

**Laudatio anlässlich der Vergabe des Alfred-Hauptmann-Preises 2019
an Professor Dr. med. Hajo Hamer, Dr. med. Johannes Lang
und Professor Dr. rer. med. Karel Kostev**

Günter Krämer¹, Wolfgang Löscher², Bernd Axel Neubauer³, Günther Sperk⁴

- 1) Neurozentrum Bellevue, Zürich, Schweiz
- 2) Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Tierärztlichen Hochschule und Zentrum für Systemische Neurowissenschaften, Hannover
- 3) Abteilung Neuropädiatrie und Sozialpädiatrie sowie des Sozialpädiatrischen Zentrums am Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin der Universität, Gießen
- 4) Institut für Pharmakologie der Medizinischen Universität, Innsbruck, Österreich

Korrespondenzadresse für die Autoren:

Dr. med. Günter Krämer
Neurozentrum Bellevue
Theaterstr. 8
8001 Zürich
Schweiz
Tel. +41 44 295 30 45
E-Mail: g.kraemer@epilepsie-med.de

Bemerkung: Aus Gründen der Lesbarkeit verzichten wir darauf, geschlechtsspezifische Formulierungen zu verwenden. Soweit personenbezogene Bezeichnungen nur in männlicher Form angeführt sind, beziehen sie sich auf Frauen und Männer in gleicher Weise.

Der Alfred-Hauptmann-Preis ist bekanntermaßen nach dem gleichnamigen deutschen Neurologen und Psychiater benannt, der – noch als Assistent während seiner Freiburger Zeit – 1912 mit einer kurzen Veröffentlichung in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift auf die antiepileptische Wirkung von Phenobarbital aufmerksam machte und damit ein auch heute weltweit noch häufig eingesetztes Antiepileptikum „entdeckte“ (1). Zuvor war zwar schon 1903 durch den Göttinger Neurologen und Psychiater Ludwig Wilhelm Weber auf die antiepileptische Wirkung von Diäthylbarbitursäure oder Barbital (Handelsname Veronal) hingewiesen worden (2), Hauptmann kommt aber unbestritten und weiterhin das Verdienst einer ersten systematischen Anwendung und Auswertung von Barbituraten speziell bei Epilepsiepatienten zu.

Der Preis wird seit 1980 in der Regel alle zwei Jahre vergeben, anfänglich durch das deutsche Epilepsie-Kuratorium. Seit inzwischen zehn Jahren ist er ein gemeinsamer Preis der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epileptologie und der Schweizerischen Epilepsie-Liga. Er ist mit 10.000 € der am höchsten dotierte Epilepsie-Preis für den deutschsprachigen Raum, das Preisgeld wird dankenswerterweise von der Firma UCB Deutschland zur Verfügung gestellt. Ausgezeichnet wird die beste eingereichte wissenschaftliche Arbeit aus dem deutschsprachigen Raum auf dem Gebiet der experimentellen und klinischen Epileptologie aus den beiden letzten, der Verleihung vorangegangenen Jahren. Der Preis kann aufgeteilt werden; die bisherigen Preisträger sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet.

Empfänger des (Alfred-) Hauptmann-Preises:

	<u>Jahr</u>	<u>Ausgezeichnete Personen</u>
18.	2017	Carola Haas , Freiburg; sowie Gian Marco de Marchis , Basel, und Deborah Pugin , Genf
17.	2015	Bernhard Jochen Steinhoff und Anne-Sophie Wendling , Kehl-Kork
16.	2013	Yvonne G. Weber , Tübingen
15.	2011	Ingmar Blümcke , Erlangen; sowie Claudia Brandt , Hannover
14.	2009	Hans-Jürgen Huppertz , Zürich; Jörg Wellmer , Bonn; Anke Maren Stack , Kehl-Kork; Dirk-Matthias Altenmüller , Freiburg; Horst Urbach , Bonn; Judith Kröll-Seger , Zürich
13.	2008	Christoph Hübner , Jena
12.	2006	Ying Wang-Tilz , Christian Tilz , Elisabeth Pauli und Hermann Stefan , Erlangen
11.	2002	Christian Bien , Bonn; sowie Ulrich Ebert , Hannover
10.	2000	Heinz Beck , Bonn; sowie Alois Ebner , Bethel-Bielefeld und Hennric Jokeit , Zürich
9.	1998	Ortrud Steinlein , Bonn und Thomas J. Jentsch , Hamburg; sowie Rüdiger Köhling , Anne Lücke und Heidrun Straub , Münster

