichnet werden. Die klinischen Symptome dieser SRE zeigen sich in pathologischen Frakturen, starken Schmerzen, sowie Rückenmarkskompressionen, die auch bis zur Querschnittslähmung führen können. Oft sind Bestrahlungen, aufwändige Operationen und medikamentöse Therapien nötig.

*„SRE sind sehr häufig mit langen, mehrwöchigen Krankenhausaufenthalten und einer erhöhten Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen verbunden“,* erläuterte PD Dr. Diana Lüftner, Charité Berlin.

*„Zudem bedeuten die Knochenkomplikationen für die Betroffenen starke Schmerzen bis hin zum Mobilitätsverlust, was häufig mit erheblichen Einbußen der Lebensqualität einhergeht – sowohl für den Patienten selbst als auch für das familiäre Umfeld“,* betonte Lüftner.

Bei Patienten mit Knochenmetastasen und SRE besteht somit ein großer Bedarf für eine effektive Supportivtherapie.

### **XGEVA: Mehr Lebensqualität für Patienten – zusätzliche 8,2 Monate ohne SRE**

Seit Kurzem steht mit XGEVA® (Denosumab 120 mg q4w) ein neues Medikament zur Prävention skelettbezogener Komplikationen (SRE) bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen aufgrund solider Tumoren zur Verfügung. Die Marktzulassung von XGEVA beruht auf drei Head-to-Head-Studien der Phase 3 mit insgesamt mehr als 5.700 Patienten, in denen die Wirksamkeit von Denosumab (120 mg q4w) gegenüber Zoledronsäure hinsichtlich der Verzögerung von SRE untersucht wurde.

Eine integrierte Analyse aus den drei Zulassungsstudien belegt die Überlegenheit des neuen Wirkansatzes bei mehr als 50 soliden Tumoren. <sup>[1]</sup>

*„Im Vergleich zu Zoledronsäure konnte XGEVA das Auftreten skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren und Knochenmetastasen signifikant um median 8,2 Monate verzögern“,* erläuterte Prof. Dr. Ingo Diel, Vorsitzender der Deutschen Osteonkologischen Gesellschaft.

*„SRE traten in den Studien unter XGEVA nicht nur später, sondern insgesamt auch seltener auf: So war das Risiko eines ersten oder nachfolgenden SRE unter XGEVA um 18% im Vergleich zu Zoledronsäure verringert“,* betonte Diel.

Die Wirkung von Denosumab zeigte sich in den Studien konsistent über alle SRE-Typen und solide Tumoren hinweg.

### **Fast zwei Monate verzögerte Schmerzprogression mit XGEVA**

SRE haben für die Patienten meist erhebliche Schmerzen zur Folge. Auch hier bringt eine XGEVA-Behandlung entscheidende Vorteile, wie die integrierte Analyse zeigte:

*„Die Behandlung mit Denosumab geht im Vergleich zu Zoledronsäure mit einer verzögerten Schmerzprogression von fast zwei zusätzlichen Monaten einher“,* erklärte Dr. med. Friedrich Overkamp, Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO).

*„Für die Betroffenen, die durch die starken Schmerzen in der Regel einen gravierenden Einschnitt in die Lebensqualität erfahren, bedeutet das eine enorme Erleichterung“,* so Overkamp.

In Folge der besseren Schmerzreduktion und -palliation mussten bei einer Therapie

mit Denosumab auch weniger Patienten von geringeren Analgetika-Dosen auf starke Opiode umgestellt werden. [2]

### **Günstiges Verträglichkeitsprofil und praktische Anwendung**

Auch für den behandelnden Arzt und die Patienten hat XGEVA noch weitere Vorteile:

„Akute-Phase-Reaktionen traten unter Denosumab im Vergleich zu Zoledronsäure um 57% weniger auf“; erläuterte Overkamp.

Der Antikörper wird alle 4 Wochen in einer Dosis von 120 mg durch die subkutane Anwendung rasch und einfach verabreicht. Denosumab wird nicht über die Niere ausgeschieden, daher kann auf eine Dosisanpassung bei verminderter Nierenfunktion verzichtet werden..

Insgesamt betrachtet war die Anzahl unerwünschter sowie schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Kieferosteonekrosen (ONJ) traten insgesamt in niedriger Inzidenz (1-2% der Patienten) und mit keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen auf. Unter XGEVA wurde häufiger eine Hypokalzämie beobachtet, die aber nicht symptomatisch oder mit klinischen Folgen verbunden war. Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben waren in den Behandlungsgruppen in allen drei Studien vergleichbar.

„Denosumab wird dementsprechend als gut verträglich bewertet und bietet zudem den Vorteil einer einfacheren subkutanen Anwendung im Gegensatz zur intravenösen Gabe von Zoledronsäure“, schloss Overkamp die Bewertung ab.

### **Positive Studienergebnisse zur Prävention von Knochenmetasen mit Denosumab 120 mg**

Ergebnisse von weiteren noch laufenden Studien belegen, dass das Potential von Denosumab 120 mg im onkologischen Bereich noch lange nicht ausgeschöpft scheint. So zeigt die Phase 3-Studie „147“, dass das knochenmetastatenfreie Überleben bei Männern mit kastrationresistentem Prostatakarzinom, das sich noch nicht auf den Knochen ausgebreitet hat, um 4,2 Monate verlängert werden konnte. [3-4] Zudem ist eine Phase 3-Studie in der Rekrutierungsphase, bei der es um eine adjuvante Behandlung bei Frauen mit frühem Hochrisiko-Mammakarzinom geht.

„Wir gehen davon aus, dass dieser Wirkstoff noch einiges an Potenzial bietet“, fassten Diel und Overkamp in einem gemeinsamen Ausblick zusammen.

„Zusätzliche Studien werden die weiteren Möglichkeiten von Denosumab im onkologischen Bereich aufzeigen“, so die Experten.

