

Psychopharmaka-Verordnungen: Ergebnisse und Kommentare zum Arzneiverordnungsreport 2003¹

Jürgen Fritze, Pulheim²

Der jährlich erscheinende Arzneiverordnungsreport gibt auch in diesem Jahr wichtige und spannende Informationen über das Ordnungsverhalten der niedergelassenen Ärzteschaft, jetzt erstmals über die 3000 meistverordneten Präparate, das sind 94% aller Verordnungen. Die Ausgaben der GKV für Arzneimittel sind 2002 gegen 2001 um 6,7% auf 22,7 Mrd. € (17% der GKV-Ausgaben und damit weitgehend den Ausgaben für ärztliche Behandlung entsprechend) gestiegen. Dazu tragen die Psychopharmaka (denen hier – abweichend vom Report – nicht nur Neuroleptika, Lithium, Antidepressiva und Anxiolytika zugeordnet werden, sondern auch Hypnotika und Antidementiva) 1,7 Mrd. € (7,3%) bei. Das Einsparpotential, das durch verstärkte Bevorzugung von Generika, Verzicht auf die Verordnung von sog. Analogpräparaten ("me-too-Präparate") und Verzicht auf "umstrittene" Arzneimittel, schätzt der Report diesmal auf 4,1 Mrd. Euro, also fast 18% der Ausgaben für die ambulante Arzneimitteltherapie zu Lasten der GKV.

Neue Neuropsychopharmaka

Unter den 28 im Jahre 2002 neu zugelassenen Wirkstoffen („Fricke Liste“) finden sich drei Neuropsychopharmaka: Eletriptan (Relpax®), Frovatriptan (Allegro®) und Ziprasidon (Zeldox®).

Eletriptan ist das sechste Pharmakon aus der Gruppe der Triptane (Serotonin-1B/1D-Agonisten) zur Behandlung des akuten Migräneanfalls. Eletriptan wird im Report der Bewertungsgruppe C ("Analogpräparat mit keinen oder nur marginalen Unterschieden zu bereits eingeführten Präparaten") zugeordnet und dennoch als therapeutische Alternative empfohlen (!), da es dank längerer Halbwertszeit (4-5 h) nach 24 h höhere Erfolgsraten bei gegenüber Konkurrenten günstigen Kosten erziele. Auch Frovatriptan, das siebten Triptan, wird im Report der Bewertungsgruppe C zugeordnet und dennoch als therapeutische Alternative empfohlen (!), i.w. weil es im Vergleich zu anderen Triptanen zu deutlich geringerem Preis angeboten wird. Mit diesen - willkommenen - Empfehlungen stellt der Arzneiverordnungsreport sein scheinbar so einfaches Konzept der Analogpräparate, die immer wieder als verzichtbar deklariert werden und auf die der Verordner verzichten solle (um 1,5 Mrd. € einzusparen), selbst in Frage.

Das atypische Neuroleptikum Ziprasidon ordnet der Report der Bewertungsgruppe C zu und deklariert es als therapeutisch nicht empfehlenswert, weil keine therapeutischen Vorteile zu erkennen seien. Tatsächlich verlängert Ziprasidon das QT-Interval bei aber vergleichbarer extrapyramidal-motorischer Verträglichkeit wie z.B. Olanzapin. Mit suggestiver Absicht der Abschreckung werden die Inzidenzen plötzlicher Todesfälle angegeben; diese Inzidenzen bedürfen sorgfältiger Analysen, auf die der Report verzichtet. Die Zulassungsbehörden haben sie analysiert – und Ziprasidon mit der Zulassung ein ausgewogenes Nutzen-Risiko-Verhältnis attestiert. Zweifellos sind die Kontraindikationen (u.a. Interaktionen) und entsprechende Kontrolluntersuchungen zu beachten.

Qualität der Versorgung und Einsparpotentiale

¹Schwabe U, Paffrath D (Hrsg): Arzneiverordnungsreport 2003. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg 2004, ISBN 3-540-40188-3

² Psychoneuro 30 (2004) 280-284, Nervenarzt 75 (2004) 611-615

Die Qualität der Versorgung ist im Verordnungsreport 2003 – im Gegensatz zum Vorjahr - kein explizites Thema. Immer noch wenig pharmakologisch und sehr ökonomisch motiviert sind die Vorschläge zur Substitution im Bereich der sog. Analogpräparate bei den Antidepressiva. Unverändert können die Substitutionsvorschläge auch lebensbedrohliche Folgen zeitigen: Citalopram und Sertralin durch Fluoxetin substituieren zu wollen, ignoriert das dem Fluoxetin eigene Interaktionspotential. Warum innerhalb der Gruppe der selektiv-serotonergen Antidepressiva (SSRI) - wenn man schon substituieren soll - Fluoxetin dem Fluvoxamin vorgezogen werden soll, nur weil Fluvoxamin nicht zu den 3000 verordnungshäufigsten Präparaten gehört, will nicht recht einleuchten. Immerhin wird auch Citalopram, das günstige pharmakokinetische Eigenschaften einschließlich eines geringen pharmakokinetischen Aktionspotentials aufweist, als Substituent anderer SSRI diskutiert (und voraussichtlich im Report 2004 vorgeschlagen, nachdem inzwischen zahlreiche Generika verfügbar sind). Die gegenüber dem Vorjahr unveränderte Empfehlung, innerhalb der Gruppe der trizyklischen Antidepressiva Opipramol und Nortriptylin durch Amitriptylin zu substituieren, kann z.B. Stürze mit Schenkelhalsfrakturen und Verkehrsunfälle nach sich ziehen. International ist die am häufigsten eingesetzte Referenzsubstanz nicht – wie der Report suggeriert – Amitriptylin, sondern Imipramin. Die Übersichtsarbeit von Barbui & Hotopf (2001) zitiert der Report suggestiv unvollständig mit der Behauptung, Amitriptylin sei wirksamer als andere trizyklische Antidepressiva: Die „number needed to benefit“ (NNTB) lag dabei bei 42 (im Vergleich zu ca. 5 gegenüber Placebo), kann also kaum klinisch relevant sein.

