

*Volker Schulz, Berlin*

Thema des Statements:

## **Neue chemische gegen altbekannte pflanzliche Arzneimittel am Beispiel von Demenz und Depression**

Teil 1

### **Pflanzliche Antidepressiva unter dem Aspekt der Pharmakoökonomie**

Antidepressiva sind die einzige Gruppe unter den Psychopharmaka, deren Umsatz seit 2 Jahrzehnten kontinuierlich gewachsen ist; bei den „SSRIs“ seit 1995 um jährlich 30%. Mehr als ein Dutzend synthetischer Neuentwicklungen brachten Fortschritte bei der Verträglichkeit nicht aber solche bei der Wirksamkeit. Den Johanniskraut-Extrakten gebührt das Verdienst, in jüngster Zeit Bewegung in die Rangordnung und die Kostenstruktur der antidepressiven Pharmakotherapie gebracht zu haben.

#### **Irrwege der Arzneimittel-Modernisierung**

Die Zahl der Arzneverordnungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung hat sich von 1992 bis 2001 um 30% verringert. Die Kosten pro Verordnung sind im gleichen Zeitraum um 78% angestiegen. Der starke Rückgang der Verordnungen betraf insbesondere die Phytopharmaka (Tabelle 1), die in dem jährlich erscheinenden und gesundheitspolitisch sehr einflussreichen *Arzneverordnungs-Report* (11-13) summarisch der Kategorie *umstrittener Arzneimittel* zugerechnet werden. Wörtlich heißt es dazu in der aktuellen Auflage 2002: „In den vergangenen 9 Jahren ist das Verordnungsvolumen umstrittener Arzneimittel von 4,8 auf 1,9 Mrd. € zurückgegangen, d. h., jährlich um 320 Mio. €“ (13).

Der erhoffte Spar-Effekt wurde und wird mit diesen Maßnahmen aber nicht erreicht. Gegenüber einem Vergleichs-Zeitraum von 1983 bis 1990 nahmen im Gegenteil die Gesamtkosten für Arzneimittel im zwischen 1993 und 2001 steiler zu. Besonders deutlich fiel der Sprung im letzten Jahr aus (Abbildung 1). Der Zweck der drastischen Kürzung bei der Zahl der Rezepte wurde daher von den Autoren des *Arzneverordnungsreportes* in den zurückliegenden Jahren im Sinne einer „*durchgehenden Modernisierung der Arzneimitteltherapie*“ gerechtfertigt. Mit dem Rückgang der Verordnungen, so hieß es in den Auflagen 1999 und 2000, seien die notwendigen Ressourcen erwirtschaftet worden, um kräftige Umsatzzunahmen für innovative Arzneimittelgruppen zu finanzieren, so zum Beispiel ein Plus bei den „selektiven“ Antidepressiva von etwa 30% in den Jahren 1999 und 2000 (11, 12).

Im *Arzneiverordnungsreport 2002* (13) wurden die „selektiven“ Antidepressiva (gemeint sind damit in erster Linie die Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer = SSRIs) aber plötzlich neu bewertet. Im Kapitel 1 (Schwabe: Überblick über die Arzneiverordnungen im Jahr 2001) wurde der Abschnitt *Modernisierung der Arzneitherapie* treffend durch den Titel *Arzneitherapeutische Analyse des Kostenanstieges* ersetzt. Dort erscheinen die „selektiven“ Antidepressiva nicht mehr unter der Gruppe *„Innovative Arzneimittel“* sondern unter *„Analogpräparate“*. Im Kapitel 43 (Lohse, Lorenzen, Müller-Oerlinghausen: Psychopharmaka) findet sich im Abschnitt *Antidepressiva* folgender neuer Satz: *„Breite Fortschritte in der Behandlung depressiver Patienten sind in den kommenden Jahren nicht von neuen Substanzen zu erwarten, sondern von verbesserter Kenntnis des optimalen Umgangs mit den vorhandenen Antidepressiva incl. rationale Dosierungsstrategien unter Einschluss von Plasmaspiegelbestimmungen, Vermeidung von (Pseudo-) Therapieresistenz, rationale Kombinations- bzw. Augmentationsstrategien.“*

