Generika und Arzneimittelverschreibung

Ludwig Perger, Karin Fattinger
Universitätsklinik für Allgemeine Innere Medizin, Inselspital Bern und Universität Bern

Quintessenz

- Generika sind bioäquivalent, d.h., die Medikamentenexposition relativ zum Original liegt innerhalb von 80 bis 125%. Generika können ein anderes Salz des Wirkstoffs oder andere Hilfsstoffe enthalten; sie sehen oft auch anders aus.
- Co-Marketingprodukt(e) und Original sind identisch.
- Der Apotheker kann ein vom Arzt verschriebenes Präparat mit einem Generikum substituieren. Will der Arzt dies ausschliessen, vermerkt er handschriftlich auf dem Rezept «aus medizinischen Gründen nicht substituieren».
- Auch Generika sind gute Medikamente. Präparatewechsel können aber bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite bzw. individuell eingestellter Therapie (z.B. Antiepileptika, Immunsuppressiva, Psychopharmaka, Schilddrüsenhormone) zu Therapieversagen oder unerwünschten Wirkungen führen.
- Für die Medikationssicherheit ist es essentiell, dem Patienten alle Änderungen zu erklären.

Hintergrund

Bei der Arzneimittelverschreibung gilt in der Schweiz seit 2001 das Substitutionsrecht: Apotheken dürfen vom Arzt verschriebene Originalpräparate durch ein kostengünstigeres Generikum ersetzen [1]. 2006 wurde zudem der differenzierte Selbstbehalt eingeführt, d.h., der Selbstbehalt des Patienten steigt beim Original von den üblichen 10 auf 20%, sofern ein Generikum existiert, welches mindestens 20% günstiger ist, und eine Substitution vom Arzt nicht aus medizinischen Gründen ausgeschlossen wurde [2]. Auf Juli 2011 wurde diese Regel auch auf teurere Nichtoriginalpräparate ausgeweitert [3].
Ziel dieser neuen Regeln war es, zu sparen bzw. den Anstieg der Gesundheitskosten zu verlangsamen. Wie von der Politik gewünscht, stieg im entsprechenden Zeitraum der Marktanteil der Generika bei Präparaten, für die der Patentschutz abgelaufen und Generika verfügbar sind, von 18 (2000) auf 54% (2006) an, um dann wieder leicht auf 48% (2010) zu sinken [4]. Die Plafonierung bei rund 50% hat sich wahrscheinlich ergeben, weil seit einigen Jahren die Preise betroffener Originale so reduziert werden, dass weiterhin ein Selbstbehalt von 10% gilt. Damit können die Hersteller des Originals einen relevanten Marktanteil halten, und der Schweizer Markt ist für Generikahersteller weniger interessant.

Ludwig Perger

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Neben diesen gesamtwirtschaftlichen finanziellen Konsequenzen haben diese politischen Massnahmen und die Verfügbarkeit von Generika und Originalen auch Folgen für unsere Patienten und Implikationen für uns verschreibende Ärzte. Bevor wir auf diese Aspekte eingehen und Empfehlungen entwickeln, möchten wir die relevanten Fachbegriffe und rechtlichen Grundlagen definieren.

