GESUNDHEIT ÖSTERREICH GMBH
GESCHÄFTSBEREICH BIQG

QUICK ASSESSMENT ZUR WIRKSAMKEIT UND SICHERHEIT VON SSRI-PRÄPARATEN

DOKUMENTATION UND WÜRDIGUNG DER STELLUNGNAHMEN

IM AUFTRAG DES
BUNDESMINISTERIUMS FÜR GESUNDHEIT

Zu ISBN: 10 3-85159-130-5
13 978-3-85159-130-9

Gesundheit Österreich GmbH / Geschäftsbereich BIQG, A-1010 Wien, Stubenring 6,
Telefon: +43 1 515 61-0, Fax: +43 1 513 84 72, E-Mail: johannes.zsifkovits@goeg.at

Der Umwelt zuliebe: Dieser Bericht ist auf chlorfrei gebleichtem Papier ohne technische Aufheller hergestellt.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung V

1 Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen 1

2 Würdigung der Stellungnahmen 2

3 Diskussion der Stellungnahmen 3

4 Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen 9

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1: Inhalte der Stellungnahmen und Begründung der Autoren 4

Einleitung

Im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) beschäftigt sich die Gesundheit Österreich GmbH mit dem Schaffen eines Rahmens für Health Technology Assessment (HTA) auf Bundesebene, mit der generellen Förderung der Akzeptanz und des Bekanntheitsgrades des Konzepts HTA, der Förderung des Informationsaustausches in dem Bereich (nationale und internationale Kooperationen) sowie der Erstellung von HTA und Quick Assessments (QA). Rechtliche Grundlagen für den verstärkten Einsatz von HTA in Österreich schaffen das Gesundheitsqualitätsgesetz (GQG) sowie die Vereinbarung vom 1. Jänner 2008 gemäß Artikel 15a Bundesverfassungsgesetz über die Organisation und Finanzierung des Gesundheitswesens.

Wesentlich für die Akzeptanz und Umsetzung der Ergebnisse von HTA ist eine möglichst breite Einbindung verschiedener Akteure im österreichischen Gesundheitswesen. Um dies in einem transparenten und standardisierten Prozess zu gewährleisten, gibt es sowohl für Institutionen als auch für Einzelpersonen die Möglichkeit, zu HTA und QA eine Stellungnahme zu verfassen. Das Stellungnahmeverfahren zum QA „Wirksamkeit und Sicherheit von SSRI-Präparaten“ ist ein Pilotprojekt für künftige Stellungnahmeverfahren zu HTA der GÖG. Erfahrungen und Erkenntnisse dieser Pilotphase sollen genutzt werden, um einen raschen und reibungslosen Ablauf von weiteren Stellungnahmeverfahren sicherzustellen.

Das Quick Assessment „Wirksamkeit und Sicherheit von SSRI-Präparaten“ ist auf der Website der GÖG (www.goeg.at) verfügbar.

1 Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen

Das Quick Assessment „Wirksamkeit und Sicherheit von SSRI-Präparaten“ wurde im März 2009 fertiggestellt. Der Bericht wurde einer ausgewählten Fachöffentlichkeit präsentiert und nach kritischen Äußerungen der Österreichische Ärztekammer (ÖÄK) einem Stellungnahmeverfahren unterzogen.

Im November 2009 wurden die ÖÄK, der Verband der pharmazeutischen Industrie Österreichs (PHARMIG) und die Fachgesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie / Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie & Biologische Psychiatrie (Austrian Association of Biological Psychiatry, AABP) schriftlich eingeladen, eine Stellungnahme zum QA abzugeben. Die Stellungnahme der AABP und der PHARMIG wurden fristgerecht und gemäß den formalen Vorgaben abgegeben (siehe 2. Würdigung der Stellungnahmen). Von der PHARMIG wurden zwei Stellungnahmen eingereicht, wobei die Anmerkungen in der ersten Stellungnahme nicht mit Quellen belegt wurden; diese wurden in der zweiten Stellungnahme nachgereicht. Von der ÖAK wurde keine Stellungnahme zum Quick Assessment abgegeben.

Der Anhang enthält die eingescannten Stellungnahmen der Institutionen.

2 Würdigung der Stellungnahmen

Die GÖG bedankt sich bei PHARMIG und AABP für die Stellungnahmen zum Quick Assessment „Wirksamkeit und Sicherheit von SSRI-Präparaten“. Damit leisten die Institutionen einen wichtigen Beitrag zur generellen Förderung von Akzeptanz, Transparenz und Qualitätssicherung von HTA sowie zur Förderung des Informationsaustausches in diesem Bereich. Durch die Zusammenarbeit von HTA-Erstellern und Stakeholdern soll nicht zuletzt eine verbesserte Umsetzung von HTA-Ergebnissen erreicht werden.

HTA werden anhand von strengen Qualitätskriterien erstellt, daher ist auch bei Stellungnahmen auf formale (deutsche Sprache, fristgerechte Übermittlung) und inhaltliche Standards (alle inhaltlichen Anmerkungen sind mit Quellen und Volltexten zu belegen) zu achten. Da sich das Stellungnahmeverfahren für HTA und QA in Österreich im Aufbau befindet, wurden in diesem Pilotprojekt auch relevante Kommentare berücksichtigt, die nicht mit Quellen belegt wurden. Persönliche Erlebnisse mit Patienten, Leserbriefe zu wissenschaftlichen Studien oder Kommentare, die nicht methodisch, sachlich und fachlich relevant sind, wurden nicht berücksichtigt.

Des Weiteren werden in den eingereichten Stellungnahmen auch Fakten aufgezeigt, die trotz Quellenangabe und inhaltlicher Relevanz nicht berücksichtigt werden können (wie beispielsweise Evidenz, die erst nach Durchführung der systematischen Literatursuche für das vorliegende QA veröffentlicht wurde). Vonseiten der GÖG werden alle Inputs dokumentiert und in Evidenz gehalten. Sollte der Auftraggeber eine Aktualisierung des QA beauftragen, werden selbstverständlich alle neuen und relevanten Studien eingearbeitet, die bisher nicht berücksichtigt werden konnten.