Die schnelle Wandlungsfähigkeit von alten Überzeugungen irritiert an diesem Zitat ebenso, wie die Unbestimmtheit der jüngsten Vorschläge. Die Messung der Plasma-Konzentrationen von Antidepressiva ist z. B. in ambulanter Praxis völlig ungebräuchlich und dürfte kaum von gesichertem Nutzen sein (als „therapeutischer Bereich“ gelten z. B. bei den trizyklischen Antidepressiva 50-300 ng/ml!). Unter Bezugnahme auf den Beitrag *„Wie wirksam sind Johanniskrautextrakte ...“* (Seiten ... dieses Heftes; 10), soll hier aber unter ökonomischem Aspekt der Bedeutung der neuen Empfehlung von *„rationalen Augmentationsstrategien“* nachgegangen werden.

### **Was sind „rationale Augmentationsstrategien“ im Rahmen der antidepressiven Pharmakotherapie?**

Das englische Wort *„augmentation“* bedeutet in Deutsch bekanntlich soviel wie *Vergrößerung, Vermehrung*. Die Frage ist, was nach Meinung der Autoren des *Arzneiverordnungsreportes* der Arzt, der einem depressiven Patienten ein Antidepressivum verordnet, vermehren und vergrößern soll? Die Antwort darauf dürfte am ehesten in dem zu verstehen sein, was unter der Zwischen-Überschrift *„Die Rolle des therapeutischen Umfeldes und der Droge Arzt“* in dem voran stehenden Beitrag *„Wie wirksam sind Johanniskrautextrakte neben synthetischen Antidepressiva“* nachzulesen ist (10).

*Augmentation* würde somit denjenigen Anteil am Heilerfolg bezeichnen, der im Sinne einer Aktivierung der Selbstheilungskräfte des Patienten von der Persönlichkeit des behandelnden Arztes und weiteren Mitwirkenden, darunter dem Apotheker, ausgeht. Dazu trägt sicherlich auch das Vertrauen des Patienten in das individuell ausgewählte Arzneimittel bei. Wie in dem voran gegangenen Beitrag bereits dargestellt wurde, ist dieser Anteil, bezogen auf gesamte erzielbare Effektstärke der antidepressiven Therapie,

groß. Das lässt sich nicht nur an Hand ausgewählter Beispiele, sondern auch in Form umfanglicher Metaanalysen belegen:

Eine Metaanalyse aus dem Jahre 1999 der *Agency for Health Care Policy and Research* in den USA von mehr als 80 Studien mit neueren Antidepressiva ergab mittlere „Response“-Quoten der Behandelten von 32% unter Placebo und von 50% unter den Vera (5). Eine korrespondierende Untersuchung von 75 Studien bei Patienten mit Depressionen aus dem Zeitraum zwischen 1981 und 2000 wurde kürzlich unter Darstellung aller Mittelwerte der einzelnen Studien publiziert (13). Auch hier beliefen sich die Quoten der „Responder“ unter Placebo bzw. Verum auf 30% bzw. 50%. Wie die Abbildung 2 zeigt, war jedoch bei den Placebo-Kollektiven eine positive Korrelation zwischen dem Jahr der Publikation und der Höhe des Erfolges erkennbar. Bei den Vera war eine zeitliche Zunahme der Wirksamkeit dagegen nicht statistisch zu sichern; in einem späteren Leserbrief (7) wurde als zugehörige Regressionslinie am ehesten eine Horizontale wahrscheinlich gemacht.

Als Ursache des über 4 Jahrzehnte hinweg immer geringer werdenden Abstandes zwischen Verum und Placebo war bereits 1998 von Kirsch und Sapirstein (2) die abnehmende Häufigkeit wirkstoff-spezifischer Nebenwirkungen und damit verbunden die Zunahme des Verblindungsgrades in den Studien (siehe Seiten ... dieses Heftes) herausgestellt worden. Da aber selbst die neuen „SSRIs“ immer noch mit Quoten spezifischer UAWs von ca. 20% behaftet sind, dürfte das Verhältnis zwischen den „psychodynamischen“ (8) und pharmakodynamischen Anteilen am Gesamterfolg bei bereinigter Bewertung wohl näher bei 4:1 als bei derzeit 3:2 liegen. Das bedeutet konkret, dass es bei der antidepressiven Pharmakotherapie von leichten und mittelschweren depressiven Episoden vorrangig auf die durch das therapeutische Umfeld vermittelte „*Augmentation*“ ankommt und nur nachrangig auf die antidepressiven Effekte der Wirkstoffe.

