

# Generika in der Epileptologie – ein Update

Johannes Rösche, Zürich/Rostock, Viviane Bernedo Paredes, Kehl-Kork, Ella Schmid und Ilka Wilharm, Zürich

**Beim Einsatz von Generika in der Epileptologie bestehen Bedenken bezüglich eines Herstellerwechsels bei stabil eingestellten Menschen mit Epilepsie. Die neueren Studien zu diesem Thema sind nicht geeignet, diese Bedenken grundsätzlich zu entkräften. Die Neuverordnung einer Substanz kann mit dem für den jeweiligen Kostenträger günstigsten Präparat erfolgen. Dies sollte mit Adhärenz-fördernden Interventionen einhergehen. Nach erfolgreicher Eindosierung eines Präparats sollte wegen des im Einzelfall schwer zu beziffernden Risikos eines Anfallrezidivs oder einer Überdosierung kein Herstellerwechsel mehr erfolgen.**

**Schlüsselwörter:** Rezidivanfälle, Substitution, Überdosierungen, Adhärenz

*Psychopharmakotherapie* 2017;24:193–203.

Die aus theoretischen Überlegungen, Fallserien, Feldstudien, Datenbankanalysen und Umfragen unter Ärzten und Patienten resultierenden Bedenken bezüglich des Einsatzes von Generika in der Epileptologie wurden zuletzt 2010 deutschsprachig zusammenfassend dargestellt [44]. Inzwischen erschien eine umfangreiche Literatur zu Substanzen, die damals noch nicht oder erst kurz als Generika verfügbar waren. Zudem wurden einige Arbeiten publiziert, die den Einsatz von Generika in der Epileptologie weniger problematisch erscheinen ließen, als früher angenommen. Aufgrund zweier dieser Studien [40, 48] zu Lamotrigin änderte die American Epilepsy Society unlängst ihre Empfehlung zum Generika-Einsatz in der Epileptologie allgemein [51]. Von einem Wechsel auf ein Generikum oder einem Wechsel zwischen Generika wird nun nicht mehr abgeraten. Vermieden werden sollte lediglich der Wechsel zwischen unretardierten und retardierten Formulierungen. Die Patienten sollen ordentlich über den geplanten Wechsel unter Verweis auf die gegebene Bioäquivalenz informiert werden. Dabei soll vermieden werden, die Generika als billiger oder minderwertiger darzustellen. Bereits 2013 wa-

ren von der britischen Arzneimittelbehörde [32] die Antikonvulsiva in drei Risikogruppen bezüglich der Substituierbarkeit eingeteilt worden. Dabei wurden die klassischen Enzyminduktoren als Hochrisikopräparate eingestuft, von deren Substitution abgeraten wurde. Lamotrigin wurde zusammen mit einigen anderen Substanzen in die mittlere Kategorie eingestuft, bei der eine Substitution sorgfältig abgewogen werden sollte. Ganz oder überwiegend renal ausgeschiedene Substanzen, wie insbesondere Levetiracetam, Gabapentin und Pregabalin, sollten nach diesen Empfehlungen bedenkenlos substituiert werden können. Die folgende Arbeit soll die seit Ende 2009 zum Generika-Einsatz in der Epileptologie erschiene Literatur zusammenfassen und vor dem Hintergrund der älteren Arbeiten diskutieren. Diese werden nur dann erneut explizit aufgeführt, wenn es für den direkten Vergleich unbedingt erforderlich ist. Es wird sich auf die Darstellung klinischer Studien, Fallserien und Datenbankanalysen beschränkt. Die Identifikation der relevanten Arbeiten erfolgte über eine Pubmed-Recherche mit den Suchwörtern „generic antiepileptic drugs“, „generic levetiracetam“, „generic oxcarbazepine“, „generic zo-

nisamide“, „generic pregabalin“ (no results), „generic lamotrigine“, „generic topiramate“ und „generic valproate“ zuletzt am 1. Mai 2017.

## Allgemeine Studien

In diesem Absatz werden Studien referiert, die allgemein den Einsatz von Generika in der Epileptologie untersuchen, ohne dass die besondere Auswirkung eines Generika-Einsatzes oder -Wechsels in Bezug auf einen bestimmten Wirkstoff erkennbar wird. So untersuchte eine Arbeitsgruppe bezüglich der Krankheitskosten bei Generika-Verordnungen Daten aus den USA [20]. Untersucht wurde der Generika-Einsatz bei Carbamazepin, Gabapentin,

---

*Priv.-Dr. med. habil. Dr. phil. Johannes Rösche, Schweizerische Epilepsieklinik, Klinik Lengg AG, Bleulerstr. 60, 8008 Zürich, Schweiz, und Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Rostock, Gehlsheimer Str. 20, 18147 Rostock, E-Mail: Johannes.roesche@kliniklengg.ch*  
*Dr. Elke Viviane Bernedo Paredes, Klinik für Erwachsene Epilepsiezentrum Kork, Landstraße 1, 77694 Kehl-Kork, E-Mail: vbernedo@epilepsiezentrum.de*  
*Dr. Ella Schmid, Schweizerische Epilepsieklinik, Klinik Lengg AG, Bleulerstr. 60, 8008 Zürich, E-Mail: ella.schmid@kliniklengg.ch*  
*Ilka Wilharm, Klinik Lengg AG, Bleulerstr. 60, 8008 Zürich, E-Mail: ilka.wilharm@kliniklengg.ch*

Phenytoin, Primidon und Zonisamid. Natürlich kosteten die eingesetzten generischen Präparate weniger. Dieses Ersparnis wurde aber in den dargelegten Daten bereits durch vermehrte Kosten anderer Medikationen aufgehoben. Dabei handelte es sich um nicht näher spezifizierte nichtantikongulsive Präparate. Durch vermehrte stationäre und ambulante Versorgungskosten waren die in dieser Studie untersuchten Patienten mit Generikagebrauch erheblich teurer als diejenigen mit Originalpräparaten. Man muss diese Querschnittsdaten sicher sehr vorsichtig interpretieren. Es wird hier nahegelegt, dass nicht nur der Wechsel, sondern bereits der Generika-Einsatz an sich zu vermehrten Kosten führe. Das ist zunächst einmal kaum plausibel, da ja die Bedenken gegen den Generika-Einsatz in der Epileptologie aus der möglicherweise im Einzelfall nicht gegebenen Bioäquivalenz bei einem Wechsel resultieren und nicht aus der Annahme einer grundsätzlich schlechteren Wirksamkeit. Man muss sich daher fragen, welche konfundierenden Faktoren bei dieser Art der Datenanalyse wohl unberücksichtigt blieben. Soweit zu erkennen, wechselten weniger als 20% der Patienten der Gesamtgruppe zwischen Originalpräparat und Generikum. Allerdings wurden knapp 20% der insgesamt mit einem Generikum behandelten Patienten innerhalb der Generika mindestens einmal umgestellt. Wichtigster Punkt ist vermutlich, dass etwa die Hälfte der 33 625 untersuchten Patienten Phenytoin einnahm, das aufgrund seiner besonderen Pharmakokinetik besonders sensibel mit Blutspiegelveränderungen auf geringe Unterschiede in der Bioverfügbarkeit reagiert.

Bemerkenswert ist, dass im gleichen Jahr eine andere Arbeitsgruppe [25] mit einem ähnlichen Design zu einem ähnlichen Ergebnis kam. Auch hier war knapp die Hälfte der Patienten auf Phenytoin eingestellt, etwa ein weiteres Drittel auf Carbamazepin. 14,5% der Gesamtgruppe wechselten von einem Originalpräparat auf ein Generikum. Die „Switch-back“-Rate, worunter man den Anteil der Rückumstellungen

auf das Ausgangspräparat versteht, lag für die drei Enzyminduktoren Primidon, Carbamazepin und Phenytoin mit 27,6% bis 32,3% etwa dreimal so hoch wie bei Gabapentin und Zonisamid (10,4% bzw. 11,5%). 38% der Patienten waren durchgängig auf ein Generikum eingestellt. Etwa 10% aller Patienten wechselten mindestens einmal das Generikum. Auch diese Studie kommt zu dem Ergebnis, dass während Generika-Einnahme der allgemeine Medikamentenverbrauch höher und Krankenhausaufnahmen sowie andere Inanspruchnahmen von Gesundheitsdiensten häufiger sind als bei Einnahme eines Originalpräparats.

Die umgekehrte Botschaft versucht eine von einem Generika-Hersteller gesponserte Studie [13] zu vermitteln, deren vordergründige Aussage ist, dass bei der Initiierung einer Therapie mit einem Antikonvulsivum der Beginn mit einem Generikum zu einer besseren Adhärenz und weniger anfallsbedingten Notaufnahmeverstellungen führt als der Beginn mit einem Originalpräparat. Nun hatten 85% der Patienten mit Originalpräparat und sogar 99% derjenigen mit Generikum gar keine Epilepsie. 84% der Patienten waren auf Gabapentin eingestellt. Beschränkte man die Auswertung auf Menschen mit Epilepsie, die vergleichbaren Personen in der jeweils anderen Gruppe entsprachen, blieben in den beiden Gruppen 70 bzw. 68 Patienten zur Auswertung übrig und die Ergebnisse verloren ihre Signifikanz.

