

## “Dokter, wat heeft u nou toch voorgeschreven?”

Editorial bij de bijdrage van M. Maliepaard, Y.A. Hekster, A. Kappelle, E.P. van Puijenbroek, A. Elferink, J. Welink, C.C. Gispen-de Wied en J.F.F. Lekkerkerker

J.A. Carpay

*(Tijdschr Neurol Neurochir 2008;109:32-3)*

De Nederlandse neuroloog schrijft behoudend anti-epileptica (AED's) voor, grotendeels volgens het principe van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)-richtlijn: goedkoop/generiek als het kan, duur/spécialité als daar een goede reden voor is. Het grote aandeel van generiek verkrijgbare AED's in de behandeling van epilepsie in Nederland<sup>1</sup> biedt veel kansen op substitutie: in de praktijk het afleveren van het product van de op dat moment goedkoopste leverancier van een AED. Het artikel van Maliepaard en collega's (zie pagina 34-40) beschrijft de farmacologische garanties die het vervangen van merk-geneesmiddelen door generieke preparaten, of het onderling vervangen van generieke preparaten tegen epilepsie moeten ondersteunen.

Mij is a priori niet duidelijk of substitutie de gezondheidszorg echt goedkoper maakt -met als gevolg lagere premies voor alle verzekerenden- of vooral ten goede komt aan de winstgevendheid van apothekers of zorgverzekeraars. Kennelijk zijn partijen er onderling ook niet helemaal uit, getuige de recente ophef in Nederland over de verplichte aflevering van simvastatine uit India. Ik ken geen Nederlands onderzoek naar kosteneffectiviteit van substitutie van AED's. In Canada was generieke substitutie van lamotrigine minder kosteneffectief dan men tevoren had ingeschat.<sup>2</sup>

In mijn praktijk merk ik in ieder geval dat veel apothekers er enthousiast mee bezig zijn. Wekelijks word ik gebeld door bezorgde patiënten die van mij willen horen dat het zojuist door de apotheek afgeleverde medicijn het juiste is. Immers, de naam en de kleur van het doosje zijn anders dan ze gewend zijn. Kennelijk lukt het de stadsapotheker niet altijd de cliënt optimaal te informeren en gerust te stellen.

Er zijn niet alleen bezwaren tegen substitutie van de zijde van de patiënt, maar ook vanuit de professionele hoek. Sommige wetenschappers vinden dat er onvoldoende aanwijzingen zijn dat substitutie van AED's veilig is.<sup>3,4</sup> Misschien moeten de partijen die profiteren van generieke substitutie de moeite nemen om op dit gebied wetenschappelijk bewijs van veiligheid en effectiviteit aan te leveren door onderzoek te financieren. De kost gaat immers voor de baat uit.

Er zijn theoretische bezwaren tegen substitutie die bij epilepsie sterker gelden dan voor andere indicaties. Het is de vraag of de door Maliepaard et al. beschreven farmacologische garanties echt individuele therapeutische equivalentie opleveren. In theorie kan er tussen 2 generieke afleveringen van een AED 20% verschil zijn in de farmacologische parameters, immers generiek AED1 kan 10% hoger uitkomen dan het referentiemerk AED en generiek AED2 kan 10% lagere spiegels opleveren. Nu het routinematig prikken van bloedspiegels van AED's op zijn retour is, komt zo'n verandering niet automatisch aan bod in het medisch dossier. Epilepsie verschilt daarbij van de meest gebruikelijke indicaties voor geneesmiddelen. Het is immers niet mogelijk de effectiviteit van AED's te controleren, zoals bij hypertensie of hoog cholesterol, en dan de dosis bij te sturen voordat zich ziektesymptomen openbaren. Eén insult op de verkeerde plaats of tijd kan enorme gevolgen hebben, niet alleen voor de gezondheid, maar ook voor het psychosociaal en maatschappelijk functioneren. Eén insult door substitutie kan in theorie een jaar rijongeschiktheid opleveren, de regels van het CBR zijn op dit punt niet speciaal soepel, zoals bij een insult na staken van AED's. Het lijkt geruststellend dat er weinig bewijs is in de literatuur, dat dit fenomeen zich op relevante schaal voordoet. Op ons rust immers de morele plicht om Lareb (c.q. de geëigende

