

Jahrgang 17

Nummer 11/1995

Valaciclovir (E. Gysling)..... 41

Die orale Verabreichung von Valaciclovir, einem «Prodrug» von Aciclovir, führt zu weit höheren Aciclovir-Plasmaspiegeln als die Verabreichung von Aciclovir selbst. Nach einer grossen Doppelblindstudie ist das neue Medikament bei Herpes zoster mindestens ebenso wirksam wie Aciclovir. Sechs Monate nach der Erkrankung haben trotz Valaciclovir noch rund 20% der Betroffenen Schmerzen im Zoster-Gebiet. Im Vergleich zum Verlauf ohne Behandlung stellt dies aber eine Verbesserung dar; am ehesten profitieren Personen mit Zoster ophthalmicus und ältere Leute.

Acht Fragen zu Generika (E. Gysling)..... 43

Generika sind keine minderwertigen Medikamente. Sie schaden der medizinischen Forschung nicht und sollten auch in Spitälern verschrieben werden. Es ist möglich, Generika nach verschiedenen praktisch sinnvollen Kriterien auszulesen. Apotheken wären nur dann in ihrer Existenz gefährdet, wenn ihre professionellen Dienstleistungen nicht adäquat entschädigt würden.

Synopsis

Valaciclovir

E. Gysling

Valaciclovir (Valtrex®) wird zur Behandlung des Herpes zoster empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Aciclovir (Acyclovir, Zovirax®), ein Derivat eines Guaninnukleosids, war bisher das einzige Virostatikum mit spezifischer Aktivität gegen Herpes-Viren. Aciclovir wird durch eine Thymidinkinase aktiviert, die praktisch nur bei Viren der Herpes-Gruppe vorhanden ist. In aktivierter Form hemmt es die Synthese der viralen DNA. Da Aciclovir eine relativ geringe biologische Verfügbarkeit hat, wurden verwandte Substanzen gesucht, die ein günstigeres kinetisches Profil aufweisen. Valaciclovir ist der Valinester von Aciclovir und wird nach der Resorption rasch und praktisch vollständig als Aciclovir verfügbar.

Pharmakokinetik

Nach oraler Einnahme wird Valaciclovir rasch resorbiert. Das Medikament wird in der Leber in Aciclovir und Valin gespalten. Knapp 2 Stunden nach der Einnahme sind im Blut maximale Aciclovir-Konzentrationen nachweisbar. Unbeeinflusst von der Nahrungsaufnahme wird Valaciclovir zu etwa 50% in aktiver Form (Aciclovir) verfügbar. Mit

einer bestimmten Menge Valaciclovir werden etwa viermal höhere Aciclovir-Spiegel erreicht als mit der gleichen Menge Aciclovir. Das «Prodrug» Valaciclovir ist im Blut nur in Spuren nachweisbar und findet sich auch im Urin nur in kleinsten Mengen. Die Plasmahalbwertszeit von Aciclovir beträgt knapp 3 Stunden. Im Urin kann das Medikament in Form von Aciclovir und Aciclovir-Metaboliten nachgewiesen werden.¹ Nach Herstellerangaben ist bei älteren Leuten die Ausscheidung in Abhängigkeit von der Nierenfunktion (Kreatininclearance) verzögert. Bei Niereninsuffizienz findet sich eine stark verlängerte Plasmahalbwertszeit. Die kinetischen Daten bei Personen mit fortgeschrittenen HIV-Infekten unterscheiden sich nicht von denjenigen bei Normalpersonen.²

