Journal für
Hypertonie
Austrian Journal of Hypertension
Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Bluthochdrucktherapie 2018: Generika oder Originalsubstanzen – Quo vadis? // Modern Antihypertensive therapy: Generics or original substances. Quo vadis?

Grüner P, Pichler M

Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2019; 23 (1), 4-7

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

**Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie**

Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz
P.b.b. 02Z031106M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21 Preis: EUR 10,–

Journal für
Hypertonie

e-Abo kostenlos

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal
Journal für Hypertonie

- ✔ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✔ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✔ ist jederzeit abrufbar
- ✔ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✔ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✔ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✔ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

www.kup.at/hypertonie

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

Bluthochdrucktherapie 2018: Generika oder Originalsubstanzen – Quo vadis?

Exzerpt einer Pro-Contra-Diskussion beim gemeinsamen Kongress der Österreichischen Gesellschaften für Hypertensiologie und Nephrologie, 4. bis 6. Oktober 2018, Dornbirn

P. Grüner[1], M. Pichler[2]

Kurzfassung: Alle heute am Markt befindlichen Antihypertensiva waren nach ihrer Markteinführung „Blockbuster". Die Entwicklung wie auch der „market access" neuer Präparate ist u.a. auch finanziell aufwendig. Während des Patentschutzes kann das investierte Geld exklusiv in Gewinn umgesetzt werden. Nach dem Patentablauf können weitere pharmazeutische Unternehmen in Herstellung und Vertrieb einsteigen; sofern die Arzneimittel auf Kosten der Sozialversicherung erstattet werden, kommen dann die im ASVG geregelten Preisabschläge zur Anwendung.

Originatoren mussten in RCTs ihre Wirksamkeit beweisen. Generika müssen ihre Bioäquivalenz dazu mittels AUC nachweisen. Die Wirksamkeit der Antihypertensiva besteht primär in ihrem blutdrucksenkenden Effekt. Metaanalysen und RCTs wie CONVINCE und INVEST konnten die Äquivalenz in Bezug auf Blutdrucksenkung wie auch andere Endpunkte (Schlaganfall, Herzinsuffizienz, KHK) zeigen. Ebenso versichern AGES, BM und HVB die Sicherheit der Generika.

Ein häufiger Wechsel der Generika senkt die Therapieadhärenz. Davon zu trennen ist die durch den Rückruf von unterschiedlichen Valsartanen hervorgerufene Qualitätsdiskussion von Generika. Trotz der korrekten Meldung über einen abgeänderten Produktionsablauf eines chinesischen Generikaherstellers vergingen 6 Jahre, bis bemerkt wurde, dass dadurch potentiell kanzerogene Substanzen mitsynthetisiert und mitverpackt wurden. Die Problematik liegt also daran, dass aufgestellte Qualitätskriterien nicht ausreichend eingehalten werden. Besonders in Schwellenländern scheint das Bewusstsein für ausreichende Qualitätskontrollen nicht ausreichend entwickelt zu sein.

Andererseits öffnen die rezenten ESH & ESC-Leitlinien Generikaherstellern über antihypertensive Mehrfachkombinationen einen neuen Markt, wie auch die üblicherweise modernere Galenik und Preisvorteile auch aus Patientensicht Generika vorteilhaft machen. Um deren weitere Verwendung gefahrlos sicherzustellen, muss das Qualitätsbewußtsein entsprechend hoch entwickelt sein. Hier zeigt sich ein Ost-West-Gefälle.

Wesentlich ist auch eine Preisdiskussion zu führen. Rezent ist das günstigste Valsartangenerikum so wie der Originator in Irland hergestellt worden und gesundheitlich unbedenklich, während das teuerste aus China kam: Das Motiv ist offensichtlich die Gewinnmaximierung. Auf der anderen Seite muss auch klar festgehalten werden dass ein Preis zu niedrig sein kann, um eben genau diesen Qualitätsanforderungen zu entsprechen. Kostengünstige Verordnungen zu einem Zeitpunkt, an dem die Entwicklung der innovativen Substanz schon wieder hereingewirtschaftet wurde, verschaffen dem Kostenträger Spielraum für andere Innovationen – und hier gilt es in anderen Feldern Medikamentenkosten von bis zu € 15.000,– pro Woche und Patient zu finanzieren.

