

Versorgungsengpässe mit Arzneimitteln in deutschen Krankenhäusern

KIM GREEN,
TORSTEN HOPPE-TICHY,
RUDOLF BERNARD

Kim Green ist Fachapotheker für Klinische Pharmazie, Abt. Klinische Pharmazie, Arzneimittelinformation am Universitätsklinikum Heidelberg

Dr. Torsten Hoppe-Tichy ist Chefapotheker und Fachapotheker für Klinische Pharmazie und Pharmazeutische Analytik am Universitätsklinikum Heidelberg

Rudolf Bernard ist Chefapotheker am Klinikum Rechts der Isar und 2. Vizepräsident des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker e.V., Berlin

In deutschen Krankenhäusern kommt es in den letzten Jahren zu immer mehr Lieferengpässen bei Arzneimitteln. Um eine sichere und effektive Arzneimitteltherapie zu gewährleisten sind strukturierte und wirkungsvolle Vorgehensweisen unabdingbar. Doch erschweren Faktoren wie fehlende Transparenz diesen Umgang und führen zu Versorgungsengpässen – Patienten kommen zu Schaden. Forderungen zu Änderungen werden allerdings bisher, wenn überhaupt, nur zögerlich angenommen. Der Beitrag zeigt die Ursachen für Lieferengpässe und mögliche Ansätze um diesen vorzubeugen auf.

1302 Lieferengpässe in 2466 Tagen (Erhebungszeitraum 1.7.2011 bis 1.4.2018). So sieht die Realität in deutschen Krankenhausapotheken aus. Man kann es leider nicht anders sagen: die Bearbeitung von Lieferproblemen bei Arzneistoffen ist in der täglichen Routine angelangt und bindet erhebliche Personalkapazitäten, die an anderer Stelle fehlen. Lieferengpass bedeutet hier, dass ein bestimmtes Präparat nicht unmittelbar und/oder nicht in der angeforderten Menge lieferbar ist. Über die zunehmende Anzahl von Lieferproblemen und Produktionseinstellungen gibt es bereits seit 2005 dokumentierte und veröffentlichte Daten.^{1,2} Dadurch kommt es immer häufiger zu Veränderungen einer Pharmakotherapie, die klinisch nicht indiziert und in einigen Fällen nicht gleichwertig ist. In der internationalen Literatur liegen mittlerweile Daten vor, die zeigen, dass bspw. onkologische Patienten, deren Therapie aufgrund von Lieferengpässen geändert werden musste ein schlechteres Outcome haben,^{3,4} so dass mit Fug und Recht behauptet werden

kann, dass Lieferengpässe die Patientensicherheit gefährden.

Ursachenforschung

Wie aber kommt es zu diesen Schwierigkeiten? Der genaue Grund für den Lieferausfall ist in vielen Fällen unbekannt oder diffus („Produktionsprobleme“).

- 1 Deutschmann W. Lieferengpässe, Produktionseinstellungen und Importe. Eine logistische und pharmazeutisch-pharmakologische Herausforderung – Teil I: Lieferengpässe. Krankenhauspharmazie. 2005(26):14-9.
- 2 Deutschmann W. Lieferengpässe, Produktionseinstellungen und Importe. Eine logistische und pharmazeutisch-pharmakologische Herausforderung – Teil II: Produktionseinstellungen und Importe. Krankenhauspharmazie. 2005(26):54-7.
- 3 Gross AE, Johannes RS, Gupta V, Tabak YP, Srinivasan A, Bleasdale SC. The Effect of a Piperacillin/Tazobactam Shortage on Antimicrobial Prescribing and Clostridium difficile Risk in 88 US Medical Centers. Clin Infect Dis. 2017;65(4):613-8.
- 4 Metzger ML, Billett A, Link MP. The impact of drug shortages on children with cancer—the example of mechlorethamine. N Engl J Med. 2012;367(26):2461-3.

