

# „Effectiveness“-Studien: methodische Mängel und negative Konsequenzen für die Versorgung

Die Evidenz-basierte Medizin soll die Basis für einen rationalen Umgang mit verfügbaren diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten geben. Diese an sich wünschenswerte Rationalisierung birgt aber viele Probleme. Sie hängen einerseits mit den Methoden der Evidenz-basierten Medizin zusammen. Andererseits ist die Evidenz-basierte Medizin möglicherweise in ihren Intentionen verschwistert mit dem Ziel, Kriterien für eine „adäquate Zuteilung knapper Mittel“ im Rahmen des Gesundheitswesens zu generieren. Rationalisierung wird somit möglicherweise zur Rationierung. Insbesondere die Verlagerung von einer Wirksamkeitsaspekte in den Vordergrund stellenden Betrachtung der Evidenz-basierten Medizin in Richtung einer „Nutzen-Analyse“, wie sie in den letzten Jahren in Deutschland durch das IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) bereits für einige Medikamentengruppen durchgeführt wurde, oder in Zukunft sogar zur „Kosten-Nutzen-Analyse“, die ebenfalls das IQWiG leisten soll, ist insofern bedenklich. So werden Instrumente geschaffen, in erheblicher Weise rationierend in die bisher geltenden Therapiestandards einzugreifen.

Angesichts der Grenzen der Finanzierbarkeit unseres bisher eher großzügigen Gesundheitswesens kann die Sinnhaftigkeit einer derartigen Rationalisierung und auch Rationierung nicht prinzipiell bestritten werden. Die Frage ist aber, ob nicht Gruppierungen wie die Kassenärztliche Bundesvereinigung und einige Kassenärztliche Vereinigungen über das Ziel hinauschießen – zum Beispiel durch so genannte Zielvereinbarungen, ohne dass die entsprechenden Nutzenbewertungen oder Kosten-Nutzen-Bewertungen des IQWiG 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, die vielleicht zeigen würde, dass das „teure Medikament“ durchaus unter pharmakoökonomischen Aspekten preisneutral oder sogar günstiger sein kann.

In den letzten Wochen schrieben mir mehrfach besorgte Fachkollegen, 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 oft durch bekannte Knebelinstrumente wie Budgetdruck oder Regressforderung nahezu unmöglich gemacht

wird. In diesem Zusammenhang wurde wiederholt eine Verlautbarung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) in „AkdÄ Newsletter“ vom 18. 12. 2006 zitiert, die sich auf Quetiapin bezog, aber im Einleitungsteil grundsätzlich die Vorteile der Antipsychotika der zweiten Generation bestreitet und somit auch die Priorisierung dieser Medikamente für die Schizophrenietherapie, wie sie in vielen nationalen und internationalen Leitlinien zur Behandlung der Schizophrenie dargelegt wurde, negiert. Diese Mitteilung wurde zusammen mit „KBV Wirkstoff AKTUELL“, Ausgabe 5, 2006 zu Quetiapin an Psychiater/Nervenärzte mit Kassensarztpraxis versandt und hat zu einer erheblichen Beunruhigung unter den Ärzten geführt.

Die Tendenz der AkdÄ-Verlautbarung, die nach meinen Informationen ohne Rücksprache mit den psychiatrischen Experten der AkdÄ publiziert wurde, steht in krassem Gegensatz zu den diesbezüglichen Evidenz-basierten Aussagen in der aktuellen DGPPN-Leitlinie zur Therapie schizophrener Erkrankungen. Dies wurde in einem Statement der DGPPN explizit dargelegt [1]. Die DGPPN-Leitlinie, die als S3-Leitlinie, also nach besonders aufwendiger Literaturrecherche und wiederholten Beratungen in Expertengremien verabschiedet wurde, betont ausdrücklich verschiedene Vorzüge der Antipsychotika der zweiten 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. Ob der in diesen Leitlinien dargestellte Therapiestandard einen Rechtsanspruch für den Einzelnen darstellt, muss durch entsprechende Gerichtsentscheidungen, zu denen es wahrscheinlich im Rahmen von diesbezüglichen Individualklagen kommen wird, entschieden werden. Das sog. „Nikolausurteil“ des Bundesgerichtshofs aus dem Jahr 2006, das im Rahmen eines völlig anderen Sachverhalts die Ansprüche eines Patienten auf eine optimale und umfassende Therapie unterstrichen hat, könnte als richtungweisend angesehen werden.

In der Diskussion der Vor- und Nachteile der Neuroleptika zweiter und erster Generation werden von den Protagonisten einer eher kritischen Haltung gegenüber den modernen Antipsychotika gerne den „Wirksamkeitsstudien“ der Phase III, wie sie für die Arzneimittelzulassung durchgeführt werden, die sog. „effectiveness“/„real world“-Studien gegenüber gestellt und Letztere als entscheidender bewertet. Es ist unbestritten, dass Phase-III-Studien, unter anderem wegen der besonders strengen Selektion der Patienten im Hin-

blick auf verschiedene klinisch relevante Aspekte, nicht in ausreichendem Maße generalisierbar sind: sie haben eine hohe interne Validität, aber keine ausreichende externe Validität. Insofern war es schon lange Tradition in der klinischen Psychopharmakologie, solche Studien zu ergänzen durch Studien, die in stärkerem Maße an den alltäglichen klinischen Verhältnissen und Gegebenheiten orientiert sind; dabei wurde allerdings immer betont, dass solchen Phase-IV-Studien, zum Beispiel naturalistischen Anwendungsbeobachtungen, wegen ihrer immanenten Methodenprobleme (z. B. Verzerrung der realen Gegebenheiten durch fehlende Blind- oder Doppelblindbedingungen) nur ein *komplementärer* Erkenntniswert zukommt und dass sie die Ergebnisse von Phase-III-Studien *nicht falsifizieren* können.