Noch 2002 hatte der Arzneiverordnungsreport anerkannt, daß nur 22% der Kranken mit leichter bis mittelschwerer Demenz mit Cholinesterasehemmern oder dem Glutamat-Antagonisten Memantin behandelt werden, wobei die Behandlung der übrigen fast 80% mit Nootropika als Fehlversorgung bezeichnet wurde. Die notwendigen Mehrkosten einer Substitution durch Cholinesterasehemmer oder Memantin wurden mit 160 Mio. Euro beziffert. Damit ging der Arzneiverordnungsreport 2002 implizit davon aus, daß alle Alzheimer-Patienten mit diesen Arzneimitteln behandelt werden sollten. Der Arzneiverordnungsreport 2003 distanziert sich hiervon krass, indem nun „Cholinesterasehemmer im Einzelfall zur symptomatischen Progressionsverzögerung in Betracht gezogen werden können, wenn die entsprechenden diagnostischen Voraussetzungen erfüllt sind“. Gibt es Krankheiten, gegen die man ohne Diagnose ein Medikament verordnen kann? Bedeutsamer: Die „Kehrtwende“ knüpft wieder an der traditionellen Argumentation der fraglichen klinischen Relevanz der Nootropika im historischen Sinne an. Auch für diese wäre sie nur dann gültig, wenn modernen methodischen Anforderungen genügende Studien vorlägen. Die neuen Studien zu Memantin ignoriert der Report an dieser Stelle vollkommen. Fast unlauter ist die suggestive Generalisierung von Donepezil auf die beiden anderen Cholinesterasehemmer (Rivastigmin und Galantamin) und die Placebo-kontrollierte Einjahresstudie von Winblad et al. (2001) wird unvollständig zitiert, indem nur das marginale Verfehlen der Signifikanz ($p=0,054$) eines Outcome-Maßes (Globalbeurteilung mit der Gottfries-Brane-Stehen-Scale) genannt wird, nicht aber die signifikante Placebo-Überlegenheit bei den anderen Maßen (Mini-Mental State Examination: $p<0,02$) und Progressive Deterioration Scale: $p<0,05$).

Generika

Inzwischen haben Generika im Gesamtmarkt einen Verordnungsanteil von 52,2%, wobei der Umsatzanteil (29,9%) seit 1995 leicht rückläufig ist. Im generikafähigen Markt ist der Verordnungsanteil der Generika weiter auf inzwischen 75,3% und einen Umsatzanteil von 68,3% gestiegen. Wie hoch der Generika-Anteil im Generika-fähigen Antidepressiva- und Neuroleptika-Markt ist, läßt sich dem Arzneiverordnungsreport leider nicht direkt

entnehmen, da nur über die umsatzstärksten Fertigarzneimittel berichtet wird. Immerhin liegt - soweit aus den Daten ableitbar - der Anteil generisch verordneten Amitriptylins bei rund 66% (2001: 62%) der Verordnungen (DDD) bzw. 62% (2001: 56%) der Umsätze, für Doxepin bei 74% (2001: 74%) bzw. 65,6% (2001: 65%), für Trimipramin 46% bzw. 40%, für Amitriptylinoxid 50,4% bzw. 46,4%, für Clomipramin 15% bzw. 13%, für Maprotilin 51% bzw. 48%, für Fluoxetin 77% bzw. 66%, für Paroxetin 57% bzw. 52%. Bei den Neuroleptika erfolgen rund 60% (2002: 57%) der Perazin-Verordnungen (DDD) bzw. 56% der Umsätze generisch, für Levomepromazin rund 57% (2001: 54%) bzw. 54%, für Melperon 78% bzw. 73%, für Sulpirid 85% bzw. 82%, für Haloperidol rund 41% (2001: 43%) bzw. 31%, für Clozapin 61% bzw. 54% der Umsätze.

Verordnungsspektren

Antidepressiva

Die Anzahl verordneter Tagesdosen (DDD) von Antidepressiva (DDD +12%) ist bei allgemein nur geringer (+0,2%) Zunahme der Verordnungen weiter gestiegen (Abb. 1), was auf einen weiteren Rückgang der Unterbehandlung depressiv Kranker hinweist. Die Umsatzsteigerung (+13%) ist überproportional im Vergleich zur generellen Umsatzsteigerung (Abb. 1), was einem vermehrten Einsatz der modernen Antidepressiva entspricht (Abb. 2).

Die modernen Antidepressiva haben inzwischen einen Anteil von ca. 37% (2001: 32%) der gesamten (einschließlich niedrig dosierter Neuroleptika und Johanniskraut-Extrakte) Antidepressiva-Verordnungen (DDD; Abb. 2) und ca. 60% (2001: 56%) am Umsatz (Abb. 3). Der Anteil der verordneten Tagesdosen (DDD) moderner Antidepressiva an den chemisch definierten Antidepressiva im engeren Sinne liegt bei 46% (2001: 42%), der Anteil ihres Umsatzes bei 68% (2001: 65%). Wie anderenorts (Fritze J: Neurotransmitter 12/2 (2001) 30-31) beschrieben, wäre nach medizinischen Kriterien zu erwarten, daß der Verordnungsanteil der modernen Antidepressiva an den Antidepressiva-Gesamtverordnungen bei annähernd 50% läge.

Nach Jahren der Gleichsetzung von Venlafaxin mit den selektiv-serotonergen Antidepressiva (SSRI) hat der Report nun anerkannt, dass Venlafaxin sowohl pharmakodynamisch als auch klinisch (Fritze J, Schneider B, Weber B: Psychoneuro 29 (2003) 240-244) der distinkten Gruppe der selektiv-serotonerg-noradrenergen Antidepressiva (SNRI) zugehört. Venlafaxin hemmt dosisabhängig nicht nur die synaptische Wiederaufnahme von Serotonin, sondern auch die von Noradrenalin. Dieser duale Effekt ist klinisch relevant, indem er die höhere Rate vollständiger Remissionen unter mittleren bis hohen Dosen von Venlafaxin im Vergleich zu SSRI sowie einen möglicherweise früheren Wirkungseintritt erklärt. Entsprechend führt das anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikationssystem (ATC-System) der Weltgesundheitsorganisation Venlafaxin in einer gesonderten Gruppe (ATC-N06AX) neben den SSRI (ATC-N06A). Deshalb präsentiert auch diese Analyse des Arzneiverordnungsreports seit Jahren die Daten zu Venlafaxin gesondert.