3 Diskussion der Stellungnahmen

In Tabelle 3.1 (Inhalte der Stellungnahmen und Begründung der Autoren) finden sich die relevanten Inhalte aus den Stellungnahmen sowie die Namen der Institutionen, die diese abgegeben haben. Gereiht werden die Kommentare der stellungnehmenden Institutionen nach der Abfolge der betreffenden Kapitel im Bericht. Weiters enthält die Tabelle eine Begründung der Autoren, ob und gegebenenfalls wie die Inhalte im betreffenden Bericht berücksichtigt wurden bzw. warum der Inhalt der Stellungnahme nicht in das QA eingearbeitet werden kann.

Nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens wurden im Quick Assessment „Wirksamkeit und Sicherheit von SSRI-Präparaten“ Formulierungen in der Kurzfassung präzisiert und Verordnungszahlen sowie Kosten von Antidepressiva und SSRI aktualisiert.

Tabelle 3.1: Inhalte der Stellungnahmen und Begründung der Autoren

Nr.	Inhalt der Stellungnahme	Begründung der Autoren	Stellungnehmende Institution
1	Warum wurde das QA erstellt? Haben die Autoren ausreichende Qualifikationen, klinische Erfahrung im Umgang mit psychiatrischen Patienten und Psychopharmaka, um dieses Papier zu erstellen?	Den wesentlichen Ansatz für die Fragestellung dieses Quick Assessments liefert der Artikel: „Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration“ von Kirsch et al. 2008. In ihrer Studie kommen die Autoren zur Erkenntnis, dass sich SSRI und Placebos bei leichter und mittelschwerer Depression in ihrer Wirksamkeit kaum voneinander unterscheiden. Nach Veröffentlichung der Studie von Kirsch et al. folgte eine rege Diskussion in der Fachliteratur und in Ärztejournalen. Kritiker und Befürworter von Kirsch et al. präsentierten ihre Argumente, wobei kein Konsens erzielt wurde. Das Bundesministerium für Gesundheit wollte Klarheit zu dieser Fragestellung und beauftragte die GÖG/BIQG mit der Erstellung des QA SSRI. Um ein HTA, QA oder sonstige systematische Übersichtsarbeiten zu erstellen, bedarf es idealerweise eines interdisziplinären Teams. Dabei arbeiten Methodiker (Literatursuche, Selektion, Datenauswertung usw.) gemeinsam mit für die Fragestellung relevanten Experten mit medizinischem Know-how (Klinikern, Ärzten usw.) an der Erstellung eines Berichts. Im Fall des QA SSRI arbeiteten ein Methodiker sowie eine Medizinerin mit langjähriger klinischer Erfahrung am QA. Begutachtet wurde das QA von einem Psychiater mit klinischer Erfahrung im Umgang mit psychiatrischen Patienten und Psychopharmaka.	AABP
2	Grundsätzliche Kritik an der Methodik (Literatursuche und -selektion) des QA (kurzer Suchzeitraum, Nichteinbeziehen von Primärstudien usw.)	Unter einem Quick Assessment ist eine kurzfristige Verfahrensbewertung zu verstehen, die eingesetzt wird, wenn dringliche Entscheidungen zu (neuen) therapeutischen oder diagnostischen Technologien getroffen werden müssen bzw. wenn eingeschränkte finanzielle und personelle Ressourcen zur Verfügung stehen. Die Erstellung von QA erfolgt zum Teil unter Ausführung derselben, jedoch zum Teil verkürzten Arbeitsschritte wie für ausführliche HTA.	PHARMIG & AABP

Nr.	Inhalt der Stellungnahme	Begründung der Autoren	Stellungnehmende Institution
		Um einen Bericht mit eingeschränkten zeitlichen Ressourcen zu erstellen, wird im ersten Schritt der Suchzeitraum kurz gehalten (drei bis fünf Jahre, abhängig von der Fragestellung). Weiters wird die Literatur auf die renommiertesten Journale beschränkt (Core Clinical Journals), um den Aufwand gering zu halten, aber die hochwertigsten Studien zu behandeln. Außerdem werden nur Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten berücksichtigt, da diese die Ergebnisse zahlreicher Primärstudien enthalten und die höchste Evidenzstufe darstellen (im Gegensatz dazu repräsentieren Fallstudien die niedrigste Evidenzstufe). Sollte dieses Vorgehen nicht ausreichend Literatur identifizieren, um die Forschungsfrage zu beantworten, müssen die Kriterien weiter gefasst werden.	
3	Aussagen über den *gesellschaftspolitischen Hintergrund* sind einer wissenschaftlichen Nutzen-Risiko-Bewertung nicht dienlich. Eine Nutzen-Risiko-Bewertung hat ohne Berücksichtigung des *ökonomischen Hintergrunds* zu erfolgen.	Hintergrundinformationen (ökonomisch, gesellschaftspolitisch, medizinisch, ethisch, rechtlich etc.) sind entsprechend international üblichen Methodiken von Health Technology Assessments in Berichten enthalten. Sie sollen den interessierten Leserinnen und Lesern einen ersten Einblick in das Thema und dessen Relevanz ermöglichen. Gesundheitspolitischer und ökonomischer Hintergrund fließen prinzipiell nicht in die Ergebnisse eines QA ein. Bei der Darstellung der Ergebnisse werden und wurden konkret ausschließlich die Resultate der identifizierten Fachliteratur extrahiert und zusammengefasst.	PHARMIG
4	Die Aussagen *„Der Vergleich von SSRI-Präparaten und Placebos kann keine klinische Überlegenheit von SSRI nachweisen“* und *„Vielmehr besteht großer Zweifel an der Wirksamkeit von SSRI bei leichter und mittelschwerer Depression“* widersprechen einander.	Die Aussagen widersprechen einander nicht.	PHARMIG
5	Grundvoraussetzung für eine Zulassung durch die Behörden ist eine positive Nutzen-Risiko-Abwägung. Bei nicht vorhandenem Nutzen muss die Bewertung negativ ausfallen.	Bei der Zulassung von Arzneimitteln wird überprüft, ob die Wirksamkeit von Arzneimitteln statistisch signifikant ist. Diese statistische (nicht: klinische) Signifikanz wird im QA nicht angezweifelt. Allerdings ist das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) in Zusammenarbeit mit der Amerikanischen Psychologen-Vereinigung (American Psychological	PHARMIG

