

## Venlafaxin in der Diskussion

„Wirkstoff aktuell“ wird ausgewiesen als Informationsorgan der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) „in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft“ (AkdÄ). Die AkdÄ identifiziert sich mit den Aussagen, wie daraus zu schließen, dass „Wirkstoff aktuell“ auch bei [www.akdae.de](http://www.akdae.de) bereitgestellt ist. Die AkdÄ ist eine gemeinsame Organisation der Bundes- und Landesärztekammern, der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und ihrer Mitglieder. Satzungsgemäß „berät die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) seit 1952 als wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer diese in allen Fragen der Arzneibehandlung und Arzneimittelsicherheit“. Der Gemeinsame Bundesausschuss finanziert die Gutachtertätigkeit der AkdÄ für seinen Unterausschuss Arzneimittel. Für das Fachgebiet Psychiatrie und Psychotherapie hat sie 1 ordentliches und 12 außerordentliche Mitglieder. Ihr Name legt nahe, dass die AkdÄ beansprucht, im Namen aller deutschen Ärzte zu sprechen.

### Information durch die AkdÄ

In „Wirkstoff aktuell“ Ausgabe 03/2008 (7) wird dargelegt, das selektiv serotonerg-noradrenerge Antidepressivum Venlafaxin bietet „keine Vorteile gegenüber den kostengünstigeren nichtselektiven Monoamin-Rückaufnahmehemmern (NSMRI)“, d. h. den trizyklischen Antidepressiva der 1. Generation und Maprotilin, oder „gegenüber selektiven Serotonin-Rückaufnahmehemmern (SSRI)“ und sei deshalb kein Arzneimittel der 1. Wahl in der Akutbehandlung depressiver Erkrankungen. „Wirkstoff aktuell“ beruft sich dabei auf die National Clinical Practice Guideline Number 23 „Depression: Management of depression in primary and secondary care“ des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), das „Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie“ von Benkert & Hippus (2007), eine Stellungnahme der FDA (2004) gegenüber dem Hersteller Wyeth, und die Publikation

„Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs“ von Nemeroff et al. 2008 (3). Inwieweit die Aussagen zu Venlafaxin mit den ordentlichen und außerordentlichen Mitgliedern abgestimmt sind, ist unbekannt. Stellt sich die Frage: Gibt die AkdÄ im Namen aller deutschen Ärzte in „Wirkstoff aktuell“ unabhängige, untendenziöse Informationen?

### Empfehlungen der deutschen und britischen Zulassungsbehörden

Die zitierte NICE-Guideline hat den Stand von 2004, aktualisiert in 2006. Es gibt ein spezifisches Amendment bezüglich Venlafaxin des NICE vom April 2007 (4), das „Wirkstoff aktuell“ nicht berücksichtigt, jedenfalls nicht zitiert. Das Amendment geht auf Auflagen der britischen Zulassungsbehörde (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) im Zusammenhang mit der Diskussion über die Induktion suizidaler Phänomene bei Kindern und Jugendlichen und die Toxizität von Venlafaxin zurück. Die ursprünglichen Auflagen wurden revidiert. Geblieben ist die Empfehlung, Venlafaxin erst in 2. Wahl zu verschreiben und bei Dosierungen über 300 mg/d von Spezialisten supervidieren zu lassen. Hintergrund ist insbesondere die höhere Toxizität im Vergleich zu Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI). Andererseits hat MHRA keinen Zweifel gelassen, dass Venlafaxin weniger toxisch als nichtselektive Monoamin-Rückaufnahmehemmer (sog. Trizyklika) ist. Von der in „Wirkstoff aktuell“ behaupteten „geringen Überdosierungssicherheit“ ist keine Rede, so dass die Empfehlung gerade nichtselektiver Monoamin-Wiederaufnahmehemmer als „kostengünstige“ Alternative befremdet. Die deutsche Zulassungsbehörde, das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), hat in einem Stufenplanverfahren (2007) Änderungen der Fachinformationen bezüglich suizidaler Phänomene, Absetzreaktionen und Akathisie angeordnet. Weitere Auflagen, insbesondere Venlafaxin nur in 2. Wahl einzusetzen

oder nur von Spezialisten verordnen oder supervidieren zu lassen, hat das BfArM nicht erlassen.