Man kann jedoch davon ausgehen, dass die Ursachen vielfältig und oft auch multifaktoriell sind.⁵ So kann die Konzentrierung auf wenige Arzneimittel- und Rohstofflieferanten, die Auslagerung der Herstellung in Niedriglohnländer problematisch sein, da diese weder die nötige Infrastruktur noch ein Konzept für die Vorgehensweise bei Qualitätsproblemen haben und trotz der weltweit gültigen Produktionsstandards (Good Manufacturing Practice (GMP), Good Laboratory Practice (GLP) und Good Clinical Practice (GCP)) oft Unregelmäßigkeiten festgestellt werden. Doch diese Problematik ist nicht auf Niedriglohn- oder Schwellenländer begrenzt, wie am Beispiel von BenVue Laboratories, USA, deutlich wird: dort wurde während einer FDA-Kontrolle festgestellt, dass elementare Qualitäts- und Sicherheitsstandards nicht eingehalten wurden. Die Schließung des Werkes hatte einen enormen Einfluss auf den globalen Arzneimittelmarkt, da in der oben genannten Produktionsstätte vor allem sterile Lösungen für die Zubereitung von Arzneimitteln produziert werden. Da diese oft dem Präparat beiliegen, konnten und durften viele Arzneimittel nicht mehr in den Verkehr gebracht werden.

Lieferausfälle durch Preispolitik im weitesten Sinne sind noch ärgerlicher, da hier klar kommerzielle Interessen über die Patientenversorgung gestellt werden. Beispiele sind die schmale und oft unzureichende Vorratshaltung auf Seiten der Pharmazeutischen Industrie. So können auch kleine Verzögerungen im Produktionsablauf dazu führen, dass Apotheken nicht mehr beliefert werden können, diese versuchen dann das benötigte Arzneimittel vom Mitbewerber zu beziehen. Folgende Marktverschiebungen können auch bei diesem einen Engpass provozieren.

Marktrücknahmen altbewährter, regelhaft verordneter, aber nicht umsatzstarker Arzneimittel führen zu teils unnötigen und nicht gleichwertigen Umstellungen bei Patienten. Im vergangenen Jahr hat der einzige Hersteller eines Antidepressivums mit dem Wirkstoff Nortriptylin ohne Vorwarnung die Auslieferung eingestellt. Innerhalb derselben Wirkstoffklasse gibt es zwar andere verfügbare Präparate, dennoch ist das Wirkprofil von Nortriptylin mit diesen nicht vergleichbar. Nortriptylin macht Patienten deutlich weniger müde und es erhöht nicht im gleichen Maße das Sturzrisiko

bei betagten Patienten. Im Jahr 2016 gab es insgesamt 2,6 Millionen verordnete Tagesdosen (DDD – daily defined doses).⁶ Die Patienten, welche mit diesem Wirkstoff behandelt werden, müssen ambulant oder stationär umgestellt werden oder einen sehr aufwändigen Genehmigungs- und Beschaffungsprozess durchlaufen, damit das Arzneimittel unter den Vorgaben des Arzneimittelgesetzes (AMG) importiert werden kann. Der Import ist aber auch nur möglich, weil das Präparat vom gleichen Hersteller (bis dato) weiterhin im Ausland vertrieben wird.

Im Jahr 2013 wurde von einem anderen Hersteller die Zulassung für Alemtuzumab zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie und zur Vorbereitung zur Blutstammzelltransplantation zurückgenommen um das Arzneimittel mit einem neuen Namen, einer anderen Stärke und einem wesentlich höheren Preis zur Behandlung der Multiplen Sklerose wieder auf den Markt zu bringen. Warum die Behörden nicht auf eine Zulassungserweiterung bestanden haben, ist nicht bekannt.

Weitere Gründe für Lieferengpässe sind offensichtlich auch dem durch Ausschreibungen erzeugten Marktdruck geschuldet. So bewerben sich pharmazeutische Unternehmen bei diesen Ausschreibungen, beispielsweise um einen Rabattvertrag, beginnen mit der Produktion aber erst nachdem sie den Zuschlag bekommen haben. Dies hat in der Vergangenheit zum Beispiel bei Grippeimpfstoffen dazu geführt, dass Impfungen erst deutlich verspätet durchgeführt werden können.

Folgen von Lieferausfällen

„Rifampicin-Saft ist bis Kalenderwoche 26 nicht lieferbar“. Diesen und ähnliche Sätze bekommt man nur sehr ungern aus dem Einkauf mitgeteilt. Eine weitergehende Vorwarnung bekommt man in der Regel nicht. Aber es kommt leider genauso immer wieder vor. Jetzt müssen die Mechanismen greifen, die viele Krankenhausapotheken bereits als Standardarbeitsanweisungen in ihr Qualitätsmanagementsystem übernehmen mussten.⁷ Nachdem eine Dringlichkeits- und Verbrauchsanalyse durchgeführt wurden und das weitere Vorgehen mit den ärztlichen

