(Irrationale) Rationierung von Psychopharmaka im deutschen Gesundheitssystem

Zur Problematik von „Me-too“-Listen

Hans-Jürgen Möller, München, und Jürgen Fritze, Pulheim

Angesichts der Grenzen der Finanzierbarkeit unseres bisher großzügigen Gesundheitswesens kann die Sinnhaftigkeit von Sparmaßnahmen, unter anderem auch Sparmaßnahmen im Bereich der medikamentösen Therapie, nicht grundsätzlich bestritten werden. Solche Sparmaßnahmen sollten aber ausreichend rational begründet und in einem transparenten und ausreichend objektiven Bewertungsverfahren durchgeführt werden. Dabei sollten die Sichtweisen Evidenz-basierter Leitlinien berücksichtigt werden.

Bei den die Psychopharmakotherapie betreffenden Rationierungsmaßnahmen spielt der Begriff der „Me-too“-Medikamente (Analogpräparate) eine große Rolle. Das zur Definition von Me-too-Präparaten verwendete Klassifikationsschema von Fricke und Klaus ist arbiträr, im Hinblick auf Psychopharmaka nicht ausreichend valide und mit einer zu geringen Reliabilität der Zuordnung verbunden, insbesondere, da nur eine Fachgruppe (Pharmakologen) und nicht auch andere Fachgruppen (z. B. in der klinischen Pharmakologie erfahrenen Psychiater) die Zuordnung vornehmen. Insofern sind die von verschiedenen kassenärztlichen Vereinigungen herausgegebenen Me-too-Listen zu Psychopharmaka oft widersprüchlich und vom Ansatz her grundsätzlich problematisch. Es müsste eine ordentliche, objektive und transparent wissenschaftliche Analyse vorliegen, wenn man über-

haupt die Me-too-Listen rechtfertigen will.

Obendrein ist grundsätzlich fraglich, ob eine kassenärztliche Vereinigung in dieser Weise die ärztliche Verordnungsfreiheit zu Lasten der Patienten (Versicherten) einschränken darf, oder ob so einschneidende Maßnahmen dem Gemeinsamen Bundesausschuss mit Unterstützung des IQWiG vorbehalten bleiben müssen.

Schlüsselwörter: Analogpräparate, Me-too-Medikamente, Psychopharmaka

Psychopharmakotherapie 2008;15:30–5.

Evidenz-basierte Medizin, Rationalisierung/Rationierung von Psychopharmaka – grundlegende Überlegungen

Die Evidenz-basierte Medizin in der Psychopharmakotherapie soll die Basis für einen rationalen Umgang mit den verfügbaren therapeutischen Möglichkeiten in der Pharmakotherapie geben. Diese an sich wünschenswerte Rationalisierung birgt aber viele Probleme. Sie hängen einerseits mit den Methoden der Evidenz-basierten Medizin zusammen, die keinesfalls so unproblematisch sind, wie oft angenommen wird [12, 26]. So birgt zum Beispiel die Methodik der Metaanalysen, die als Kernpfeiler der Evidenz-basierten Medizin angesehen wird, Schwierigkeiten und die Ergebnisse dürfen nicht verabsolutiert werden. Unverkennbar ist, dass die Evidenz-basierte Medizin möglicherweise in ihren Intentionen verschwistet ist mit dem Ziel, Kriterien für eine adäqua-

te Zuteilung knapper Mittel im Gesundheitswesen zu generieren.

Rationalisierung wird so möglicherweise zur Rationierung. Angesichts der Grenzen der Finanzierbarkeit unseres bisher großzügigen Gesundheitswesens kann die Sinnhaftigkeit einer derartigen Rationalisierung und gegebenenfalls auch Rationierung nicht prinzipiell bestritten werden. Die Frage ist aber, ob nicht bestimmte Gruppierungen, wie beispielsweise die Kassenärztlichen Vereinigungen, über das Ziel hinaus schießen, zum Beispiel durch so genannte Zielvereinbarungen gemäß § 84 Abs. 7a SGB V, ohne dass die entsprechenden Nutzenbewertungen oder Kosten-Nutzen-Bewertungen des IQWiG bisher vorliegen. Auch lässt die Gesundheitsgesetzgebung der letzten Jahre erkennen, dass insgesamt ein Weg vorgezeichnet wird, die Verordnung moderner und damit meistens kostenaufwendigerer Medikamente zu reduzieren, ohne der Preisbewertung des Medikaments eine pharmakoökonomische Bewertung an die Seite zu stellen. Eine solche pharmakoökonomische Bewertung, wie sie in Zukunft gemäß § 35b SGB V durch das IQWiG durchgeführt werden soll, würde möglicherweise zeigen, dass ein teureres Medikament durchaus unter pharmakoökonomischen Aspekten preisneutral oder sogar preisgünstiger sein kann. Es liegt aber im Ermessen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), für welche Arzneimittel er das IQWiG mit einer Kosten-Nutzen-Bewertung beauftragt;

Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller, Direktor der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität, Nussbaumstr. 7, 80336 München, E-Mail: hans-juergen.moeller@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. Jürgen Fritze, A sternweg 65, 50259 Pulheim, E-Mail: juergen.fritze@dgn.de

die Intention des Gesetzgebers zielt eher auf Arzneimittel mit Tagesbehandlungskosten deutlich über denen der Psychopharmaka.