Nr.	Inhalt der Stellungnahme	Begründung der Autoren	Stellungnehmende Institution
		Association, APA) zur Erkenntnis gekommen, dass ein statistisch signifikanter Unterschied bei SSRI versus Placebo nicht ausreicht, um sich klinisch bemerkbar zu machen (siehe QA S. 5 f.). Daher wurden die Ergebnisse des Quick Assessment unter Berücksichtigung klinischer Signifikanz bewertet (siehe QA S. 16 f.).	
6	SSRI werden gerade in den Indikationsgebieten leichte und mittelschwere Depression eingesetzt.	Den Autoren ist bewusst, dass SSRI in der Praxis in den Indikationsgebieten leichte und mittelschwere Depression eingesetzt werden. Das QA basiert aber nicht auf Erfahrungen aus der Praxis und vorliegenden Verordnungszahlen, sondern auf derzeit verfügbaren hochqualitativen Studien (siehe Punkt 2). Weiters zeigen Beispiele aus der Vergangenheit, dass langjährig eingesetzte Arzneimittel aufgrund nachträglich identifizierter Nebenwirkungen (durch die Durchführung von Langzeitstudien) vom Markt genommen werden mussten. Bsp. SSRI, Nefadozo/Dutonin 1997–2003 [Quelle: Pharmazeutische Zeitung, Bristol Myers Squibb Pressemeldung 2003]	PHARMIG
7	Hinsichtlich placebokontrollierter Studien und US-amerikanischer Studien wird auf Probleme verwiesen, die zu einer Verzerrung von Ergebnissen führen.	In Kapitel 1.2 Medizinischer Hintergrund (siehe QA S. 3 ff.) wird auf den Unterschied zwischen europäischen und US-amerikanischen Studien hingewiesen. Die Problematik von placebo-kontrollierten Studien wurde bei der Auswertung der Studienergebnisse stets berücksichtigt. Ergebnisse der einzelnen Studien werden immer kritisch hinterfragt und auch in der Diskussion reflektiert.	AABP
8	Überhaupt nicht berücksichtigt sind Arbeiten, die SSRI mit Trizyklischen Antidepressiva vergleichen. Nicht nur, dass nur eine kleine Auswahl von Studien berücksichtigt wurde, sind nur Studien im Vergleich zu Placebo in den Report eingegangen bzw. Studien zu SSRI und Sicherheit.	Die Fragestellung (siehe QA 2. Forschungsfragen, S. 8) sieht einen Vergleich von SSRI und Trizyklischen Antidepressiva nicht vor. Unter einem QA ist eine kurzfristige Verfahrensbewertung zu verstehen. Aufgrund knapper Ressourcen ist es nicht möglich, auf alle Facetten einer Problemstellung einzugehen (siehe Punkt 2).	AABP
9	Eine inhaltliche Diskussion über die Studien zu führen, ist insofern müßig, als in MEDLINE mehrere hundert Studien zum Thema aufgeführt sind.	Ein HTA/QA ist ein bewährtes Instrument, um die Vielzahl an Informationen zusammenzufassen und zu bewerten. In einem QA wird die Literatursuche oft für einen verkürzten Zeitraum durchgeführt (bei SSRI: 1. 1. 2005 bis 16. 7. 2008). Darin wird vorrangig	PHARMIG

Nr.	Inhalt der Stellungnahme	Begründung der Autoren	Stellungnehmende Institution
		nach systematischen Übersichtsarbeiten gesucht. Diese Übersichtsarbeiten fassen die von der Stellungnahme erwähnten „mehreren hundert Studien“ zusammen.	
10	Es existieren mehrere Studien, die mit den angegebenen Suchbegriffen identifiziert werden, aber nicht im Quick Assessment besprochen werden (Hetrick et al. 2009, Cipriani et al. 2009, Arroll et al. 2009). Nicht berücksichtigt wurden die Studien von Arroll et al. 2009, Mukai et al. 2009, Cipriani et al. 2009 und Ludwig et al. 2009.	Die Studien von Hetrick et al. 2009, Cipriani et al. 2009, Arroll et al. 2009, Mukai et al. 2009 und Ludwig et al. 2009 wurden im QA nicht berücksichtigt, weil sie nicht im definierten Suchzeitraum (1. 1. 2005 bis 16. 7. 2008) publiziert wurden. Arroll et al. 2005 wurde im Journal *„Annals of Family Medicine“* publiziert. Da dieses Journal kein „Core Clinical Journal“ ist und die Literatursuche auf „Core Clinical Journals“ beschränkt wurde, wird im Quick Assessment nicht darauf eingegangen (siehe QA 3. Methodik, S. 9 ff.).	PHARMIG & AABP
11	Es fällt auf, dass von den 100 Suchergebnissen lediglich fünf Studien zur Bewertung der Wirksamkeit und zehn Studien zur Bewertung der Sicherheit von SSRI-Präparaten herangezogen wurden.	Nicht alle in einer Datenbank aufscheinenden Studien werden zur Bewertung herangezogen. Um die vorhandene Literatur zu selektieren, werden Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Ausgeschlossen wurden beim QA beispielsweise Studien mit Kindern, Patienten mit bipolarer Depression, Schwangeren usw. (siehe QA Tabelle 3.3., S. 11 f).	PHARMIG
12	Bei der gegenständlichen Gruppe handelt es sich um relativ alte Produkte, insofern ist die Einschränkung auf ein Erscheinungsdatum nach dem 1. 1. 2005 zu hinterfragen. Zu kritisieren ist der Umstand, dass nur Reviews berücksichtigt wurden, die über einen relativ engen Zeitraum sich mit Studien befassten, und außerdem die Literatursuche auf die letzten Jahre beschränkt wurde, was wissenschaftsmethodisch überhaupt nicht nachvollziehbar ist.	Da es sich bei einem QA um ein verkürztes Verfahren handelt, um dem Entscheidungsträger rasch einen Überblick über die relevante Literatur zu geben, wurde die Literatursuche mit 1. 1. 2005 begonnen. Da Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten auf Primärstudien aus der Vergangenheit zurückgreifen, ist die relevante Literatur vor 2005 Bestandteil der Ergebnisse. Mit Ausnahme von Kirsch et al. (Suchzeitraum von 1989 bis 1999) gibt es bei keiner im QA inkludierten Studie eine zeitliche Begrenzung (siehe Anhang, Tabellen zur Wirksamkeit von SSRI-Präparaten, S. 37 ff.).	PHARMIG & AABP
13	Nicht berücksichtigt werden ca. 2.980 Publikationen (Medline) zum Thema SSRI, die aufgrund der großen Zahl hier nicht angeführt werden können.	Diese Publikationen werden nicht angeführt, weil im vorliegenden QA bewusst keine Primärstudien berücksichtigt werden (siehe QA 3. Methodik, S. 9 ff.). Das Studiendesign wurde auf Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten aus „Core Clinical Journals“ beschränkt (Anm.: Meta-Analysen und syste-	AABP