#### *Quellen:*

- [1] Lipton A et al, abstract 1249P, ESMO 2010
- [2] Cleeland CS, et al. Ann Oncol 2010;21:8s (Abstract 1248P)
- [3] Amgen® Press Release 13. Dezember 2010: [www.amgen.com/media](http://www.amgen.com/media)
- [4] Präsentation Smith MR et al. Denosumab to Prolong Bone Metastasis-Free Survival in Men With Castrate-Resistant Prostate Cancer: Results of a Global Phase 3, Randomized, Double-Blind Trial. AUA 2011, Washington

# Ambulante Behandlung des malignen Aszites mit Removab® in der gynäkologisch-onkologischen Praxis

Neu: 3 Stunden-Infusion erleichtert ambulante Therapie

W. Dietz, *Gynäkologische Praxis, Salzgitter;*

M. Geberth, *Schwerpunktpraxis Gynäkologische Onkologie, Mannheim;*

C.M. Kurbacher, *Medizinisches Zentrum Friedensplatz, Bonn;*

G. Oskay-Özcelik, *Praxisklinik Krebsheilkunde für Frauen Spandau/Lichtenberg, Meoclinic/Meopraxen, Berlin*

*Der maligne Aszites ist eine häufige Komplikation bei Tumorerkrankungen im fortgeschrittenen Stadium und verursacht Beschwerden mit erheblicher Beeinträchtigung der Lebensqualität. Mit dem trifunktionalen Antikörper Removab® ist seit 2009 das erste Arzneimittel für die Behandlung des malignen Aszites bei Patienten mit EpCAM-positiven Tumoren zugelassen. Auf einem Workshop, der am 04.11.2011 unter der Leitung von Dr. Jörg Schilling in Berlin stattfand, wurden neue Daten zu Removab® vorgestellt und die Anwendung in der Praxis anhand von Fallbeispielen diskutiert.*

## **Removab® – kausale Therapie bei malignem Aszites**

Mit Removab® steht erstmals eine Therapie zur Verfügung, die gezielt die Tumorzellen im Peritonealraum und damit direkt die Ursache des malignen Aszites bekämpft. Removab® ist ein trifunktionaler Antikörper mit zwei Antigen-Bindungsstellen. Diese binden an EpCAM-positive Tumorzellen und gleichzeitig an CD3+ T-Zellen. Darüber hinaus bindet der Antikörper an Fc-Rezeptoren von akzessorischen Zellen. Die gleichzeitige Rekrutierung von unterschiedlichen Effektorzellen führt zu einer komplexen Immunantwort, die in der Zerstörung EpCAM-positiver Tumorzellen resultiert. In der Zulassungsstudie wurde bei Patienten mit malignem Aszites infolge von EpCAM-positiven Tumoren die Überlegenheit von Removab® gegenüber der alleinigen Parazentese gezeigt und ein Trend für längeres Gesamtüberleben nachgewiesen. <sup>[1]</sup>

## **Reduzierung der Infusionsdauer von 6 auf 3 Stunden erleichtert ambulante Therapie**

Unter der Leitung von Dr. Jörg Schilling fand in Berlin die Veranstaltung „Ambulante Behandlung des malignen Aszites mit Removab® in der gynäkologischen Onkologie“. Veranstalter waren Fresenius Biotech und der BNGO. Zu Beginn stellte Dr. Elisabeth Schulze (Fresenius Biotech GmbH) neue Ergebnisse zu Removab® aus einer integrierten Sicherheitsanalyse vor. <sup>[2]</sup> Aufgrund dieser Daten hat Removab® am 05. September 2011 durch die europäische Zulassungsbehörde EMA die Zulassung für eine verkürzte Infusionsdauer von 6 auf 3 Stunden erhalten. <sup>[3]</sup>

### **Vorteile der dreistündigen Infusion von Removab®:**

- weniger Belastung für den Patienten bei gleichem Verträglichkeitsprofil
- kürzerer Aufenthalt in der Klinik oder Praxis
- stärkere Flexibilität für den Therapeuten
- weniger Bindung von medizinischem Personal
- breite ambulante Anwendungsmöglichkeit

## **Intraperitoneale Applikation von Removab®**

Removab® wird als intraperitoneale Infusion mit 4 aufeinanderfolgenden Gaben verabreicht. Die Infusionsdauer beträgt mindestens 3 Stunden und erfolgt über einen intraperitonealen Katheter. Das minimale Intervall zwischen den Infusionen beträgt 2 Tage, sodass die Therapie

in der Regel nach 10 Tagen abgeschlossen ist. Die Therapie kann im Bedarfsfall auf maximal 20 Tage verlängert werden.

### Therapiemanagement und Patientenauswahl

Bedingt durch den Wirkmechanismus können infolge der Removab®-Infusion zytokinassoziierte Nebenwirkungen auftreten. In der Zulassungsstudie wurden als häufigste klinisch relevante Symptome Fieber, Übelkeit/Erbrechen und Schüttelfrost beobachtet. Weiterhin können Bauchschmerzen auftreten, die mit der Applikationsart in Zusammenhang gebracht werden.[1]

Ihre Erfahrungen aus der praktischen Anwendung von Removab® berichtete PD Dr. Gülten Oskay-Özcelik, Berlin. Die Patienten erhalten vor jeder Infusion mit Removab® routinemäßig eine Prämedikation mit Paracetamol 1.000 mg intravenös. Falls Nebenwirkungen auftreten, sind diese mit symptomatischer Medikation in der Regel gut beherrschbar und reversibel, sagte PD Dr. Oskay-Özcelik. Eine antipyretische Therapie kann z.B. mit Paracetamol erfolgen, bei Schmerzen kann Metamizol eingesetzt werden. Nach ihrer Einschätzung ist eine antiemetische Prophylaxe nicht erforderlich, zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen ist jedoch Metoclopramid gut wirksam.

Weiterhin erläuterte Dr. Oskay-Özcelik die Auswahl geeigneter Patienten für eine Removab®-Therapie (Tab. 1). Der Zustand des Patienten sollte prinzipiell eine weitere symptomatische bzw. andere (spätere) medikamentöse Therapie zulassen. Removab® sei keine Therapie für Patienten in präfinalen Zustand und mit sehr kurzer Lebenserwartung.

#### Removab®: Wer sollte therapiert werden, wer eher nicht?

| Therapie   | Keine Therapie   |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• EpCAM-positiver Tumor</li> <li>• therapierefraktärer maligner Aszites</li> <li>• symptomatischer maligner Aszites</li> <li>• Zustand erlaubt prinzipiell weitere symptomatische bzw. andere (spätere) medikamentöse Therapie</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• sehr kurze Lebenserwartung (präfinal)</li> <li>• stark reduziertes Allgemeinbefinden</li> <li>• Ileus, symptomatischer Subileus</li> <li>• akute (latente) Infektion</li> </ul> |

Tab. 1: Patientenauswahl für Removab® (nach Prof. Dr. med. Sehouli; PD Dr. med. Oskay-Özcelik)

### Fallbeispiele zur ambulanten Behandlung des malignen Aszites mit Removab®

Die praktische Anwendung von Removab® wurde anhand von ausgewählten Fallbeispielen diskutiert. Aus ihrer gynäkologisch-onkologischen Praxis berichteten Dr. Wolfgang Dietz (Salzgitter), Dr. Matthias Geberth (Mannheim) und PD Dr. Christian M. Kurbacher (Bonn).

Seine Erfahrungen mit der ambulanten Anwendung von Removab® bei einer 60-jährigen Patientin mit Mammakarzinom und Peritonealkarzinose schilderte Dr. Dietz (Tab. 2).

