

Innovation und Wandel der antidepressiven Therapie in Deutschland

Hans-Jürgen Möller
Walter E. Müller
Max Schmauß

Mit Beiträgen von

B. Bandelow, M. Bauer, F. Bergmann
J. Fritze, W. Gaebel, M. Gastpar
H. P. Kapfhammer, G. Laux, W. Maier
R. Menke, H.-J. Möller, L. G. Schmidt
H.-P. Volz



Thieme



Innovation und Wandel der antidepressiven Therapie in Deutschland

Herausgegeben von
H.-J. Möller, W. E. Müller,
M. Schmauß

Mit Beiträgen von

B. Bandelow	G. Laux
M. Bauer	W. Maier
F. Bergmann	R. Menke
J. Fritze	H.-J. Möller
W. Gaebel	L. G. Schmidt
M. Gastpar	H.-P. Volz
H. P. Kapfhammer	

9 Abbildungen
24 Tabellen

Georg Thieme Verlag
Stuttgart · New York

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar

Wichtiger Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe **dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes** entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten**, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.** Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

© 2006 Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
Telefon: + 49/0711/8931-0
Unsere Homepage: <http://www.thieme.de>

Printed in Germany

Umschlaggestaltung: Thieme Verlagsgruppe
Umschlaggrafik: Martina Berge, Erbach
Satz: Druckerei Sommer, Feuchtwangen
Druck: Westermann Druck Zwickau GmbH, Zwickau

ISBN 3-13-134461-X
ISBN 978-3-13-134461-8

1 2 3 4 5 6

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden **nicht** besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Adressen

Herausgeber:

Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität
Nußbaumstraße 7
80336 München

Prof. Dr. rer. nat. Walter E. Müller
Pharmakologisches Institut für Naturwissenschaftler
Biozentrum
Johann-Wolfgang-Goethe-Universität
Max von Laue Straße 9
60438 Frankfurt am Main

Prof. Dr. med. Max Schmauß
Bezirkskrankenhaus Augsburg
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Dr. Mackstraße 1
86156 Augsburg

Autoren:

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Borwin Bandelow
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universität Göttingen
von-Siebold-Straße 5
37075 Göttingen

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael Bauer
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Charité-Mitte (CCM)
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Schumannstraße 20/21
10117 Berlin

Dr. med. Frank Bergmann
Theaterplatz 17
52062 Aachen

Prof. Dr. Jürgen Fritze
Asterweg 65
50259 Pulheim

Prof. Dr. med. Wolfgang Gaebel
Rheinische Kliniken Düsseldorf, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie
und Psychotherapie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Bergische Landstraße 2
40629 Düsseldorf

Prof. Dr. med. Markus Gastpar
Rheinische Kliniken Essen
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Duisburg-Essen
Virchowstraße 174
45147 Essen

Prof. Dr. med. Dr. phil. Hans Peter Kapfhammer
Universitäts-Klinik für Psychiatrie
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 31
A-8036 Graz

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux
Bezirksklinikum Gabersee
Gabersee 7
83512 Wasserburg a. Inn

Prof. Dr. med. Wolfgang Maier
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Sigmund-Freud-Straße 25
53105 Bonn

Ralph Menke, MA
Rheinische Kliniken Düsseldorf, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie
und Psychotherapie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Bergische Landstraße 2
40629 Düsseldorf

Prof. Dr. med. Lutz G. Schmidt
Psychiatrische Klinik und Poliklinik
Johannes-Gutenberg-Universität
Untere Zahlbacherstraße 8
55131 Mainz

Prof. Dr. Hans-Peter Volz
Krankenhaus für Psychiatrie, Psychotherapie
und Psychosomatische Medizin Schloss Werneck
Balthasar-Neumann-Platz 1
97440 Werneck

