

Generika in der Epileptologie

Pharmakologische Problematik, klinische Risiken und subjektive Sorgen

Johannes Rösche, Rostock

Der Einsatz von Generika in der Epileptologie wird durch drei Problemkreise erschwert. Zum einen kann es bei Substanzen mit nichtlinearer Sättigungskinetik bereits bei geringen Änderungen der Bioverfügbarkeit zu erheblichen Schwankungen der Serumspiegel kommen, und die pharmakologischen Bioäquivalenzprüfungen finden nicht in einem dem klinischen Alltag entsprechenden Setting statt. Zum zweiten muss nach den dürftigen vorliegenden Daten in den ersten vier Monaten nach dem Wechsel auf ein Generikum bei etwa 10 % der Patienten mit unerwünschten Nebenwirkungen wie Zunahme der Anfallsfrequenz oder der Nebenwirkungen gerechnet werden. Zum dritten ist es den Patienten unverändert wichtig, ein speziell für sie vom Arzt verordnetes Präparat zu erhalten.

Schlüsselwörter: Rezidivanfälle, Substitution, Nebenwirkungen

Psychopharmakotherapie 2010;17:227–33.

Über 60 % aller Arzneimittelverordnungen in Deutschland betreffen Generika [18]. Offenbar ohne Probleme werden Markenpräparate durch Generika ersetzt. Dennoch warnen epileptologische Fachgesellschaften vor einem unkontrollierten Generika-Einsatz, und Gesundheitsökonomien vermuten, dass sie sich dabei vor den Karren der Pharmaindustrie spannen lassen [28]. Erst unlängst wurden in der Psychiatrie Bedenken gegen einen unreflektierten Generika-Einsatz formuliert [17]. Anhaltspunkte dafür, dass es in der Epileptologie mit der Substitution nicht einfach ist, kommen aus Kanada. Hier ist der Einsatz von Generika vorgeschrieben und der Wiedereinsatz des Markenpräparats erfordert beispielsweise in Ontario einen „letter of medical necessity“ des behandelnden Arztes. Eine Arbeitsgruppe aus Quebec arbeitet daran, die Folgen eines Präparate-Wechsels („Switch“) erkennbar zu machen. Zunächst analysierte sie die Prozentzahl der Patienten in Ontario, die nach einem erzwungenen Wechsel auf ein Generikum wieder das Markenpräparat erhielten (Switch-back-Rate) [2]. Bei weiteren Analysen 2008 [19] und 2009 [10] wurden durchweg hö-

here Switch-back-Raten gefunden, also nicht nur bei Antiepileptika, sondern auch bei anderen Medikamenten. Dies ist vereinfachten Bedingungen für ein Switch-back in Quebec zuzuschreiben. Es blieb aber dabei: bei Antiepileptika musste häufiger auf das Markenpräparat zurückgegangen werden als bei anderen Substanzen. Während die niedrigsten Switch-back-Raten bei Wirkstoffen aus der Gruppe der Antiepileptika bei 12 % lagen, lagen die Switch-back-Raten bei anderen Substanzen maximal etwas über 8 %.

Pharmakologische Problematik

Eine Grundlage der Zulassung eines Fertigarzneimittels als Generikum ist die Bioäquivalenz, die von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) als gegeben angesehen wird, wenn die Bioverfügbarkeit mit der des Markenpräparats vergleichbar ist [8]. Die Bioverfügbarkeit wird gemessen als Area under the concentration curve over time (AUC) und als Serumspitzenkonzentration (C_{max}). Das 90 %-Konfidenzintervall des geometrischen Mittelwerts dieser beiden Parameter des generischen Präparats muss

im Bereich von 80 % bis 125 % der entsprechenden Werte des Referenzpräparats liegen, damit nach FDA Bioäquivalenz angenommen werden kann. Die Einnahme von Phenytoin kann aufgrund seiner pharmakokinetischen Eigenschaften schon bei einer geringfügigen Veränderung der Bioverfügbarkeit erhebliche Probleme verursachen. Die Serumkonzentration von Wirkstoffen mit nichtlinearer Kinetik im Steady State folgt dem Quotienten aus dem Produkt der Michaelis-Konstante mit der Erhaltungsdosis und der Differenz zwischen Ausscheidungsgeschwindigkeit und Erhaltungsdosis [5]:

$$C_{ss} = \frac{(K_m \times D/t)}{(v_{max} - D/t)}$$

C_{ss}	Serumkonzentration im Steady State
K_m	Michaelis-Konstante
D/t	Erhaltungsdosis
v_{max}	Ausscheidungsgeschwindigkeit

Dabei geht das Körpergewicht über die Dimension der Ausscheidungsgeschwindigkeit – mg pro kg Körpergewicht pro Stunde – in die Berech-

Dr. med. Dr. phil. Johannes Rösche, Klinik für Neurologie und Poliklinik (Direktor Prof. Dr. med. R. Benecke), Gehlsheimer Straße 20, 18147 Rostock, E-Mail: johannes.roesche@med.uni-rostock.de

nung ein. Michaelis-Konstante und Ausscheidungsgeschwindigkeit sind durch wiederholte Spiegelkontrollen im Sinne von Tagesprofilen im Einzelfall für jeden Patienten individuell zu ermitteln. Nimmt man bei einem 70 kg schweren Patienten eine K_m von 6 mg/l und eine v_{max} von 6,5 mg/kg Körpergewicht/Tag an, darf man nach dieser Formel erwarten, dass man mit einer bioverfügbaren Phenytoin-Erhaltungsdosis von 300 mg/Tag einen Spiegel im unteren therapeutischen Bereich von etwa 12 mg/l erzielt (therapeutischer Bereich des Serumspiegels: 10–20 mg/l). Sinkt die Bioverfügbarkeit um 10%, fällt der Spiegel um etwa 3 mg/l und verlässt damit den therapeutischen Bereich. Steigt die Bioverfügbarkeit um 20%, verdoppelt sich der Spiegel fast und erreicht mit etwa 22 mg/l bereits den toxischen Bereich [5].