Neuroleptika

Die Verordnung von Neuroleptika ist weitgehend stabil geblieben. Die Definition von DDD ist für Neuroleptika besonders schwierig und variiert von Jahr zu Jahr, so daß die nominale Zunahme von +2,2% nicht sicher interpretiert werden kann. Die erneute Umsatzsteigerung (+19%, 2001: +22%) ist überproportional im Vergleich zur generellen Umsatzsteigerung (Abb. 1), was einem vermehrten Einsatz der modernen, nebenwirkungsärmeren (und teureren) atypischen Neuroleptika entspricht.

Die atypischen Neuroleptika (Abb. 4) im engeren Sinne haben mit einem Anteil von 26% gegenüber 2001 bei den verordneten Tagesdosen um knapp 3%-Punkte gewonnen (ca. 70% des Umsatzes (2001: 64%, Abb. 5). Die atypischen Neuroleptika setzen sich also trotz Budgetdrucks und der damit verbundenen persönlichen Risiken für den Arzt weiter durch. Wie anderenorts (Neurotransmitter 12/1 (2001) 40-43) beschrieben, wäre nach medizinischen Kriterien zu erwarten, daß der Anteil der verordneten Tagesdosen der atypischen Antipsychotika an den Neuroleptika-Gesamtverordnungen bei annähernd 25% läge. Damit hat der Anteil im Jahr 2002 den Schätzwert erreicht. Diese Schätzung ging davon aus, dass Patienten, die mit konventionellen Neuroleptika gut eingestellt sind, nicht auf atypische Neuroleptika umgestellt werden.

Welche Ziele der Report mit der Behauptung verfolgt, „viele psychiatrische Meinungsbildner“ unterstellten den atypischen Neuroleptika fälschlich eine therapeutische Überlegenheit und Kosteneffektivität, soll der Phantasie des Lesers überlassen bleiben. Woher wissen die Autoren, dass es viele sind? Was ist viel? Entscheidend für die Indikation sind die Verträglichkeitsvorteile. Kosteneffektivität kann – solange im deutschen Gesundheitswesen nicht explizit rationiert wird – nur bei vergleichbarer Verträglichkeit (und Wirksamkeit) für die Differentialindikation entscheidend werden. Tatsächlich wurde in zahlreichen Vergleichsstudien die Dosis des konventionellen Neuroleptikums (in der Regel Haloperidol) zu hoch gewählt. Das ist aber nicht als Beweis zu werten, bei nur hinreichend geringer Haloperidol-Dosis wäre die extrapyramidalmotorische Verträglichkeit identisch. Abgesehen davon kann auch der Arzneiverordnungsreport nicht in Zweifel ziehen, dass die Dosis-Wirkungs-Kurve bei atypischen Neuroleptika einen deutlich größeren Abstand von der Dosis-Nebenwirkungs-Kurve hat als bei konventionellen Neuroleptika. Dadurch ist es mit atypischen Neuroleptika zumindest deutlich einfacher, extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen zu vermeiden. Die vom Report angeführte Meta-Analyse von Leucht et al. (2003) hilft nicht weiter, denn man wird den Kranken kaum die autonomen Nebenwirkungen der niedrig-potenten Neuroleptika unter den dann notwendigen hohen Dosen zumuten wollen. Abgesehen davon ist die ebenfalls vom Report angeführte Meta-Analyse von Geddes et al. (2000) kritisiert worden, nur die gesamten Abbruchraten und nicht getrennt nach Abbrüchen wegen Unverträglichkeit bzw. mangelnder Wirksamkeit analysiert zu haben. Davis et al. (2003) analysierten 124 RCTs (n=18272), in denen moderne, atypische Neuroleptika der zweiten Generation mit typischen der ersten Generation verglichen wurden, sowie weitere 18 Studien (n=2748) zu atypischen Neuroleptika. Dabei waren unabhängig von der Dosis Clozapin, Amisulprid, Risperidon und Olanzapin signifikant wirksamer als die konventionellen Neuroleptika (Abb. 4.4.24). Die Verträglichkeit war ebenfalls besser.

Antidementiva/Nootropika

Trotz seit Jahren und weiter rückläufiger Verordnungen (-9%; Abb. 1) sind die Umsätze (Abb. 1) der Antidementiva (+3%) gestiegen (erstmalig 2001). Die Cholinesterasehemmer haben bei der Alzheimer-Demenz die Kranken dennoch unverändert nicht sachgerecht erreicht: Donepezil, Rivastigmin und Galantamin (im Jahr 2001 zugelassen) hatten im Jahre 2002 einen Anteil von nur 6,5% (2001: 4,2%) an den Verordnungen (DDD; Abb. 6), aber immerhin von 28,6% (2001: 20,2%) am Umsatz (Abb. 7). Memantin - dem im Jahr 2002 formal die europäische Zulassung für mittelschwere bis schwere Demenz vom Alzheimer-Typ erteilt wurde, verzeichnet einen Anteil von 6,9% an den Tagesdosen und 20% an den Umsätzen. Geht man – mit einer konservativen Schätzung - davon aus, dass mit einer Punktprävalenz von 7% bei den über 65-Jährigen in Deutschland rund 900000 gesetzlich versicherte Demenzkranke, davon 540000 mit Demenz vom Alzheimer-Typ, leben und ignoriert die differentiellen Zulassungen bezüglich des Schweregrades, so decken die Cholinesterasehemmer und Memantin nominal rund 14% des Bedarfs.

Ginkgo-biloba-Extrakte dominieren unverändert mit 53% der Tagesdosen und 34% der Umsätze dieses Indikationsgebietes (Abb. 6 & 7). Nach der entsprechenden Entscheidung des sog. Gemeinsamen Bundesausschusses gehört Ginkgo-biloba in der Indikation Demenz zu den Ausnahmen von rezeptfrei verkäuflichen Arzneimitteln, die dennoch weiterhin zu Lasten der GKV verordnet werden dürfen. Postuliert man, auch die Nootropika wie Ginkgo biloba seien therapeutisch hinreichend wirksam, so würden vom gesamten Verordnungsvolumen rund 60% der Demenzkranken erreicht. Allerdings gehen andere Schätzungen von derzeit bis zu 1,5 Mio. Demenzkranken aus, so dass der Anteil der therapeutisch erreichten Kranken deutlich niedriger liegen kann.

