



## Epilepsie

Epilepsie – die richtige Einstellung zählt	1
Gefährdung durch Substitution	2
Konstante Therapie spart Leid und Kosten	2
Studien zur Substitution	3
Critical Dose Drugs	4
Unterschiede bei retardierten Arzneiformen	5
Fazit Kritische Indikation Epilepsie	5
Literatur	6

### **Epilepsie – die richtige Einstellung zählt**

Bei einigen Arzneimittelgruppen kann die Substitution durch ein rabattbegünstigtes wirkstoffgleiches Medikament Therapieprobleme auslösen. Die Erkrankungen, bei denen diese Arzneimittelgruppen eingesetzt werden, bezeichnet man als „kritische Indikationen“.

Arzneimittelgruppen, bei denen eine Substitution kritisch sein kann:

Antiarrhythmika	Herzwirksame Glykoside
Antiasthmatica	Hormonale Kontrazeptiva
Antidementiva	Immunsuppressiva
Antidepressiva	Interferone
Antidiabetika	Neuroleptika
Antiepileptika	Opioid-Analgetika
Antikoagulantien	Thrombozytenfunktionshemmer
Antiparkinsonmittel	Zytostatika



Antiepileptika zählen auch dazu, weil die medikamentöse Einstellung eines Patienten mit Epilepsie oft ein sehr schwieriger und langwieriger Prozess ist und das therapeutische Fenster kaum Spielraum zulässt. In den meisten Fällen müssen viele Behandlungsoptionen getestet werden, bevor der Patient möglichst anfallsfrei leben kann.

So strebt der Arzt nach Diagnosestellung zunächst eine Monotherapie an. Greift der eingesetzte Wirkstoff nicht, sucht der Mediziner nach einer Alternative. Dieser Prozess erfordert viel Fingerspitzengefühl, um die Belastung des Patienten, beispielsweise durch das nicht kontrollierbare Auftreten von Anfällen, so gering wie möglich zu halten. Bringt die Umstellung nicht das gewünschte Ergebnis, versucht der Arzt Wirkstoffkombinationen einzusetzen. Ziel ist immer, den Patienten anfallsfrei einzustellen. In manchen Fällen ist auch eine komplexe Kombinationstherapie erforderlich, wobei der Arzt Anfallsreduktion gegen Nebenwirkungsprofil abwägen muss.

Jede Umstellungsphase, sei es von einem Wirkstoff auf einen anderen oder aber zwischen unterschiedlichen galenischen Darreichungsformen eines Wirkstoffs oder zwischen zwei vermeintlich gleichen Produkten (gleiche Wirkstoffe), birgt für den Patienten die Gefahr, dass der resultierende Wirkstoffspiegel außerhalb des therapeutischen Bereiches liegt und somit (schlimmstenfalls nach Phasen langer Anfallsfreiheit) ein erneuter epileptischer Anfall provoziert wird.

## **Gefährdung durch Substitution**

Die oben genannte Sonderstellung der Indikation Epilepsie, u.a. hervorgerufen durch die Notwendigkeit der genauen Einhaltung des individuellen therapeutischen Fensters, macht verständlich, warum die Bioäquivalenzintervalle bei Generika-zulassungen besonders kritisch zu betrachten sind. Bereits geringfügige Abweichungen der Plasmaspiegel -Zeit-Konzentrationen können dazu führen, dass Anfälle auftreten bzw. sich Anfälle häufen und die Epilepsie ggf. gar therapierefraktär wird.

Bei einem gut eingestellten, anfallsfreien Patienten ist es von größter Bedeutung, das vorgegebene individuelle therapeutische Fenster genau einzuhalten. Ein Wechsel zwischen zwei als bioäquivalent zugelassenen Präparaten kann nachgewiesenermaßen zu Durchbruchanfällen führen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die großen Toleranzbereiche bei der Begriffsdefinition „Bioäquivalenz“ zurück-

zuführen sind.

### **Definition Bioäquivalenz:**

Zwei Produkte werden als bioäquivalent bezeichnet, wenn innerhalb eines 90%-Konfidenzintervalles die Bioverfügbarkeit zwischen 80 und 125% liegt.

