

Pharmakokinetik: spielt sie eine Rolle beim Wechsel eines Antiepileptikums?

Zunehmend werden Generika sowohl für Antiepileptika der 1. als auch der 2. Generation **verfügbar**

Generika sind billiger als Originalpräparate,

- da Generikahersteller keine Entwicklungskosten haben
- da Generikahersteller nur geringe Kosten für die Zulassung haben
- da Generikahersteller geringeren Aufwand für eigene Werbemaßnahmen betreiben
- da Generikahersteller in aller Regel Service-Leistungen der forschenden Arzneimittelindustrie wie Literaturservice, Weitergabe von Studiendaten, Führung von Registern auch seltener Nebenwirkungen nicht erbringen
- Allgemein gilt die Nutzung von Generika als günstige Einsparmöglichkeit im Gesundheitswesen.



Pharmakokinetik von Generika: die „Bioäquivalenz“

Das 90%-Konfidenzintervall für den Quotienten pharmakokinetischer Parameter zwischen Generikum und Markenprodukt muss im Bereich von 80-125 % liegen. Hierzu sind lediglich Untersuchungen an ca. 20 gesunden, nicht komedizierten Probanden erforderlich.

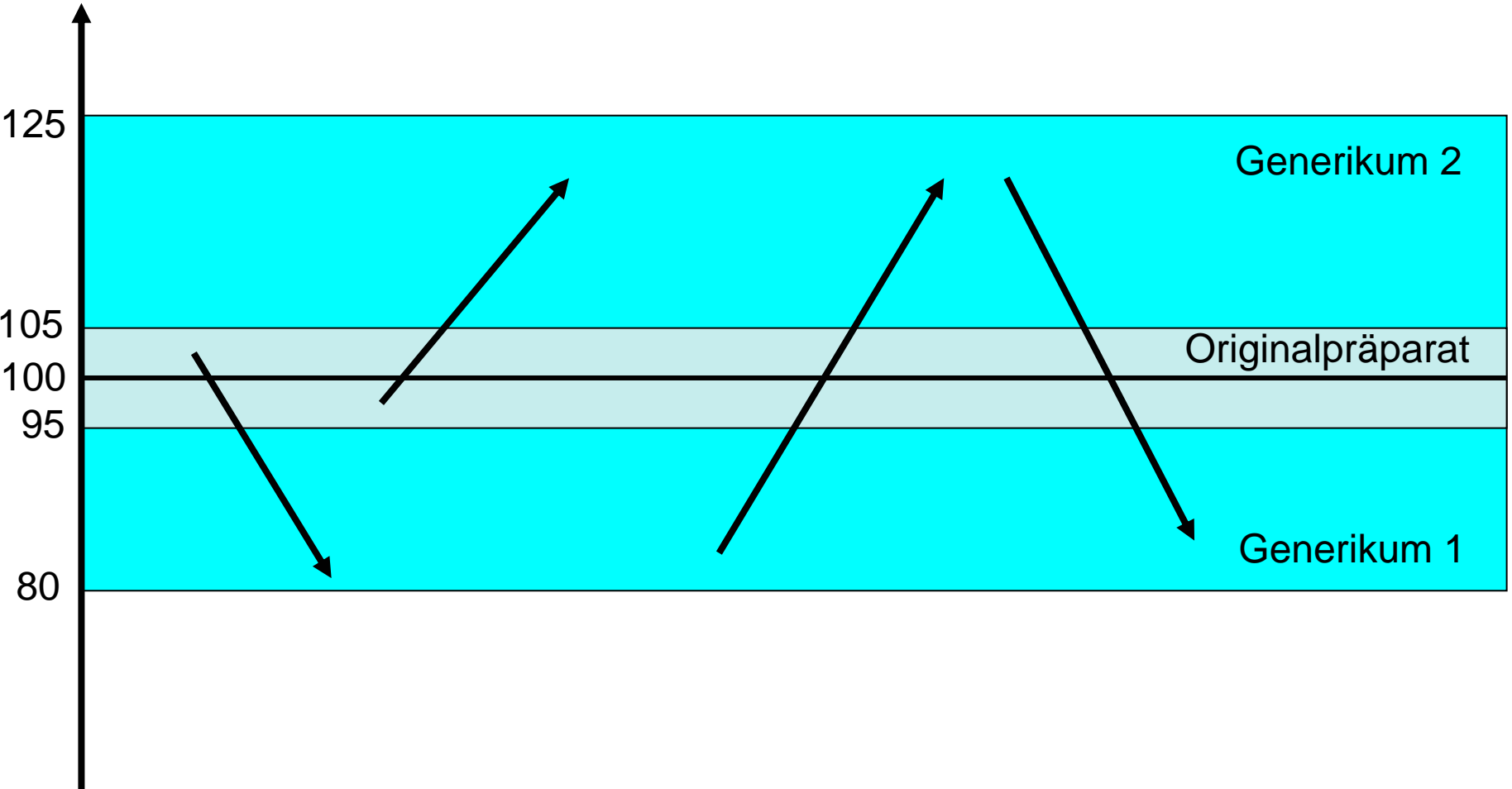
*(Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)
of the European Agency for Evaluation of Medicinal Products
(EMA), 2001)*

