

depressivum (was aber für den Report 2006 zu erwarten ist). In der urologischen Indikation ordnet der Report Duloxetine gleichzeitig der Gruppe „Innovative Struktur bzw. neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz“ und der Gruppe „nicht ausreichend gesichertes Wirkprinzip oder unklarer therapeutischer Stellenwert“ zu und betont die „bescheidene Wirksamkeit“, allerdings bei Anerkennung fehlender pharmakotherapeutischer Alternativen (was irgendwie inkonsistent wirkt). Aripiprazol und Pregabalin werden als „Analogpräparate mit keinen oder nur marginalen Unterschieden zu bereits eingeführten Präparaten“ klassifiziert. Für Pregabalin enthält sich der Report einer echten Empfehlung, vermutlich weil die „Tagestherapiekosten im gleichen Bereich wie die der meisten Gabapentinpräparate liegen“. Tatsächlich dürfte eine Abgrenzung von Pregabalin gegen Gabapentin nach klinisch-pharmakologischen Kriterien schwer fallen.

Aripiprazol den Analogpräparaten zuzuordnen, kann nur als Fortführung der Tradition der „Fricke-Liste“ und des Arzneiverordnungsreports verstanden werden, atypische Neuroleptika hier einzuordnen. Noch unverständlicher ist, dass der Report behauptet, Aripiprazol sei „ohne wesentliche Unterschiede zu den bisherigen Vertretern“, gleichzeitig aber (in Tabelle 2.2) deutliche Unterschiede präsentiert. Schließlich sollen mit Hinweis auf bei Demenzkranken erhöhte Risiken von zerebrovaskulären Ereignissen und Mortalität spezifische Bedenken bezüglich der Unbedenklichkeit suggeriert werden, indem ignoriert wird, dass diese Risiken und entsprechende Warnhinweise u.a. durch EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) und FDA allen atypischen Neuroleptika gelten (9) und die typischen Neuroleptika wahrscheinlich mindestens gleiche Risiken bergen (9, 27).

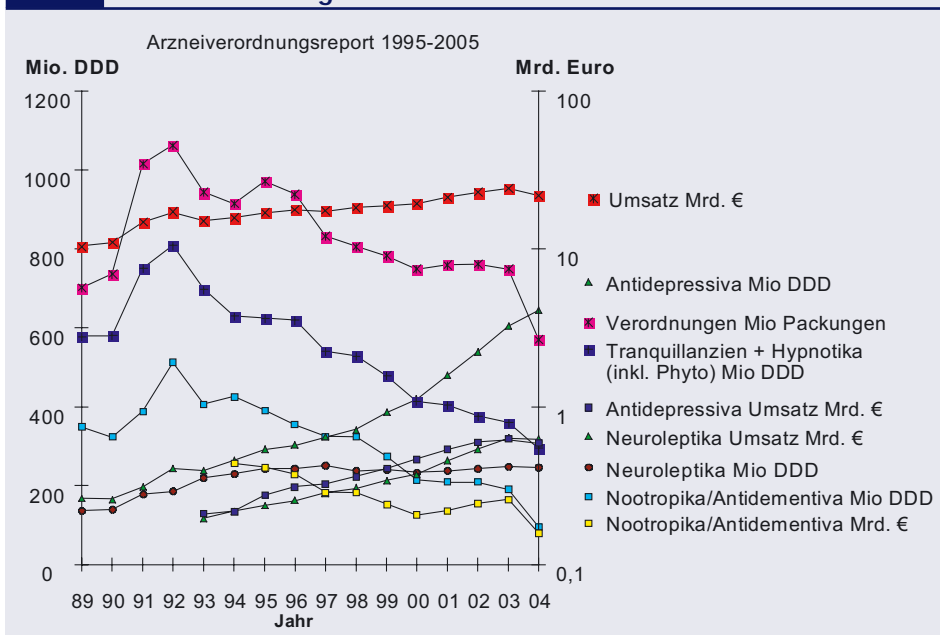
Aripiprazol stellt als Dopamin-Partialagonist zweifellos einen innovativen Ansatz dar. Die Zeit ist noch nicht reif, Aripiprazol im Vergleich zu anderen Neuroleptika zu bewerten. Bisher liegen nur fünf direkte

Tab. 1 Anteile generischer Fertigarzneimittel einiger antidepressiver und neuroleptischer Wirkstoffe an den Gesamtverordnungen und Umsätzen

Wirkstoffe	Verordnungen (DDD)				Umsätze (Euro)			
	2001	2002	2003	2004	2001	2002	2003	2004
• Antidepressiva								
Imipramin				81%				74%
Amitriptylin	62%	66%	76%	80%	56%	62%	75%	84%
Amitriptylinoxid		50%	54%	56%		46%	50%	54%
Doxepin	74%	74%	79%	81%	65%	66%	74%	76%
Trimipramin		46%	49%	57%		40%	46%	51%
Clomipramin		15%	20%	41%		13%	18%	39%
Maprotilin		51%	62%	74%		48%	61%	74%
Fluoxetin		77%	90%	93%		66%	76%	82%
Paroxetin		57%	77%	84%		52%	74%	82%
Citalopram			68%	80%			58%	72%
Mirtazapin				26%				22%
Mianserin				79%				75%
• Neuroleptika								
Haloperidol	43%	41%	41%	44%	31%	31%	31%	42%
Benperidol			59%	61%			55%	58%
Pipamperon			22%	29%			21%	27%
Sulpirid		85%	89%	88%		82%	85%	88%
Melperon		78%	83%	85%		73%	81%	82%
Promethazin			68%	69%			62%	61%
Fluphenazin				47%				34%
Perazin	57%	60%	64%	66%	56%	59%	59%	62%
Levomepromazin	54%	57%	59%	63%	54%	55%	55%	58%
Thioridazin			22%	21%			29%	28%
Chlorprothixen			45%	49%			41%	44%
Clozapin		61%	65%	68%		54%	58%	60%

Vergleichsstudien (drei gegen Haloperidol, eine gegen Risperidon, eine gegen Risperidon und Haloperidol) zur Akuttherapie und zwei (gegen

Abb. 1 Arzneiverordnungen und -umsätze zu Lasten der GKV



Tab. 2 Risiko (%) und Risikoquotient für Ereignisse, die als „möglicherweise Suizid-bezogen“ bzw. als „Suizidversuche“ klassifiziert wurden

Drug/Study Number	„möglicherweise Suizid-bezogen“			„Suizidversuche“		
	Drug	Plazebo	Risk Ratio	Drug	Plazebo	Risk Ratio
Paroxetine/329	6,50%	1,10%	5,9	5,40%	0	--
Paroxetine/377	3,90%	4,20%	0,9	3,90%	4,20%	0,9
Paroxetine/701	1,00%	1,00%	1,0	1,00%	1,00%	1,0
Fluoxetine/HCCJ	0	5,30%	--	0	5,30%	--
Fluoxetine/HCJE	3,70%	3,60%	1,0	0,90%	1,80%	0,5
Fluoxetine/X065	4,20%	4,20%	1,0	4,20%	0	--
Sertraline/A050-1001	4,10%	0	--	1,00%	0	--
Sertraline/A050-1017	2,20%	2,20%	1,0	2,20%	2,20%	1,0
Venlafaxine/382	6,25%	1,18%	5,3	2,50%	1,18%	2,1
Venlafaxine/394	7,84%	0	--	1,96%	0	--
Citalopram/CIT-MD-18	1,00%	2,00%	0,5	1,00%	1,00%	1,0
Citalopram/94404	13,00%	8,00%	1,6	13,00%	8,00%	1,6
Nefazodone/CN104-141	1,10%	0	--	1,10%	0	--
Nefazodone/CN104-187	0,50%	0	--	0,50%	0	--
Mirtazapine/003-045	0,59%	1,14%	0,5	0	1,14%	--