So konnten Burkhardt et al. acht Patienten beschreiben, bei denen es bei Umstellung auf ein Phenytoin-Generikum trotz einer im Vergleich zur Referenzsubstanz 97%igen Bioverfügbarkeit nach AUC zu einem Serumspiegelabfall um rund 25% kam [6].

Eindrucksvoller ist das Ergebnis einer einfachen Umstellung der Galenik eines Phenytoin-Präparats durch den Hersteller in Australien Ende 1967. Die Umstellung eines Kapselhilfsstoffs von Calciumsulfat-Dihydrat auf Lactose führte bei nachweislich gleichem Phenytoin-Gehalt ab April 1968 bis Mitte 1969 im Gebiet um Brisbane zu 51 Phenytoin-Intoxikationen [31].

Als 1976 in Finnland das Phenytoin-Präparat Hydantin in einer neuen Galenik mit besserer Bioverfügbarkeit geliefert wurde, wurden die Ärzte vorab informiert, so dass zeitnah Serumspiegelkontrollen und Dosisanpassungen vorgenommen werden konnten. Dabei kam es in Abhängigkeit vom Ausgangswert zu einem Anstieg der Serumspiegel um 70%. Während die Spiegel bei sehr niedrigen Ausgangswerten von unter 5 µg/ml praktisch unverändert blieben, kam es bei Ausgangsspiegeln über 15 µg/ml bei 44% der Patienten zu Intoxikationen, so dass die Dosis angepasst werden musste [24].

Stewart und Mitarbeiter untersuchten den Anstieg der Phenytoinspiegel nach Umstellung von einer Phenytoinsalz-Präparation auf Phenytoinsäure in einer Kautablette. Hier kam es zu einem Anstieg der Spiegel um durchschnittlich 40%. Eine Auswertung bezüglich der Ausgangsdosis in mg/kg Körpergewicht zeigte einen höheren Anstieg bei höheren Ausgangsdosen. Bei 9% der untersuchten Patienten kam es zu Zeichen einer klinischen Intoxikation [29].

In einer deutschen Fallserie musste bei einer ähnlichen Umstellung bei 39% der Patienten aufgrund von Intoxikationszeichen die Dosis reduziert werden [27]. Nun ist Phenytoin in dieser Beziehung eine kritische Substanz. Dass es bei anderen Substanzen zu ähnlichen Problemen kommen kann, liegt vermutlich an den Anforderungen, die an den Nachweis der Bioäquivalenz gestellt werden. Sowohl in Kanada als auch von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) werden Bestimmungen der Serumspiegel jeweils nach der Einmalgabe des Referenzpräparats beziehungsweise des Testpräparats an mindestens 12 Probanden gefordert, in den USA werden Messungen an 24 bis 36 Probanden und von der WHO Messungen an 18 bis 24 Probanden empfohlen [8, 20]. Die Messungen erfolgen nach Nüchtereinnahme bei gesunden jungen Männern. Von der FDA wird für die Selektion der Probanden ein Probandenalter zwischen 21 und 35 Jahren und ein Körpergewicht nahe dem Idealgewicht empfohlen [16]. Dies entspricht spätestens im mittleren Erwachsenenalter nicht mehr der klinischen Situation.

Die Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit bei Einnahme zusammen mit Nahrung wurde bei Phenytoin-Präparaten untersucht. Es zeigte sich, dass ein Generikum, das bei Nüchtereinnahme eine 97%ige relative Bioverfügbarkeit aufwies, bei Einnahme mit Nahrung ebenfalls durch gesunde Probanden nur noch eine 87%ige relative Bioverfügbarkeit hatte. Dies könnte zu einem Abfall der Plasmaspiegel um 37% führen [33].

In den USA musste ein Hersteller 53 Chargen eines Carbamazepin-Ge-

nerikums wegen klinischer Zwischenfälle im Herbst 1988 vom Markt zurückrufen. Drei dieser Chargen wurden anschließend mit gesunden Probanden pharmakologisch untersucht. Der Mittelwert der C_{max} lag bei den drei Chargen des Generikums bei 61%, 74% und 142% verglichen mit der C_{max} des Referenzpräparats, das 90%-Konfidenzintervall reichte bei einer Charge bis 48% der C_{max} des Referenzpräparats herunter und bei einer anderen bis 154% derselben hinauf. Neben den abweichenden Plasmaspiegeln wurden bei diesen Chargen in vitro veränderte Carbamazepin-Freisetzungskurven festgestellt. Als Gründe für die veränderte Wirkstoff-Freisetzung wurden eine lagerungsbedingte Änderung des Feuchtigkeitsgehalts in den Tabletten und eine Umstellung des für die Produktion verwendeten Ausgangsmaterials mit abweichender Partikelgröße angegeben [23].

Sicher handelt es sich hierbei um einen Einzelfall. Es bleibt aber das Problem, dass die Bioverfügbarkeit der Generika nicht in einem dem klinischen Alltag entsprechenden Setting geprüft wird.

Klinische Risiken

Die Datenlage zur Abschätzung des Risikos einer Intoxikation oder eines Anfallsrezidivs infolge eines Generika-Wechsels ist insgesamt dürftig. Es gibt vor allem für Carbamazepin, aber auch für praktisch alle anderen in Frage kommenden Antiepileptika, Fallberichte, aus denen sich schließen lässt, dass es eben in Einzelfällen im klinischen Alltag zu solchen Zwischenfällen kommen kann. Die nächste Stufe sind Studien mit Fallzahlen bis 40 Patienten.