- | | | |
|----|------|--|
| 8. | 1996 | Claus Brühl und Otto W. Witte , Düsseldorf; sowie
Christoph Helmstaedter , Bonn |
| 7. | 1994 | Rainer Wolf , Franz Strehle und Hinderk M. Emrich , Hannover |
| 6. | 1992 | Hermann Stefan , Peter Schüler , Cornelia Hummel , Klaus Abraham-Fuchs
und Siegfried Schneider , Erlangen; sowie
Andreas Bayer , München |
| 5. | 1990 | Andreas Hufnagel , Christian E. Elger , Dieter-Karsten Böker ,
Detlef B. Linke , Martin Kurthen und Laszlo Solymosi , Bonn |
| 4. | 1988 | Uwe Heinemann , Köln und Istvan Mody , München; sowie
Jörg Walden und Otto W. Witte , Münster |
| 3. | 1986 | Hans-Dieter Oldigs , Kiel |
| 2. | 1984 | Christian E. Elger und Erwin-Josef Speckmann , Münster; sowie
Dieter Schmidt , Berlin |
| | 1982 | keine Preisvergabe |
| 1. | 1980 | Hans-Hasso Frey und Wolfgang Löscher , Berlin; sowie
Helmut Fichsel , Bonn |

Das Preisrichterkollegium verleiht den 2019 zum 19. mal vergebenen Alfred-Hauptmann-Preis an Herrn Professor Hajo Hamer (als „Senior“-Autor) und Herrn Dr. med. Johannes Lang aus Erlangen (als Erst- und korrespondierender Autor) sowie Herrn Professor Karel Kostev aus Frankfurt (als Zweitautor) für ihre Arbeit

„Switching the manufacturer of antiepileptic drugs is associated with higher risk of seizures: A nationwide study of prescription data in Germany“,
Annals of Neurology 2018; 84: 918–925. (3)

Weitere Ko-Autoren aus der Erlanger Klinik sind Frau Dr. med. Mjigan Dogan Önügören, Frau Dr. med. Stephanie Gollwitzer, Herr Dr. med. Wolfgang Graf, Frau Dr. med. Tamara Müller und Herrn Dr. med. David-Gerhard Olmes (inzwischen Regensburg).

Generika nehmen heute zu Recht einen wichtigen Platz in unserem Gesundheitssystem ein und helfen dabei, den starken Anstieg von Medikamentenkosten abzumildern. Ein entscheidendes Kriterium für ihre Zulassung ist eine vergleichbare Wirksamkeit mit dem ursprünglich zugelassenen Medikament. Diese beruht einerseits auf der Tatsache, dass derselbe Wirkstoff verwendet wird und andererseits auf der Prüfung einer vergleichbaren Pharmakokinetik in sogenannten Bioäquivalenzstudien. Man geht also allgemein von einer identen Wirksamkeit des Generikums mit dem ursprünglich registrierten Medikament aus. Es gibt jedoch immer wieder Zweifel, dass dies in der Praxis wirklich so ist. So könnte es ein, dass Patienten subjektiv „billigere“ Medikamente auch als „weniger wirksam“ einstufen, oder, dass Aussehen, Form oder Farbe des neuen Medikaments seine „Wirksamkeit“ beeinflussen.

Die mit Hilfe eines Computer-basierten Auswertungssystems durchgeführte retrospektive Studie von Hamer und Mitarbeitern ging dieser Frage nach. Dazu wurden die anonymisierten Daten von ursprünglich 30.000 mit Epilepsie diagnostizierten Patienten von 163 niedergelassenen Neurologen in Deutschland ausgewertet. Untersucht wurde ein möglicher Zusammenhang einer Umstellung eines jeweiligen Antiepileptikums auf ein anderes mit demselben Wirkstoff mit dem Wiederauftreten von Anfällen bei zuvor mindestens sechsmonatiger Anfallsfreiheit. Als Kontrollgruppe dienten Patienten, die zum Untersuchungsstichtag, ebenfalls nach einer mindestens sechsmonatigen anfallsfreien Periode, weiterhin anfallsfrei waren. Die beiden Gruppen waren in Bezug auf Alter, Geschlecht, Diagnose, Versicherungsstatus, Komorbiditäten usw. stratifiziert.