Schlüsselwörter: Qualitätskontrolle bei der Medikamentenherstellung, Valsartanrückruf, Kostenallokation

Abstract: Modern Antihypertensive therapy: Generics or original substances. Quo vadis? Excerpt of a pro-con discussion at the Annual Meeting of the Austrian Society of Hypertension and the Austrian Society of Nephrology. All present antihypertensive drugs are available as generic formulations, at much lower prizes than their branded predecessors which were blockbusters in their beginnings.

Generic drug manufacturers must demonstrate that their product is bioequivalent to the innovator drug product. Bioequivalency is demonstrated by measuring the drug's plasma concentration vs time curve (AUC) in 24–36 healthy volunteers.

Metaanalysis and large RCT (CONVINCE, INVEST) which evaluated both innovator and generic formulations provide compelling evidence that blood pressure lowering and cardiovascular outcome are similar regardless of drug status.

Patients' adherence to and persistence with therapy may be negatively influenced by switching generic drugs for cost containment purposes.

The discussion about the quality and similarity of generic antihypertensive drugs to brand name drugs has to be differentiated from the recent scandal involving the recall of valsartan medications manufactured in China.The recall was due to an impurity – N-nitrosodimethylamine (NDMA) – which is classified as probable human carcinogen. In 2012 the chinese manufacturer had notified the EMA about a change in its manufacturing processes of valsartan that are believed to have produced NDMA as a side product. However it lasted six years until the impurity was detected! In assessing the situation of manufacturing pharmaceutical companies in Asia the problem is not a lack of regulation but rather a lack of adequate and rigorous control of quality.

The recent ESH/ESC guidelines on hypertension open a new market place for fixed combination antihypertensive pills of generic pharmacy industry. New galenic patterns and better prizes are the advantages of these drugs. In addition to the economic perspective of cost containment with generic drugs produced in Asia great attention has to be drawn by the regulators to a rigorous quality control in the manufacturing process.

Furthermore the ongoing prize dumping of generic antihypertensive drugs without setting of a lower limit has to be critized. It has to be questioned if this kind of lowest prize policy allows an adequate quality in the production process and a reliable patient's safety of the formulation. In Austria recently the lowest prized valsartan was actually manufactured in Ireland (free of NDMA) while the most expensive valsartan product came from China. This may one lead to the assumption that for some drug companies their principle priority is just to maximize their profit. **J Hyperton 2019; 23 (1): 4–7.**

Keywords: quality control in drug production, recall of valsartan, cost allocation

Eingelangt am 15.11. 2018, angenommen am 17.12.2018

Aus der [1]Salzburger Gebietskrankenkasse und dem [2]Ambulatorium Nord, Salzburg

Korrespondenzadressen: Dr. Peter Grüner MBA, Facharzt für Innere Medizin u. Kardiologie, Hochdruckdiplom, Leitender Arzt der SGKK, A-5020 Salzburg, Engelbert-Weiß-Weg 10, E-mail: peter.gruener@sgkk.at

Univ.-Prof. Dr. Max Pichler, Ambulatorium Nord, A-5020 Salzburg, Carl-Zuckmayer-Straße 1, E-mail: prof.pichler@gmail.com

1. Teil: Orginalsubstanzen in der Hochdrucktherapie

M. Pichler

Vor dem Hintergrund des Valsartan-Skandals, den undurchschaubaren Problemen bei der Herstellung von Arzneimitteln in Niedriglohn-Ländern und der nachgewiesenen Verunreinigung mit potentiell kanzerogenen Substanzen tauchte neuerlich die Frage des Stellenwertes von Orginalsubstanzen versus Generika auf [1–8].