Kollegen abgestimmt wurde, muss entweder die Alternative beschafft werden oder der Restbestand kontingentiert werden. Alternative bedeutet in der Regel, dass das Arzneimittel im Rahmen des §73 (3) AMG importiert oder im Rahmen der Apothekenbetriebsordnung als Rezeptur oder Defektur hergestellt werden muss. Wenn auf Fertigarzneimittel zurückgegriffen werden kann, kommt es vor, dass es bei der Alternative keine Zulassung in der nötigen Indikation gibt und die Ärzte zum Off-Label-Einsatz gezwungen sind. Die Priorisierung im Rahmen der Kontingentierung ist nur durch offene und direkte Kommunikation zwischen Ärzten

Weitere Gründe für Lieferengpässe sind offensichtlich auch dem durch Ausschreibungen erzeugten Marktdruck geschuldet.

und Apothekern möglich und erfordert die Klärung jeder einzelnen Anforderung. Hinzu kommt auf ärztlicher Seite der zusätzliche Bedarf an Aufklärung des Patienten. Es ist mit Sicherheit nicht einfach einer an Brustkrebs erkrankten Frau zu sagen, dass sie ab sofort ein Arzneimittel bekommt, von dem zu erwarten ist, dass Nebenwirkungen deutlich häufiger und stärker auftreten, einem Leukämiepatienten klar zu machen, dass die Vorbereitung auf eine Blutstammzelltransplantation verschoben werden muss oder den Eltern eines herzkranken Kindes mitzuteilen, dass die Tropfen, die den Herzrhythmus verbessert und normalisiert haben doch wieder umgestellt werden müssen. Bei allen Diskussionen um Aufwand und Kosten wird hier deutlich, dass auch die emotionalen Belastungen für die Patienten erheblich sein können. Diese Auswirkungen von Lieferengpässen sind jedoch nur schwer messbar.

5 Heiskanen K, Ahonen R, Kanerva R, Karttunen P, Timonen J. The reasons behind medicine shortages from the perspective of pharmaceutical companies and pharmaceutical wholesalers in Finland. PLoS One. 2017;12(6):e0179479.

6 Arzneiverordnungs-Report 2017. Heidelberg: Schwabe, Paffrath, Ludwig, Klauber; 2017.

7 Green KF H-TT. Umgang mit Arzneimittel-lieferengpässen. Krankenhauspharmazie. 2013;34(2):88-91.

Krankenhausapotheker versuchen mit den Ihnen zur Verfügung stehenden Mitteln, die Versorgung so lange wie möglich aufrecht zu erhalten. In erster Linie ist dies durch die Anpassung von Lagerbeständen der Fall. Der Gedanke ist simpel: wenn die Krankenhausapotheke den Arzneimittelvorrat vergrößert, übersteht das Krankenhaus vielleicht mögliche Lieferengpässe. Je nach Präparat ist das mit einer enormen Erhöhung des Lagerwertes und damit einer Bindung verfügbarer finanzieller Mittel verbunden. In diesem Falle übernehmen Krankenhäuser, die den Großteil ihrer Finanzmittel aus dem System der gesetzlichen und privaten Krankenversicherung oder aus Steuergeldern erhalten, das finanzielle Risiko für die Lagerung der Arzneimittel von der Pharmazeutischen Industrie. Dieser Zustand ist sehr irritierend, zumal der Paragraph 52b AMG die Bereitstellung von Arzneimitteln durch die pharmazeutischen Unternehmen regelt. Doch bei genauerem Hinsehen ist lediglich eine „bedarfsgerechte und kontinuierliche Belieferung vollversorgender Arzneimittelgroßhandlungen“ vorgeschrieben. Die Versorgung von Krankenhäusern wird nicht erwähnt. Da 95 Prozent aller Arzneimittelbestellungen durch Krankenhausapotheken direkt beim Hersteller getätigt werden, ist der Hersteller somit gar nicht verpflichtet, den entsprechenden Vorrat zur Versorgung der Krankenhausapotheken zu halten. Trotz aller Bemühungen ist es somit unbedingt notwendig, dass der Gesetzgeber Maßnahmen beschließt, welche Lieferengpässe reduzieren und ein planbares Vorgehen ermöglichen.