Entwöhnungsmittel

Seit Jahren schließen die Arzneimittelrichtlinien (AMR) des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen nach § 92 SGB V die Verordnung von Mitteln zur Raucherentwöhnung (Bupropion (Zyban®); Nikotin) zu Lasten der GKV aus, weshalb der Arzneiverordnungsreport hierzu keine Daten enthält. Diesen Ausschluß hat das GKV-Modernisierungsgesetz (§ 34 SGB V) seit dem 01.01.2004 unmittelbar gesetzlich verankert. Das ist angesichts der Bedeutung des Rauchens als Risikofaktor für die führenden Todesursachen (u.a. Herzinfarkt und Malignome) medizinisch fragwürdig. Das ist aber auch angesichts des Bekenntnisses der Bundesregierung, ein rauchfreies (Raucher-freies) Land zu realisieren, wenig plausibel: Unter anderem die Nikotinabstinenz wurde explizit zu einem Gesundheitsziel (siehe www.gesundheitsziele.de) deklariert. Der Ausschluß erscheint schließlich auch unlogisch angesichts der – zu begrüßenden – Verordnungsfähigkeit von Mitteln zur Unterstützung der Alkoholentwöhnung (Acamprosat (Campral®)).

Acamprosat wird in Anlage 4 der AMR ausdrücklich als verordnungsfähig genannt, wobei "zur Vermeidung eines nicht sachgerechten Einsatzes auf die bestimmungsgemäße Anwendung von Acamprosat ausschließlich als Zusatztherapeutikum im Rahmen einer psychosozial betreuten Abstinenzbehandlung" hingewiesen wird. Die Verordnungen von Acamprosat sind seit Jahren und auch 2002 rückläufig. Das Verordnungsvolumen kann nur einen minimalen Bruchteil der Alkoholkranken adäquat versorgen. Acamprosat ist grundsätzlich über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr zu verordnen. Geht man mit der Deutschen Hauptstelle gegen die Suchtgefahren (DHS) von 1,6 Mio. Alkoholkranken in Deutschland aus, so reicht das Verordnungsvolumen gerade aus, um nominal weniger als 0,5% der Kranken zu behandeln. Diese theoretische Bedarfsdeckung von unter 0,5% ist wohl zu pessimistisch, indem vermutlich 80% der Alkoholkranken für diese Therapie nicht erreichbar sind. Unter dieser Prämisse wäre der Bedarf aber immer noch zu weniger als 3% gedeckt.

Dieser Unterversorgung leistet der Arzneiverordnungsreport erneut durch negative Suggestionen Vorschub: Von den 17 publizierten, doppel-blinden, Placebo-kontrollierten Studien mit insgesamt über 4500 Patienten zitiert der Arzneiverordnungsreport nur drei, von denen eine keine Überlegenheit gegenüber Placebo nachweisen konnte. Tatsächlich aber war Acamprosat in 15 der 17 Studien dem Placebo signifikant überlegen, mit einer Effektstärke von rund 50%. Die negative englische (Chick et al. 2000) Studie erklärt sich vermutlich daraus, daß hier die Kranken nicht unmittelbar nach Entgiftung, sondern erst 8 Wochen später rekrutiert wurden. Die deutsche Studie untersuchte auch ein Jahr nach Ende der Behandlung: Die Abstinenzrate war nach einem Jahr bei den zuvor mit Acamprosat behandelten Kranken mit 40% immer noch signifikant höher als bei den mit Placebo (17%) behandelten.

Psychostimulantien

In den letzten 10 Jahren hat sich die Verordnung von Methylphenidat verdreißigfacht (Abb. 9). Angesichts der öffentlichen Kritik auch durch (neu berufene) Mitglieder des Sachverständigenrates für das Gesundheitswesen ist beachtlich, dass der Report diese Zunahme dem Abbau der Unterversorgung von Patienten mit Aufmerksamkeits-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) zuschreibt. Der Report zitiert die Verordnungsanalyse der AOK-Hessen, aus der sich – zumindest statistisch - keine Hinweise auf Fehlverordnung ergaben. Dennoch wäre eine systematische, regelmäßige, bundesweite Berichterstattung wünschenswert, auch um der Verunsicherung der Patienten, da es sich weit überwiegend um Kinder handelt auch der Eltern, vorzubeugen.

Unverändert ein großes Problem stellen die – widersprüchlichen – Entscheidungen der Sozialgerichte zur Verordnung von Methylphenidat an Erwachsene im Gefolge des Urteils des Bundessozialgerichts (BSG) zum Off-Label-Use dar. Den Daten des Reports fehlt der Personenbezug, weshalb zur Häufigkeit der Verordnung an Erwachsene keine Aussage möglich ist. Gemäß der Daten der AOK-Hessen ist diese vernachlässigbar gering, also angesichts der Häufigkeit (>20%) des Persistierens der ADHS ins Erwachsenenalter ein Hinweis auf Unterversorgung. Anderenorts (Fritze & Schmauß: Psychoneuro 29 (2003) 302-304) ist detailliert dargelegt worden, dass die Verordnung von Methylphenidat an Erwachsene keinen Off-Label-Use darstellt, wenn man die Logik des BSG zugrunde legt. Da es hier auch um Ausgaben der GKV geht, verwundert nicht, dass dieser Argumentation nicht generell gefolgt wird. Mit dem GKV-Modernisierungsgesetz ist das zuständige Expertengremium beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gesetzlich verankert worden. Nachdem sich das Gremium bisher ausschließlich der Onkologie gewidmet hat (ohne einen expliziten Fahrplan veröffentlicht zu haben), soll es sich dem Vernehmen nach nun auch mit den Psychopharmaka befassen wollen, also auch mit dem Methylphenidat.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Jürgen Fritze
Asterweg 65
50259 Pulheim