In der Hypertensiologie sind alle Substanzgruppen, welche in den Guidelines die Therapie der ersten oder zweiten Wahl darstellen, ehemalige „Blockbuster" (Diuretika, Beta-Blocker, Kalzium-Antagonisten, ACE-Hemmmer und ARBs), die heute nach Ablauf des Patentschutzes für Originalpräparate (durchschnittlich zehn Jahre nach Erstzulassung in der EU) durch Generika ersetzt wurden. Neue Antihypertensiva sind nicht in der „Pipeline". Der Grund dafür liegt u.a. darin, dass bei der Hypertoniebehandlung in erster Linie die Blutdrucksenkung *per se* unabhängig vom Arzneimittel das Hauptziel ist. Heute boomt die Entwicklung neuer Substanzen und damit Biologika in der Onkologie und bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, während Entwicklungen auf dem Herzkreislauf-Sektor auf den 4. Platz zurückgefallen sind.

Originalpräparate, Originatoren oder Referenzarzneimittel sind innovative Arzneimittel, welche in einem langen Entwicklungsprozess unter Einschluss von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) geprüft wurden. Der Zulassungsprozess (EMA/FDA) ist aufwendig und ebenso wie das Marketing kostspielig. Wirksamkeit/Effizienz und Sicherheit sind gut untermauert und so werden diese Substanzen auch als Referenzarzneimittel herangezogen. Während der Phase des Patentschutzes (Monopolstellung) haben Originalpräparate einen hohen Preis, der dann mit Einführung der Generika reduziert bzw. gleichgeschaltet wird.

Generika gibt es seit 100 Jahren, so war 1917 der Patentablauf von Aspirin der Firma Bayer Ausgangspunkt eines Streites. 1984 wurde in den USA mit dem „Waxman-Hatch Act" der Bioäquivalenznachweis (Generikum vs. Referenzarzneimittel) als verpflichtend, aber ausreichend für die Zulassung eingeführt [9].

Mit Auslaufen der Patente der Blockbuster wurde die Herstellung von Generika besonders aktuell und attraktiv, führte zu zahlreichen neuen Firmengründungen und ebenso gründeten Pharmafirmen nunmehr eigene Generikaniederlassungen. Bei den Generika fällt der gewaltige Entwicklungsaufwand im Vergleich zum Originator weg, es sind keine RCTs notwendig, die Herstellung ist günstig und der Marketingaufwand ist gering. Daraus resultiert eine deutliche Preisreduktion der Arzneimittel in Generikaform (laut IMS Health Report > 50 %).

Das beträchtliche Einsparungspotential durch Generika wurde von staatlicher Seite und den Kostenträgern erkannt, die in weiterer Folge andauernden Druck auf die Firmen zum weiteren Preisnachlass in Form von Rabattverträgen bzw. Dumping ausübten und zudem versuchten, das Verschreibungsverhalten der Ärzteschaft mit Forcierung der Generika (sog. ökonomische Verschreibungsweise von Heilmitteln, RöV bzw. in anderen Länder auch die sog. „aut idem-Regelung") zu beeinflussen [10–12]. Dieser Druck der Kostenträger trug wesentlich dazu bei, dass die untereinander konkurrierenden Hersteller umso mehr versuchen mussten, durch Auslagerung der Produktion in Niedriglohnländer wie Indien oder China dem Kostendruck entgegenzusteuern.

Anfangs herrschte nicht nur bei Laien, sondern auch bei Ärzten Skepsis und Ängste, dass die Generika weniger wirksam, von schlechterer Qualität und weniger gut verträglich als Originalarzneimittel seien. Diese Skepsis ließ sich in weiterer Folge wissenschaftlich nicht objektivieren.

Eine wesentliche Frage ist, ob die Wirkung/Effizienz des Generikums gleich wie die des Referenzarzneimittels (Originator) ist. Dazu ist hervorzuheben, dass der Wirkstoff derselbe ist, während Hilfsstoffe (Füllstoffe, Farbe, Emulgatoren) und auch der Herstellungsprozess unterschiedlich sind. Für die Zulassung eines Generikums ist es nötig, dass die Bioäquivalenz des Generikums im Vergleich zum Originator nachgewiesen werden muss (AUC = Fläche unter der Plasma Konzentrations-Zeitkurve) und damit aus Sicht der Arzneimittelbehörden dem neu zugelassenen Generikum die gleiche Wirksamkeit zugesprochen wird [13]. Eine gewisse Ausnahme stellen Arzneimittel mit einer schmalen therapeutischen Breite („Critical dose medication") dar, wie Cyclosporin und Tacrolimus bei Transplantierten, Antiepileptika und bestimmte Psychopharmaka oder Antiarrhythmika [14, 15].