Risiko (%) und Risikoquotient für Ereignisse, die als „möglicherweise Suizid-bezogen“ bzw. als „Suizidversuche“ klassifiziert wurden, in pädiatrischen Studien zur „Major Depression“. Alle Patienten unter Therapie wurden berücksichtigt (nach 3)

Haloperidol bzw. Olanzapin) zur Erhaltungstherapie (52 bzw. 26 Wochen) vor. Der Therapiestandard hat bei Antipsychotika bisher bei weitem nicht den Reifegrad (Befriedigung medizinischen Bedarfs) anderer Indikationsgebiete erreicht. Im Interesse der unverzichtbaren Individualisierbarkeit der antipsychotischen Therapie muss deshalb jeder neue Ansatz willkommen sein. Zumindest im Verträglichkeitsspek-

trum unterscheidet sich Aripiprazol in klinisch relevantem Umfang von allen anderen Antipsychotika (19, 26). Ob spezifische Untergruppen von Kranken, z.B. mit komorbider Depression, besonders profitieren, muss sich erst erweisen.

Qualität der Versorgung und Einsparpotenziale

Die Qualität der Versorgung ist auch im Verordnungsreport 2005 –

im Gegensatz zu den Jahren vor 2003 – kein explizites Thema. Immerhin werden im Kapitel „umstrittene Arzneimittel“ unverändert Substitutionsvorschläge gemacht, die Fragen aufwerfen: U.a. wird empfohlen, Antidementiva durch nichtmedikamentöse Verfahren zu substituieren.

Beachtlich ist das Anerkenntnis, die Ärzteschaft habe 70% des seit Jahren vom Report postulierten Einsparvolumens inzwischen tatsächlich realisiert. Dazu trug im Jahr 2004 insbesondere der weitgehende Ausschluss nicht-verschreibungspflichtiger Arzneimittel bei, der in der Psychopharmakologie die Phytopharmaka (Ginkgo biloba, Johanniskrautextrakte) betraf, außerdem der Verzicht auf sog. Analogpräparate und der Einsatz von Generika.

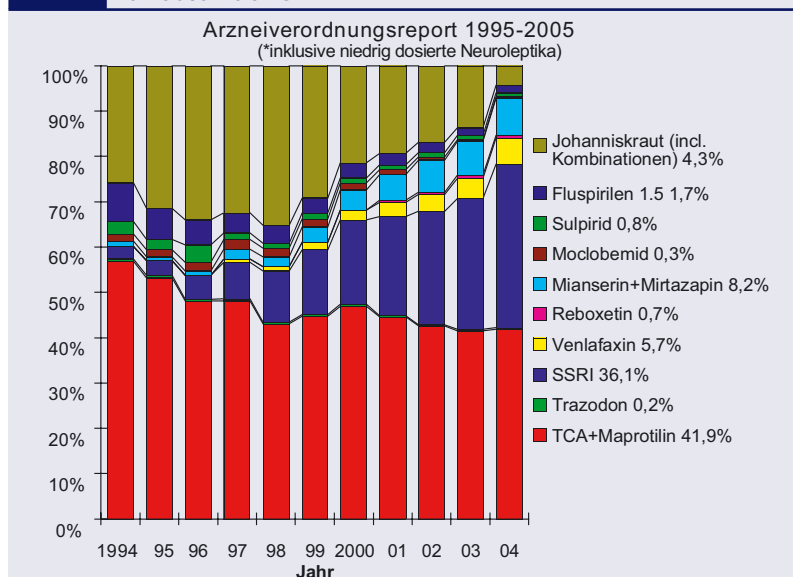
Generika

Inzwischen haben Generika im Gesamtmarkt einen Verordnungsanteil von 55% und einen Umsatzanteil von 34%. Im generikafähigen Markt ist der Verordnungsanteil der Generika mit 74% weitgehend stabil geblieben, während der Umsatzanteil mit 70% wieder gestiegen ist. Wie hoch der Generika-Anteil im generikafähigen Antidepressiva- und Neuroleptika-Markt ist, lässt sich dem Arzneiverordnungsreport leider nicht direkt entnehmen, da nur über die 3 000 umsatzstärksten Fertigarzneimittel berichtet wird. Immerhin liegen – soweit aus den Daten ableitbar – die Anteile hoch (Tab. 1) und steigen über die Jahre. Beachtenswert ist, dass zum Teil die generischen Produkte mit höheren Tagestherapiekosten als die Originalprodukte einhergehen, so dass die Anteile am Umsatz höher als die an den Verordnungen liegen. Damit kann nicht mehr gelten, Generika seien durchweg kostengünstiger.

Verordnungsspektren Antidepressiva

Die Anzahl verordneter Tagesdosen (DDD) von Antidepressiva einschließlich der Johanniskrautextrakte hat um 1,3% abgenommen infolge des grundsätzlichen Leistungsausschlusses für Phytopharmaka, die der chemisch definierten ist aber um 6,6% bei allgemeiner Abnahme

Abb. 2 Verteilung der Antidepressiva-Verordnungen (DDD) zu Lasten der GKV

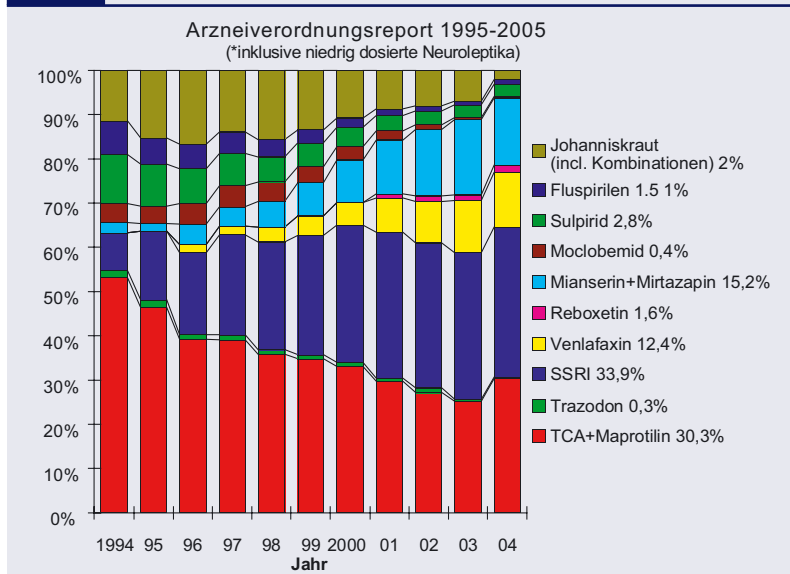


(-24%) der Verordnungen und der DDD (-17%) weiter gestiegen (Abb. 1), was einerseits wahrscheinlich einer partiellen Substitution von Johanniskraut-Extrakten durch chemisch definierte Antidepressiva zuzuschreiben ist, andererseits auf einen weiteren Rückgang der Unterbehandlung hinweist. Da dem Report kein Indikationsbezug möglich ist und der Umfang des Off-Label-Use unbekannt ist, sind Schlussfolgerungen bezüglich einzelner der zahlreichen gesicherten Indikationen (Übersicht bei 5) der Antidepressiva unmöglich. Die Umsätze sind erstmals gesunken (-5,7%), im Vergleich zur generellen Umsatzabnahme (-10%; Abb. 1) wohl wegen der o.g. partiellen Substitution unterproportional.