Bezüglich Switch-back-Raten kommen die eindrucklichsten Daten aus Frankreich [33]. Hier verglich man unter diesem Aspekt 1947 Patienten, bei denen ein Antikonvulsivum von einem Originalpräparat auf ein Generikum umgesetzt worden war, mit 2398 Patienten, bei denen dies mit einem Neuroleptikum geschehen war, und weiteren 2382 Patienten, bei denen ein entsprechender Wechsel bei einem Betablocker erfolgte. Die Switch-back-Rate war bei den Antikonvulsiva mit 61,8% deutlich höher als bei den Betablockern (42,4%) oder den Neuroleptika (44,9%). Die Unterschiede waren bei den Patienten unter 75 Jahre deutlicher ausgeprägt

als bei den Hochbetagten. Aufgrund anderer gesundheitspolitischer Rahmenbedingungen lagen die Switch-back-Raten erheblich höher als bei älteren Arbeiten aus Kanada (z.B. [28]), sie zeigen aber ebenso eindeutig, dass eine Generika-Substitution bei Menschen mit Epilepsie offensichtlich problematischer ist als bei anderen Patienten.

In einer Reihe von Studien wurde analysiert, ob Patienten nach einem Generika-Wechsel in Notaufnahmen überrepräsentiert sind. Die älteste dieser Arbeiten [52] wurde bereits in der Übersicht 2010 [44] referiert und deutete auf ein 1,81-fach erhöhtes Risiko für eine Notfallvorstellung oder Krankenhausbehandlung innerhalb von sechs Monaten nach einem Switch auf ein Generikum. Eine genauere Analyse des zeitlichen Zusammenhangs zeigte, dass sich das Risiko bereits im fünften Monat wieder dem der Kontrollgruppe angleich. Die Daten wurden wenig später von einer anderen Arbeitsgruppe im Wesentlichen repliziert (1,84-fach erhöhtes Risiko; am größten innerhalb der ersten drei Monate nach Switch) [41]. In der Folge erschienen dann Studien mit weniger eindeutigen bis gegensätzlichen Ergebnissen. Die nächste Arbeit [18] fand zunächst einen ähnlichen Zusammenhang (1,78-fach erhöhtes Risiko). Dabei gab es einen Trend zu einem besonders erhöhten Risiko, wenn der Wechsel zwischen zwei Generika erfolgte, im Vergleich zum Wechsel vom Originalpräparat auf ein Generikum. Da das Risiko, einen Generika-Wechsel zu erleiden, sicher erhöht ist, wenn man mehrere Antikonvulsiva verordnet bekommt, versuchten die Autoren dann aber, für die Anzahl der Antikonvulsiva-Verschreibungen zu kontrollieren, und fanden so nur noch ein 1,57-fach erhöhtes Risiko für eine anfallsbezogene Notfallbehandlung nach Switch. Dieses Ergebnis war zwar weiterhin statistisch signifikant, aber nun konnte man sich die Frage stellen, ob die einfachen Datenanalysen nicht durch unkontrollierte Einflussfaktoren zu falschen Ergebnissen führten.

Diesen Weg gingen Devine und Mitarbeiter [9], die mit 2949 Patienten und

8847 Kontrollen die bis dahin umfangreichste entsprechende Datenbankanalyse vorlegten. Sie fanden nach der herkömmlichen Methode ein 1,51-fach erhöhtes Risiko für eine anfallsbezogene Notfallbehandlung nach Switch innerhalb von lediglich 90 Tagen nach Switch. Nach Kontrolle für verschiedene Einflussfaktoren wie antikonvulsive Polytherapie, Anzahl weiterer interagierender Medikamente, Komorbiditäten und Neueinführung von Antikonvulsiva in die Therapie und Diagnoseunsicherheit ließ sich statistisch kein erhöhtes Risiko mehr nachweisen (1,08-fach erhöht, Konfidenzintervall [KI] 0,91–1,29). Bei Ausdehnung des Beobachtungszeitraums auf 180 Tage wurde die Signifikanz allerdings nur knapp verfehlt (1,14-fach erhöht, KI 0,99–1,31). Die Autoren folgerten nun, dass es zumindest für die untersuchten Antikonvulsiva keine Evidenz für ein erhöhtes Risiko für erneute Anfälle nach Wechsel auf ein Generikum gibt.

Gagne und Mitarbeiter [12] gingen die Frage der unkontrollierten Einflussfaktoren mit einem überraschenden neuen Ansatz an. Die Idee war hier, dass Voraussetzung für einen Wechsel auf ein Generikum ein neues Rezept sein muss. Was aber ist der Einfluss eines neuen Rezepts auf die Wahrscheinlichkeit eines Anfallsrezidivs? Dazu wurde ein eindrucksvolles Ausgangskollektiv von 1762 Patienten mit anfallsbezogener Notfallbehandlung aus einer Datenbank untersucht. Das statistische Vorgehen war hier nun ein anderes als in den bisher referierten Studien. Betrachtet wurde nämlich lediglich ein Intervall von 21 Tagen vor dem Indexereignis. Ein weiteres Intervall von 21 Tagen diente dann als Kontrollbedingung. Unter diesen Bedingungen fand sich tatsächlich ein deutlich erhöhtes Risiko für ein Anfallsrezidiv nach erneutem Ausstellen eines Rezepts für ein Antikonvulsivum ohne Wechsel der Herstellerfirma (2,31-fach erhöhtes Risiko)! Bei Ausfüllen eines Rezepts mit Generika-Wechsel lag der Mittelwert des Odds-Ratios für ein Rezidiv noch etwas höher (2,75-fach erhöht; KI 0,88–8,64), aber aufgrund des ausgedehnten Kon-

fidenzintervalls war das nicht statistisch signifikant. Rechnete man dann noch das Risiko aufgrund der Rezeptausstellung an sich mit ein, geht jegliche Signifikanz verloren (1,19-fach erhöhtes Risiko für Notaufnahmeverstellungen; KI 0,35–1,99). Dabei ist zu bedenken, dass für das Cross-over-Design der Auswertung so viele Patienten aus der Analyse ausgeschlossen werden mussten, dass nur 116 Fälle für die Analyse des Rezepteinflusses übrig blieben und nur 15 für die Analyse des Generika-Wechsels. Für den Nachweis der Problemlosigkeit eines Generika-Wechsels ist die Studie damit statistisch völlig underpowered. Zudem erscheint das Beobachtungsintervall zu kurz, wenn man bedenkt, dass die bereits referierten Studien ein erhöhtes Risiko von Notaufnahmeverstellungen über einen Zeitraum von mindestens bis zu vier Monaten nach Switch nahelegten. Die gleiche Arbeitsgruppe [22] replizierte allerdings das Ergebnis im Rahmen einer sehr umfangreichen Datenbankanalyse, bei der noch 5200 Patienten mit Generika-Wechsel zur Auswertung übrig blieben. Nach Kontrolle für die Ausstellung eines neuen Rezepts kam es auch hier nicht zu vermehrten Epilepsie-bedingten Krankenhausaufnahmen oder Notaufnahmeverstellungen innerhalb von 35 Tagen nach dem Switch. Die Kürze des Beobachtungsintervalls wurde damit begründet, dass nach diesem Zeitpunkt im untersuchten Patientenkollektiv die nächste Rezepterstellung notwendig gewesen sei.

Eine weitere Studie untersuchte, ob Patienten mit einer ersten Epilepsie-bedingten Krankenhausaufnahme nach mehr als einem Jahr, die unter kontinuierlicher Therapie mit demselben antikonvulsiven Wirkstoff standen, in den drei Monaten vor der Krankenhausaufnahme häufiger einen Wechsel von einem Originalpräparat auf ein Generikum erfahren hatten als in den vier bis sechs Monaten vor dem Indexereignis [39]. Mit dieser Methode (Auswertung von Krankenhausaufnahmen) zeigte sich kein signifikanter negativer Einfluss des Wechsels vom Originalpräparat auf ein Generikum.

Abschließend für diesen Absatz sei noch das Ergebnis einer Patientenbefragung mittels Fragebogen referiert [2]. Dabei gaben 25,7% der Patienten eine Zunahme der Anfallsfrequenz und 20,6% eine Zunahme von Nebenwirkungen nach dem Switch auf ein Generikum an. Die Verschlechterung der Anfallslage war mit einer vorbestehenden hohen Anfallsfrequenz und einer negativen Einstellung Medikamenten gegenüber assoziiert. Die Angabe vermehrter Nebenwirkungen war mit der Zugehörigkeit zur afroamerikanischen Population und einer negativen Einstellung Medikamenten gegenüber assoziiert. Damit scheinen insbesondere die Einstellung Medikamenten gegenüber und die vorbestehende Anfallsfrequenz wesentliche Einflussfaktoren auf die Folgen eines Wechsels auf ein Generikum zu sein. Zu weiteren Einflüssen der Patienteneinstellungen siehe unten.