Nr.	Inhalt der Stellungnahme	Begründung der Autoren	Stellungnehmende Institution
		matische Übersichtsarbeiten repräsentieren die höchste Evidenzstufe, im Vergleich dazu repräsentieren Fallberichte die niedrigste Evidenzstufe).	
14	Methodisch wissenschaftlich ist das vorliegende Papier vor allem insofern zu kritisieren, als es sich nicht tatsächlich systematisch wissenschaftlich mit der Problematik auseinandersetzt.	Das vorliegende QA folgt national und international anerkannten Richtlinien zur Erstellung von HTA. Das systematische und wissenschaftliche Vorgehen wird in jedem Schritt transparent gemacht und erklärt, sodass Leser über jeden Schritt von der Fragestellung bis zur Bewertung der Literatur aufgeklärt werden (siehe Punkt 2).	AABP
15	Es ist ein Irrtum der Autoren des Quick Reports zu meinen, man müsse nur ein paar Reviews oder Cochrane-Analysen heranziehen, um eine wissenschaftliche Aussage zu treffen.	Die Fachliteratur wurde systematisch und nachvollziehbar identifiziert (siehe QA 3. Methodik, S. 9 ff.).	AABP
16	In der Darstellung des Quick Assessment werden die Diskussionsbeiträge zu dem Artikel von Kirsch et al. 2008 nicht erwähnt.	Im Kapitel 4.1.2 Diskussion (siehe QA S. 16 ff.) wird auf die rege Diskussion zum Thema Wirksamkeit von SSRI im Gefolge der Publikation von Kirsch et al. 2008 hingewiesen. Auch der Kommentar des Gutachters weist auf die zum Erstellungszeitpunkt noch nicht abgeschlossene Diskussion in der Fachwelt hin (siehe QA 6. Kommentar des Gutachters, S. 30 ff.). Zur Studie von Kirsch et al. gibt es eine Vielzahl an Kommentaren, die die Aussagen der Autoren bestätigen bzw. die Richtigkeit der Studienergebnisse bezweifeln (siehe QA 4.1.2 Diskussion S. 16 f.).). Das Zitieren ausgewählter einzelner Kommentare, wie es in der Stellungnahme gehandhabt wird, widerspricht systematischer wissenschaftlicher Arbeit. Relevante Kommentare zu Studien fließen im QA im Übrigen nur in die Diskussion, nicht aber in die Ergebnisse ein.	PHARMIG

4 Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen

PHARMIG
Verband der pharmazeutischen Industrie Österreichs

Gesundheit Österreich GmbH
Stubenring 6
1010 Wien

Email: johannes.zsifkovits@goeg.at

Wien, am 27. November 2009

Stellungnahme zum Quick-Assessment „Wirksamkeit und Sicherheit von SSRI-Präparaten" – Zl. III/45952-3/09

Sehr geehrte Frau Baumer MPH,
Sehr geehrter Herr Dr. Melitopulos,

zu dem Quick-Assessment „Wirksamkeit und Sicherheit von SSRI-Präparaten" wird wie folgt Stellung genommen:

Einleitend möchten wir festhalten, dass die dargestellten SSRI-Präparate nicht nur über eine österreichische Zulassung laut AMG verfügen, sondern auch praktisch weltweit (Europa, USA, Japan) zugelassen und im Handel sind. Grundvoraussetzung für eine Zulassung durch die Behörden ist eine positive Nutzen/Risiko-Abwägung. Bei nicht vorhandenem Nutzen muss diese Bewertung zwangsläufig negativ ausfallen.

Die in der Zusammenfassung getätigte Aussage *„Der Vergleich von SSRI-Präparaten und Placebos kann keine klinische Überlegenheit der SSRI nachweisen"* steht somit eindeutig im Widerspruch zu den Bewertungen aller Zulassungsbehörden. Es wird weiter ausgeführt: *„Vielmehr besteht großer Zweifel an der Wirksamkeit von SSRI bei leichter und mittelschwerer Depression"*, abgesehen davon, dass sich hier bereits ein Widerspruch zu ersterem Zitat auftut, werden die SSRIs gerade in diesem Indikationsgebiet seit vielen Jahren therapeutisch eingesetzt.

ADRESSE Garnisongasse 4/1/6 PLZ A-1090 Wien TELEFON +43/1/40 60 290 TELEFAX +43/1/40 60 290/9 E-MAIL office@pharmig.at
INTERNET www.pharmig.at BANK Raiffeisen KTO 2.775.500 BLZ 32000 IBAN AT243200000000002775500 BIC RLNWATWW UID ATU37170306

Soferne Zweifel an der Nutzen/Risiko-Bewertung zugelassener Arzneimittel bestehen, sollten die mit den dafür zuständigen Behörden der EMEA und des Bundesinstitutes für Arzneimittel diskutiert werden.