Die modernen Antidepressiva haben inzwischen einen Anteil von ca. 51% (2003: 42%) der gesamten (einschließlich niedrig dosierter Neuroleptika und Johanniskraut-Extrakte) Antidepressiva-Verordnungen (DDD; Abb. 2) und ca. 64% (2003: 64%) am Umsatz (Abb. 3). Der Anteil der verordneten Tagesdosen (DDD) moderner Antidepressiva an den chemisch definierten Antidepressiva im engeren Sinne liegt bei 55% (2003: 50%), der Anteil ihres Umsatzes bei 67% (2003: 71%). Wie anderenorts (12) beschrieben, wäre nach medizinischen Kriterien zu erwarten, dass der Verordnungsanteil der modernen Antidepressiva an den Antidepressiva-Gesamtverordnungen bei annähernd 50% läge.

Der Arzneiverordnungsreport widmet sich wie schon 2004 auch in diesem Jahr dem seit Sommer 2003 erneut aktuellen Problem der Häufigkeit suizidaler Ereignisse (das sind suizidale Gedanken, selbstschädigende Handlungen, Suizidversuche und Suizide) unter selektivserotonergen Antidepressiva (SSRI) im Vergleich zu anderen Antidepressiva. Hierzu wurde bereits im Kommentar zum Report 2004 Stellung genommen (6). Der Report ist in seiner Einschätzung ausgewogener geworden und erkennt nunmehr an, dass einige pharmakoepidemiologische Studien auf einen Zusammenhang zwischen zunehmender Verordnung von Antidepressiva und ab-

Abb. 3 Verteilung der Antidepressiva-Umsätze zu Lasten der GKV



nehmender Suizidrate (Übersicht bei 6) hinweisen, wobei diese Assoziation selbstverständlich nicht mit einem Kausalzusammenhang gleichzusetzen ist.

Der Report zitiert die Arbeit von Jick et al. (17) unscharf dahingehend, sie weise auf erhöhte Suizidrisiken während der Behandlung sowohl mit SSRI als auch mit trizyklischen Antidepressiva hin. Jick et al. haben sich dieser Frage nicht gewidmet und konnten dazu keine Stellung nehmen, weil eine Placebogruppe

fehlte. Vielmehr haben Jick et al. anhand der UK General Practice Research Database für 1993-1999 untersucht, ob es im Behandlungsverlauf unter den beiden trizyklischen Antidepressiva Amitriptylin bzw. Dothiepin im Vergleich zu den beiden SSRI Fluoxetin bzw. Paroxetin spezifische Perioden gab, in denen sich suizidale Phänomene häuften. Sie fanden Häufungen im ersten Monat und insbesondere in den ersten neun Tagen ohne signifikante Unterschiede zwischen den Antidepressiva

Abb. 4 Verteilung der Neuroleptika-Verordnungen (DDD*) zu Lasten der GKV

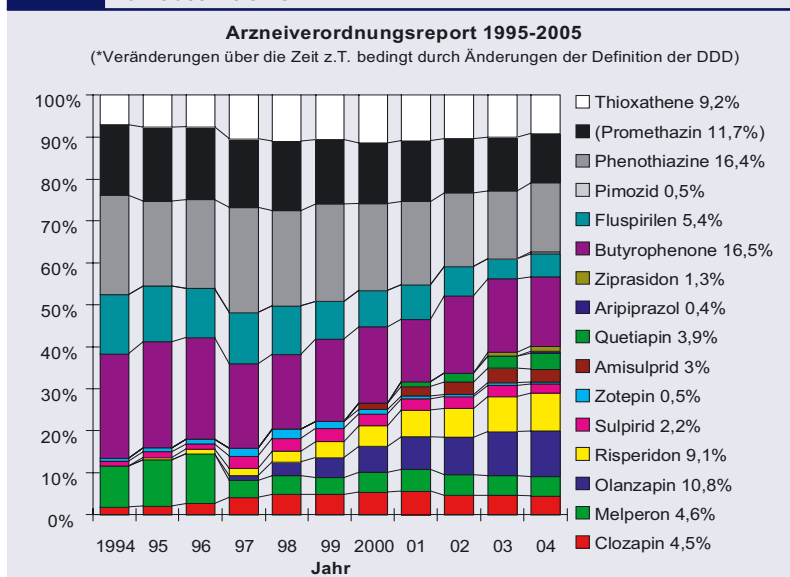
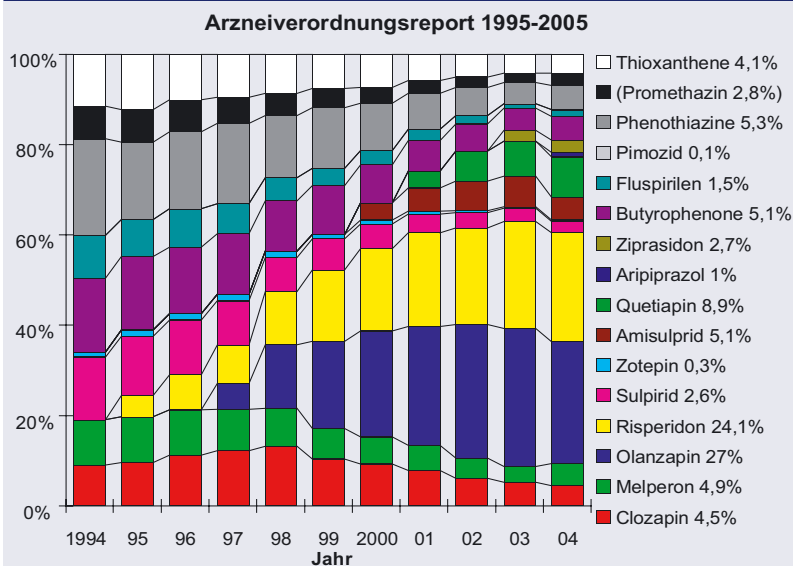


Abb. 5 Verteilung der Neuroleptika-Umsätze zu Lasten der GKV



siva. Deshalb ist den Kranken gerade in der Initialperiode besondere Aufmerksamkeit zu widmen (7).

