

Stellungnahme der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie (SLgE)

Einsatz von Antiepileptika-Generika in der Epilepsitherapie

Stephan Rüegg^a,
Margitta Seeck^b,
Klaus Meyer^c, Günter Krämer^d

a Leiter EEG und Epileptologie,
Neurologische Klinik,
Universitätsspital Basel,
(Vize-Präsident SLgE)

b Leiterin Abteilung EEG,
Epileptologie und prächirurgische
Abklärung, Hôpital
Universitaire de Genève,
(Vorstandsmitglied SLgE)

c Chefarzt-Stv. Epileptologie,
Klinik Bethesda, Tschugg,
(Vorstandsmitglied SLgE)

d Chefarzt Schweizerisches
Epilepsiezentrum Zürich,
(Präsident SLgE)

* Die Literatur findet sich im
Internet unter www.saez.ch
→ Aktuelle Nummer oder
→ Archiv → 49 → 2011.

Das Schweizerische Gesundheitswesen sieht sich grossen soziodemographischen, medizinischen sowie vor allem auch ökonomischen Herausforderungen gegenüber. Die heutigen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten der Medizin in der Schweiz haben bei ihrem hohen Standard ihren Preis und drohen, nicht mehr bezahlbar zu werden. Einsparmassnahmen sind angesagt. Medikamente verursachen einen bedeutenden Teil der Gesamtgesundheitskosten: 2010 machten sie in der Schweiz 10,1% der Gesamtkosten aus, was 6,18 Milliarden Franken entspricht. Die Schweizer gaben durchschnittlich pro Kopf 794 Franken für Medikamente aus. Während der gesamte Medikamentenmarkt gegenüber 2009 um 1,3% schrumpfte, nahm der Generikamarkt um 4,3% zu und erreichte ein Volumen von 468 Millionen Franken; der Anteil am gesamten generikafähigen Markt stieg von 27,5% auf 31,2% an, d.h. knapp ein Drittel aller Medikamente, bei denen eine Generika-Substitution überhaupt möglich ist, wird auch wirklich mit diesen substituiert [1]*.

Als Mittel zur Senkung von Arzneimittelkosten wird der Einsatz von Generika propagiert, der einerseits marktwirtschaftlich durch tiefere Preise als beim Originalpräparat gefördert, andererseits auch durch staatliche Massnahmen verordnet werden kann. Während der Generika-Einsatz, insbesondere die Substitution von einem schon verordneten Präparat, bei vielen Krankheitsbildern medizinisch unbedenklich erfolgen kann, kann dies bei gewissen Erkrankungen zu ernstzunehmenden Konsequenzen führen, so auch bei der Epilepsie, wo dies selbst bei einer nur kurzfristigen, einmaligen Symptomverschlimmerung der Fall sein kann. Daher bezieht die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (SLgE) nachfolgend Stellung zum Problemkreis «Antiepileptika-Generika-Gebrauch in der Epilepsitherapie».

Generika und Epilepsie – Allgemeines

Generika

Arzneimittel enthalten einen Wirkstoff und Trägerstoffe (Bindemittel, Aromata, Stabilisatoren, Antioxidantien, Farbstoffe usw.). Der Wirkstoff ist bei einem Originalpräparat und Generikum immer derselbe, hingegen können die Trägerstoffe ver-

schieden sein, was sowohl Auswirkungen auf die Galenik als auch hinsichtlich Trägerstoff-assoziiert unerwünschter Arzneimittelwirkungen (u.a. Allergien) haben kann.

Vom Gesetz her muss die Wirkung (sog. Bio-Äquivalenz) des Generikums nicht 100%ig derjenigen des Originalpräparates entsprechen, sondern darf sich innerhalb einer relativ weiten Spanne von 80–125% bewegen.