## Fallberichte und Studien zu einzelnen Substanzen

### Phenytoin

In einer großen retrospektiven Feldstudie [10] wurden 745 Patienten, bei denen eine Umstellung auf ein Phenytoin-Generikum erfolgt war, bezüglich der Häufigkeit von Medikamentenumstellungen und Notaufnahmeverstellungen oder Krankenhausaufnahmen mit Epilepsie als Erst- oder Zweitdiagnose in den ersten 90 Tagen danach mit einer gleichgroßen Patientengruppe unter fortlaufender Therapie mit dem Originalpräparat verglichen. Während sich beide Patientengruppen bezüglich Notaufnahmeverstellungen und Krankenhausaufnahmen nicht wesentlich unterschieden, kam es bei den auf ein Generikum umgestellten Patienten fast doppelt so häufig zu weiteren Medikamentenumstellungen in der Folge wie in der Vergleichsgruppe (RR 1,85; 95%-KI 1,50–2,29).

Als 2007 in Colorado die Herstellerfirma des Originalpräparats ankündigte, die Galenik ihres Präparats zu ändern, entschied sich die Arzneimittelkommission von Kaiser Permanente Colorado,

vergleichbar mit einer Krankenversicherung, dafür, zu einer Umstellung auf ein generisches Präparat zu raten und die Auswirkungen der Umstellung systematisch zu untersuchen; genehmigt wurde diese Studie von einer Ethikkommission der Organisation [24]. In der Folge wurde bei 222 Patienten, denen Phenytoin wegen Epilepsie verschrieben war, ein Zeitraum von sechs Monaten vor der Umsetzung mit einem identischen Zeitraum nach der Umsetzung verglichen, und zwar in Bezug auf die Häufigkeit von Notaufnahmeverstellungen oder Krankenhausaufnahmen wegen epileptischer Anfälle und Inanspruchnahme anderer medizinischer Konsultationen wegen Anfällen, Intoxikationserscheinungen oder supra- bzw. subtherapeutischen Phenytoin-Serumkonzentrationen. Bezüglich dieser Outcome-Parameter ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Beobachtungsperioden. Ein genauerer Blick auf die Daten legt jedoch nahe, dass die Entwicklung der Serumkonzentrationen offensichtlich im Einzelfall unvorhersehbar war. Während in der Gesamtgruppe die Serumkonzentration tendenziell leicht zunahm (medianer Anstieg 12,5%,  $p > 0,05$ ), kam es signifikant häufiger zu subtherapeutischen Serumkonzentrationen nach dem Wechsel als zuvor (43,2% vs. 22,5%,  $p < 0,001$ ). Dies führte jedoch sowohl vor wie nach dem Wechsel zu jeweils sechs Anfällen, sodass daraus kein Einfluss auf die primären Outcome-Parameter resultierte. Für die Autoren war damit kein negativer Einfluss des Wechsels auf die Outcome-Parameter zu erkennen. Es gab auch in beiden Beobachtungsperioden keinen Zusammenhang zwischen unerwünschten Ereignissen und der Einlösung eines neuen Rezepts. Nun wurde in der eben beschriebenen Arbeit die Umstellung von einem Originalpräparat auf eine bestimmte, besonders ausgesuchte generische Formulierung untersucht. Ganz anders waren die Erfahrungen in Korea bei einem Wechsel zwischen zwei verschiedenen Phenytoin-Generika [46]. Als hier ein Hersteller sein Phenytoin-Produkt vom Markt nahm, wurden alle Pa-

tienten eines Epilepsiezentrums, die auf dieses Präparat eingestellt waren, auf das gleiche Phenytoin-Generikum umgestellt. Von 80 Patienten lag innerhalb von jeweils sechs Monaten vor und nach der Umstellung ein Serumspiegel vor. Hier zeigte sich ein hochsignifikanter Spiegelabfall nach der Umstellung von durchschnittlich etwa 50% (12,79  $\mu\text{g/ml}$   $\rightarrow$  6,36  $\mu\text{g/ml}$ ;  $p < 0,0001$ ). 41,3% der Patienten erlitten einen Rezidivanfall bzw. eine Zunahme ihrer Anfallsfrequenz. Besonders ausgeprägt war der Effekt bei den nach aktueller ILAE-Definition pharmakorefraktären Patienten ( $n=19$ , Zunahme der Anfallsfrequenz bei 89%). Bei 19 Patienten (=23,75% der Gesamtgruppe) erfolgte daraufhin eine Dosiserhöhung, acht Patienten (=10%) wurden auf ein anderes Antikonvulsivum umgestellt. Trotz dieser ausgeprägten klinischen Effekte war der Anstieg der Notaufnahmeverstellungen nicht signifikant.

Ähnliche Erfahrungen werden aus Frankreich berichtet [27]. Hier führte der Ersatz von Phenytoin durch ein Phenytoin-Salz, wodurch in der 100-mg-Tablette 8 mg weniger Reinstoff enthalten waren, in einer Gruppe von 44 Patienten zu einem deutlichen Spiegelabfall (17,12  $\text{mg/l}$   $\rightarrow$  12,17  $\text{mg/l}$ ;  $p < 0,000008$ ). Während vor dem Switch lediglich drei Patienten einen subtherapeutischen Phenytoin-Spiegel hatten, waren es nach der Substitution 14. Der darunter beobachtete Anstieg der Anfallsfrequenz in der Gesamtgruppe (581 in den drei Monaten vor bzw. 673 in den drei Monaten nach dem Switch) war jedoch statistisch nicht signifikant ( $p=0,09$ ). Es handelte sich um ein therapierefraktäres Patientenkollektiv, in dem alle Patienten unter einer Polytherapie standen und 25% einen Vagusnerv-Stimulator hatten. Bei 23% der Patienten fanden in der Nachbeobachtungsphase weitere Therapiemodifikationen statt, die einen möglichen Effekt des Switches auf die Anfallsfrequenz verschleiern könnten. Aufgrund der kleinen Patientengruppe ist bereits der referierte Trend bemerkenswert.

### Carbamazepin

Seit 2009 erschien nur eine Studie zu Carbamazepin, die keine klinischen Daten zum Generika-Einsatz lieferte, sondern lediglich anhand grundlagenwissenschaftlicher pharmakologischer Daten nahelegte, dass die üblichen „Single-Dose“-Studien zur Bioäquivalenz nicht in der Lage sind, die Bioäquivalenz im Steady-State einer enzyminduzierenden Medikation wie Carbamazepin nachzuweisen [49].

### Lamotrigin

Besonders kontrovers sind die Daten zu Lamotrigin. In einem zweigleisigen Verfahren wurden die Auswirkungen von Wechseln auf ein Generikum von Lamotrigin in Ontario 2003 und 2004 [30] untersucht. Zum einen wurde von Apothekern die Zusendung der „letters of medical necessity“ bzw. „adverse-reaction forms“ erbeten, mit welchen Ärzte die Rückumstellung ihrer Patienten auf das Lamotrigin-Originalpräparat begründet hatten. 71 Apotheker antworteten und sandten insgesamt 14 entsprechende Meldungen zurück. In elf Fällen, also 79%, war der Verlust der Anfallkontrolle der Grund für die Rückumstellung. Ein Patient hatte zusätzlich nach der Umstellung auf das Generikum vorher nicht bekannte Angstzustände, Stimmungsschwankungen und ungerichteten Schwindel verspürt. Dann wurden 544 Ärzte angeschrieben, von denen jedoch nur etwa jeder Vierte bis Fünfte überhaupt antwortete. Von diesen Teilnehmern berichteten sechs, also etwa 5%, von Patienten mit einem unerwünschten Ereignis bei der Generika-Substitution von Lamotrigin. In 89% der Fälle kam es zu einem Verlust der Anfallkontrolle, bei einem Patienten zu einer psychotropen Nebenwirkung, die zum Switch-back zwang. Da in dieser Arbeit nichts über die Anzahl der von Apothekern und Ärzten vorgenommenen Umstellungen auf ein Lamotrigin-Generikum gesagt wird, bleibt auch die Prävalenz der unerwünschten Ereignisse im Dunklen.

Einen Eindruck vom möglichen Ausmaß des Problems könnte eine Fallserie aus Freiburg geben [4]. Hier bekam

fast die Hälfte der umgestellten Patienten ein Anfallsrezidiv und ein knappes weiteres Viertel erfuhr unerwünschte Nebenwirkungen; damit verlief der Generika-Wechsel bei weniger als einem Drittel der Patienten unproblematisch. Bemerkenswert an dieser Fallserie ist, dass die wenigen Patienten (13 von 285 Patienten unter Lamotrigin), die während der Anbindung an eine universitäre Epilepsieambulanz auf ein Generikum umgestellt wurden, alle nur eingeschränkte Deutschkenntnisse hatten. Offensichtlich betraf der Generika-Einsatz hier eine besondere Randgruppe.

Dagegen suggeriert eine sehr kleine Fallserie aus Serbien einen unproblematischen Switch bei Lamotrigin [26]. Da hier lediglich sieben Patienten nach Umstellung auf ein Generikum mit neun nicht umgestellten Patienten verglichen wurden, liegt der Stichprobenumfang der umgestellten Patienten unter dem von der European Medicines Agency (EMA) geforderten von 12 Probanden für den Nachweis der Bioäquivalenz (referiert in [44]). Zudem scheint es sich um eine besonders leicht betroffene Patientengruppe gehandelt zu haben. Fünf der neun auf dem Originalpräparat verbliebenen Patienten waren dauerhaft anfallsfrei trotz anhaltend subtherapeutischer Lamotrigin-Serumkonzentrationen.