Stand der Dinge

Aufgrund großer Anstrengungen verschiedener medizinischer und pharmazeutischer Fachgesellschaften bekam die Thematik eine mediale Plattform, so dass die Politik sich genötigt sah, im Rahmen des sog. Pharmadialogs u.a. auch die Nichtlieferbarkeit von Arzneimitteln zu thematisieren. Um Lieferengpässen von Arzneimitteln entgegenzuwirken, wurde dabei beschlossen, eine Liste besonders versorgungsrelevanter, engpassgefährdeter Arzneimittel zu erarbeiten. Ein „Jour Fixe“ unter Beteiligung der Bundesoberbehörden, der Fachkreise und der Verbände der pharmazeutischen Unternehmen soll zudem regelmäßig die Versorgungslage beobachten, bewerten und so mehr

Transparenz bei der Versorgung mit Arzneimitteln und Impfstoffen schaffen. Die erwähnte Liste wurde in einem Konsensverfahren durch die Fachgesellschaften erstellt und mit der WHO-Liste der essenziellen Arzneimittel zusammengeführt.

Die Liste wird regelmäßig im Jour Fixe zu Liefer- und Versorgungsengpässen auf Aktualität geprüft und sofern erforderlich angepasst. Grundsätzliche Voraussetzung für die Versorgungsrelevanz eines Wirkstoffes ist dabei, dass die Arzneimittel verschreibungspflichtig sind, und dass der Wirkstoff für die Gesamtbevölkerung relevant ist. Daher sind Wirkstoffe mit „Orphan Drug“-Status zur Behandlung seltener Erkrankungen grundsätzlich nicht Bestandteil der Liste, sofern nicht der Jour Fixe dieses für einzelne Wirkstoffe empfiehlt.

Als Teilmenge der Liste führt das BfArM in einer weiteren Übersicht Arzneimittel und Wirkstoffe auf, die einer besonderen behördlichen Überwachung unterliegen. Eine besondere behördliche Beobachtung wird insbesondere dann als erforderlich angesehen, wenn für als versorgungsrelevant eingestufte Wirkstoffe entweder nur ein Zulassungsinhaber, oder nur ein endfreigebender Hersteller oder nur ein Wirkstoffhersteller verfügbar ist.

Zusätzlich wurde eine für die Öffentlichkeit zugängliche Liste aktuell nicht verfügbarer Arzneimittel eingerichtet. Die Zulassungsinhaber sind aufgefordert, auf freiwilliger Basis Lieferengpässe für Arzneimittel zu melden, bei denen ein besonderer Informationsbedarf der Fachöffentlichkeit vorausgesetzt wird. Derzeit gilt das für verschreibungspflichtige Arzneimittel, die überwiegend zur Behandlung lebensbedrohlicher oder schwerwiegender Erkrankungen bestimmt und für die keine Alternativpräparate verfügbar sind.

Darüber hinaus wurde der §73 (3) des AMG angepasst und ermöglicht, dass zur Versorgung von Patienten im Krankenhaus Arzneimittel importiert und bevorratet werden dürfen, um eine ordnungsgemäße Versorgung sicherzustellen.

Forderungen

Um die Problematik von Lieferengpässen in Zukunft langfristig zu minimieren sind weitere Schritte notwendig.

- **Anpassung des §52b Arzneimittelgesetz:** Pharmazeutische Unternehmer (pU) sollten neben der Sicherstellung der Versorgung der Großhändler auch die bedarfsgerechte und kontinuierliche Versorgung von Krankenhausapotheken über einen Zeitraum von 4 Wochen sicherstellen müssen.
- **Eine verpflichtende Meldung zu Lieferengpässen:** Bei absehbaren Lieferengpässen muss der pU diese Information unmittelbar, umfassend und transparent den Fachkreisen zur Verfügung stellen. Dabei sollten der Grund, die Dauer und mögliche Alternativen (auch wenn das eigentliche Anwendungsgebiet nicht durch die Zulassung abgedeckt ist, z.B. Acetylsalicylsäure i.v.) klar dargestellt wer-

Der Gesetzgeber wird verstärkt regulatorisch Sorge tragen müssen, dass eine umfangliche und sichere Arzneimittelversorgung ermöglicht wird.

den. Im Falle einer Nicht-Meldung sollten Sanktionen verhängt werden können.