Bemerkenswert in diesem Zusammenhang ist, dass offensichtlich die Sichtweisen der auf große klinische Erfahrung und profundes Fachwissen zurückgreifenden Psychiater – wie sie sich auch in den von der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) nach Methoden der Evidenz-basierten Medizin in einem aufwendigem Verfahren erstellten S3-Leitlinien zur Schizophreniebehandlung [7] niederschlagen – von den Bewertungen seitens der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und der Kassenärztlichen Vereinigung (KV) einiger Bundesländer erheblich abweichen [22]. Letztere Gruppierungen, geleitet von der Tendenz zur Reduktion der Ausgaben im öffentlichen Gesundheitssystem/gesetzlichen Krankenkassensystem, gehen offensichtlich von anderen primär ökonomischen Bewertungsmaßstäben aus als im stationären oder ambulanten Bereich tätige Psychiater, die primär das Wohl ihrer Patienten im Auge haben und deshalb beispielsweise daran interessiert sind, ein möglichst großes Spektrum von Neuroleptika/Antipsychotika zur Schizophrenie-Behandlung zur Verfügung zu haben, um so im individuellen Fall die optimale Therapieentscheidung zu treffen nach dem klassischen Diktum „the right drug for the right patient“ („das richtige Medikament für den richtigen Patienten“). Beide der dargestellten, in ihren Grundhaltungen und Ergebnissen kontrastierenden Gruppen spielen eine wichtige Rolle, das gesundheitsökonomische Gesamtgefüge in der Balance zu halten, keine ist deshalb primär positiv oder negativ zu bewerten.

Nur auf der Basis eines solchen diametralen Interessenkonflikts ist es verständlich, dass beispielsweise die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft in einer Publikation vom 18. Dezember 2006 grundsätzlich die Vorteile der Antipsychotika der 2. Ge-

neration bestreitet und somit die Priorisierung dieser Medikamente für die Schizophrenie-Therapie, wie sie in vielen nationalen und internationalen Leitlinien [2, 3] zur Behandlung der Schizophrenie dargelegt wurde, negiert. Dies steht im krassen Gegensatz zu den diesbezüglichen Evidenz-basierten Aussagen in der schon erwähnten DGPPN-Leitlinie zur Therapie schizophrener Erkrankungen, die der internationalen Sichtweise folgt [7]. Die DGPPN-Leitlinie betont ausdrücklich verschiedene Vorzüge der Antipsychotika der 2. Generation und räumt insgesamt diesen modernen Antipsychotika sowohl in der Akut- wie in der Langzeittherapie einen Vorrang ein, ohne deswegen die klassischen Neuroleptika zu verbannen. Die oben erwähnte Verlautbarung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ-Newsletter vom 18.12.2006) negiert völlig diese wohl begründete und balancierte Sichtweise, wie durch ein kritisches Statement der psychopharmakologischen Expertengruppe der DGPPN deutlich gemacht wurde [6]. In dem zitierten Newsletter wie auch in anderen diesbezüglichen Verlautbarungen berufen sich die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und andere Kritiker [1] gerne auf die Ergebnisse so genannter „Effectiveness-Studien“, wie beispielsweise die CATIE-Studie [11] oder die CUtLASS-Studie [9], deren Ergebnisse aber wegen erheblicher Methodenprobleme in der wissenschaftlichen Diskussion als höchst problematisch angesehen werden und deshalb nicht zur Rechtfertigung der Negierung der Vorteile von Antipsychotika der 2. Generation als Argument herangezogen werden können [5, 10, 19, 23, 28].

In dieser Situation beklagen mit Recht gerade die engagierten Ärzte, die ihren Patienten das Bestmögliche zukommen lassen möchten, dass es im ambulanten Bereich immer schwieriger wird, den Patienten eine dem Standard unseres Fachs angemessene und moderne medikamentöse Therapie zukommen zu lassen, ja dass dies zunehmend durch Budgetdruck, Regressforderung, Zielvereinbarungen usw. nahezu unmög-

lich gemacht wird. Fritze [4] spricht in dem Zusammenhang vom „Aushebeln des Anspruchs auf Therapie gemäß dem Stand der Wissenschaft durch Zielvereinbarungen“. Hillienhof [8] beklagt „eingeschränkte Therapieoptionen“. Insbesondere die von den KVen vorgelegten Zielvereinbarungen sowie die diesbezüglichen „Me-too“-Listen – wie sie beispielsweise die KV Nordrhein erstellt – führen daher zu einer exzessiven Verunsicherung der Ärzte. Die KV Nordrhein verwahrt sich dagegen, dass die Me-too-Liste die Versorgung der Patienten verschlechtert. Nach wie vor könnten die Ärzte alle Präparate verschreiben, die sie für notwendig halten. Das gelte auch für die Präparate auf der Me-too-Liste. Zwar drohe Ärzten, die ihre Me-too-Quote überschritten, ab 2007 ein Regress, die Quote für Nervenärzte und Psychiater sei aber die höchste von allen Fachgruppen: sie betrage 13,8% des Richtgrößenbudgets [zitiert aus 8]. Diese Argumentation muss angesichts der oben dargestellten Probleme als wenig sachdienlich, wenn nicht gar als zynisch zurückgewiesen werden.