Siehe: [Bioäquivalenz als Kriterium für Austauschbarkeit](#)

## **Konstante Therapie spart Leid und Kosten**

Die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (Elger, C. E., 2008) hat eine [Empfehlung zum Einsatz von Generika](#) herausgegeben. Darin heißt es:

Ein ständiger Präparatewechsel hat nicht nur eine Verunsicherung beim Patienten zur Folge, sondern kann durch die erheblichen Blutspiegelschwankungen zum Auftreten von Anfällen, Nebenwirkungen oder verstärkten Interaktionspotentialen führen. Mit der Ausführung des „Aut-idem-Kreuzes“ soll



nicht gegen den Einsatz von Generika vorgegangen werden, sondern lediglich verhindert werden, dass durch den Austausch des Präparats der Patient in einer langjährigen Anfallsfreiheit oder Nebenwirkungsfreiheit gefährdet ist. Ziel ist es, ein Originalpräparat oder Generikum konstant einzusetzen, um eine für den Patienten zuverlässige medikamentöse Therapie zu gewährleisten. Die insbesondere durch Rabattverträge nicht mehr kontrollierbare Abgabe von unterschiedlichsten Generika gleichen Wirkstoffs ist - wie Berichte in der Literatur zeigen - in der Epileptologie nicht geeignet.

Bei anfallsfreien Patienten kommt insbesondere durch eine mögliche Einschränkung der Fahrtauglichkeit noch eine Gefährdung für andere hinzu.

Krämer et al. (2008) sprechen sich ebenfalls für den vermehrten Einsatz des aut idem Kreuzes aus, da die Kostenersparnis gemäß den Autoren zum Teil nur vernachlässigbar gering sei.

## **Kritische Indikation Epilepsie – Studien zur Substitution**

Einen Überblick über die verfügbaren Daten zum Thema Umstellung in der Epilepsie-Therapie geben Steinhoff et al. (2009). Wenn auch Daten aus kontrollierten prospektiven Studien über das Risiko der Substitution fehlen, so liegen doch große, aus Datenbanken retrospektiv erhobene Datenmengen vor, die auf gestiegene Arzneimittel- sowie Gesundheitskosten nach einer Substitution hindeuten. Viele Untersuchungen zeigen z. B. dass

signifikant hohe Rückumstellungsraten aufgetreten waren, das heißt, dass das ursprüngliche Medikament nach einer Substitution wieder eingesetzt wurde.

Die Auswirkungen von Umstellungen zwischen Lamotrigin-Präparaten schildern Carius et al. (2010) anhand der Daten aus einer universitären Epilepsie-Ambulanz. Seit Juni 2005 sind neben dem Originalpräparat entsprechende Generika zugelassen. Es zeigte sich, dass im Vergleich zu einer gematchten Kontrollgruppe das relative Risiko für einen Verlust der Anfallskontrolle 17fach, für Nebenwirkungen 3fach erhöht war.

Analysen zu den Wirkstoffen Lamotrigin und Oxcarbazepin zeigten ebenfalls, dass deutliche Blutspiegelschwankungen bei der Einnahme verschiedener generischer Antiepileptika mit gleicher Wirkstärke und Dosierung auftraten. Am Beispiel von Topiramaten konnten Elger et al. (2010) darstellen, dass die Kosten für andere Arzneimittel und die Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen sowie Krankenhausaufenthalte infolge der Substitution zunahmen. Vor allem Patienten, die mehr als ein Generikum erhielten, fielen besonders ins Gewicht.

In einer amerikanischen Online-Befragung von 150 Neurologen zu ihrem Patientenkollektiv (Berg et al.; 2008) wurden 50 Patienten detektiert, bei denen es infolge eines generischen Wechsels zu Durchbruchanfällen mit zum Teil erheblichen psychosozialen Konsequenzen gekommen ist. Vergleichsweise häufig traten Durchbruchanfälle bei VPA (n=14) und PHT (n=15) auf. Bei 26 Patienten lagen Plasmaspiegel vor, die bei 21 Patienten durchschnittlich 33% niedriger als vor dem generischen Wechsel lagen.



Deutlich größer war eine Befragung unter Ärzten und Patienten, welche die amerikanische Epilepsie-Stiftung zwischen 2006 und 2009 durchführte (Buehler, G., 2010). Von 448 Neurologen und 158 Praktikern/Internisten haben 65% Durchbrüchanfälle nach Medikamenten-Umstellungen von Original auf Generikum gesehen. Auf Patientenseite antworteten 1085 Teilnehmer auf die Befragung. 79% der Patienten antworteten, sie hätten Durchbrüchanfälle erlitten, 67% gaben an, dass sie von einem Markenprodukt auf ein Generikum umgestellt worden sein.

Zachry et al. (2009) konnten zeigen, dass ein erkennbarer Zusammenhang bzgl. der Häufigkeit von Epilepsie-Patienten, die in die Klinik oder Notaufnahme gekommen waren und denen, die zuvor einen generischen Wechsel in der Medikation erfahren hatten, besteht. Über den Kostenaspekt eines generischen Präparatewechsels berichtet Bazil (2009). Den Einsparungen auf der Medikamentenseite stünden erhöhte Komplikationen auf Patientenseite und damit verbundene Kosten entgegen. Erhält der Patient Präparate von vielen verschiedenen Anbietern, so verstärkt sich dieser Effekt noch.