Klinische Studien

Der Wirkungsnachweis von Valaciclovir beruht bisher in erster Linie auf einer grossen Doppelblindstudie: 1141 immunkompetente Zoster-Patienten im Alter von mindestens 50 Jahren wurden innerhalb von 72 Stunden nach Auftreten des ersten Zoster-Bläschens behandelt. Sie erhielten entweder *Valaciclovir* während 7 oder 14 Tagen (3mal 1 g täglich) oder *Aciclovir* während 7 Tagen (5mal 800 mg täglich). Valaciclovir und Aciclovir unterschieden sich nicht in ihrer Wirkung auf das Auftreten weiterer Hautläsionen, auf die Zeit bis zum Verkrusten der Bläschen und auf die Zeit bis zum Abheilen von 50% aller Läsionen. Die längere Valaciclovir-Behandlung (14 Tage) war nicht wirksamer als die siebentägige Therapie. Diese Resultate waren identisch bei Patienten zwischen 50 und 60 und bei Patienten über 60 Jahren.³

Von besonderem Interesse ist der Einfluss des Medikamentes auf den *zosterbedingten Schmerz*. In dieser Studie wurde darauf verzichtet, initiale Schmerzen und postherpetische Neuralgie zu trennen. Vielmehr wurde der Schmerzverlauf von der ersten Konsultation an für insgesamt sechs Monate registriert. In den Valaciclovir-Gruppen war die mediane Schmerzdauer 38 bzw. 44 Tage, in der Aciclovir-Gruppe dagegen signifikant länger (51 Tage). Sechs Monate nach dem Auftreten des Herpes zoster hatten noch 19% der mit Valaciclovir behandelten, aber 26% der mit gewöhnlichem Aciclovir behandelten Personen Schmerzen. In bezug auf die Schmerzintensität oder die Lebensqualität ergaben sich keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen.³

Gemäss weiteren Studien, die bisher nicht in den Einzelheiten publiziert worden sind, ist Valaciclovir auch in der Akutbehandlung von *genitalen Herpes-simplex-Rezidiven* wirksam. Zweimal täglich verabreichtes Valaciclovir soll in kontrollierten Studien die Heilung der Herpesläsionen sowie allgemein das Verschwinden der Symptome beschleunigt haben.⁴

Über einen nicht geklärten Wirkungsmechanismus beeinflusst Aciclovir möglicherweise den Verlauf von *HIV-bedingten Erkrankungen* vorteilhaft. Vorläufig liegen erst frühe Studien vor, in denen die Verträglichkeit hoher Valaciclovir-Dosen (4mal 1-2 g täglich) während eines Monats bei AIDS-Patienten geprüft wurde; über eine allfällige Wirksamkeit dieser Therapie erlauben diese Studien keine Aussage.⁵

Studien, in denen Valaciclovir mit Famciclovir – einem anderen Aciclovir-Derivat – verglichen wird, sind noch im Gange.

Unerwünschte Wirkungen

In seinen Nebenwirkungen unterscheidet sich Valaciclovir erwartungsgemäss nicht von den oralen Formen von Aciclovir. 10 bis 15% der mit einem der beiden Medikamente Behandelten klagen über Kopfschmerzen oder Brechreiz. Auch andere, *seltene* Nebenwirkungen sind in ähnlicher Häufigkeit wie unter Aciclovir zu erwarten. Unter Aciclovir werden neben gastrointestinalen Symptomen (Erbrechen, Durchfall, Bauchbeschwerden) vereinzelt Exantheme oder ein Anstieg der Leberenzyme oder des Plasmakreatinins beobachtet. Besonders bei Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion kommen neuropsychiatrische Probleme (Schwindel, Depression, Halluzinationen) vor. Gemäss Firmenangaben wurden bei immungeschwächten Patienten unter sehr hohen Valaciclovir-Dosen Einzelfälle von Niereninsuffizienz, hämolytischer Anämie und Thrombozytopenie beobachtet.

Interaktionen

Klinisch bedeutsame Interaktionen sind bisher nicht bekannt.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Valaciclovir (Valtrex®) ist als Filmtabletten zu 500 mg erhältlich. Das Medikament ist vorläufig in der Schweiz

nicht kassenzulässig. Zur Behandlung eines Herpes zoster sollen während einer Woche dreimal täglich zwei Tabletten (= 1 g) eingenommen werden. Wie für Aciclovir gilt auch für Valaciclovir, dass die Behandlung möglichst früh (nicht später als 72 Stunden nach Auftreten von Zoster-Bläschen) beginnen soll.

