

Günter Krämer<sup>1</sup>, Bernhard Jochen Steinhoff<sup>2</sup>, Martha Feucht<sup>3</sup>, Margarethe Pfäfflin<sup>4</sup> und Theodor W. May<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Zürich

<sup>2</sup> Epilepsie-Zentrum, Kehl-Kork, Deutschland

<sup>3</sup> Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde und Universitätsklinik für Neuropsychiatrie des Kindes- und Jugendalters, Medizinische Universität Wien, Österreich

<sup>4</sup> Gesellschaft für Epilepsieforschung, Koordinierungszentrum für Studien in der Epileptologie, Bielefeld, Deutschland

**Danksagung:** Wir danken Frau Petra Gehle und Frau Anne Debrow (Deutsche Gesellschaft für Epileptologie), Frau Christine Adler (Österreichische Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie) sowie Frau Daniela Erb und Frau Claudia Mühlebach (Schweizerische Liga gegen Epilepsie) für die organisatorische Unterstützung und den Herren Dennis Niermeier und Jan Doht (Gesellschaft für Epilepsieforschung) für die Mitarbeit bei der Erfassung und Prüfung der E-Mail-Adressen und bei der statistischen Auswertung. Bei dem Verein zur Erforschung der Epidemiologie der Epilepsie bedanken wir uns für ihre Unterstützung und Beratung. Nicht zuletzt geht unser Dank an die teilnehmenden Kolleginnen und Kollegen.

Die Studiendurchführung und -Auswertung erfolgte mit finanzieller Unterstützung durch einen „unrestricted educational grant“ der Firma GlaxoSmithKline Deutschland.

\* Erstabdruck in Aktuelle Neurologie 2006; 33: e-first DOI 10.1055/s-2006-940078

### Zusammenfassung

Während der Einsatz von Generika bei kurzfristiger Gabe meist problemlos ist, bestehen bei chronischen Krankheiten mit der Notwendigkeit einer stabilen Einstellung Besonderheiten. Dies gilt erst recht bei einer Epilepsie, deren Einstellung auch unter Zuhilfenahme von Surrogatmarkern wie z.B. des Blutspiegels erfolgt und bei der ein Rezidiv weit reichende Folgen wie z.B. den Verlust der Fahrtauglichkeit hat. Wir führten eine Internet-basierte Befragung der Fachmitglieder der Sektionen der Internationalen Liga gegen Epilepsie in Deutschland, Österreich und der Schweiz sowie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zu Erfahrungen mit Antiepileptika-Generika durch.

Am 1.12.2005 wurden ca. 2800 E-Mails mit einem Begleitschreiben der drei Vorsitzenden und einem „Link“ auf eine eigens eingerichtete Website mit dem Fragebogen versendet. Bis zum Stichtag (31.1.2006) gingen über 600 Antworten ein. 80% der Ärzte verfügten über Erfahrungen mit Generika in der Epilepsitherapie. Etwa die Hälfte berichtete über Probleme, in absteigender Häufigkeit über zusätzliche Telefonkontakte, zusätzliche Praxisbesuche, stationäre Krankenhausaufnahmen, Notarzt- oder Notfallambulanzkontakte, Störungen des Arzt-Patienten-Verhältnisses, Krankenschreibungen oder Verletzungen. Bei etwa der Hälfte der Befragten hatten diese Erfahrungen zu einer Änderung ihres Verschreibungsverhaltens (am häufigsten Vermerke auf dem Rezept) geführt, daneben auch zu intensiverer Beratung und vermehrten Blutspiegelbestimmungen. Die Kriterien der Zulassungsbehörden werden von etwa der Hälfte als unangemessen weit betrachtet. 90% halten es für nicht richtig, dass Apotheker die Möglichkeit haben, ohne Rücksprache mit dem Arzt ein anderes als das verordnete Arzneimittel abzugeben.

Unsere Befragung bestätigt analog zu einer US-amerikanischen Umfrage die Problematik von Generika in der Epilepsitherapie und rechtfertigt Empfehlungen, z.B. bei anfallsfreien Patienten auf einen Wechsel zu verzichten (sei es von Originalpräparat auf Generikum, umgekehrt oder zwischen Generika).

**Epileptologie 2006; 23: 152 – 161**

**Schlüsselwörter:** Antiepileptika, Generika, Substitution, Empfehlungen

## Experiences with Generic Drugs in Epilepsy Patients. Results of an Internet-based Questionnaire Study in Germany, Austria, and Switzerland

Whereas the use of generic drugs may be without problems in acute disorders, chronic diseases with the need of a stable medication may be different. This is especially true for epilepsies, where treatment with anti-epileptic drugs (AEDs) is guided with surrogate markers like blood levels and where a single seizure recurrence may have severe consequences like loss of the driving license. We performed an internet based questionnaire study in members of the German, Austrian and Swiss sections of the International League Against Epilepsy as well as members of the German Society for Neurology asking for their experience with generic preparations of antiepileptic drugs (G-AEDs).

About 2.800 e-mails were sent together with an accompanying letter signed by the presidents of the three league chapters on December 1, 2005. There was a link to a specially designed website for easy online response. Until January 31, 2006 we received more than 600 responses. About 80% of the physicians had experience with G-AEDs. About half of them reported problems with their usage, in decreasing order additional telephone contacts or visits, hospital admissions, calls for emergency doctors or visits of emergency rooms, disturbances of the physician-patient relationship, sick certificates or injuries. In about half of the physicians these experiences had led to changes in their prescription behaviour (restrictions for substitution), in addition to increased patient counselling and blood level determinations of AEDs. The current criteria for approval of G-AEDs were considered as inappropriate by about 50%, and 90% considered it unacceptable that pharmacists have the possibility of substitution without consultation.

In line with the results of a report from the US our study underlines the potential problems with the use of G-AEDs in antiepileptic therapy and justifies recommendations to avoid switching between different preparations (from branded drugs to generics as well as between generics or from generics to branded drugs) in successfully treated, especially seizure free patients.

**Key words:** Antiepileptic drugs, generics, substitution, recommendations

## Expériences faites avec les génériques sur les patients épileptiques

Si la mise en oeuvre de génériques ne pose généralement aucun problème sur le court terme, les maladies chroniques nécessitant une thérapeutique stable au long cours présentent certaines particularités. Et c'est d'autant plus vrai pour l'épilepsie : le dosage des médicaments s'y fait aussi à l'aide de marqueurs de substitution comme par exemple l'hématologie et toute récurrence peut être lourde de conséquences en entraînant notamment la perte de l'aptitude à conduire. Par le biais de l'internet, nous avons réalisé un sondage auprès des spécialistes membres de sections de la Ligue internationale contre l'épilepsie en Allemagne, Autriche et Suisse, ainsi que de la Société allemande de neurologie pour connaître leurs expériences faites avec les antiépileptiques génériques.

