

Einsatz von Antiepileptika-Generika in der Epilepsitherapie¹

Stellungnahme der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie (SLgE)

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

^a Neurologische Klinik, Universitätsspital Basel (Vize-Präsident SLgE), Switzerland

^b Hôpital Universitaire de Genève (Vorstandsmitglied SLgE), Switzerland

^c Klinik Bethesda, Tschugg (Vorstandsmitglied SLgE), Switzerland

^d Chefarzt Schweizerisches Epilepsiezentrum Zürich (Präsident SLgE), Switzerland

Funding / potential competing interests: No financial support and no other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Summary

Use of generic antiepileptics in the treatment of epilepsy – position of the Swiss League Against Epilepsy (SLgE)

In view of the possibly severe consequences (trauma, loss of driving capacity and thus possibly fitness for work, more emergency consultations, increased administration of additional antiepileptics, longer hospitalisations) that may result from antiepileptic substitution of whatever kind (original – generic / generic – original / generic – generic) in an already well controlled epilepsy, forced substitution in the majority of countries is, in the opinion of professional associations, antiepilepsy leagues and pharmacist associations, neither permissible nor meaningful. The overall economic effect of a rigid generic substitution requirement for antiepileptic drugs means not lower but rising healthcare costs. This is also the unanimous view of the Swiss League Against Epilepsy (SLgE).

Key words: antiepileptic drugs; generic; substitution; seizures; epilepsy; switch-back rate; bioequivalence; area under the curve

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. Franken entspricht. Die Schweizer gaben durchschnittlich pro Kopf 794 Franken für Medikamente aus. Während der gesamte Medikamentenmarkt gegenüber 2009 um 1,3% schrumpfte, nahm der Generikamarkt um 4,3% zu und erreichte ein Volumen von 468 Mio. Franken; der Anteil am gesamten generikafähigen Markt stieg von 27,5% auf 31,2% an, d.h. knapp ein Drittel aller Medika-

Korrespondenz:

Dr. Stephan Rüegg

Division of Clinical Neurophysiology

Department of Neurology

University Hospital Basel

Petersgraben 4

CH-4031 Basel

Switzerland

srueegg[at]juhbs.ch

mente, bei denen eine Generika-Substitution überhaupt möglich ist, wird auch wirklich mit diesen substituiert [1].

Als Mittel zur Senkung von Arzneimittelkosten wird der Einsatz von Generika propagiert, der einerseits marktwirtschaftlich durch tiefere Preise als beim Originalpräparat gefördert, andererseits auch durch staatliche Massnahmen verordnet werden kann. Während der Generika-Einsatz, insbesondere die Substitution von einem schon verordneten Präparat, bei vielen Krankheitsbildern medizinisch unbedenklich erfolgen kann, kann dies bei gewissen Erkrankungen zu 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 Epilepsitherapie».

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 (sogenannte 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

¹ Dieser Beitrag wurde erstmals in der Schweizerischen Ärztezeitung (Rüegg S, Seeck M, Meyer K, Krämer G Schweiz Ärztezeitung. 2011;92(49):1909–11) publiziert. Abdruck mit freundlicher Genehmigung.

[2]. Der epileptische Anfall ist dabei das zentrale Symptom der Krankheit Epilepsie. Die Behandlung der Epilepsie besteht vor allem in einer prophylaktischen Anfallsvermeidung 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-Patienten² sorgfältig eingestellt werden, indem die optimale Wirkung durch eine ausreichende Serumkonzentration des Wirkstoffs bei minimalen Störwirkungen angestrebt wird. Die Epilepsiebehandlung weist somit oft einen sehr engen therapeutischen Bereich auf, innerhalb dessen die Patienten wirksam und nebenwirkungsarm behandelt werden können. Dennoch sind zwischen 60 und 70% der Patienten unter medikamentöser Therapie anfallsfrei. Das Verfehlen dieses Ziels kann zu erneuten epileptischen Anfällen mit erheblichen 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 eventuellem Stellenverlust und entsprechenden Folgen auch für Familie, Partnerschaft und Beziehungsnetz.
- Epileptische Anfälle können sehr unangenehm sein (schmerzhaft, angstauslösend, etc.).
- Soziale Isolation.
- 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 (sogenannte «switch-back rate») [7–9].
- Vermehrte Zugabe weiterer Antiepileptika zur Anfallskontrolle notwendig [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, Epilepsie-Ligen 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 Selbstbezahls bei Antiepileptika-Originalpräparaten und Generika

Seit 1. Juli 2011 gilt eine neue Selbstbehaltregelung bei Arzneimitteln (Änderung Artikel 38a der Krankenpflegeleitungsverordnung, KLV; SR832.112.31), bei denen Generika erhältlich sind. Dadurch werden Patienten präparateabhängig zu einem höheren Selbstbehalt «genötigt», wenn die entsprechenden Herstellerfirmen für ihr Präparat einen 20% über dem Durchschnitt des kostengünstigsten Drittels der Substanz-Anbieter liegenden Preis verlangen [16]. Auf die allgemein dadurch hervorgerufene Problematik für Patienten und Ärzte wurde an 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 behandelnden Ärzte «zwingt», entweder einen nicht empfohlenen Präparatewechsel durchzuführen oder aber Patienten (die ja nichts für die Krankheit und die Einstellung mit dem betroffenen Präparat können) einen höheren Preis zu zahlen wenn eine pharmazeutische Firma nicht gewillt ist, diesen zu senken.