Prospektive Studien zu Einzelsubstanzen

Selbst für Phenytoin gibt es zwei Studien, die keine wesentlichen Probleme beim Generika-Wechsel beschreiben. Tammisto und Mitarbeiter verglichen 1996 fünf Phenytoin-Präparate miteinander, indem sie 20 Patienten alle zwei Wochen mit einem anderen Präparat behandelten. Dabei kam es nicht zu

Anfallshäufungen oder Intoxikationserscheinungen. Trotzdem hatte das Präparat mit dem Namen Difhydan eine niedrigere Bioverfügbarkeit als die anderen vier. Nur ein Patient hatte unter Difhydan einen Spiegel im üblichen therapeutischen Bereich. Umgekehrt hatten unter den beiden Präparaten mit der relativ höchsten Bioverfügbarkeit 10 % beziehungsweise 20 % der Patienten einen Spiegel oberhalb des therapeutischen Bereichs [30].

In ähnlicher Weise behandelten Chen und Mitarbeiter 20 Patienten in jeweils dreiwöchigen Abschnitten mit fünf unterschiedlichen Phenytoin-Präparaten. Sie fanden ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede in der Bioverfügbarkeit, gaben aber an, dass hierunter weder Intoxikationen noch Anfallshäufungen auftraten [7]. Angesichts der zuvor zitierten Phenytoin-Literatur muss man annehmen, dass sich diese beiden Studien nur auf Patienten mit Spiegeln im unteren therapeutischen Bereich bei Dosierungen bis 7 mg/kg Körpergewicht beziehen können. Soweit die Daten aus den Publikationen ersichtlich sind, erfüllten die Patientengruppen überwiegend diese Kriterien.

Auch bei den Untersuchungen zu Carbamazepin ist erkennbar, dass die Selektion der Patienten entscheidend für das Ergebnis der Studie ist. Bemerkenswert ist, dass in keiner der Studien eine signifikante Änderung der Anfallsfrequenz beschrieben wird [1, 13, 16, 21, 25]. Dabei untersuchten Aldenkamp et al. ihre Patienten auch gründlich neuropsychologisch und fanden keine objektivierbaren Hinweise auf Intoxikationserscheinungen [1]. Dagegen lösten Mayer und Mitarbeiter durch Umstellung auf ein Generikum mit offensichtlich besserer Bioverfügbarkeit bei 50 % ihrer im Hochdosisbereich behandelten Patienten eine deutliche Carbamazepin-Intoxikation aus [21]. Nun sind mittlere Carbamazepin-Dosierungen von knapp 2 000 mg, wie von Mayer und Mitarbeitern verwendet, im klinischen Alltag sicher eine Seltenheit und die Frage bleibt damit offen, wie häufig Anfallsrezidive oder Intoxikationen im klinischen Alltag beim Wech-

sel auf ein antiepileptisches Generikum tatsächlich sind.

Dazu untersuchte Jain 1993 alle bei Ciba-Geigy in Basel eingegangenen Meldungen über einen angeblichen Wirkungsverlust des Carbamazepins. In 14 Jahren waren 131 auswertbare Meldungen eingegangen. Die häufigste Ursache für einen vermuteten Wirkungsverlust des Carbamazepins war, dass die Substanz unter falscher Indikation eingesetzt worden war. Mit 20,6 % als zweithäufigste Ursache wurde der Wechsel auf ein Generikum angegeben. Allerdings war nur bei etwa jedem dritten dieser Patienten tatsächlich ein relevanter Abfall des Carbamazepin-Serumspiegels dokumentiert [15]. Bedenkt man nun, dass allein in den USA von Januar bis Oktober 2001 von 1 036 000 Tegretol-Verschreibungen 68 %, entsprechend 701 000, in den Apotheken durch ein Generikum substituiert wurden [34], dann erscheinen die 27 Fälle, die Jain in der Ciba-Geigy-Datenbank über 14 Jahre identifizieren konnte, verschwindend gering. Nun gibt es eigentlich keinen Grund, es dem Hersteller des Originalpräparats mitzuteilen, wenn es unter einem Generikum zu unerwünschten Ereignissen kommt. Daher könnte diese Patientengruppe in der Ciba-Geigy-Datenbank unterrepräsentiert sein. Zudem geht die FDA davon aus, dass überhaupt höchstens 10 % aller relevanten Nebenwirkungen gemeldet werden.

Feldstudien

Nach einer PubMed-Recherche sind zurzeit sechs Feldstudien über Ärzte- und Patientengruppen publiziert. Gubermann und Corman befragten sowohl Patienten aus vier universitären Epilepsiezentren in Kanada als auch 110 Neurologen; 83 Patienten und 46 Neurologen antworteten. Die Befragung erfolgte mit 7-stufigen Likert-Skalen, bei denen 1 „nie“ und 7 „immer“ bedeutete. Die Antwort der Ärzte auf die Frage nach der Häufigkeit von Problemen bei der Umstellung auf ein Generikum war im Median 2. Wie groß der Anteil der Ärzte war, die etwas anderes als 1 angekreuzt hatten, geht aus den publizierten Daten nicht hervor [12].

Haskins und Mitarbeiter befragten in fünf Ländern auf zwei Kontinenten 435 Ärzte und 974 Patienten. Dabei gaben 27 % der Ärzte an, dass bei wenigstens einem ihrer Patienten ein Wechsel auf ein Generikum zu einem Anfallsrezidiv geführt habe. Insgesamt gaben 52 % der Patienten an, ein Anfallsrezidiv gehabt zu haben. 23 % der Patienten sahen einen Zusammenhang zwischen Anfallsrezidiven und einem Wechsel auf ein Generikum [14].

Berg und Gross befragten 550 Patienten und 606 Ärzte in den Vereinigten Staaten, von denen 451 Ärzte antworteten. Hier gaben 65 % der Ärzte an, mindestens einen Patienten mit Anfallsrezidiv nach Wechsel auf ein Generikum zu haben, und 34 % der Patienten sahen einen Zusammenhang zwischen dem Wechsel auf ein Generikum und einem Anfallsrezidiv [3].