Inhalt

- 1 Compliance und Adhärenz mit antidepressiver Medikation – eine Übersicht auf der Basis der Literatur seit dem Jahr 2000 ... 1**
Hans-Jürgen Möller
- 2 Behandlung depressiv-ängstlicher Störungen bei somatischen Erkrankungen ... 13**
Gerd Laux
- 3 Generalisierte Angststörung – medikamentöse Therapie ... 21**
Borwin Bandelow
- 4 Medikamentöse Behandlung der Panikstörung ... 30**
Markus Gastpar
- 5 Pharmakotherapie der Akuten und Posttraumatischen Belastungsstörung ... 39**
Hans Peter Kapfhammer
- 6 Effektivität leitlinienorientierter Therapie ... 66**
Ralph Menke, Wolfgang Gaebel
- 7 Anmerkungen zur Versorgungssituation von Patienten mit Angststörungen in der täglichen Praxis ... 76**
Frank Bergmann
- 8 Methodologische Probleme von Meta- und Poolanalysen ... 81**
Wolfgang Maier, Hans-Jürgen Möller
- 9 Metaanalysen neuer Antidepressiva ... 90**
Hans-Peter Volz

**10 Suizidalität und Überdosierungstoxizität
während des Einsatzes von Antidepressiva ... 100**

Lutz G. Schmidt

11 Pharmaökonomie ... 107

Jürgen Fritze

12 Rezidivprophylaxe depressiver Störungen ... 120

Michael Bauer

**13 Innovation und Wandel in der antidepressiven Therapie
in Deutschland – Kernaussagen und Schlussfolgerungen ... 129**

Hans-Jürgen Möller

Vorwort – „Antidepressiva State of the Art“

Die Behandlung von Depressionen und Angststörungen hat sich im Laufe der psychopharmakologischen Entwicklung der letzten 10 Jahre erheblich verändert und bietet prinzipiell mehr Möglichkeiten als früher. Allerdings wird dieser therapeutische Fortschritt bisher nur beschränkt eingesetzt. So wurde durch Untersuchungen der letzten Jahre immer deutlicher, wie groß das Problem des Nicht-Erkennens depressiver Erkrankungen ist. Man geht davon aus, dass nur etwa 50 % der Depressiven einen Arzt aufsuchen, und von diesen 50 %, die den Arzt aufsuchen, werden wiederum nur 50 % als depressiv diagnostiziert und davon dann nur 50 % behandelt. Das sind erschreckende Zahlen von „underdiagnosing“ und „undertreatment“ in einem an sich sehr gut finanzierten, adäquat organisierten Gesundheitssystem und einem differenzierten psychiatrischen Versorgungssystem, wie es in Deutschland existiert. Die Situation bezüglich der Diagnostizierung und Behandlung von Angststörungen scheint noch wesentlich schlechter zu sein. In beiden Bereichen besteht ein erheblicher Optimierungsspielraum.

Ein Teil der diesbezüglichen Probleme kann durch Awareness- und Edukationsprogramme gelöst werden, insbesondere kann die Diagnostik der Depression dadurch verbessert werden. Das hat u. a. das Nürnberger Projekt zur Früherkennung der Depression und zur Reduzierung der Häufigkeit suizidalen Verhaltens belegt. Auch im Bereich der psychopharmakologischen Behandlung selbst bestehen erhebliche Optimierungsspielräume. Gerade in Deutschland werden noch sehr viel klassische Trizyklika mit ihren nicht nur subjektiv belastenden, sondern zum Teil auch medizinisch relevanten (z. B. Gefahr tödlicher Intoxikation) Nebenwirkungen verschrieben. Deutschland nimmt mit diesem Behandlungskonservatismus eine besondere Rolle im Vergleich zu anderen Industrienationen ein. Die Entwicklung der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und anderer moderner Antidepressiva, wie der dualen Antidepressiva, hat es insgesamt für den Arzt viel leichter gemacht, die Patienten in einer relativ komplikationsfreien und wenig durch Nebenwirkungen belasteten Weise zu behandeln und so Compliance und Lebensqualität der Patienten zu bessern. Diese Chancen werden aber bisher in Deutschland aufgrund des erwähnten Behandlungskonservatismus zu wenig genutzt.