Begriffe Original, Generikum, therapeutische Äquivalenz und Bioäquivalenz

Die Zulassung eines *Originals* basiert auf Studien zu Pharmakokinetik (Phase I), Arzneimittelwirkung (Phase II) und dem Nachweis seiner Wirksamkeit in grossen klinischen Studien (Phase III). Anschliessend geniesst das Original für einen gewissen Zeitraum von z.B. 6 bis 10 Jahren eine Monopolstellung, bis der Patentschutz abläuft.
Die Zulassung eines *Generikums* erfordert nicht erneut dasselbe Vorgehen, sondern es reicht, wenn die therapeutische Äquivalenz gezeigt wird. *Therapeutische Äquivalenz* beinhaltet ein Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofil, welches innerhalb gewisser Grenzen gleich ist wie beim Original [5]. Diese wird in der Regel über die pharmakokinetische (oder die pharmakodynamische) Bioäquivalenz nachgewiesen.
Bioäquivalenz wird meist mit einer Cross-over-Studie gezeigt. Dabei erhalten gesunde Probanden in zwei Studiensitzungen die gleiche molare Dosis des Originals bzw. des Generikums, gefolgt von wiederholten Blutentnahmen zur Bestimmung des Plasmakonzentrationszeitverlaufs. Um das Risiko für die gesunden Probanden tief zu halten, erfolgt der Vergleich meist mit einer relativ tiefen Einzeldosis. Aufgrund dieser Daten vergleicht man die systemische Verfügbarkeit (d.h. die Fläche unter der Konzentrationszeitkurve) und die Absorption (d.h. die maximale Plasmakonzentration und den zugehörigen Zeitpunkt) der beiden Präparate. Liegt der 90%-Vertrauensbereich des Mittelwerts dieser Vergleiche zwischen Generikum und Original innerhalb 80 bis 125%, so gelten beide Präparate als bioäquivalent; das entsprechende Generikum kann zugelassen werden.
Generika und Original führen zwar im Mittel zu gleichen Plasmakonzentrationen, dürfen sich aber ansonsten durchaus unterscheiden. Sie können z.B. aus einem anderen Salz des Wirkstoffs bestehen, andere Hilfsstoffe und Farbstoffe enthalten und sich auch in Form und Farbe vom Original unterscheiden. Auch bezieht sich die Bioäquivalenz auf den Mittelwert, d.h. den Durch-

schnitt im Studienkollektiv; dies muss nicht heissen, dass die Plasmakonzentration beim einzelnen Patienten bzw. Probanden identisch verlaufen muss.
Informationen zu Originalen und den zugehörigen Generika findet man z.B. unter www.pro-generika.ch oder generika.cc.
Neben Generika, für welche die Bioäquivalenz gezeigt wurde, gibt es auch noch *Co-Marketing-Produkte*. Dabei wird ein zugelassenes Präparat von der Herstellerfirma oder einer anderen Firma auch unter anderem Namen und anderer Verpackung verkauft. Beide Zulassungen beruhen auf den gleichen Unterlagen. Co-Marketing-Produkte sind identisch und sollten daher beim gleichen Patienten auch die identische Wirkung zeigen. Angaben zu spezifischen Co-Marketing-Produkten findet man unter http://www.swissmedic.ch/daten/00080/00260/index.html?lang=de.

Generika und Original führen zwar im Mittel zu gleichen Plasmakonzentrationen, dürfen sich aber ansonsten durchaus unterscheiden

Nicht als Generika gelten Nachahmerpräparate von biotechnologisch hergestellten Medikamenten. Da es sich hierbei meist um Peptide bzw. Proteine handelt, z.B. auch Proteinstrukturen zu berücksichtigen sind und die Präparate z.B. in Zellkulturen hergestellt werden, müssen weitergehende Anforderungen gestellt werden. Derartige Nachahmerpräparate von Biologika werden als *Biosimilars* bezeichnet. Weitere Angaben zu Biosimilars finden Sie in der Übersichtsarbeit von Frey et al. [6].

Generika und ärztliches Rezept

Auf einem ärztlichen Rezept kann ein Medikament entweder mit dem Markennamen oder über den Wirkstoff als generische Verschreibung verordnet werden. Beide Varianten führen häufig zum gleichen Resultat, da die Apotheke aufgrund des Substitutionsrechtes auch beim Markennamen nicht an das verschriebene Produkt gebunden ist, sondern stattdessen ein Generikum abgeben kann.
Will man eine Substitution ausschliessen, so vermerkt man handschriftlich auf dem Rezept «aus medizinischen Gründen nicht substituieren». Mit der Anforderung, dies handschriftlich zu tun, sollte wahrscheinlich verhindert werden, dass der Text automatisch aufgedruckt wird. Dies ist ein Anachronismus, wenn man bedenkt, dass im Hinblick auf Prozesssicherheit elektronisch erstellte Rezepte erwünscht sind.

Will man eine Substitution ausschliessen, so vermerkt man handschriftlich auf dem Rezept «aus medizinischen Gründen nicht substituieren»

Die Substitution bzw. die Behandlung mit Generika ist bei einer kurzfristigen Behandlung oder von Therapiebeginn an sicherlich problemlos. Aber wie sieht das für Patienten aus, welche wegen chronischer Krankheiten eine oder mehrere längerfristige Therapien erhalten?