Berg und Gross erhielten außerdem von 69 Ärzten dieser Befragung Fallberichte zu den Anfallsrezidiven. Dabei konnten letztlich 52 Wechsel auf ein Generikum mit Anfallsfolge sauber dokumentiert werden. Bei 26 Patienten waren die Serumspiegel der betreffenden Wirkstoffe vor dem Wechsel auf das Generikum und zur Zeit des Rezidivanfalls bekannt. In 21 Fällen wurde so ein bedeutsamer Abfall im Serumspiegel der antiepileptischen Substanz dokumentiert. Wie nach der Pharmakokinetik zu erwarten, waren die Abfälle der Serumspiegel unter Phenytoin mit 40 % am stärksten ausgeprägt, gefolgt von Valproinsäure mit 34 %, während der Abfall der Spiegel unter Carbamazepin nur durchschnittlich 20 % betrug. Für Gabapentin und Zonisamid waren keine Spiegelbestimmungen vorgenommen worden. Bemerkenswert ist, dass es unter Gabapentin-Substitution zu Rezidivanfällen kam. Schließlich ist diese Substanz mit ihrer Pharmakokinetik mit fehlender Metabolisierung und einer Resorption, die bei zunehmender Dosis abnimmt, sowie vollständiger Ausscheidung über die Nieren relativ unproblematisch [4]. Einen Schritt weiter führen zwei umfassende Feldstudien bei Neurologen beziehungsweise Mitgliedern neurologischer und epileptologischer Fachge-

sellschaften, die vergleichbare Fragen stellten.

Wilner versandte einen Fragebogen per E-Mail an 6420 Neurologen in den Vereinigten Staaten, von denen immerhin 4,7% antworteten [35]. Krämer und Mitarbeiter versandten eine ähnliche E-Mail an die Mitglieder der Sektionen der Internationalen Liga gegen Epilepsie in Deutschland, Österreich und der Schweiz sowie an Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Hierfür wurden etwa 2800 E-Mails versandt. Möglicherweise durch eine Verlosung von Prämien unter den Einsendern gelang es, eine Response-Rate von 21,6% zu erzielen [18]. Auffällig ist im Vergleich der beiden Erhebungen die größere Zahl wahrgenommener Komplikationen durch 81,5% der Generika verordnenden Ärzte in den USA im Vergleich zu 49,2% in Mitteleuropa, wobei sich die Angaben jeweils auf das vorangehende Jahr beziehen. Der Unterschied könnte durch eine Tendenz der Ärzte erklärt werden, eher an einer solchen Fragebogenerhebung teilzunehmen, wenn tatsächlich unerwünschte Ereignisse zu berichten sind. Durch die höhere allgemeine Response-Rate in der deutschsprachigen Untersuchung, wäre dann der Anteil von Kollegen, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis nach Wechsel auf ein Generikum zu berichten hätten, geringer. Bei den Folgen der unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit einem solchen Wechsel stehen – wieder mit deutlich höheren Angaben in den USA – in beiden Erhebungen vermehrte Telefonkontakte und Praxisbesuche im Vordergrund. Auffällig ist die höhere Zahl von Krankenhausaufnahmen und Störungen der Arzt-Patienten-Beziehung in den deutschsprachigen Ländern. Weiterhin muss betont werden, dass der sozial erheblich beeinträchtigende vorübergehende Verlust der Fahrerlaubnis hier noch gar nicht berücksichtigt wurde.

Die epidemiologisch sauberste Studie zu dem Problem und zugleich die älteste der hier diskutierten Erhebungen ist eine umfassende Feldstudie von Crawford und Mitarbeitern von 1996 [9]. Bei dieser Erhebung wurden in Yorkshire All-

gemeinarztpraxen kontaktiert, von denen sich 10,3% zur Teilnahme bereit erklärten. 40 Praxen wurden in die Studie aufgenommen und erhielten eine Aufwandsentschädigung. Diese Praxen waren für insgesamt 350168 Patienten zuständig, darunter 2285 Patienten, die mit Carbamazepin, Valproinsäure oder Phenytoin gegen Epilepsie behandelt wurden. 1333 Patienten erklärten sich zur Teilnahme bereit. 251 Patienten berichteten über einen Präparatewechsel (selber Wirkstoff, aber anderer Hersteller) innerhalb der letzten zwei Jahre. 29,5% der Patienten mit Switch berichteten über Probleme im Zusammenhang mit der Substitution. Bei 27 Patienten, das entspricht 10,8% der Patienten, die über eine Umstellung berichteten, wurde dieser Zusammenhang vom behandelnden Arzt bestätigt. Dabei kam es bei einem Patienten zu einem Anfallsrezidiv nach mehr als einjähriger Anfallsfreiheit, bei acht Patienten zu einer Zunahme der Anfallsfrequenz und bei 21 Patienten zu vermehrten Nebenwirkungen. Bei zwei Patienten kam es sowohl zu einer erhöhten Anfallsfrequenz als auch zu vermehrten Nebenwirkungen. Differenziert nach Antiepileptika traten in dieser Erhebung bei Phenytoin-Präparaten mit 7% die wenigsten vom Behandler bestätigten Ereignisse beim Wechsel auf, die meisten mit 13% beim Wechsel eines Valproinsäure-Präparats. Diese Unterschiede betreffen jedoch nur die von den behandelnden Ärzten als mit dem Switch zusammenhängend bestätigten Ereignisse. Aus Patientensicht kam es mit 30% bei Valproinsäure, 29,8% bei Phenytoin und 28,7% bei Carbamazepin bei allen drei Substanzen mit etwa gleicher Häufigkeit zu Problemen. In Zusammenschau mit den zitierten Daten aus Ontario [2], nach denen nach einem Switch auf ein Generikum in der Epileptologie in mindestens 12,9% der Fälle ein medizinisch begründeter Wechsel zurück auf das Originalpräparat erforderlich war, kann man aus dieser Arbeit mit gewisser Plausibilität abschätzen, dass es tatsächlich mindestens bei etwa jedem zehnten Patienten mit Epilepsie, der von einem Originalpräparat auf ein Generi-

kum umgestellt wird, zu Problemen wie einer Verschlechterung der Anfallslage oder einer Zunahme der Nebenwirkungen kommen kann. Davon ist keine der bisher untersuchten Substanzen angenommen.