Im Bereich der Angsterkrankungen haben sich interessante Entwicklungen ergeben, indem die früher vorrangige Behandlung mit Benzodiazepinen immer mehr in eine Behandlung mit Antidepressiva übergegangen ist. Gerade die Differenzierung der Angsterkrankungen in verschiedene syndromale Einheiten wie generalisierte Angsterkrankung, Panikerkrankung, soziale Phobie und andere mehr hat dazu geführt, dass die modernen Antidepressiva in allen diesen Indikationen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit untersucht worden sind, wobei in allen genannten Subgruppen von Angsterkrankungen einschließlich posttraumatischer Belastungsstörungen eine Wirksamkeit und gute Verträglichkeit der modernen Antidepressiva nachgewiesen werden konnte. Dadurch werden die Angsterkrankungen,

ursprünglich vorrangig eine Domäne der psychotherapeutischen Behandlung, immer mehr auch in den Bereich der pharmakotherapeutischen Möglichkeiten gerückt.

Gemäß moderner Behandlungskonzeptionen ist die medikamentöse meistens nicht die alleinige Behandlung im Bereich der Depression und insbesondere nicht im Bereich der Angststörungen. Häufig wird die Co-Therapie, insbesondere mit fokussierten psychotherapeutischen Verfahren aus dem Bereich der Verhaltenstherapie, als wichtige Ergänzung und Behandlungsoptimierung angesehen.

Leider ist die Entwicklung neuer Substanzen, die ganz anderen psychopharmakologischen Prinzipien folgen als der Beeinflussung der depressionsrelevanten Transmitter, bisher nicht erfolgreich gewesen. Sowohl z. B. die Entwicklung von Substanz-P-Rezeptor-Antagonisten als auch die Entwicklung von CRF-Rezeptor-Antagonisten haben bisher nicht zu klinisch einsetzbaren Produkten geführt. Umso mehr sind die Verbesserungen im Bereich der eher den klassischen pharmakologischen Prinzipien folgenden Substanzen bedeutsam und auch vermeintlich kleinere Fortschritte können für die Behandlungsoptimierung von großer Bedeutung sein. In diesem Zusammenhang ist auch die Entwicklung von Escitalopram ein interessanter innovativer Schritt, nachdem die weitere Forschung zeigte, dass das aktive Enantiomer wirksamer ist als die doppelte Dosis des Racemats. Dies führte zu theoretischen Überlegungen, welche die pharmakologische Sonderstellung des Escitaloprams in der Gruppe der SSRI im Sinne einer besonderen Wirkung am Serotonin-Transporter begründet.

Zugegebenermaßen schreitet der Fortschritt im Bereich der klinischen Psychopharmakologie relativ langsam voran. Die damit verbundenen finanziellen Investitionen schlagen sich leider in den höheren Preisen für Medikamente nieder. Es ist wichtig, dass wir die jeweils erreichten Fortschritte im stationären und ambulanten Bereich auch anwenden können und dass finanzielle Restriktionen des Gesundheitssystems nicht die Nutzung dieser erreichten Möglichkeiten behindern.

Die an sich sinnvolle evidenzbasierte Medizin, die durch komprimierte Zusammenfassung des Wissens den Behandlungsstandard festzulegen versucht, kann leicht im Sinne von vorwiegend finanziell motivierten Restriktionen missbraucht werden. Auch deshalb müssen wir uns mit diesem Thema beschäftigen.