Auteur: dhr. dr. J.A. Carpay, neuroloog, afdeling Neurologie, Tergooiziekenhuizen, locatie Blaricum, postbus 900, 1250 CA Laren, tel: +31 (0)35 539 15 51, e-mailadres: h.carpay@wxs.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

instelling in uw land) te informeren als men bewijs heeft van het tegendeel. De vraag is echter of neurologen dit soort zaken melden en dus of de databases in dit opzicht betrouwbaar zijn. Aanvalscontrole is bovendien niet het enige aspect dat aandacht verdient bij substitutie.

AED's veroorzaken vaak bijwerkingen.<sup>5</sup> Zeker klassieke AED's, zoals diphantoïne, carbamazepine en lamotrigine, kennen veel interacties en soms een complexe farmacokinetiek. Daardoor kunnen relatief kleine schommelingen in de dosis of de bloedconcentratie veel consequenties hebben. De meest voorkomende bijwerkingen van AED's zijn subjectief,<sup>5</sup> en zouden door wantrouwen ten aanzien van de afgeleverde medicatie wellicht kunnen worden versterkt. Ook bij het optreden van bijwerkingen na substitutie moet de neuroloog eigenlijk de moeite nemen om Lareb te informeren, maar het is wel voorstelbaar dat men dit voor een medisch triviale klacht als 'toename van vermoeid gevoel sinds substitutie' niet snel doet. Al met al is het ontbreken van overtuigend bewijs voor bijwerkingen na substitutie van AED's wellicht ook meer een aanwijzing voor een gebrek aan solide registratie van gegevens dan van veiligheid. Voorts is het niet onmogelijk dat het om de zoveel maanden wisselen van naam, kleur en vorm van een pil de compliance verstoort.

Betreffende substitutie van AED's heeft de NVN het volgende standpunt ingenomen: *'Substitutie vanwege financiële redenen gebeurt veelvuldig en is op zich wel geoorloofd maar kan bij een aantal patiënten tot problemen leiden. Substitutie vergt derhalve een zorgvuldige begeleiding van en voorlichting aan de patiënt*

*en zonodig overleg met de voorschrijver. Wanneer voor substitutie wordt gekozen, is het van het grootste belang dat er continuïteit is in de vorm van de aflevering (generiek of spécialité) en dient er vervolgens in principe daarna niet meer gewisseld te worden in vorm of fabrikant.'*

Misschien is het simvastatineprecedent van de grote zorgverzekeraars dus zo gek nog niet: één partij AED's generiek inkopen en niet meer wisselen. Dat zou de patiënt, de dokter en de portemonnee kunnen dienen. Nog beter ware het, wanneer men alvorens substitutie te promoten klinisch wetenschappelijk bewijs voor de veiligheid en (kosten-)effectiviteit hiervan zou leveren.

## Referenties

1. Knoester P, Deckers C, Van der Vaart R, Leufkens B, Hekster Y. Volume and market share of anti-epileptic drugs in The Netherlands: impact of new drugs. *Pharm World Sci* 2005; 27:129-34.
2. Duh MS, Andermann F, Paradis PE, Weiner J, Manjunath R, Crémieux PY. The economic consequences of generic substitution for antiepileptic drugs in a public payer setting: the case of lamotrigine. *Dis Manag* 2007;10:216-25.
3. Krämer G, Biraben A, Carreno M, Guekht A, De Haan GJ, Jedrzejczak J, et al. Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2007;11:46-52.
4. Heaney DC, Sander JW. Antiepileptic drugs: generic versus branded treatments. *Lancet Neurol* 2007;6:465-8.
5. Carpay JA, Aldenkamp AP, Van Donselaar CA. Complaints associated with the use of antiepileptic drugs: results from a community-based study. *Seizure* 2005;14:198-206.