Substanzen liegen vor, für die es aber aus der Praxis kaum Erfahrungen gibt.

(R = randomisierte Studie, M = Metaanalyse)

- 1 RAUNSO, J. et al.: Eur. Heart J. 2012; **33**: 1886-92
- M 2 SIEGAL, D. et al.: Circulation 2012; **126**: 1630-9
- 3 GALLEGRO, P. et al.: Circulation 2012; **126**: 1573-6
- 4 The BRIDGE Study Investigators: Circulation 2012; **125**: e496-e498
- 5 <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00786474>
- 6 <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00432796>
- 7 SPYROPOULOS, A.C., DOUKETIS, J.D.: Blood 2012; **120**: 2954-62
- R 8 BAJKIN, B. et al.: J. Oral Maxillofac. Surg. 2009; **67**: 990-5
- M 9 NEMATULLAH, A. et al.: J. Can. Dent. Assoc. 2009; **75**: 41-41i
- R 10 TOLOSANA, J.M. et al.: Eur. Heart J. 2009; **30**: 1880-4
- R 11 CHENG, A. et al.: Heart Rhythm. 2011; **8**: 536-40
- M 12 FENG, L. et al.: Thromb. Haemost. 2012; **108**: 1124-31
- M 13 GHANBARI, H. et al.: Am. J. Cardiol. 2012; **110**: 1482-8
- M 14 BERNARD, M.L. et al.: Circ. Arrhythm. Electrophysiol. 2012; **5**: 468-74
- M 15 JAMULA, E. et al.: Chest 2010; **138**: 840-7
- 16 DOUKETIS, J.D. et al.: Chest 2012; **141** (Suppl.): e326S-e350S
- 17 WYSOKINSKI, W.E., McBANE, R.D.: Circulation 2012; **126**: 486-90
- 18 Pfizer: Fachinformation CYKLOKAPRON zur Inj., Stand Dez. 2010
- 19 Pfizer: Schreiben vom 3. Mai 2013
- 20 Pfizer: Fachinformation CYKLOKAPRON zur Inj., Stand Okt. 2012
- 21 DOUKETIS, J.D. et al.: Chest 2008; **133** (Suppl.): 299S-339S
- 22 SIE, P. et al.: Arch. Cardiovasc. Dis. 2011; **104**: 669-76
- 23 Boehringer Ingelheim: Fachinformation PRADAXA, Stand Jan. 2013

Therapiekritik

ZUM WECHSEL AUF GENERIKA IN DER ANTIEPILEPTISCHEN THERAPIE

Generische Arzneimittel sind wirkstoffgleiche Kopien von bereits im Handel befindlichen Originalpräparaten. Mit den Generika kommt es nach Ablauf des Patentschutzes für Originale zu einem Preiswettbewerb und damit in der Regel zu deutlichen Kostensenkungen. Wie bei den Originalen setzt die Zulassung von Generika den Nachweis der pharmazeutischen Qualität voraus. Wirksamkeit und Sicherheit gelten dagegen als belegt, wenn das Generikum mit dem Original **bioäquivalent** ist, das heißt, wenn sein Wirkstoff mit ähnlicher Geschwindigkeit und in ähnlichem Ausmaß im Körper verfügbar ist wie beim Original. Dem liegt die Annahme zugrunde, dass bei zwei Arzneimitteln mit identischem Wirkstoff und gleicher Konzentrations-Zeit-Kurve der aktiven Substanz im Plasma auch die Konzentration am Wirkort und damit der therapeutische Effekt gleich ist.¹

Die Bioäquivalenz peroraler Generika wird in der Regel in Cross-over-Studien mit mindestens 12 gesunden Probanden geprüft, die von Prüf- und Referenzpräparat je eine Einzeldosis einnehmen.* Geschwindigkeit und Ausmaß der Absorption werden in erster Linie durch Messung der Spitzenspiegel (C_{max}) und der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (Area under the Curve = AUC) bestimmt. Bioäquivalenz wird attestiert, wenn der 90%ige Vertrauensbereich um den mittleren Test-Referenz-Quotienten für beide Parameter innerhalb eines Akzeptanzbereichs von 80% bis 125% liegt. Dieser Bereich leitet sich daraus ab, dass, um zugelassen zu werden, die Bioverfügbarkeit des Testpräparates nicht mehr als 20% unter der des Referenzpräparates liegen darf und umgekehrt die des Referenzpräparates nicht mehr als 20% unter der des Testpräparates, also jeweils mindestens 80% betragen muss. Konzentrationsschwankungen bis zu 20% gelten bei den meisten Arzneimitteln als klinisch irrelevant. Werden die Schwankungsgrenzen beide als Test-Referenz-Quotient ausgedrückt, wie es aus Konvention geschieht, ergibt sich 125% für die obere Grenze (Kehrwert von 80%).^{1,2}