Laut seiner Einschätzung hat die Patientin trotz ihrer fortgeschrittenen Tumorerkrankung von der Therapie mit Removab® profitiert: „Nur 10 Tage Therapie und 16 Wochen ohne Aszites. Sogar ein Urlaub war noch möglich, das bedeutet Lebensqualität und wäre ohne Removab® nicht möglich gewesen.“ Die Nebenwirkungen waren gut behandelbar und stellten kein Problem für die Patientin dar, so Dr. Dietz. Für ihn sei die intraperitoneale Therapie, vor allem über 6 Stunden ein hoher Aufwand in der Praxis. Die verkürzte Infusionsdauer von 3 Stunden stelle hier eine Erleichterung dar.

#### **Fallbeispiel: 60-jährige Patientin mit Mammakarzinom und Peritonealkarzinose**

##### *Anamnese*

- 1991 Mammakarzinom rechts, Ablatio mammae rechts und Axilladisektion  
Chemotherapie mit 6x CMF
- 2008 Mammakarzinom links, brusterhaltende OP links und Sentinel-Node Biopsie  
Chemotherapie mit 6x FEC, Strahlentherapie
- 01/2010 Peritonealkarzinose (PC) mit Aszites  
Probeexzisionen: Metastasen (Ovar, Peritoneum)

##### *Therapieverlauf*

- 03–11/2010 Chemotherapie mit 6 x Paclitaxel und Bevacizumab
- 11/2010 Progression der PC und erneut Aszites
- 11/2010–03/2011 Capecitabin
- 03/2011 Nach Türkeiurlaub Progression der PC und erneut Aszites,  
Abdomen trommelartig aufgetrieben, Luftnot, Erbrechen  
Punktion von 6 Litern Aszites  
Keine weitere Chemotherapie, Entschluss zur Behandlung mit Removab®

##### *Behandlung mit Removab®*

#### **04/2011 Ambulante Therapie mit Removab®**

- Begleitmedikation: Ibuprofen, Ondansetron, Paracetamol  
NW: Hypotonie, Fieber (38,6°C), Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation,  
Anstieg der Leberenzyme, Hautreaktion (Papeln, Juckreiz) trat 6 Tage nach  
Therapieende auf, behandelt mit Tannolact, Dexamethason, Tavegil

##### *Verlauf Aszites nach Therapie mit Removab®*

Nach Removab®-Therapie 04/2011 insgesamt 16 Wochen ohne relevante Aszitesbildung, relatives Wohlbefinden bis zum Tod (08/2011). Im Juni 2011 war sogar noch ein Kurzurlaub an der Nordsee möglich.

### Epikrise

Ende Mai 2011 massive Pleuraergüsse bds. Stationärer Aufenthalt (10 Tage), Pleurodese. Im Juni 2011 Wohlbefinden unter Diät, keine Schmerzen, lediglich Schwäche und Sodbrennen. Aufnahme ins Hospiz auf Wunsch der Patientin und Tod am 10.08.2011.

Tab. 2: Fallbeispiel zur ambulanten Anwendung von Removab® (nach Dr. W. Dietz)

Auch Dr. Geberth betonte, dass die intraperitoneale Therapie zwar einen gewissen Aufwand erfordere, im Endeffekt jedoch im Praxisablauf gut durchgeführt werden könne. Er hatte eine 61-jährige Patientin mit Ovarialkarzinom in sehr fortgeschrittenem Stadium mit Removab® behandelt. Die Patientin hatte nach Operation 02/2006 insgesamt 3 platinbasierte und anschließend in der platinrefraktären Situation 2 weitere Chemotherapien erhalten. Obwohl Removab® hier sehr spät eingesetzt wurde, blieb die Patientin bis zum Tod im Kreis der Familie insgesamt 5 Wochen punktionsfrei.

Eine weitere Kasuistik zur ambulanten Anwendung von Removab® bei einer Patientin mit Ovarialkarzinom stellte PD Dr. Kurbacher vor. Nach Operation (01/2010) und postoperativer Chemotherapie mit 6 x TC (02-06/2010) trat 05/2011 erstmals massiver Aszites auf, gleichzeitig wurden Tumoren im Mittelbauch und kleinen Becken diagnostiziert. Die Behandlung mit Removab® erfolgte 06/2011 und resultierte im raschen Sistieren des Aszites. Als Nebenwirkung trat Fieber auf. Eine weitere Chemotherapie erfolgte mit Carboplatin/Caelyx® 07-10/2011. Bis dato ist die Patientin frei von Aszites und bei gutem Wohlbefinden. Ein sekundäres Debulking steht an.

Für Dr. Kurbacher ist Removab® eine wertvolle neue Therapieoption zur Behandlung des malignen Aszites vor allem bei gynäkologischen Tumoren. Er empfiehlt, Removab® möglichst frühzeitig in das systemische Behandlungskonzept zu integrieren. Die Therapie sei meistens problemlos ambulant durchführbar, bevorzugt als 3-Stunden-Infusion.

Abschließend zog Dr. Schilling folgendes Fazit zur ambulanten Anwendung von Removab®:

- Removab® ist eine Therapie, die ambulant gut durchführbar ist
- Der Einsatz von Removab® sollte auf keinen Fall in der last-line erfolgen und so früh wie möglich erfolgen
- Die verkürzte Infusionsdauer von 3 Stunden stellt eine Erleichterung für den Einsatz in der Praxis dar
- Es ist für die Zukunft zu wünschen, dass sich mehr Ärzte „trauen“, mit dieser neuen Therapie anzufangen



### Information zur nicht-interventionellen Studie: Ambulante Catumaxomab-Therapie (ACT)

Studienziel: Wirksamkeit und Verträglichkeit der ambulanten Therapie mit Removab® bei Patienten mit malignem Aszites

Patienten: Einschluss von 50 Patientinnen (Ovarial-, Mamma-, Zervixkarzinom)

Zentren wenden sich bei Interesse bitte an: [info@bngo.de](mailto:info@bngo.de)

### Literatur:

- [1] Heiss M.M. et al., Int J Cancer 2010;127:2209–21
- [2] Finas D. et al., Onkologie 2011; 34 (Suppl. 6):P577
- [3] Fachinformation Removab® September 2011

# PrefHer – Preference for Herceptin SC or IV Administration

Georg Heinrich, Lidia Perlova-Griff, Volkmar Müller



Dr. G. Heinrich

Trastuzumab (Herceptin®) ist ein monoklonaler Antikörper, der seit 2000 zur stadiengerechten Therapie des HER2-neu-positiven Mammakarzinoms intravenös eingesetzt wird. Die Infusionszeit der intravenösen Applikation beträgt je nach Dosis und Anwendungsintervall zwischen 15 und 90 Minuten.