Die Aussage des Reports bezüglich erhöhter Suizidrisiken trifft nur auf die Studie von Fergusson et al. (4) zu. Fergusson et al. (4) führten einen systematischen Review doppeltblinder, randomisierter Studien (n = 345, 87 650 Patienten) durch und fanden unter SSRI (0,0026%) ein gegenüber Placebo (0,0011%) signifikant verdoppeltes Risiko von Suizidversuchen, allerdings keinen Unter-

schied zwischen SSRI und trizyklischen Antidepressiva und keine Unterschiede für Suizide (0,0004%). Fergusson et al. diskutieren methodische Probleme, insbesondere fehlende Angaben über suizidale Handlungen, weshalb sie nicht ausschließen, dass der wahre Effekt höher sein könnte als beobachtet; das Gegenteil könnte aber auch zutreffen.

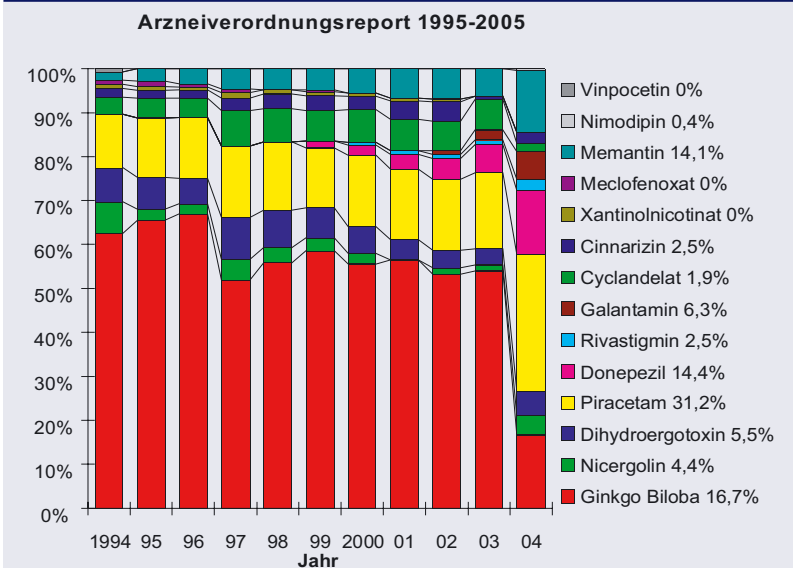
Bei Kindern und Jugendlichen – bei denen sich die neuerliche Diskussion an im Vergleich zu Placebo

erhöhten Raten suizidaler Ereignisse, nicht aber vollendeter Suizide, entzündete – ist die Frage suizidaler Handlungen insofern besonders bedeutsam, als der Wirksamkeitsnachweis in der Indikation Depression bisher nicht schlüssig erbracht werden konnte (16), weder für SSRI, noch für andere Antidepressiva. Das bedeutet nicht, die Unwirksamkeit wäre belegt. Das bisherige Scheitern kann an methodischen Problemen, insbesondere der Heterogenität der Kollektive, an hohen Placebo-Response-Raten und begrenzter Änderungssensitivität der Messinstrumente liegen. Immerhin ist Fluoxetin in den USA für die Behandlung depressiver Kinder und Jugendlicher zugelassen.

Zu Recht fordert der Report vermehrt kontrollierte Studien mit den neueren Antidepressiva speziell bei Kindern und Jugendlichen. Als Vorbild weist der Report auf die TADS-Studie (Treatment of Adolescent Depression Study; 23) hin. March et al. (23) untersuchten randomisiert 439 depressive Jugendliche (12–17 Jahre) im vierarmigen Design: Placebo, Fluoxetin allein, kognitive Verhaltenstherapie (CBT) allein, CBT kombiniert mit Fluoxetin. Die Kombination war signifikant wirksamer als Placebo, CBT allein oder Fluoxetin allein. Jedoch: weder Fluoxetin allein, noch CBT allein grenzten sich signifikant von Placebo ab. Das mag auch hier an der hohen Placebo-Response gelegen haben. Die Response-Raten betragen für die Kombination 71%, für Fluoxetin allein 60,6%, für CBT allein 43,2%, für Placebo 34,8%. Es wäre also wichtig, die Methodik künftiger Studien dahingehend zu verbessern, dass die Placebo-Response minimiert wird.

Bezüglich suizidaler Gedanken oder Suizidversuche ist auch für das Kindes- und Jugendalter für keines der SSRI oder den SSNRI Venlafaxin ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Antidepressivum und Placebo in einer einzelnen Studie nachgewiesen. Bevor man in dieser Altersgruppe die Verordnung von Antidepressiva tabuisiert, sollte bewusst sein, dass keiner der über 4 000 Teilnehmer aus dieser Altersgruppe in den bisherigen Studien

Abb. 6 Verteilung der Verordnungen (DDD) von Nootropika/Antidementiva zu Lasten der GKV



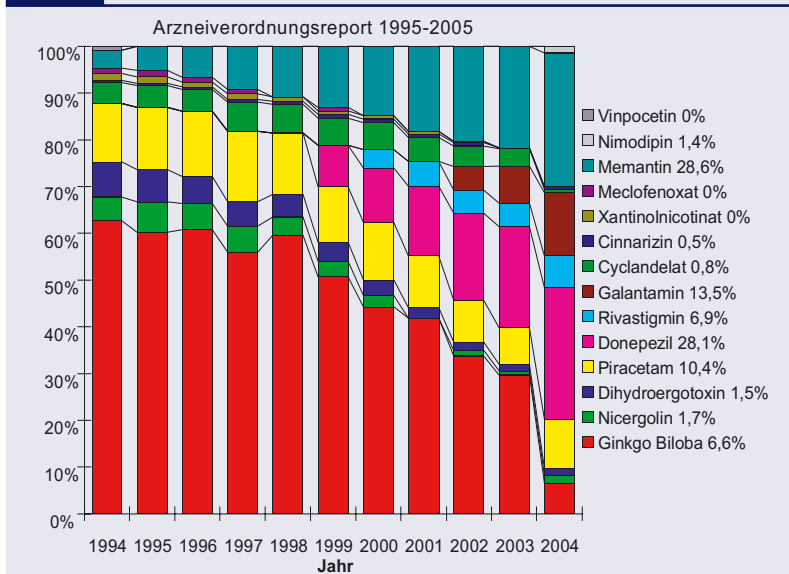
Suizid beging. Die Studienergebnisse sind der Öffentlichkeit zugänglich (3). Sie werden in Tabelle 2 wiedergegeben. Zu beachten ist einerseits die Variabilität der Ergebnisse, andererseits aber auch die z.T. hohen Risikoquotienten. Die Risiken sind also weder zu verharmlosen, noch zu dramatisieren. Es bestehen Kenntnisdefizite, denen nur durch Studien abgeholfen werden kann.

Neuroleptika

Die Verordnung von Neuroleptika ist weitgehend stabil geblieben. Die Definition von DDD ist für Neuroleptika besonders schwierig und wurde in den letzten Jahren von der WHO mehrfach geändert, so dass die nominale Abnahme von 0,8% nicht sicher interpretiert werden kann. Die Umsatzabnahme (-1%, 2003 Umsatzsteigerung: +16%) ist unterproportional im Vergleich zur generellen Umsatzabnahme (-10%; Abb. 1) und am ehesten den gesetzgeberisch geänderten Preisstrukturen zuzuschreiben.