In der Feldstudie, die wir bereits wegen ihrer Ergebnisse zu Phenytoin zitiert haben [10], ergab sich allerdings ein ähnliches Ergebnis. Hier wurden 995 Patienten, bei denen eine Umstellung auf ein Lamotrigin-Generikum erfolgt war, bezüglich der Häufigkeit von Medikamentenumstellungen und Notaufnahmeverstellungen oder Krankenhausaufnahmen mit Epilepsie als Erst- oder Zweitdiagnose in den ersten 90 Tagen danach mit einer gleichgroßen Patientengruppe unter fortlaufender Therapie mit dem Originalpräparat verglichen, ohne dass sich ein Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen fand.

Eine Arbeitsgruppe aus Brasilien [14] ging speziell der Fragestellung nach, ob der Wechsel zwischen zwei generischen Formulierungen, die auch bezüglich ihrer Zusatzstoffe identisch sind,

möglicherweise unproblematisch ist. Da letztlich nur neun Patienten, die im Abstand von jeweils 42 Tagen zwischen den beiden generischen Formulierungen und dem Originalpräparat wechselten, ausgewertet werden konnten, ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede, obwohl bei zwei Patienten aufgrund einer Anfallszunahme der Wechsel auf eine der beiden generischen Formulierungen vor Ablauf der Beobachtungszeit von 42 Tagen rückgängig gemacht werden musste.

Dramatisch ist dagegen eine Mitteilung aus Australien [38]. Hier wurden 18 Patienten unter einer hochdosierten Lamotrigin-Therapie (Durchschnittsdosis 493 mg, Bereich 150–800 mg) beschrieben, deren Lamotrigin-Serumkonzentration sich trotz Weiterverordnung des Originalpräparats plötzlich nahezu verdoppelte (Ausgangswerte Januar bis Juli 2010:  $50,3 \pm 9,1$   $\mu\text{mol/l}$ ; August 2010 bis Februar 2011:  $91,8 \pm 17,7$   $\mu\text{mol/l}$ ). Bei sechs Patienten wurde aufgrund zentralnervöser Nebenwirkungen wie Fatigue, Ataxie oder kognitiven Störungen die Dosis reduziert, bei drei weiteren allein aufgrund der mutmaßlich toxischen Serumkonzentration. Ursache des Anstiegs der Serumkonzentration war nach Angabe der Autoren, dass die das Originalpräparat vermarktende Firma die Bezugsquelle gewechselt hatte.

Dagegen fand eine andere Arbeitsgruppe keine wesentliche negative Auswirkung eines Wechsels auf ein Lamotrigin-Generikum in einer Gruppe von 616 Patienten, von denen jedoch nur 41 % den Wirkstoff aus epileptologischer Indikation erhielten [19] und die Beobachtungszeit lediglich 60 Tage betrug.

Ähnlich unproblematisch sollen Wechsel auf ein Lamotrigin-Generikum in Neuseeland verlaufen sein [29]. Hier konnten 361 Patienten, die vom Originalpräparat auf ein Generikum wechselten, mit 1298 Patienten verglichen werden, die weiter das Originalpräparat einnahmen. Unter den Switchern waren Eingeborene (Maori und Pacifica) überrepräsentiert, möglicherweise in Hinsicht auf die soziale Situation

der Switcher eine Parallele zu der referierten Fallserie aus Freiburg [4]. Von denjenigen Patienten, die auf ein Generikum gewechselt hatten, wechselten 30% noch ein weiteres Mal zu einem anderen Generikum und 10% wechselten sogar mehrfach die Herstellerfirma. Die Switch-back-Raten auf das Originalpräparat betragen 3% innerhalb von 30 Tagen, 8% innerhalb von 60 Tagen und etwa 25% insgesamt. Es gab jedoch nur vier offizielle Meldungen über unerwünschte Ereignisse im Sinne von Rezidivanfällen oder neu aufgetretenen Nebenwirkungen nach dem Switch. Vorstellungen in Notaufnahmen, Hospitalisationen und allgemeine Gesundheitskosten stiegen nicht an. Die Gesamt-Switch-back-Rate dieser Studie liegt nur wenig unter derjenigen einer älteren Studie aus Kanada [28] (27,5%). Die damals beobachtete Zunahme von Inanspruchnahmen von Gesundheitsleistungen wurde jedoch nicht repliziert. In Kombination mit der geringen Switch-back-Rate von 3% innerhalb von 30 Tagen interpretierten die Autoren im Gegensatz zu den Erfahrungen aus Kanada als Hinweis für einen unproblematischen Wechsel auf Generika bei Lamotrigin.

In einem völlig neuen Studiendesign verglichen Ting und Mitarbeiter [48] die Bioverfügbarkeit des Lamotrigin-Originalpräparats mit derjenigen des in Maryland am häufigsten verordneten Generikums bei 34 Patienten, die aufgrund ihrer Vorgeschichte (bereits Probleme bei Generika-Wechsel gehabt, Neigung zu Überdosierungserscheinungen, therapierefraktärer Verlauf) als besonders sensibel für Schwierigkeiten bei einem Wechsel auf ein Generikum eingeschätzt wurden. Die Patienten erhielten zweimal hintereinander für jeweils zwei Wochen das Originalpräparat und das Generikum im Wechsel. Am Ende jedes Behandlungsabschnitts wurde die Bioverfügbarkeit der jeweiligen Formulierung analog zu den üblichen Single-Dose-Studien bei gesunden Probanden bestimmt. Die beiden Formulierungen erfüllten auch in diesem Setting die von der Food and Drug Agency (FDA) geforderten Kriterien von Bio-

äquivalenz. Etwaige intraindividuelle Unterschiede waren nicht mit dem Auftreten unerwünschter Ereignisse assoziiert. Die Autoren gaben zu, dass die Beobachtungszeiträume zu kurz waren, um eventuelle Änderungen der Anfallsfrequenz sicher zu erfassen.

Ein ähnliches Design verwendeten Privitera und Mitarbeiter [40]. Sie untersuchten jedoch den zweimaligen Wechsel nach jeweils 14 Tagen zwischen den beiden generischen Lamotrigin-Formulierungen, die sich nach präklinischen Daten unter den in den USA zugelassenen Präparaten am meisten voneinander unterschieden. Während der Studie wurde die regelmäßige Medikamenteneinnahme elektronisch überwacht (Medication Event Monitoring System; MEMS) [36]. Damit wurde sichergestellt, dass die zur Auswertung zugelassenen Teilnehmer in einem 14-Tage-Abschnitt nicht mehr als eine Tabletteneinnahme vergessen hatten. Unter diesem Prozedere kam es in den einzelnen Abschnitten nicht zu einer signifikanten Zunahme der Anfallsfrequenz oder unerwünschter Ereignisse bei den 33 ausgewerteten Patienten. Ebenso wurden am Ende jedes Abschnitts die pharmakologischen Kriterien der Bioäquivalenz erfüllt. Neben dem zur Beobachtung klinischer Ereignisse relativ kurzen Beobachtungszeitraum und geringen Stichprobenumfang ist zu bemerken, dass durch die Sicherstellung einer mindestens 96%igen Medikamenteneinnahme im Beobachtungszeitraum eine klinisch ungewöhnliche Situation hergestellt wurde. In einer älteren Arbeit zur Medikamenten-Adhärenz bei Menschen mit Epilepsie, bei welcher das gleiche Überwachungssystem [3] eingesetzt wurde, ohne die Patienten über dessen Bedeutung zu informieren, zeigte sich, dass die Gruppe der 21 untersuchten Patienten bezüglich ihres Einnahmeverhaltens in zwei deutlich voneinander getrennte Subgruppen zerfiel. Elf Patienten hielten sich an mindestens 80% der Tage genau an das Verordnungsregime, zehn Patienten taten dies höchstens an einem Drittel der Tage. Bei Letzteren kamen neben dem nahezu regelmäßigen

Vergessen einer Dosis im Tagesverlauf auch häufige, vereinzelt sogar regelmäßige Mehreinnahmen vor. Nun mag auch diese Patientengruppe nicht repräsentativ gewesen sein, aber eine durchgängig 96%ige Medikamenteneinnahme ohne elektronische Überwachung ist sicher selten. In einer weiteren Studie mit elektronischer Einnahmeüberwachung [8] wurde bei einmal täglicher Einnahme eine 87%ige Medikamenteneinnahme und bei zweimal täglicher Einnahme eine 81%ige Medikamenteneinnahme beobachtet.

#### Levetiracetam

Eine kleine Fallserie [1] beschrieb vier Patienten im Alter von 30 bis 52 Jahren mit überwiegend malignen Hirntumoren, die nach einem Wechsel vom Originalpräparat auf generisches Levetiracetam erneut Anfälle bekamen, ohne Zeichen eines Tumorprogresses zu haben. Drei dieser Patienten wurden nach Switch-back problemlos wieder anfallsfrei, der vierte benötigte eine erhöhte Dosis des Originalpräparats.