Es zeigte sich, dass ein Wechsel von einem Originalpräparat auf ein Generikum und der Wechsel von einem Generikum auf ein anderes, nicht aber der Wechsel von einem Generikum auf das Originalpräparat das Wiederauftreten eines Anfalls signifikant begünstigte. Dieser Effekt war besonders stark ausgeprägt für Valproat und vergleichsweise geringer für Lamotrigin und Levetiracetam.

Über die Ursachen dieser Befunde kann nur spekuliert werden. Früher oft in den Vordergrund gestellte Unterschiede pharmakokinetischer Parameter (insbesondere der Bioverfügbarkeit bei einem erlaubten 90%-Konfidenzintervalls der Bioverfügbarkeit von 80 bis 125% [4-6]) sind wahrscheinlich weniger bedeutsam. Möglicherweise spielt ein Nocebo-Effekt bei dem Wechsel von einem gewohnten Präparat auf ein neues, dem Patienten fremdes Präparat mit Abnahme der Adhärenz die wesentliche Rolle.

Die entscheidende Botschaft der Studie ist, dass der klinische Alltag immer anders sein kann als das Setting in kontrollierten Studien, und dass das Umstellen auf ein Generikum besondere Aufmerksamkeit und Umsicht des behandelnden Arztes bedarf, viel mehr als man landläufig annehmen würde. Dies hat auch Eingang in aktualisierte Empfehlungen der Fachgesellschaften gefunden (7, 8).

Herr Professor Dr. Hajo Martinus Hamer (* 24. August 1966 in Leer, Ostfriesland) absolvierte sein Medizinstudium zwischen 1986 und 1993 in Erlangen, 1989/90 unterbrochen durch ein Auslandsstudium in Wien. Von 1994 bis 2003 folgte die Facharztweiterbildung am Klinikum der Philipps-Universität Marburg mit Unterbrechung von 1996 bis 1998 durch eine Epilepsie-Fellowship bei Hans Otto Lüders an der Cleveland Clinic in Cleveland in Ohio, USA. Ab 1997 war er stellvertretender Leiter des Interdisziplinären Epilepsie-Zentrums Marburg bei Felix Rosenow. 2003 habilitierte er sich, von 2006 bis 2011 war er außerplanmäßiger Professor und Leitender Oberarzt der Klinik für Neurologie inklusive Epilepsiezentrum der Philipps-Universität Marburg des Universitätsklinikums Gießen-Marburg. Seit 2011 ist er als Nachfolger von Hermann Stefan Leiter des Epilepsiezentrum Erlangen und Oberarzt der Neurologischen Klinik der Universität Erlangen. Nach zehn Jahren als Zweiter Geschäftsführer der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie war er von 2017 bis 2019 deren Erster Vorsitzender. Er ist an rund 200 Fachpublikationen beteiligt, in letzter Zeit –

wahrscheinlich wegen eines zusätzlichen Masterstudiums 2009-12 für Health Business Administration (MHBA) – auch zu Versorgungsaspekten (9-11, 14-16).

Herr Dr. med. Johannes Dominik Lang (* 25. Oktober 1984 in Ellwangen/Jagst, Baden-Württemberg) steht noch am Anfang einer vielversprechenden Karriere. Er absolvierte sein Studium von 2006 bis 2012 Studium in Tübingen, ergänzt durch einen Auslandsaufenthalt als Medical Research Scholar in Oxford, England 2011/12. Seit 2013 ist er Assistenzarzt in der Neurologie des Universitätsklinikums Erlangen, 2013-15 und erneut seit 2019 im Epilepsie-Zentrum Erlangen bei Hajo Hamer. Er ist immerhin schon (Ko-) Autor von 14 Publikationen, weit überwiegend in internationalen Zeitschriften (Auswahl: 12,13).

Herr Professor Dr. Karel Kostev (* 6. Mai 1973 in Kiew, UdSSR [seit 1991: Hauptstadt der Ukraine]) ist mit 18 Jahren nach Deutschland ausgesiedelt. An der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg absolvierte er von 1995 bis 1999 ein Magister-Studium in Soziologie und Statistik. Seit 2002 ist er bei der Firma IMS Health, inzwischen IQVIA, in Frankfurt am Main tätig, aktuell als Forschungsleiter Epidemiologie. 2010 promovierte er an der Universität Leipzig in theoretischer Medizin zum Dr. rer. med., 2015 habilitierte er sich dort mit einem epidemiologischen Thema. Seit 2012 nimmt er Lehraufträge an der Universität Marburg und an der Hochschule Fresenius in Idstein im Taunus war. Er kann für das letzte Jahrzehnt eine beeindruckende Publikationsliste mit rund 300 Veröffentlichungen in meist internationalen Zeitschriften vorweisen, weit überwiegend auf seinem Spezialgebiet der Versorgungsforschung chronischer Erkrankungen. Neben der jetzt preisgekrönten Arbeit finden sich darunter noch 5 weitere Publikationen mit Bezug zur Epilepsie, davon jeweils 2 mit Hajo Hamer oder Bettina Schmitz als Ko-Autor (14-18).

