Gefährden Generika Patienten?

Bernhard H. Lauterburg

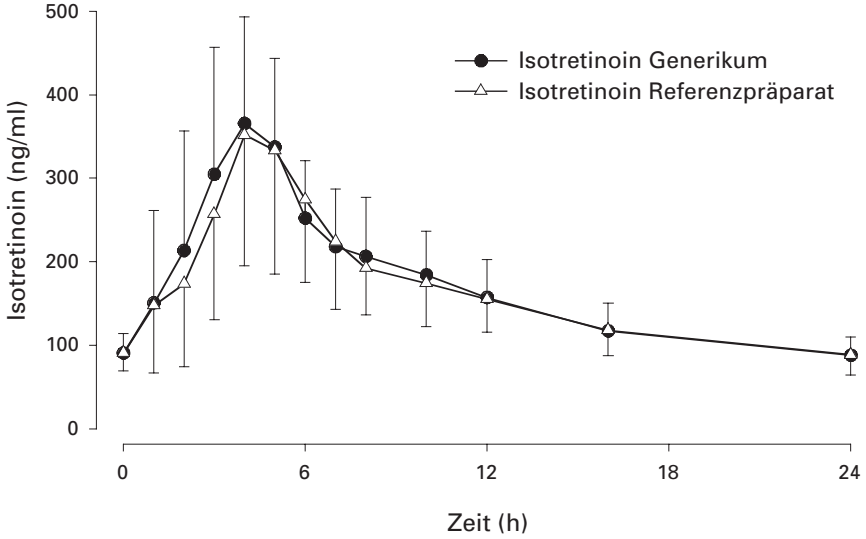
Obwohl Generika zu erheblichen Kosteneinsparungen in der ambulanten Praxis führen, sind sie in der Schweiz im Vergleich zum Ausland, wo sie wie zum Beispiel in Deutschland und den USA einen höheren Anteil am Gesamtmarkt für Arzneimittel haben, untervertreten. Es ist verständlich, dass die Hersteller eines Originalpräparates keine Freude an billigerer Konkurrenz haben. Wenn der Patentschutz für ein Originalpräparat abläuft und Generika auf den Markt drängen, wählt der Hersteller des Originals deshalb oft eine der folgenden Strategien: Er vermarktet über eine Tochterfirma sein eigenes Generikum, er entwickelt eine neue galenische Form des Originalpräparates und kann dafür unter Umständen neuen Patentschutz erhalten, oder er versucht, die Generika als minderwertig und riskant zu diskreditieren und die Verschreiberinnen und Verschreiber zu verunsichern. Diesem Muster folgt eine kürzliche Präsentation von neuen Erkenntnissen zu Isotretinoin in der Medical Tribune vom 31. Januar 2003, deren Inserat-Charakter in der textlichen Aufmachung schwer zu erkennen ist. Darin wird suggeriert, dass Generika von Isotretinoin ein anderes Metabolitenmuster aufweisen und sich somit bezüglich Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil vom Originalpräparat, dem Roaccutan, unterscheiden könnten. Zudem würden die Hersteller der Generika der Prophylaxe und Analyse von unerwarteten Wirkungen weniger Aufmerksamkeit schenken als der verantwortungsbewusste Produzent des Originalpräparates, so dass die Patienten mit den generischen Isotretinoinen höheren Risiken ausgesetzt sein könnten.

Generika sind charakterisiert durch den gleichen Wirkstoff wie das Originalpräparat, die gleiche Darreichungsform, den gleichen Applikationsweg, die gleiche Dosierung und die gleiche Indikation. Nachahmerpräparate unterscheiden sich somit vom Originalpräparat potentiell einzig in der galenischen Formulierung sowie der Zusammensetzung allfälliger Hilfsstoffe. Unterschiedliche galenische Formulierungen können zu einer unterschiedlichen Pharmakokinetik des Wirkstoffs und seiner Metabolite führen. So resultieren zum Beispiel innovative mikrokristalline Präparationen von Isotretinoin im Vergleich zu den Kapseln des Originalpräparates und der Generika in klar unterschiedlichen Plasma-Konzentration-Zeit-Kurven der Muttersubstanz und ihrer Metabolite, ohne dass im übrigen deswegen die klinische Wirkung beeinträchtigt scheint [1]. Wenn von zwei Präparaten aber der gleiche Verlauf der Plasma-Konzentration-Zeit-Kurve gezeigt wird, kann davon ausgegangen werden, dass der Ort und die Geschwindigkeit der Freisetzung des Wirkstoffes im Rahmen der zu erwartenden biologischen Streuung die gleichen sind, und die Präparate somit bioäquivalent sind.