Eine weitere kleine Fallserie [11] beschrieb vier Patienten, bei denen es ebenfalls nach Umstellung auf ein Levetiracetam-Generikum zu einer Zunahme der Anfallsfrequenz gekommen war. Nach Switch-back auf das Originalpräparat konnte bei allen vier die ursprüngliche Anfallsfrequenz wieder erzielt werden.

Eine retrospektive Feldstudie aus Texas [5] beschrieb 260 Patienten, die ab November 2008 gesundheitspolitisch bedingt zwangsweise auf generisches Levetiracetam umgestellt worden waren. Die Switch-back-Rate lag hier bei 42,9%. Ursächlich war nur bei knapp der Hälfte der Patienten, also 19,6%, ein Anstieg der Anfallsfrequenz und bei weiteren 3,3% das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen. Weshalb bei den anderen knapp 20% der Patienten zurückgewechselt wurde, bleibt unklar. Es handelt sich aber um eine sauber dokumentierte Fallserie von 260 Patienten ohne Verlust im Follow-up, die bei immerhin 22,9% der umgestellten Patienten eine Zunahme der Anfallsfrequenz oder unerwünschter

Nebenwirkungen beschreibt. Eine Zunahme der Anfallsfrequenz trat insbesondere auf, wenn es sich um schwer einstellbare Patienten unter einer Polytherapie handelte. Nebenwirkungen traten insbesondere dann auf, wenn auch unter dem Markenpräparat die Einstellung diesbezüglich nicht unproblematisch war. Unabhängig von dokumentierten unerwünschten Ereignissen führte ein höheres Lebensalter zu häufigeren Switch-backs auf das Originalpräparat.

Dagegen beschrieb eine italienische Arbeitsgruppe [50] bei 59 Patienten einen unproblematischen Wechsel vom Originalpräparat auf ein Generikum, welches bei allen Patienten das gleiche war (Levetiracetam Matever, Ecupharma). Lediglich zwei Patienten (3,4%), die beide eine Polytherapie hatten, wechselten nach drei Monaten wegen Zunahme der Anfallsfrequenz zurück auf das Originalpräparat. Bereits zuvor war bei ihnen eine vermehrte Reizbarkeit aufgefallen. In der Gesamtgruppe ließ sich nach sechs Monaten keine Zunahme der Anfallsfrequenz oder der Nebenwirkungen feststellen. Daraus schlossen die Autoren, dass der Wechsel vom Markenprodukt auf zumindest dieses Generikum unproblematisch sei (trotz Zunahme der Anfallsfrequenz bei 3,4% der Patienten).

Analog zu den Bioäquivalenzstudien zu Lamotrigin [40, 48] wurde auch eine Studie zu Levetiracetam mit einer Beobachtungszeit von vier Wochen bei 12 Patienten publiziert [31]. Der Stichprobenumfang der umgestellten Patienten erfüllt damit gerade die Minimalbedingung der von der EMA geforderten 12 Probanden für den Nachweis der Bioäquivalenz (referiert in [44]). Das Levetiracetam-Originalpräparat wurde durch das in Griechenland am häufigsten verordnete Generikum (Levetiracetam Pharmaten) ersetzt. Die Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve (AUC) war nach den publizierten Daten unter dem Generikum höher als unter dem Originalpräparat (t-Test, paarige Stichproben;  $p=0,041$ ). Da ein grundsätzlich nebenwirkungsfrei vertragenes Levetiracetam wenig

dosis- bzw. spiegelabhängige Nebenwirkungen hat, ist verständlich, dass ein Switch auf dieses Generikum nicht zu vermehrten Anfallsrezidiven oder dosisabhängigen Nebenwirkungen geführt hat. Trotz des Spiegelanstiegs standen zwei Verläufen mit verbesserter Anfallsfrequenz drei mit Verschlechterung derselben gegenüber.

### Oxcarbazepin

Bezüglich des Wechsels auf ein Oxcarbazepin-Generikum erschien eine eindrucksvolle Fallbeschreibung [17]. Der hier beschriebene Patient war etwas zwanghaft und hatte sich unter einer von ihm gewünschten Monotherapie mit Oxcarbazepin mit einer Anfallshäufigkeit von ein bis zwei fokalen Anfällen am Tag arrangiert, die er sauber in seinem Anfallskalender dokumentierte. Als er auf ein Oxcarbazepin-Generikum umgestellt wurde, verdoppelte sich seine Anfallsfrequenz. Da er noch Reste seines Originalpräparats fand, konnte er selbst einen Switch-back vornehmen und einen Rückgang der Anfallsfrequenz auf das Ausgangsniveau dokumentieren. Als ihm das Originalpräparat dann endgültig ausging, nahm er erneut das Generikum ein mit demselben Effekt. Vermutlich selten ist die mangelhafte Bioäquivalenz eines Generikums unter klinischen Gesichtspunkten sorgfältiger dokumentiert worden als von diesem Patienten.

### Topiramamat

Bei der Untersuchung der Ursachen für ein Anfallsrezidiv nach mehr als einjähriger Anfallsfreiheit lag in einer russischen Studie [45] bei 60,4% ein Wechsel von einem Originalpräparat auf ein Generikum vor. Bei 28,2% betraf dies Topiramamat. Die Autoren verglichen daraufhin 160 Patienten, die vom Originalpräparat auf ein Generikum umgestellt worden waren, mit 52 Patienten unter fortlaufender Therapie mit dem Originalpräparat. 82 Patienten, die auf ein Generikum umgestellt wurden, waren vorher mindestens ein Jahr anfallsfrei. Von dieser Subgruppe erlitten 75,6% einen Rezidivanfall, 2,4% sogar einen Status epilepticus. Von den 52 Pa-

tienten unter fortlaufender Therapie mit dem Originalpräparat erlitten lediglich 15,5% einen Rezidivanfall und keiner einen Status epilepticus. Durch Switch-back, Dosiserhöhung und Add-on anderer Substanzen konnte lediglich bei 38% der Patienten die vorherige Anfallskontrolle wiedererreicht werden.

### Valproinsäure

In der bereits bezüglich ihrer Ergebnisse zu Phenytoin und Lamotrigin zitierten Feldstudie [10] ergab sich bei 399 Patienten, bei denen eine Umstellung auf ein Valproinsäure-Generikum erfolgt war, bezüglich der Häufigkeit von Medikamentenumstellungen und Notaufnahmeverstellungen oder Krankenhausaufnahmen mit Epilepsie als Erst- oder Zweitdiagnose in den ersten 90 Tagen danach kein Unterschied im Vergleich zu einer gleichgroßen Patientengruppe unter fortlaufender Therapie mit dem Originalpräparat.

In der russischen Datenbank für unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen betrafen 29% der Meldungen bezüglich Valproinsäure eine Substitution [37]. In der ganz überwiegenden Mehrzahl der Fälle handelte es sich um ernste Ereignisse nach Ersatz eines Originalpräparats durch ein Generikum. Da nichts über die Gesamtzahl der im Beobachtungszeitraum erfolgten Substitutionen bekannt ist, kann aus dieser Studie die Höhe des Risikos für unerwünschte Effekte einer Generika-Substitution nicht abgeschätzt werden.

### Studien zur Patientenwahrnehmung und Adhärenz

Eine wesentliche Frage ist, ob sich der Einsatz von Generika beispielsweise über ein vermindertes Vertrauen in die Therapie negativ auf die Adhärenz auswirkt. Gerade die Patientenbefragungen der letzten Jahre zu diesem Thema leiden an einer niedrigen Antwortquote. Von 700 in Australien angeschriebenen Patienten antworteten 47 (=6,7%) [35]. Damit stammen die folgenden Angaben vermutlich von besonders Betroffenen bzw. Besorgten und sind daher zu relativieren. Jedenfalls äußerten 87%, dass

ein Wechsel auf ein Generikum nur mit ihrem Einverständnis erfolgen sollte, 67% dass dies nur im Einverständnis mit ihrem Arzt erfolgen sollte und 70% waren sich unsicher bezüglich der Wirksamkeit der generischen Antikonvulsiva. 42% glaubten, dass es durch einen Wechsel auf ein Generikum zu einem Rezidivanfall kommen könnte. Einem Einsatz von Generika bei anderen Erkrankungen standen die Patienten deutlich weniger reserviert gegenüber. In einer dänischen Studie antworteten immerhin 768 von 1703 kontaktierten Patienten, die innerhalb von 120 Tagen mindestens zweimal den gleichen antikonvulsiven Wirkstoff bezogen hatten (=45,1%) [43]. Ähnlich hoch war auch die Antwortquote bei gleichzeitig angeschriebenen Patienten mit im gleichen Zeitraum bezogenen antidepressiven Wirkstoffen oder anderen substituierbaren Arzneimitteln. Von den antwortenden Patienten hatten lediglich 26% der antikonvulsiv Behandelten eine Generika-Substitution erfahren, während es bei den anderen beiden Patientengruppen 35,3% bzw. 32,6% waren. Da zum Zeitpunkt der Studie in Dänemark Patienten bei Bezug des Originalpräparats zur Zuzahlung gezwungen waren, auch wenn ihr behandelnder Arzt der Substitution widersprochen hatte, und unter dieser Bedingung auch auf eigenen Wunsch das Originalpräparat weiter beziehen konnten, wurden in dieser Studie weniger die Folgen als die Voraussetzungen einer generischen Substitution untersucht. Dabei zeigte sich, dass insbesondere mit einem Antikonvulsivum behandelte Patienten häufiger eine Substitution in Kauf nahmen, wenn sie bereits eine Erfahrung mit der generischen Substitution eines Antikonvulsivums gemacht hatten. Die gleiche Patientengruppe wurde zusammen mit einer etwa gleich großen Gruppe von Patienten unter Antidepressiva-Therapie bezüglich eines Behandlungsabbruchs mit der verordneten Substanz untersucht [42]. Ein Behandlungsabbruch wurde angenommen, wenn unter der Annahme einer einmal täglichen Tabletteneinnahme nicht innerhalb von 90 Tagen nach Verbrauch der zuletzt er-