Vergleich:

bei Markenprodukten: 95-105 % Interchargen-Differenz



Variabilität der Bioverfügbarkeit bei Originalpräparaten und Generika



Outbreak of Anticonvulsant Intoxication in an Australian City*

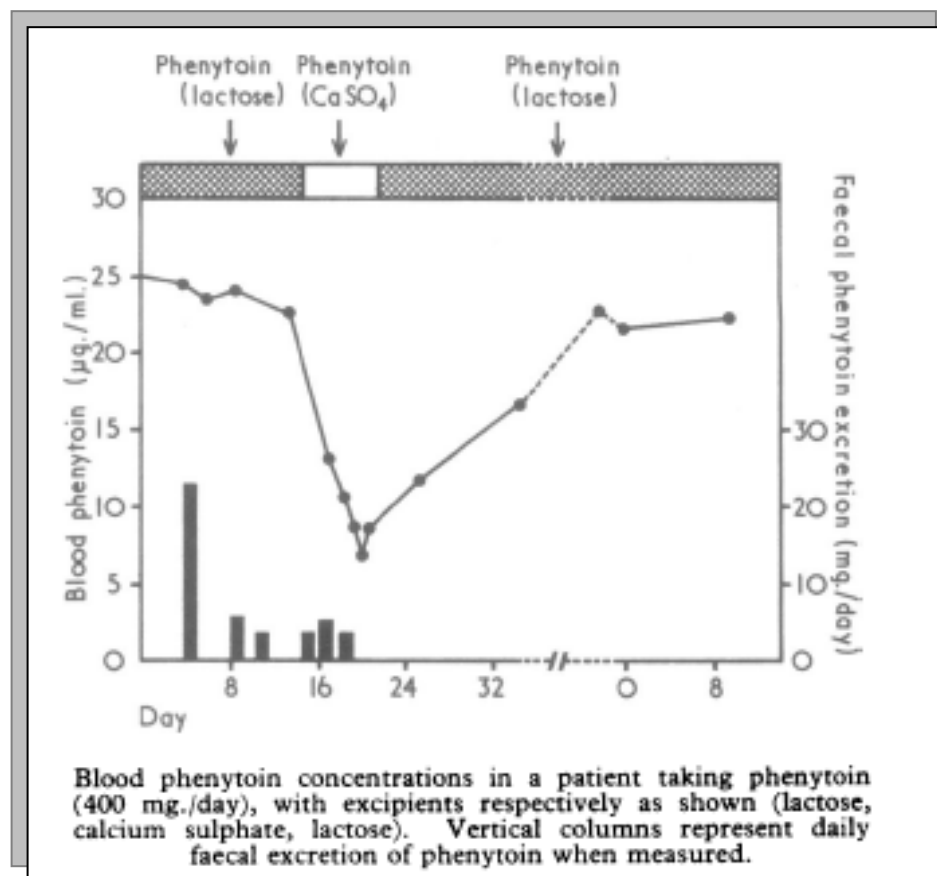
J. H. TYRER,† M.D., F.R.C.P., F.R.A.C.P. ; M. J. EADIE,‡ M.D., PH.D., F.R.A.C.P.
J. M. SUTHERLAND,§ M.D., F.R.C.P.ED., F.R.A.C.P. ; W. D. HOOPER,|| B.SC., A.R.A.C.I.