Diese Erkenntnis ändert in der bezeichneten Indikation grundlegend die „evidenz-basierte“ Auswahl der Wirkstoffe. Deren praktische Eignung bemisst sich dann nämlich in erster Linie an der Patienten-Akzeptanz, an den Kosten der Therapie und an der allgemeinen Verträglichkeit der Präparate. Zur Akzeptanz von pflanzlichen Arzneimitteln wie Johanniskrautextrakt in der Bevölkerung bedarf es an dieser Stelle keiner weiteren Erörterung. Die beiden folgenden Abschnitte werden daher den Fragen der Kosten und der Verträglichkeit der antidepressiven Pharmakotherapie einschließlich Johanniskrautextrakten gewidmet.

### **Synthetische Antidepressiva 1960-2000: Teurer Fortschritt**

Die Freiheit der Therapie mit Arzneimitteln ist nicht zuletzt eine Frage der Ökonomie. In diesem Zusammenhang stellt sich auch die Frage, wohin

Forschungsgelder für neue Therapien fließen sollten, und wo man sie besser einsparen würde oder eingespart hätte. Die Abbildung 3 zeigt dazu, auf eine einfache Form gebracht, die Entwicklung der Antidepressiva seit den späten Fünfziger Jahren bis heute. Die Wirksamkeit, gemessen in der Regel als Response-Raten nach Hamilton, blieb wahrscheinlich im gesamten Zeitraum nahezu konstant und liegt, wie vorangehend berichtet, unabhängig von den Wirkstoffen bei etwa 40-70% der behandelten Patienten. Die Quote der Fälle mit unerwünschten Wirkungen wurde im Zeitraum der letzten 40 Jahre die Häufigkeit von anfangs etwa 50% (Trizyklika) auf jetzt etwa 20% (SSRIs) gesenkt. Bei den Johanniskraut-Präparaten lag diese Quote allerdings von Anfang an nur bei 1-3% der Behandelten (9).

Für die insgesamt gesehen relativ bescheidene Verbesserung der Verträglichkeit bei den synthetischen Antidepressiva mussten mehr als 30 neue Wirkstoffe auf den Markt gebracht werden. Der Preis, der weltweit allein für die Entwicklungskosten jedes dieser neuen Wirkstoffe von den Patienten zu bezahlen war und ist, hat sich jedoch von geschätzten 50 Millionen US\$ zu Beginn der 60er Jahre auf nahezu 500 MIO US\$ heute verzehnfacht. Demgegenüber liegen geeignete Johanniskraut-Extrakte in Bezug auf die Wirksamkeit dicht auf, bei der allgemeinen Verträglichkeit dort, wo die Synthetica nach extrapolierter Rechnung im Jahre 2030 sein könnten, aber bei den Entwicklungskosten dort, wo jene 1960 waren (Abbildung 2). Letzteres schlägt sich in den Tagesbehandlungskosten nieder, die sich gemäß dem *Arzneiverordnungs-Report 2002* (13) etwa zwischen 40 Cent (Johanniskraut-Präparate und Amitriptylin) und 2 € (Alpha-2-Antagonisten und SSRIs) bewegen. „*Augmentationsstrategien*“ unter ärztlicher Betreuung und Verordnung der am besten von den Patienten akzeptierten, der verträglichsten und der preisgünstigsten Wirkstoffe sind hier sowohl aus ethischer als auch aus wirtschaftlicher Sicht die einzige richtige Lösung!

### **Verträglichkeit von Johanniskrautextrakten**

Neben den Kosten ist somit die Verträglichkeit der Präparate zu einer Schlüsselfrage bei der Auswahl antidepressiver Wirkstoffe für die Behandlung leichter und mittelschwerer depressiver Episoden geworden. Im Rahmen von Anwendungsbeobachtungen (AWBs) wurden unerwünschte Ereignisse mit Johanniskraut-Präparaten wurden bei etwa 1-3% der Behandelten beobachtet. Das entspricht etwa einem Zwanzigstel der Quoten, die in AWBs mit trizyklischen Antidepressiva, wie Amitriptylin, berichtet wurden. Unter den Spontanmeldungen an amtliche Register stehen bei Johanniskraut Reaktionen der dem Licht exponierten Haut mit etwa 3 Meldungen auf 300000 Behandelte an erster Stelle. Untersuchungen an Probanden haben gezeigt, dass die Schwellendosis für ein erhöhtes Risiko der Photosensibilisierung bei etwa 2-4g/d eines handelsüblichen Extraktes (entsprechend etwa 5-10 mg des dafür ursächlichen Hypericins) liegt. Von ganz wenigen, im Hinblick auf Dosierung und Behandlungsdauer sehr

fragwürdigen Fällen abgesehen, sind von der Therapie mit Johanniskraut-Extrakten am Menschen noch nie ernsthafte Risiken in Bezug auf die Phototoxizität ausgegangen (9).