worbenen Tablettenmenge ein Folge-rezept eingelöst wurde. Dies war bei 35,7% der Patienten nach einem ersten Wechsel auf ein Generikum der Fall, während lediglich 15%, die bereits einen Generika-Wechsel erfahren hatten, nach einem weiteren die Behandlung abbrachen. Das Hazard-Ratio für einen Therapieabbruch im Vergleich zu Patienten ohne Generika-Wechsel lag nach einer ersten generischen Substitution eines Antikonvulsivums mit 2,89 über demjenigen nach einer ersten generischen Substitution eines Antidepressivums (2,19; keine Angaben zur Signifikanz des Unterschieds).

Eine teilweise internetbasierte Umfrage in deutschsprachigen Ländern zeigte, dass eine unproblematisch verlaufende Generika-Substitution bei Menschen mit Epilepsie die Akzeptanz für diesen Schritt erhöht [21]. Es waren 2000 Fragebögen als Beilage einer Patientenzeitschrift versandt worden, von denen 6,3% beantwortet wurden. Zusätzlich beantworteten 125 Patienten den Fragebogen auf der Internetseite einer Patientenorganisation. Ähnlich wie in der Studie von Ngo et al. 2013 [35] waren die Patienten deutlich weniger besorgt bezüglich eines Generika-Einsatzes bei akuten Erkrankungen als bei Epilepsie. Sie waren jedoch durchgängig der Auffassung, dass Kosten bei der Einstellung ihrer Epilepsie keine Rolle spielen sollten. 32% der Patienten mit Erfahrung eines Generika-Wechsels gaben in der Folge Probleme an, 23% in Form von Rezidivanfällen. Dennoch standen Patienten mit der Erfahrung eines Generika-Wechsels diesem weniger reserviert gegenüber als Patienten ohne diese Erfahrung. Dies war vermutlich auf die Subgruppe der Patienten ohne negative Erfahrungen in diesem Zusammenhang (etwa 68%) zurückzuführen. Es gab eine Korrelation zwischen den Antworten auf Fragen zur Compliance mit denjenigen auf Fragen nach negativen Erfahrungen mit einem Generika-Wechsel. Die Richtung des Zusammenhangs ließ sich aus den Daten nicht bestimmen. Es könnte sowohl ein Rezidivanfall das Vertrauen in die Therapie und in der Folge die Einnahmesicherheit reduziert

haben, als auch umgekehrt durch eine verminderte Adhärenz der Rezidivanfall provoziert worden sein. Nun haben für das Erleben der Patienten möglicherweise weniger abstrakte pharmakologische Daten, sondern vielmehr Farbe und Form der Tabletten Relevanz. Entsprechend wurde im Rahmen einer Datenbankanalyse untersucht, ob ein Wechsel in Farbe oder Form eines Antikonvulsivums zu einer verminderten Adhärenz führe, die aufgrund einer um mindestens fünf Tage verzögerten Einlösung eines Folge Rezepts unterstellt wurde [23]. Es wurde gegenüber einer Kontrollgruppe ohne Farb- oder Formwechsel der Medikation ein 1,27-fach (Farbe) bzw. 1,47-fach (Form) erhöhtes Risiko für eine verzögerte Rezepteinlösung gefunden. Leider wurde nicht gezielt kontrolliert für Herstellerwechsel ohne Änderung der äußeren Gestalt der Tabletten. Bei einer Folgestudie [22], bei der Patienten mit verzögerter Rezepteinlösung ausgeschlossen wurden, wurde kein Effekt des Farb- oder Formwechsels bei einem Generika-Wechsel auf die Häufigkeit von Notaufnahmeverstellungen in der Folge von Anfällen gefunden.

Eine brasilianische Studie [14] untersuchte die Compliance während mehrerer Generika-Wechsel mittels der Morisky-Scale [34], deren Beantwortung bei Hypertonikern tatsächlich mit der Blutdruckeinstellung korreliert. Da in der brasilianischen Studie letztlich nur neun Patienten untersucht wurden, sind die Ergebnisse nicht verwertbar. Privitera und Mitarbeiter [40] überwachten die Adhärenz ihrer Patienten während des Generika-Wechsels mit einem elektronischen Überwachungssystem [36]. Da Patienten mit nicht mindestens 96%iger Medikamenteneinnahme ausgeschlossen wurden, lässt die Studie keine Aussagen über die Auswirkungen auf die Adhärenz zu. Eine andere Methode der Adhärenzüberprüfung bilden regelmäßige Serumspiegelkontrollen. Dabei wurde in der Vergangenheit ein Variationskoeffizient von 20% bei wiederholten Phenytoin-Spiegelbestimmungen und ein Variationskoeffizient von 25% bei wiederholten Carbama-

zepin-Spiegelbestimmungen als noch mit einer ausreichenden Adhärenz vereinbar angesehen [16]. Eine italienische Arbeitsgruppe beschrieb nun Differenzen von mehr als 20% unter fortlaufender Einnahme des Originalpräparats [7] zwischen zwei Serumspiegelbestimmungen bei 33% von 200 Patienten unter Lamotrigin, bei 38% von 120 Patienten unter Levetiracetam und bei 41% von 80 Patienten unter Topiramamat. Lag zwischen den beiden Messungen ein Wechsel auf ein Generikum, betrug die entsprechenden Werte 22% von 50 Patienten unter Lamotrigin, 44% von 27 Patienten unter Levetiracetam und 6% von 16 Patienten unter Topiramamat. Bedenkt man, dass der von den Autoren gewählte Cut-off einem Variationskoeffizienten von 12,8% entspricht, überrascht eigentlich nur der geringe Wert bei den 16 Patienten unter Topiramamat. In den Gesamtgruppen kam es nicht zu wesentlichen Änderungen der Mittelwerte der Serumspiegel zwischen den Messungen. Da Patienten mit Dosisänderungen zwischen den beiden Messungen ausgeschlossen wurden, kann aus den Daten letztlich nicht viel mehr geschlossen werden, als dass sich aus den Spiegelschwankungen keine Hinweise auf vermehrte Adhärenzprobleme nach dem Wechsel auf ein Generikum ergeben.

Zu einem gegenteiligen Ergebnis kam unlängst eine Datenbankanalyse in Deutschland [15]. Als Maß für die Adhärenz wurde hier die Medication Possession Ratio (MPR) gewählt, die die Menge der vom Patienten aus der Apotheke bezogenen Tabletten in Bezug auf die verordnete Menge im Beobachtungszeitraum beschreibt. Wurden wenigstens 80% der verordneten Tabletten aus der Apotheke bezogen (=MPR 80%), wird ausreichende Adhärenz angenommen. Dies war in der Gesamtgruppe von 31 317 Patienten bei lediglich 64,7% der Patienten der Fall. Bei den 29 688 Patienten, die ein Generikum einnahmen, lag die MPR bei lediglich 64,3% im gewünschten Bereich im Vergleich zu 70,3% bei 4240 Patienten mit Einnahme eines Originalpräparats.