Epilepsie

Die Krankheit Epilepsie ist eine Funktionsstörung des Gehirns, charakterisiert durch eine anhaltende Veranlagung, epileptische Anfälle zu erzeugen, sowie durch deren neurobiologische, kognitive, psychologische und soziale Folgen [2]. Der epileptische Anfall ist dabei das zentrale Symptom der Krankheit Epilepsie. Die Behandlung der Epilepsie besteht vor allem in einer prophylaktischen Anfallsvorbeugung mit Antiepileptika. Viele dieser Substanzen haben pharmakologisch relevante Neben- oder Störwirkungen, die oft stärker als bei Nicht-Antiepileptika ausgeprägt sind, ferner bestehen nicht selten pharmakokinetische oder pharmakodynamische Interaktionen mit anderen Antiepileptika oder sonstigen Wirkstoffen sowie eine geringe therapeutische Breite. Aus diesem Grund müssen die meisten Epilepsie-Patientinnen und -Patienten sorgfältig eingestellt werden, indem die optimale Wirkung durch eine ausreichende Serumkonzentration des Wirkstoffs bei minimalen Störwirkungen angestrebt wird. Die Epilepsiebehandlung weist somit oft einen sehr engen therapeutischen Bereich auf, innerhalb dessen die Patienten wirksam und nebenwirkungsarm behandelt werden können. Dennoch sind zwischen 60 und 70% der Patienten unter medikamentöser Therapie anfallsfrei. Das Verfehlen dieses Ziels kann zu erneuten epileptischen Anfällen mit erheblichen biopsychosozialen Folgen führen:

- Eventuell bleibende Unfallfolgen bei Verletzungen im Rahmen eines Anfalls;
- Verlust der Fahreignung und damit verbunden teilweise bis vollständige Arbeitsunfähigkeit mit eventuell Stellenverlust und entsprechenden Folgen auch für Familie, Partnerschaft und Beziehungsnetz;

Korrespondenz:
Dr. med. Günter Krämer
Schweizerische Liga gegen
Epilepsie
Bleulerstrasse 60
CH-8008 Zürich
Tel. 044 387 63 05
Fax 044 387 63 96

- Epileptische Anfälle können sehr unangenehm sein (schmerzhaft, angstausslösend usw.);
- Soziale Isolation.

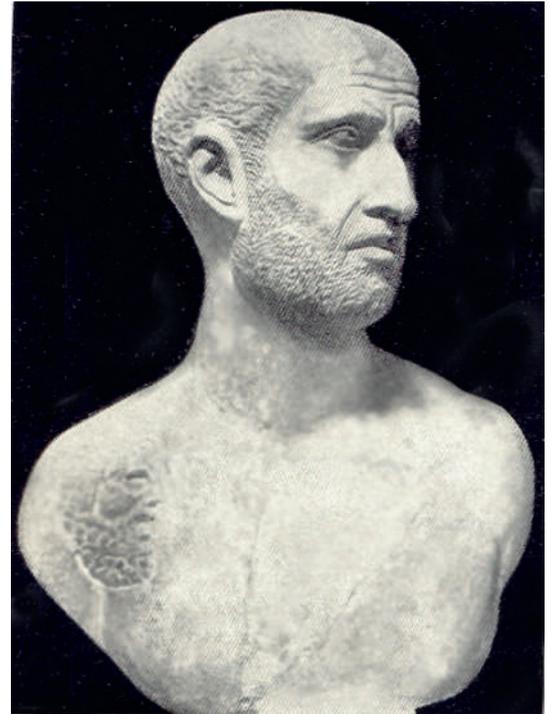
Das Wiederauftreten von epileptischen Anfällen sollte deshalb unbedingt vermieden werden.

Generika zur Neueinstellung bisher unbehandelter Epilepsie oder bisher nicht erfolgreich eingestellter Epilepsie

Die medikamentöse Neueinstellung einer bisher unbehandelten Epilepsie mit Generika ist unproblematisch und keiner Einschränkung unterworfen, ausser wenn beim Patienten bereits eine Unverträglichkeit auf einen der Trägerstoffe des Generikums bekannt ist. Auch bei einer bisher noch nicht erfolgreich behandelten Epilepsie (persistierende Anfälle) können Generika eingesetzt oder substituiert werden.