Evidenzbasierte Medizin und im Zusammenhang damit Therapieempfehlungen und Leitlinien sowie andere konsensuelle Zusammenfassungen des Wissensstandes sind auch in der Psychiatrie bzw. Psychopharmakotherapie zu einem wichtigen Teil der Qualitätsverbesserung und -sicherung geworden, um eine ausreichende Rationalität der Diagnostik und Therapie zu gewährleisten. Es besteht kein Zweifel, dass dies ein wichtiges Anliegen ist und dass Leitlinien angesichts des für den einzelnen Arzt meist nicht mehr zu durchschauenden komplexen und komplizierten Wissensstandes, z. B. zur Behandlung einer bestimmten psychiatrischen Erkrankung, eine große Entscheidungshilfe sein können. Viele nationale und internationale psychiatrische Fachgesellschaften haben sich in den letzten Jahren bemüht, Therapieempfehlungen oder Leitlinien zu erstellen. Im Bereich der deutschen Psychiatrie bzw. Psychopharmakotherapie sind u. a. verschiedene Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde sowie die Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu nennen. Auf internationaler Ebene sind insbesondere die von der amerikanischen psychiatrischen Fachgesellschaft (APA) herausgegebenen, aber weit über die amerikanische Psychiatrie hinaus verbreiteten „guidelines“ zu nennen. Weitere im internationalen Umfeld zunehmend etablierte Leitlinien sind diejenigen der World Federation of Societies of Biological Psychiatry.

Parallel zu der in diesem Zusammenhang entwickelten Leitlinienkultur hat sich die Qualitätssicherung entwickelt, die im Sinne von Selbstkontrollmaßnahmen der Ärzteschaft, möglicherweise aber in Zukunft auch per Fremdkontrolle durch entsprechende Institutionen des Gesundheitssystems, garantieren soll, dass evidenzbasierte Medizin, wie sie in Therapieempfehlungen bzw. Leitlinien festgeschrieben ist, von der Ärzteschaft durchgeführt wird. Schon allein wegen dieser normativen Implikationen der evidenzbasierten Medizin darf dieser prima vista so sinnvoll klingende Ansatz nicht ohne kritische Hinterfragung hingenommen werden; denn er steckt, was meistens von den Protagonisten verschwiegen wird, voller Detailprobleme.

Der im Kontext der evidenzbasierten Medizin und Leitlinienkultur gern erwähnte Begriff der rationalen Therapie hat eine Doppeldeutigkeit: Er hat nicht nur die sprachliche Beziehung zur „ratio“ im Sinne von Vernunft, sondern es besteht auch ein enger sprachlicher Zusammenhang mit der Rationalisierung im Sinne der Einsparung von Mitteln. Es kommt sicherlich nicht von ungefähr, dass die evidenzbasierte Medizin und die Leitlinienbewegung im zeitlichen Zusammenhang mit der zunehmend wachsenden Ressourcenproblematik im Gesundheitssystem entstanden sind, mit der an sich positiven Zielsetzung, knapper werdende Ressourcen möglichst optimal einzusetzen. Dies hat möglicherweise den Nachteil – zumindest wird dies von vielen Kollegen befürchtet –, dass Vorgaben in den Leitlinien dazu benutzt werden könnten, die Behandlungsmöglichkeiten in inadäquat restriktiver Weise einzugrenzen. Schlussendlich könnten z. B. medikamentöse Behandlungsoptionen übrig bleiben, die eher nach dem Gesichtspunkt der Traditionalität als dem der Modernität ausgewählt werden, was angesichts der Höherpreisigkeit der modernen Medikamente einem Sparansatz gleichkäme, gleichzeitig aber auch therapeutische Fortschritte hemmen würde.

In diesem Spannungsfeld werden sich die Aktivitäten des neu geschaffenen Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen bewegen, die pharmakoökonomischen Gesichtspunkten in besonderem Maße Rechnung tragen werden. Letzteres wird möglicherweise dazu führen, dass ganze Medikamentengruppen für bestimmte Indikationsbereiche nicht mehr im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherungen finanziert werden. Schon jetzt ist aus Pressemitteilungen des Instituts zu entnehmen, dass mehrere Psychopharmaka-Gruppen ins Visier genommen werden sollen, u. a. die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. Man darf gespannt sein, ob das Bewertungsergebnis diese als teure „Me-too-Präparate“ einstufen könnte, die pharmakoökonomisch betrachtet keinen Vorteil hätten.