Le 1.12.2005, env. 2800 courriels ont été envoyés qui étaient assortis d'une lettre d'accompagnement des trois présidents et d'un lien renvoyant au site spécialement installé pour le questionnaire. Jusqu'à la date limite de réponse (31.1.2006), plus de 600 retours ont été recensés. 80% des médecins répondants disposaient d'une expérience des génériques dans le traitement de l'épilepsie. Environ la moitié ont fait état de problèmes, par ordre décroissant sous forme de contacts téléphoniques supplémentaires, visites plus nombreuses au cabinet, hospitalisations stationnaires, contacts avec des médecins ou des ambulances d'urgence, perturbations du rapport entre patient et médecin, absences au travail ou blessures. La moitié des sondés environ ont modifié leur comportement de prescription en raison de ces expériences (le plus souvent en mettant une observation sur la prescription), accompagnée d'un travail de consultation plus intense et d'une multiplication des analyses de l'hématologie. Environ 50% des sondés jugent les critères d'admission des autorités beaucoup trop vastes. 90% regrettent que les pharmaciens puissent dispenser un médicament autre que celui prescrit par le médecin sans concerter ce dernier.

Notre sondage confirme la problématique des génériques dans le traitement de l'épilepsie de manière analogue à une enquête du même genre réalisée aux Etats-Unis et justifie des recommandations, par exemple celle de renoncer à changer les médicaments pour les patients sans crises (en passant d'un produit original à un générique ou vice versa, ou d'un générique à un autre).

**Mots clés :** Antiépileptiques, génériques, substitution, recommandations

## Einleitung

Ein Generikum ist ein nach Ablauf der gesetzlichen Schutzfrist mit einem vereinfachten Verfahren zugelassenes und meist unter seiner generischen oder Wirkstoffbezeichnung (die auch mit dem Herstellernamen zusammengesetzt sein kann) auf den Markt gebrachtes Medikament mit dem gleichen Wirkstoff und oft auch der gleichen Dosierung wie das Originalpräparat, aber einem meist günstigeren Preis. Die Diskussion zu Nutzen und Risiken von Generika in der Arzneimitteltherapie wird seit vielen Jahren intensiv und oft kontrovers geführt. Während Befürworter von Generika darauf hinweisen, dass sie ein sinnvolles und erforderliches Mittel zur Begrenzung des Kostenanstiegs im stark wachsenden Gesundheitsmarkt sind, befürchten Gegner negative Auswirkungen auf die Innovationsanstrengungen der forschenden pharmazeutischen Firmen. Von manchen „alten“ Antiepileptika sind die Originalpräparate inzwischen nicht mehr im Handel (z.B. Phenytoin oder Ethosuximid), und bei anderen Wirkstoffen haben manche Generika eine im Vergleich zum Originalpräparat optimierte Pharmakokinetik.

Vor vier Jahren hat eine „Ad hoc“ Kommission der Deutschen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie (seit 2002: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie) vorgeschlagen, „klassische“ Antiepileptika wie Carbamazepin und Valproat nicht in die seinerzeit modifizierte „aut idem“-Regelung einzubeziehen. Dabei wurde unter anderem betont, dass Umstellungen von anfallsfreien Patienten, die bislang mit einem Präparat oberhalb des unteren Preisdrittels behandelt wurden, generell unterbleiben sollten. Um ein Substituieren durch den Apotheker zu verhindern, wurde empfohlen, „aut idem“ durch entsprechendes Ankreuzen auf dem Rezept zu untersagen [1]. Zeitgleich zu diesen Empfehlungen wies die Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft in einer Stellungnahme und Leitlinie zur „aut idem“-Regelung [2] ebenfalls ausdrücklich darauf hin, dass Antiepileptika zu den Arzneimittelgruppen bzw. Darreichungsformen gehören, bei denen eine Substitution kritisch sein kann, und plädierte für eine „Vermeidung von häufigen Präparatewechseln insbesondere bei Indikationen, die eine besonders gute Einstellung der Patienten und eine konstante medikamentöse Therapie erfordern“. Sie sprach sich generell dafür aus, auf eine Substitution zu verzichten, wenn diese „bei dem Patienten Befürchtungen auslösen könnte (z.B. Antiepileptika oder Arzneimittel zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen nach Transplantationen), dass sich sein Krankheitsbild durch den Präparatewechsel verschlechtern könnte“, explizit mit dem Zusatz, dass dabei unerheblich sei, „ob die Ängste rational begründet sind oder nicht“. Erfreulicherweise wurden Antiepileptika in der Folge nicht in die modifizierte „aut idem“-Regelung einbezogen. Aus den letzten Jahren liegen weltweit zahlreiche Publikationen zu Antiepileptika-Generika vor ([3-9]; zur Übersicht siehe [10]).

Vor einem Jahr hat eine „Ad hoc“-Kommission der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) aufgrund der Zulassung von Generika für die ersten beiden der so genannten neuen Antiepileptika (Gabapentin und Lamotrigin) eine Stellungnahme zum Einsatz von Antiepileptika-Generika in der Epilepsitherapie vorgelegt. Darin wurde in Übereinstimmung mit dem früheren Votum dargelegt, dass Generika bei einer Neueinstellung oder ohnehin erforderlichen Umstellung einer antiepileptischen Therapie meist problemlos eingesetzt werden können. Bei bestehender Anfalls- und Nebenwirkungsfreiheit wurde aber erneut von einem unbedachten Wechsel von Originalpräparat zu Generikum, von einem Generikum-Präparat zu einem anderen oder von einem Generikum auf ein Originalpräparat abgeraten. Deswegen wurden sowohl entsprechende Angaben auf dem Rezept (Ankreuzen des „aut idem“-Kästchens oder Angabe bzw. Stempel „keine Substitution“) als auch eine Information der Betroffenen oder ihrer Angehörigen empfohlen. Darüber hinaus wurde darauf hingewiesen, dass die mit dem Wechsel zwischen verschiedenen Fertigarzneimitteln eines Wirkstoffs verbundenen Risiken sowohl aus Sicht des behandelnden Arztes als auch aus Sicht der Betroffenen vertretbar gering sein müssen. Damit sich der Arzt bei auftretenden Problemen keinen Schadensersatzansprüchen aussetzt, müssen Betroffene bei Anfalls- und Nebenwirkungsfreiheit vor einer geplanten Umstellung über das Risiko eines Anfallsrezidivs bzw. von neu auftretenden Nebenwirkungen informiert werden und ihre Zustimmung geben [11].

Primäres Ziel unserer jetzigen Befragung war es, bisherige Erfahrungen von Ärzten in Deutschland, Österreich und der Schweiz mit Generika bei Epilepsiepatienten zu erheben. Die Studie war als explorative Untersuchung angelegt, um auch konkrete Erfahrungen beim Einsatz von Generika bei Epilepsiepatienten bei einer grossen Anzahl von Ärzten zu erfassen. Es wurde nicht der Anspruch erhoben, eine Studie nach strengen epidemiologischen Kriterien durchzuführen.