Datenbankanalysen

Dass es tatsächlich zu vermehrten Vorstellungen in einer Notfallambulanz und Klinikaufnahmen kommt, wurde aktuell von Zachry und Mitarbeitern in einer Fall-Kontroll-Studie gezeigt. Hier wurden 416 Patienten mit Epilepsie identifiziert, die in der zweiten Jahreshälfte 2006 in einer Notfallambulanz oder Klinik aufgenommen wurden. Diesen Patienten wurde die dreifache Anzahl von altersgleichen Patienten mit Epilepsie als Kontrollen gegenübergestellt, die im gleichen Zeitraum lediglich bei einem niedergelassenen Kollegen in Behandlung waren. Die statistische Aufbereitung dieser Daten ergab ein 1,81fach erhöhtes Risiko für eine Notfallvorstellung oder Krankenhausbehandlung innerhalb von sechs Monaten nach einem Switch auf ein Generikum, wobei sich zeigte, dass sich das Risiko bereits im fünften Monat wieder dem der Kontrollgruppe anglich [36]. Dies entspricht dem Ergebnis einer Studie von Berg und Mitarbeitern von 2008, dass 78% der Anfallsrezidive bereits in den ersten drei Monaten nach dem Wechsel auf ein Generikum auftreten [4].

Dies ist ein wichtiger Punkt bei der Beratung eines Patienten, der beispielsweise um Kosten zu sparen, den Wechsel auf ein zuzahlungsfreies Generikum wünscht. Er muss für etwa vier Monate mit einem erhöhten Risiko unerwünschter Ereignisse wie vermehrter Nebenwirkungen und Rezidivanfälle rechnen.

In zwei weiteren Arbeiten wurde gezielt der Effekt der Generika-Substitution für Lamotrigin und Topiramate untersucht. Zum einen untersuchten Leloir und Mitarbeiter die Daten von 671 Patienten in Quebec, die vor der Einführung von Lamotrigin-Generika auf das Originalpräparat Lamictal eingestellt waren. 187 dieser Patienten wurden dann auf ein Lamotrigin-Generikum umgestellt.

Von diesen wurden aber noch während des Beobachtungszeitraums 27,5% wieder mit dem Originalpräparat versorgt. Die Autoren konnten zeigen, dass unter den Generika, verglichen mit der Therapie mit dem Originalpräparat, eine Dosiserhöhung des Lamotrigins um durchschnittlich 5,1% erfolgte, mehr antiepileptische Komedikationen verordnet wurden, Krankenhausaufenthalte zwar nur wenig häufiger notwendig wurden, aber dann signifikant länger dauerten, und ambulante Arztkontakte signifikant zunahm. Einschränkung muss bemerkt werden, dass bei der Inanspruchnahme dieser zusätzlichen Gesundheitsleistungen Epilepsie keineswegs die häufigste Hauptdiagnose war, sondern an zweiter oder dritter Stelle rangierte. Häufiger waren psychiatrische Diagnosen. Da Lamotrigin psychotrope Effekte hat und auch in der Psychiatrie eingesetzt und weiter erforscht wird, spricht dies nicht gegen einen Zusammenhang mit dem Switch auf ein Generikum [19].

Bei der Analyse der Daten zu Topiramaten wurden auch die Kosten analysiert. Zudem wurde zwischen einfachem Wechsel auf ein Generikum und weiterem Wechsel zwischen verschiedenen Generika unterschieden. Dabei zeigte sich nach einem einfachen Wechsel ein ähnliches Bild wie bei der Analyse der Lamotrigin-Daten. Insgesamt hoben sich bei der Behandlung mit Topiramaten Generika Einsparungen und Mehrkosten gegenseitig auf. Bei mehrfachem Generika-Wechsel waren alle Effekte deutlicher ausgeprägt, auch die Zunahme von Krankenhausbehandlungen wurde nun signifikant, zudem kam es häufiger zu Schädelverletzungen oder Frakturen. In dieser Gruppe überwogen die Folgekosten die Einsparungen durch die Gabe generischer Präparate deutlich [10]!

Subjektive Sorgen

Die subjektiven Sorgen der Patienten im Zusammenhang mit einem Wechsel auf ein Generikum wurden unter anderem in fünf Fragebogen-Studien untersucht. In der Feldstudie von Crawford und Mitarbeitern aus Yorkshire füllten 1288 der

Patienten zusätzlich zu der Umfrage bezüglich ihrer Erfahrungen zu einem Medikamenten-Switch einen Fragebogen zu ihrem Interesse an der Medikation aus. Dabei gaben 74,5% der Teilnehmer ein starkes Interesse an ihrer Medikation an. Dagegen gaben 6,5% der Teilnehmer an, so wenig auf das Erscheinungsbild ihrer Medikation zu achten, dass eine Änderung ihnen vermutlich entgegenwürde. Patienten mit starkem Interesse an ihrer Medikation waren in der Gruppe derjenigen, die eine vom Behandler bestätigte Komplikation eines Wechsels auf ein Generikum erlebten, überrepräsentiert [9]. Man wird dies damit erklären, dass das Interesse an der Medikation auch die genauere Berichterstattung an den Behandler ermöglichte oder vielleicht auch die negativen Erfahrungen das Interesse an der Medikation verstärkten.