Andermann et al. (2007) berichten über höhere Switchback-Raten bei Antiepileptika als bei Antihypertensiva oder Lipidsenker. Ein Wechsel z. B. des Lamotrigin-Präparates war verbunden mit signifikant vermehrten Arztbesuchen und Klinikaufenthalten. Ähnliche Ergebnisse konnten Duh et al. (2009) für Topiramate zeigen.

Schlussendlich zeigt eine kürzlich veröffentlichte Untersuchung aus den USA (Labiner, et al., 2010) bei über 30.000 Patienten, dass durch die Substitution bei

Antiepileptika eindeutig mit höheren Kosten und verstärkten medizinischen Zwischenfällen bzw. geringerer Therapietreue zu rechnen ist.

Die Sicht der Apotheker und Patienten spiegelt sich anhand einer Therapiebegleitstudie bei Epilepsie wider. Kock (2010) berichtet von 80% der Patienten, die bei einer Umstellung aus einer stabilen Therapie heraus Anfälle befürchten. 84% der Betroffenen möchten das gleiche Präparat weiter verordnet bekommen und bereits jeder 2. Patient achtet darauf, dass der verordnende Arzt das aut-idem-Kreuz setzt.

Daher forderten die Selbsthilfeorganisationen bereits 2008 in einer gemeinsamen Stellungnahme zum Rahmenvertrag: „Der unkontrollierte Wechsel zwischen unterschiedlich formulierten Medikamenten, sowohl vom Originalpräparat zum Generikum, als auch umgekehrt, muss jedoch in jedem Fall unterbleiben. Wir sehen hier für die epilepsiekranken Menschen in Deutschland eine akute Gefährdung. Dringend fordern wir eine Therapie nach den Leitlinien der entsprechenden wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Antiepileptika sind daher von der Substitution grundsätzlich auszunehmen.“

## Critical Dose Drugs

Bei den Critical Dose Drugs kann eine verhältnismäßig kleine Änderung in der systemischen Konzentration eines Wirkstoffs zu erheblichen Änderungen in der Pharmakodynamik führen. Geringe therapeutische Breiten und eine steile Dosis-/Wirkungsbeziehung sind häufige Gründe dafür (Carius et al., 2010). Diese Arzneistoffe eignen sich nicht zur Substitution.



## Unterschiede bei retardierten Arzneiformen

Nicht nur der Wirkstoffaustausch kann bei der Therapie von Epilepsiepatienten gesundheitsgefährdende Konsequenzen haben, auch die Arzneiform selbst bzw. das entsprechende Herstellungsverfahren. Bei retardierten Arzneiformen gibt es beispielsweise unterschiedliche Retardierungsprinzipien, die unter anderem Auswirkungen auf die Wirkstofffreisetzung haben können. Von „Single Unit Dosage“ Formen (SUD) zu „Multiple Unit Dosage“ Formen (MUD) unterschiedlicher Ausprägung (MUD-Kompartiment als Tablette verpresst oder einzelne retardierte Minitabletten) kommt es zu pharmakokinetisch deutlich ausgeprägten Unterschieden.

**SUD-Arzneiformen:** Die gesamte Dosis ist in einer Arzneiform konzentriert und wird von dieser während der Magen-Darm-Passage langsam abgegeben. Bei monolithischen Arzneiformen besteht eine Abhängigkeit der Magenpassagezeit vom

Füllungszustand des Magens, d. h., bei Einnahme kurz vor oder nach einer Mahlzeit kann es zu einer verzögerten Resorption des Wirkstoffs kommen, weil der große Tablettenkörper nur schwer den Pylorus passieren kann.

**MUD-Arzneiformen:** Die Dosis ist auf mehrere retardierte Kompartimente verteilt und wird von diesen während der Magen-Darm-Passage langsam abgegeben, wodurch die Gefahr des Dose Dumping (verstärkte Wirkstofffreisetzung z.B. nahrungsmittelinduziert) verringert wird. Die Wirkstofffreisetzung wird durch den Füllungszustand des Magens (Pyloruspassage aufgrund der Galenik möglich) nicht beeinträchtigt. Die MUD-Arzneiform eignet sich in einer Darreichungsform im Sachtet verpackt auch für Patienten mit Schluckbeschwerden und Kinder. Die problemlose Einnahme verbessert bei diesen Patienten die Compliance.