## Methode

Die ärztlichen Mitglieder der drei epileptologischen Fachgesellschaften (Deutsche Gesellschaft für Epileptologie [DGfE], Österreichische Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie [ÖLgE]; Schweizerische Liga gegen Epilepsie [SLgE]) sowie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) wurden per E-Mail angeschrieben. Die entsprechenden Adressen wurden den Mitgliederverzeichnissen der DGN bzw. der Epilepsie-Fachgesellschaften entnommen oder von den Gesellschaften zur Verfügung gestellt. Für die Befragung wurde unter der Adresse [www.umfrage.epilepsieforschung.de](http://www.umfrage.epilepsieforschung.de) eine spezielle Website im Internet eingerichtet. Im Namen der drei epileptologischen Fachgesellschaften (DGfE, ÖLgE und SLgE) wurde eine E-Mail verschickt, in der das

Anliegen der Studie erläutert und für eine rege Beteiligung an der Umfrage geworben wurde. Das Schreiben wurde von den jeweiligen Vorsitzenden beziehungsweise Präsidenten unterzeichnet, die auch die drei ersten Autoren der vorliegenden Arbeit sind. Um die Motivation an der Befragung zu erhöhen, wurde als Anreiz eine Verlosung von 100 Epilepsie-Fachbüchern unter allen Einsendern angekündigt, die bis zum Stichtag (31.01.2006) geantwortet hatten. Nach einer Planungs-, Vorbereitungs- und Testphase erfolgte im Dezember 2005 und Januar 2006 die Durchführung der Befragung.

Die Untersuchung lehnte sich an eine Befragung an, die in ähnlicher Form vor wenigen Jahren in den USA durchgeführt wurde [12]. Der Fragebogen (siehe **Tabelle 1**) war so gestaltet, dass wesentliche Angaben bei der Eingabe zwingend erforderlich waren (sonst wurde der Fragebogen nicht akzeptiert). Um Datenmanipulationen bei der Eingabe über das Internet möglichst zu verhindern, wurden verschiedene Kontrollmechanismen wie z.B. das Erfassen der individuellen IP-Nr. (= Nr. des jeweiligen PCs) eingerichtet. Als Ziel wurde eine Rückmeldung von insgesamt etwa 400 Ärzten angestrebt.

Die Datenauswertung erfolgte mit deskriptiven und explorativ-statistischen Verfahren (Chi-Quadrat-Test, Kruskal-Willis-Test und t-Test) differenziert nach Ländern (Deutschland, Österreich, Schweiz), Fachrichtung (Pädiater, Neurologe, Nervenarzt), Mitgliedschaft (DGN, Epilepsieligen), Arbeitsgebiet (Klinik, Praxis, Sonstiges), Grösse der Praxis bzw. Anzahl behandelter Patienten sowie Anteil der Epilepsiepatienten an der Gesamtzahl der Patienten. Ausgeschlossen wurden Datensätze, bei denen erkennbar war, dass die Einsender keine Ärzte waren (obwohl versucht worden war, durch Kontrolle und Vorauswahl der Adressen durch die Geschäftsstellen der Ligen Nicht-Mediziner auszusondern), oder bei denen bereits eine Antwort mit ähnlicher oder identischer E-Mail-Adresse vorlag (in den meisten Fällen wurde eine offensichtlich falsch eingegebene E-Mail-Adresse korrigiert).

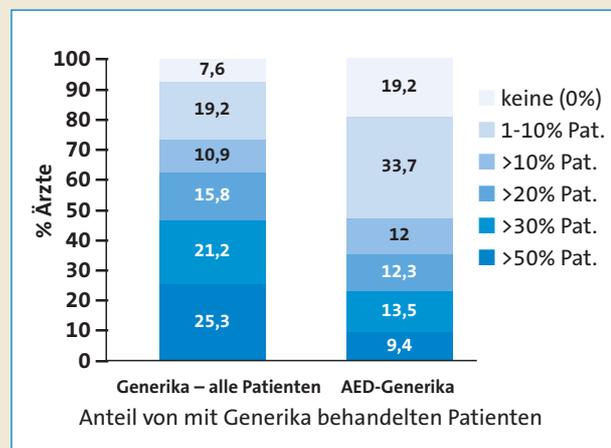
## Ergebnisse

Insgesamt wurden ca. 2800 E-Mails versandt (nach Ausschluss von doppelten, falschen oder nicht mehr gültigen Adressen). Bis zum Stichtag gingen 606 Rückmeldungen ein (= 21,6% der Angeschriebenen). Zwölf Rückmeldungen wurden aus der Analyse ausgeschlossen, weil bereits eine Antwort mit ähnlicher oder identischer E-Mail-Adresse vorlag (n = 5), der betreffende Arzt im Ruhestand war (n = 4) bzw. keine Epilepsiepatienten behandelte (n = 2), oder weil es sich nicht um einen Arzt handelte (n = 1). Die weitaus meisten Antwortenden (518/606) gaben ihre E-Mail-Adressen an.

Von den 594 in die Auswertung einbezogenen Fragebögen stammten 85,4% von Ärzten aus Deutschland, 5,9% aus Österreich und 8,1% aus der Schweiz (zusätzlich drei Antworten aus Luxemburg und eine aus Belgi-

en). Fast zwei Drittel der Antworten (61,8%) kamen von Neurologen, etwa ein Viertel (23,7%) von (Neuro-)Pädiatern und ein knappes Sechstel (13,1%) von Nervenärzten; einige wenige Ärzte (1,3%) gehörten anderen Fachrichtungen an. Der weitaus grösste Teil der antwortenden (Neuro-)Pädiater war Mitglied in einer Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie, während die meisten der Neurologen bzw. Nervenärzte Mitglied der DGN waren. Mehr als die Hälfte der Antwortenden (53,4%) waren DGN-Mitglieder, ein gutes Drittel (34,4%) Mitglieder der DGfE und jeweils gut 5% (5,7% bzw. 6,6%) Mitglieder der ÖLgE bzw. SLgE.

Der weit überwiegende Anteil der Antworten stammte von in der Klinik tätigen Ärzten (70,9%), neben Praxistätigkeit (26%) waren einige auch anderweitig beschäftigt (3,2%). Zwischen der jeweiligen Fachrichtung und dem Tätigkeitsbereich bestanden insofern erwartungsgemäss Zusammenhänge, als die antwortenden Neurologen eher in der Klinik und die Nervenärzte eher in der Praxis tätig waren (80,1% bzw. 59%). Die Anzahl behandelter Patienten pro Jahr wurde im Mittel mit ca. 1500 angegeben (Median = 1000), wies aber eine erhebliche Variation auf. Der Anteil von Epilepsiepatienten an der Gesamtzahl betreuer Patienten lag bei 31,1 % der Antworten bei bis zu 10%, bei 27,8% zwischen 10 und 20%, bei 17,3% zwischen 20 und 30%, bei 8,9% zwischen 30 und 50% und bei 14,8% über 50%. Die Häufigkeit des Einsatzes von Generika im Allgemeinen und bei Epilepsie ist aus **Abbildung 1** ersichtlich.