In der subkutanen Darreichungsform wird die Standarddosis von 600 mg Trastuzumab (Fixdosis) plus rHUPH20 (rekombinante, humane Hyaluronidase) mit einem automatischen Injektionsgerät zum einmaligen Gebrauch über einen Zeitraum von 5 Minuten alle 3 Wochen in den anterioren Oberschenkel appliziert (Abb. 1).



Abb. 1.: Applikation von Trastuzumab s.c. mittels Single-Use-Injection Device (SID)

Die Studie ermittelt primär die Patientenpräferenz für entweder die subkutane oder intravenöse Verabreichung von Trastuzumab. Sekundär wird die Zufriedenheit des medizinischen Fachpersonals mit der subkutanen Verabreichung von Trastuzumab ermittelt sowie die Zeitersparnis durch den subkutanen Applikationsmodus. Weitere sekundäre Studienziele sind die Beurteilung von Sicherheit und Verträglichkeit, der Wirksamkeit (ereignisfreies Überleben) und der Immunogenität von Trastuzumab und humarer Hyaluronidase.

Die wichtigsten Einschlußkriterien sind (Auszug):

- *histologische bestätigtes, invasives Mammakarzinom (ICH 3+ oder ISH positiv)*
- *kein Anzeichen von Tumorresten oder einer lokal rezidivierten oder metastasierten Erkrankung*
- *Abschluss sämtlicher (neo)adjuvanter Chemotherapien*
- *simultane oder sequentielle Trastuzumabtherapie zur Chemotherapie vor Studieneinschluß möglich, doch mindestens noch 10 Gaben Herceptin ausstehend*
- *LVEF > 55% vor erster Dosis Trastuzumab*
- *Gesunde Haut an Stelle der vorgesehenen Injektion*
- *abgeschlossene erste Patientenbefragung (halbstrukturiertes, telefonisches Interview) vor Randomisierung*

Ausschlusskriterien sind die für die Gabe von Trastuzumab bekannten, u.a.:

- *schwere Ruhedyspnoe, Sauerstofftherapie*
- *schwerwiegende Begleiterkrankungen, die die geplante Trastuzumabtherapie beeinträchtigen könnten, z.B. schwere Herzerkrankungen, dokumentierte kongestive Herzinsuffizienz, hohes Risiko unkontrollierter Arrhythmien, medikationsbedürftige Angina pectoris, signifikante Herzklappenerkrankung, Hinweis auf transmuralen Infarkt im EKG, schlecht kontrollierbare Hypertonie*
- *bekannte Infektion mit HIV, Hepatitis B und C*
- *Kumulativedosen Doxorubicin > 360 mg/m<sup>2</sup> und Epirubicin > 720 mg/m<sup>2</sup>*

Der Rekrutierungszeitraum für Deutschland ist November 2011 bis März 2012. Dies stellt für die Planung (Prä-Screening und Screening geeigneter Teilnehmerinnen) besondere Anforderungen. Potentiell kann eine Patientin mit

früher Brustkrebs, die die Chemotherapie abgeschlossen hat und noch mindestens 10 (von insgesamt 18) Gaben Trastuzumab im dreiwöchentlichen Schedule erhält, an der Studie teilnehmen. Die vorherigen Trastuzumabgaben können in der lokalen Behandlungseinrichtung appliziert werden. Eine simultane Strahlentherapie ist bei Eintritt möglich.

Die Teilnehmerinnen erhalten im Studienverlauf insgesamt 8 Applikationen Trastuzumab, 4 intravenös und 4 subkutan (Abb. 2). Exploratorisch werden Faktoren, welche die Patientenpräferenz beeinflussen, ermittelt.

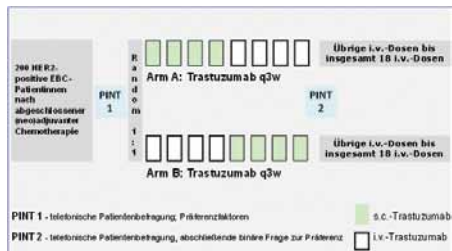


Abb. 2: PrefsHer-Studie, Studienablauf

Die prospektiv-randomisierte Studie wird weltweit in 12 Ländern in 70 Zentren durchgeführt.

Deutschland ist mit 12 Standorten vertreten:

1. Prof. Dr. V. Müller, UKE Hamburg (Leiter klinischer Prüfung)
2. D. Augustin, Klinikum Deggendorf
3. Dr. G. Doering, Onkologische SP-Praxis Bremen
4. Dr. H. Graf, Klinikum Meinigen GmbH
5. Dr. G. Heinrich, Onkologische SP-Praxis Fürstenwalde (BNGO)
6. Dr. H. Kröning, Praxis Magdeburg
7. PD Dr. S. Kümmel, Kliniken Essen Mitte, Ev. Huysens-Stiftung

8. Dr. F. Overkamp, Praxis und Tagesklinik für Internistische Onkologie und Hämatologie Recklinghausen
9. Prof. Dr. Tjong-Won Park-Simon, Med. Hochschule Hannover
10. Dr. Lidia Perlova-Griff, St-Gertrauden-Krankenhaus Berlin (BNGO)
11. PD Dr. M. Schmidt, Klinikum der J.-Gutenberg-Universität Mainz
12. Dr. C. Wolf, MVZ Ulm (BNGO)

Bitte unterstützen Sie das Projekt durch Information und Beratung der potentiellen Studienteilnehmerinnen. Interessierte Patientinnen können sich kurzfristig an die teilnehmenden Zentren in Ihrer Nähe wenden.

Weitere Informationen erhalten Sie beim LKP:

Prof. Dr. Volkmar Müller  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Klinik für Gynäkologie  
Martinistraße 52  
20246 Hamburg

E-Mail: [vmueller@uke.de](mailto:vmueller@uke.de)

# Halaven® – Eine neue Option beim metastasierten Mammakarzinom

Beim metastasierten Mammakarzinom ist der therapeutische Bedarf hoch: Zwar gibt es etablierte Zytostatikaregime, viele Patientinnen sprechen darauf aber nicht an oder erleiden nach kurzfristiger Remission einen Progress. Es gab bisher keinen Behandlungsstandard für stark vorbehandelte Frauen mit metastasiertem Brustkrebs, insbesondere nach Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin und einem Taxan.