### Stellungnahme der FDA

Bei der Stellungnahme der FDA (2004) handelt es sich um ein gegenüber dem Hersteller Wyeth verhängtes Werbeverbot der FDA. Dieses Werbeverbot galt der auf Basis der Metaanalyse von Smith et al. 2002 gestützten Behauptung einer Überlegenheit gegenüber SSRI, die nicht pauschal erfolgen dürfe, da diese Metaanalyse Citalopram und Sertralin gar nicht und bezüglich Paroxetin lediglich 2 Studien berücksichtige, jedoch insbesondere da der Metaanalyse, aufgrund multipler Vergleiche, keine konfirmatorische Bedeutung zukomme.

### Aktuelle Datengrundlage

Die Metaanalyse von Nemeroff et al. (COMPARE) (3) besitzt zumindest einige dieser Mängel nicht (u. a. berücksichtigt sie alle SSRI). Sie wird von „Wirkstoff aktuell“ zumindest unvollständig zitiert. Tatsächlich ergab diese Metaanalyse für SSRI gegen Placebo eine Number needed to treat (NNT) von 18 (absolute Risikoreduktion (ARR) = 6%), für Venlafaxin gegen Placebo eine NNT von 8 (ARR = 13%), für Venlafaxin gegen SSRI (allerdings im Wesentlichen getragen von Fluoxetin) eine NNT von 17 und damit ähnlich derjenigen für SSRI vs. Placebo. Daraus leiten Nemeroff et al. ab, dass der Unterschied von Venlafaxin gegen SSRI klinisch relevant sei. Dieser Vorteil wird nicht – wie „Wirkstoff aktuell“ ausführt – durch höhere Abbruchraten unter Venlafaxin ausgeglichen, denn die Gesamtabbruchrate lag für Venlafaxin bei 28%, bei SSRI bei 27% (ARR = 1%), die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse bei 11% vs. 9% (ARR = 2%), sodass die Number needed to harm (NNH) 100 bzw. 50 beträgt.

### Fazit

Weitere Diskussion auch anderer Ergebnisse – z. B. der besonders gut belegten (und ausnahmsweise explizit zugelassenen) Wirksamkeit von Venlafaxin in der Relapse- und Rezidivprophylaxe (1) – erübrigt sich derzeit, da für den Herbst 2008 der Abschlussbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Nutzenbewertung von Venlafaxin und Duloxetin zu erwarten ist.

**Referenzen:**

- 1 Geddes JR et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet*. 2003; 361: 653–661
- 2 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Updated prescribing advice for venlafaxine (Efexor/Efexor XL). [http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=CON2023842&RevisionSelectionMethod=LatestReleased](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2023842&RevisionSelectionMethod=LatestReleased)
- 3 Nemeroff CB et al. Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 424–434
- 4 National Institute for Clinical Excellence. Clinical Guideline 23 (amended) – Depression: management of depression in primary and secondary care. Issue date: April 2007. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG23NICEguidelineamended.pdf>
- 5 National Institute for Clinical Excellence. Depression: management of depression in primary and secondary care – NICE guidance: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG23fullguideline.pdf>. National Clinical Practice Guideline Number 23. Zuletzt geprüft: 14 April 2008
- 6 National Institute for Clinical Excellence. DRAFT FOR CONSULTATION January 2007. NICE Clinical guideline 23 Depression. Management of depression in primary and secondary care. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG23NICEForConsultation.pdf>
- 7 Wirkstoff AKTUELL Ausgabe 03/2008 – Eine Information der KBV im Rahmen des § 73 (8) SGB V in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft: Venlafaxin (Trevilor® Tabletten 37,5 mg; Trevilor® retard), Stand: 11. April 2008. <http://www.akdae.de/40/Venlafaxin.pdf>

**Korrespondenz**

Prof. Dr. med. Jürgen Fritze  
 Gesundheitspolitischer Sprecher der  
 Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie,  
 Psychotherapie und Nervenheilkunde  
 (DGPPN)  
 Asternweg 65  
 50259 Pulheim