Aussagen zu *„Gesellschaftspolitischen Hintergründen"* (*„Depression ist jedoch nicht gleich Depression"*, *„Im schlimmsten Fall können Depressionen zum Selbstmord führen"*) sind Allgemeinplätze und einer wissenschaftlichen Nutzen/Risiko-Bewertung nicht dienlich.

Dies trifft ebenso auf die Darstellung des *„Ökonomischen Hintergrunds"* zu. Eine Nutzen/Risiko-Bewertung hat gemäß den geltenden Bestimmungen ohne Berücksichtigung des *ökonomischen Hintergrunds* zu erfolgen, da auch kommerziell weniger erfolgreiche Produkte mit der gleichen Sorgfalt der zuständigen Behörden zugelassen werden.

Eine inhaltliche Diskussion über die Studien zu führen, ist insoferne müßig, als in der Medline mehrere hundert Studien zum Thema SSRI aufgeführt sind. Eine fachliche Beurteilung der Nutzen/Risiko-Bewertung wäre auch nicht durch die PHARMIG, sondern durch die entsprechenden Zulassungsbehörden auf österreichsicher und europäischer Ebene durchzuführen.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Jan Oliver Huber
Generalsekretär

PHARMIG
Verband der pharmazeutischen Industrie Österreichs

Gesundheit Österreich GmbH
Stubenring 6
1010 Wien

Email: johannes.zsifkovits@goeg.at

Wien, am 18. Jänner 2010

Stellungnahme zum Quick-Assessment „Wirksamkeit und Sicherheit von SSRI-Präparaten" – Zl. III/45952-3/09

Sehr geehrte Frau Baumer MPH,
Sehr geehrter Herr Dr. Melitopulos,

Zu dem Quick-Assessment „Wirksamkeit und Wirksamkeit von SSRI-Präparaten" dürfen wir unsere Stellungnahme vom 27. Nov. 2009 wie folgt ergänzen:

Der vorliegende Quick-Assessment tätigt die Aussage „der Vergleich von SSRI-Präparaten und Placebos kann keine klinische Überlegenheit der SSRI nachweisen. Vielmehr besteht großer Zweifel an der Wirksamkeit von SSRI bei leichter und mittelschwerer Depression".

Hier bleibt, wie in unserer ersten Stellungnahme bereits mitgeteilt, die Aussage aufrecht, dass bei fehlender Wirksamkeit (insbesondere bei fehlendem Nachweis der Wirksamkeit) die Nutzen-Risiko-Abwägung durch die Zulassungsbehörden negativ sein müsste. In den uns bekannten westlichen Ländern sind jedoch auf Basis positiver Nutzen-Risiko-Abwägungen die überwiegende Anzahl der SSRI-Präparate zugelassen und im Handel. Ebenso finden sich die SSRIs in den untersuchten Indikationen in allen Lehrbüchern der Pharmakologie.

Auswahl der im Quick-Assessment aufgenommenen Studien:

In Tabelle A1 sind die Suchbegriffe für die systematische Literatursuche gelistet. Diese Suchbegriffe sollten ausreichen, entsprechende Studien zu identifizieren. Versucht man dies stichprobenartig nachzuvollziehen so fällt auf, dass in der bekanntermaßen seriösen Datenbank der Cochrane Collaboration mehrere Studien zu SSRI's existieren, die im vorliegenden Assessment nicht besprochen wurden. So zB. jene Metaanalyse von *Hetrick et*

al., 2009. Diese Metaanalyse umfasst 12 klinische Studien über Depression bei Kindern zur Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit. Die Wirksamkeit der SSRI's war größer als jene von Placebo, für Fluoxetin zeigte sich eine deutliche Reduktion auf der *Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R)* im Vergleich zu Placebo.

Eine weitere Metaanalyse der Cochrane Collaboration (Cipriani et al., 2009) vergleicht die Wirksamkeit von Escitalopram mit andren Antidepressiva. Escitalopram zeigt in diesem Review von 22 randomisierten kontrollierten Studien mit über 4.000 Patienten als wirksame *first-line* Therapie bei Patienten mit Depression. Da Escitalopram das Isomer vom Citalopram ist, wurde Escitalopram primär mit Citalopram verglichen. In sechs dieser Studien mit nahezu 2.000 Patienten zeigte sich die Überlegenheit von Escitalopram versus Citalopram.

Führt man die Literatursuche mit den Stichworten „SSRI" und „Metaanalyse" in der Medline durch, dann erhält man in Summe 73 Datenbankeinträge. Davon stammen 4 aus dem Jahr 2009, 15 aus dem Jahr 2008 und in Summe 43 Zitate aus dem Zeitraum 2005-2009.

Wenn man auch der Tatsache zustimmen muss, dass von den durch die Literatursuche gefundenen Einträgen nicht alle zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit herangezogen werden können, so fällt es dennoch auf, dass von den 100 Suchergebnissen der systematischen Literatursuche des gegenständlichen Quick-Assessments lediglich 5 Studien zur Bewertung der Wirksamkeit der SSRI-Präparate und 10 Studien zur Bewertung der Sicherheit der SSRI's herangezogen wurden.

Mit anderen Worten wurden von 100 Studien 95 für die Bewertung der Wirksamkeit als nicht relevant klassifiziert. Dies ist aufgrund der Größenordnung *ad hoc* nicht nachvollziehbar. Weiters kritisch gesehen wird der Ausschluss von Studien, die vor dem 1.1.2005 publiziert wurden. Bei der gegenständlichen Gruppe handelt es sich um relativ alte Produkte , insofern ist die Einschränkung auf ein Erscheinungsdatum nach dem 1.1.2005 zu hinterfragen.

So existieren allein zur Wirksubstanz Fluoxetin 8.750 Medline-Einträge. Die Beschränkung auf 5 Studien (Metaanalysen) zur Darstellung der Wirksamkeit ist demnach eine starke Verkürzung.