Die atypischen Neuroleptika (Abb. 4) im engeren Sinne haben mit einem Anteil von 33% gegenüber 2003 bei den verordneten Tagesdosen um 2%-Punkte gewonnen (ca. 73% des Umsatzes (2003: 77%, Abb. 5). Bezieht man Sulpirid, Zotepin und Melperon in diese Gruppe mit ein, so liegt der Anteil der DDD bei 40% mit 80% des Umsatzes. Die atypischen Neuroleptika setzen sich also trotz Kostendrucks und der damit verbundenen persönlichen Risiken für den Arzt weiter durch. Dazu tragen auch Indikationserweiterungen auf Manie und teilweise auch Rezidivprophylaxe für einzelne Wirkstoffe bei. Wie anderenorts (13) beschrieben, wäre nach medizinischen Kriterien für die Schizophrenen zu erwarten, dass der Anteil der verordneten Tagesdosen der atypischen Antipsychotika an den Neuroleptika-Gesamtverordnungen bei annähernd 25% läge. Damit überschreitet der Anteil seit dem Jahr 2002 diesen Schätzwert. Diese Schätzung ging davon aus, dass Patienten, die mit konventionellen Neuroleptika gut eingestellt sind, nicht auf atypische Neuroleptika

Abb. 7 Verteilung der Umsätze von Nootropika/Antidementiva zu Lasten der GKV



umgestellt werden. Dies entsprach der dann 2002 vom National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ausgesprochenen Empfehlung.

Zutreffend stellt der Report auch in diesem Jahr fest, dass die therapeutische Überlegenheit (und Kosteneffektivität) atypischer Neuroleptika gegenüber konventionellen nicht abschließend belegt ist. Atypische und typische Neuroleptika bilden ein Kontinuum von geringerer zu mehr „Atypizität“. Entscheidend

für die Indikation sind die Verträglichkeitsvorteile. Der Report rekurriert erneut auf die Meta-Analyse von Geddes et al. (15). 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 extrapyramidal-motorische Verträglichkeit identisch. Das wäre nur durch Studien zu beweisen. Geddes et al. (15) haben

Abb. 8 Verordnung von Acamprosat

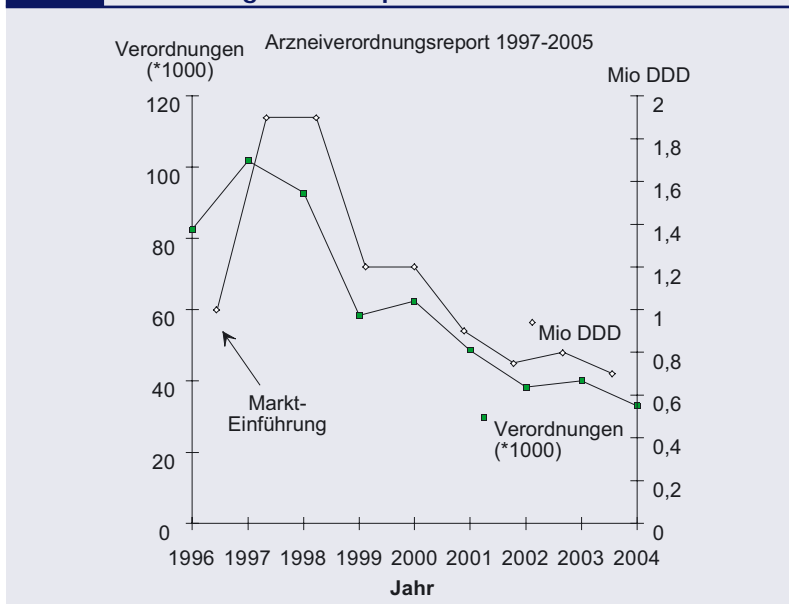
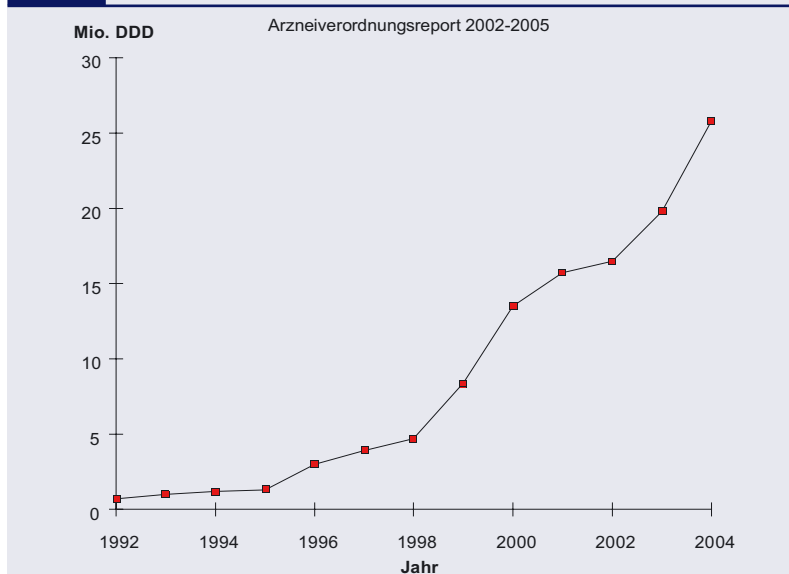


Abb. 9 Verordnungen (Mio DDD) von Methylphenidat zu Lasten der GKV



als Verträglichkeitskriterium allein die Abbruchraten berücksichtigt und hier nicht einmal Abbrüche wegen Unverträglichkeit bzw. mangelnder Wirksamkeit differenziert. Therapieabbruch ist der letzte Ausweg bei Nebenwirkungen, also kein geeigneter Parameter für Verträglichkeit. Folgt man der Meta-Analyse von Davis et al. (2), so wären unabhängig von der Dosis Clozapin, Amisulprid, Risperidon und Olanzapin signifikant wirksamer als konventionelle Neuroleptika (überwiegend wurde mit Haloperidol verglichen), nicht aber Zotepin, Aripiprazol, Serindol, Quetiapin und Ziprasidon.

Der Report hatte noch keine Chance, sich mit der ersten Publikation aus dem „Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness“ (CATIE) Projekt des National Institute of Mental Health (NIMH) bezüglich der Wirksamkeit und Verträglichkeit der atypischen Antipsychotika Olanzapin, Risperidon, Quetiapin und Ziprasidon im doppelblinden, randomisierten Vergleich gegen das konventionelle Neuroleptikum Perphenazin (20) auseinander zu setzen. Das ist für den Report 2006 zu erwarten. Wie anderenorts dargelegt (8), weist diese Studie insbesondere den erheblichen methodischen Mangel auf, dass Patienten mit vorbestehender tardiver Dyskinesie selektiv nur von der Behand-

lung mit Perphenazin ausgeschlossen wurden. Das bedeutet potenziell eine erhebliche Verfälschung der Befunde zur extrapyramidalmotorischen Verträglichkeit zugunsten von Perphenazin. Die Ergebnisse sind also nicht interpretierbar. Vor diesem Hintergrund bietet CATIE keinen Anlass, die Positionierung atypischer Neuroleptika bei der Therapieentscheidung zu relativieren. Entscheidend ist individualisierte Therapieanpassung, weshalb die Vielzahl der inzwischen verfügbaren modernen Antipsychotika nur willkommen sein kann. Am Ende bleibt bei der Auswahl entscheidend, welche Präferenzen nach Aufklärung über Risiken und Nebenwirkungen der Patient äußert.