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

Zusammenfassung

Der Einsatz von Antiepileptika-Generika zur Senkung der hohen Gesundheitskosten ist bei 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 (area under the curve) 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 Fahreignung, 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 hin-fällig wird.

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

Die Schweizerische Liga gegen Epilepsie hält deshalb fest:

- Die Neueinstellung einer bisher unbehandelten Epilepsie mit Generika ist unproblematisch und keiner Einschränkung unterworfen, ausser wenn beim Patienten bereits eine Unverträglichkeit auf einen der Trägerstoffe des Generikums bekannt ist. Auch bei einer bisher noch nicht erfolgreich behandelten Epilepsie (persistierende Anfälle) können Generika eingesetzt oder substituiert werden.
- Aufgrund der möglichen ausgeprägten Folgen, die eine Antiepileptika-Substitution jeglicher Art (Original-Generikum / Generikum-Original / Generikum-Generikum) bei einer 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 Ärzte und Patienten aufgrund ökonomisch auferlegter Massnahmen (= höherer Selbstbehalt) unter Umständen dazu zwingen, eine medizinisch gefährliche Arzneimittel-Substitution vorzunehmen. Dies ist ethisch bedenklich.

Literatur

- 1 Pharma-Markt Schweiz. Interpharma, 2011, Basel.
- 2 Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46:470–2.
- 3 Krauss GL, Caffo B, Chang YT, Hendrix CW, Chuang K. Assessing bio-equivalence of generic antiepilepsy drugs. *Ann Neurol*. 2011;70:221–8.
- 4 Trinka E, Krämer G, Graf M. Requirements for generic antiepileptic medicines: a clinical perspective. *J Neurol*. 2011;258:2128–32.
- 5 Crawford P, Feely, Guberman A, Krämer G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. *Seizure*. 2006;15:165–76.
- 6 Krämer G, Biraben A, Carreno M, Guekht A, de Haan GJ, Jedrzejczak J, 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;48:464–9.
- 8 LeLorier J, Duh MS, Paradis PE, Lefebvre P, Weiner J, Manjunath R, et al. Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. *Neurology*. 2008;70:2179–86.
- 9 Chaluvadi S, Chiang S, Tran L, Goldsmith CE, Freidman DE. Clinical experience with generic levetiracetam in people with epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52:810–5.
- 10 Erickson SC, Le L, Ramsey SD, Solow BK, Zakharyan A, Stockl KM, et al. Clinical and pharmacy utilization outcomes with brand to generic antiepileptic switches in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52:1365–71.
- 11 Zachry III WM, Doan QD, Clewell JD, Smith BJ. Case-control analysis of ambulance, emergency room, or inpatient hospital events for epilepsy and antiepileptic drug formulation changes. *Epilepsia*. 2009;50:493–500.
- 12 Labiner DM, Paradis PE, Manjunath R, Duh MS, Lafeuille MH, Latrémouille-Viau D, Lefebvre P, Helmers SL. Generic antiepileptic drugs and associated medical resource utilization in the United States. *Neurology*. 2010;74:1566–74.
- 13 Fitzgerald CL, Jacobson MP. Generic substitution of levetiracetam resulting in increased incidence of breakthrough seizures. *Ann Pharmacother*. 2011;45:e27.
- 14 Duh MS, Paradis PE, Latrémouille-Viau D, Lee SP, Durkin MB, Wan GJ, et al. The risks and costs of multiple-generic substitution of topiramate. *Neurology*. 2009;72:2122–9.
- 15 Helmers SL, Paradis PE, Manjunath R, Duh SM, Lafeuille MH, Latrémouille-Viau D, et al. Economic burden associated with the use of generic antiepileptic drugs in the United States. *Epilepsy Behav*. 2010;18:437–44.
- 16 BAG. Selbstbehalt bei Arzneimitteln. Änderung von Artikel 38a der Krankenpflege-Leistungsverordnung vom 9. September 1995 (KLV; sR 832.112.31). Umsetzung per 01. Juli 2011. Bern.
- 17 Printzen G, Gähler E. Differenzierter Selbstbehalt bei Originalpräparaten und Generika. *SAeZ*. 2011;92:39.