DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 51, S. 70; Ausgabe 09 / 2017

Schwere Depression: Geringe Adhärenz und Persistenz bei Therapie mit Antidepressiva

Wird ein Arzneimittel neu verordnet, dann ist die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient es dauerhaft einnimmt – je nach Erkrankung und Arzneimittel – unterschiedlich hoch. Viele Arzneimittel werden aus unterschiedlichen Gründen innerhalb weniger Monate von den Patienten und/oder den verordnenden Ärzten wieder abgesetzt. Der Anteil der Patienten, die nach einer definierten Zeit das verordnete Arzneimittel noch einnehmen, wird als „Persistenz“ bezeichnet. Ein weiterer Teil der Patienten nimmt die Medikamente nicht so ein wie verordnet. Sie vergessen die Einnahme und/oder nehmen das Medikament nur bedarfsweise ein oder zu anderen Zeitpunkten als vorgeschrieben. Eine Einnahme genau nach ärztlicher Verordnung wird als „Adhärenz“ bezeichnet. Patienten, die bei > 20% der Einnahmen von den Einnahmevorschriften abweichen, werden als „Low-“ oder „Non-Adherer“ bezeichnet. In der Literatur wird die Non-Persistenz sehr häufig der Subgruppe der Non-Adhärenz zugeordnet und die Begriffe synonym verwendet (1; vgl. auch 2).

Die Adhärenz und Persistenz ist bei Antidepressiva (AD) ein besonderes Problem. Nach einer Literaturübersicht aus dem Jahre 2012 (3) beträgt die 6-Monats-Adhärenz bei rein psychiatrischen Patienten zwischen 51% und 66% (5 Studien zwischen 2007 und 2010 mit ca. 4.000 Patienten) und in der Primärversorgung zwischen 33% und 75% (13 Studien zwischen 2001 und 2011 mit > 500.000 Patienten). Die Autoren weisen darauf hin, dass sowohl die verwendeten Definitionen von Adhärenz als auch die Methoden, sie zu erfassen, in den Studien erheblich von einander abwichen. Auch bei der Diskussion über die Ursachen gehen die Meinungen auseinander. Während Psychiater gerne die Vorteile neuer, vermeintlich besser verträglicher AD für die Adhärenz in den Vordergrund stellen (4), suchen Allgemeinmediziner die Gründe für ein vorzeitiges Absetzen eher in allgemeinen Ursachen, wie unangenehmen Nebenwirkungen (besonders sexuelle Dysfunktion), komplexen Ängsten der Patienten vor Abhängigkeit, Absetzphänomenen, Persönlichkeitsveränderungen, unzureichender Aufklärung und Therapiebegleitung oder Komorbiditäten (bipolare Erkrankungen, Persönlichkeitsstörungen, Suchterkrankungen oder mangelnde Motivation (3).

Ernüchternde Zahlen zur Adhärenz bei „modernen“ und vermeintlich besser verträglichen AD kommen nun aus den USA (5). Die Autoren sind Gesundheitsökonomen und Pharmazeuten. Sie analysierten retrospektiv die Diagnose- und Verschreibungsdaten aus einer privaten Krankenversicherung und aus zwei Krankenversicherungen bzw. Gesundheitsfürsorgeprogrammen (Medicare, Medicaid). Es handelt sich also um eine sog. „Big-Data-Analyse“. Die Arbeit wurde von der University of Washington und Zuwendungen der Pharmafirma Allergan finanziert. Interessanterweise gibt es in der Publikation keinerlei Angaben über ein Ethikvotum.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Schwerpunkt der Untersuchung waren Versicherte, bei denen in den Jahren 2003-2014 die Diagnose einer Major-Depression (MD; ICD-9-Codes 296.2, 296.3, 300.4 und 311) gestellt und bei denen ± 60 Tage um den Diagnoseeintrag herum neu ein AD verordnet wurde. Ausgeschlossen wurden, ebenfalls an Hand von ICD-Codes, Patienten mit anderen psychiatrischen und neurologischen Diagnosen wie Schizophrenie, bipolare Erkrankungen, Paranoia, Demenz und Patienten, die initial gleich mehrere Psychopharmaka erhielten (≥ 2 Antidepressiva und/oder eine sog. „augmentierende“ Medikation).

Die Adhärenz und Persistenz wurde an Hand der eingelösten Arzneimittelrezepte über 3, 6, 9, und 12 Monate nach der ersten Verordnung quantifiziert. Die Autoren bestimmten die Therapietreue bezogen auf den initial verordneten Wirkstoff, die Wirkstoffklasse und eine Behandlung mit einem AD überhaupt. Als Maß wurden die sog. „Medication Possession Ratio“ (MPR) und die “Proportion of Days Covered” (PDC) verwendet. Die MPR steht dabei für die Persistenz und gibt den prozentualen Anteil der Tage an, an denen der Patient Zugang zu dem Arzneimittel hatte. Die PDC steht für die Adhärenz und setzt die tatsächlich durch eingelöste Rezepte abgedeckten Tage ins Verhältnis zu den zu erwartenden Tagen. Da in den US-amerikanischen Behandlungsleitlinien eine 6- bis 9-monatige medikamentöse Behandlung bei MD empfohlen wird, sind zumindest die 3- und 6-Monatsdaten für die Bewertung von Adhärenz und Persistenz interessant.