Mit der derzeit verbreiteten hohen Wertschätzung von „effectiveness“-Studien gerät diese aus methodologischer Sicht geradezu zwingende Konsequenz offensichtlich ins Wanken und viele scheinen geneigt zu sein, diesen Studien einen höheren Erkenntniswert beizumessen als den methodisch stringenteren Phase-III-Studien. Als Beispiel seien drei „effectiveness“-Studien erwähnt, die derzeit von Kritikern der Vorteile der modernen Antipsychotika gerne als Beweis angeführt werden, dass die modernen Antipsychotika nicht den klassischen Antipsychotika überlegen sind. Es handelt sich um die folgenden Studien: CATIE [4], CUtLASS [2] und die Studie von McCue et al. [5]. Alle drei Studien wurden interessanterweise hochrangig publiziert, obwohl sie erhebliche methodische Mängel aufweisen und obwohl die getroffenen Schlussfolgerungen angesichts dieser methodischen Mängel nicht haltbar sind, insbesondere nicht, wenn sie zur Falsifizierung der Ergebnisse von Phase-III-Studien dienen sollen. Gerade die CATIE-Studie hat eine Fülle von kritischen Kommentaren in der internationalen Literatur hervorgerufen [z. B. 1, 3, 6]. Auch die beiden anderen Arbeiten haben eine Reihe von Problemen, wie zum Beispiel Nichtverblindung, fragwürdige Hauptzielparameter, problematische Patientenselektion im Sinne von stabilisierten, eher chronisch, partiell therapierefraktär Kranken (erkennbar an den minimalen Besserungsscores), fragwürdige Auswahl der als Neuroleptika der 1. Generation bezeichneten Medikamente (z. B. wurde bei einem Großteil der mit Substanzen der ersten Generation behandelten Patienten Sulpirid verordnet, was sicherlich normalerweise nicht in dieser Häufigkeit verordnet wird) oder Nichtberücksichtigung der Komedikation (vgl. auch die Kritik der CUtLASS-Studie von Naber [7]). Es fragt sich, ob es in der CUtLASS-Studie überhaupt Hinweise

für eine wirksame Therapie gibt. Ohne Placebo-Kontrolle lässt sich das angesichts der minimalen Besserungswerte nicht beurteilen. Eine Skizzierung zum Teil ähnlicher problematischer Aspekte der Studie von McCue et al. (2006) kann hier aus Platzgründen nicht vorgenommen werden. Kurzum, diese Studien lassen nicht nur erhebliche methodische Mängel erkennen, die per se eine verzerrte Wahrnehmung der Realität vermuten lassen, sondern in der CUtLASS-Studie scheint auch eine besondere Intention vorzuliegen, wenn zum Beispiel Sulpirid viel häufiger eingesetzt wird als unter Routinebedingungen, offensichtlich um mit einem Quasi-Atypikum (Sulpirid steht dem Amisulprid sehr nahe) gute Ergebnisse im „Typika-Arm“ zu produzieren. Diese Studien sind sicher nicht geeignet, die Ergebnisse aus den methodisch stringenteren Phase-III-Studien in Frage zu stellen. Es ist sogar zu fragen, ob sie die reale Versorgungssituation besser darstellen als Phase-III-Akut- und Langzeitstudien, da sie offenbar ebenfalls eine selektive Patientenklientel einschließen, wenn auch die Selektion in eine andere Richtung geht.

**W**ir sollten uns deshalb von diesen Studien, auch wenn sie derzeit so viel Beachtung finden, nicht zu sehr verunsichern lassen und weiterhin die Gesamtevidenz berücksichtigen und zur Leitlinie unseres Evidenz-basierten Handelns machen.

*Prof. Dr. Hans-Jürgen Möller, München*

1. Fritze J, et al., für Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN). Hinweise der AkdÄ und KBV zu Quetiapin und anderen modernen Antipsychotika: Richtigstellung der DGPPN. Psychoneuro. Im Druck.
2. Jones PJ, 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 2007;63:1079–87.
3. Kasper S, Winkler D. Addressing the limitations of the CATIE study. World J Biol Psychiatry 2006;7:126–7.
4. Lieberman JA, et al.; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 2005;353:1209–23.
5. McCue RE, et al. Comparative effectiveness of second-generation antipsychotics and haloperidol in acute schizophrenia. Br J Psychiatry 2006;189:433–40.
6. 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.
7. Naber D. Sind Typika besser als ihr Ruf? Antipsychotikatherapie im Vergleich: INFO Neurologie & Psychiatrie 2007;9(2).