Nach Aussagen der DGPPN und des nervenärztlichen Berufsverbands berücksichtigt die Diskussion um die Kosten der Me-too-Präparate zu wenig, wie wichtig die individuelle Therapie des Schizophrenie-Patienten ist, einer Erkrankung mit besonders ungünstiger Prognose [16, 24]. Nötig sei nicht eine Beschränkung der therapeutischen Optionen, beispielsweise durch die Me-too-Listen, sondern eher die Bereitstellung von noch mehr Präparaten mit differenziertem Wirkungs- und optimiertem Nebenwirkungsspektrum [8]. Dem wurde in den ersten Jahren nach Einführung der modernen Antipsychotika auch Rechnung getragen seitens einiger kassenärztlicher Vereinigungen (z. B. KV Hessen), die diese Gruppe der Psychopharmaka als Praxisbesonderheiten aus den regressbedrohten Budgetberechnungen herausnahmen, um so den Ärzten eine ausreichende Therapiefreiheit bei der Behandlung schizophrener Patienten zu ermöglichen. Diese großzügige Regelung, die die Psychiat-

rie aus einer stigmatisierenden Sonderstellung im Verteilungskampf zwischen den einzelnen medizinischen Disziplinen herausbrachte – wer schränkt beispielsweise schon die Verordnungsmöglichkeit von modernen Onkologika ein? –, wird in jüngster Zeit durch das Vorgehen einiger anderer kassenärztlicher Vereinigungen, wie zum Beispiel der KV Nordrhein, konterkariert.

Die Tatsache, dass die Me-too-Quote in der Verschreibungspraxis der Psychiater besonders hoch liegt (13,8%; Quelle: GKV-Arzneimittelschnellinformation [GAmSi]), wie oben erwähnt, hängt möglicherweise damit zusammen, dass wegen besonderer fachspezifischer Gegebenheiten unverhältnismäßig viele neue Psychopharmaka als Analogpräparate ohne relevanten Zusatznutzen klassifiziert worden sind. Neben fachspezifischen Besonderheiten hängt dies mit der problematischen Definition des Innovationsgrads von Arzneimitteln, somit auch der Definitionskriterien von Analogpräparaten, wie sie in Deutschland traditionell gebraucht werden, zusammen. Diese Definitionskriterien sind möglicherweise im Hinblick auf Psychopharmaka besonders nachteilig.

Was sind innovative Psychopharmaka, was sind Analogpräparate?

Versteht man unter „Arzneimittelinnovation“, dass ein Produkt beispielsweise mit bisher nicht bekannten Bestandteilen in einer bis dahin nicht verfügbaren Zusammensetzung oder Form, oder für eine bisher nicht zugelassene Indikation auf dem Markt gebracht wird, so ist dies eine plausible, neutrale, objektive und gleichzeitig wertfreie Definition [30]. Im gesundheitspolitischen Kontext, wie er insbesondere auch durch die gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) mitgeprägt wird, wurde der Begriff „Arzneimittelinnovation“, so Schwerdtfeger [30], differenzierter betrachtet. Als „echte“ Innovation seien dabei nur solche neuartigen Arzneimittel, Wirkstoffe oder Kombinationen anzusehen, die nicht nur in irgendeiner Weise anders sind als die bisher auf dem Markt

verfügbaren, sondern sich auch durch einen therapeutischen Zusatznutzen auszeichnen. Nicht innovativ im Sinne der förderungswürdigen Arzneimittel seien solche, die einem bereits verfügbaren in seinen Wirkungen und Nebenwirkungen gleichwertig sind und lediglich in einer neuen Molekülvariante oder nach einem anderen Verfahren hergestellt würden, selbst wenn dieses Verfahren an sich innovativ sein sollte und Patentschutz bestehe. Der so im gesundheitspolitischen Rahmen definierte Begriff „innovatives Arzneimittel“ darf nicht verwechselt werden mit dem Begriff „neuartiges Arzneimittel“ nach den Entscheidungsgrundlagen des G-BA zur Festbetragsgruppenbildung vom 15. November 2005. Danach gelten Arzneimittel als „neuartig“, solange sie unter Patentschutz stehen [30].