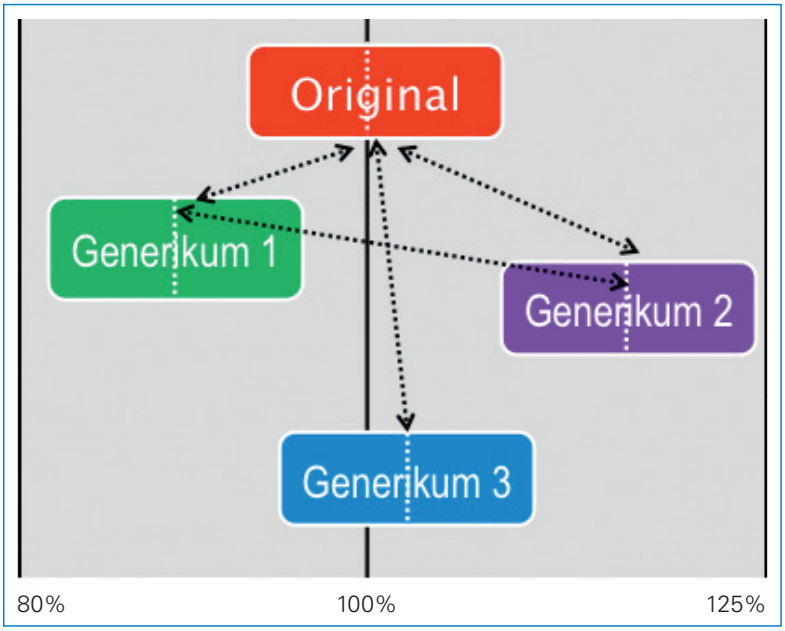

Abbildung 1
Die Medikamentenexposition beim Generikum muss mit dem Original nicht identisch, sondern im Mittel in den Bereich zwischen 80 und 125% fallen.

Generika und Therapieumstellungen: viele bunte Dragées, Kapseln und Tabletten?

Hierbei gilt es zwei Themenkreise zu beachten: (1.) Aspekte der Wirksamkeit und (2.) Aspekte der Medikations-(prozess-)sicherheit.
Betreffend Wirksamkeit kann die Liste der unproblematischen Arzneimittel sicherlich um alle Präparate mit grosser therapeutischer Breite bzw. Standarddosierung ohne individuelle Therapieanpassung erweitert werden. Hingegen kann es zu Problemen kommen, wenn bei Präparaten mit enger therapeutischer Breite oder einer speziellen Galenik (z.B. Retard) eine individuell eingestellte Therapie umgestellt wird. Dies betrifft den Wechsel vom Original zum Generikum und umgekehrt, d.h. vom Generikum zum Original und natürlich auch den Wechsel zwischen Generika [7–9].
Wie oben besprochen, muss die Medikamentenexposition beim Generikum nicht identisch sein wie beim Original, sondern im Mittel in den Bereich zwischen 80 und 125% fallen. Dies kann, wie Abbildung 1 illustriert, mit einer Änderung von nur wenigen Prozenten (z.B. vom Roten zum Blauen) oder speziell beim Wechsel zwischen Generika durchaus auch von bis zu 50% (z.B. vom Grünen zum Violetten) assoziiert sein. Entsprechend ist bei enger therapeutischer Breite nach einem Wechsel eine gute Therapieüberwachung und eine erhöhte Wachsamkeit wichtig. Sollte der Patient über neue Nebenwirkungen klagen, sind als Ursache auch neu verabreichte Hilfs- oder Farbstoffe in Betracht zu ziehen.

Beim Wechsel sind die Probleme der Medikationsprozesssicherheit wahrscheinlich häufiger und gefährlicher

Wahrscheinlich häufiger und gefährlicher sind Probleme der Medikationsprozesssicherheit. Diese können bei allen