Antidementiva/Nootropika

Seit Jahren sind die Verordnungen der Antidementiva rückläufig (Abb. 1). Von 2003 auf 2004 kam es zu einem rund 50%igen Einbruch der verordneten DDD (Umsatz –31%), der einem 85%igen Rückgang der Verordnungen (und Umsätze) von Ginkgo biloba infolge des grundsätzlichen gesetzlichen Ausschlusses nicht-verschreibungspflichtiger Arzneimittel zuzuschreiben ist. Aber auch andere (nicht alle) Nootropika haben an Verordnungen und Umsatz eingebüßt. Die Cholinesterasehemmer und Memantin sind demge-

genüber bei den Verordnungen auch absolut gewachsen (13%–36%), infolge gesetzgeberischer Zwangsrabatte (befristet auf 2004 +10%) und geänderter Preisstruktur ohne parallele Umsatzsteigerung.

Trotz der Zunahme ihrer Verordnungen haben Cholinesterasehemmer und Memantin die Kranken noch nicht sachgerecht erreicht: Donepezil, Rivastigmin und Galantamin hatten im Jahre 2004 einen Anteil von nur 23% (2003: 9,7%) an den Verordnungen (DDD; Abb. 6), aber immerhin von 48,5% (2003: 34%) am Umsatz (Abb. 7). Memantin verzeichnet einen Anteil von 14% (2003: 6,3%) an den Tagesdosen und 28,6% (2003: 21,7%) an den Umsätzen. Diese Therapieoptionen können bisher nominal ca. 20% der Betroffenen nutzen. Höhere Inanspruchnahme bedürfte erheblicher zusätzlicher Ressourcen (14).

Seine früher eher positive Einschätzung der Cholinesterasehemmer hat der Report insbesondere vor dem Hintergrund der AD2000-Studie (1), der systematischen Übersicht von Kaduszkiewicz et al. (18) und der – bisher nur vorläufigen – Empfehlungen des Appraisal Committee des NICE relativiert: die Empfehlung von Cholinesterasehemmern zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit sei „wegen fehlerhafter Methoden und geringen klinischen Nutzens fraglich“. Diese Einschätzung gewinnt zusätzliche Brisanz vor dem Hintergrund, dass dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) seit 18.01.2005 der Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses vorliegt, die langfristige Wirksamkeit der Antidementiva (explizit Cholinesterasehemmer, Memantin, Ginkgo biloba) vergleichend bezüglich „Patienten-relevanter“ Endpunkte zu bewerten.

Die Studien zu Memantin bewertet der Report grundsätzlich positiv. Unverständlich bleibt wie im Vorjahr die Kritik an der Studie von Tariot et al. (25), in der Memantin im Vergleich zu Placebo additiv zu einer Basistherapie mit Donepezil untersucht wurde, wobei Memantin Placebo signifikant überlegen war. Der Report bezweifelt unverändert

den additiven Effekt, weil der Plazebo-Verum-Unterschied hier geringer als in den Memantin-Monotherapiestudien war. Das ist aber wegen des Deckeneffektes nicht anders zu erwarten. Es ist erstaunlich und sollte hoffnungsvoll stimmen, dass trotz des Deckeneffektes Memantin einen zusätzlichen Effekt erzielen konnte. Die Besserungspotenziale waren also durch Donepezil nicht ausgeschöpft. Der Report warnt, eine Kombinationstherapie „nur mit größter Zurückhaltung in Betracht“ zu ziehen. Tatsächlich sind eine Reihe Fragen offen, die weiterer Untersuchung bedürfen. Die Studie von Tariot et al. (25) bedarf der Replikation, um einen breiten Einsatz der Kombinationstherapie propagieren zu können; dabei sollte ein dritter Arm mit alleiniger Therapie mit Memantin einbezogen werden. Von additiven Wirkungen kann man nur ausgehen, wenn beide Kombinationspartner jeweils optimal dosiert sind, weshalb es möglicherweise einer mehrarmigen Studie mit unterschiedlichen Dosierungen bedarf.

Die AD2000-Studie wurde anderenorts bereits kritisch kommentiert (10, siehe auch Beitrag von Frölich in diesem Heft). Der Report erkennt grundlegende methodische Schwächen der Studie (unzureichende Fallzahl, Therapieunterbrechungen) in diesem Jahr an. Dennoch meint der Report, aus AD2000 Schlussfolgerungen ziehen zu können. AD2000 hatte den primären Endpunkt „Aufnahme in ein Pflegeheim“ gewählt. Dieser Endpunkt gehört zu der Gruppe von 11 Endpunkten, die der Gemeinsame Bundesausschuss in seinem o.g. Auftrag als besonders „Patienten-relevant“ bezeichnet hat (ansonsten krankheitsbezogene Lebensqualität, Krankheits-symptome, Fähigkeit zur Teilnahme am gesellschaftlichen Leben einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens, kognitive Leistungsfähigkeit, Betreuungsbedarf, Betreuungsaufwand, Mortalität und Morbidität, Notwendigkeit ambulanter oder stationärer Behandlung, Nebenwirkungen, Leistungen der sozialen Pflegeversicherung (SGB XI).

Zweifellos wäre es – im Interesse des Bewahrens individueller Lebenswelt, aber auch aus gesundheitsökonomischen Gründen – wünschenswert, dass Antidementiva das Risiko der Aufnahme in ein Pflegeheim mindern. Es ist aber fraglich, ob die „Aufnahme in ein Pflegeheim“ tatsächlich ein vernünftiger Endpunkt einer Studie mit konfirmatorischen – also nicht nur explorativen – Zielen sein kann. Die „Aufnahme in ein Pflegeheim“ unterliegt offensichtlich zahlreichen konfundierenden Einflüssen, beginnend mit der banalen Frage, ob überhaupt Pflegeheimplätze oder andererseits z.B. betreuende Angehörige zur Verfügung stehen. Die Erfahrungen aus der sozialen Pflegeversicherung lehren, wie groß die Bedeutung von Komorbiditäten für den Bedarf an einer Aufnahme in ein Pflegeheim ist. Angesichts der vielfältigen konfundierenden Variablen bedürfte es extrem hoher Fallzahlen und langer Beobachtungszeiten. Entsprechend war AD2000 auf $n = 3000$ angelegt und ist an diesem Rekrutierungsziel gescheitert ($n = 566$). Nur $n = 293$ beendeten die ersten 48 Wochen, nur $n = 194$ traten in die zweite 48-wöchige Periode ein, die von nur $n = 111$ abgeschlossen wurde. Nur $n = 20$ schlossen die dritte Periode ab. Aussagefähig können nur Endpunkte sein, die sich auf Merkmale allein auf Seiten des Patienten beziehen. Jedenfalls ergibt eine Medline-Recherche, dass in der Literatur bisher jede methodologische Auseinandersetzung u.a. mit der Reliabilität eines Endpunktes „Aufnahme in ein Pflegeheim“ fehlt.