In Deutschland wird in diesem Kontext seit 1982 der von den beiden Kölner Pharmakologen Fricke und Klaus geprägte Begriff „Analogpräparat“ (Synonyme: Me-too-Präparat – Scheinnovation) verwendet. Analogpräparate enthalten neue Wirkstoffmoleküle mit analogen pharmakologischen und klinischen Wirkungen wie bereits bekannte Arzneimittel. Eine eventuell vorhandene chemische Innovation geht bei Analogpräparaten einher mit pharmakologisch ähnlichen oder gleichartigen Wirkungen wie die vergleichbaren Wirkstoffe ohne indikationsspezifische therapeutische Vorteile [29]. Das von Fricke und Klaus 1982 erstellte Klassifikationsschema gilt auch heute noch als das in Deutschland im Rahmen der GKV akzeptierte Verfahren zur Bewertung des Innovationsgrads von Arzneimitteln [29]. Der Innovationsgrad eines Arzneimittels wird demnach in folgender Rangordnung eingestuft:

- Innovative Struktur oder neuartiges Wirkungsprinzip mit therapeutischer Relevanz
- Verbesserung pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Eigenschaften bereits bekannter Wirkprinzipien
- Analogpräparat mit keinem oder nur marginalen Unterschieden zu bereits eingeführten Präparaten

- Eingeschränkter therapeutischer Wert bzw. nicht ausreichend gesichertes Therapieprinzip

Als patentgeschützte Analogpräparate (Me-too-Präparate) werden alle Analogpräparate bezeichnet, für die Patentschutz in irgendeiner Form (z. B. Wirkstoff-, Herstellungs-, Verwertungs-, Unterlagenschutz) besteht, für die also keine Generika mit gleichartigen Wirkstoffen verfügbar sind.

Wenn man anerkennen will, dass dieses Klassifikationsschema prinzipiell in die richtige Richtung geht, so stellen sich doch eine Reihe von Fragen, die die zu einseitige und zu absolute Verwendung dieses Klassifikationsschemas als höchst fragwürdig erscheinen lassen und obendrein die Validität und Reliabilität in Frage stellen, zum Beispiel:

- Was bedeutet innovative Struktur oder neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz? Ab wann ist eine Struktur „innovativ“? Ab wann ist etwas von therapeutischer Relevanz?
- Was bedeutet Verbesserung pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Eigenschaften bereits bekannter Wirkprinzipien? Ab wann liegt eine Verbesserung vor?
- Wie lässt sich der klinische Zusatznutzen qualitativ und quantitativ bewerten? Was ist beispielsweise ein nicht nur „marginaler“ Zusatznutzen?
- Können Pharmakologen ohne klinische und ohne fachspezifische klinische Erfahrung den *klinischen* Zusatznutzen bewerten?
- Darf dies in einseitiger Weise durch Pharmakologen oder andere Experten erfolgen, die den diesbezüglichen relevanten Interessengruppen (z. B. Krankenkassen, kassenärztlichen Vereinigungen) besonders nahe stehen?
- Wie kann man komplexe Gegebenheiten wie beispielsweise Vorliegen von Vorteilen und Nachteilen im Sinne des klinischen Zusatznutzens gesamthaft bewerten?
- Kann es sinnvoll sein, wie derzeit im GAmSi-Verfahren praktiziert, Jahre und Jahrzehnte zurückliegende Bewertungen auf der Basis der Zulassungsstudien zu übernehmen und al-

le später durchgeführten Studien zu ignorieren?

Das Klassifizierungsschema gibt keine Definitions- und Verfahrensregeln zu den hier beispielhaft skizzierten Fragen. Die Fragen machen deutlich, dass die Bewertungen in grobem Ausmaß abhängen von subjektiven Ermessensspielräumen und dass zu erwarten ist, dass die Beurteilungszuverlässigkeit insbesondere im Sinne der Interraterreliabilität erheblich eingeschränkt ist. Das gilt ganz besonders, wenn die Bewertungen nicht von Mitarbeitern einer einzelnen Gruppe, sondern von Repräsentanten des gesamten Fachgebiets vorgenommen werden. Dabei dürfte insbesondere, wenn es sich nicht nur um die Bewertung des pharmakologischen Wirkungsmechanismus und der chemischen Struktur, sondern der klinischen Effekte handelt, die Bewertung nicht nur von Pharmakologen durchgeführt werden, sondern es müssten klinisch erfahrene Kollegen einbezogen werden, um die Relevanz bestimmter Wirksamkeitsaspekte und Nebenwirkungsaspekte auf Grund ihrer klinischen Erfahrung zu bewerten. Dies ist aber beim derzeitigen Vorgehen nicht der Fall.