Wechseln zutage treten. Es gibt Fallberichte, in denen es zu mehrfacher Einnahme des gleichen Wirkstoffs und Überdosierung kam, da der Patient nicht verstanden hatte, dass ein neues Präparat ein altes ersetzen soll. Andererseits kann die Adhärenz in Frage gestellt sein, falls der Patient dem neuen, anders aussehenden Präparat nicht traut. Vorsicht ist zudem geboten, wenn sich die Handhabung des Präparates ändert, z.B. bei Inhalativa oder zu injizierenden Wirkstoffen.
So ergibt sich z.B. für einen chronisch kranken Patienten mit Hypertonie, Diabetes mellitus und koronarer Herzkrankheit unter Lisinopril 20 mg / Hydrochlorothiazid 12,5 mg, Metformin 850 mg, Acetylsalicylsäure 100 mg und Simvastatin 40 mg folgendes Bild: Für die 3 Wirkstoffe und eine Wirkstoffkombination gibt es in der Schweiz 4, 7, 7 bzw. 5 (davon 1× Co-Marketing) verschiedene Varianten. Für dieselbe ärztliche Verschreibung ergeben sich so mehr als 100 Varianten, die Behandlung verabreichen. Wenn statt Zestoretic® 20/12,5 z.B. Co-Lisinopril 1A Pharma® abgegeben wird, erhält unser Patient statt einer weissen plötzlich eine rosa Tablette, beide rund. Simvastatin 40 mg gibt es in Weiss länglich, Rosa länglich oder Rot oval und Metformin 850 mg als weisse runde, weisse längliche oder weisse ovale Tabletten.
Deshalb muss der Patient vom Arzt oder Apotheker über jeden Wechseln gut informiert werden. Hilfreich wäre es, wenn sich in Versorgungsnetzwerken oder Regionen Ärzte und Apotheker auf eine gemeinsame und über einen längeren Zeitraum stabile Auswahl einigen könnten. An der Schnittstelle Spital zu ambulanter Medizin kann es speziell bei einem kurzen Aufenthalt sinnvoller sein, die Patienten die eigenen Medikamente mitbringen zu lassen, um sie weiterzuführen, anstatt zweimal alles umzustellen.

Bespiele für Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen, bei denen Wechsel aus pharmakologischen Gründen vermieden werden sollen

Antiepileptika

Antiepileptika [10] wie z.B. Phenytoin, Carbamazepin, Valproat, Lamotrigin, Topiramat und Gabapentin haben eine enge therapeutische Breite. Phenytoin weist zudem eine nichtlineare Pharmakokinetik auf, d.h., kleine Änderungen können die Exposition stark ändern. Auch sind viele der Antiepileptika lipophil, und die Absorption hängt von der Galenik ab. Deswegen ist häufig eine individuelle Therapieoptimierung gemäss Plasmakonzentration empfohlen.
Falls der Wechsel des Präparates zu einer erhöhten Medikamentenexposition führt, kann es zu toxischen Wirkungen kommen. Umgekehrt kann ein Abfall zu einem Therapieversagen führen. Was neben der Gefahr eines epileptischen Anfalls für den Patienten zu starken Einschränkungen führen kann, indem er z.B. kein Auto mehr führen darf.
Entsprechend erscheint es sinnvoll, bei einer Neueinstellung von vornherein mit einem Generikum zu beginnen und so Kosten zu sparen. Eine etablierte Therapie sollte aber speziell bei Anfallsfreiheit und guter Verträglichkeit unbedingt mit dem etablierten Präparat fortgesetzt werden. Um dies sicherzustellen, soll auf dem Rezept handschriftlich «aus medizinischen Gründen nicht substituieren» notiert werden.

Immunsuppressiva

Auch hier ist die therapeutische Breite klein. Bei Patienten nach Organtransplantation wird die Therapie individuell gemäss Blutspiegelmessungen eingestellt und überwacht, um Abstossung und Nebenwirkungen zu vermeiden. Unterschiedliche Präparate gibt es in der Schweiz für die Wirkstoffe Azathioprin, Mycophenolat und Tacrolimus, während bei Ciclosporin zurzeit nur ein Präparat verfügbar ist.
Bei den Immunsuppressiva empfiehlt sich das gleiche Vorgehen wie bei den Antiepileptika, d.h., bei einer Neueinstellung bzw. Therapieumstellung kann man durchaus mit einem kostengünstigen Generikum beginnen. Bei Patienten mit stabiler erfolgreicher Therapie sollte aber das Präparat beibehalten werden [11]. Ist trotzdem eine Umstellung nötig, empfiehlt es sich vorher, unter Erhaltungstherapie eine Kontrolle der Blutkonzentration vorzunehmen und diese 4–5 Halbwertszeiten nach der Umstellung zu wiederholen.