Nach jahrelangem Ringen haben sich in den 80er- und 90er-Jahren Wissenschaft und Zulassungsbehörden auf die bis heute gültigen Symptom-Endpunkte kognitive Leistungsfähigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens und klinischer Gesamteindruck verständigt. Die EMEA definiert als – klinisch relevante – Response bei leichter bis mittelschwerer Demenz eine kognitive Besserung (4 Punkte auf der ADAScog), Besserung oder Stabilisierung in der Globalbeurteilung durch die Betreuer (z.B. CGIC oder CIBIC-plus),

Besserung oder Stabilisierung der Aktivitäten des täglichen Lebens (z.B. IADL, PDS). Für mittelschwere bis schwere Demenz operationalisierte die EMEA Response nur mit den beiden letztgenannten Kriterien, da kognitive Besserung unrealistisch sei. Weitere – bisher leider therapeutisch unerreichte – Endpunkte wären Progressionsverzögerung und Prävention im präsymptomatischen Stadium.

Zulassungsbehörden setzen ausdrücklich keinen Nachweis von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in Meta-Analysen voraus, sondern verlangen – aus guten biometrischen Gründen – mindestens zwei unabhängige, methodisch adäquate – „pivotale“ – positive Studien mit den o.g. Endpunkten. Es wäre verblüffend, wenn quasi im Handstreich diesen international konsentierten Endpunkten die „Patienten-Relevanz“ aberkannt werden könnte. Zulassungsbehörden wie EMEA und FDA setzen ausdrücklich klinische Relevanz der Effekte voraus. Den symptomatischen Effekten der Antidementiva die „Patienten-Relevanz“ abzusprechen, wäre gleichbedeutend damit, bei Herzinsuffizienz der Linderung einer Dyspnoe die Relevanz abzuerkennen, weil ggf. für das eingesetzte Medikament der Nachweis nicht erbracht sei (z.B. schlicht Studien fehlen), dass Krankenhausbedürftigkeit und Mortalität signifikant gesenkt werden.

Der Report behauptet, AD2000 habe dazu geführt, dass NICE „eine Revision seiner ursprünglichen positiven Therapieempfehlung für Cholinesterasehemmer beabsichtigt“. Das ist eine etwas einseitige Interpretation. Die Gründe für den Vorschlag des Appraisal Committee, Cholinesterasehemmer (und Memantin) aus dem Leistungskatalog des NHS zu streichen, waren doch etwas komplexer.

Tatsächlich hatte das Appraisal Committee in seiner vorläufigen Stellungnahme anerkannt, dass für die Cholinesterasehemmer Gewinne auf kognitiven und globalen Skalen im Vergleich zu Plazebo bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Krankheit erwiesen sind, dass es aber nur „begrenzte und weitge-

hend unschlüssige“ Evidenz bezüglich Outcomes gebe, die für Patienten und Pflegepersonen bedeutsam seien, „wie Lebensqualität und Zeit bis zur Aufnahme in ein Pflegeheim“. Dass es an solcher Evidenz fehlt, ist nicht verwunderlich, solange die Zulassungsbehörden diese Parameter – möglicherweise aus guten methodologischen Gründen (s.o.) – nicht voraussetzen. Entsprechend wird im Assessment Report des NICE wie auch vom Appraisal Committee auf den Forschungsbedarf hingewiesen. Außerdem sah das Appraisal Committee die Kosten-Effektivität der Cholinesterasehemmer als „unzureichend, um für den NHS angemessen zu sein“. Dieses Kriterium hat erhebliche ethische Implikationen, denen man sich in Deutschland bisher nicht wirklich gestellt hat; die Diskussion würde vor dem Hintergrund fehlender therapeutischer Alternativen stattfinden.

Oder wäre der o.g. Substitutionsempfehlung des Reports zu folgen? Z.B. Snoezelen (multisensorische Stimulation)? Musiktherapie? Beide haben keine nachhaltigen Wirkungen (21). Immerhin gibt es für einige psychologische Verfahren Evidenz auch für anhaltende Effekte (21), z.B. für die Psychoedukation der Pflegepersonen, Verhaltensmanagement und die kognitive Stimulation. Es fehlt aber belastbare Evidenz, wie sich diese Verfahren mit Antidementiva vergleichen. Immerhin fanden Spector et al. (24) für ein Programm kognitiver Stimulation im Vergleich mit historischen Daten für Cholinesterasehemmer ähnliche „Numbers Needed to Treat“ (NNT 4–13). Wäre aber nicht das Nutzen synergistischer Effekte von Pharmakotherapie und Psychotherapie sinnvoller?

Die definitive Entscheidung des NICE ist für April 2006 avisiert. Bis dahin sollen weitere Analysen durchgeführt werden. Diese sollen vor allem dem Zweck dienen, Untergruppen von Patienten zu identifizieren, die in besonderem Maße von Antidementiva profitieren könnten.

Kaduszkiewicz et al. (18) bewerteten nicht die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit der Cholinesterasehemmer, sondern die

Qualität der Studien, soweit sie sich aus den Publikationen ableiten lässt, also letztlich die Qualität der Publikationen. 19 der evaluierten 22 Studien hätten eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo gezeigt. Die Stärke der Effekte (ADAScog 1,5–3,9 Punkte) seien mäßig (keine neue Erkenntnis), ihre Validität sei fraglich angesichts zahlreicher Qualitätsdefizite der Studien. Daraus leiten Kaduszkiewicz et al. ab, die Empfehlung der Cholinesterasehemmer als Therapie der Alzheimer-Krankheit sei fragwürdig. Diese Schlussfolgerung ignoriert, dass die Zulassungsbehörden die Arzneimittel nicht auf der Grundlage der Publikationen bewerten, sondern anhand der umfangreichen Studienberichte bis hin zu Rohdaten. Die rationale Schlussfolgerung aus den Ergebnissen von Kaduszkiewicz ist, eine höhere Qualität der Publikationen anzustreben.

Welche Wirkungsstärke (im Mittel ADAScog 1,5–3,9 Punkte) man dem Betroffenen und seinen Angehörigen zu Lasten der Krankenversicherung zugestehen will, ist eine normative Frage mit erheblichen ethischen Implikationen. Berechtigt fordern Kaduszkiewicz et al. (und das NICE) Responder-Analysen. Dann aber stellt sich die Frage: Darf man den vermutlich 10–20% Responder mit symptomatischer Besserung (ADAScog: 4 Punkte) die Therapie vorenthalten, weil es das Geld nicht wert sei, die übrigen 80–90% ebenfalls zu behandeln? Diese 4 Punkte entsprechen einem Gewinn von einem halben Lebensjahr. Und: sogar eine ausbleibende Verschlechterung der ansonsten spontan progressiven Krankheit kann als Responder verstanden werden.