Abbildung 1

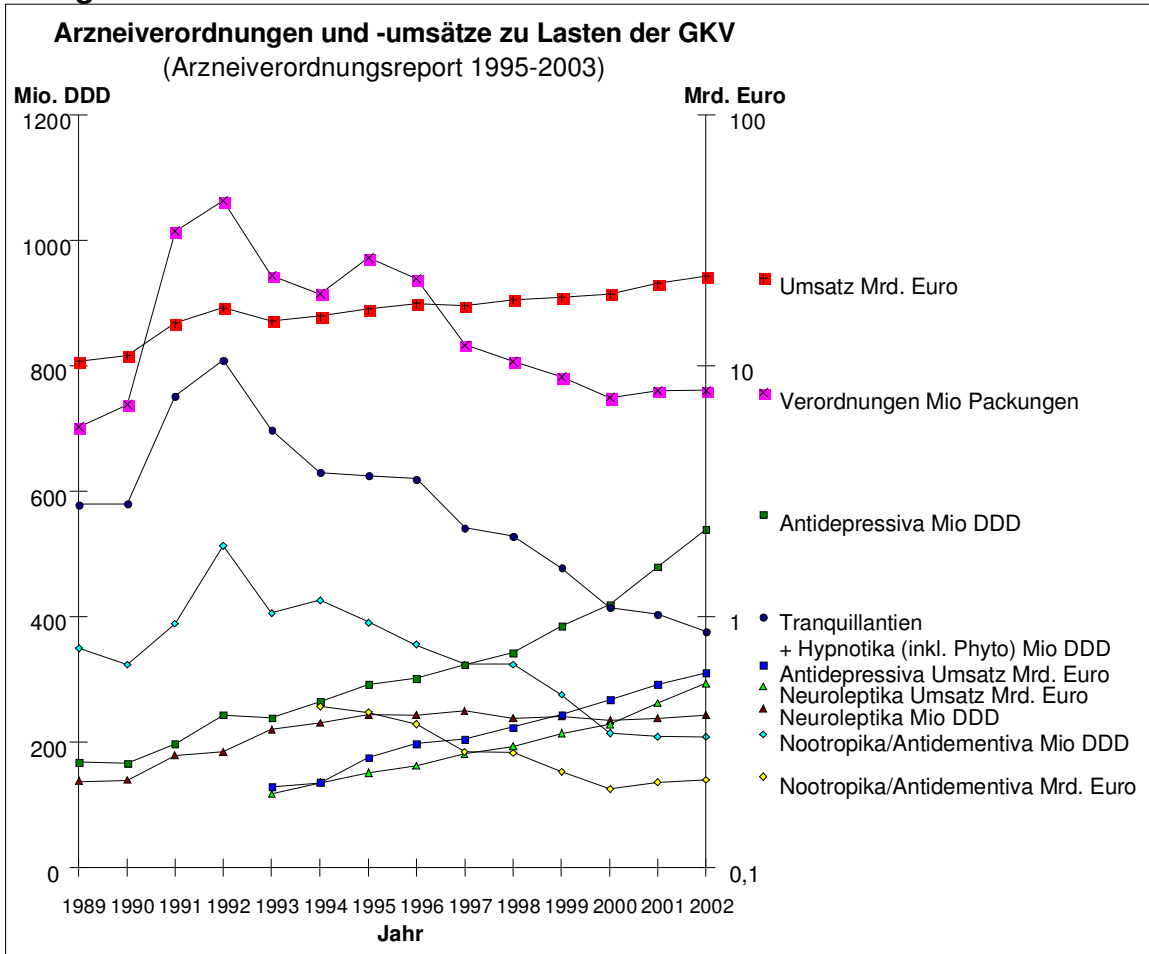


Abbildung 2

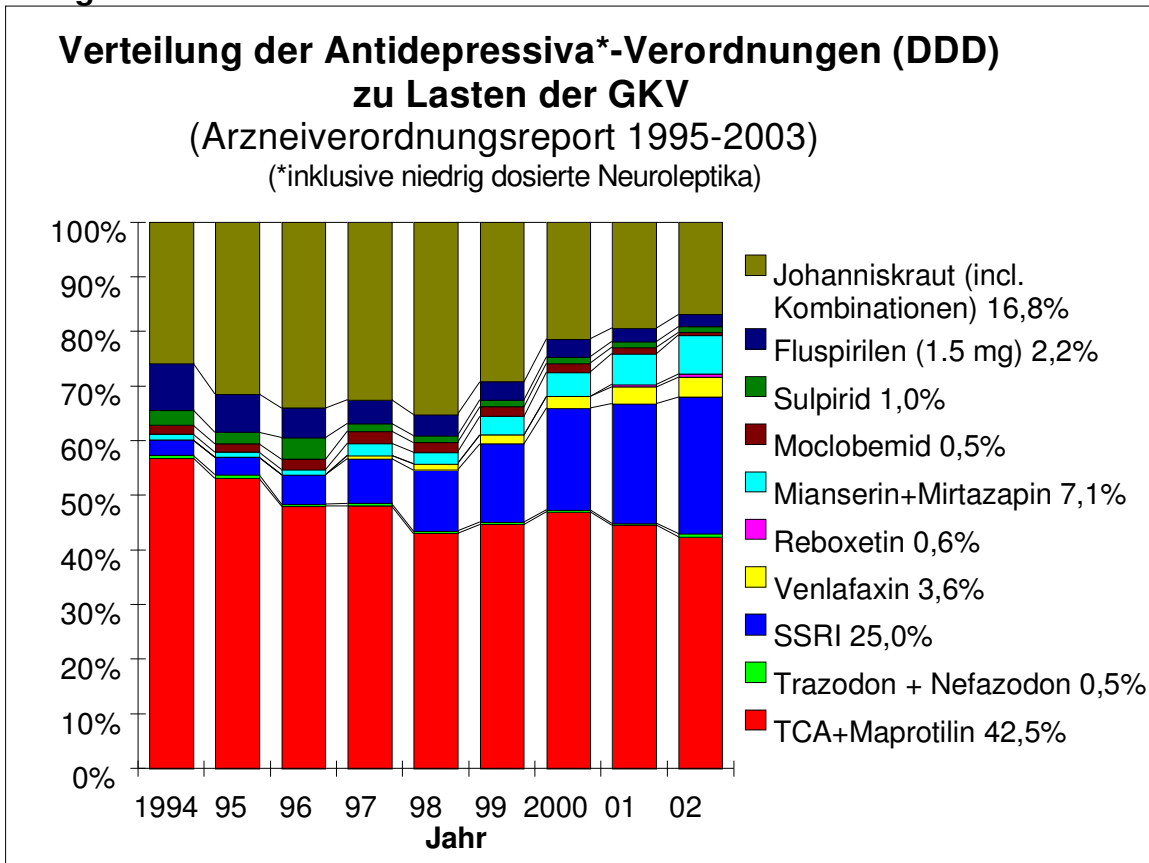