Auch wenn Therapieempfehlungen und Leitlinien, im Gegensatz zu Richtlinien, den Arzt nicht völlig im Sinne der priorisierten Therapieoptionen verpflichten, besteht doch die nicht unbegründete Sorge, dass sie z. B. von gesellschaftlich relevanten Kräften des Gesundheitssystems überinterpretiert werden, was zu weitergehenden Konsequenzen führen könnte, z. B. dass eine Krankenkasse einen bestimmten Therapieansatz nicht zahlt bzw. dass eine kassenärztliche Vereinigung empfiehlt, bestimmte Medikamente nicht mehr zu verschreiben. Eine solche Entwicklung ist angesichts der Tatsache zu befürchten, dass Leitlinien die Komplexität des jeweiligen Bereiches u. a. aufgrund der notwendigen Kürze der Ausführungen, der generalisierenden Abstraktion und der immanenten Methodenprobleme zum Teil in exzessiver Weise vernachlässigen, was insbesondere einem diesbezüglich nicht näher fachkundigen Entscheidungsträger, z. B. einem Krankenkassenrepräsentanten, nicht deutlich wird. Was in der Leitlinie als „evidentes Faktum“ dargestellt wird, muss

möglicherweise in der Regel weiterhin hinterfragt werden und bedarf bei Anwendung auf den Einzelfall einer oft erheblich weitergehenden Differenzierung.

Als ein erweitertes Methodenproblem muss die einseitige Priorisierung der Metaanalyse als Weg der Evidenzfindung gesehen werden. Insbesondere die methodischen Grundprobleme und implizierten Verzerrungsmöglichkeiten der Resultate der Metaanalysen bedürfen dringend der Offenlegung und Grundsatzdiskussion.

Andere, eher organisatorisch-technische Probleme der Leitlinienentwicklung, wie die Vorgehensweise bei der Auswahl der Experten für die diesbezügliche Expertenkommission und die Art des Abstimmungsprozesses in diesen Gremien sowie die diesbezüglichen Beeinflussungsmöglichkeiten von verschiedener Seite, sind von großer Relevanz und können in erheblichem Maße das Ergebnis beeinflussen. Versuche der Einflussnahme über diese eher organisatorisch-technischen Faktoren können von verschiedenen Interessengruppen ausgehen. Nicht nur die im Kontext der Beeinflussung des Verschreibungsverhaltens der Ärzte immer wieder gescholtene pharmazeutische Industrie ist als potenzielle Interessengruppe zu sehen. Auch staatliche Institutionen des Gesundheitssystems oder Institutionen der Ärzteschaft sind diesbezüglich oft nicht so „unschuldig“, wie sie es vorgeben. Man denke z. B. an die in Deutschland mit besonderer Intensität geführte Debatte über den Vorteil der atypischen Neuroleptika und die konträren Positionen der eben erwähnten Gruppen.