In der Studie von *Kirsch et al., 2008*, welche als erste Studie des vorliegenden Assessments in die Darstellung der Wirksamkeit eingebracht wurde, ist folgende Aussage von Interesse:

> *The finding also show, that the effect for these patients seem to be due to decrease the responsiveness to placebo, rather than increased responsiveness to medication.*

Dies ist eine interessante Darstellung, da hiermit die Wirksamkeit scheinbar auf eine verringerte Wirksamkeit des Placebos aufgebaut wird (?).

In der Darstellung des Quick-Assessments werden die Diskussionsbeiträge zu dem Artikel von *Kirsch et al., 2008* nicht erwähnt. So beschäftigen sich unter anderen einige Diskussionsbeiträge zum Artikel von *Kirsch et al.* mit der Missinterpretation der Daten durch den Autor.

Unter anderem der Kommentar von Tamar Wolfarth (Medicines evaluation board of the Netherlands). Es darf davon ausgegangen werden, dass Frau Wolfarth keine Pharmainteressen vertritt, die Kommentare stehen stellvertretend für zahlreiche weitere, sind aber jene, die die Kritik kurz auf den Punkt bringen und sollen hier im Original wieder gegeben werden:

> Posted by plosmedicine on **31 Mar 2009** at **00:24 GMT**
>
> Author: Tamar Wohlfarth
> Position: Epidemiologist
> Institution: Tamar Wohlfarth is employed by the Medicines Evaluation Board of the Netherlands. However, she is submitting this letter on personal title
> E-mail: twohlfarth@gmail.com
> Additional Authors: Wim van den Brink (Amsterdam Institute for Addiction Research, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Department of Psychiatry, Amsterdam, The Netherlands) , Jitschak Storosum (Academic Medical Center, University of Amsterdam, Department of Psychiatry, Amsterdam, The Netherlands)
> Submitted Date: March 25, 2008
> Published Date: March 27, 2008
>
> This comment was originally posted as a "Reader Response" on the publication date indicated above. All Reader Responses are now available as comments.
>
> The modest effect size of antidepressants in depression studies is well known for many years now (1, 2), as is the fact that placebo response in these studies tends to be large and highly variable (2). Recently it has been shown that the overall magnitude of the effect is smaller in non-published compared to published studies (3). The recent paper by Kirsch et al about the limited benefits of antidepressants in the treatment of depression (4) contains, therefore, nothing new. However the paper does contain some serious misinterpretations that need correction.
>
> First, the authors suggest that increased benefit in severely depressed patients is only due to the lower placebo response in this population and not to a better response to active medication; a suggestion that is already interpreted in the media as indicating that the effect of treatment in severely depressed patients is just as small as in patients who are mildly depressed (e.g. BBC News (5) ; University of Hull Press release (6)). This suggestion of the authors is erroneous because the effect size in an RCT is defined as the difference between the effect of active compound and placebo. Moreover, because severely depressed patients are less likely to experience

spontaneous remission there is a stronger need for (pharmacological) interventions than in less severely depressed patients.

Second, the authors refer to the mean difference in improvement between active and placebo arms as being not 'clinically relevant' (4). However, "clinical relevance" is a concept that can only be validly applied to change in an individual patient, not to average change across a group of patients. One method to address the clinical relevance of the effect of antidepressants is through responders or remitters analyses which examine the proportion of individual patients in each treatment group who experience a clinically meaningful improvement. Unfortunately, the authors have not examined the data in this way. This is not to say that such an analysis would necessarily result in a more positive evaluation of the effect of antidepressants, but at least the conclusion would be based on a methodologically sound analysis technique.

Third, the conclusion with regard to the differential effectiveness of antidepressants in patients with a moderate and severe depression is based on just one study in moderately severe patients. Again the conclusion may be correct, but it can not be based in the presented analysis of an inadequate database.

In conclusion, the paper of Kirsch and his colleagues presents nothing that was not previously known, but it does introduce empirically unsupported conclusions and erroneous interpretation that are potentially misleading.

Tamar Wohlfarth, PhD

Wim van den Brink, MD PhD (corresponding author)

Jitschak Storosum, MD PhD

1. Khan A, Warner HA, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database. Arch Gen Psychiatry. 2000; 57:311-7.

2. Storosum JG, Elferink AJ, van Zwieten BJ, van den Brink W, Gersons BP, van Strik R, Broekmans AW. Short-term efficacy of tricyclic antidepressants revisited: a meta-analytic study. Eur Neuropsychopharmacol. 2001 Apr;11(2):173-80. Erratum in: Eur Neuropsychopharmacol 2001 Aug;11(4):325.

3. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. N Engl J Med. 2008;358(3):252-60.

4. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo- Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, et al. (2008) Initial severity and antidepressant benefits: A metaanalysis of data submitted to the Food and Drug Administration. PLoS Med 5(2): e45. doi:10.1371/journal. pmed.005004

5. BBC News: Anti-depressants 'of little use'. http://news.bbc.co.uk/go/...

PHARMIG

6. The University of Hull: Antidepressants are ineffective for most patients, study finds. Press Release, Tuesday 26 February 2008.

Diesen Kommentar ist aus unserer Sicht nichts hinzuzufügen.

Von besonderer Bedeutung dürfte eine ebenfalls im Quick-Assessment nicht erwähnte Arbeit von *Arroll et al., 2005* sein. Diese Arbeit untersucht die Wirksamkeit von Antidepressiva im Vergleich zu Placebo. Diese Metaanalyse umfasst 10 Studien in denen tricyclische Antidepressiva (TCAs) mit Placebo verglichen werden und 3 Studien in denen SSRI's mit Placebo und 2 mit denen die beiden Wirkstoffklassen mit Placebo verglichen wurden. Die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens lag für die TCA's im Vergleich zu Placebo bei 1, 26 (CI_{95}: 1,12 – 1,42) und für die SSRI's bei 1,37 (CI_{95}: 1,21 – 1,55). Die *number needed to treat* betrug zwischen 4 und 6. Die *number needed to harm* (gemessen als Studienabbruch aufgrund von Nebenwirkungen) lag für die TCA's bei 5 bis 11 und für die SSRI's zwischen 21 bis 94. In der Nutzen-Risiko-Abwägung sind somit die SSRI's deutlich günstiger.