British Medical Journal, 1970, 4, 271-273

Summary: An outbreak of anticonvulsant intoxication occurred in epileptic patients in Australia during 1968-9. All affected patients studied in Brisbane were taking one brand of phenytoin. In 87% of them the blood phenytoin levels were above the therapeutic range. Reduction of phenytoin dosage relieved the intoxication in all patients. The excipient in the responsible phenytoin capsules had been changed several months before the outbreak, and this change was probably related causally to the altered blood phenytoin concentrations.

Introduction

While anticonvulsant overdosage is accepted as an occasional hazard in the drug treatment of epilepsy, it certainly is not usual to encounter within a period of several months many epileptic patients who have previously taken anticonvulsant therapy without ill effect and who have then almost simultaneously developed manifestations of drug intoxication. Yet such an event occurred in various cities in Australia during 1968 (Balla, 1968; Eadie *et al.*, 1968; Rail, 1968). The present paper recounts an experience of this "epidemic" of anticonvulsant intoxication seen in the City of Brisbane, which draws on the population of south-eastern Queensland (about one million people), and describes preliminary attempts to determine the factors responsible for the outbreak.



Publikationen zu Anfallsverschlechterung beim Wechsel auf Generika

1.	Koch & Allen	1978	CBZ
2.	Pedersen & Dam	1985	CBZ
3.	McDonald	1987	VPA
4.	Wyllie et al.	1987	PRI
5.	Sachdeo & Belendiuk	1987	CBZ
6.	Hartley et al.	1990	CBZ
7.	Welty et al.	1992	CBZ
8.	Jain	1993	CBZ
9.	Meyer & Straughn	1993	(rev)
10.	Guberman & Corman	2000	(rev)
11.	Burkhardt et al.	2004	DPH
12.	Wilner et al.	2004	(survey)
13.	Haskins et al.	2005	(survey)



Publikationen zur Verschlechterung der Verträglichkeit beim Wechsel auf Generika

- Gilman et al. 1993 CBZ
- Brown et al. 1998 VPA
- Guberman & Corman 2000 (rev)
- Edelbroek et al. 2001 OXC
- Wilner et al. 2004 (survey)
- Haskins et al. 2005 (survey)