Komplementär dazu wirkt das Bild im Patiententeil der Feldstudie von Guberman. In dieser Gruppe von 81 an vier universitären kanadischen Epilepsiezentren rekrutierten Patienten waren 22% (18 Patienten) nicht sicher, ob sie einen Generika-Wechsel hatten und 14 Patienten (17%) wussten sicher davon. 14% der Gesamtgruppe (11 Patienten), die zu den insgesamt 39% mit möglichem Wechsel gehörten, gaben an, in Verbindung mit dem Wechsel einen Rezidivanfall erlebt zu haben. Damit liegt die subjektive Komplikationsrate bei eingeschränkter Vergleichbarkeit etwa halb so hoch wie in den anderen Patientenbefragungen. Entsprechend kommt auch auf den Likert-Skalen, die diese Patienten bezüglich ihrer Einschätzung der Sicherheit und Wirksamkeit der generischen Antiepileptika ausfüllten, Gleichgültigkeit gegenüber der Generikafrage zum Ausdruck. Alle drei Aussagen bezüglich der Gleichwertigkeit der Generika zum Originalpräparat erhielten überwiegend Zustimmung und bei der Frage nach der Wahl zwischen Generikum und Originalpräparat kam es zu einem Unentschieden [12]. Die Patientengruppe dieser Studie unterscheidet sich deutlich von den Patientengruppen der anderen hier referierten Studien mit höheren Fallzahlen und ist vermut-

lich nicht repräsentativ. Beispielsweise könnte die restriktive Gesetzeslage in Kanada zu einer gewissen Normalität im Umgang mit Generika geführt haben.

In einer Studie von Papsdorf et al. wurden sechs Fragen an 356 Patienten mit Epilepsie im Westen der USA gemalt, von denen 50% die Fragen beantworteten. 57,1% davon (102 Patienten) gaben an, ein Generikum eingenommen zu haben. Von diesen gaben 28 Patienten ein Anfallsrezidiv und 33 Patienten vermehrte Nebenwirkungen durch den Wechsel auf das Generikum an. Offensichtlich wurde diese Einschätzung, wie in der Arbeit von Crawford und Mitarbeitern [9], nur von einem Drittel der Behandler geteilt, jedenfalls erhielten laut eigenen Angaben nur 31,2% der Patienten mit subjektiv wahrgenommenen unerwünschten Ereignissen nach Wechsel auf ein Generikum wieder das Markenpräparat. Fast vier Fünftel der Patienten äußerten sich besorgt über die auf eine zunehmende Substitution mit Generika hinwirkende Politik [26].

In einer weiteren Studie wurden 82 Patienten und 112 Apotheker in Ohio befragt. Während 38% der teilnehmenden Patienten im Allgemeinen einen Wechsel auf ein Generikum für unproblematisch hielten, gaben fast alle Patienten an, dass in der Epilepsiebehandlung die Dosisfindung besonders schwierig sei und ein Wechsel auf ein Generikum hier zu besonderen Problemen führen könne. 43% der Patienten hatten dies bei sich selbst schon erlebt. Ein Aspekt dieser Befragung ist, dass lediglich 47% der Patienten und nur 41% der Apotheker wussten, dass Anfallsrezidive und vermehrte Nebenwirkungen nach einem Wechsel auf ein Generikum der zentralen Gesundheitsbehörde gemeldet werden sollen [22].

Von den 22 Fragen, die Haskins und Mitarbeiter 974 Patienten in fünf Ländern auf zwei Kontinenten vorlegten, sei hier nur eine Auswahl kurz besprochen. 43% der Patienten waren durchaus bereit, sich aus Kostengründen mit einem Generikum behandeln zu lassen, obwohl zwei Drittel Zweifel an Sicherheit und Wirksamkeit der antiepilep-

tischen Generika hatten. Für Generika in der Akutbehandlung von Schmerzen und Infektionen war das Ergebnis erheblich günstiger. Das Entscheidende ist aber: 88 % der Patienten wünschen sich, dass der Apotheker nur mit Einverständnis des Arztes substituieren kann, und sogar 91 % geben zu, dass sie sich unwohl fühlen, wenn sie nicht ein speziell für sie von ihrem Arzt verordnetes Präparat erhalten. Das heißt: Für einen Großteil der Patienten ist die Frage „Generikum oder nicht?“ weniger wichtig als die Frage: „Hat mein Arzt mir dieses Medikament bewusst verordnet?“ Das Generikum wird für den Patienten also akzeptabler, wenn sein Arzt es gezielt für ihn auswählt [14].

Der für Gesundheitsökonomien unangenehmste Befund aber ist: Der Preis hat einen erheblichen Anteil an der Placebo-Wirkung. Bereits 2006 konnten Waber und Mitarbeiter zeigen, dass bei der Testung zweier als unterschiedlich teuer ausgegebener Placebo-Schmerzmedikationen die Kurve der subjektiven Schmerzreduktion in Bezug auf verschiedene schmerzhafteste Stromstoßstärken in der Gruppe der mit dem teureren Placebo behandelten Patienten höher verläuft [30]. Nun sind Placebo-Effekte in der Schmerztherapie am stärksten ausgeprägt, aber letztlich sind ähnliche Effekte in einem Forschungszweig, der sich „behavioural economics“ nennt, seit langem bekannt. Sie werden unter dem Namen der „cognitive dissonance theory“ und der „personal equity-comparison theory“ diskutiert [11]. Nach diesen Theorien kann gerade der erhöhte Aufwand oder die erhöhte Zuzahlung erst recht dazu führen, dass die Originalpräparate weiter an Ansehen und Beliebtheit gewinnen. Umgekehrt fiele dadurch das Ansehen der Generika und damit möglicherweise auch die Compliance, also die Motivation zur regelmäßigen Einnahme der Generika-Tabletten.

Schlussfolgerungen für die Praxis

Das Vertrauen der Patienten in ein Medikament scheint davon abzuhängen, ob es vom Arzt speziell für sie verord-

net wurde. Für die mangelhafte Wirkung eines Generikums ist nicht nur die Galenik bedeutsam, sondern auch, ob der Patient eventuell aufgrund mangelhafter Wertschätzung des neuen Präparats dieses unzuverlässig einnimmt.

Die Neueinführung einer Substanz in eine antiepileptische Therapie kann mit dem preisgünstigsten Präparat erfolgen. Dies sollte dann aber nicht mehr gewechselt werden. Bei einem stabil eingestellten Patienten sollte es keinen Wechsel des Generikums oder auf ein Generikum geben, es sei denn auf ausdrücklichen Wunsch des Patienten. Er sollte dann aufgeklärt werden über das mögliche Auftreten unerwünschter Ereignisse (Anfälle/Intoxikationen), insbesondere in den ersten vier Monaten.