Abbildung 3

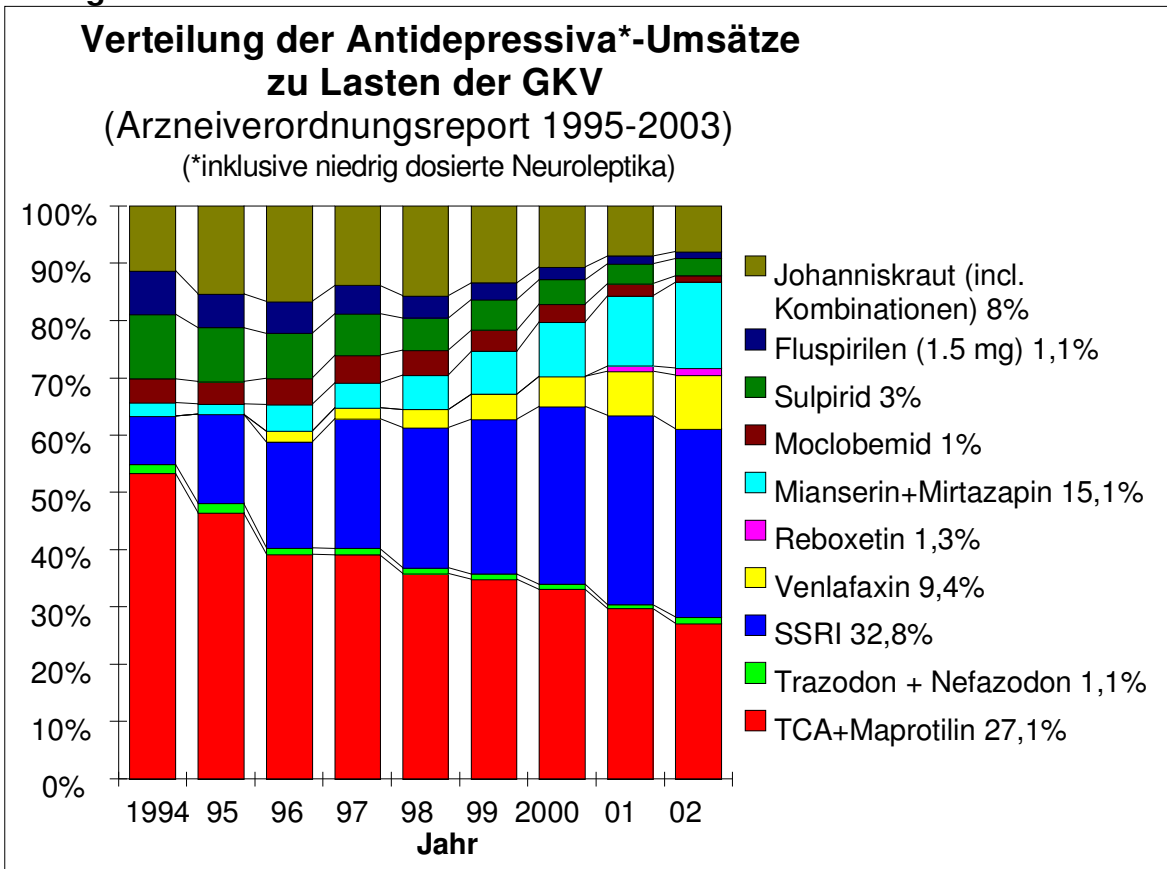


Abbildung 4

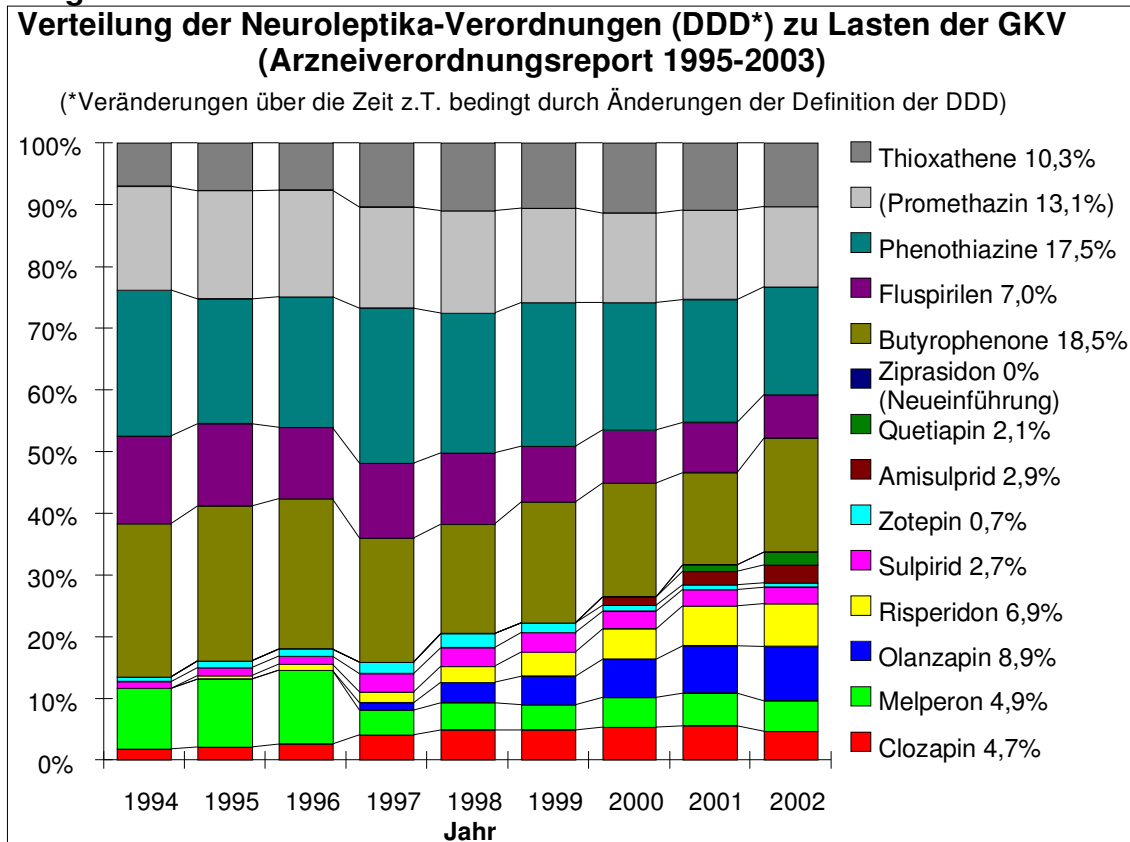