Anders sieht es mit Interaktionen bei der Comedikation bestimmter Arzneimittelgruppen, namentlich bei Antikoagulantien vom Cumarin-Typ, bei Immunsuppressiva wie Ciclosporin und bei AIDS-Mitteln wie Indinavir aus. Deren Konzentrationen im Körper können bei gleichzeitiger Einnahme von Johanniskraut-Präparaten in subtherapeutische Bereiche absinken, was im Einzelfalle lebensbedrohliche Folgen für die Patienten haben kann. In der Praxis waren diese Fälle aber so selten, dass sie beispielsweise im Rahmen von AWBs bei insgesamt immerhin 6000 Behandlungsfällen kein einziges Mal berichtet wurden. Das spontane Melderegister für das führende Johanniskrautpräparat in Deutschland wies bis zum Jahre 2000 etwa 3 solcher Meldungen pro 100000 Behandlungsfälle auf (9). Das daraus erwachsende seltene Behandlungsrisiko lässt sich jedoch durch eine Unterstellung aller Johanniskraut-Präparate unter die Apothekenpflicht, wie sie vom Autor dieses Beitrages im Juni 1999 beim BMG beantragt und am 08.10.02 vom Sachverständigenausschuss für Apothekenpflicht nach § 53 AMG teilweise empfohlen wurde, unter der dann gegebenen sachkundigen Beratung durch Ärzte und Apotheker verlässlich von den Patienten abwenden. Dasselbe gilt auch für weitere seltene Wechselwirkungen, wie zum Beispiel diejenigen mit Antidepressiva vom SSRI-Typ.

Die Erfassung und Publikation aller Fälle von solchen Interaktionen sind für die Sicherheit der Patienten unverzichtbar. Schillernde Darstellungen einzelner Kasuistiken unter bewusster Vorenthaltung ihrer geringen quantitativen Relevanz tauchen aber gegenwärtig vor allem in der Publikumspresse vermehrt auf. Aus Sicht der Pharmakoökonomie liegt hier der Verdacht nahe, dass es sich bei solchen Beiträgen auch um gezielte Versuche zur Entlastung der angeschlagenen Hochpreis-Antidepressiva handeln könnte.

### **Zusammenfassung**

Die Kosten der Behandlung leichter und mittelschwerer depressiver Episoden mit Johanniskrautextrakt sind vergleichbar niedrig wie diejenigen mit Amitriptylin und bis zu 5-fach niedriger, als bei bestimmten neuen Antidepressiva. Die Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist mit Johanniskrautextrakt 10- bis 20-fach niedriger als mit Amitriptylin, weshalb letzteres in der Praxis verbreitet nur in Dosierungen eingenommen wird, die von vielen Experten als subtherapeutisch klassifiziert werden (3, 4, 6). In höheren Dosierungen (150 mg oder mehr pro Tag) ist die Wirksamkeit von Amitriptylin zwar weitaus häufiger in kontrollierten Studien geprüft und statistisch ermittelt worden, als das bisher mit Johanniskrautextrakten der Fall war. Leider sind aber aufgrund der charakteristischen Nebenwirkungen alle diese Studien mit Amitriptylin nicht oder nur partiell doppelblind durchgeführt worden, mit allen daraus erwachsenden Konsequenzen.

So sah sich beispielsweise die europäische Zulassungsbehörde veranlasst, Vergleichsstudien neuer Substanzen gegen Amitriptylin und andere seit Jahrzehnten zugelassene Antidepressiva nicht zu akzeptieren, sondern trotz ethischer Bedenken in solchen Studien auch weiterhin an der Mitführung von Placebo-Gruppen festzuhalten (1).