## Diskussion

Auf den ersten Blick sind in den vergangenen Jahren vermehrt Studien erschienen, die den Einsatz von Generika auch zur Behandlung von Epilepsien als relativ unproblematisch erscheinen lassen. Dem gegenüber stehen weiterhin Fallserien, Kohortenstudien und Datenbankanalysen, die über vermehrte Rezidivanfälle, Überdosierungserscheinungen, Dosisänderungen und Switch-back-Raten nach einem Herstellerwechsel berichten. Wesentliche zu diskutierende Fragen bei der Beurteilung vieler der referierten Studien sind diejenigen nach der Angemessenheit der Stichprobengröße, der Outcome-Kriterien und des Beobachtungszeitraums. Damit eine Komplikationsrate von 10% in einer Fall-Kontroll-Studie mit 95%iger Sicherheit ausgeschlossen werden kann, ist beispielsweise im Chi-Quadrat-Test unter Annahme eines völlig komplikationslosen Spontanverlaufs ein Stichprobenumfang von 70 Patienten in beiden Gruppen erforderlich. Daher sind einige der Studien, die keine erhöhte Komplikationsrate nach Switch nachweisen, zum Ausschluss derselben underpowered [12, 14, 26, 31, 40, 48, 50]. Die bereits mehrfach erwähnte Studie [10], die die Folgen eines Switches bei Phenytoin, Valproinsäure und Lamotrigin untersuchte, fand lediglich beim Switch von Phenytoin auf ein Generikum vermehrt (weitere oder Rück-)Umstellungen der antikonvulsiven Therapie nach dem Switch. Unterschiede bei den Parametern Vorstellungen in Notaufnahmen und Krankenhausaufenthalte ergaben sich bei keiner der drei Substanzen. Es wurde daher diskutiert, ob diese Parameter möglicherweise nicht differenziert genug unerwünschte Folgen eines Wechsels auf ein Generikum erfassen würden. Tatsächlich führen ja Rezidivanfälle und Überdosierungserscheinungen nicht zwingend zu Vorstellungen in einer Notaufnahme oder einem Krankenhausaufenthalt. Dies zeigte eindrucksvoll die koreanische Studie zu Phenytoin [46]. Bezüglich des Beobachtungszeitraums ist zu bemerken, dass ein Rezidivanfall

innerhalb einer festgelegten Beobachtungszeit selbst bei eindeutig geringerer Bioverfügbarkeit des neu eingesetzten Präparats nur zu erwarten ist, wenn unter der nun erniedrigten Serumkonzentration eine entsprechend erhöhte Anfallsfrequenz besteht. Wenn ältere Datenbankanalysen darauf hindeuten, dass nach einem Herstellerwechsel die Vorstellungen in einer Notaufnahme bis zu vier Monate später häufiger erfolgten als bei unverändert fortgeführter Therapie [52], erscheinen Beobachtungsintervalle von 14 Tagen, wie in den beiden Lamotrigin-Studien [40, 48], die die American Epilepsy Society zur Neubewertung der Generika-Frage bewegten, einfach zu kurz. Diese beiden Studien können lediglich als Beweis dafür gelten, dass bei einer nicht enzyminduzierenden Substanz wie Lamotrigin auch nach einer zweiwöchigen Einnahme die Ergebnisse von Bioäquivalenzprüfungen nicht wesentlich von denjenigen mit zweimaliger Einnahme bei gesunden Probanden abweichen. Für den Ausschluss klinischer unerwünschter Ereignisse trotz Erfüllung der geforderten Bioäquivalenzkriterien sind sie nicht geeignet. Dies zeigen zwei bereits 2010 referierte Studien [6, 47] in denen es bei jeweils 20 mit fünf unterschiedlichen Phenytoin-Präparaten im Wechsel von zwei bzw. drei Wochen behandelten Patienten trotz deutlicher Unterschiede in der Bioäquivalenz während dieser Wochen nicht zu klinischen Komplikationen kam. Aus pharmazeutischer Sicht müsste eine Substitution mit einem Präparat, das bezüglich Inhaltsstoffen und Herstellungsprozess identisch mit dem substituierten Präparat ist, unproblematisch sein. Die einzige Studie, die diesen Sonderfall überhaupt in Betracht zog, ist die sehr kleine Fallserie aus Brasilien [14] ohne signifikantes Ergebnis. Um die Identität der Präparate zu überprüfen, müsste in Deutschland bei den entsprechenden Herstellerfirmen die Dossier-Nummer in Erfahrung gebracht werden, aufgrund derer die Zulassung erfolgte. Bei identischen Dossier-Nummern kann von einem identischen Herstellungsverfahren ausgegangen werden.

## Schlussfolgerungen für die Praxis

Die neueren Studien sind nicht geeignet, die Bedenken gegen eine Generika-Substitution bei der pharmakologischen Behandlung eines Menschen mit Epilepsie grundsätzlich zu entkräften. Selbst bei Levetiracetam scheint eine Substitution nicht so unproblematisch, wie von der britischen Arzneimittelbehörde [32] angenommen. Die Neuverordnung einer Substanz kann mit dem für den jeweiligen Kostenträger günstigsten Präparat erfolgen. Dabei sollte, wie bei der Epilepsie-Behandlung grundsätzlich zu empfehlen, die Adhärenz des Patienten mit dem Verweis auf die Nützlichkeit von Wochenschachteln, Anwendung der Handy-Weckfunktion und Koppelung der Einnahme an feste Tagesabläufe unterstützt werden. Hat ein neu eindosiertes Präparat zu einer mindestens 50%igen Reduktion der Anfallsfrequenz bei guter Verträglichkeit geführt, sollte wegen des im Einzelfall schwer zu beziffernden Risikos eines Anfallsrezidivs oder einer Überdosierung keine Substitution mehr erfolgen. Sollte eine Substitution zwingend erforderlich sein, sollte ein Präparat mit identischer Dossier-Nummer gewählt werden.

### Interessenkonflikterklärung

Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. Johannes Rösche hat von Eisai und UCB Honorare für Beratertätigkeiten und Vortragstätigkeiten erhalten, zudem von Pfizer Unterstützung für ein Investigator initiated Trial. Dr. med. Elke Viviane Berdeio Paredes erhielt von UCB ein Honorar für Vortragstätigkeit. Die übrigen Autoren haben keine Interessenkonflikte.

### The use of generic drugs in the treatment of epilepsy – an update

There is some reservation concerning the switch of generic antiepileptic drugs in the treatment of people with epilepsy, especially when they reached seizure freedom. This narrative review concerning studies from 2009 onwards shows that the newer studies concerning this theme are not appropriate to resolve this reservation completely. At the first prescription of an antiepileptic drug the company may be chosen, which sells the substance at the best price. The patient should be instructed in techniques to improve his adherence. If an antiepileptic drug has been administered successfully, there should be no switch to another generic preparation.