Hinzu kommt insbesondere bei den Antipsychotika ein therapeutisch-pharmakologisches Problem. Eine ausreichend befriedigende Antwort auf die Frage, ob ein neuer pharmakologischer Wirkungsmechanismus innovativ ist, ist nur möglich, wenn man die kausalrelevanten pharmakologischen Wirkfaktoren kennt. Für die Neuroleptika/Antipsychotika ergeben sich hier unter anderem folgende Fragen: Sind zusätzliche pharmakologische Mechanismen zum primären hypothetischen Wirkungsmechanismus (Dopamin-D₂-Rezeptor-Blockade wird als primärer antipsychotischer Wirkungsmechanismus unterstellt) nur nebenwirkungsrelevant oder tragen sie zum klinischen Wirkungsprofil (z. B. sedierend) bei oder sogar zur Hauptwirkung (z. B. Bedeutung von 5-HT_{2A}-Antagonismus, 5-HT_{1A}-Antagonismus/Agonismus bei Neuroleptika der 2. Generation)? Ausgehend von dieser Grundlage kann man beispielsweise fragen, ob das als Innovation viel beachtete, in den 1970er Jah-

ren auf den deutschen Arzneimittelmarkt gebrachte Clozapin, der Prototyp der so genannten atypischen Neuroleptika, bei strengerer Betrachtung nur ein Me-too war. Im Vergleich zu dem damals verfügbaren ersten Neuroleptikum Chlorpromazin und einer Reihe anderer davon abgeleiteter Neuroleptika kann man sagen, dass Clozapin ein D₂-Antagonist ist mit zusätzlichen Effekten auf eine Reihe anderer zentralnervösen Rezeptoren. Diese Effekte waren aber größtenteils auch schon bei Chlorpromazin vorhanden, beispielsweise der 5-HT₂-Antagonismus. War die Substanz unter diesem Aspekt nicht einmal im Hinblick auf den pharmakologischen Wirkungsmechanismus eine Innovation? Anstelle einer solchen überkritischen Bewertung kann man aber auch sagen, dass der Fortschritt im Sinne des pharmakologischen innovativen Wirkungsmechanismus dieser Substanz darin bestand, dass verschiedene pharmakologische Wirkprinzipien offenbar in einen außerordentlich sinnvollen Ausgleich gebracht wurden und so zu einer optimalen klinischen Gesamtwirkung einer „Viel-Rezeptor-Substanz“ („Multi-Target-Substanz“) beitrugen. Der so charakterisierte „innovative“ pharmakologische Ansatz entsprach auf der klinischen Ebene dem kaum zu überschätzenden Zusatznutzen, dass Clozapin antipsychotische Wirkung zeigte, ohne dass extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen (das wichtigste Nebenwirkungsproblem der bisherigen Neuroleptika) auftraten. Allerdings zeigte sich dann bald, dass diese Vorteile erkaufte wurden mit dem Risiko der eventuell im Einzelfall tödlich verlaufenden Agranulozytose. Wie kann man den Vorteil (kein EPS-Risiko) gegenüber dem Nachteil (Agranulozytose) in abschließender Bewertung zum Ausdruck bringen? Könnte vielleicht ein kritischer Beurteiler sagen, der Vorteil des Fehlens von extrapyramidal-motorischen Störungen wird durch den Nachteil eventuell tödlicher Agranulozytosen mehr als kompensiert?

Ohne dieses Beispiel im Detail weiter zu diskutieren, sei ein anderes Beispiel genannt: Risperidon, das erste atypische Neuroleptikum der neueren Generati-

on von Antipsychotika [20, 21]. Man könnte den Innovationsanspruch von Risperidon zurückweisen, indem man sagt, Risperidon ist hinsichtlich des zugrunde gelegten relevanten Wirkungsmechanismus ein dem Clozapin ähnliches Pharmakon. Beide Substanzen sind Substanzen, die an mehreren zentralnervösen Rezeptoren angreifen, unter anderem beide am D₂-Rezeptor und am 5-HT_{2A}-Rezeptor, und das in einem besonderen Verhältnis, die Affinität zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren ist nämlich um ein Mehrfaches ausgeprägter als die zu D₂-Rezeptoren. Im Vergleich zu Clozapin ist Risperidon allerdings selektiver, greift nicht an so vielen Rezeptoren an wie Clozapin, das deswegen auch als „dirty drug“ (heute in einem besseren Verständnis der möglichen Vorzüge einer vielseitigen Rezeptorinteraktion von „Multi-Rezeptor-Substanzen“ als „rich compound“) bezeichnet wird. Man könnte also die Struktur als innovativ bezeichnen, das pharmakologische Wirkprinzip ist aber möglicherweise (für Clozapin werden auch noch andere Wirkungsmechanismen als relevant diskutiert!) vom Clozapin abgeleitet, insbesondere in der besonderen Kombination eines D₂/5-HT_{2A}-Antagonismus. Will man dem Risperidon schon deswegen die Charakterisierung als pharmakologische Innovation verweigern? Wie steht es mit dem klinischen Zusatznutzen von Risperidon im Vergleich zu Clozapin? In der Wirksamkeit ist Risperidon dem Clozapin nicht überlegen, das gilt sowohl für die Positivsymptomatik wie auch für die Negativsymptomatik. Im Hinblick auf extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen hat Risperidon gegenüber Clozapin den Nachteil, dass bei höheren Dosierungen eine dosislineare Beziehung zu extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen (EPS) besteht, wenn auch bei niedrigeren und therapeutisch meistens ausreichenden Dosierungen EPS seltener sind als beispielsweise bei einem der Prototypen der Neuroleptika der 1. Generation, Haloperidol. Im Hinblick auf das Risiko extrapyramidal-motorischer Begleitwirkungen ist Risperidon also eher ungünstiger als Clozapin. Neben dem Vorteil der besseren