Fasst man alle diese Aspekte zusammen, dann zählen Johanniskraut-Extrakte in der Hand erfahrener Ärzte - und dort gehört nach Ansicht des Autors die Behandlung der betreffenden Patienten hin - unter wirtschaftlichen wie auch ethischen Gesichtspunkten bei der Behandlung leichter und mittelschwerer depressiver Episoden zu den besten Antidepressiva, die uns heute zur Verfügung stehen.

### **Legenden zur Tabelle und zu den Abbildungen**

#### **Tabelle 1:**

Kosten zu Lasten der GKV für die 100 meistverordneten pflanzlichen Arzneimittel in Deutschland. Insgesamt Rückgang um 43% im Zeitraum von 6 Jahren.

#### **Abbildung 1:**

Arzneimittel zu Lasten der GKV in Deutschland von 1981-2001 nach Umsatz (gelbe Linie) und Zahl der Verordnungen (Säulen); ab 1991 mit neuen Bundesländern (nach: 11-13).

#### **Abbildung 2:**

Metaanalyse von 75 placebokontrollierten Therapiestudien mit Antidepressiva zwischen 1981 und 2000. Enge Korrelation zwischen dem Jahr der Publikation und der „Response“ zu Placebo ( $p < 0,001$ ); keine statistisch gesicherte Zunahme der Wirksamkeit unter den Antidepressiva (nach: 7, 14).

#### **Abbildung 3:**

Seit 1960 wurden weltweit mehr als 30 neue Antidepressiva eingeführt. Die Entwicklungskosten pro Wirkstoff (Säulen) haben sich in diesem Zeitraum verzehnfacht. Die Wirksamkeit (Responder: horizontaler Balken für Synthetica; oberer Stern für Hypericum) blieb unverändert. Die Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW: schräger Balken für Synthetica; unterer Stern für Hypericum) ist bei den Synthetica von etwa 50 auf 20% der Patienten gesunken; bei Hypericum liegt die Quote bei etwa 2 %!

*Prof. Dr. med. Volker Schulz  
Oranienburger Chaussee 25  
D – 13465 Berlin*

## Literatur

1. Anonymus (2001) Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: CPMP/EWP/518/97 rev 1 draft. EMEA 2001.
2. Kirsch I, Sapirstein G (1998) Listening to Prozac but hearing placebo: A meta-analysis of antidepressant medication. *Prevention & Treatment*, 1, Article 0002a. Available on the World Wide Web: <http://journals.apa.org/prevention/volume1/pre0010002a.html>.
3. Korzilius H: Arzneitherapeutische Vernunft durchsetzen. *Deutsches Ärzteblatt* 2000; 97: 2536.
4. Linden M, Ahrens B, Schotte K: Einfluß von Richtlinienempfehlungen auf die Niedrigdosierung trizyklischer Antidepressiva am Beispiel von Doxepin. *Psychopharmakotherapie* 2000; 7: 75-79.
5. Mulrow CD, Williams JW, Trivendi M (1999) Treatment of depression: newer pharmacotherapies. AHCPR publication no. 99-E014. <http://www.ahcpr.gov/clinic/deprsumm.htm>.
6. Munizza C, Tibaldi G, Bollini P et al.: Prescription pattern of antidepressants in out-patient psychiatric practice. *Psychol Med* 1995;25: 771-8.
7. Sapir M (2002) The increasing power of placebos in trials of antidepressants. *To the editor. JAMA* 288: 450.
8. Schulz V (2000) The psychodynamic and pharmacodynamic effects of drugs: A differentiated evaluation of the efficacy of phytotherapy. *Phytomed* 7: 73-81.
9. Schulz V (2001) Incidence and clinical relevance of the interactions and side effects of Hypericum preparations. *Phytomed* 8:152-160.
10. Schulz V (2003) Neue Therapiestudien und Metaanalysen: Wie wirksam sind Johanniskrautextrakte neben synthetischen Antidepressiva? *PharmuZ* 2003, im Druck.
11. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungsreport 2000*. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp 1-4; 714-742.
12. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungsreport 2001*. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp 1-4; 754-767.
13. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungsreport 2002*. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp 1.18; 652-659.
14. Timothy B., Seidman S.N., Sysko R., Gould M.: Placebo Response in Studies of Major Depression - Variable, Substantial, and Growing. *JAMA* 287: 1840-47, 2002.