*Key words:* Seizure relapse, switch, overdose, adherence

## Literatur

1. Armstrong TS, Choi S, Walker J, Gilbert MR. Seizure risk in brain tumor patients with conversion to generic levetiracetam. *J Neurooncol* 2010;98:137–41.
2. Bautista RED, Gonzales W, Jain D. Factors associated with poor seizure control and increased side effects after switching to generic antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 2011;95:158–67.
3. Buelow JM, Smith MC. Medication management by the person with epilepsy: perception versus reality. *Epilepsy Behav* 2004;5:401–6.
4. Carius A, Schulze-Bonhage A. Umstellungen zwischen Lamotrigin-Präparaten bei Epilepsiepatienten. Erfahrungen einer universitären Epilepsieambulanz. *Nervenarzt* 2010;81:423–34.
5. Chaluvadi S, Chiang S, Tran L, Goldsmith CE, et al. Clinical experience with generic levetiracetam in people with epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:810–5.
6. Chen SS, Allen J, Oxley J, Richens A. Comparative bioavailability of phenytoin from generic formulations in the United Kingdom. *Epilepsia* 1982;23:149–52.
7. Contin M, Alberghini L, Candela C, Benini G, et al. Inpatient variation in antiepileptic drug plasma concentration after generic substitution vs stable brand-name drug regimens. *Epilepsy Res* 2016;122:79–83.
8. Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, Scheyer RD, et al. How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *JAMA* 1989;261:3273–7.
9. Devine ST, Weisbart E, Barron J, Behm A. Acute epilepsy exacerbations in patients switched between A-rated anti-epileptic drugs. *Curr Med Res Opin* 2010;26:455–63.
10. Erickson SC, Le L, Ramsey SD, Solow BK, et al. Clinical and pharmacy utilization outcomes with brand to generic antiepileptic switches in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:1365–71.
11. Fitzgerald CL, Jacobson MP. Generic substitution of levetiracetam resulting in increased incidence of breakthrough seizures. *Ann Pharmacother* 2011;45:e27. Doi: 10.1345/aph.1P765.
12. Gagne JJ, Avorn J, Shrank WH, Schneeweiss S. Refilling and switching of antiepileptic drugs and seizure-related events. *Clin Pharm Ther* 2010;88:347–53.
13. Gagne JJ, Kesselheim AS, Choudry NK, Polinski JM, et al. Comparative effectiveness of generic versus brand-name antiepileptic medications. *Epilepsy Behav* 2015;52:14–8.
14. Girolineto BMP, Alexandr jr V, Quelroz RHC, Feletti F, et al. Intercambiabilidad entre equivalentes terapéuticos de lamotrigina en pacientes con epilepsia refractaria: riesgos y beneficios. *Rev Neurol* 2010;51:330–6.
15. Gollwitzer S, Kostev K, Hagge M, Lang J, et al. Nonadherence to antiepileptic drugs in Germany: A retrospective, population-based study. *Neurology* 2016;87:1–7.
16. Graves NM, Holmes GB, Leppik IE. Compliant populations: variability in serum concentrations. *Epilepsy Res* 1988;(Suppl 1):91–9.
17. Hagemann G, Zinke J, Fuchs M, Witte OW. Wechsel von Originalpräparaten auf Generika. Ein Fallbeispiel mit Oxcarbazepin. *Nervenarzt* 2010;81:1498–500.
18. Hansen RN, Campbell JD, Sullivan SD. Association between antiepileptic drug switching and epilepsy related events. *Epilepsy Behav* 2009;15:481–5.
19. Hartung DM, Middleton L, Svoboda L, McGregor JC. Generic substitution of lamotrigine among Medicaid patients with diverse indications: a cohort-crossover study. *CNS Drugs* 2012;26:707–16.
20. Helmers SL, Paradis PE, Manjunath R, Duh MS, et al. Economic burden associated with the use of generic antiepileptic drugs in the United States. *Epilepsy Behav* 2010;18:437–44.
21. Hensler K, Uhlmann C, Porschen Th, Bencke R, et al. Generic substitution of antiepileptic drugs – A survey of patients' perspectives in Germany and other German-speaking countries. *Epilepsy Behav* 2013;27:135–9.
22. Kesselheim AS, Bykov K, Gagne JJ, Wang SV, et al. Switching generic antiepileptic drug manufacturer not linked to seizures. *Neurology* 2016;87:1796–801.
23. Kesselheim AS, Misono AS, Shrank WH, Greene JA, et al. Variations in pill appearance of antiepileptic drugs and the risk of nonadherence. *JAMA Intern Med* 2013;173:202–8.
24. Kinikar SA, Delate T, Menaker-Wiener CM, Bentley WH. Clinical outcomes associated with brand-to-generic phenytoin interchange. *Ann Pharmacother* 2012;46:650–8.
25. Labiner DM, Paradis PE, Manjunath R, Duh MS, et al. Generic antiepileptic drugs and associated medical resource utilization in the United States. *Neurology* 2010;74:1566–74.
26. Lalic M, Pilipovic A, Golocorbin-Kon S, Gebauer-Bukurov K, et al. Comparison of dissolution profiles and serum concentrations of two lamotrigine tablet formulations. *Drugs R D* 2011;11:53–60.
27. Lavandier N, Tournaire D. Suivi d'une cohorte de patients après substitution de la phénytoïne pour de la phénytoïne sodique dans une centre de lutte contre l'épilepsie. *Rev Neurol* 2015;171:181–8.
28. LeLorier J, Duh MS, Paradis PE, Lefebvre P, et al. Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. *Neurology* 2008;70:2179–86.
29. Lessing C, Ashton T, Davis P. The impact on health outcomes and healthcare utilization of switching to generic medicines consequent to reference pricing: the case of lamotrigine in New Zealand. *Appl Health Econ Health Policy* 2014;12:537–46.
30. Makus KG, McCormick J. Identification of adverse reactions that can occur on substitution of generic for branded lamotrigine in patients with epilepsy. *Clin Ther* 2007;29:334–41.
31. Markoula S, Chatzistefanidis D, Gatzonis S, Siatouni A, et al. Brand-to-generic levetiracetam switch in patients with epilepsy in a routine clinical setting. *Seizure* 2017;48:1–6.
32. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency: Drug safety update 2013;7:A1. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/antiepileptic-drugs-new-advice-on-switching-between-different-manufacturers-products-for-a-particular-drug> (Zugriff am 19.05.2017).
33. Molinier A, Palmaro A, Rousseau V, Sommet A, et al. Does substitution of brand name medications differ between pharmacotherapeutic classes? A population-based cohort study in France. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73:471–7.
34. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical Care* 1986;24:67–74.
35. Ngo SNT, Stupans I, McKinnon RA. Generic substitution in the treatment of epilepsy: Patient attitudes and perceptions. *Epilepsy Behav* 2013;26:64–6.
36. Olivier NF, Matsui D, Hermann C, Koren G. Compliance assessment by the medication event monitoring system. *Arch Dis Child* 1991;66:1399–402.
37. Pasternak E, Alyautdin R, Asetskeya I, Lepakhin V, et al. Safety and efficacy of valproic acid preparations. *Int J Risk Saf Med* 2015;27(Suppl 1):31–2.
38. Patel V, Cordato DJ, Dias M, Beran RG. Changed constitution without change in brand name – The risk of generics in epilepsy. *Epilepsy Res* 2012;98:269–72.
39. Polard E, Nowak E, Happe A, Biraben A, et al. Brand name to generic substitution of antiepileptic drugs does not lead to seizure-related hospitalization: a population-based case-crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;24:1161–9.
40. Privitera MD, Welty TE, Gidal BE, Diaz FJ, et al. Generic-to-generic lamotrigine switches in people with epilepsy: the randomized controlled EQUIGEN trial. *Lancet Neurol* 2016;15:365–72.
41. Rascati KL, Richards KM, Johnsrud MT, Mann TA. Effects of antiepileptic drug substitutions on epileptic events requiring acute care. *Pharmacotherapy* 2009;29:769–74.
42. Rathe J, Anderson M, Jarbol DE, de Pont Christensen R, et al. Generic switching and non-persistence among medicine users: a combined population-based questionnaire and register study. *PLoS One* 2015;10:e0119688. doi: 10.1371/journal.pone.0119688.
43. Rathe J, Larsen P, Andersen M, Paulsen M, et al. Associations between generic substitution and patients' attitudes, beliefs and experiences. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1827–36.
44. Rösche J. Generika in der Epileptologie. *Psychopharmakotherapie* 2010;17:227–33.
45. Rudakova IG, Kotov AS, Belova YU. Topiramate as an example of using generics in the treatment of epilepsy. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova* 2001;111:38–43.
46. Shin JW, Chu K, Jung KH, Lee ST, et al. Switching between phenytoin generics in patients with epilepsy may lead to increased risk of breakthrough seizure: chart analysis and practice recommendations. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2014;52:1017–22.
47. Tammisto P, Kauko K, Viukari M. Bioavailability of phenytoin. *Lancet* 1976;1(7953):254–5.

48. Ting TY, Jiang W, Lionberger R, Wong J, et al. Generic lamotrigine versus brand-name Lamictal bioequivalence in patients with epilepsy: A field test of the FDA bioequivalence standard. *Epilepsia* 2015;56:1415–24.
49. Tothfalusi L, Endrenyi L. Approvable generic carbamazepine formulations may not be bioequivalent in target patient populations. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2013;51:525–8.
50. Vari MS, Pinto F, Mencaroni E, Giudizioso G, et al. Safety of overnight switch from brand-name to generic levetiracetam. *Clin Drug Investig* 2016;36:87–91.
51. Vossler DG, Anderson GD, Bainbridge J. AES position statement on generic substitution of antiepileptic drugs. *Epilepsy Curr* 2016;16:209–11.
52. Zachry 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.

## Termine

**14. bis 16. September 2017**

**Berlin**

**6th European Conference on Schizophrenia Research**

Information:

<http://www.schizophrenianet.eu/home/>

**14. bis 17. September 2017**

**Würzburg**

**WASAD (World Association for Stress-Related and Anxiety Disorders) Congress 2017**

Information:

<http://www.wasad-congress.org>

**16. bis 21. September 2017**

**Kyoto, Japan**

**XXIII World Congress of Neurology**

Information:

<http://www.wcn-neurology.com>

**18. bis 20. September 2017**

**Lübeck**

**Deutscher Suchtkongress 2017**

Information:

<http://www.suchtkongress2017.de>

**20. bis 23. September 2017**

**Leipzig**

**90. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie mit Fortbildungsakademie**

Information:

<http://www.dgnkongress.org>

**4. bis 7. Oktober 2017**

**München**

**30. Symposium der AGNP**

Information:

<http://www.agnp.de>

**8. bis 12. Oktober 2017**

**Berlin**

**XVII. World Congress of Psychiatry Psychiatry of the 21st Century: Context, Controversies and Commitment**

Information:

<http://www.wpaberlin2017.com>

**11. bis 14. Oktober 2017**

**Mannheim**

**Deutscher Schmerzkongress 2017**

Information:

<http://schmerzkongress2017.de/>

**25. bis 28. Oktober 2017**

**Paris, Frankreich**

**MSPARIS2017**

**7th Joint ECTRIMS – ACTRIMS Meeting**

Information:

<http://www.ectrims-congress.eu/2017.html>

**3. bis 5. November 2017**

**Berlin**

**26. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Suchtmedizin**

Information:

<http://www.dgsuchtmedizin.de/kongress/>

**12. bis 15. November 2017**

**Ho-Chi-Minh City, Vietnam**

**XXII World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders**

Information:

[www.iaprd-world-congress.com](http://www.iaprd-world-congress.com)

**24. bis 25. November 2017**

**Karlsruhe**

**Ärzte-Seminare 2017**

## Kongresse · Symposien · Workshops

Information:

<http://www.aerzte-seminare-karlsruhe.de>

**8. bis 10. Februar 2018**

**Würzburg**

**ANIM 2018**

**35. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für NeuroIntensiv- und Notfallmedizin (DGNI) und der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (DSG)**

Information:

<http://www.anim.de>

**13. bis 16. Juni 2018**

**Fürth**

**54. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie e. V.**

Information:

<http://www.epilepsie-tagung.de>

**1. bis 6. Juli 2018**

**Kyoto, Japan**

**WCP2018 Kyoto**

**18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology**

Information:

<http://www.wcp2018.org/index.html>

**30. Oktober bis 3. November 2018**

**Berlin**

**91. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie mit NEURO-WOCHE**

Information:

<http://www.dgnkongress.org/der-kongress/allgemein/vorschau>

Diese und weitere Veranstaltungstermine

auch unter <http://www.ppt-online.de>