Erfahrungen zur Anwendung von Valaciclovir in der Schwangerschaft und Stillzeit sind nicht vorhanden; es scheint, dass *Aciclovir* in therapeutischen Dosen keine wesentliche Gefahr für Mutter oder Kind darstellt. Da entsprechende Daten fehlen, soll Valaciclovir bei Kindern nicht verabreicht werden.

Bei Niereninsuffizienz muss die Valaciclovir-Dosis reduziert werden: bei einer Kreatininclearance zwischen 15 und 30 ml/min soll noch zweimal, bei noch stärker eingeschränkter Clearance noch einmal täglich 1 g verabreicht werden. Bei leicht bis mässig eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosismodifikation notwendig.

Eine einwöchige Zoster-Behandlung mit Valaciclovir kostet CHF 415.30, die entsprechende Aciclovir-Therapie CHF 377.70.

Kommentar

Mit Valaciclovir steht uns für die orale Zoster-Therapie ein «besseres» Aciclovir zur Verfügung. Gegenüber dem Prototypen ergeben sich mit Valaciclovir dank der geringeren Einnahmehäufigkeit und einer gewissen Wirkungsverbesserung offensichtliche Vorteile.

*Schwieriger ist die Frage zu beantworten, wieviel **praktisch relevanten Nutzen** diese Medikamente dem durchschnittlichen Zoster-Patienten bringen. Die postherpetische Neuralgie betrifft überwiegend Patienten mit Herpes zoster ophthalmicus sowie ältere Leute. Nach früheren Untersuchungen leiden ohne Behandlung rund 30% der Zoster-Patienten im Alter von über 60 Jahren sechs Monate nach Krankheitsbeginn noch an Schmerzen.⁶ In der grossen Valaciclovir-Studie waren es nun noch knapp 20%.³ Natürlich kann man die neue Studie nur beschränkt mit früheren Zahlen vergleichen. Aber immerhin: eine gewisse Verbesserung ist doch sehr wahrscheinlich.*

Es handelt sich um eine teure Behandlung, wobei der Preisunterschied zwischen Aciclovir und Valaciclovir relativ gering ist. Wenn das neue Medikament kassenzulässig wäre, würde ich wahrscheinlich alle Patienten mit Herpes zoster ophthalmicus sowie die meisten Zoster-Patienten über 65 damit behandeln.

Literatur

- 1 Soullawton J et al. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 2759-64
- 2 Jacobson MA. J Med Virol 1993; Suppl 1: 150-3
- 3 Beutner KR et al. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 1546-53
- 4 Crooks RJ. Antiviral Chem Chemother 1995; 6 (Suppl 1): 39-44
- 5 Fiddian AP. Antiviral Chem Chemother 1995; 6 (Suppl 1): 51-3
- 6 Herne K et al. Drugs Aging 1996; 8: 97-112

Acht Fragen zu Generika

Schon mehrfach habe ich auf den Spareffekt bei der Verschreibung von Generika hingewiesen. Neuerdings sind die ehemals verfehmten «Nachahmungen» plötzlich in aller Munde. Entsprechend häufen sich auch die Fragen, die an unser Informationszentrum gestellt werden. Ich habe einige dieser Fragen zusammengestellt und versuche, dazu Antworten anzubieten, die sich in erster Linie an den Interessen des kranken Menschen orientieren.

Sind Generika minderwertige Arzneimittel?

Im Vergleich mit Originalpräparaten sind Generika zwar billiger, aber keineswegs weniger wirksam oder weniger gut verträglich. Die Hersteller von Generika müssen sich an die gleichen Standards («Good Laboratory Practice» und «Good Manufacturing Practice») halten wie die Hersteller der Originalpräparate. Das Nachahmerpräparat muss grundsätzlich dem Originalpräparat *therapeutisch äquivalent* sein. Es wundert deshalb durchaus nicht, dass grosse Schweizer Firmen im Ausland als Generika-Anbieter auftreten (z.B. die Ciba in den USA).