**Abbildung 1: Einsatz von Generika im Allgemeinen (links) und bei Epilepsiepatienten (rechts)**

Über Probleme beim Umsetzen von einem Originalpräparat auf ein Antiepileptika-Generikum berichtete gut die Hälfte der Ärzte (50,8%). Wiederum etwa die Hälfte von ihnen hatten zwei- bis viermal Probleme erlebt, ein gutes Drittel einmal und nur relativ wenige mehr als fünf- oder sogar mehr als zehnmal. Probleme beim Umsetzen zwischen verschiedenen Generika wurden vergleichsweise seltener berichtet (31,3% bzw. 16,3%; **Abbildung 2**). Bei der Frage zu den beobachteten

**Tabelle 1: Fragebogen**

1. In welchem Land sind Sie tätig?  Deutschland  Österreich  Schweiz  
 anderes Land \_\_\_\_\_ (optional)
2. Welcher Fachrichtung gehören Sie an?  (Neuro)-Pädiater(in)  
 Neurologe/in  Nervenarzt(in)  
 andere Fachrichtung \_\_\_\_\_ (optional)
3. Wo sind Sie tätig?  Klinik  Praxis  Sonstiges
4. Wie viele Patienten behandeln Sie insgesamt pro Jahr? \_\_\_\_\_ (geschätzt!)
5. Wie hoch ist der Anteil von Epilepsiepatienten an all Ihren Patienten?  
 Keine (0%)  1-10%  > 10%  > 20%  > 30%  > 50%
6. Etwa wie viel Prozent Ihrer gesamten Patienten behandeln Sie mit Generika?  
 Keine (0%)  1-10%  > 10%  > 20%  > 30%  > 50%
7. Etwa wie viel Prozent Ihrer Epilepsiepatienten behandeln Sie mit Antiepileptika-Generika (ausschliesslich oder in Kombination mit Originalpräparaten)?  
 Keine (0%)  1-10%  > 10%  > 20%  > 30%  > 50%
8. Bei wie vielen Ihrer Patienten haben Sie beim Einsatz von Generika zur Epilepsitherapie im letzten Jahr Anfallsrezidive, vermehrte Nebenwirkungen oder sonstige Probleme gesehen?  
a) beim Umsetzen von einem Originalpräparat auf ein Antiepileptika-Generikum  
 Nie  1x  2-4x  > 5x  > 10x  
b) beim Umsetzen von einem Antiepileptika-Generikum auf ein anderes Antiepileptika-Generikum  
 Nie  1x  2-4x  > 5x  > 10x  
c) beim Umsetzen von einem Antiepileptika-Generikum auf ein Originalpräparat  
 Nie  1x  2-4x  > 5x  > 10x
9. Führten diese Probleme mindestens einmal zu  
 zusätzlichen Telefonkontakten  
 zusätzlichen Praxisbesuchen  
 Notarztkontakten / ambulanter Betreuung in Krankenhaus-Notaufnahmen  
 stationären Krankenhausaufnahmen  
 Krankschreibungen  
 Patientenverletzungen  
 einer Störung des Arzt-Patienten-Verhältnisses  
 Sonstigem (bitte erläutern): \_\_\_\_\_
10. Führten diese Probleme zu Änderungen Ihres Verschreibungsverhaltens bzw. Ihrer Kontrollen?  
 Nein  
 (vermehrter) Ausschluss „aut idem“ bzw. anderen Vermerken auf dem Rezept, um einen Wechsel des Arzneimittels zu verhindern  
 (vermehrte) Beratung der Patienten, in der Apotheke auf der Aushändigung des verschriebenen Arzneimittels zu bestehen  
 vermehrte Bestimmungen von Blutspiegeln  
 Sonstigem (bitte erläutern): \_\_\_\_\_
11. Halten Sie die Kriterien der Zulassungsbehörden zur Anerkennung einer Bioäquivalenz (80-125% der Bioverfügbarkeit des Referenzpräparates im Gruppenvergleich) für Antiepileptika für angemessen?\*
12. Finden Sie es richtig, dass Apotheker die Möglichkeit haben, ohne Rücksprache mit Ihnen ein anderes als das von Ihnen verordnete Arzneimittel abzugeben?

13. Klären Sie Ihre Patienten beim Umsetzen über mögliche Risiken (Anfallsrezidiv, vermehrte Nebenwirkungen auf?

a) beim Umsetzen von einem Originalpräparat auf ein Antiepileptika-Generikum

- nie       manchmal       meistens       immer

b) beim Umsetzen von einem Generikum auf ein anderes Antiepileptika-Generikum

- nie       manchmal       meistens       immer

c) beim Umsetzen von einem Antiepileptikum-Generikum auf ein Originalpräparat

- nie       manchmal       meistens       immer

14. Sind Sie Mitglied der DGN oder deutschen, schweizerischen, österreichischen Liga gegen Epilepsie?

- DGN       Deutsche Sektion der ILAE  
 Österreichische Sektion der ILAE       Schweizerische Sektion der ILAE

Kommentare und Anmerkungen: \_\_\_\_\_

- Ich möchte an der Verlosung des Fachbuchs "Die Epilepsien" teilnehmen.

Um Sie gegebenenfalls über den Gewinn informieren zu können, benötigen wir Ihre E-Mail-Adresse. Die Verlosung findet unter Ausschluss des Rechtswegs statt.

Ihre E-Mail-Adresse: \_\_\_\_\_

Wir bitten Sie, den Fragebogen aus wissenschaftlichen Gründen nur einmal abzusenden.

Ihre Angaben und E-Mail-Adressen werden vertraulich behandelt und nicht an Dritte weitergegeben.

\* Erläuterungen zum Bioäquivalenzkriterium: Üblicherweise wird die Bioäquivalenz eines Generikums bei gesunden männlichen Freiwilligen nach (1x-)Gabe des Generikums und des Referenzpräparates überprüft. Es wird für jeden Probanden die Fläche unter der Konzentrationskurve (AUC) jeweils nach Gabe des Generikums und nach Gabe des Referenzpräparates berechnet und der Quotient der AUCs Generikum / Referenzpräparat berechnet. Liegt das 90%-Konfidenzintervall für den Mittelwert dieser Quotienten innerhalb des vorgegebenen Akzeptanzbereichs von 80% bis 125%, dann wird Bioäquivalenz angenommen.

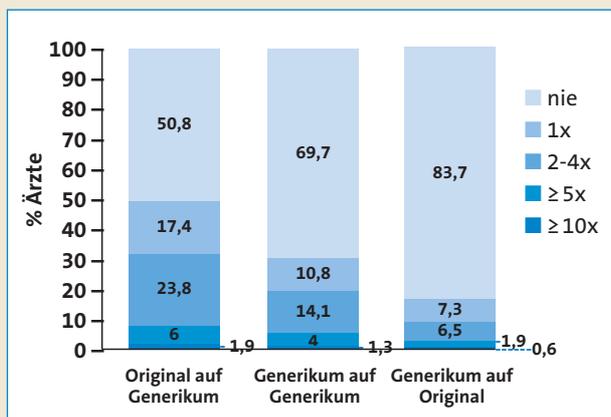


Abbildung 2: Häufigkeit von Problemen beim Umsetzen

Problemen mit Generika wurden nur die 480 antwortenden Ärzte berücksichtigt, die angaben, Antiepileptika-Generika einzusetzen. Die beobachteten Probleme sind mit abnehmender Häufigkeit in **Abbildung 3** dargestellt. „Andere Störungen“ bestanden z.B. im Erlöschen der Fahrerlaubnis mit Verlust des Arbeitsplatzes, in einer Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes, vermehrten Telefonkontakten mit Apotheken oder dem Einholen einer Zweitmeinung.