In der Hochdruckbehandlung ist die Effizienz der Blutdrucksenkung und auch der Outcome nach Originatoren bzw. Generika vergleichbar und in Metaanalysen und zum Teil in RCTs (CONVINCE, INVEST) untermauert [16–23]. Antihypertensiva verringern signifikant und in vergleichbarer Weise die Sterblichkeit bei Hochdruckpatienten, bei Schlaganfällen, Herzinsuffizienz oder koronarer Herzerkrankung – unabhängig davon, welcher antihypertensive Wirkstoff eingesetzt wurde und ob es sich um einen Erstanbieter (Originator) oder ein Generikum handelt.

Bezüglich der Compliance/Adhärenz zeigt sich, dass ein häufiger Wechsel von Generikum zu Generikum („nur das Preisgünstigste"), ebenso wie das veränderte Aussehen (Farbe) der Tabletten zu einer Verunsicherung der Patienten und Verschlechterung der Compliance führt (bis zu 50 % Anstieg des Risikos der Non-Compliance) [24–26].

In Broschüren der AGES-Medizinmarktaufsicht, wie des Hauptverbandes der SV und des BM für Gesundheit wird versichert, dass Generika sichere, wirksame und preisgünstige Alternativen zu seit langem im Handel befindlichen Arzneimitteln mit bekannten und ausführlich erprobten Wirkstoffen darstellen [11, 12]. Dem gegenüber zeigen die beunruhigende Entwicklung und Berichterstattung der letzten Monate, dass die Arzneimittelsicherheit nicht durchgehend gewährleistet ist und eine Achillesferse darstellt. Die Verlagerung von Produktion und Herstellung der Wirkstoffe in Billiglohn-Länder (Indien, China) macht den Herstellungsprozess schwer überschaubar und nur schwer kontrollierbar. Auch für Pharmafirmen, welche den Wirkstoff aus jenen Ländern beziehen, sind nicht alle Schritte der Herstellung und Informationen *per se*

einsehbar, die für das Zulassungsverfahren gefordert werden. Auf den Arznei-Packungen ist nicht erkennbar, woher der Wirkstoff kommt.

2018 Valsartan-Rückruf

Die chinesische Firma Zhejiang-Huahai Pharmaceuticals hatte 2012 (!) der Europäischen Aufsichtsbehörde (EDQM) gemäß den rechtlichen Bestimmungen gemeldet, den Wirkstoff Valsartan nach einem geänderten Verfahren zu produzieren und dafür ein gültiges Zertifikat (CEP = Certificate of Suitability) erhalten. Die Experten des EDQM hatten auf Grund der Unterlagen keinen Verdacht geschöpft, eine Verunreinigung auf NDMA(Nitrosodimethylamin) wurde nicht geprüft und erst 2018 entdeckt [1–3]. Chemiker zeigten auf, dass ein wichtiger Schritt in der Valsartan-Synthese optimiert wurde, bei dem es unter Verwendung eines Lösungsmittels (NN-Dimethylformamid-DMF) und Anwesenheit von $NaNO_2$ zu einer NDMA-Bildung kommen kann. Für diesen Syntheseweg hätte die Analytik angepasst werden müssen, da die problematische Verunreinigung auf Grund der bekannten Reaktivitäten der verwendeten Reagenzien vorhersehbar gewesen sei [27–31].

Der Valsartan-Rückruf ist besorgniserregend, weil er zeigt, wie existierende Maßnahmen der Qualitätskontrolle und Arzneimittelsicherheit mitunter nicht funktionieren. Wünschenswert wäre eine Rückverlagerung der Produktion von Arzneimitteln in die EU und damit ein besser überschaubarer und regulierter Herstellungsprozess, sowie auf der Arznei-Packung eine detaillierte Kennzeichnung zur Herkunft, sodass eine besser fundierte individuelle Entscheidung bei der Wahl des Arzneimittels gewährleistet wird.

Zusammenfassung

Original-/Referenzsubstanzen haben einen langen und teuren Entwicklungsweg. Ihre Wirkung, das Nebenwirkungsprofil und die Sicherheit ist über die Entwicklungsjahre und RCTs etabliert und verlässlich.