Andererseits ist es ohne weiteres möglich, dass beim Wechsel vom Originalpräparat auf das Generikum gewisse Probleme auftreten. Die Behandelten haben den Eindruck, das «neue» Mittel sei nicht ganz so wirksam wie das vorher verschriebene oder verspüren Nebenwirkungen, die vorher nicht vorhanden waren. Solche Probleme lassen sich zum Teil als Nocebo-Wirkungen verstehen und treten generell bei Änderungen der verschriebenen Therapie auf. Da aber die Galenik verschiedener Fabrikate nicht völlig identisch sein kann, sind im Einzelfall auch echte Wirkungsänderungen geringen Ausmasses denkbar. Auch hier gilt, dass eine ähnliche Variation der Wirkung bei jeder Therapieänderung (also auch von einem Originalpräparat zu einem anderen) auftreten kann. Selbst wenn keine Änderung der verschriebenen Medikamente erfolgt, sind bei den Behandelten im Laufe der Zeit Änderungen der Organfunktionen möglich, so dass es zu einer Modifikation der Wirkung kommt. Die Überwachung der therapeutischen Effekte ist ja auf alle Fälle ein wichtiger Bestandteil der ärztlichen Betreuung.

Wer wacht über die Qualität der Generika?

Es gehört zu den Aufgaben der Arzneimittelbehörden, über eine genügende Qualität aller Medikamente, die sich im Handel befinden, zu wachen. Bei den Generika wird darauf geachtet, dass sie mit den Originalpräparaten bioäquivalent sind, d.h. im gleichen Ausmass systemisch verfügbar werden und auch sonst analoge kinetische Eigenschaften aufweisen. Obwohl heute weit strengere Prüfverfahren als in früheren Jahren angewandt werden, bleibt im Bereich der Bioäquivalenz-Teste noch einiges zu verbessern. So wurde im Herbst 1995 an der British

Pharmaceutical Conference auf die Notwendigkeit hingewiesen, nicht nur initial, sondern auch nach der Einführung eines Präparates die biologische Verfügbarkeit bzw. Äquivalenz zu testen. Dies gilt jedoch nicht nur für Generika, sondern für alle Arzneimittel. In der Schweiz ist die IKS mit der Qualitätsüberwachung beauftragt. Soweit ich es beurteilen kann, sind der IKS in den vergangenen Jahren keine Fehler unterlaufen, die den guten pharmazeutischen Ruf der Schweiz gefährden würden. Ich sehe deshalb keinen Grund, der Qualität der in unserem Land erhältlichen Generika zu misstrauen.

Schaden Generika der medizinischen Forschung?

Diese Frage liesse sich auch anders formulieren: Verhindert die Anwendung von Generika die Einführung von neuen, therapeutisch überlegenen Medikamenten? Nicht selten hört man das Argument, durch die Verschreibung von Generika würde der forschenden Industrie notwendiges Geld entzogen und so die Entwicklung besserer Medikamente hintertrieben. Dazu ist zunächst zu bemerken, dass es sich bei der Verschreibung von Generika um ein weltweites Phänomen handelt. In vielen Ländern werden weit mehr Generika verschrieben als in der Schweiz. Dennoch gibt es bisher keine Anhaltspunkte, wonach sich dies für die Pharma-Industrie ungünstig auswirken würde. Im Gegenteil, die Umsätze nehmen jedes Jahr zu. Wenn es uns gelingen soll, kranke Menschen auch in Zukunft möglichst optimal zu behandeln, dann müssen wir jedes vernünftige Mittel einsetzen, das uns eine Kosteneinsparung erlaubt. Nur so stehen uns die nötigen Finanzen zur Verfügung, wenn neue, teure Arzneimittel indiziert sind. Deshalb lässt sich ohne weiteres behaupten, dass Generika im Endeffekt der Forschung nützen.