Einsatz von Antiepileptika-Generika bei bereits erfolgreich behandelter Epilepsie

Im Zusammenhang mit der Diskussion um den Generikaeinsatz auch bei Epilepsien wird sofort klar, dass die relative grosse Bioäquivalenzspanne von 80–125 % bei Patienten mit einer bereits guteingestellten Epilepsie sehr problematisch werden kann. Dabei spielt es keine grosse Rolle, ob von Original zu Generikum, Generikum zum Original oder zwischen verschiedenen Generika gewechselt wird. Allerdings ist zu beachten, dass es bei einem Wechsel von Original zu Generikum bzw. Generikum zu Original (und der Vorbedingung, dass das Original den Bioäquivalenz-Referenzwert von 100% darstellt) zu maximalen Spiegelveränderungen von 20–25 % kommen kann; hingegen ist es theoretisch möglich, dass bei einem Wechsel unter zwei Generika sogar eine Abnahme von bis zu 36 % bzw. eine Zunahme von bis zu 56 % der *Area under the curve* (AUC) und der Spitzen-Konzentration C_{max} auftre-



«Duo quum (cum) faciunt idem, saepe non est idem» (Wenn zwei dasselbe tun, [so] ist es [doch] oft nicht dasselbe). Auch bei Generika mag in übertragenem Sinn gelten, was der römische Komödiendichter Terenz (Publius Terentius Afer; geb. um ca. 190 v. Chr., gest. 159/158 v. Chr.) in seiner letzten Komödie («Die Brüder») als Sprichwort schrieb.

mit folgenden nachteiligen Konsequenzen einhergehen können [5, 6]:

- Gegenüber nicht antiepileptischen Medikamenten bis auf das 6- bis 10-fach erhöhte Rate (20–40 % der Patientinnen und Patienten!) beim Zurückwechseln zum ursprünglichen (Original-)Präparat (sog. *switch-back rate*) [7–9];

Die Epilepsiebehandlung hat einen sehr engen therapeutischen Bereich, in dem die Patienten wirksam und nebenwirkungsarm behandelt werden können.

ten können [3, 4]. Zudem ist zu beachten, dass individuelle, patientenspezifische Faktoren zusätzlich die jeweilige Bioäquivalenz einer Substanz massgeblich beeinflussen können. Aufgrund der oft engen klinischen therapeutischen Breite zwischen Anfallsschwelle und Überdosierung bzw. Auftreten von Störwirkungen sind somit bei diesen Spiegelchwankungen Zwischenfälle mit den oben beschriebenen Folgen vorhersehbar.

Verschiedene neuere Arbeiten konnten zeigen, dass Präparatewechsel in der Antiepileptikatherapie

- Vermehrte Zugabe weiterer Antiepileptika notwendig zur Anfallskontrolle [7, 8, 10];
- Höhere Rate von Konsultationen in Praxen bzw. Notfallstationen wegen Störwirkungen oder Durchbruchanfällen [8, 9, 11–13];
- Verlängerte Hospitalisationsdauer [8, 11, 12];
- Höheres Risiko (HR 2,84) eines Schädelhirntraumas oder einer Fraktur [14];
- Höhere gesamtökonomische Kosten als bei den mit Originalpräparaten behandelten Patienten [15].

Aufgrund der möglichen schweren Folgen, die eine Antiepileptika-Substitution jeglicher Art (Original-Generikum / Generikum-Original / Generikum-Generikum) bei einer bereits guteingestellten Epilepsie mit sich bringen kann, ist eine forcierte Substitution in den meisten Ländern gemäss den Fachgesellschaften, Epilepsieligen und Apothekerverbänden medizinisch-ethisch nicht sinnvoll bzw. statthaft.

Der gesamtökonomische Effekt einer rigiden Generika-Substitutions-Pflicht bei Antiepileptika führt nicht zu niedrigeren, sondern zu steigenden Gesundheitskosten.

Dies ist auch die einmütige Meinung der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie.