- **Anpassung der Liste versorgungsrelevanter Arzneimittel:** Eine grundlegende Überarbeitung und zwingend notwendige Anpassung an die Versorgungslage angepasst werden. Hierbei müssen die Produktionsabläufe (Anzahl Wirkstoffhersteller über Produktionsstätte bis Auslieferung) berücksichtigt werden, aber auch der Marktanteil des jeweiligen Produktes. Zudem sollte für die entsprechenden Arzneimittel bereits klar sein, wie das Vorgehen bei einem möglichen Ausfall der Versorgung vorzugehen ist. Ist bei einem Arzneistoff dies nicht möglich, so sollte die Verpflichtung bestehen auf eine singuläre Produktionslinie zu verzichten. Des Weiteren sollte die Marktrücknahme eines solchen Präparates nicht ohne weiteres möglich sein und nur unter der Voraussetzung einer behördlichen Abstimmung unter Einbeziehung der relevanten Fachgesellschaften möglich sein.

Abbildung 1: ADKA-Forderungen

- Unverzügliche Informationspflicht => mit **AM-VSG erledigt**
- Vorübergehende Vorratshaltung bei Importen nach §73.3 AMG => mit **AM-VSG erledigt**
- Lagerhaltungspflicht auch für Pharmaunternehmen
- Meldepflicht an BfArM-Register
- Ergänzung AMG § 52b Abs. 2 um „Krankenhäuser“
„Pharmazeutische Unternehmer müssen im Rahmen ihrer Verantwortlichkeit eine bedarfsgerechte und kontinuierliche Belieferung vollversorgender Arzneimittelgroßhandlungen **und von Krankenhäusern** gewährleisten.“

Quelle: eigene Darstellung

- **Weitere Anpassung des rechtlichen Rahmens:** bei der Verordnung von Importen. Wenn es im Rahmen von Lieferengpässen nachweislich notwendig wird ein Arzneimittel zu importie-

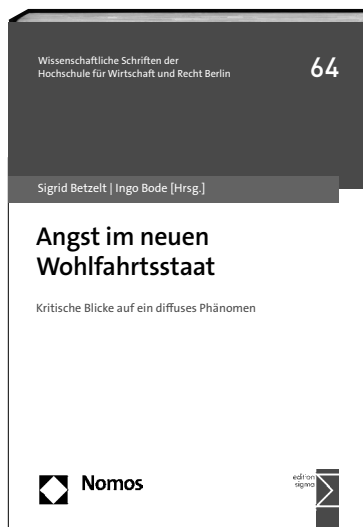
ren, so liegt nach aktueller Rechtslage die Gefährdungshaftung bei Arzt und Apotheker. Bei regelhafter Nutzung muss rechtliche Sicherheit für die Heilberufler, aber auch Sicherheit für die

Patienten geschaffen werden. Dieses könnte zum Beispiel über eine Versicherung, die der pU trägt erfolgen.

Ähnliche Forderungen, die teilweise mit Verabschiedung des Arzneimittel-Versorgungsstärkungsgesetzes (AM-VSG) erfüllt wurden, hat auch der Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) erhoben (s. Abb.).

Trotz aller bisherigen Bemühungen ist die Thematik nicht verfügbarer Arzneimittel weiterhin ein ungelöstes Problem, welches ein nicht unerheblicher Kostenfaktor ist, die Arzneimitteltherapie negativ beeinflusst und unter Umständen das Outcome der Patienten verschlechtert. Aktuelle Anforderungen an die pharmazeutischen Unternehmen auf freiwilliger Basis (Selbstverpflichtung) führen nicht zu den nötigen Veränderungen, so dass der Gesetzgeber verstärkt regulatorisch Sorge tragen muss, dass eine umfängliche und sichere Arzneimittelversorgung ermöglicht wird. ■

Angst im neuen Wohlfahrtsstaat



Edition Sigma

Angst im neuen Wohlfahrtsstaat

Kritische Blicke auf ein diffuses Phänomen

Herausgegeben von Prof. Dr. Sigrid Betzelt und Prof. Dr. Ingo Bode

2018, 404 S., brosch., 79,- €

ISBN 978-3-8487-4554-8

(HWR Berlin Forschung, Bd. 64)

nomos-shop.de/30768

Trotz des wirtschaftlichen Aufschwungs grassieren in der deutschen Bevölkerung diverse Ängste und Unsicherheiten. Der Band beschreibt diese Tendenzen und untersucht Wechselwirkungen zwischen ihnen und dem Wandel des Sozialstaats. Er bringt so Licht in ein diffuses Phänomen.



Unser Wissenschaftsprogramm ist auch online verfügbar unter: www.nomos-elibrary.de

Bestellen Sie jetzt telefonisch unter (+49)7221/2104-37.

Portofreie Buch-Bestellungen unter www.nomos-shop.de

Alle Preise inkl. Mehrwertsteuer



Nomos