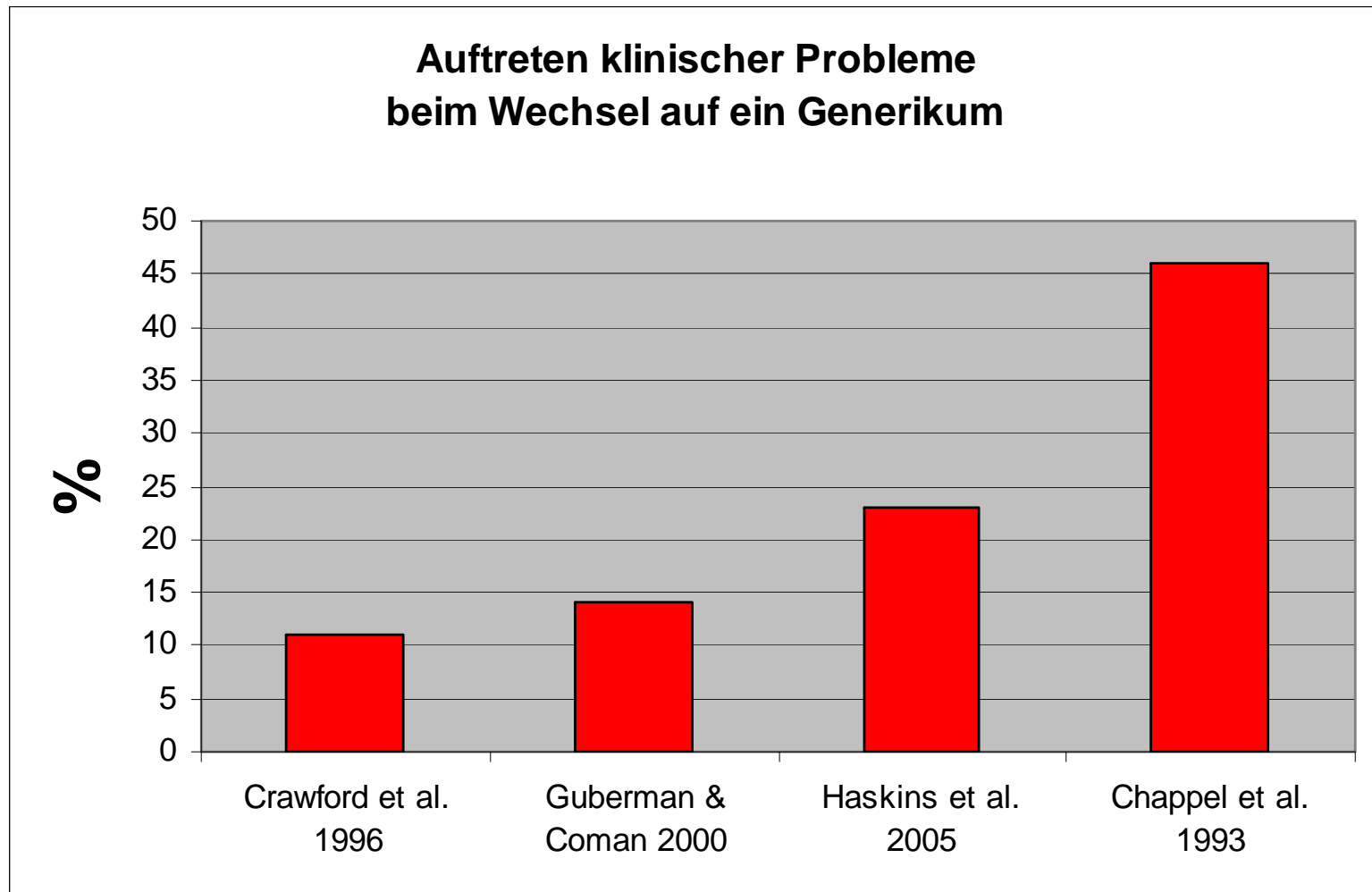


Beispiele eigener Erfahrungen bei LTG-Umstellungen aus nicht medizinischen Gründen (2007)

- Substitution von Lamictal 2x400 mg/die bei einem 70-jährigen Patienten mit fokaler Epilepsie bei re temporalem Hämangiom → • Entwicklung von KPA-Serien und sekundär generalisiert tonisch-klonischen Anfällen
- Umstellung von Lamictal auf Lamotrigin Stada bei einer 65-jährigen anfallsfreien Patientin mit li mesiotemporaler Epilepsie → • Kein Anfallsrezidiv, jedoch ambulante Vorstellungen aufgrund erheblicher Verängstigung der Patientin
- Substitution von Lamotrigin desitin 2x200 mg durch Lamotrigin ATID bei einem 67-jährigen Pat. mit inkomplett kontrollierter, kryptogener fokaler Epilepsie → • Entwicklung eines vom Patienten nicht tolerierten hochfrequenten Tremors, Sturz mit Schädel- und Schulterprellung, verstärkter EEG-Herdbefund. Vorstellung in der Ambulanz mit Wunsch nach Medikamentenwechsel
- Substitution von Lamotrigin Hexal 2x100 mg zu Lamotrigin beta bei einer 29-jährigen Patienten mit kryptogener fokaler Epilepsie → • Zunahme einfach-fokaler Anfälle mit Übelkeit und postikalen Cephalgien
- Substitution von 300 mg Lamotrigin desitin durch Lamotrigin beta → • Deutliche Vermehrung nächtlicher komplex-partieller Anfälle, Entwicklung eines spezifischen Fokus rechts temporal, Abfall des LTG-Spiegels von 4,0 auf 2,1 mg/dl