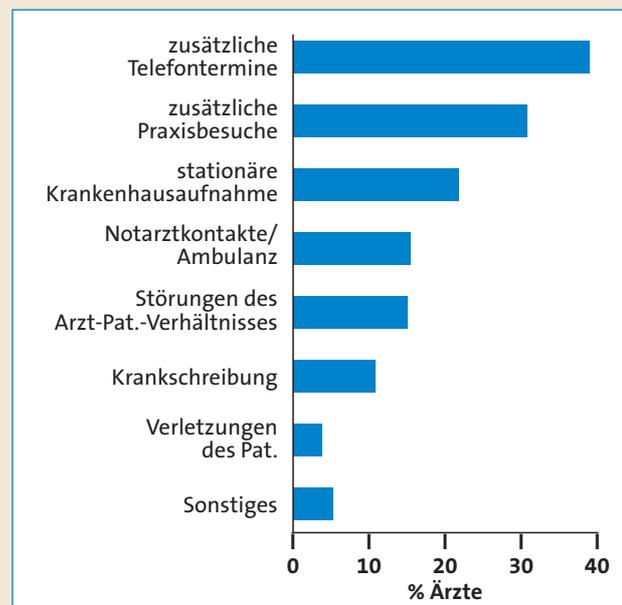


Abbildung 3: Beobachtete Probleme mit AED-Generika

Auch bei der Frage nach Veränderungen des Verschreibungsverhaltens wurden nur die 480 Antworten von Ärzten berücksichtigt, die angegeben hatten, Antie-

pileptika-Generika einzusetzen. Mehr als die Hälfte (51,3%) gaben an, dass sie ihr Verschreibungsverhalten geändert hätten, am häufigsten (23,8%) durch Ausschluss der „aut idem“-Möglichkeit oder andere Vermerke auf Rezept, um einen Wechsel des Arzneimittels zu verhindern. 16% berieten ihre Patienten, in der Apotheke auf Aushändigung des verschriebenen Arzneimittels zu bestehen, und 15,8% führten vermehrte Kontrollen der Serumkonzentration des jeweiligen Antiepileptikums durch. Sonstige Veränderungen (5,2%) bestanden u.a. in einer aktiven Information über die Risiken einer unautorisierten Umstellung auch durch Hausärzte, dem Einsetzen von Präparaten, die genau den Originalpräparaten entsprechen oder auch der Rückkehr zu Originalpräparaten.

Bei der Frage nach der Angemessenheit der Kriterien für Bioäquivalenz von Generika wurden wieder die Angaben aller Ärzte berücksichtigt. Knapp die Hälfte (43,6%) verneinten dies, und knapp ein Drittel (31,7%) gab an, diese Frage nicht beurteilen zu können. Über 90% (92,4%) hielten es nicht für richtig, dass Apotheker ohne Rücksprache mit ihnen ein anderes als das von ihnen verordnete Arzneimittel abgeben. Fast zwei Drittel (61,3%) gaben an, ihre Patienten immer über Risiken beim Umsetzen von einem Originalpräparat auf ein AED-Generikum aufzuklären (19,2% meistens, 12,3% manchmal und nur 7,1% nie). Beim Umsetzen zwischen verschiedenen Generika informierten 57,1% immer, 17,7% meistens, 15,1% manchmal und 10,2% nie. Beim Umsetzen von einem Generikum auf ein Originalpräparat lagen die Zahlen nur geringfügig tiefer (54,4% immer, 17,3% meistens, 15,1% manchmal und 13,2% nie).

### Länderspezifische Unterschiede

Eine getrennte Auswertung der Antworten nach den drei Ländern zeigte nur wenige Unterschiede. Der Anteil der Klinikärzte lag in Österreich mit 82,9% über und in der Schweiz mit 64,7% unter dem Durchschnitt; entsprechend war der Anteil niedergelassener Ärzte in der Schweiz mit 35,4% am höchsten und in Österreich mit 17,1% am niedrigsten. Während die Ärzte aus Deutschland zum überwiegenden Teil Mitglied der DGN waren, waren die Ärzte aus der Österreich und Schweiz zum weitaus grössten Teil Mitglieder der entsprechenden Sektion der ILAE. Die Zahl der insgesamt behandelten Patienten war in Deutschland am höchsten (Mittelwert = 1550), lag in Österreich etwa ein Drittel niedriger (1030) und in der Schweiz zwischen diesen Werten (1222). Die Ärzte aus der Schweiz und Österreich hatten einen höheren Anteil von Epilepsiepatienten an ihren Patienten als die Ärzte aus Deutschland ( $p = 0,006$ ), was darauf zurückgeführt werden kann, dass in Deutschland neben den Ligamitgliedern auch Mitglieder der DGN angeschrieben worden waren. Diese Tatsache dürfte neben der Arzneimittelbudgetierung in Deutschland auch erklären, warum die deutschen Ärzte insgesamt überdurchschnittlich Generika einsetzten (27,4

bei über 50% ihrer Patienten, was in Österreich nur bei 14,3% und in der Schweiz nur bei 12,5% der Fall war;  $p < 0,001$ ). Diese Tendenz traf auch für die Behandlung mit AED-Generika zu (10,5% bei über 50% der Patienten in Deutschland gegenüber 6,3% in der Schweiz und 0% in Österreich;  $p = 0,01$ ). Hinsichtlich der Probleme beim Umsetzen von Originalpräparaten auf Generika und umgekehrt unterschieden sich die Erfahrungen der Ärzte aus den drei Ländern nicht wesentlich bzw. nicht signifikant.

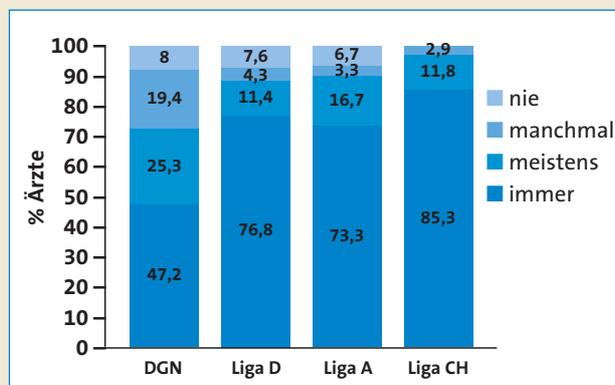
Auch bei den durch einen Präparatewechsel bedingten Problemen im Einzelnen gab es teilweise deutliche Unterschiede zwischen den Ländern. In Österreich wurden zum Beispiel zusätzliche Praxisbesuche als häufigste Folge angegeben (51,9% gegenüber nur 31,6% in der Schweiz und 29,5% in Deutschland ( $p = 0,05$ )). Demgegenüber wurden stationäre Krankenhausaufnahmen in Österreich nie angegeben, während dies in der Schweiz bei 13,2% und in Deutschland sogar bei 23,9% der Fall war ( $p = 0,006$ ). Bei der Frage zu den Veränderungen im Verschreibungsverhalten infolge der beobachteten Probleme wurden in Deutschland am häufigsten der Ausschluss von „aut idem“ bzw. andere Vermerke auf dem Rezept angegeben, um Wechsel des Arzneimittels zu verhindern (35,6%). Dies war in Österreich mit 14,8% und in der Schweiz mit 10,5% deutlich seltener ( $p = 0,06$ ).