Abbildung 5

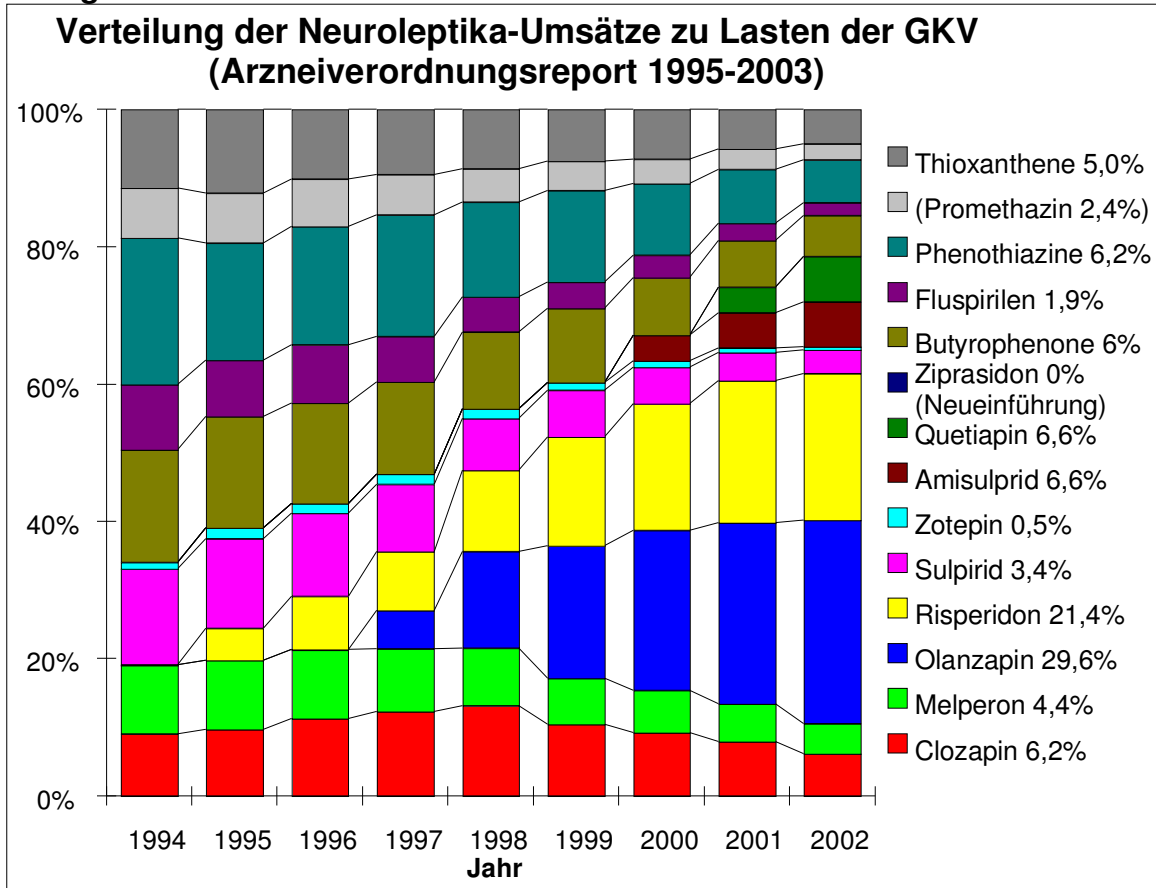


Abbildung 6

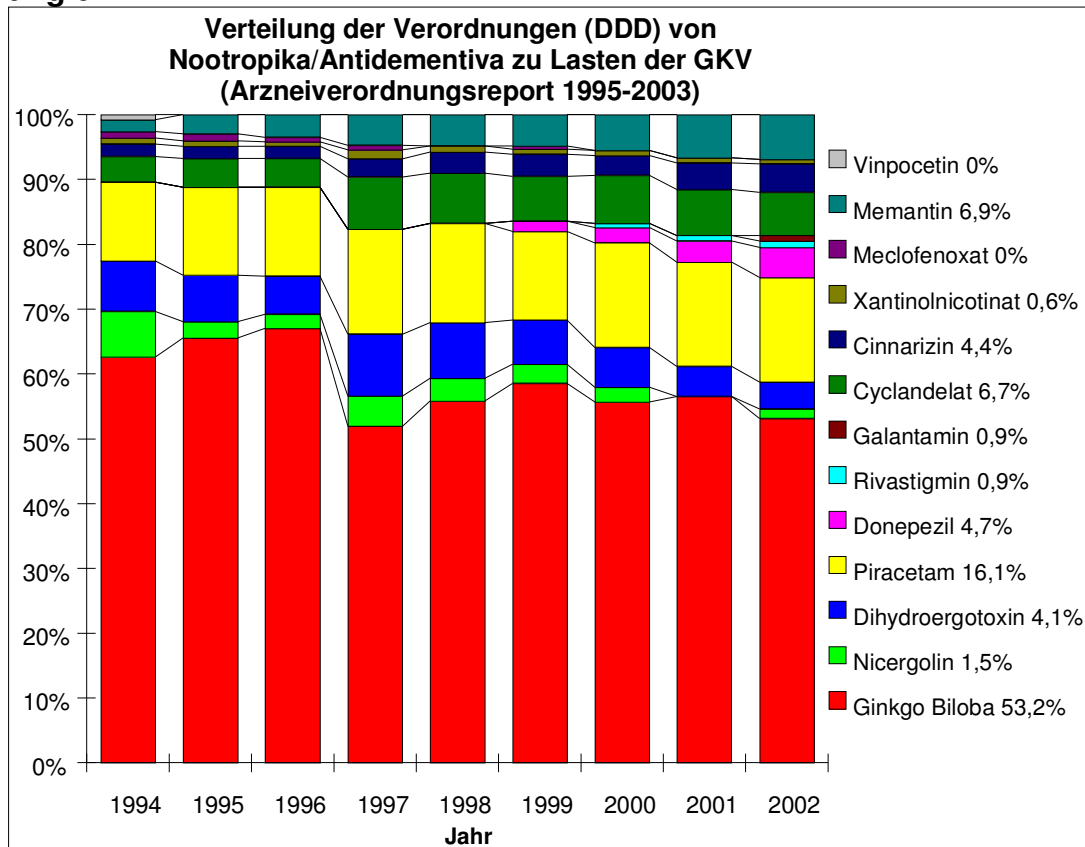


Abbildung 7