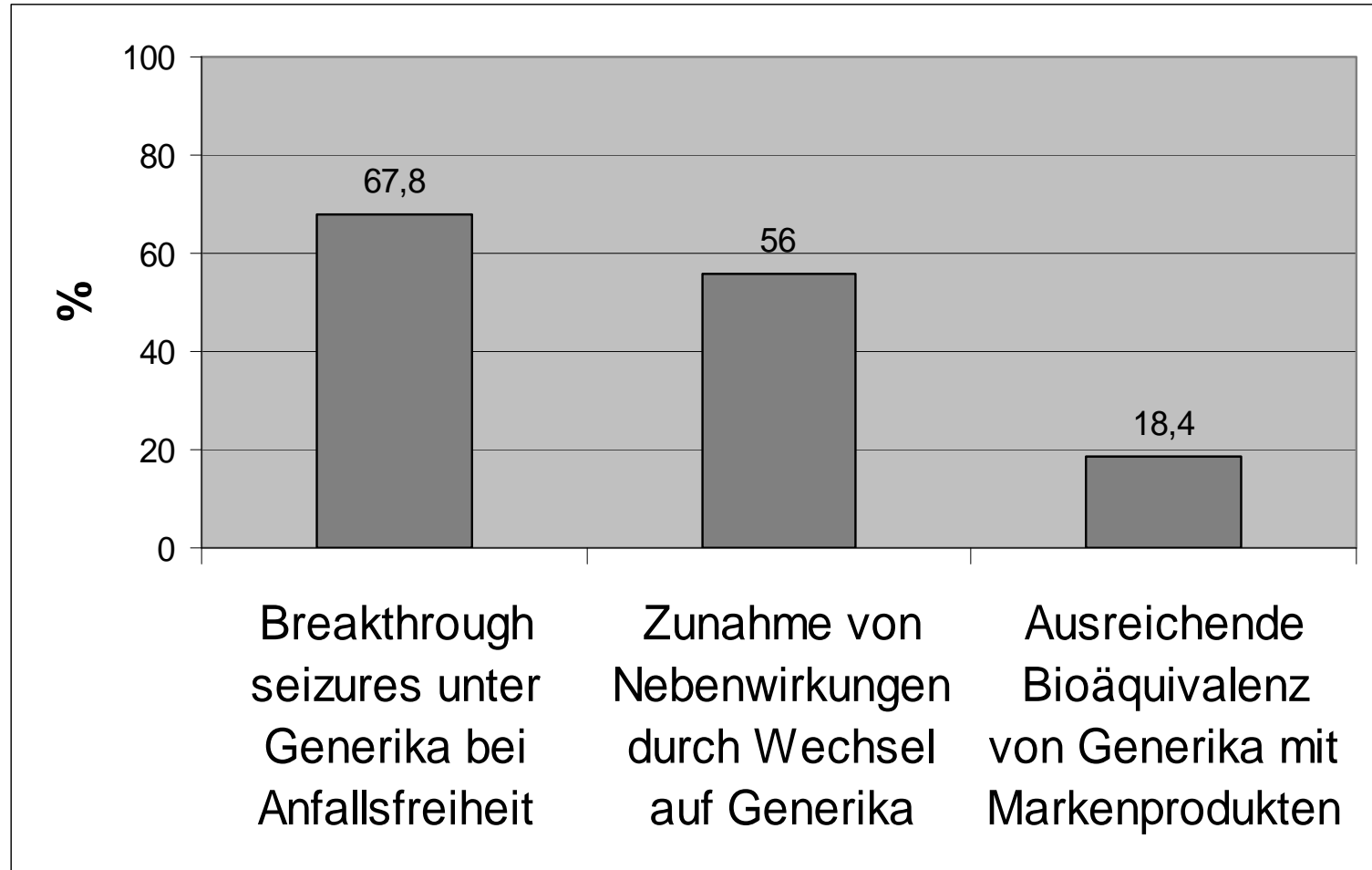


Häufigkeit klinischer Probleme beim Wechsel auf Generika



(basierend auf Fragebögen-Surveys und Patientenangaben)

Umfrage bei US-Amerikanischen Neurologen (Wilner, Epil Behav 2004):



(bezogen auf behandelnde Neurologen, die einen Fragebogen zurück sandten, cave: geringe Rücklaufquote von 4,7 %; n= 301 von 6420)

Wie relevant sind „breakthrough seizures“ aufgrund von Präparatewechseln?