Ergebnisse: Bei insgesamt 6,5 Mio. Versicherten tauchte in den Datenbanken über 10 Jahre die Diagnose MD auf. Von diesen erhielten 527.907 eine Erstverordnung mit AD und erfüllten die Ein- und Ausschlusskriterien. Die Patienten waren durchschnittlich 38 Jahre alt und in der Mehrzahl Frauen (64%). 81% waren privat krankenversichert, 19% über Medicare und Medicaid. Die häufigsten Einschlussdiagnosen trugen den Code 311 (Depressive disorder, not elsewhere classified: 56%) und 296.3 (Major depressive disorder, recurrent episode: 18%). Bei je 24% der Patienten war zusätzlich eine Angsterkrankung oder eine chronische Schmerzerkrankung kodiert. Die mit weitem Abstand am häufigsten verordneten AD kamen aus der Gruppe der Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI; 73,5%, am häufigsten Sertralin). Angaben über die Verordner (Psychiater oder andere Disziplinen) werden nicht gemacht.

Die Persistenz (gemessen als MPR) zu dem initial verordneten AD betrug nach drei Monaten 44%, nach sechs Monaten 31% und nach einem Jahr 17%: Die Persistenz zu der initial verordneten Wirkstoffklasse betrug 46, 33 und 19% und zu einer medikamentösen AD-Therapie überhaupt 48, 36 und 22%. Die Adhärenzwerte (PDC) waren sehr ähnlich. Diese betrugen nach sechs Monaten zum ersten verordneten AD 31%, zu der verordneten Wirkstoffklasse 33% und zur AD-Therapie überhaupt 35%.

Eine Subanalyse nach den eingesetzten AD-Klassen ergab die höchsten Persistenzraten (nach 6 Monaten) für Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (37%), gefolgt von MAO-Hemmern (33%) und SSRI (31%). Die geringste Persistenz wurde bei trizyklischen AD ermittelt (17%), was als Hinweis auf Verträglichkeitsprobleme gewertet werden kann. Die Autoren diskutieren an Hand dieser Zahlen vor allem, ob Adhärenz und Persistenz möglicherweise durch die Wahl des AD günstig beeinflusst werden kann.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Dies trifft aber nach unserer Einschätzung nicht den Kern der komplexen Problematik. Offensichtlich hat sich in den letzten 20 Jahren die Adhärenz zu AD wenig verbessert, sie scheint konstant und deutlich 50% zu liegen und konnte durch die Zulassung unüberschaubar vieler neuer Wirkstoffe nicht wesentlich verbessert werden. Das Problem kann also sehr wahrscheinlich nicht in den Entwicklungslabors der Hersteller gelöst werden, sondern nur mit strukturellen Veränderungen. Die WHO hat bereits im Jahre 2003 einen Katalog vorgelegt, wie man der Low-Adherence begegnen könnte (1). Hierzu gehören mehrstufige Aufklärungsprozesse in einer für die Betroffenen verständlichen Art und Weise, die Festlegung gemeinsamer Therapieziele und eine strukturierte Nachbeobachtung. Diese Vorschläge sind jedoch zeit- und personalintensiv.

Die Studie zeigt aber auch die erheblichen Einschränkungen der Aussagen von „Big-Data-Analysen“, die ja in aller Munde sind. Die untersuchte Population ist selektiert und die Diagnosen können weder qualitativ noch quantitativ (z.B. Schweregrad der Depression) nachgeprüft werden. Es ist auch wahrscheinlich, dass die Therapie bei vielen Patienten nicht registriert wurde, weil sie ihre Arzneimittel anderweitig bezahlen, um vor der Versicherung diesen „Malus“ zu verschleiern. Bei einer Big-Data-Analyse wie dieser sind mehrere Verzerrungen anzunehmen, die eine Verallgemeinerung verbieten. Auch auf die interessante Frage, warum die AD abgesetzt wurden, gibt die „Studie“ leider keine Antworten.

Wir sind mit den Autoren der Studie der Meinung, dass mehr Untersuchungen zu diesem wichtigen Thema erforderlich sind, und wir verweisen nochmals auf das Statement der WHO: “Increasing the effectiveness of adherence interventions may have a far greater impact on the health of the population than any improvement in specific medical treatments” (1).

Fazit: Big-Data-Analysen von Versicherungsdaten in den USA zeigen, dass nur wenige Patienten mit Major-Depression die verordneten Antidepressiva dauerhaft einnehmen („Non-Persistenz“) und dass sich dies Verhalten auch durch Einführung neuer Antidepressiva kaum verbessert hat. Nach einem halben Jahr nimmt nur noch ca. ein Drittel dieser Patienten das verordnete Antidepressivum ein.

Literatur

1. http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/ Link zur Quelle

2. AMB 2007, **41**, 07 Link zur Quelle . AMB 2014, **48**, 40ÖB01. Link zur Quelle

3. Sansone, R.A., und Sansone, L.A.: Innov. Clin. Neurosci. 2012, **9**, 41. Link zur Quelle

4. Sheehan, D.V., et al.: CNS Drugs 2008, **22**, 963. Link zur Quelle

5. Keyloun, K.R., et al.: CNS Drugs 2017, **31**, 421. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.