Generika sind in der Hypertoniebehandlung in ihrer Wirkung vergleichbar zu den Referenzsubstanzen, messbar an der Blutdrucksenkung und nachgewiesen in Metaanalysen wie auch teilweise RCTs.

Wirkstoffe und Zusatzstoffe, welche in Schwellenländern hergestellt werden, stellen ein potentielles Qualitäts-/Sicherheitsrisiko dar. Hier müssen bessere Maßnahmen zur Schließung von Lücken erfolgen, strenge Auflagen auch für Firmen im Ausland erfolgen,welche rigoros kontrolliert werden müssen. Letzendlich wäre eine Rückverlagerung der Wirkstoffherstellung in die EU wahrscheinlich teurer für die Hersteller und Kostenträger, aber auch sicherer für die Patienten.

2. Teil: Generika in der Bluthochdrucktherapie

P. Grüner

Kann man heute noch ohne Generika Bluthochdruck behandeln? Im Spannungsfeld der Rezeptgebühren und Rückerstattungen – sowohl Generika als auch Originatoren befinden sich z. T. schon weit unter der Rezeptgebühr – ist der Patient Schiedsrichter und entscheidet oft für die kostengünstigere und teilbare Alternative. Die von der Sozialversicherung geführte Argumentation – das Einsparungspotential wird für den Einsatz innovativer, aber auch hochpreisiger Medikamente benötigt – trifft für die Hypertonie nicht zu. In diesem Feld ergeben sich wenig Hinweise für Neuigkeiten, sehr wohl aber im Feld der Immunologie und Onkologie. Hier ist aber mit Monatstherapiekosten pro Patient zwischen € 700 und € 7.000 zu rechnen, bei der Enzymersatztherapie sogar bis € 15.000 pro Woche!

Was eindeutig im Medikamenten-Portfolio des engagierten Bluthochdrucktherapeuten fehlt, ist eine bunte Auswahl an medikamentösen Dreifachkombinationen, wie sie auch die aktuellen ESH & ESC-Leitlinien empfehlen. Nach Maßgabe der Patente sind hier der Kreativität findiger Produzenten kaum Grenzen gesetzt, zuletzt wurde auch ein Analogon zur „Polypill“ in die Erstattung aufgenommen.

Warum der transparente Zeitpunkt des Patentablaufs zusammen mit dem Markteintritt der Generika regelmäßig als Naturkatastrophe zelebriert wird, dürfte seine Begründung in der Marketingstrategie der Originatoren haben. Klar ist jedoch eine dafür eindeutige gesetzliche Regelung im ASVG, die für alle gültig ist, die weiterhin erstattet werden wollen. Eine Abweichung davon hat den gleichen Stellenwert wie eine Tempoüberschreitung im Straßenverkehr: Nicht die, die sich an Gesetze halten, sondern die, welche sie verletzen, sind die Strolche! Hier gibt es auch keinen Platz für „Robin Hood“.

Die gesetzlichen Rahmenbedingungen regeln auch die Qualitätskriterien. Im Zusammenhang mit dem rezenten Valsartanskandal, der ja Anlass für diese Gegenüberstellung ist, muss festgehalten werden, dass diese sicherlich ausreichend sind, würden sie auch auf deren Einhaltung hin kontrolliert werden. Was fehlt, ist ein undurchlässiger Prüfplan. Bei Betrachtung der aktuellen Chargenrückrufe stellt man eine hohe Präsenz westlicher Hersteller fest. Berichten der EMA aus 2016 & 2017 ist zu entnehmen, dass das rasche Wachstum des Arzneimittelsektors in China nicht von einer ähnlichen Entwicklung des regulatorischen Rahmens begleitet war und offensichtliche Verunreinigungen ignoriert oder Messausschläge des Spektrometers als „Geisterspitzen“ bewertet wurden. Fernöstliche Hersteller sind seltener bei Chargenrückrufen vertreten, was ein Indikator für deren Qualitätsdenken sein kann.