Bei der Aufklärung der Patienten über mögliche Risiken beim Umsetzen von einem Originalpräparat auf ein AED-Generikum gaben in Österreich mit 71,9% und in der Schweiz mit 85,4% deutlich mehr Ärzte an, dies immer zu tun, als in Deutschland (58,2%;  $p = 0,001$ ). Ähnlich deutliche Unterschiede zeigten sich bei der Aufklärung beim Umsetzen von einem AED-Generikum auf ein anderes („immer“ 73,3% in Österreich und 73% in der Schweiz gegenüber nur 54,3% in Deutschland;  $p = 0,007$ ) und bei der Aufklärung beim Umsetzen von einem AED-Generikum auf ein Originalpräparat („immer“ 71% in Österreich und 78,9% in der Schweiz gegenüber 51% in Deutschland;  $p < 0,001$ ).

### Ergebnisse differenziert nach Mitgliedschaften in Fachgesellschaften

Bei dem Vergleich der Befragungsergebnisse differenziert nach Mitgliedschaften in den verschiedenen Fachgesellschaften zeigte sich, dass in Deutschland von DGfE-Mitgliedern überwiegend (Neuro-)Pädiater geantwortet hatten (53,3% im Vergleich zu 32,7% Neurologen und 13,1% Nervenärzten), während es in Österreich und der Schweiz überwiegend Neurologen waren (63,6 bzw. 63,3%;  $p < 0,001$ ). In allen Ländern war die Mehrheit in Kliniken tätig (zwischen 57,9% in der Schweiz und 81,8% in Österreich). Während sich bei der Anzahl insgesamt behandelter Patienten pro Jahr keine Unterschiede fanden, war dies beim Anteil der Epilepsiepatienten der Fall: er lag bei den Mitgliedern der ÖLgE mit 30,3% am höchsten, gefolgt von den Mitglie-

dern der SLgE (18,4%) und denjenigen der DGfE (12,1%); erwartungsgemäss lag er bei den DGN-Mitgliedern mit 3,9% am niedrigsten ( $p < 0,001$ ). DGN-Mitglieder behandeln einen höheren Anteil ihrer Patienten mit Generika als „Liga-Ärzte“ ( $p = 0,01$ ), was auch bei der Behandlung mit Antiepileptika-Generika der Fall war ( $p < 0,001$ ). Dabei deutete sich an, dass Liga-Ärzte aus Deutschland insgesamt häufiger Generika einsetzen als Liga-Ärzte aus der Schweiz und Österreich. Während sich bei der Häufigkeit von Problemen beim Umsetzen keine signifikanten Unterschiede zeigten, waren bei der Art der beobachteten Probleme in Deutschland bei den DGfE-Mitgliedern zusätzliche Telefonkontakte am häufigsten, in Österreich zusätzliche Praxisbesuche, in der Schweiz war beides gleich häufig der Fall. Bei den Veränderungen des Verschreibungsverhaltens ergaben sich insgesamt keine signifikanten Unterschiede, im Detail betraf dies bei den DGfE-Mitgliedern am häufigsten den Ausschluss von „aut idem“ bzw. anderen Vermerken auf dem Rezept, um einen Wechsel zu verhindern und in einer vermehrten Beratung der Patienten, in der Apotheke auf der Aushändigung des verschriebenen Arzneimittels zu bestehen. Die Kriterien für Bioäquivalenz bei Generika wurden von den SLgE-Mitgliedern am häufigsten als unangemessen beurteilt (63,2%), gefolgt von den DGfE-, ÖLgE-Mitgliedern sowie DGN-Mitgliedern (35,7%;  $p = 0,001$ ). Bei der Aufklärung der Patienten über mögliche Risiken beim Umsetzen war die Rangfolge identisch ( $p = 0,001$ ; **Abbildung 4**).

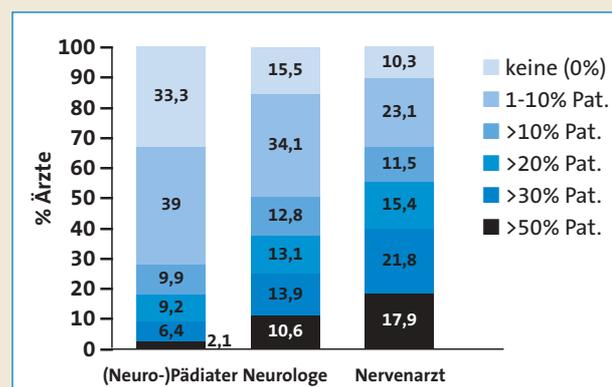


**Abbildung 4:** Aufklärung über mögliche Risiken mit AED-Generika (beim Umsetzen von Originalpräparat auf Generikum) in Abhängigkeit von der Fachgesellschaft

### Ergebnisse differenziert nach Fachrichtung

Die Auswertung nach Facharztqualifikation zeigte, dass Nervenärzte im Durchschnitt mehr Patienten als die (Neuro-)Pädiater und Neurologen behandelten ( $p = 0,002$ ) und die (Neuro-)Pädiater den höchsten Anteil an Epilepsiepatienten hatten. Nervenärzte behandelten einen signifikant höheren Anteil ihrer Patienten mit Generika als (Neuro-)Pädiater oder Neurologen ( $p < 0,001$ ). Dies galt insbesondere auch für Antiepileptika-Generika. (Neuro-)Pädiater behandelten nur einen geringen

Anteil ihrer Patienten mit Generika (**Abbildung 5**). Zusätzliche Praxisbesuche als umstellungsbedingte Probleme wurden von Nervenärzten deutlich häufiger als von Neurologen oder (Neuro-)Pädiatern angegeben (45,7% versus 29,0% und 26,6%;  $p < 0,001$ ). Hingegen wurden Notarztkontakte, Notfallambulanzbesuche oder stationäre Krankenseinweisungen am häufigsten von Neurologen angegeben, gefolgt von Nervenärzten und (Neuro-)Pädiatern ( $p < 0,001$ ). (Neuro-)Pädiater gaben an, ihre Patienten beziehungsweise deren Eltern oder Angehörige am intensivsten über die möglichen Risiken beim Umsetzen zu informieren, gefolgt von Nervenärzten und Neurologen ( $p < 0,001$ ).



**Abbildung 5:** Einsatz von AED-Generika in Abhängigkeit von der Fachrichtung

### Ergebnisse differenziert nach Tätigkeitsbereich

Die Auswertung nach dem Tätigkeitsbereich der Ärzte (Klinik oder Praxis; 19 Ärzte mit „sonstigen“ Tätigkeitsbereichen wurden nicht berücksichtigt) zeigte erwartungsgemäss, dass die meisten Neurologen in der Klinik tätig waren. Praxisärzte behandelten im Durchschnitt deutlich mehr Patienten pro Jahr als die Klinikärzte, die jedoch einen höheren Anteil an Epilepsiepatienten sahen ( $> 50\%$  bei 18,1% in der Klinik versus 4,5% in der Praxis;  $p < 0,001$ ). Ärzte mit einem hohen Anteil von Epilepsiepatienten arbeiteten zumeist in einer Klinik und waren Mitglied der Epilepsieligen. Je höher der Anteil an Epilepsiepatienten, desto geringer die Gesamtzahl der Patienten pro Jahr.