## Eribulin: Zytostatikum mit neuem Wirkmechanismus

Die Entwicklung von Eribulin verlief in mehreren Schritten. Am Anfang stand die Isolierung von Halichondrin B aus dem pazifischen Meeresschwamm *Halichondria okadai* im Jahr 1986 und seine chemische Synthese durch Harvard-Wissenschaftler sechs Jahre später. Halichondrin B besitzt eine deutliche antitumorale Aktivität, ist aber strukturell sehr komplex. Mit Eribulin wurde 1997 durch Eisai ein synthetisches Analogon dieses Naturprodukts entwickelt, das eine einfachere, aber immer noch relativ komplexe Molekülstruktur besitzt. [1]

Bei Eribulin handelt es sich um einen nicht Taxan-basierten Inhibitor der Mikrotubuli-Dynamik. Die Substanz inhibiert die Polymerisation von Tubulin-Molekülen zu Mikrotubuli und kapselt Tubulin in nicht produktive Aggregate ab. Die fehlende Ausbildung des Spindelapparates bewirkt eine Blockade der Mitose und induziert eine Apoptose. Eribulin unterscheidet sich von den bekannten Mikrotubuli-Inhibitoren (Taxane, Vinca-Alkaloide) durch die Bindungsstelle an den Mikrotubuli und den fehlenden Effekt auf die Mikrotubuli-Verkürzung. Mögliche praktische Relevanz hat der spezielle Wirkmechanismus durch ein kalkulierbares Verträglichkeitsprofil und die Wirksamkeit von Eribulin in Taxan-resistenten Tumorzelllinien. [2]

Eine Halaven-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. [3]

## EMBRACE Studie spiegelt die klinische Realität wider [4]

Für die EMBRACE-Studie (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice vs. Eribulin) wurden weltweit 762 Patientinnen rekrutiert und randomisiert im Verhältnis 2:1 einem Arm mit Eribulin (1,23 mg/m<sup>2</sup>, 2–5 Min. i.v., Tag 1 und 8 in 3-wöchigen Zyklen) oder einer Therapie nach Wahl des Prüfcentrums (Treatment of Physician's Choice = TPC) zugeteilt (Abb. 1).



Abb. 1: (mod. nach Cortes J et al. Lancet 2011; 377: 914–236)

Hierbei konnte es sich um jegliche zugelassene Art der Monotherapie – Zytostatikum, Biological, antihormonelle Substanz – oder um eine reine Supportivtherapie handeln. Damit spiegelt das Studiendesign gut die Situation im klinischen Alltag wider, in der die behandelnden Ärzte aufgrund des Fehlens eines etablierten Behandlungsstandards eine individuelle Therapiewahl treffen müssen.

Die Teilnehmerinnen im Alter von 27 bis 85 Jahren (Durchschnittsalter ca. 55 Jahre) hatten im Median bereits vier Chemotherapieregime erhalten, darunter in jedem Fall ein Anthrazyklin und ein Taxan. Sie zeigten jedoch noch unter der derzeitigen Behandlung oder maximal sechs Monate nach Beendigung der letzten Chemotherapie eine erneute Progression.

Im Kontrollarm erhielten 96% der Patientinnen eine Chemotherapie, 4% eine antihormonelle Therapie und niemand erhielt Best Supportive Care oder biologische Therapien. Es handelte sich um ein gemischtes Patientenkollektiv: Rund zwei Drittel wiesen Östrogenrezeptor(ER)-positive, 16% HER2-überexprimierende Tumore auf. Bei etwa einem Fünftel war der Brustkrebs triple-negativ. Der Tumor war bei allen Patientinnen bereits in mindestens 2 Organe disseminiert. Die Mehrzahl hatte viszerale Metastasen.

#### Ergebnisse der EMBRACE Studie <sup>[4]</sup>

Die Studie erreichte ihr primäres Ziel und wies eine Verbesserung des Gesamtüberlebens unter Eribulin-Therapie nach: Patientinnen im TPC-Kontrollarm überlebten median 10,65 Monate, mit Eribulin behandelte Patientinnen dagegen 13,12 Monate ( $p=0,041$ ). Die 1-Jahres-Überlebensrate stieg von 43,7% im Kontrollarm auf 53,9% mit Eribulin.

Halaven zeigte auch in einer aktualisierten Analyse nach 589 Ereignissen <sup>[4]</sup> eine statistisch signifikante Verbesserung des durchschnittlichen Gesamtüberlebens im Vergleich zur Behandlung nach Wahl des Arztes (TPC – Treatment of Physician's Choice): 13,2 Monate im Vergleich zu 10,5 Monaten (nominaler  $p=0,014$ ), sie lebten also 2,7 Monate länger (Abb. 2).

Mit dem Einsatz von Eribulin konnte erstmals in dieser speziellen Situation bei stark vorbehandelten Patientinnen ein signifikanter Überlebensvorteil gezeigt werden.

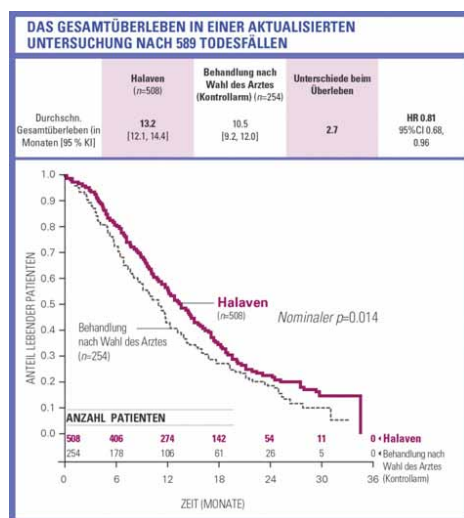


Abb. 2 (mod. nach Cortes J et al. Lancet 2011; 377: 914–236)



Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 54,5 % bei den Halaven-Patienten im Vergleich zu 42,8% bei den TPC-Patienten.

Auch bei den sekundären Endpunkten war Eribulin tendenziell bis signifikant überlegen: Das progressionsfreie Überleben war sowohl in der Beurteilung durch den Prüfarzt als auch durch den unabhängigen Begutachter länger unter Eribulin (3,6 bzw. 3,7 Monate vs. 2,2 Monate). Im Vergleich zur Beurteilung durch den unabhängigen Begutachter erreichte nur die behandlungsentscheidende Beurteilung durch den Prüfarzt statistische Signifikanz ( $p=0,002$ ). Dies ist unter anderem auf die ca. doppelt so vielen zensierten Fälle bei unabhängiger Begutachtung zurückzuführen. Die Gesamtansprechrquote konnte durch Eribulin etwa verdreifacht werden (12,2 vs. 4,7%;  $p=0,002$ ); die klinische Benefitrate stieg von 16,8% im Kontrollarm auf 22,6% mit Eribulin.