Warum produzieren Generikafirmen nur «rentable» Arzneimittel?

Pharmaproduzenten können sich den wirtschaftlichen Zwängen nicht entziehen. Es ist deshalb völlig normal, dass Generika-Hersteller in erster Linie häufig verwendete Substanzen verkaufen. Mit einem kleinen Unterschied tun dies nämlich auch die Hersteller von Originalpräparaten. Wie wäre es sonst zu erklären, dass es so viele so ähnliche ACE-Hemmer, Antirheumatika, Cephalosporine usw. gibt? Medikamente, die sich nur für sehr wenige Kranke eignen, sind nicht beliebt. Wenn sie nicht «Waisen» bleiben (d.h. überhaupt nicht kommerziell produziert werden), sind sie meistens ausserordentlich teuer. Der Vorwurf, Generika würden nur in ausgelesenen, besonders rentablen *Formen* angeboten, trifft jedoch mindestens die grösseren Schweizer Generika-Firmen nicht. Mit Ausnahme einzelner parenteraler Formen ist die Generika-Gamme in der Regel der Auswahl des Originalpräparates entsprechend.

Nach welchen Kriterien können Generika ausgelesen werden?

Im Gegensatz z.B. zu Deutschland oder zu den USA werden in der Schweiz nicht so viele Generika angeboten, dass man nicht einigermassen den Überblick bewahren

kann. Da, wie bereits ausgeführt, keine nennenswerten Qualitätsunterschiede zwischen den verschiedenen Präparaten vorhanden sein sollten, stehen andere Auswahlkriterien im Vordergrund. An erster Stelle muss natürlich der *Preis* berücksichtigt werden – es gibt auch unter den Generika erhebliche Unterschiede. Bei ähnlichem Preisniveau bevorzuge ich Firmen, die *gut informieren*, eine *grosse Vielfalt* von Präparaten und Formen anbieten und deren Bemühungen um eine rationale Therapie schon seit einigen Jahren festzustellen sind. Nicht zu verachten sind *Innovations-Bemühungen* im Bereich der Galenik: es ist nicht so selten, dass ein «Nachahmer» eine leichter oder praktischer einnehmbare Arzneimittel-Form einführt als der Hersteller des Originalpräparates. So ist es eigentlich keine Hexerei, die richtigen Generika-Hersteller zu finden. In der Schweiz sind es nur einige wenige Firmen, die diesen Kriterien genügen.

Sind Generika überhaupt in allen wichtigen Fachgebieten erhältlich?

Die Vorstellung, das Generika-Angebot beschränke sich auf ein paar «Renner» aus dem Gebiet der Antibiotika und der Antirheumatika, ist irrig. Annähernd *zwei Drittel* der Arzneimittel, die in unserem Büchlein «100 wichtige Medikamente» vorkommen, sind als Generika erhältlich. Substanzen aus der Gruppe der Psychopharmaka (z.B. Haloperidol), der Onkologika (z.B. Tamoxifen), Bronchodilatoren, Antimykotika, viele Antihypertensiva, Gastroenterologika und viele andere sind dabei. Ich bin selbst immer wieder überrascht, neue Generika (in neuerer Zeit z.B. von Loperamid und Naproxen) zu entdecken. Natürlich wäre es ein Irrtum, zu glauben, dass sich damit unsere Pharmakotherapie massiv verbilligen liesse. Bei meinen eigenen Patientinnen und Patienten, die zum Teil sehr betagt sind, benötige ich für eine optimale Therapie eben doch auch teure Medikamente – ACE-Hemmer, Insulin, H₂-Antagonisten oder Protonenpumpenhemmer usw. Generika ermöglichen es aber, den Kostenschub zu dämpfen.

Warum werden in den Spitälern keine Generika verschrieben?