Obwohl diese Studie die Kriterien für die Literatursuche im Quick-Assessment aufweist, findet sich diese nicht in der Besprechung der Wirksamkeitsstudien.

Zusammenfassend wurde an obigen Beispielen gezeigt, dass die Auswahl der Wirksamkeitsstudien im Quick-Assessment (nur 5 Studien) die Wirksamkeit der gegenständlichen Wirkstoffgruppe nur zulänglich darstellen kann.

Es existiert eine Vielzahl von Studien, die die Wirksamkeit von SSRI's belegen. So ist insbesondere die Studie vom Arroll et al., 2005 (vergleiche Abbildung 3 in dieser Studie) ein Beweis für die Wirksamkeit der gegenständlichen Wirkstoffgruppe.

Mit freundlichen Grüßen

Pharmig
Verband der pharmazeutischen Industrie Österreichs

Dr. Jan Oliver Huber
Generalsekretär

Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie & Biologische Psychiatrie
Austrian Association of Biological Psychiatry

Sektion der Österreichischen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie
Section of the Austrian Society of Psychiatry and Psychotherapy

Externe Begutachtung zum Quick Assessment zur Wirksamkeit und Sicherheit von SSRI-Präparaten

Sehr geehrte Damen und Herren,

im Namen der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie (Austrian Association of Biological Psychiatry) erlaube ich mir folgendes Gutachten bzw. Stellungnahme zum Quick Assessment zur Wirksamkeit und Sicherheit von SSRI-Präparaten der Gesundheit Österreich GmbH vom März 2009 zu erstatten.

Einleitend stellt sich die Frage, wozu dieses Papier überhaupt erstellt wurde. Es gibt zahlreiche Therapieempfehlungen und Expertenpapiere nationaler und internationaler Fachgesellschaften und Expertenkomitees, jeweils erstellt von hochrangigen und erfahrenen Psychiatern und Wissenschaftern. Diese Qualifikation dürften die Autoren dieses Papiers nicht haben, vor allem keinerlei klinische Erfahrung im Umgang mit psychiatrischen Patienten und Psychopharmaka.
Es ist daher schon methodisch problematisch, wenn Personen Papiere zu Sachthemen verfassen, die mit der Problematik, in diesem Fall die psychopharmakologische Behandlung psychiatrischer Patienten, nichts zu tun haben oder nicht über hinreichende methodisch wissenschaftliche und praktisch psychiatrische ärztliche Tätigkeiten verfügen.

Beispielhaft sei an dieser Stelle nur verwiesen auf die entsprechenden Empfehlungen und Expertenstatements der World Federation of Societies of Biological Psychiatry, des Collegium Internationale Neuropsychopharmakologicum sowie des European College of Neuropsychopharmacology, um nur einige international tätige Organisationen zu nennen.

Präsident/President
Christian Geretsegger
Univ.-Klinik f. Psychiatrie u. Psychotherapie I
Ignaz-Harrer Strasse 79
5020 Salzburg, Austria
Tel.: +43 (0)662 4483 4901
email: c.geretsegger@salk.at

Vizepräsident/Vice-President
Raphael M. Bonelli
Himmelpfortgasse 15
1010 Wien, Austria
Tel.: +43 (0)664-9621525
email: ordination@bonelli.info

Sekretär/Secretary
Harald Aschauer
Univ.-Klinik für Psychiatrie
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien, Austria
Tel.: +43 (0)1 40400-3588
email: harald.aschauer@meduniwien.ac.at

Methodisch wissenschaftlich ist das vorliegende Papier vor allem insofern zu kritisieren, als es sich nicht tatsächlich systematisch wissenschaftlich mit der Problematik auseinandersetzt.

Letztlich basiert das vorliegende Quick Assessment hinsichtlich der Wirksamkeit auf 4 Reviews, nämlich Barbui C et al. 2008, Kirsch I et al. 2008, Deshauer D et al. 2008, Taylor M.J.M et al. 2006.

Nicht berücksichtigt werden die restlichen ca. 2980 Publikationen (Medline) zum Thema SSRI, die aufgrund der großen Zahl hier nicht angeführt werden können und überhaupt nicht berücksichtigt sind Arbeiten, die SSRI mit Trizyklischen Antidepressiva vergleichen.

Nicht nur, dass nur eine kleine Auswahl von Studien berücksichtigt wurde, sind nur Studien im Vergleich zu Placebo in den Report eingegangen bzw. Studien zu SSRI und Sicherheit.

Nicht berücksichtigt sind auch weitere Reviews, zum Bespiel „Antidepressants versus placebo for depression in primary care" (Review: Arroll B et al. ; Cochrane databese of systematic reviews, 2009 Jul 8, issue 3)

Mukai Y., Tampi RR. Treatment of depression in the elderly: a review of the recent literature on the efficacy of single-versus dual-action antidepressants 2009.

Auch nicht berücksichtigt wurde der große Review von Andrea Cipriani im Lancet 2009 über 117 randomisierte kontrollierte Studien mit 25928 Patienten im Zeitraum 1991 bis 2007 (Cipriani et al.: Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 2009 Feb 28; 373 (9665):746-758)

Unverständlicherweise wurden Originalstudien, dass heißt Studien, die direkte Vergleiche von SSRI und Trizyklischen Antidepressiva darlegen oder zwischen verschiedenen SSRI nicht berücksichtigt, genauso wenig publizierte Studien zu spezifischen Fragestellungen, sei es beispielhaft Antidepressiva und Suizid z. B. Ludwig J, Marcotte DE, Norberg K. Anti-depressents and suicide, J. of Health Economics 2009 May; 28(3): 659-76, Depression, Mortalität und Suizid (Haukka J, Arffman M., Partonen T, Sihvo S, Elovainio M, Tiihonen J, Lönnqvist J, Keskimäki I., European J. of Clinical Psychopharmacology) oder auch die

zahlreichen Untersuchungen zum Benefit von SSRI im Bezug auf Überlebensrate bei Postmyokardinfarkt-Patienten und Depression.