extrapyramidal-motorischen Verträglichkeit wird auch ein erweitertes Wirkungsspektrum der atypischen/neueren Neuroleptika im Sinne einer besseren Beeinflussung von Negativsymptomatik, depressiver Symptomatik und kognitiven Störungen beschrieben [15, 17, 18, 27]. Diesbezüglich entspricht Risperidon den an ein modernes Neuroleptikum zu stellenden Ansprüchen, allerdings ohne Clozapin überlegen zu sein. Der Vorteil von Risperidon gegenüber Clozapin liegt eindeutig darin, dass das Risiko von Agranulozytosen, insbesondere tödlich verlaufenden Agranulozytosen, praktisch nicht besteht.

Wie bewertet man diese Vorteile und Nachteile auf der Ebene der unerwünschten Begleitwirkungen? Bleibt in der Gesamtbewertung trotzdem ein therapeutischer Zusatznutzen für Risperidon im Vergleich zu Clozapin erhalten? Aus klinischer Sicht würde man dies bejahen, da Risperidon im Vergleich zu Haloperidol einen deutlichen Vorteil hinsichtlich des Risikos extrapyramidal-motorischer Begleitwirkungen hat, der allerdings nicht so ausgeprägt ist wie bei Clozapin; gegenüber Clozapin besteht aber der Vorteil des fehlenden Risikos von Agranulozytosen.

Beide Beispiele verdeutlichen, wie problematisch die Bewertungen und Gewichtungen sind, wenn man vom oben erwähnten Klassifikationsschema ausgeht. Das gilt ganz besonders wenn, wie bei der Schizophrenie, die neurobiologische Ätiopathogenese der Erkrankung nur partiell aufgeklärt ist [25] und wenn obendrein die relevanten kausalen Mechanismen der Therapie [27] nur unzureichend bekannt sind. Zwar weiß man, dass Dopamin-antagonistische Wirkungen, insbesondere auf die D₂-Rezeptoren, mit Wirksamkeit auf die so genannte Positivsymptomatik der Schizophrenie (z. B. Wahn, Halluzinationen) assoziiert sind, es ist aber unzureichend bekannt, inwieweit die Interaktionen mit anderen Transmittersystemen, beispielsweise an verschiedenen Rezeptoren des Serotonin-Systems, zusätzliche therapeutische Wirkungen haben. Die sehr komplexe pharmakologische Wirkung einiger Antipsychotika, wie am Beispiel

von Clozapin dargestellt, scheint nicht nur nebenwirkungsrelevant zu sein, sondern auch für die Wirksamkeit und das Wirkprofil von Bedeutung zu sein. Gerade die Forschung an den in den letzten zehn Jahren entwickelten so genannten „atypischen“ Neuroleptika, die deskriptiv „Neuroleptika der 2. Generation“ genannt werden – beide Begriffe sind nicht ideal und täuschen eine zugrunde liegende Gemeinsamkeit vor – hat diese Problematik sehr deutlich gemacht [13]. Offenbar können ganz unterschiedliche Mechanismen dazu beitragen, dass erreicht wird, was im klinischen Jargon gerne als „Atypikalität“ bezeichnet wird – also das weitgehend fehlende Risiko von extrapyramidal-motorischen Störungen bei ausreichend guter antipsychotischer Wirksamkeit eines Neuroleptikums. Sowohl relativ komplexe pharmakologische Wirkprinzipien wie auch relativ selektive pharmakologische Wirkprinzipien, beispielsweise solche, die nur durch Besonderheiten der Interaktion mit den dopaminergen Rezeptoren ausgezeichnet sind, können zur „Atypikalität“ führen [14].

Es verwundert nach dieser kritischen Diskussion des in Deutschland verwendeten Klassifikationsschemas für innovative bzw. nicht innovative Arzneimittel und der diesbezüglichen Erörterung über die Antipsychotika nicht, dass beispielsweise Me-too-Listen, wie sie von der KV Nordrhein in den letzten Jahren publiziert wurden, uneinheitlich sind, was die Bewertung neuerer Neuroleptika angeht. Bei Inkrafttreten der Zielvereinbarung für das Jahr 2006 vom 21. November 2005 zwischen der KV Nordrhein und den Landesverbänden der gesetzlichen Krankenkassen umfasste die GAmSi-Liste folgende neuere Neuroleptika: Risperdal® (Risperidon), Seroquel® (Quetiapin), Zyprexa® (Olanzapin), also alle neueren so genannten atypischen Neuroleptika, soweit sie unter Patentschutz stehen, mit Ausnahme von Abilify® (Aripiprazol) und Zeldox® (Ziprasidon). Die analoge Liste aus dem Jahr 2006 (vom Mitherausgeber des Arzneiverordnungsreports Schwabe überarbeitet) schließt erstmals auch Abilify® (Aripiprazol) ein. In der Me-too-Liste von