## Fazit - Kritische Indikation Epilepsie

Ein gut eingestellter Epilepsie Patient sollte nicht auf ein wirkstoffgleiches anderes Produkt wechseln. Dabei spielt es keine Rolle, ob er initial ein Originalprodukt oder ein Generikum erhält. Entscheidend ist die Einstellung des Patienten und dessen Compliance, so dass eine möglichst anfallsfreie Zeit die Lebensqualität verbessert. Die geringe therapeutische Breite der eingesetzten Präparate sowie das individuell unterschiedliche enge therapeutische Fenster zählen zu den wesentlichen limitierenden Faktoren für den Präparatewechsel. Aut idem Kreuz bzw. das Äußern Pharmazeutischer Bedenken können die Therapie sichern.



## Literatur

1. American Pharmaceutical Association, Substitution of Critical Dose Drugs: Issues, Analysis, and Decision Making, <http://www.pharmacist.com/AM/Template.cfm?Section=Home2&TEMPLATE=/CM/ContentDisplay.cfm&CONTENTID=14423>
2. Andermann, F., Duh, M. S., Gosselin, A., et al., Compulsory generic switching of antiepileptic drugs: high switchback rates to branded compounds compared with other drug classes. *Epilepsia*. 48 (2007) 464-469.
3. Bazil, C. W., Generic substitution: are antiepileptic drugs different? *Nature Reviews Neurology* 5 (2009) 587-588.
4. Berg, M. J., Gross, R. A., Tomaszewski, K. J., et al., Generic substitution in the treatment of epilepsy: case evidence of breakthrough seizures. *Neurology* 71 (2008), 525-530.
5. Borchard-Tuch, C., Original oder Generikum, *Pharmazeutische Zeitung* 48/2008, <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=7324#>
6. Buehler, G., History of Bioequivalence for Critical Dose Drugs, April 13, 2010, <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AdvisoryCommitteeForPh>
7. Carius, A. und Schulze-Bonhage, A., Umstellung zwischen Lamotrigin-Präparaten bei Epilepsiepatienten, Erfahrungen einer universitären Epilepsieambulanz, *Der Nervenarzt*, Nr. 4 (2010) 423-434
8. Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft e.V., Leitlinie 3/2002 »Gute Substitutionspraxis«.
9. Duh, M. S., Paradis, P. E., Latremouille-Viau, D., et al., The risks and costs of multiple-generic substitution of topiramate. *Neurology* 72 (2009) 2122-2129.
10. Elger, C. E., Dennig, D., Deutsche Gesellschaft für Epileptologie, Empfehlung Generika, April 2008
11. Elger, C.E., Gaudig, M., Auswirkung der Einführung eines Topiramate-Generikums auf die Kosten des Gesundheitssystems in Deutschland, *Akt Neurol* 2010, 37 (1): 18-24
12. Gemeinsame Stellungnahme zum Rahmenvertrag über die Arzneimittelverordnung § 129 Absatz 2 SGB V vom 17. Januar 2008, e.b.e. epilepsie – bundes-elternverband e.V., Deutsche Epilepsievereinigung gemäß e.V., Interessengemeinschaft Sturge-Weber-Syndrom e.V., Landesverband Epilepsie Bayern e.V., Landesverband der Epilepsie-Selbsthilfegruppen Baden-Württemberg gemäß e.V., Landesverband für Epilepsie Selbsthilfe in Nordrhein-Westfalen e. V.
13. Kock, D., Apotheker und Patienten sagen Nein zum Austausch bei Antiepileptika, *Pharmazeutische Zeitung* 23/2010, xx-xx. <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=34059>



14. Krämer, G., Elger, C., Dennig, D., Neubauer, B. A., Aut-idem-Ankreuzen: bei Antiepileptika wichtiger denn je!, *Akt. Neurol.* 35 (2008) 108-109.
15. Labiner, D.M., Paradis, P.E., Manjunath, R., Duh, M.S., Lafeuille, M.-H., Latrémouille-Viau, D., Lefebvre, P., Helmers, S.L., Generic antiepileptic drugs and associated medical resource utilization in the United States, *Neurology*, 2010, 74 ,1566-1574
16. Steinhoff, B. J., Runge, U., Witte, O. W., et al., Substitution of anticonvulsant drugs. *Ther. Clin. Risk. Manag.* 5 (2009) 449-457.
17. Zachry, W. M., III, Doan, Q. D., Clewell, J. D., et al., Case-control analysis of ambulance, emergency room, or inpatient hospital events for epilepsy and antiepileptic drug formulation changes. *Epilepsia.* 50 (2009) 493-500.