Generika im Allgemeinen werden von niedergelassenen Ärzten sehr viel häufiger eingesetzt als von Klinikärzten (bei  $> 50\%$  der Pat. von 48,4 versus 16,6%;  $p < 0,001$ ). Dies gilt auch für Antiepileptika-Generika (**Abbildung 6**;  $p < 0,001$ ). Je niedriger der Anteil an Epilepsiepatienten war, desto höher lag der Anteil der Patienten, der insgesamt mit Generika oder auch mit Antiepileptika-Generika behandelt wurde ( $p < 0,001$ ). Probleme beim Umsetzen werden von Klinik- und niedergelassenen Ärzten gleich häufig beobachtet. Tendenziell zeigte sich, dass Ärzte mit einem höheren Anteil an Epilepsiepatienten häufiger Probleme bei Umstellungen mit Generika beobachtet hatten.

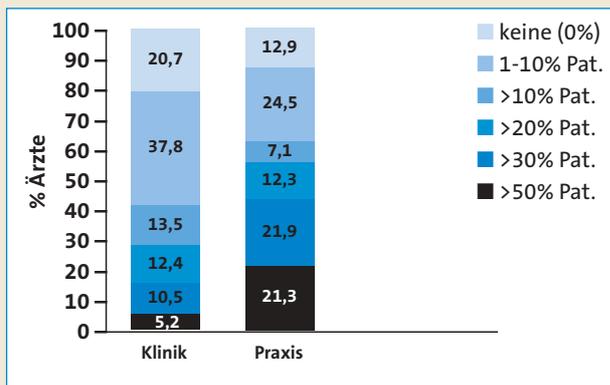


Abbildung 6: Einsatz von AED-Generika in Abhängigkeit vom Tätigkeitsbereich

## Diskussion

Die Zulassung eines Generikums erfordert, dass das betreffende Arzneimittel die gleiche Zusammensetzung der Wirkstoffe nach Art und Menge und die gleiche Darreichungsform wie das Referenzarzneimittel aufweist und die Bioäquivalenz durch Bioverfügbarkeitsstudien nachgewiesen wurde. Dabei muss der Gruppenmittelwert innerhalb von 80 - 125 Prozent der pharmakokinetischen Parameter für die Bioverfügbarkeit des Originalpräparates liegen. Bei Antiepileptika-Generika ist zusätzlich zu beachten, dass von manchen „alten“ Wirkstoffen die Originalpräparate inzwischen nicht mehr im Handel sind (z.B. Phenytoin oder Ethosuximid), und bei anderen Wirkstoffen manche Generika eine im Vergleich zum Originalpräparat optimierte Galenik haben. Ausserdem sind manche schon lange auf dem Markt befindliche alternative Handelsformen nicht nur im Verständnis vieler verschreibender Ärzte, sondern z.B. auch der Zulassungsbehörden in der Schweiz keine Generika-Zubereitungen (z.B. die Carbamazepin- und Valproatpräparate der Firma Desitin).

Zu den Auswirkungen der Verwendung von Generika in der Epilepsitherapie gibt es praktisch keine evidenzbasierten Daten, sondern ganz überwiegend nur Fallberichte. Evidenzbasierte Daten sind nur im Rahmen randomisierter Vergleichsstudien zu erheben, die es in aussagekräftiger Form (mit ausreichend vielen Patienten über einen ausreichend langen Beobachtungszeitraum) nicht gibt. Es liegt lediglich eine kleinere randomisierte Doppelblindstudie im Cross-over-Design von Anfang der 90er-Jahre vor, bei der nicht nur die pharmakokinetische, sondern auch therapeutische Bioäquivalenz des nicht retardierten Carbamazepin-Originalpräparates mit einem Generikum verglichen wurde [13]. Die beiden Präparate wurden jeweils über 90 Tage an 40 Epilepsiepatienten verabreicht, von denen die Hälfte anfallsfrei und die andere pharmakotherapierefraktär war. Bei den anfallsfreien Patienten gab es keinen Unterschied, und auch eine Tendenz zu mehr Anfällen in der therapierefraktären Gruppe unter Einnahme des Generikums war statistisch nicht signifikant. Dennoch wurde in der Folge über Probleme mit dem unter-

suchten Generikum berichtet [14]. Die ältere Literatur zu Problemen mit AED-Generika für Carbamazepin und Valproat wurde in dieser Zeitschrift bereits in der Publikation von 2002 zusammengefasst [1]. In neuerer Zeit wurden u.a. aus den USA wieder vermehrt Umstellungsprobleme bei Phenytoin beschrieben [8], aus Afrika auch bei Phenobarbital [15].

Bei der hier vorgelegten Befragung wurden unsere Erwartungen für den Rücklauf deutlich übertroffen. Unsere Antwortrate von über 20% lag weit über den 4,7% der vergleichbaren Studie in den USA [12]. Dabei kann zusätzlich vermutet werden, dass es sich bei den „Non-Respondern“ unserer Befragung möglicherweise mehrheitlich um Ärzte bzw. Mitglieder handelte, die nicht mit der Verschreibung von Generika konfrontiert sind. Auf der anderen Seite ist zu bedenken, dass die Antworten nicht unbedingt als repräsentativ angesehen werden können, weil wahrscheinlich eher geantwortet wurde, wenn man Probleme erlebt hatte als wenn dies nicht der Fall war. Dass so viele Ärzte geantwortet hatten, lag sicherlich auch an der Fachbuchverlosung.

Die Tatsache, dass etwa jeder Zweite angab, mindestens einmal Probleme beim Umsetzen eines AED-Originalpräparates auf ein AED-Generikum beobachtet zu haben, während dies beim Umsetzen von einem AED-Generikum auf ein anderes nur von knapp jedem Dritten und bezüglich des Umsetzens von einem AED-Generikum auf ein Originalpräparat nur von jedem Sechsten angegeben wurde, erklärt sich am ehesten dadurch, dass ein grosser Anteil der Ärzte bisher noch keine nennenswerten Erfahrungen mit dem Umsetzen von einem AED-Generikum auf ein anderes oder ein AED-Originalpräparat hat. Ob die erfreulich hohen Aufklärungsquoten der Realität entsprechen, entzieht sich unserer Kenntnis. Zumindest fällt auch bei diesen Angaben auf, dass das Risiko von Problemen beim Umsetzen von einem Originalpräparat auf ein Generikum höher eingeschätzt wird als umgekehrt oder bei einem Wechsel des Generikums.