In den Spitälern sind die Kosten der als Generika verfügbaren Arzneimittel von vergleichsweise untergeordneter Bedeutung. Dass hier die Arzneimittelkosten hoch sind, liegt daran, dass sehr teure Medikamente – gentechnologisch hergestellte Substanzen, spezielle Antibiotika und Chemotherapeutika u.ä. – zum Einsatz gelangen und grosse Mengen von Medikamenten benötigt werden (z.B. Heparin), die in der ambulanten Praxis kaum eine Rolle spielen. Nicht selten erhalten die Spitalapotheken Originalpräparate zu Konditionen, die durchaus mit denjenigen der Generika konkurrenzieren können. Es besteht deshalb scheinbar kein Handlungsbedarf. Dies ist aber *ein bedauerlicher Irrtum*. Wie oft werden Patienten im Spital daran gewöhnt, das Originalpräparat einzunehmen und erhalten beim Austritt ein Rezept, in dem apodiktisch das Originalpräparat verschrieben wird! Nach meiner Meinung müsste in den Spitälern dringend ein Umdenken erfolgen und berücksichtigt werden, dass die kranken Menschen

nur vorübergehend im Spital sind und nachher optimal, aber nach wirtschaftlich vertretbaren Prinzipien weiterbehandelt werden müssen. In diesem Sinne wäre es sinnvoll, wenn nicht nur beim Austritt «generisch» rezeptiert würde, sondern auch im Spital bewusst Generika verwendet würden.

Führt das Verschreiben von Generika die Apotheken in den Bankrott?

Das System, nach dem heute Medikamente verkauft werden, hat eindeutig negative Konsequenzen für Patienten und Krankenversicherungen. Die Abhängigkeit des Einkommens (des Verkäufers) von einer *Marge* des Verkaufspreises mag überall dort akzeptabel erscheinen, wo der Käufer oder die Käuferin frei über den Einkauf entscheiden kann. Dies ist aber für kranke Menschen nicht der Fall. Es ist überhaupt nicht einzusehen, weshalb die Apothekerin oder der Apotheker an einem (konfektionierten) Arzneimittel, das 100 Franken kostet, zehnmal mehr einnehmen soll als an einem anderen, das nur 10 Franken kostet. Die heute vorherrschende *Krämermentalität* ist eines akademischen Berufsstandes ganz und gar unwürdig. Glücklicherweise hat der Berufsverband der Pharmazentinnen und Pharmazeuten dies eingesehen und befürwortet ebenfalls die Abkehr von der Margenabhängigkeit. Meines Erachtens sollte die Dienstleistung in der Apotheke für Patientinnen und Patienten so transparent gestaltet werden wie möglich (u.a. Art und Dauer der Beratung klar definiert) und als gesonderte Leistung kostenmässig ausgewiesen werden. Ähnliche Überlegungen gelten selbstverständlich auch für die Abgabe von Medikamenten in der Arztpraxis (Selbstdispensation). Wir leben in einer Zeit, in der alle am Gesundheitsgeschäft Beteiligten Abstriche in Kauf nehmen müssen. Dies muss unter anderem bedeuten, dass Geschäfte ohne Dienstleistung billiger werden, echte Dienstleistungen aber adäquat entschädigt werden. Heute ist es noch gang und gäbe, dass in der Apotheke statt eines verschriebenen Generikums das teurere Originalpräparat abgegeben wird. Solche Missbräuche würden von selbst verschwinden, wenn Dienstleistungen und nicht «Geschäfte» entschädigt würden.

Etzel Gysling

Diese Nummer wurde am 14. Februar 1996 redaktionell abgeschlossen.

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Thomas Kappeler, Peter Ritzmann
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen,
Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 94.- (Studierende Fr. 47.-),
Zweijahresabonnement Fr. 158.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9501 Wil
Telefon (073) 25 03 66, Telefax (073) 25 03 77, e-mailinfomed@ping.ch
© 1996 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.