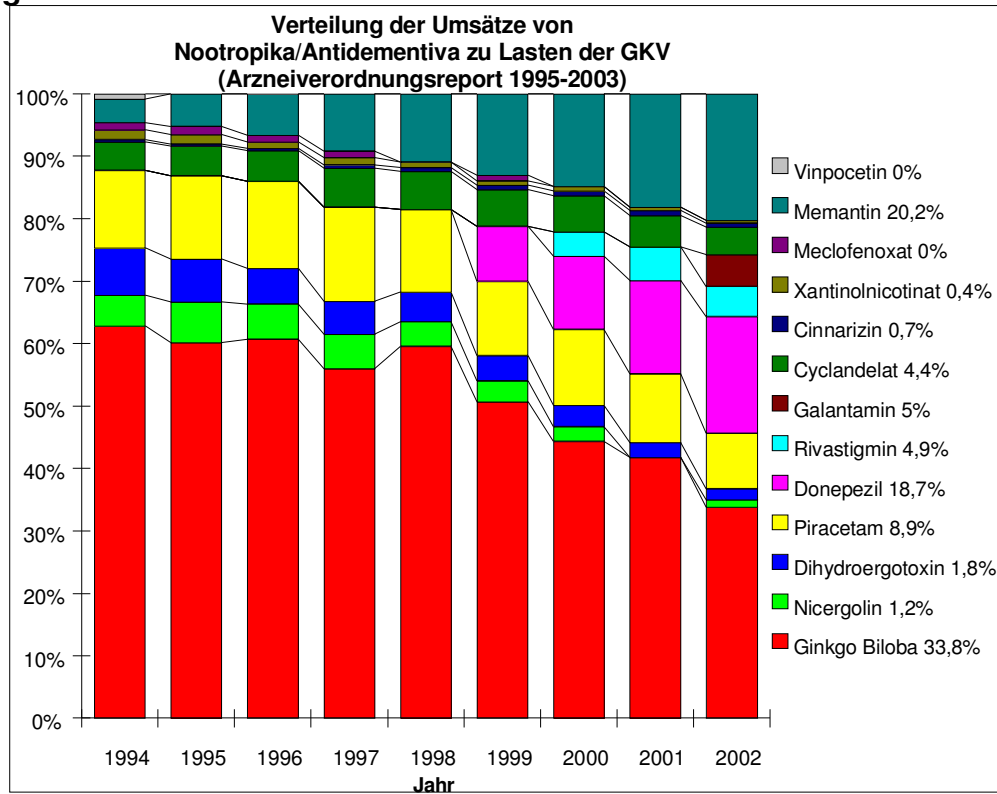


Abbildung 8

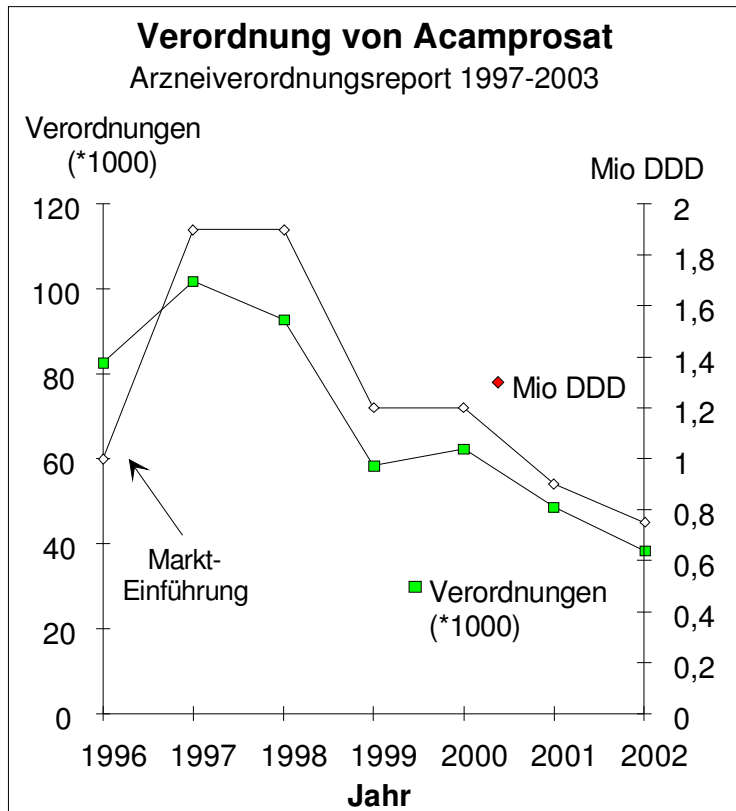


Abbildung 9