Fälschlicherweise wird der Akzeptanzbereich für die Bioäquivalenz häufig so interpretiert, dass die Bioverfügbarkeit von Generikum und Original sich (im Extremfall) um 45% unterscheiden könnten. Dabei handelt es sich um ein Miss-

verständnis. Da beide erlaubten Schwankungsbereiche nach unten bis auf 80% und nach oben bis auf 125% auf das Original bezogen sind, dessen Bioverfügbarkeit dabei als 100% gesetzt ist, ist es unsinnig, sie zu addieren. Da zudem die 90%igen Konfidenzintervalle innerhalb dieser Grenzen liegen müssen, fällt die Differenz der Mittelwerte selbst noch geringer aus: Nach Untersuchungen der FDA unterscheiden sie sich im Durchschnitt faktisch um etwa 4%, und bei 92% bzw. 98% der Tests liegen die mittleren Spitzenspiegel bzw. Konzentrations-Zeit-Kurven um weniger als 10% auseinander.¹ Solche Variationen können sich aber auch bei ein und demselben Präparat ergeben – zwischen verschiedenen Chargen oder im Verlauf der Haltbarkeitsdauer einer Charge –, da auch der Wirkstoffgehalt eines Arzneimittels Schwankungen unterliegt, und Abweichungen bis zu 5% unter- und oberhalb der deklarierten Menge erlaubt sind. Allerdings kann die Durchschnitts-Bioäquivalenz keine absolute Sicherheit dafür bieten, dass beim einzelnen Patienten durch die Umstellung nicht größere Schwankungen ausgelöst werden. Auch kann der Unterschied zwischen zwei generischen Produkten, die beide mit dem Original bioäquivalent sind, größer sein als der zum Original.⁴

Während die Sicherheit der Substitution von Originalen durch Generika in den meisten Bereichen der Arzneimitteltherapie unstrittig ist, können bestimmte Arzneimittel, z.B. solche mit geringer therapeutischer Breite, ein Problem für den Austausch darstellen. Für Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite schreibt die europäische Arzneimittelbehörde EMA inzwischen einen enger begrenzten Akzeptanzbereich von 90% bis 111% vor, zumindest für die AUC, wenn erforderlich auch für die C_{max} .²

Eine seit Jahren kontrovers geführte Diskussion ist die um die **Austauschbarkeit** von Markenpräparaten durch Generika **in der antiepileptischen Therapie**. Die Gründe sind nicht ganz klar. Die **Markenhersteller** haben einen wahrscheinlich nicht zu gering zu veranschlagenden Anteil an der Debatte. In den letzten zehn Jahren haben neue umsatzstarke Antiepileptika wie Gabapentin (NEURONTIN, Generika) und Lamotrigin (LAMICTAL, Generika) ihren Patentschutz verloren und liegen generisch vor. Warnungen von Seiten der Originalanbieter oder ihrer Meinungsbildner vor den Gefahren eines Wechsels begleiteten beispielsweise in Deutschland die Einführung von Generika sowohl zu Gabapentin als auch zu Lamotrigin. Drohungen wie die von Pfizer mit der Gefährdung schon durch „kleinste Schwankungen des Wirkstoffspiegels“ dürften eine rationale Debatte nicht gerade gefördert haben (a-t 2003; **34**: 77 und 2005; **36**: 49-50).

Sicher ist, dass einem Therapieversagen der oft lebenslang erforderlichen Antiepileptika große klinische Bedeutung zukommt: Jeder erneute Krampfanfall kann gravierende Folgen haben, nicht nur potenziell lebensbedrohliche Verletzungen, sondern vor allem bei zuvor erzielter Anfallsfreiheit auch Folgen zum Beispiel für die berufliche Laufbahn. Die erfolgreiche Einstellung kann bei einem Teil der Patienten zudem schwierig sein. Anders als vielfach unterstellt, gelten Antiepileptika aber nicht allgemein als **Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite**.⁴ Unstrittig ist, dass Phenytoin (PHENHYDAN, Generika) in diese Kategorie gehört.⁴⁻⁷ Die internationale Liga gegen Epilepsie (ILAE) sowie die FDA zählen ausdrücklich auch Carbamazepin (TEGRETAL, Generika) dazu,^{6,7} andere Autoren auch Valproat (ERGENYL, Generika).⁸ Von den neuen Antiepileptika wird jedoch – soweit wir sehen – allenfalls Felbamat (TALOX) dazu gerechnet.⁸

Von den verfügbaren Antiepileptika hat zudem die Mehrheit eine hohe **Löslichkeit** und ein hohes **Permeationsvermögen** und gehört damit zur BCS**-Klasse I. Ausnahmen sind Phenytoin, Carbamazepin, Clonazepam (RIVOTRIL u.a.), Primidon (LISKANTIN u.a.), Felbamat und Oxcarbazepin (TRILEPTAL, Generika; BCS-Klasse II = geringe Lös-

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Carbamazepin: TEGRETOL (A, CH)

Clonazepam: RIVOTRIL (A, CH)

Felbamat: TALOX (A, CH)

Gabapentin: NEURONTIN (A, CH)

Lamotrigin: LAMICTAL (A, CH)

Oxcarbazepin: TRILEPTAL (A, CH)

Phenytoin: EPANUTIN (A) PHENHYDAN (CH)

Primidon: MYSOLINE (A, CH)

Valproinsäure: CONVULEX (A, CH)

* Bei Retardpräparaten werden außerdem Prüfungen mit Mehrfacheinnahme („Steady State“) und zum Einfluss der Nahrung auf die Absorption gefordert.³

** BCS = Biopharmaceutics Classification System: erfasst Löslichkeit und Permeationsvermögen von Arzneimitteln in vier Klassen