### Verträglichkeitsprofil

Eribulin zeigte ein kalkulierbares und überschaubares Verträglichkeitsprofil: Die Rate schwerer Nebenwirkungen (Grad 3/4) lag in beiden Untersuchungsgruppen bei jeweils ca. 25%. In Bezug auf Therapieabbrüche, Dosisreduktionen oder -verzögerungen gab es keine Unterschiede zwischen beiden Studienarmen. Details zu den am häufigsten angegebenen unerwünschten Ereignissen finden sich in der unten stehenden Tabelle (Abb. 3).

| HÄUFIGSTE UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE IM ERIBULIN-ARM  |            |        |        |
|--|------------|--------|--------|
| Art des Ereignisses  | Alle Grade | Grad 3 | Grad 4 |
| Asthenie/Fatigue   | 54 %       | 8 %    | 1 %    |
| Neutropenie <sup>a</sup>   | 52 %       | 21 %   | 24 %   |
| a) Febrile Neutropenie: 5 %. Studienabbruch wegen hämatologischer unerwünschter Ereignisse < 1 % |            |        |        |
| Alopezie   | 45 %       | 0      | 0      |
| Übelkeit   | 35 %       | 1 %    | 0      |
| Periphere Neuropathie <sup>b</sup>   | 35 %       | 8 %    | < 2 %  |
| b) Studienabbruch wegen peripherer Neuropathie = 5 %   |            |        |        |

Abb. 3: (mod. nach Cortes J et al. *Lancet* 2011; 377: 914–236)

#### Quellen:

- [1] Ledford H. *Nature* 2010; 468: 608–609.
- [2] Jordan MA et al. *Current Cancer Drug Targets* 2007; 7: 730-742.
- [3] Fachinformation Halaven, Stand März 2011.
- [4] Cortes J et al. *Lancet* 2011; 377: 914–236.

# Das Kreuz mit dem Kreuz

Der Begriff „*aut idem*“ (latein) bedeutet „*oder ein Gleiches*“. Ein Arzt erlaubt dem Apotheker durch das Anbringen der Wörter „*aut idem*“ auf einem Rezept, ein anderes als das namentlich verordnete Arzneimittel abzugeben. In § 129 Abs. 1 SGB V wurde die Möglichkeiten der Substitution durch den Apotheker erweitert, um erhoffte Einsparungen im Arzneimittelbereich zu realisieren.

Für Mediziner und Apotheker ist diese Ausweitung problematisch. Mancher Arzt muss sich entscheiden, ob er das *aut idem*-Kreuz setzt und damit sein Budget belastet beziehungsweise finanzielle Regresse befürchten muss; unterlässt er dieses, trägt er das Haftungsrisiko bei eingetretenen Schäden. Lässt der Arzt die Substitution zu, verlagert sich das Diskussionspotential in die Apotheke und führt dort zu unzufriedenen Kunden beziehungsweise zu einem unerlaubten Austausch und damit die Gefahr einer Retaxierung.

Auch Patienten leiden unter dem Austausch: Inzwischen konnte nachgewiesen werden, dass häufiges Präparatewechseln Patienten verunsichern, welche dauerhaft Präparate einnehmen – hier liegen Nachweise einer erheblichen Gefährdung der Compliance und des Therapieerfolges vor (Studie im Health, vorgestellt am 10.02.2010 im Bundesgesundheitsministerium, [www.BAH-Bonn.de](http://www.BAH-Bonn.de)). Nach einer Untersuchung „*Medizinische Probleme und Risiken bei der rabattvertragsgerechten Umstellung von Medikationen in Deutschland*“ (Pruszydlo et al, DMW 2008; 133: 1423 -1428) kann es in nicht zu vernachlässigendem Maße bei der Substitution zu medizinisch relevanten Unterschieden kommen, die insbesondere multimorbide Patienten verwirren, belasten oder im schlimmsten Fall gefährden können. Therapietreue durch den Patienten und Therapiekontrolle durch den Arzt sind unverzichtbare Voraussetzungen des Therapieerfolges. Nach der Rechtsprechung des LSG Berlin-Brandenburg vom 28.10.2009 – L 7 KA 131/06 muss ein Präparatewechsel dem Patienten zuzumuten sein. Dabei ist zu prüfen, ob bestimmte Nebenwirkungen und pharmakodynamische und -kinetische Eigenschaften einer vergleichbaren Substanz oder sonstige individuelle Behandlungsumstände einen Austausch ausschließen.

## Das Verwirrspiel mit dem *aut idem*-Kreuz

Ursprünglich diente der Rezeptzusatz dazu, die rasche Versorgung eines Patienten mit Medikamenten sicher zu stellen, auch wenn die Apotheke das im Rezept namentlich genannte Medikament nicht vorrätig hatte. Der Zusatz „*aut idem*“ hat es den Apothekern gestattet, den Patienten an Stelle des genannten ein anderes wirkstoffgleiches Medikament auszuhändigen.

Seither hat der Apotheker bei der Substitution für GKV-Versicherte ein Arzneimittel auszuwählen mit

- *identischem Wirkstoff*
- *gleicher Wirkstärke*
- *gleicher Packungsgröße*
- *gleicher oder austauschbarer Darreichungsform*
- *gleichem Indikationsbereich.*



RA J. Hohmann

Durch das Arzneimittelausgaben-Begrenzungsgesetzes (AABG) vom 23.02.2002 wurde ein Paradigmenwechsel eingeleitet. Musste der Arzt bislang die Substitution durch die Apotheke grundsätzlich gestatten, so muss er dieses seit 2002 durch Ankreuzen des *aut idem*-Kästchens ausdrücklich ausschließen. Diese Befugnis der Apotheke wurde mit Inkrafttreten des GKV-WSG zum 01.04.2004 sogar in eine Pflicht umgewandelt.

Aufgrund des GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetzes vom 01.04.2007 haben bei der *aut idem*-Substitution rabattierte Produkte Vorrang. Die Apotheke muss ein Präparat grundsätzlich durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel austauschen, für das ein Rabattvertrag (nach § 130a Absatz 8 SGB V) zwischen den Kostenträgern und dem pharmazeutischen Unternehmen besteht. Gibt es für ein Präparat keinen Rabattvertrag, so ist das verordnete oder eines der drei preisgünstigeren Arzneimittel abzugeben.

Dabei gelten grundsätzlich Salze, Ester, Ether, Isomere, Mischungen von Isomeren, Komplexe oder Derivate eines Wirkstoffs als derselbe Wirkstoff. Die austauschbaren Darreichungsformen bestimmt der GB-A in den Arzneimittelrichtlinien.

Im Rahmen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) zum 01.01.2011 wurde die Packungsgrößenverordnung zur Erleichterung der Substitution hinsichtlich der Versorgungszeiträume verändert. Ab 2013 werden Packungen für eine Behandlungsdauer

bis 10 Tage als N<sub>1</sub>,

bis 30 Tage als N<sub>2</sub>,

bis 100 Tage als N<sub>3</sub>

klassifiziert. N<sub>1</sub>-Packungen dürfen bis zu 20% größer oder kleiner sein als für den Behandlungszeitraum notwendig (zwischen 16 und 24 Tabletten). N<sub>2</sub> darf um 10 Prozent abweichen (zwischen 45 und 55 Tabletten), bei N<sub>3</sub> ist nur eine Abweichung nach unten um bis zu 5% (zwischen 95 und 100 Tabletten) erlaubt. 2011 gibt es eine Mischung aus beiden, die Messzahlen bleiben noch erhalten, gleichzeitig gelten aber die Spannen für Über- oder Unterschreitung der Messzahl.