Die Frage, ob es einen zu hohen Preis für ein Medikament gibt, ist aus der Public Health-Perspektive eindeutig mit „Ja“ zu beantworten. Wenn aber eine Schachtel Schmerztabletten gleich teuer wie ein Liter Treibstoff, ein Liter Milch oder ein halbes Kilo Nudeln ist – die Maßnahmen der Qualitätssicherung, der Ausbildung des Produktions- und Vertriebspersonal verursachen aber unterschiedliche Kosten –, so muss auch die Frage, ob es einen zu niedrigen Preis für ein Medikament gibt, mit einem warnenden „Ja“ beantwortet werden (Quersubventionen verstärken dieses Zerrbild weiter).

Die Bewältigung des Dieselabgasmessungs-Skandals oder der Umgang mit dem Wissen um den Zustand der rezent eingestürzten Autobahnbrücke in Genua lässt uns ignorant dastehen; die Ablehnung von monatlichen statt jährlichen

Trinkwasserbrunnenüberprüfungen schürt hingegen Vorbehalte gegen häufigere Qualitätskontrollen. Letztendlich soll das Bewusstsein, Regeln aufzustellen, ohne diese zu prüfen, hinterfragt werden: Eine weitere Verlagerung der Wirkstoffproduktion in Länder mit weniger entwickeltem Bewusstsein für Qualitätsproduktion und durchlässigen Prüfplänen ist ärztlich abzulehnen. Bei Betrachtung der mit potentiell kanzerogenen Substanzen verunreinigten Valsartangenerika fällt aber auf, dass das preisgünstigste Produkt nitrosaminfrei in Irland hergestellt wurde, die aus China stammenden verunreinigten Produkte aber teilweise erheblich teurer waren (Erhebungstag 20.8.2018): Das potentielle Einsparungspotential des Konsumenten wird durch das Bestreben des Herstellers zur Gewinnmaximierung konterkariert.

Relevanz für die Praxis

Der jüngste Valsartanrückruf hat für viel Verunsicherung in Ordinationen und Apotheken gesorgt und eine Diskussion über die Qualitätskontrolle der Medikamente und hier besonders der Generikaproduktion und Qualitätskontrolle in Schwellenländern ausgelöst.

Interessenkonflikt

Dr. Peter Grüner, MBA, unterliegt dem Code of Conduct der SGKK, dem des HVB der Sozialversicherung wie auch dem der SÄK und hat keinerlei Interessenkonflikt.
Prof. Dr. Max Pichler gibt an, keinen Interessenkonflikt zu haben.

Literatur:

1. EMA Reviewing medicines containing valsartan from Zhejiang Huahai following detection of an impurity. 5.7.2018 . (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referalls/angiotensin-ii-receptor-antagonists-sartans-containing-tetrazole-group.).

2. EMA/526031/2018 Update on review of recalled valsartan medicines. Preliminary assessment of possible risk to patients (2.8.2018).

3. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG): Rückruf von Arzneimitteln mit Wirkstoff Valsartan vom chinesischen Hersteller Zhejiang Huahai Pharmaceutical. Sicherheitsinformation erstellt am 5.7.2018.

4. https://www.basg.gv.at/news-center/news/news-detail/article/valsartan-1250/

5. https://www.basg.gv.at/news-center/news/news-detail/article/rueckruf-von-arzneimittel-mit-wirkstoff-valsartan-vom-chinesischen-hersteller-zhejiang-huahai-pharma/

6. FDA now says potential carcinogen may have been in recalled Valsartan Medicines for years. https://www.medscape.com/viewarticle/899361 (13.07.2018)

7. Spiegel Online 2018. Valsartan-Skandal. Hunderttausende betroffene Patienten, viele offene Fragen https://www.spiegel.de/gesundheit/diagnose/valsartan-skandal-viel-fragen-um-verunreinigung (15.08.2018).

8. Schimm M. Arzneimittelmarkt immer anfälliger für Fehler und Betrug. Süddeutsche Zeitung, 13.08.2018. https://www.suedeutsche.de/gesundheit/medikamente-importe-arzneimittelmarkt-immer-anfälliger-fuer-fehler-und betrug-1.4090522

9. Frank RG. The ongoing regulation of generic drugs. N Engl J Med 2007; 357: 1993–6.

10. Generika: Hohe Versorgungsqualität zum halben Preis: https://gesund.co.at/generika-kostenbremse-11975 (zugegriffen 19.08.2018).