Generic drugs in epileptology

The use of generics in epileptology is made difficult by three fields of problems. First, due to nonlinear pharmacokinetics serum levels of some substances may substantially be altered by even minor changes in bioavailability, and evaluation of bioequivalence is not performed in groups of volunteers resembling clinical samples. Secondly, as far as it is possible to estimate by the published data, after a switch to generics in the following four months about 10% of the patients experience an adverse event as a breakthrough seizure or signs of intoxication. Thirdly, patients feel uncomfortable receiving a medication that was not specifically prescribed by their doctor.

Key words: Breakthrough seizures, substitution, adverse events

Literaturhinweis

Während der Drucklegung erschien folgende Originalarbeit:

Carius A., Schulze-Bonhage A. Umstellungen zwischen Lamotrigin-Präparaten bei Epilepsiepatienten. Erfahrungen einer universitären Epilepsieambulanz. *Nervenarzt* 2010;81:423–34.

Literatur

1. Aldenkamp AP, Rentmeester T, Hulsman J, Majoie M, et al. Pharmacokinetics and cognitive effects of carbamazepine formulations with different dissolution rates. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:185–92.
2. Andermann F, Duh MS, Gosselin A, Paradis PE. Compulsory generic switching of antiepileptic drugs: High switchback rates to branded compounds compared with other drug classes. *Epilepsia* 2007;48:464–9.
3. Berg MJ, Gross RA. Physician and patients perceive that generic drug substitution of antiepileptic drugs can cause breakthrough seizures – results from a US survey. *Epilepsia* 2006;47(Suppl 4):155.
4. Berg MJ, Gross RA, Tomaszewski KJ, Zingaro WM, et al. Generic substitution in the treat-

ment of epilepsy: Case evidence of breakthrough seizures. *Neurology* 2008;71:525–30.

5. Bourgeois BFC. Klinische Pharmakologie der Antiepileptika. In: Fröscher W, Vasella F (editors). *Die Epilepsien*. Berlin: de Gruyter, 1993:519–44.
6. Burkhardt RT, Leppik IE, Blesi K, Scott S, et al. Lower phenytoin serum levels in persons switched from brand to generic phenytoin. *Neurology* 2004;63:1494–6.
7. Chen SS, Allen J, Oxley J, Richens A. Comparative bioavailability of phenytoin from generic formulations in the United Kingdom. *Epilepsia* 1982;23:149–52.
8. Crawford P, Feely M, Guberman A, Krämer G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. *Seizure* 2006;15:165–76.
9. Crawford P, Hall WW, Chappell B, Collings J, et al. Generic prescribing for epilepsy. Is it safe? *Seizure* 1996;5:1–5.
10. Duh MS, Paradis PE, Latrémouille-Viau D, Greenberg PE, et al. The risks and costs of multiple-generic substitution of topiramate. *Neurology* 2009;72:2122–9.
11. Fairman KA. What pharmacy benefit designers need to know about perception and reality: Never forget the elephant in the pharmacy. *JMCP* 2008;14:387–94.
12. Guberman A, Corman C. Generic substitution for brand name antiepileptic drugs: a survey. *Can J Neurol Sci* 2000;27:37–43.
13. Hartley R, Aleksandrovicz J, Ng PC, McLain B, et al. Breakthrough seizures with generic carbamazepine: a consequence of poorer bioavailability? *Br J Clin Pract* 1990;44:270–3.
14. Haskins LS, Tomaszewski KJ, Crawford P. Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2005;7:98–110.
15. Jain KK. Investigation and management of loss of efficacy of an antiepileptic medication using carbamazepine as an example. *J Roy Soc Med* 1993;86:133–6.
16. Jumao-as A, Bella I, Craig B, Lowe J, et al. Comparison of steady-state blood levels of two Carbamazepine formulations. *Epilepsia* 1989;30:67–70.
17. Kasper S, Lentner S. Generika in der Psychiatrie – Verfügen sie über dieselbe therapeutische Äquivalenz wie das Original? *Neuropsychiatrie* 2008;22:221–2.
18. Krämer G, Steinhoff BJ, Feucht M, Pfäfflin M, et al. Erfahrungen mit Generika bei Epilepsiepatienten. Ergebnisse einer Internet-basierten Befragung in Deutschland, Österreich und der Schweiz. *Akt Neurol* 2006;33:431–8.
19. 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.
20. Liow K. Understanding patients' perspective in the use of generic antiepileptic drugs: compelling lessons for physicians to improve physician/patient communication. *BMC Neurology* 2009;9:11.
21. Mayer T, Altenmüller D, May T, Wolf P. Bioequivalence of AEDs in epileptological practice. *Epilepsia* 1998;39(Suppl 2):102.