2007 sowie in der als „Marktübersicht“ betitelten Publikation der KV Nordrhein aus dem Jahre 2007, die „pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare Arzneimittel von Analogpräparaten“ auflistet, sind Abilify®, Seroquel® und Zyprexa® aufgeführt, aber nicht Risperdal®. Warum Risperdal® aus dieser Liste herausgenommen wurde, ist unklar. Von einigen möglicherweise diesbezüglich besser informierten Kollegen haben wir informell die Vermutung gehört, dass dies eventuell mit der zusätzlichen zugelassenen Indikation von Risperidon im Bereich der Verhaltensstörungen bei Demenz zusammenhänge. Wenn das so wäre, müssten aber auch die Zusatzindikation von z. B. Olanzapin oder Quetiapin im Rahmen bipolarer Erkrankungen zu einer solchen Herausnahme aus der Me-too-Liste führen. Ziprasidon ist, wie schon in der Liste von 2005, nicht aufgeführt. Gleiches gilt für Serdolect® (Sertindol), das inzwischen wieder zugelassen wurde, nachdem für mehrere Jahre die Zulassung sistierte. Es ist unklar, warum diese Präparate anders eingestuft wurden als die jetzt auf der Me-too-Liste 2007 aufgeführten Antipsychotika Abilify®, Seroquel® und Zyprexa®. Man kann sich kaum vorstellen, dass für die nicht in der Liste aufgeführten neuen Antipsychotika Zusatzkriterien, die Schwabe in seinem Text zu seiner für die KV Nordrhein erstellte Liste patentgeschützter Analogpräparate aufgestellt hat (Me-too-Liste 2007), zutreffen. Dazu würde gehören, dass mindestens 500 Verordnungen nach den Daten der Arzneimittelschnellinformation (GAmSI) erreicht wurden und dass ein pharmakologisch-therapeutisch vergleichbares Arzneimittel für die Hauptindikation mit günstigeren Krankheitstherapiekosten für die ordnungshäufigste Packungsgröße als Substitution verfügbar war. Kurzum, das ist alles sehr undurchsichtig, wenig verständlich und, worauf Fritze bereits in einem Beitrag aus dem Jahre 2006 hingewiesen hat, im Hinblick auf die Erstellung der „Me-too-Listen“ wissenschaftlich unhaltbar: „Die Zielvereinbarung klassifiziert auf der Basis der subjektiven Bewertung

durch Fricke und Klaus im Arzneiverordnungsreport – nunmehr modifiziert durch Schwabe – Arzneimittel als Analogpräparate ohne ordentliche, transparente wissenschaftliche Analyse“ [4]. Das von Schwabe aufgeführte Kriterium, dass mindestens 500 Verordnungen nach den Daten der Arzneimittelschnellinformation erreicht wurden, macht in besonders krasser Weise die rein ökonomisch ausgerichtete Zielsetzung der Liste der patentgeschützten Analogpräparate deutlich.

Wenn man den Innovationsgrad eines neuen Präparats beurteilen soll, muss man diese Gesamtproblematik erkennen. Die verwendete Klassifikation des Innovationsgrads ist nicht objektiv, valide und reliabel, sondern es handelt sich größtenteils um arbiträre und subjektive Beurteilungen. Eine objektive und transparente wissenschaftliche Analyse liegt nicht vor. Sie wäre aber zu fordern, um den Me-too-Listen Akzeptanz zu verleihen. Obendrein ist grundsätzlich fraglich, ob eine KV in dieser Weise die ärztliche Verordnungsfreiheit zu Lasten der Patienten (Versicherten) einschränken darf, oder ob so einschneidende Maßnahmen dem G-BA, gegebenenfalls mit Unterstützung des IQWiG, vorbehalten bleiben müssen. Das sieht die derzeitige Gesetzeslage nicht vor; folglich muss das Gesetz (§ 84 Abs. 7a SGB V) geändert werden, um Schaden von den psychisch Kranken abzuwenden.

(Irrational) rationing of psychotropic drugs in the German health system – On the problem of “me-too” lists

In the face of the limitations put on the financial viability of our hitherto generous health system, one cannot principally object to the aim to try to save money, also in the area of drug treatment. However, such attempts to reduce spending need to be based on sufficiently rational reasoning and on a transparent and adequately objective evaluation procedure. The views of evidence-based guidelines should also be considered.

