

S. Rüegg¹, M. Seeck², K.Meyer³, G. Krämer⁴

- ¹ Leiter EEG und Epileptologie, Neurologische Klinik, Universitätsspital Basel (Vize-Präsident SLgE)
- ² Leiterin Abteilung EEG, Epileptologie und prächirurgische Abklärung, Hôpital Universitaire de Genève (Vorstandsmitglied SLgE)
- ³ Chefarzt-Stv. Leiter Epileptologie, Klinik Bethesda, Tschugg (Vorstandsmitglied SLgE)
- ⁴ Med. Direktor Schweizerisches Epilepsiezentrum Zürich (Präsident SLgE)

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

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

Generika und Epilepsie – Allgemeines

Generika

Arzneimittel enthalten einen Wirkstoff und Trägerstoffe (Bindemittel, Aromata, Stabilisatoren, Antioxidantien, Farbstoffe etc.). Der Wirkstoff ist bei einem Originalpräparat und Generikum immer derselbe, hingegen können die Trägerstoffe verschieden sein, was sowohl Auswirkungen auf die Galenik als auch hinsichtlich Trägerstoff-assoziiertes unerwünschter Arzneimittelwirkungen (u.a. Allergien!) haben kann.

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

Epilepsie

Die Krankheit Epilepsie ist eine Funktionsstörung des Gehirns, charakterisiert durch eine anhaltende Veranlagung, epileptische Anfälle zu erzeugen sowie durch deren neurobiologische, kognitive, psychologische und soziale Folgen [2]. Der epileptische Anfall ist dabei das zentrale Symptom der Krankheit Epilepsie. Die Behandlung der Epilepsie besteht vor allem in einer prophylaktischen Anfallsvorbeugung mit Antiepileptika. Viele dieser Substanzen haben pharmakologisch relevante Neben- oder Störwirkungen, die oft stärker als bei nicht-Antiepileptika ausgeprägt sind, ferner bestehen nicht selten pharmakokinetische oder pharmakodynamische Interaktionen mit anderen Antiepileptika oder sonstigen Wirkstoffen sowie eine geringe therapeutische Breite. Aus diesem Grund müssen die meisten Epilepsie-Patienten* sorgfältig eingestellt werden, indem die optimale Wirkung durch eine ausreichende Serumkonzentration des Wirkstoffs bei mi-

nimalen Störwirkungen angestrebt wird. Die Epilepsiebehandlung weist somit oft einen sehr engen therapeutischen Bereich auf, innerhalb dessen die Patienten wirksam und nebenwirkungsarm behandelt werden können. Dennoch sind zwischen 60 und 70 % der Patienten unter medikamentöser Therapie anfallsfrei. Das Verfehlen dieses Ziels kann zu erneuten epileptischen Anfällen mit erheblichen bio-psycho-sozialen Folgen führen:

- eventuell bleibende Unfallfolgen bei Verletzungen im Rahmen eines Anfalls
- Verlust der Fahreignung und damit verbunden teilweise bis vollständige Arbeitsunfähigkeit mit eventuell Stellenverlust und entsprechenden Folgen auch für Familie, Partnerschaft und Beziehungsnetz
- epileptische Anfälle können sehr unangenehm sein (schmerzhaft, angstauslösend, etc.)
- soziale Isolation

Das Wiederauftreten von epileptischen Anfällen sollte deshalb unbedingt vermieden werden.

Antiepileptika-Generika zur Neueinstellung einer bisher unbehandelten Epilepsie oder einer bisher noch nicht erfolgreich eingestellten Epilepsie

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

Einsatz von Antiepileptika-Generika bei einer bereits erfolgreich behandelten Epilepsie

Im Zusammenhang mit der Diskussion um den Generikaeinsatz auch bei Epilepsien wird sofort klar, dass die relative grosse Bioäquivalenzspanne von 80-125 % bei Patienten mit einer bereits gut eingestellten Epilepsie sehr problematisch werden kann. Dabei spielt es keine grosse Rolle, ob von Original zu Generikum, Generikum zum Original oder unter verschiedenen Generika gewechselt wird. Allerdings ist zu beachten, dass es bei einem Wechsel von Original zu Generikum bzw. Generikum zu Original (und der Vorbedingung, dass das Original den Bioäquivalenz-Referenzwert von 100 % darstellt) zu maximalen Spiegelveränderungen von 20-25 % kommen kann; hingegen ist es theoretisch möglich, dass bei einem Wechsel unter zwei Generika sogar eine Abnahme von bis zu 36 % bzw. eine Zunahme von bis zu 56 % der „Area under the curve“ (AUC) und der Spitzen-Konzentration C_{max} auftreten können [3, 4]. Zudem ist zu beachten, dass individuelle, patientenspezifische

Faktoren zusätzlich die jeweilige Bioäquivalenz einer Substanz massgeblich beeinflussen können. Aufgrund der oft engen klinischen therapeutischen Breite zwischen Anfallsschwelle und Überdosierung bzw. Auftreten von Störwirkungen sind somit bei diesen Spiegel-schwankungen Zwischenfälle mit den oben beschriebenen Folgen vorhersehbar.

Verschiedene neuere Arbeiten konnten zeigen, dass Präparatewechsel in der Antiepileptikatherapie mit folgenden nachteiligen Konsequenzen einhergehen können [5, 6]:

- gegenüber nicht antiepileptischen Medikamenten bis auf das 6- bis 10-fach erhöhte Rate (20-40 % der Patienten!), wieder zum ursprünglichen (Original-) Präparat zurückwechseln zu müssen (sog. „switch-back rate“) [7-9]
- vermehrte Zugabe weiterer Antiepileptika notwendig zur Anfallskontrolle [7, 8, 10]
- höhere Rate von Konsultationen in Praxen bzw. Notfallstationen wegen Störwirkungen oder Durchbruchanfällen [8, 9, 11-13]
- verlängerte Hospitalisationsdauer [8, 11, 12]
- höheres Risiko (HR 2, 84) eines Schädel-Hirntraumas oder einer Fraktur [14]
- höhere gesamtökonomische Kosten als bei den mit Originalpräparaten behandelten Patienten [15].