Clozapin und andere Neuroleptika

In einer amerikanischen Langzeitinstitution stellte man 1997 Clozapin bei allen Patienten vom Original auf ein Generikum um, ohne das Behandlungsteam zu informieren [12]. Alle 25 Patienten mit Schizophrenie waren vorgängig klinisch stabil und seit Jahren mit unveränderter Dosis zwischen 125 und 500 mg/Tag. Kurz nach dem Wechsel wurden 7 Patienten wegen eines Rückfalls in eine Akutklinik verlegt, und bei 6 weiteren Patienten kam es zu einer Verschlechterung. Alle Patienten erholten sich innert Wochen, sobald sie wieder das Originalpräparat in der alten Dosierung erhielten. Die Diskrepanz zwischen ungenügender Wirkung bei Patienten, trotz vorgängiger Bioäquivalenz bei gesunden Freiwilligen, muss durch die Unterschiede im Kollektiv (Patienten vs. gesunde Freiwillige), der Dosis (therapeutisch vs. kleinste Dosis, d.h. 12,5 mg) und/oder der Situation (Dauertherapie vs. Einzeldosis) bedingt sein. Heutzutage gibt es auf der Website der FDA, der Zulassungsbehörde der USA, eine spezielle Richtlinie für Clozapingenerika [13]. Sie verlangt, dass die Bioäquivalenz an Patienten im Steady State mit hoher Erhaltungsdosis gezeigt wird.
Trotzdem erscheint es ratsam, auch bei Neuroleptika mit Umstellungen zurückhaltend zu sein, d.h. Patienten auf ein klar definiertes Präparat einzustellen und anschliessend Wechsel wenn möglich zu vermeiden.

Lithium und Antidepressiva

Ähnlich wie bei Neuroleptika gibt es für Lithium und für mehrere Antidepressiva Fallberichte, bei denen sich es nach einem Wechsel auf ein Generikum zu Therapieversagen oder zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen kam [14]. Zum Teil konnte auch gezeigt werden, dass sich die Plasmakonzentration nach dem Wechsel deutlich veränderte. Entsprechend sollte auch hier ein Wechsel wenn möglich vermieden werden bzw. nur

unter guter klinischer Überwachung und eventuell mit Kontrolle der Plasmakonzentration erfolgen.

Schilddrüsenhormone

Auch bei der Behandlung mit Levothyroxin erhält der Patient eine individuell auf seine Bedürfnisse angepasste Dosierung. Nach Wechsel des Präparats kann sich auch hier die absorbierte Medikamentendosis ändern und den Behandlungserfolg in Frage stellen. In den USA war bei Patienten mit unerklärbarer Änderung der Thyreotropinwerte oft ein Präparatewechsel vorangegangen; häufig war dieser Wechsel vom Apotheker veranlasst worden, ohne dass der behandelnde Arzt informiert war [15]. Auch bei einer Behandlung mit Schilddrüsenhormonen sollte, wenn möglich, immer das gleiche, klar definierte Präparat eingesetzt werden bzw. nach einem Wechsel des Präparates der Therapieerfolg gut überwacht werden.

Beispiele illustrieren, dass nicht das Generikum per se problematisch ist, sondern das Ändern einer etablierten erfolgreichen Therapie

Weitere Arzneimittel

Die obigen Beispiele illustrieren, dass nicht das Generikum per se problematisch ist, sondern das Ändern einer etablierten erfolgreichen Therapie. Bei einer individuellen Therapieeinstellung kann eine leicht veränderte Medikamentenexposition ausreichen, den Therapieerfolg in Frage zu stellen. In solchen Situationen, sei es mit den oben erwähnten Medikamenten oder in vergleichbarer Situation, z.B. bei schwerer Herzinsuffizienz, sollte man Präparatewechsel vermeiden oder sonst den Verlauf engmaschig überwachen. Für die Sicherheit des Medikationsprozesses ist es essentiell, dem Patienten alle Änderungen klar zu kommunizieren.

Korrespondenz:
Prof. Karin Fattinger
Inselspital und Universität Bern
Universitätsklinik für Allgemeine Innere Medizin
CH-3010 Bern
karin.fattinger[at]insel.ch

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.