Im Namen der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epileptologie und der Schweizerischen Epilepsie-Liga gratulieren wir den Herren Hamer, Lang und Kostev ganz herzlich zu ihrer Auszeichnung!

Referenzen

- 1) Krämer G (2018) Alfred Hauptmann und die Einführung von Phenobarbital in die Epilepsietherapie 1912. *Z Epileptol* 31: 311–316
- 2) Krämer G (2017). Erste Barbituratanwendung bei Epilepsie bereits 1903 durch den Göttinger Neurologen und Psychiater Ludwig Wilhelm Weber. *Z Epileptol* 30: 230–231
- 3) Lang JD, Kostev K, Onugoren MD, Gollwitzer S, Graf W, Müller T, Olmes DG, Hamer HM (2018) Switching the manufacturer of antiepileptic drugs is associated with higher risk of seizures: A nationwide study of prescription data in Germany. *Ann Neurol* 84: 918–925
- 4) Krämer G, Biraben A, Carreno M et al (2007). Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 11: 46–52
- 5) Krämer G, Steinhoff B, Feucht M et al (2007) Generic preparations of antiepileptic drugs: experiences in Germany, Austria, and Switzerland. *Epilepsia* 48: 609–611
- 6) Rüegg S, Seeck M, Meyer K, Krämer G (2012) Einsatz von Antiepileptika-Generika in der Epilepsietherapie – Stellungnahme der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie (SLgE). *Epileptologie* 29: 51–54
- 7) Hamer H, Holtkamp M, Mayer T für Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. (2019) Stellungnahme zum Herstellerwechsel bei Antikonvulsiva. *Z Epileptol* 32: 150–151
- 8) <https://www.epi.ch/epilepsie-liga-warnt-vor-medikamentenwechsel/>; letzter Zugriff am 6. Mai 2019
- 9) Hamer HM, Spottke A, Aletsee C et al (2006) Direct and indirect costs of refractory epilepsy in a tertiary epilepsy center in Germany. *Epilepsia* 47: 2165–2172
- 10) Strzelczyk A, Haag A, Reese JP et al (2013) Trends in resource utilization and prescription of anticonvulsants for patients with active epilepsy in Germany. *Epilepsy Behav* 2013; 27: 433–438
- 11) Hamer HM, Pfäfflin M, Baier H et al. (2018) Characteristics and healthcare situation of adult patients with tuberous sclerosis complex in German epilepsy centers. *Epilepsy Behav* 82: 64–67
- 12) Lang JD, Taylor DC, Kasper BS (2018) Stress, seizures, and epilepsy: Patient narratives. *Epilepsy Behav* 80: 163–172
- 13) Lang JD, Grell L, Hagge M et al (2018) Long-term outcome after epilepsy surgery in older adults. *Seizure* 57: 56–62
- 14) Hamer HM, Kostev K (2014) Sociodemographic disparities in administration of antiepileptic drugs to adults with epilepsy in Germany: a retrospective, database study of drug prescriptions. *CNS Drugs* 28: 753–759

- 15) Jacob L, Hamer HM, Kostev K (2017) Adherence to antiepileptic drugs in children and adolescents: A retrospective study in primary care settings in Germany. *Epilepsy Behav* 75: 36-41
- 16) Jacob L, Hamer HM, Kostev K (2017) Persistence with antiepileptic drugs in epilepsy patients treated in neurological practices in Germany. *Epilepsy Behav* 73: 204-207
- 17) Jacob L, Bohlken J, Schmitz B, Kostev K (2019) Incidence of epilepsy and associated factors in elderly patients in Germany. *Epilepsy Behav* 90: 107-111
- 18) Jacob L, Schmitz B, Bohlken J, Kostev K (2019) Trends in valproate use in patients in Germany between 2009 and 2017. *Epilepsy Behav* 92: 26-30