Ab dem 01.01.2011 reicht es zudem aus, wenn das Arzneimittel nur einem Indikationsbereich identisch zugelassen ist. Letzteres kann dazu führen, dass Patienten in der Apotheke ein Arzneimittel bekommen, in dessen Packungsbeilage ihre Krankheit nicht erwähnt wird. Dieses verwirrt nicht nur die Patienten, sondern kann auch zu einer Störung des Arzt-Patienten-Verhältnisses führen. Nach dem Lesen der Packungsbeilage muss der Patient davon ausgehen, dass ein Arzt ihm ein Arzneimittel verschrieben hat, das bei seiner Krankheit nicht angewendet werden kann bzw. könnten in der Packungsbeilage die Angaben zur Einnahme und der Dosierung für ein anderes Krankheitsbild verfasst sein, was das Risiko einer Fehldosierung durch den Patienten erhöht. Um das Chaos perfekt zu machen, können Versicherte ab dem 01.01.2011 gegen Kostenerstattung in der Apotheke ein anderes Präparat erhalten.

#### **Gleicher Indikationsbereich**

Die neue Rechtslage führt letztlich dazu, dass Patienten mit Arzneimitteln versorgt werden können, die für die Behandlung ihrer Krankheit nicht zugelassen sind. In diesen Fällen bekommen

die Patienten eine Packungsbeilage, die weder ihre konkrete Erkrankung auflistet, noch für sie wichtige Anwendungshinweise (z.B. Dosierungsschema, etwaige Interaktionspotentiale, Kontraindikationen) aufführt. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erfolgt jedoch nicht für einen Indikationsbereich, sondern nur für die – engeren – Indikationsgebiete; nur insoweit sind Wirksamkeit und Unbedenklichkeit geprüft und von der zuständigen Bundesoberbehörde im Zulassungsbescheid akzeptiert worden (vgl. §§ 11a Abs. 1 Satz 2 Nr. 4 lit. a, 22 Abs. 1 Nr. 6 AMG).

Der Gesetzgeber hält eine Anwendung außerhalb des Zulassungsbereiches für unbedenklich, da bei wirkstoffgleichen Medikamenten die Anwendung in allen Anwendungsgebieten des am breitesten zugelassenen Arzneimittels dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft entspräche. Es würde ein medizinisch anerkannter Off-Label-Use vorliegen, wenn das Medikament denselben Wirkstoff wie in dem betreffenden Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel habe. Die Zulassung des wirkstoffgleichen Medikamentes würde durch die Referenz auf die Unterlagen des Originalpräparates erlangt, wodurch die gleiche Wirksamkeit und Vergleichbarkeit in allen Anwendungsgebieten des Originals sichergestellt sei.

Diese weitreichende Auslegung ist indes nicht haltbar. Eine solche ausufernde Substitution verlagert das Haftungsrisiko auf Ärzte und Apotheker, denn die Herstellerhaftung greift nur bei einem „bestimmungsgemäßen Gebrauch“ des Medikamentes. Ärzte und Apotheker müssten, um dem Haftungsrisiko zu entgehen, den Austausch von Arzneimitteln grundsätzlich untersagen oder ablehnen. Dabei drohen Ihnen andererseits finanzielle Sanktionen. Die Grundregel beim Off-Label-Use ist, dass der Einsatz eines Medikamentes außerhalb seines Zulassungsbereiches nur in Einzelfällen als Ausnahme anerkannt ist.

Letztlich führt die Neuregelung das gesamte System der Arzneimittelzulassung ad absurdum, welches nach Abwägung des Kosten-Nutzen-Risikoverhältnisses die Zulassung eines Arzneimittels nur für ein bestimmtes Anwendungsgebiet beziehungsweise eine bestimmte Indikation erteilt. Wird eine Anwendung außerhalb der Zulassung nunmehr als unbedenklich angesehen, kann im Prinzip der gesamte Bereich der Arzneimittelzulassung auch eingespart werden. Beim Arzt und Apotheker führt dies zu Pflichten, die ihnen weder rechtlich zuzuordnen noch praktisch zu erfüllen sind.

### **Benötigt der Apotheker die Diagnose?**

So hat das OLG Hamburg mit Urteil vom 02.02.2009 festgestellt, dass der Apotheker sich im Substitutionsfall Sicherheit darüber zu verschaffen hat, dass das ausgewählte Arzneimittel für die der Verschreibung zu Grunde liegende Indikation zugelassen ist, um einen unter dem Aspekt der Verkehrsfähigkeit des Arzneimittels unzulässigen Off-Label-Use zu verhindern. Indes ist dem Apotheker aber die Diagnose und Indikation nicht bekannt. Er kann also den verordnenden Arzt anrufen, um Rücksprache zu halten, dieser darf sich jedoch aufgrund der strafrechtlich sanktionierten Schweigepflicht nicht dazu äußern.

Zudem könnte der Arzt schadensersatzpflichtig werden, wenn das verordnete Arzneimittel durch eines ersetzt würde, welches nicht für die konkrete Indikation zugelassen ist und beim

Patienten Schäden verursacht. Aufgrund der nunmehr geltenden weiten Handhabung müsste der Arzt im Prinzip bei der Verordnung alle wirkstoffgleichen Arzneimittel und deren Zulassungsumfang prüfen und von vorne herein die Substitution durch *aut idem*-Kreuz ausschließen.

Der Apotheker kennt die Indikation nicht, sodass im Prinzip nur dann eine Verpflichtung im Rahmen der *aut idem*-Regelung des § 129 Absatz 1 SBG V zur Substitution bestehen dürfte, wenn das abgegebene Medikament in allen Anwendungsgebieten des verordneten Ausgangspräparates arzneimittelrechtlich zugelassen ist. Insoweit besteht ein Widerspruch der bisherigen Rahmenbedingungen zur neuen Gesetzeslage.

### Vorgehen bei pharmazeutischen Bedenken/haftungsrechtliche Risiken

Wird ein Rabattarzneimittel wegen pharmazeutischer Bedenken (§ 17 Abs. 5 ApoBO) nicht abgegeben, dann muss der Apotheker auf das Rezept das Sonderzeichen 2567024 (wie bei Nichtlieferfähigkeit und Notdienstregelung) aufdrucken und den Grund der Bedenken erläutern. Pharmazeutische Bedenken können angezeigt sein bei

- *problematischen Arzneistoffen,*
- *problematischen Applikationsformen bzw. Applikationssystemen,*
- *Non-Compliance,*
- *problematischen (lebensbedrohlichen) Erkrankungen,*
- *problematischen Patientengruppen,*
- *problematischen Hilfs- und Zusatzstoffen. (Uhl in DAZ Nr. 37, S. 64 vom 11.09.2008).*

Die Abgabe des verordneten Arzneimittels – statt eines (auch: anderen) rabattierten – muss auf dem Verordnungsblatt durch Aufbringen der Sonder-PZN 2567024 und einer stichwortartigen Begründung für die Nichtabgabe des rabattierten Arzneimittels vermerkt werden.

