Generika-Substitution: Was ist zu beachten?

Rolf A. Streuli, Karoline Mathys Badertscher
Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut, Bern

In den letzten Jahren ist die Zahl zugelassener Generika stark angestiegen, und zu einzelnen Originalpräparaten gibt es eine grosse Zahl von Nachahmerpräparaten. Diese aus gesundheitsökonomischer Sicht erwünschte Tendenz erfordert jedoch von den Fachleuten erhöhte Wachsamkeit. Swissmedic erhält immer wieder Meldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen in Zusammenhang mit dem Einsatz von Generika. Mögliche Gründe sind die zu wenig enge medizinische Überwachung bei der Substitution von Arzneimitteln mit kleiner therapeutischer Breite oder auch die unbeabsichtigte Überdosierung durch die Verschreibung und Abgabe mehrerer Generika mit demselben Wirkstoff.

Als Generikum bezeichnet man ein Nachahmerpräparat eines auf dem Markt bereits seit längerem eingeführten Arzneimittels, dem Originalpräparat[1]. Der im Generikum enthaltene Wirkstoff muss mit demjenigen des Originalpräparates weitgehend identisch sein. Abweichungen des Wirkstoffes wie eine andere Salzform oder ein Isomer sind möglich. Auch bei den Hilfsstoffen und der Herstellung können sich Original und Generikum durchaus unterscheiden; Indikationen und Dosierung müssen aber identisch sein.
Die nachfolgenden Erläuterungen beziehen sich vorwiegend auf feste, oral aufgenommene Arzneiformen wie z.B. Tabletten, Kapseln oder Dragees, für welche es am meisten Generika gibt.

Für die Marktzulassung von Originalpräparaten sind zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit in der beantragten Indikation umfangreiche präklinische und klinische Studien erforderlich. Da der Wirkstoff des Generikums mit demjenigen des Originalpräparates weitgehend identisch sein muss, reicht für die Zulassung eines Generikums in der Regel eine vergleichende Studie mit dem Originalpräparat (Bioäquivalenzstudie) aus, welche die Austauschbarkeit zwischen den beiden Präparaten belegt. Diese Studien sind notwendig, da Unterschiede bei Hilfsstoffen oder Herstellung bestimmte Eigenschaften eines Arzneimittels verändern können. So kann z.B. bei Tabletten die Resorption des Wirkstoffes aus dem Magendarmtrakt durch unterschiedliche Hilfsstoffe oder durch eine unterschiedliche Struktur der Tablette verändert sein. Bei Arzneimitteln, die systemisch wirken, ist in der Regel ein Vergleich der Wirkstoffkonzentrationen von Generikum und Originalpräparat im Blut zum Nachweis der Austauschbarkeit ausreichend.
Die Pharmakologie ist keine exakte Wissenschaft, und gewisse Abweichungen liegen in der Natur der Sache. Bei Bioäquivalenzprüfungen wird in der Regel von den Zulassungsbehörden weltweit eine mittlere Streubreite von 80 bis 125% der im Blut gemessenen Wirkstoffparameter akzeptiert. Wenn die meist bei gesunden Versuchspersonen gemessenen Blutwerte des Generikums, verglichen mit dem Originalpräparat, innerhalb dieses Streubereiches liegen, wird dieses als Generikum zugelassen.

Bei Generika, welche aufgrund des Bioäquivalenznachweises zugelassen wurden und somit als austauschbar mit dem Originalpräparat gelten, können deshalb Unterschiede im Wirkstoffspiegel im oben beschriebenen Umfang gegenüber dem Originalpräparat bestehen. Dies ist insbesondere bei Arzneimitteln mit kleiner therapeutischer Breite zu beachten. Als typisches Beispiel dafür seien Antiepileptika erwähnt. Hier muss die Arzneimitteltherapie durch den Arzt, die Ärztin individuell und genau eingestellt werden. Der Wechsel von einem antiepileptisch wirkenden Arzneimittel auf ein anderes ist deshalb besonders heikel; dies gilt auch für den Wechsel von einem Originalpräparat auf ein Generikum. Der mit der gleichen Dosis eines Generikums erreichte Blutspiegel kann, wie oben erwähnt, im Mittel um bis zu 25% höher oder 20% tiefer liegen als bei der Einnahme des Originalpräparates. Diese Differenz kann für das Wiederauftreten von Anfällen oder unerwünschte Wirkungen entscheidend sein. Analoge Probleme können sich bei allen Arzneimittelkategorien ergeben, welche eine sorgfältige Einstellung und/oder Überwachung des Patienten erfordern. Es ist deshalb die Aufgabe der behandelnden Ärztinnen und Ärzte, ihre Patienten bei der Umstellung auf ein Generikum besonders sorgfältig zu beobachten.
Wichtig ist insbesondere auch zu wissen, dass es *keine* vergleichenden Studien zwischen den verschiedenen Generika mit gleichem Wirkstoff gibt. Die Abweichungen der Wirkstoffkonzentrationen sind für diese Situation also nicht bekannt, können aber höher liegen als im Vergleich zum Originalpräparat. Eine Austauschbarkeit von Generika untereinander kann daher nicht a priori angenommen werden. Da das Risiko von Wirksamkeitsverlust oder vermehrten Nebenwirkungen beim Wechsel von einem Generikum auf ein anderes erhöht sein kann, sollte eine entsprechende Umstellung bei laufender Therapie nur unter sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abschätzung und mit der notwendigen Überwachung erfolgen.

Korrespondenz:
Prof. Rolf A. Streuli
Swissmedic
Schweizerisches Heilmittelinstitut
Hallerstrasse 7
CH-3000 Bern 9
rolf.streuli@swissmedic.ch

1 Originalpräparate geniessen in der Regel während zehn Jahren einen Erstanmelderschutz. Erst nach dessen Ablauf können Generika bei der Arzneimittelbehörde zur Zulassung angemeldet werden.