Schließlich sei die Problematik erwähnt, dass Leitlinien aufgrund ihrer rückwärts gerichteten Sichtweise, insbesondere bei länger dauernder Leitlinienentwicklung, eher zu konservativen Therapieentscheidungen führen und dem jeweiligen aktuellen Fortschritt nicht ausreichend Rechnung tragen können. Dies ist insbesondere dann von praktischer Relevanz, wenn die Vorgaben für die Entwicklung von Leitlinien immer größere Anforderungen (wie z. B. in Deutschland die so genannten S3-Leitlinien) stellen und die Entwicklung einer Leitlinie 2 bis 3 Jahre dauern kann. Da sich die daran beteiligten Experten den zeitlichen Aufwand nicht andauernd leisten können und obendrein die Kosten einer solchen Leitlinienentwicklung immens sind, hat das zur Folge, dass an eine Revision erst nach mehreren Jahren zu denken ist. Angesichts der bekannten kurzen Halbwertszeit medizinischen Wissens ist eine so lange Gültigkeitsdauer von Leitlinien nicht zu vertreten. Nur beiläufig sei bemerkt, dass der finanzielle Aufwand für die S3-Leitlinien-Entwicklung eine Größenordnung erreicht, für den, angesichts fehlender anderer finanzieller Ressourcen, nur die pharmazeutische Industrie als Geldgeber in Betracht kommt, was per se als Problem angesehen werden muss, auch wenn es sich um eine gepoolte Sponsorierung handelt.

In einer wissenschaftlichen Konferenz im April 2005, veranstaltet in der Psychiatrischen Klinik der Universität München, diskutierten Experten aus der deutschen Psychiatrie und Psychopharmakologie die Fortschritte der psychopharmakologischen Therapie in den Bereichen der Depression und Angststörungen und versuchten, den „State of the Art“ der derzeitigen psychopharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten in diesem Bereich zu definieren. Die Konferenz wurde von der Firma Lundbeck dankenswerter Weise organisiert und finanziell unterstützt.

Im September 2005

*Prof. Dr. H.-J. Möller
Prof. Dr. W. E. Müller
Prof. Dr. M. Schmauß*

1 Compliance und Adhärenz mit antidepressiver Medikation – eine Übersicht auf der Basis der Literatur seit dem Jahr 2000

Hans-Jürgen Möller

1.1 Einleitung

Die folgende Übersicht beleuchtet die Schwierigkeiten erwachsener Patienten mit unipolarer Depression, eine therapeutisch wünschenswerte Therapie mit Antidepressiva einzuhalten. Auf der Grundlage der einschlägigen Publikationen seit dem Jahr 2000 geht es im folgenden Beitrag um die Formen der mangelnden und fehlenden Compliance bzw. Adhärenz (kurz: Non-Compliance, Non-Adhärenz), ihre Folgen, das Ausmaß des Problems, die vielfältigen Ursachen sowie um Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adhärenz. Beide Begriffe wie auch ihre Gegenbegriffe Non-Adhärenz und Non-Compliance lassen sich nur willkürlich klar voneinander trennen und werden daher in der Folge quasi als Synonyme benutzt.

1.1.1 Formen der Non-Compliance

Non-Compliance kommt in zahlreichen Formen vor: als eigenmächtige Verminderung oder Steigerung der Dosis, als seltenere oder nur gelegentliche Einnahme, als Unterbrechung oder eigenmächtige Beendigung der Therapie sowie als ein mit dem Arzt nicht vereinbarter Wechsel auf ein früher angewendetes Präparat oder eine andere Ersatztherapie. In der Praxis besteht oft das Problem des eigenmächtigen vorzeitigen Therapieabbruchs, was oft als Non-Adhärenz (im engeren Sinne) bezeichnet wird.

1.1.2 Depression als Faktor der Non-Compliance

Eine Besonderheit bei der Depression besteht darin, dass sie per se zu einer schlechten Compliance beitragen kann. Dieser Effekt ist an Patientengruppen zu beobachten, die sich in Kollektive mit und ohne Begleitdepression aufzweigen: In einer Studie von Gehi et al. (2005) an Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung hatten 204 der 904 Teilnehmer eine Depression. Von den depressiven Patienten gaben 14 %, von den nicht depressiven 5 % Complianceverstöße zu ($p < 0,001$). Ziegelstein (2001) konstatierte ausgeprägte Complianceprobleme bei depressiven Patienten in Rekonvaleszenz nach einem Myokardinfarkt. Eine Metaanalyse von DiMatteo et al. (2000), basierend auf 12 Studien zu mehreren Indikationen der Arzneimitteltherapie, fand bei depressiven Patienten ein dreifach höheres Risiko für Non-Compliance als bei nicht depressiven.