The term “me-too” drugs (analogue preparations) plays an important role in the rationing of psychotropic drugs. The classification scheme by Fricke and Klaus used to define me-too preparations is arbitrary, not suitable for psychotropic drugs and does not allocate drugs reliably, especially since only one group of specialists (pharmacologists) and not other groups (e.g. psychiatrists experienced in clinical pharmacology) performed the allocation. Thus, the me-too lists of psychotropic

drugs published by the various physicians' associations are often inconsistent and fundamentally problematic in their approach. If one wanted to justify the me-too lists at all, a fair, objective and transparent scientific analysis would be required. In addition, it is principally questionable whether the physicians' associations should be allowed to restrict the physicians' prescribing freedom at the expense of the patients, or whether such drastic measures should be reserved for the Federal Joint Committee supported by IQWiG.

Keywords: Analogue preparations, me-too drugs, psychotropic drugs

Literatur

1. Dose M. Priorität für Atypika? Aktuelle Studien rücken einiges zurecht. *Psychiatr Prax* 2007;34:46–9.
2. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2005;6:132–91.
3. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: long-term treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2006;7:5–40.
4. Fritze J. Aushebeln des Anspruchs auf Therapie gemäß des Standes der Wissenschaft durch Zielvereinbarungen? *Psychopharmakotherapie* 2006;13:212–3.
5. Fritze J, Aldenhoff J, Bergmann F, Eckermann G, et al. Priorität für atypische Neuroleptika. Kommentar zum Beitrag von Dose M. *Psychiatr Prax* 2007;34:46–9.
6. Fritze J, Aldenhoff J, Maier W, Gaebel W. Hinweise der AkdÄ und KBV zu Quetiapin und anderen modernen Antipsychotika: Richtigstellung der DGPPN. *Psychoneuro* 2007;33:31–2.
7. Gaebel W, Falkai P, Weinmann S, et al. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (editor). S3-Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Band 1: Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Darmstadt: Steinkopff, 2006.
8. Hillienhof A. Eingeschränkte Therapieoption. *Dtsch Ärztebl* 2007;104:757.
9. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, et al. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs. first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost utility of the latest antipsychotic drugs in schizophrenia study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1079–87.
10. Kasper S, Winkler D. Addressing the limitations of the CATIE study. *World J Biol Psychiatry* 2006;7:126–7.
11. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209–23.
12. Maier W, Möller HJ. Metaanalysen: Methode zur Evidenzmaximierung von Therapiestudien? *Nervenarzt* 2007;78:1028–36.
13. Möller HJ. Definition, psychopharmacologische Basis und klinische Evaluation von novel/atyp-

ical neuroleptics: methodological issues and clinical consequences. *World J Biol Psychiatry* 2000;1:75–91.

14. Möller HJ. Amisulpride: limbic specificity and the mechanism of antipsychotic atypicality. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:1101–11.
15. Möller HJ. Management of the negative symptoms of schizophrenia. New treatment options. *CNS Drugs* 2003;17:793–823.
16. Möller HJ. Course and long-term treatment of schizophrenic psychoses. *Pharmacopsychiatry* 2004;37(Suppl 2):126–35.
17. Möller HJ. Antidepressive effects of traditional and second generation antipsychotics: a review of the clinical data. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255:83–93.
18. Möller HJ. Antipsychotic and antidepressive effects of second generation antipsychotics. Two different pharmacological mechanisms? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255:190–201.
19. Möller HJ. Are the new antipsychotics no better than the classical neuroleptics? The problematic answer from the CATIE study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255:371–2.
20. Möller HJ. Risperidone: a review. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:803–18.
21. Möller HJ. Long-acting risperidone: focus on safety. *Clin Ther* 2006;28:633–51.
22. Möller HJ. „Effectiveness“-Studien: methodische Mängel und negative Konsequenzen für die Versorgung. *Psychopharmakotherapie* 2007;14:45–6.
23. Möller HJ. Do effectiveness studies tell us the real truth? *World J Biol Psychiatry* 2007;8:138–40.
24. Möller HJ, Bottlender R, Groß A, Hoff P, et al. The Kraepelinian dichotomy: preliminary results of a 15-year follow-up study on functional psychoses: focus on negative symptoms. *Schizophr Res* 2002;56:87–94.
25. Möller HJ, Deister A, Schaub A, Riedel M. Schizophrenie. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP (editors). *Psychiatrie und Psychotherapie*. 3. Aufl. Band 2. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007:253–96.
26. Möller HJ, Maier W. Probleme der „evidence-based medicine“ in der Psychopharmakotherapie: Problematik der Evidenzgraduierung und der Evidenzbasierung komplexer klinischer Entscheidungsprozesse. *Nervenarzt* 2007;78:1014–27.
27. Möller HJ, Müller WE, Bandelow B. Neuroleptika. *Pharmakologische Grundlagen, klinisches Wissen und therapeutisches Vorgehen*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2001.
28. Naber D. Sind Typika besser als ihr Ruf? Antipsychotikatherapie im Vergleich. *INFO Neurologie & Psychiatrie* 2007;9:33.
29. Schwabe U, Paffrath D. *Arzneiverordnungs-Report 2006*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 2007.
30. Schwerdtfeger WK. Innovative Arzneimittel im Gesundheitswesen – Fortschritt und Risiko. *Psychopharmakotherapie* 2007;14:178–86.