Das Problem des differenzierten Selbstbehalts

Seit 1. Juli 2011 gilt eine neue Selbstbehaltsregelung (Änderung Artikel 38a der Krankenpflegeleistungsverordnung, KLV; SR832.112.31) bei Arzneimitteln, bei denen Generika erhältlich sind. Dadurch werden Patienten präparateabhängig zu einem höheren Selbstbehalt «genötigt», wenn die entsprechenden Herstellerfirmen für ihr Präparat einen 20% über dem Durchschnitt des kostengünstigsten Drittels der Substanz-Anbieter liegenden Preis verlangen [16]. Auf die allgemein dadurch hervorgerufene Problematik für Patienten und Ärzte wurde an dieser Stelle bereits nachdrücklich hingewiesen [17]. Aus epileptologischer Sicht gilt es auch hier darauf hinzuweisen, dass der staatlich verordnete Druck, auf billigere Antiepileptika-Generika umzusteigen, um einem höheren Selbstbehalt entgehen zu können, aus den oben erwähnten Gründen für anfallsfreie Patienten medizinisch falsch und gefährlich ist und die Ärztin oder der Arzt diese Problematik mit den Patienten auch diskutieren sollte.

Indirekt begibt sich hier der Gesetzgeber (BAG) auf ethisches Glatteis, da er mit dieser Verordnung Patientinnen und Patienten und/oder deren behandelnde Ärzte «zwingt», entweder einen nicht empfohlenen Präparatewechsel durchzuführen, oder aber Patienten (die ja nichts für die Krankheit und die Einstellung mit dem betroffenen Präparat können) nötigt, einen höheren Preis zu zahlen, wenn eine pharmazeutische Firma nicht gewillt ist, diesen zu senken.

Hier werden Marktregulierungsmassnahmen ergriffen, die eigentlich die Hersteller der Medikamente betreffen, aber auf dem Rücken der Patienten ausgetragen werden («Man schlägt den Sack und meint den Esel ...»).

Zusammenfassung

Der Einsatz von Antiepileptika-Generika zur Senkung der hohen Gesundheitskosten ist bei Patientinnen und Patienten mit Epilepsie nicht ohne Einschränkungen zu befürworten.

Aufgrund der Bioäquivalenzregelung (80–125%) können beim Wechsel von Original zu Generikum, Generikum zu Original und von Generika untereinander bis 36%ig Abnahmen bzw. 56%-ige Zunahmen der AUC auftreten. Die therapeutische Breite bei der medikamentösen Epilepsie-Einstellung ist oft sehr schmal. Ein Versagen der Therapie wegen solch signifikanter Schwankungen mit dem damit verbundenen Wiederauftreten epileptischer Anfälle bzw. von Störwirkungen kann vitale medizinische Folgen (Traumata) und sozial existentielle Einschränkungen (Verlust der Fahreignung, evtl. Arbeitsunfähigkeit usw.) zeitigen. Es gibt zudem Hinweise, dass der Gebrauch von Antiepileptika-Generika mit ökonomisch höheren Kosten durch vermehrte (Notfall-)Hospitalisationen und Zusatzantiepileptika-Therapien vergesellschaftet ist, so dass der ursprünglich anvisierte Nutzen hinfällig wird.

Die Schweizerische Liga gegen Epilepsie hält deshalb fest:

- Die Neueinstellung einer bisher unbehandelten Epilepsie mit Generika ist unproblematisch und keiner Einschränkung unterworfen, ausser wenn beim Patienten bereits eine Unverträglichkeit auf einen der Trägerstoffe des Generikums bekannt ist. Auch bei einer bisher noch nicht erfolgreich behandelten Epilepsie (persistierende Anfälle) können Generika eingesetzt oder substituiert werden.
- Aufgrund der möglichen ausgeprägten Folgen, die eine Antiepileptika-Substitution jeglicher Art (Original-Generikum / Generikum-Original / Generikum-Generikum) bei einer guteingestellten Epilepsie mit sich bringen kann, ist eine solche Substitution medizinisch abzulehnen.