Da im erwähnten Artikel keine Daten oder Referenzen präsentiert werden, die Unterschiede zwischen Generika und Originalpräparat belegen, sind die suggestiven Angaben im Bericht schwierig zu kontern. Dass sich aus Isotretinoin, der im übrigen auch natürlich im Körper vorkommenden 13-cis-Retinsäure, verschiedene Isomere bilden, die via Cytochrom-P-450-Enzyme oxidiert und zum Teil glukuronidiert werden, ist seit Jahren bekannt [2–5]. Vergleicht man die verschiedenen Isomere hinsichtlich ihrer sebostatischen Aktivität, so wurde nach oraler Gabe nur für die 13-cis-Retinsäure eine Wirkung nachgewiesen [6, 7]. Die Bioverfügbarkeit von Isotretinoin, also der Anteil einer peroral verabreichten Dosis, der intakt in die Blutzirkulation gelangt, ist relativ gering und hängt unter anderem davon ab, ob Isotretinoin-Kapseln nüchtern oder zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden [8]. Die Plasmakonzentrationen von Isotretinoin und seinem Hauptmetaboliten 4-Oxo-Isotretinoin sind dosisabhängig, variieren aber interindividuell erheblich. So unterscheiden sich die Spiegel von Isotretinoin nach wiederholter Gabe des selben Präparates in einer Dosis von 0,75–1,0 mg/kg um den Faktor 6, diejenigen von 4-Oxo-Isotretinoin um den Faktor 3 [9]. Diese Variabilität dürfte auf eine variable Bioverfügbarkeit und interindividuelle Unterschiede in der Aktivität der die Muttersubstanz metabolisierenden Enzyme zurückzuführen sein. Dies ist auch ein Grund dafür, dass nicht eine fixe Dosis verschrieben wird, sondern empfohlen wird, individuell gemäss der klinischen Wirkung zu dosieren. Intraindividuell ist die Variabilität geringer. Nachdem einmal das Referenzpräparat von Roche und einmal das Generikum von Mepha Pharma unter standardisierten Bedingungen denselben gesunden Freiwilligen jeweils über 6 Tage verabreicht wurde, waren die Plasma-Konzentration-Zeit-Kurven von Isotretinoin und 4-Oxo-Isotretinoin praktisch identisch (Abb. 1). Mit anderen generischen Präparaten von Isotretinoin ist ebenfalls Bioäquivalenz gezeigt worden, weshalb diese Präparate von verschiedenen Behörden,

Korrespondenz:
Prof. Dr. med.
Bernhard H. Lauterburg
Institut für Klinische
Pharmakologie
Universität Bern
Murtenstrasse 35
CH-3010 Bern

blauterburg@ikp.unibe.ch



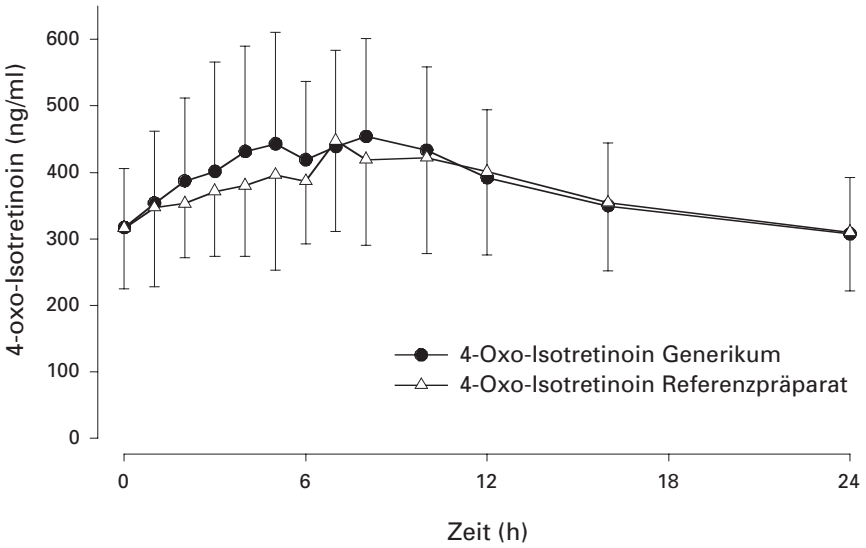


Abbildung 1
Plasmakonzentration von Isotretinoin und 4-Oxo-Isotretinoin bei 24 gesunden Probanden im Steady State nach Gabe von 20 mg pro Tag des Referenzpräparates (Roaccutan) oder des Generikums (Isotretinoin Mepha) während je sechs Tagen (weshalb die Plasmaspiegel zum Zeitpunkt Null nicht Null betragen). Mittelwert ± Standardabweichung. (Data on file, Mepha Pharma AG)

unter anderem der FDA und der SwissMedic, zugelassen wurden.