Es ist ein Irrtum der Autoren des Quick Reports zu meinen, man müsse nur ein paar Reviews oder Cochran-Analysen heranziehen, um eine wissenschaftliche Aussage zu treffen. Diese Vorgangsweise ist absolut unwissenschaftlich und oberflächlich. Es ist allerdings richtig, dass für das tiefere Studium von Originalarbeiten das entsprechende fachliche Wissen auf höherem Niveau erforderlich ist.

Hinsichtlich der Placebo kontrollierten Studien darf auf das Problem verwiesen sein, das nicht nur für die Psychiatrie gilt:
In Placebo kontrollierten Studien werden aus Sicherheitsgründen und auch aufgrund der relativ engen Einschlusskriterien eher gesunde Patienten aufgenommen, üblicherweise sind bei solchen Studien Patienten ausgeschlossen, die einen bestimmten Schweregrad der Depression überschreiten oder die Suizidgedanken haben.
Damit fällt schon eine große Population depressiver Patienten weg, es findet also eine hohe Vorselektion statt.

Im übrigen sind in diesen Studien üblicherweise Patienten, die sich von der Population, die in Ambulanzen an Kliniken oder bei niedergelassenen Ärzten behandelt werden, deutlich unterscheiden.

Auch sei auf den Umstand hingewiesen, dass sich die in dem Quick Report zitierten Reviews fast ausschließlich mit US-amerikanischen Studien auseinandersetzen.

Jedem Kliniker, der an Multicenterstudien teilgenommen hat, an denen auch US-Zentren beteiligt waren, ist bekannt, dass die Einschätzung des Schweregrades der psychischen Erkrankung zwischen den US-Psychiatern und den europäischen Psychiatern zum Teil extrem differiert.

So ist es eine gängige Erfahrung bei Interrater-Trainings, dass Patienten, die von US-Psychiatern als leicht oder mittelschwer depressiv eingestuft werden, von europäischen

Psychiatern oft als überhaupt nicht depressiv oder höchstens leicht depressiv eingestuft werden und die US schwer depressiven Patienten häufig bei der europäischen Bewertung im Bereich der leicht bis mittelschwer depressiven Patienten liegen. Bezogen auf den vorliegenden Report bedeutet dies, dass die zitierten leicht- bis mittelgradig depressiven Patienten aus den Reviews bei uns als gar nicht depressiv oder nur recht leicht depressiv eingestuft würden.
So kommt es zu einer kompletten Verzerrung von Ergebnissen, die manchmal auch nach Einführung antidepressiver Substanzen Probleme bereiten, da für die gesünderen US-Patienten niedrige Dosen eines Medikamentes verwendet werden, als sie dann in der Praxis sich als wirksam erweisen. So musste bei fast allen Antidepressiva im Laufe der Zeit die Standarddosis nachjustiert werden.

Weiters zu kritisieren ist der Umstand, dass nur Reviews berücksichtigt wurden, die über einen relativ engen Zeitraum sich mit Studien befassten und außerdem die Literatursuche auf die letzten Jahre beschränkt wurde, was wissenschaftsmethodisch überhaupt nicht nachvollziehbar ist.

Es sei nicht übersehen, dass eine kritische Auseinandersetzung mit der Psychopharmakotherapie ihre Wichtigkeit und auch ihren Stellenwert hat, die Auseinandersetzung sollte jedoch dort stattfinden, wo diese tägliche Auseinandersetzung auch tatsächlich stattfindet, nämlich in Zusammenarbeit mit Experten auf diesem Gebiet.

Das reine Lesen von Literatur und Interpretation von statistischen Zahlen ist für einen solchen Report und auch für eine solche Auswertung bei weitem nicht ausreichend.

Zum Abschluss sei noch auf die Patienten verwiesen, die früher Trizyklische Antidepressiva einnahmen und nach der Einführung der SSRI auf diese umgestellt wurden. Ich kann mich hier an keinen Patienten erinnern, der die Umstellung von einem Trizyklischen Antidepressivum auf einen Serotonin-Wiederaufnahmehemmer nicht als positiv empfunden hätte, teilweise waren die Patienten sogar euphorisch über die einerseits gute Wirksamkeit, andererseits viel geringere Nebenwirkungsrate.

Überhaut zeigen sich die SSRI wie auch andere Antidepressiva im klinischen und praktischen Alltag als sehr hilfreich auch bei leichten und mittelschweren Depressionen und es wäre fast eine Stigmatisierung solcher Patienten zu behaupten, die ihnen verordneten Medikamente helfen nicht, wo sie doch selbst den positiven Effekt verspüren. Nur am Rande sei erwähnt, dass auch Patienten mit einer leichten Depression nach einem Myokardinfarkt ein vielfach erhöhtes Risiko auf einen Re-Infarkt mit letalem Ausgang haben als solche ohne Depression und es wäre fatal und u.U. letal, Ihnen diese Therapie zu verweigern.

Noch ein Wort zu den beschriebenen Nebenwirkungen:
Die im Quick Report als so gefährlich bewerteten Nebenwirkungen können keineswegs als solche eingestuft werden. Bekannt ist, dass SSRI aufgrund ihrer Wirkung auf die Thrombozyten einen blutgerinnungshemmenden Effekt haben, der sich aber sogar als positiv im Sinne der Prophylaxe von Myocardinfarkten oder cerebralen Insulten auswirken kann.
Die in skandinavischen Studien beschriebenen Fälle von Blutungen mögen zwar in letzter Konsequenz auf die Gabe eines SSRI zurückzuführen sein, jedoch waren dies meist multimorbide Patienten, denen man aufgrund ihrer Vorerkrankungen eine solche Substanz eher nicht verschreiben hätte sollen.

Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger 12.12.2009