Entwöhnungsmittel

Bereits in mehreren Kommentaren zum Arzneiverordnungsreport wurde auf die Widersprüchlichkeit des Ausschlusses von Mitteln zur Raucherentwöhnung (Bupropion (Zyban®); Nikotin) aus dem Leistungskatalog der GKV (§ 34 SGB V) hingewiesen: Der Ausschluss ist angesichts der Bedeutung des Rauchens als Risikofaktor für die führenden Todesursachen (u.a. Herz-

infarkt und Malignome) medizinisch unplausibel. Er ist angesichts des Bekenntnisses auch der neuen Bundesregierung zur Prävention (ein Präventionsgesetz soll erneut in das parlamentarische Verfahren eingebracht werden), hier ein rauchfreies (Raucher-freies) Land zu realisieren, wenig plausibel: Der Ausschluss ist unlogisch.

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 (Abb. 8) sind im Jahr 2004 wieder gesunken (–12%).

Allenfalls 5% der geeigneten Patienten werden erreicht. Dieser Unterversorgung leistet der Arzneiverordnungsreport erneut Vorschub, indem die ausgezeichnete Datenlage weitgehend verschwiegen wird: Tatsächlich existieren inzwischen 20 doppelblinde, randomisierte Studien (22), von denen 18 eine signifikante Überlegenheit gegen Placebo zeigten, mit einer relativen Risikoreduktion von rund 50%: nach sechs Monaten sind signifikant ($p < 0,001$) mehr Kranke unter Acamprosat abstinenter als unter Placebo (Acamprosat: 36,1%; Placebo, 23,4%).

Psychostimulanzien

Seit 1992 ist die Verordnung von Methylphenidat um den Faktor 37 gestiegen (Abb. 9). Der Report schreibt diese Zunahme dem Abbau der Unterversorgung von Patienten mit Aufmerksamkeits-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) zu. Der Report stellt die medizinische Berechtigung nicht in Frage, mahnt aber sorgfältige Indikationsstellung an.

Unverändert ungelöst ist seit dem Urteil des Bundessozialgerichts (BSG) vom 19.03.2002 das Problem des angeblichen Off-Label-Use bei Verordnung von Methylphenidat an Erwachsene mit ADHS (11).

Mit dem GKV-Modernisierungsgesetz wurde das Expertengremium beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

verankert. Dank einer Verordnung des Ministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung (BMGS) im August 2005 wird sich die Kommission nun auch der Psychopharmakologie widmen; die konstituierende Sitzung ist für Januar 2006 terminiert.

Literatur

1. Courtney C, Farrell D, Gray R, Hills R, Lynch L, Sellwood E, Edwards S, Hardyman W, Raftery J, Crome P, Lendon C, Shaw H, Bentham P; AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004; 363: 2105–2115
2. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(6): 553–64
3. FDA. Background on Suicidality Associated with Antidepressant Drug Treatment. Background Comments for February 2, 2004 Meeting of Psychopharmacological Drugs Advisory Committee (PDAC) and Pediatric Subcommittee of the Anti-Infective Drugs Advisory Committee (Peds AC). 2004: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/4006B1_03_Background%20Memo%2001-05-04.pdf
4. Fergusson D, Doucette S, Cranley Glass K, Shapiro S, Healy D, Hebert P, Hutton B. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2005; 330: 396–402
5. Fritze J. Antidepressiva. In: Nissen G, Fritze J, Trott GE (Hrsg.). *Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter*. München, Urban-Fischer-Verlag, 2004
6. Fritze J. *Psychopharmaka-Verordnungen: Ergebnisse und Kommentare zum Arzneiverordnungsreport 2004*. *Psychoneuro* 2005; 31: 46–52
7. Fritze J, Aldenhoff J, Bergmann F, Maier W, Möller HJ für die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) und die Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP): Antidepressiva: Lebensgefährliche Plazebos? *Arznei-Telegramm: fahrlässiges Journal*. *Psychoneuro* 2005; 31: 480–484
8. Fritze J, Aldenhoff J, Bergmann F, Maier W, Möller HJ für die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) und die Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP): CATIE: Die Auswahl von Antipsychotika bei Schizophrenie. *Psychoneuro* 2005; 31: 523–525
9. Fritze J, Aldenhoff J, Bergmann F, Maier W, Möller HJ für die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) und die Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP): Antipsychotika bei Demenz. *Psychoneuro* 2005; 31: 581–583
10. Fritze J, Gastpar M. Demenzkranke bitte nicht diskriminieren Stellungnahme zur Kritik am Wirksamkeitsnachweis von Cholinesterasehemmern. *Psychoneuro* 2004; 30: 512–513
11. Fritze J, Schmauß M. Off-Label-Use: Der Fall Methylphenidat. *Psychoneuro* 2003; 29: 302–304
12. Fritze J. Innovative Therapien erfordern zusätzliche finanzielle Ressourcen – Teil III (Antidepressiva). *Neurotransmitter* 2001; 12(3): 33–39
13. Fritze J. Innovative Therapien erfordern zusätzliche finanzielle Ressourcen – Teil I (Antipsychotika). *Neurotransmitter* 2001; 12(1): 40–43
14. Fritze J. Innovative Therapien erfordern zusätzliche finanzielle Ressourcen – Teil II (Antidementiva). *Neurotransmitter* 2001; 12(2): 30–31
15. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000; 321: 1371–1376
16. Jureidini J.N., Doecke Ch, Mansfield R, Haby M, Menkes B, Tonkin A. (2004) Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents. *BMJ* Volume 328, 879–883
17. Jick H, Kaye JA, Jick SS. Antidepressants and the Risk of Suicidal Behaviors. *JAMA* 2004; 292: 338–343
18. Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt H-P, van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ* 2005; 331: 321–327
19. Kinghorn WA, McEvoy JP. Aripiprazole: pharmacology, efficacy, safety and tolerability. *Expert Rev Neurother* 2005; 5: 297–307
20. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RSE, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209–1223
21. Livingston G, Johnston K, Katona C, Patton J, Lyketsos CG. Systematic Review of Psychological Approaches to the Management of Neuropsychiatric Symptoms of Dementia. Old Age Task Force of the World Federation of Biological Psychiatry. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1996–2021
22. Mann K, Leher Ph, Morgan MY. The Efficacy of Acamprosate in the Maintenance of Abstinence in Alcohol-Dependent Individuals: Results of a Meta-Analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 51–63
23. March J, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J, Burns B, Domino M, McNulty S. Fluoxetine, Cognitive-Behavioral Therapy, and Their Combination for Adolescents With Depression. Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004; 292: 807–820
- Spector A, Thorgrimsen L, Woods B, Royan L, Davies S, Butterworth M, Orrell M. Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia. Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003; 183: 248–254
- Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I; Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291 (3): 317–24
26. Travis MJ, Burns T, Dursun S, Fahy T, Frangou S, Gray R, Haddad PM, Hunter R, Taylor DM, Young AH. Aripiprazole in schizophrenia: consensus guidelines. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 485–495
27. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, Brookhart MA. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005; 353: 2335–2341

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