Dass Metabolite von Isotretinoin zur Wirkung und allenfalls zu den Nebenwirkungen beitragen können, darf aufgrund von Untersuchungen in Modellsystemen vermutet werden. Eine bisher nicht veröffentlichte und somit nicht kritisch beurteilbare klinische Studie, die in Toronto durchgeführt wurde, zeigt offenbar auch eine Wirkung von 4-Oxo-Isotretinoin beim Menschen. Da die mit Nachahmerpräparaten erzielten Plasmakonzentrationen der Muttersubstanz und des aktiven Metaboliten 4-Oxo-Isotretinoin die gleichen sind wie mit dem Referenzpräparat, dürften sie sich bezüglich des Beitrages des Metaboliten zur klinischen Wirksamkeit nicht unterscheiden. Die im weiteren Metabolisierungsprozess entstehenden Metabolite sind formulierungsunabhängig und sollten daher zwischen Nachahmerpräparat und Originalpräparat ebenfalls vergleichbar sein. In mehreren Ländern ist das generische Isotretinoin, das in der Schweiz von der Mepha Pharma vertrieben wird, schon seit mehreren Jahren auf dem Markt. Unter über 200 behandelten Patienten fand sich kein Unterschied zwischen Referenzpräparat und Generikum bezüglich Nebenwirkungen mit der Ausnahme, das trockene Lippen signifikant häufiger (97% vs. 85%) unter Roaccutan auftraten [10].

Isotretinoin ist bei gegebener Indikation ein gut wirksames und bewährtes Medikament, das aber ein erhebliches Nebenwirkungspotential aufweist. Aufgrund der zugänglichen Daten besteht kein Anlass, anzunehmen, dass Generika von Isotretinoin weniger wirksam oder riskanter sind als das Originalpräparat. Zur Verminderung des Risikos von Nebenwirkungen, insbesondere der Teratogenizität, von Isotretinoin informieren und betreuen die Hersteller der

Generika die Patientinnen und Patienten und die verschreibenden Ärztinnen und Ärzte mit ebenbürtiger Intensität, und die Hersteller von Generika haben dieselben Pflichten betreffend Meldung von unerwarteten Wirkungen ihrer Medikamente wie die Hersteller von Originalpräparaten. Generika dürfen somit mit gutem Gewissen verschrieben werden.

Literatur

1 Strauss JS, Leyden JJ, Lucky AW, Lookingbill DP, Drake LA, et al. Safety of a new micronized formulation of isotretinoin in patients with severe recalcitrant nodular acne: A randomized trial comparing micronized isotretinoin with standard isotretinoin. J Am Acad Dermatol 2001;45:196–207.

2 Colburn WA, Vane FM, Shorter HJ. Pharmacokinetics of isotretinoin and its major blood metabolite following a single oral dose to man. Eur J Clin Pharmacol 1983;24: 689–94.

3 Colburn WA, Vane FM, Bugge CJ, Carter DE , Bressler R, Ehmann CW. Pharmacokinetics of 14C-isotretinoin in healthy volunteers and volunteers with biliary T-tube drainage. Drug Metab Dispos 1985; 13:327–32.

4 Vane FM, Bugge CJ, Rodriguez LC, Rosenberger M, Doran TI. Human biliary metabolites of isotretinoin: identification, quantification, synthesis, and biological activity. Xenobiotica 1990;20:193–207.

5 Marchetti MN, Sampol E, Bun H, Scoma H, Lacarelle B, Durand A. In vitro metabolism of three major isomers of retinoic acid in rats. Intersex and interstrain comparison. Drug Metab Dispos 1997;25: 637–46.

6 Hommel L, Geiger JM, Harms M, Saurat JH. Sebum excretion rate in subjects treated with oral all-trans-retinoic acid. Dermatology 1996;1 93:127–30.

7 Ott F, Bollag W, Geiger JM. Oral 9–cis-retinoic acid versus 13-cis-retinoic acid in acne therapy. Dermatology 1996;193:124–6.

8 Colburn WA, Gibson DM, Wiens RE, Hanigan JJ. Food increases the bioavailability of isotretinoin. J Clin Pharmacol 1983;23:534–9.

9 Almond-Roesler B, Blume-Peytavi U, Bisson S, Krahn M, Rohloff E, Orfanos CE. Monitoring of isotretinoin therapy by measuring the plasma levels of isotretinoin and 4–oxo-isotretinoin. A useful tool for management of severe acne. Dermatology 1998;196:176–81.

10 Lamb SR, Oakley AM. Adverse effects of isotretinoin therapy for acne vulgaris. N Z Med J 2001;114:414.