- Auch einzelne Anfälle gehen mit einem Risiko für Traumata bis hin zu Todesfällen, für den zumindest vorübergehenden Verlust der Fahrerlaubnis, beruflichen und psychologischen Problemen einher
- Medizinische Behandlungskosten sind oft relevant und übersteigen bei weitem die Differenzen von Präparate-Kosten
- Indirekte Kosten (z.B. am Arbeitsplatz) sind meist weit höher
- Für den behandelnden Arzt ist die kausale Bedeutung des Präparatewechsels im Einzelfall nur zum Teil zu sichern; die Beurteilung eines Anfalls als „provoziert“ ist oft problematisch mit entsprechenden gutachterlichen Folgen für das Führen von Kraftfahrzeugen oder die Ausübung beruflicher Tätigkeiten



Geschätzte Folgekosten von Generika-Umstellungen

(Wilner, Epil Behav 2004):

Nebenwirkungen bei 163 Patienten sowie
neu aufgetretene Anfälle bei 196 Patienten führten zu

- 166 zusätzlichen ambulanten Behandlungen
- 128 Notfallbehandlungen in Krankenhausambulanzen
- 46 stationären Behandlungen

mit geschätzten direkten Gesundheitskosten von 675.000 \$.

*„results challenge the premise
that generic substitution of AEDs
for patients with epilepsy is cost-effective“*



Verunsicherung von Patienten

- Viele Patienten assoziieren die Wirksamkeit ihrer Medikation mit der Form der eingenommenen Tabletten.
Gerade Patienten, die erfolgreich behandelt sind und die kognitiv umstellungserschwert sind, werden bereits durch den Wechsel von Präparateform und –farbe verunsichert
- Umstellungen sollten daher begleitet sein von einer Besprechung der Gründe hierfür und durch Information über Daten und Erfahrungen hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Präparate
- Ggf. sind zur Gewährleistung der Compliance und korrekten Einnahme auch betreuende Personen in diese Beratung mit einzubeziehen



Die Rolle von Apothekern bei Antiepileptika-Umstellungen

Editorial der Annals of Pharmacotherapy 2007 (T.E. Welty)
motiviert durch die US-Diskussion,
das Recht von Apothekern zur Generika-Substitution abzuschaffen:

„Within the system of generic substitution, pharmacists allow practices that may jeopardize patient care, especially in a disorder like epilepsy, and add to public mistrust and confusion.

Practices such as using whatever AB-rated product is cheapest for the month or utilizing manufacturers or repackagers who routinely change sources for their generic products promote inconsistency in the response of patients to their medication and promote the idea that generic drugs are not reliable.

Additionally, when a patient transfers a prescription to another pharmacy, there is a good chance that a different generic product will be dispensed.

As pharmacists, we have the responsibility to ensure that the patient receives the same generic drug with every refill by consistently stocking the same generic products and avoiding manufactureres who are notorious for switching sources of their products...“

Mediko-legale Konsequenzen

- Schädigungen individueller Patienten, die nachvollziehbar aus Umstellungen auf „bioäquivalente“ Präparate resultieren, sind bislang juristisch in ihrer Bedeutung noch nicht abschließend geklärt.
- Wie bei anderen medizinischen Maßnahmen ist eine umfassende Patientenaufklärung über mögliche Risiken einer Präparate-Umstellung und die informierte Zustimmung des Patienten hierzu erforderlich. Strittig ist die Frage der Einwilligung des primär behandelnden Arztes.
- Zumindest bei unzureichender Patienteninformation ist eine Einwilligung nicht rechtswirksam. Ein Präparatewechsel, insbesondere aus nicht-medizinischen Gründen, kann erhebliche haftungsrechtliche Konsequenzen haben.



Empfehlungen von Gesellschaften

- American Academy of Neurology
- DGfE
- UK National Institute for Clinical Excellence
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network
- Italienische Liga gegen Epilepsie
- Finland
- Dänemark
- Empfiehlt keinen Wechsel pharmazeutischer Produkte ohne med. Notwendigkeit
- AED sollten von „automatischer“ aut-idem Substitution ausgeschlossen werden; keine Substitution bei anfallsfreien Patienten
- Keine ausreichende Evidenz für Empfehlungen
- AED-Formulierungen sind nicht austauschbar, Generika-Substitutionen sollten nicht angewendet werden
- Austauschbarkeit nicht bei Anfallsfreiheit, jedoch sonst Generika-Verwendung
- Keine AED-Substitution
- Keine AED-Substitution