### Wer haftet?

Fraglich ist, wer für Probleme in Folge einer Substitution die Haftung übernimmt. Im Prinzip haftet derjenige, der verklagt wird – schon eine Teilverantwortung reicht aus. Daher könnten sowohl Ärzte als auch Apotheker und pharmazeutische Unternehmen in die Pflicht genommen werden. Bei den Ärzten ist die Wahrscheinlichkeit einer Klage jedoch am höchsten, denn sie haben einen Dienstleistungsvertrag mit dem Patienten geschlossen. Zudem ist nur der Arzt wirklich in der Lage, im Bereich der *aut idem*-Regelung das Wohl des Patienten zu beurteilen. Er kennt die Befindlichkeiten seiner Patienten am besten und weiß, ob ein Austausch ein Risiko birgt.

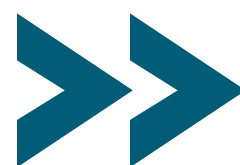
Fehlende oder mangelhafte Therapiekontrolle ist ein Behandlungsfehler. Die Sorgfaltspflichten des Apothekers ersetzen nicht die Sorgfaltspflichten des Arztes. Stellt der Arzt fest, dass trotz guter Compliance der Therapieerfolg ausgeblieben ist bzw. vermeidbare Arzneimittelrisiken aufgetreten sind, kann er sich aus der Haftungsfalle nur befreien, wenn er die *aut idem*-Regelung auf dem Kassenrezept ausgeschlossen hat. Selbst wenn der Arzt das zivilrechtliche Haftungsrisiko gering schätzt, muss er immer auch an sein strafrechtliches Risiko denken: Eine fahrlässige Körperverletzung (§ 229 StGB) bleibt nicht straffrei. Eine Verteidigung mit dem Hinweis, dass das Wirtschaftlichkeitsgebot und die Regressgefahr Anlass für die Unterschrei-

tung des Standards gewesen sei, wird nicht akzeptiert. Die divergierende Risikosituation des Vertragsarztes lässt sich entscheidend minimieren, wenn er *aut idem* ausschließt.

Aus haftungsrechtlicher Sicht sollte eine Substitution nur dann zugelassen werden, wenn der Arzt sicher weiß, dass alle Arzneimittel, die zur Substitution in Frage kommen, in gleicher Weise zur Behandlung des Patienten geeignet sind. Zusätzlich sollte eine Aufklärung des Patienten über die Zulassung der Substitution erfolgen.

Durch die Aufklärung soll der Patient eine eigenständige freie Entscheidung für oder gegen die Therapie treffen, sie muss daher die Risiken und Nebenwirkungen der Therapie umfassen. Ärzte haben sicherzustellen, dass eine Substitution keine nachteiligen Folgen für den Patienten haben kann, andernfalls ist *aut idem* auszuschließen. Das setzt allerdings voraus, dass der Arzt bei Zulassen von *aut idem* im Rahmen von bestehenden Rabattverträgen nach § 130a Abs. 8 SGB V über die möglichen Substitutionsalternativen ausreichend informiert ist, was aber oft nicht der Fall ist. Zur Therapieverantwortung des Vertragsarztes gehört die Therapiekontrolle.

Kanzlei für Medizinrecht  
RA Jörg Hohmann  
Paul-Neumann-Platz 5  
22765 Hamburg  
[www.gesundheitsrecht.com](http://www.gesundheitsrecht.com)



# Vorstand und Kontaktmöglichkeiten

## Dr. Hans-Joachim Hindenburg

*Vorsitzender*

[hj.hindenburg@bngo.de](mailto:hj.hindenburg@bngo.de)

Pichelsdorfer Straße 105

13595 Berlin

Tel. (0 30) 3 31 40 54

Fax (0 30) 35 10 35 49

## Dr. Jörg Schilling

*Stellvertretender Vorsitzender*

[j.schilling@bngo.de](mailto:j.schilling@bngo.de)

Wönnichstraße 64/66

10317 Berlin

Tel. (0 30) 51 06 46 44

Fax (0 30) 51 06 46 45

## Dr. Georg Heinrich

*Schriftführer*

[g.heinrich@bngo.de](mailto:g.heinrich@bngo.de)

Domgasse 1

15517 Fürstenwalde

Tel. (0 33 61) 34 32 07

Fax (0 33 61) 3 34 41

## Dr. Joachim Wagner

*Vorstandsmitglied*

[j.wagner@bngo.de](mailto:j.wagner@bngo.de)

Bismarckstraße 9

66333 Völklingen

Tel. (0 68 98) 2 79 11

Fax (0 68 98) 2 23 97

## Dr. Martin Ruhnke

*Vorstandsmitglied*

[m.ruhnke@bngo.de](mailto:m.ruhnke@bngo.de)

Bergmannstraße 5

10961 Berlin

Tel. (0 30) 7 82 40 61

Fax (0 30) 78 71 62 80

## Dr. Elke Wierick

*Schatzmeisterin*

[e.wierick@bngo.de](mailto:e.wierick@bngo.de)

Auf dem Gut 5

02999 Lohsa, OT Weißkollm

Tel. (03 57 24) 5 08 03

Fax (03 57 24) 5 42 22

# IMPRESSUM

**Herausgeber:**

Berufsverband Niedergelassener Gynäkologischer  
Onkologen in Deutschland e.V.  
August-Borsig-Ring 37  
D-15566 Schöneiche b. Berlin  
Tel.: (0 30) 64 38 72 94  
Fax: (0 30) 64 38 72 95  
E-Mail: [info@bngo.de](mailto:info@bngo.de)

**Vereinsregister:**

Der Berufsverband Niedergelassener Gynäko-  
logischer Onkologen in Deutschland e.V. ist  
eingetragen beim Vereinsregister Amtsgericht  
Charlottenburg, VR 225 70 Nz.

**Verantwortlich i.S.d. § 10 Abs. 3 MDStV:**

Herr Dr. Hans-Joachim Hindenburg  
Vorsitzender des Vorstands

**Umsetzung:**

cortona | agentur für healthcare marketing  
Bahnhofstrasse 29  
D-69469 Weinheim  
Tel.: (0 62 01) 60 20 9-0  
Fax: (0 62 01) 60 20 9-19  
[www.cortona-medica.de](http://www.cortona-medica.de)

**Bildquelle**

Coverbild: [www.istockphoto.com](http://www.istockphoto.com)