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

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

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

Das Problem des differenzierten Selbstbehalts bei Antiepileptika-Originalpräparaten und -Generika

Seit 1. Juli 2011 gilt eine neue Selbstbehaltregelung (Änderung Artikel 38a der Krankenpflegeleistungsverordnung, KLV; SR832.112.31) bei Arzneimitteln, bei denen Generika erhältlich sind. Dadurch werden Patienten Präparate-abhängig zu einem höheren Selbstbehalt „genötigt“, wenn die entsprechenden Herstellerfirmen für ihr Präparat einen 20 % über dem Durchschnitt des kostengünstigsten Drittels der Substanz-Anbieter liegenden Preis verlangen [16]. Auf die allgemein dadurch hervorgerufene Problematik für Patienten und Ärzte wurde an anderer Stelle (Schweizerische Ärztezeitung) bereits nachdrücklich hingewiesen [17]. Aus

epileptologischer Sicht gilt es auch hier darauf hinzuweisen, dass der staatlich verordnete Druck, auf billigere Antiepileptika-Generika umzusteigen, um einem höheren Selbstbehalt entgegen zu können, aus den oben erwähnten Gründen für anfallsfreie Patienten medizinisch falsch und gefährlich ist und der Arzt diese Problematik mit den Patienten auch diskutieren sollte.

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

Hier werden Marktregulierungsmassnahmen ergriffen, die eigentlich die Hersteller der Medikamente betreffen, aber auf dem Rücken der Patienten ausge tragen werden („Man schlägt den Sack und meint den Esel...“).

Zusammenfassung

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

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

Die Schweizerische Liga gegen Epilepsie hält deshalb fest:

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

setzt oder substituiert werden.

- Aufgrund der möglichen ausgeprägten Folgen, die eine Antiepileptika-Substitution jeglicher Art (Original – Generikum/ Generikum – Original/ Generikum – Generikum) bei einer gut eingestellten Epilepsie mit sich bringen kann, ist eine solche Substitution medizinisch abzulehnen.

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

Die Änderung von Art 38a der Krankenpflege-Leistungsverordnung (KLV) vom 01.07.2011 kann bei Epilepsiekranken aufgrund ökonomisch auferlegter Massnahmen (= höherer Selbstbehalt) Ärzte und Patienten unter Umständen dazu zwingen, eine medizinisch gefährliche Arzneimittel-Substitution vorzunehmen. Dies ist ethisch bedenklich.

* der einfacheren Lesbarkeit halber wird im Text die männliche Form verwendet, sie schliesst aber selbstverständlich in einem allgemeinen Sinne die weibliche ein.

Referenzen

1. Pharma-Markt Schweiz. Interpharma, 2011, Basel
2. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 470-472
3. Krauss GL, Caffo B, Chang YT et al. Assessing bioequivalence of generic antiepilepsy drugs. *Ann Neurol* 2011; 70: 221-228
4. Trinka E, Krämer G, Graf M. Requirements for generic antiepileptic medicines: a clinical perspective. *J Neurol* 2011; Jun 11: [Epub ahead of print]
5. Crawford P, Feely M, Guberman A, Krämer G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. *Seizure* 2006; 15: 165-176
6. Krämer G, Biraben A, Carreno M et al. Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2007; 11: 46-52
7. Andermann F, Duh MS, Gosselin A, Paradis PE. Compulsory switching of antiepileptic drugs: High switchback rates to branded compounds compared with other drug classes. *Epilepsia* 2007; 48: 464-469
8. LeLorier J, Duh MS, Paradis PE et al. Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. *Neurology* 2008; 70: 2179-2186
9. Chaluvadi S, Chiang S, Tran L et al. Clinical experience with generic levetiracetam in people with epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 810-815
10. Erickson SC, Le L, Ramsey SD et al. Clinical and pharmacy utilization outcomes with brand to generic antiepileptic switches in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 1365-1371
11. Zachry III WM, Doan QD, Clewell JD, Smith BJ. Case-control analysis of ambulance, emergency room, or inpatient hospital events for epilepsy and antiepileptic drug formulation changes. *Epilepsia* 2009; 50: 493-500
12. Labiner DM, Paradis PE, Manjunath R et al. Generic antiepileptic drugs

- and associated medical resource utilization in the United States. *Neurology* 2010; 74: 1566-1574
13. Fitzgerald CL, Jacobson MP. Generic substitution of levetiracetam resulting in increased incidence of breakthrough seizures. *Ann Pharmacother* 2011; 45: e27
14. Duh MS, Paradis PE, Latrémouille-Viau D et al. The risks and costs of multiple-generic substitution of topiramate. *Neurology* 2009; 72: 2122-2129
15. Helmers SL, Paradis PE, Manjunath R et al. Economic burden associated with the use of generic antiepileptic drugs in the United States. *Epilepsy Behav* 2010; 18: 437-444
16. BAG. Selbstbehalt bei Arzneimitteln. Änderung von Artikel 38a der Krankenpflege-Leistungsverordnung vom 9.September 1995 (KLV; sR 832.112.31). Umsetzung per 01. Juli 2011. Bern
17. Printzen G, Gähler E. Differenzierter Selbstbehalt bei Originalpräparaten und Generika. *SAeZ* 2011; 92: 39