22. McAuley JW, Chen AY, Elliot JO, Shneker BF. An assessment of patient and pharmacist knowledge of and attitudes toward reporting adverse drug events due to formulation switching in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behaviour* 2009;14:113–7.
23. Meyer MC, Straughn AB, Jarvi EJ, Wood GC, et al. The bioequivalence of carbamazepine tablets with a history of clinical failures. *Pharm Res* 1992;9:1612–6.
24. Neuvonen PJ, Bardy A, Lehtovaara R. Effect of increased bioavailability of phenytoin tablets on serum phenytoin concentration in epileptic out-patients. *Br J Clin Pharm* 1979;8:37–41.
25. Oles KS, Penry JK, Smith LD, Anderson RL, et al. Therapeutic bioequivalence study of brand name versus generic carbamazepine. *Neurology* 1992;42:1147–53.
26. Papsdorf TB, Ablah E, Ram S, Sadler T, et al. Patient perception of generic antiepileptic drugs in the Midwestern United States. *Epilepsy & Behaviour* 2009;14:150–3.
27. Rambeck B, Boenigk HE, Stenzel E. Bioavailability of three phenytoin preparations in healthy subjects and in epileptics. *Eur J Clin Pharmacol* 1977;12:285–90.
28. Sipkoff M. The epilepsy battle in the war between brands and generics. *Managed Care* 2008;17:24–7.
29. Stewart MJ, Ballinger BR, Devlin EJ, Miller AY, et al. Bioavailability of phenytoin. A comparison of two preparations. *Eur J Clin Pharmacol* 1975;9:209–12.
30. Tammisto P, Kauko K, Viukari M. Bioavailability of phenytoin. *Lancet* 1976;1:254–5.
31. Tyrer JH, Eadie MJ, Sutherland JM, Hooper WD. Outbreak of anticonvulsant intoxication in an Australian City. *Br Med J* 1970;4:271–3.
32. Waber RL, Shiv B, Carmon Z, Ariely D. Commercial features of placebo and therapeutic efficacy. *JAMA* 2008;299:1016–7.
33. Wilder BJ, Leppik I, Hietpas TJ, Cloyd JC, et al. Effect of food on absorption of Dilantin Kapsels and Mylan extended phenytoin sodium capsules. *Neurology* 2001;57:582–9.
34. Wilner AN. Physicians underestimate the frequency of generic carbamazepine substitution: results of a survey and review of the problem. *Epilepsy & Behaviour* 2002;3:522–5.
35. Wilner AN. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. *Epilepsy & Behaviour* 2004;5:995–8.
36. 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.

PPT – Bücherforum

Pharmakotherapie in der Psychotherapie

Ein Kompendium für Psychologen und psychologische Psychotherapeuten. Von Thomas Köhler. 3., überarbeitete und erweiterte Auflage. Pabst Science Publishers, Lengerich 2008. 188 Seiten. Kartoniert. 20,- Euro.

In der 1. Auflage ist dieses Buch im Jahr 2002 erschienen, also vier Jahre nach Inkrafttreten des Psychotherapeutengesetzes. Damals scheint es keinem Psychiater sonderlich aufgefallen zu sein. Die 3. Auflage aber induzierte alarmierte Mails an mich als Gesundheitspolitischen Sprecher der DGPPN, da müsse man doch etwas tun. Denn die psychologischen Psychotherapeuten wollten nun auch noch die Pharmakotherapie übernehmen. Tatsächlich werden solche Forderungen immer wieder an den Gesetzgeber gerichtet. Und die Umstellung psychologischer und pädagogischer Studiengänge auf die Bachelor-Master-Systematik kann eine Änderung der Zugangsvoraussetzungen zur Ausbildung von psychologischen Psychotherapeuten (PP) sowie Kinder- und Jugendlichenpsychotherapeuten (KJP) notwendig machen. Entsprechend hat das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) im Herbst 2007 ein Gutachten zur Vorbereitung einer Reform des Psychotherapeuten-

gesetzes in Auftrag gegeben, das unter anderem Stellung nehmen sollte „zu der Frage, wie und in welchem Umfang medizinische Inhalte in die Psychotherapeutenausbildung integriert werden könnten, um diese beispielsweise zur Verschreibung verschreibungspflichtiger Arzneimittel zu befähigen, wenn dies im Zusammenhang mit ihrer beruflichen Tätigkeit erforderlich ist“. Im April 2010 wurde das Gutachten dem BMG übergeben. Darin schlägt die Gutachtergruppe vor, „die Kompetenzen von PP/KJP nicht im Hinblick auf die Medikamentenverschreibung zu erweitern“. Das wäre auch ein Unikat geworden, indem laut Gutachten „in keinem der 23 in die internationale Übersicht einbezogenen europäischen Länder ‚nichtärztliche‘ Psychotherapeuten die Erlaubnis haben, Medikamente zu verschreiben [...] Lediglich in den USA werden entsprechende Vorgehensweisen in einigen Bundesstaaten erprobt (z. B. in New Mexico und Louisiana), wobei hier unter anderem Modelle zur Zweitverschreibung durch psychologische Psychotherapeuten nach Erstverschreibung durch den ärztlichen Bereich zur Verbesserung der Behandlungsführung realisiert werden. Zur Erlangung dieser ergänzenden Kompetenz sind dreijährige Weiterbildungen notwendig.“ Braucht ein psychologischer Psychotherapeut also keine Kenntnisse der Psychopharmakotherapie? Sehr wohl: „Viele

Psychotherapiepatienten werden (auch) psychopharmakologisch behandelt“ (so das Gutachten), und Psychopharmakotherapie und Psychotherapie können positiv und negativ interferieren, was gute Gründe sind, dass die Psychopharmakotherapie verpflichtendes Thema im Gegenstandskatalog der Ausbildung zum psychologischen Psychotherapeuten ist. Ist „Köhlers Pharmakotherapie“ dafür geeignet? Der Autor selbst ist bescheiden: „Ziel ist es, eine ungefähre Vorstellung zu geben, was die Medikamente bewirken, wo sie angreifen, bei welchen Störungen sie eingesetzt werden und auch, mit welchen Nebenwirkungen eventuell zu rechnen ist.“ Diesem Anspruch wird das Buch voll gerecht. Kleine Unschärfen (z. B. öffnen Second Messenger keine Ionenkanäle und die antimanische Wirkung von Neuroleptika hat nichts mit der Blockade noradrenerger Rezeptoren zu tun) sind verzeihlich. Vermeidbar wären Worte wie „erwähnthermaßen“, denn die können den Leser nur verzweifeln lassen (wenn er sich nicht erinnert) und sind ansonsten nutzlos. Mit dem gebotenen Wissen wird man als psychologischer Psychotherapeut zurechtkommen, aber keinesfalls die Verantwortung für die Verordnung von Psychopharmaka übernehmen können – für den Arzt reicht es also nicht.

Prof. Dr. med. Jürgen Fritze,
Pulheim