Zudem verdichten sich Hinweise, dass der gesamtökonomische Effekt einer rigiden Generika-Substitutions-Pflicht bei Antiepileptika nicht zu niedrigeren, sondern zu höheren Gesundheitskosten führt.

Die Änderung von Art. 38a der Krankenpflegeleistungsverordnung (KLV) vom 1.7.2011 kann bei Epilepsiekranken aufgrund ökonomisch auferlegter Massnahmen (= höherer Selbstbehalt) Ärzte und Patienten unter Umständen dazu zwingen, eine medizinisch gefährliche Arzneimittel-Substitution vorzunehmen. Dies ist ethisch bedenklich.

Literatur

- 1 Pharma-Markt Schweiz. Interpharma, 2011, Basel.
- 2 Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy. *Epilepsia*. 2005 Apr;46(4):470–2.
- 3 Krauss GL, Caffo B, Chang YT, Hendrix CW, Chuang K. Assessing bioequivalence of generic anti-epilepsy drugs. *Ann Neurol*. 2011;70:221–8.
- 4 Trinka E, Krämer G, Graf M. Requirements for generic antiepileptic medicines: a clinical perspective. *J Neurol* 2011, Jun 11. [Epub ahead of print].
- 5 Crawford P, Feely, Guberman A, Grämer G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. *Seizure* 2006;15:165–76.
- 6 Krämer G, Biraben A, Carreno M, Guekht A, de Haan GJ, Jedrzejczak J, Josephs D, van Rijckevorsel K, Zaccara G. Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2007;11:46–52.
- 7 Andermann F, Duh MS, Gosselin A, Paradis PE. Compulsory switching of antiepileptic drugs: High switchback rates to branded compounds compared with other drug classes. *Epilepsia*. 2007;48:464–9.
- 8 LeLorier J, Duh MS, Paradis PE, Lefebvre P, Weiner J, Manjunath R, Sheehy O. Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. *Neurology*. 2008;70:2179–86.
- 9 Chaluvadi S, Chiang S, Tran L, Goldsmith CE, Freidman DE. Clinical experience with generic levetiracetam in people with epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52:810–5.
- 10 Erickson SC, Le L, Ramsey SD, Solow BK, Zakharyan A, Stockl KM, Harada ASM, Curtis B. Clinical and pharmacy utilization outcomes with brand to generic antiepileptic switches in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52:1365–71.
- 11 Zachry III WM, Doan QD, Clewell JD, Smith BJ. Case-control analysis of ambulance, emergency room, or inpatient hospital events for epilepsy and antiepileptic drug formulation changes. *Epilepsia* 2009;50:493–500.
- 12 Labiner DM, Paradis PE, Manjunath R, Duh MS, Lafeuille MH, Latrémouille-Viau D, Lefebvre P, Helmers SL. Generic antiepileptic drugs and associated medical resource utilization in the United States. *Neurology*. 2010;74:1566–74.
- 13 Fitzgerald CL, Jacobson MP. Generic substitution of levetiracetam resulting in increased incidence of breakthrough seizures. *Ann Pharmacother*. 2011;45:e27.
- 14 Duh MS, Paradis PE, Latrémouille-Viau D, Lee SP, Durkin MB, Wan GJ, Rupnow MFT, LeLorier J. The risks and costs of multiple-generic substitution of topiramate. *Neurology* 2009;72:2122–9.
- 15 Helmers SL, Paradis PE, Manjunath R, Duh SM, Lafeuille MH, Latrémouille-Viau D, Lefebvre P, Labiner DM. Economic burden associated with the use of generic antiepileptic drugs in the United States. *Epilepsy Behav*. 2010;18:437–44.
- 16 BAG. Selbstbehalt bei Arzneimitteln. Änderung von Artikel 38a der Krankenpflege-Leistungsverordnung vom 9. September 1995 (KLV; sR 832.112.31). Umsetzung per 1. Juli 2011. Bern.
- 17 Printzen G, Gähler E. Differenzierter Selbstbehalt bei Originalpräparaten und Generika. *Schweiz Ärztezeitung*. 2011;92(39):1485.