11. Generika: Wissenschaft oder Werbung – was wirkt wirklich? Soziale Sicherheit 2012: 203–6.

12. Generika. State of the Art. Hrsg.: Bundesministerium für Gesundheit, Österreichische Ärztekammer, Österreichischer Generikaverband.

13. Tschabitzer D, Platzer P, Baumgärtel C, Müller M. Generika: Qualität, Wirksamkeit, Sicherheit und Austauschbarkeit. Wien Klin Wochenschr 2008; 120: 63–9.

14. Feucht M, Fruwürth G, Geretsegger Ch, et al. Generika und Originalpräparate in der Psychiatrie. Konsensus Statement-State of the Art 2008. Clinicum Neuropsy 2008; 11: 1–11.

15. Rüegg S, Seek M, Meyer K, Krämer K. Einsatz von Antiepileptika-Generika in der Psychiatrie. Schweiz Ärztezeitung 2011; 92: 1909–12.

16. Black HR, Elliot J, Grandits G, et al. for the CONVINCE Research Group. Principle results of the Controlled ONset Verapamil INvestigation of cardiovascular endpoints (CONVINCE) trial. JAMA 2003; 289: 2073–82.

17. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs. a non calcium antagonist hypertension treatment startegy for patients with coronary artery disease: the International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST). JAMA 2003; 290: 2805–16.

18. Cummings DM, Letter AJ, Howard G et al . Generic medications and blood pressure control in diabetic hypertensive subjects: Results from the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. Diabetes Care 2013; 36: 591–7.

19. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL et al. Clinical equivalence of generic and brand name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2008; 300: 2514.

20. Johnston A, Stafylas P, Stergiou GS. Effectiveness, safety and cost of drug substitution in hypertension. Br J Clin Pharmacol 2010; 70: 320–34.

21. Lichanda Bora, Luo M, Wang H et al. A comparative evaluation of the quality of ten generic telmisartan tablets with the brand. Afr J Pharmacol 2013;7: 2043–53.

22. Cooper-DeHoff Rhonda M, Elliot WJ. Generic drugs for hypertension: Are they really equivalent? Curr Hypertens Rep 2013; 15: 340–5.

23. Corrao G, Sorrana D, Merlino L, Mancia G. Similarity between generic and brand-name antihypertensive drugs for primary prevention of cardiovascular disease: evidence from a large population study. Eur J Clin Invest 2014; 44: 933–9.

24. Fenton WS, Blyler CR, Heinssen RK. Determinants of medication compliance in schizophrenia : empirical and clinical findings. Schizophren Bull 1997; 23: 637–51.

25. Kesselheim AS, Misono AS, Shrank WH, et al Variation in pill appearance of antiepiletic drugs and the risk of non-adherence. JAMA Intern Med 2013; 173: 202–8.

26. Yiannakopoulou E, Papadopulos JS, Cokkinos DV et al. Adherence to antihypertensive treatment . a critical factor for blood pressure control. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2005; 12: 234–9.

27. Holzgrabe U, Buschmann H. NDMA in Valsartan. Eine Spurensuche. DAZ 2018;29: 22–6.

28. Blasius H. Das Valsartan –CEP. Ein Blick hinter die Kulissen der Wirkstoff-Kontrolle. DAZ 2018; 31: 20–3.

29. Sucker-Sket K. Verunreinigtes Valsartan und die Rolle der Behörden. DAZ 2018; 34: 16–8.

30. Grunert D. Der Fall Valsartan zeigt die Achillesferse der Branche auf. DAZ 2018; 115: 1477–8.

31. Pottegard A, Kristensen KB, Ernst MT, et al. Use of N-nitrosodimethylamine (NDMA) contaminated valsartan products and risk of cancer: Danish nationwide cohort study. BMJ 2018; 362: k3851 (doi:10.1136/bmj.k3851).

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere

zeitschriftenübergreifende Datenbank

☑ **Bilddatenbank** ☑ **Artikeldatenbank** ☑ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**