Dass in Deutschland ein grösserer Patientenanteil mit Generika und auch mit AED-Generika behandelt wird als in Österreich und der Schweiz, liegt teilweise daran, dass die entsprechenden Ärztegruppen nicht vergleichbar waren. So war der grösste Teil der befragten deutschen Ärzte im Gegensatz zu denjenigen aus Österreich und der Schweiz nicht Mitglied der jeweiligen Sektion der ILAE, sondern der DGN. Darüber hinaus ist zu bedenken, dass Generika in Deutschland im Vergleich zu den beiden Nachbarländern seit Jahren eine weitaus grössere Rolle spielen. Der prozentuale Umsatzanteil von Generika am Pharmamarkt zulasten der gesetzlichen Krankenkassen (= „generikafähiger Markt“) beträgt beispielsweise in Deutschland über zwei Drittel, während Generika in der Schweiz erst in den letzten Jahren und in Österreich rezent eine nennenswerte Rolle spielen.

Die Besorgnis von Fachgesellschaften und Fachleuten gründet sich weniger auf die Tatsache der Gabe von Generika an und für sich als auf die Gefahr eines unkon-

trollierten Wechsels verschiedener Zubereitungen ohne Kenntnis des Facharztes oder ohne ärztliche Kontrolle überhaupt. Dieses Problem wird dadurch verschärft, dass viele Krankenhausapotheken von den Herstellern der Originalpräparate mit Sonderkonditionen versorgt werden, und in den Arzneimittellisten meist nur ein Präparat pro Wirkstoff aufgenommen wird. Gleichzeitig stehen die niedergelassenen Ärzte unter einem erheblichen Druck, möglichst kostengünstig zu verordnen, und Apotheker können nicht alle Generika vorrätig halten. Die unterschiedliche Ordnungspraxis von AED-Generika führt jedenfalls häufiger dazu, dass Patienten, die in der Klinik optimal auf ein AED-Originalpräparat eingestellt wurden, vom niedergelassenen Arzt auf ein AED-Generikum umgestellt werden [16], das dann in der Apotheke je nach Vorrätigkeit gegen ein anderes ausgetauscht wird. Manchmal entsteht diese Situation auch dadurch, dass Patienten das neue Rezept erst „auf den letzten Drücker“ abholen und bei einer Nichtverfügbarkeit des verordneten Präparats in der Apotheke über ein oder zwei Tage komplett ohne Medikation dastünden.

Bei der US-amerikanischen Befragung lagen die Prozentzahlen der berichteten Probleme deutlich höher. Beim Umsetzen von einem Originalpräparat auf ein Generikum wurden von 68% (gegenüber 50,8%) Anfallsrezidive beschrieben und bei 56% vermehrte Nebenwirkungen. Auch in den USA wurden wie in unserer Befragung weniger Probleme beim Umstellen von einem Generikum auf ein anderes berichtet. Bei den Problemen im Einzelnen führten in beiden Befragungen vermehrte Telefonkontakte (71,8% versus 39%), gefolgt von zusätzlichen Praxisbesuchen (63,4% versus 30,8%), Notarzt- oder Notaufnahmekontakten (48,9% versus 21,7%) und Krankenhausaufnahmen (17,6% versus 10,8%). Im Gegensatz dazu wurde ein gestörtes Arzt-Patienten-Verhältnis in den USA nur von 9,5% berichtet, in unserer Befragung jedoch von 15%. Weil man bei Befragungen prinzipiell davon ausgehen kann, dass Antworten weitaus wahrscheinlicher erfolgen, wenn Probleme beobachtet wurden als wenn dies nicht der Fall war, sind diese Unterschiede unseres Erachtens am ehesten darauf zurückzuführen, dass die Antwortrate der US-amerikanischen Befragung sehr viel niedriger war als bei der vorliegenden Untersuchung.

Insgesamt spiegeln unsere Befragungsergebnisse das Ordnungsverhalten von AED-Generika unterschiedlicher Ärzteguppen wider und geben einen Einblick in deren Erfahrungen und die Probleme, die mit Umstellungen auf AED-Generika verbunden sind. Die länderspezifischen Unterschiede sind nur bedingt interpretierbar, weil die entsprechenden Ärzteguppen nicht vergleichbar sind. In Ergänzung zu den Stellungnahmen der Fachgesellschaften könnte in Anbetracht des zunehmenden Kostendruckes in der Praxis eine ergänzende Stellungnahme des Bundesausschusses für Ärzte und Krankenkassen zum Einsatz von Antiepileptika-Generika bei erfolgreich behandelten und insbesondere anfallsfreien Patienten hilfreich sein.

## Referenzen

1. Krämer G, Schneble H, Wolf P („Ad hoc“-Kommission der Deutschen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie). Risiken der neuen „aut idem“-Regelung für die Behandlung mit Antiepileptika. *Akt Neurol* 2002; 29: 115-122
2. Blume H, Brauer KG, Dingermann T et al. Gute Substitutionspraxis – GSP. *Dtsch Apoth Ztg* 2002; 142: 1205-1214
3. Richens A. Impact of generic substitution of anticonvulsants on the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 1997; 8: 124-133
4. Mayer T, May TW, Altenmüller DM et al. Clinical problems with generic antiepileptic drugs – Comparison of sustained-release formulations of carbamazepine. *Clin Drug Invest* 1999; 18: 17-26
5. Besag FMC. Is generic prescribing acceptable in epilepsy? *Drug Safety* 2000; 2: 173-182
6. Guberman A, Corman C. Generic substitution for brand name antiepileptic drugs: A survey. *Can J Neurol Sci* 2000; 27: 37-43
7. Wilner AN. Physicians underestimate the frequency of generic carbamazepine substitution: results of a survey and review of the problem. *Epilepsy Behav* 2002; 3: 522-525
8. Burkhardt RT, Leppik IE, Blesi K et al. Lower phenytoin serum levels in persons switched from brand to generic phenytoin. *Neurology* 2004; 63: 1494-1496
9. Haskins LS, Tomaszewski KJ, Crawford P. Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; 7: 98-105
10. Crawford P, Feely M, Guberman A, Krämer G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. *Seizure* 2006; 15: 165-176
11. Krämer G, Dennig D, Schmidt D et al. („Ad hoc“-Kommission der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie). Generika in der Epilepsitherapie: Was ist zu beachten? *Akt Neurol* 2005; 32: 275-278
12. Wilner AN. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 995-998
13. Oles KS, Penry JK, Smith LD et al. Therapeutic bioequivalency study of brand name versus generic carbamazepine. *Neurology* 1992; 42: 1147-1153
14. Gilman JT, Alvarez LA, Duchowny M. Carbamazepine toxicity resulting from generic substitution. *Neurology* 1993; 43: 2696-2697
15. Laroche ML, Traore H, Merle L et al. Quality of phenobarbital solid-dosage forms in the urban community of Nouakchott (Mauritania). *Epilepsia* 2005; 46: 1293-1296
16. Roth-Isigkeit A, Harder S. Die Entlassungsmedikation im Arztbrief – Eine explorative Befragung von Hausärzten/-innen. *Med Klin (München)* 2005; 100: 87-93

**Korrespondenzadresse:**  
**Dr. med. Günter Krämer**  
**Medizinischer Direktor**  
**Schweizerisches Epilepsie-Zentrum**  
**Bleulerstr. 60**  
**CH 8008 Zürich**  
**Tel. 0041 44 387 6302**  
**Fax 0041 44 387 6396**  
**[g.kraemer@swissepi.ch](mailto:g.kraemer@swissepi.ch)**