1.1.3 Folgen der Non-Compliance

Non-Compliance bzw. Non-Adhärenz gehören nach Sonawalla und Fava (2001) zu den Faktoren, die das Therapieergebnis (Outcome) bei einer schweren Depression maßgeblich negativ beeinflussen. Melartin et al. (2005) bezeichnen die Kontinuität der Therapie (Adhärenz) als die Hauptherausforderung bei einer schweren Depression. Eine zu frühe Beendigung der Therapie, die bei der Hälfte der 269 Patienten auftrat, war mit einem schlechteren Outcome assoziiert. Die Response- wie auch die Remissionsrate in der 2-Jahres-Studie von Akerblad et al. (2006) waren weitaus höher unter den adhärennten als unter den nicht adhärennten Patienten. Nach Manning und Marr (2003) sowie nach Sood et al. (2000) sind Therapieabbruch und Non-Compliance mit rekurrenten Depressionsphasen assoziiert. In einer Studie von Reimherr et al. (2001) mit 55 depressiven Patienten unter (intendierter) Fluoxetin-Therapie über 62 Wochen war Non-Compliance einer der Faktoren, der mit der Rückkehr der depressiven Symptomatik im Laufe eines Jahres verbunden war; weitere Faktoren waren persönlicher Stress, Eheschwierigkeiten und Therapieversagen. Eine US-amerikanische Untersuchung von Mundt et al. (2001) an 246 depressiven Patienten wies eine klare Korrelation zwischen der initialen Therapiedauer und dem Outcome nach. Die Vergleichsstudie von Thompson et al. (2000) an 152 depressiven Patienten, die mit Fluoxetin oder einem trizyklischen Antidepressivum behandelt wurden, ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Präparate, während die complianten Patienten in beiden Therapiearmen einen Vorteil im Hamilton Depression Scale Score gegenüber den nicht complianten hatten.

Einen Kontrapunkt setzt die Studie von Aikens et al. (2005) an 573 depressiven Patienten. Hier führte die skeptische Einstellung gegenüber dem Antidepressivum zu Therapiebeginn zwar zu einem um 62 % erhöhten Risiko einer Non-Adhärenz. Die betreffenden Patienten wiesen aber nach 9 Monaten im Mittel weniger depressive Symptome als die adhärennten auf, was möglicherweise mit positiven Spontanselektionskriterien zu erklären ist.

1.2 Ausmaß und Häufigkeit der Non-Compliance

Die Angaben zur Häufigkeit von Non-Compliance in den Publikationen seit 2000 sind sehr unterschiedlich. Zur Bewertung dieser Angaben sind die näheren Umstände – u. a. Art der Non-Compliance, Kennzeichen des untersuchten Kollektivs, Dauer der Therapie – zu würdigen. Die für die folgende kurze Analyse der Häufigkeit herangezogenen 25 Studien sind im Literaturverzeichnis genannt. Danach erscheinen folgende Aussagen zulässig: Im Langzeitbereich (meist 6 Monate untersucht) liegt die Rate der Non-Compliance jeder Art bei mindestens 25 %; die Grenze nach oben dürfte bei etwa 80 % liegen. Resultate besonders bemerkenswerter Arbeiten (u. a. Melartin et al. 2005, Demyttenaere et al. 2001, Aubert et al. 2003, Akerblad et al. 2003, Hansen et al. 2004, Keene et al. 2005) bewegen sich im Bereich von 40–55 %, so dass wahrscheinlich etwa die Hälfte der depressiven Patienten gegenüber ihrer antidepressiven Therapie nicht compliant ist. In den Publikationen mit kürzerer Beobachtungszeit (2–3 Monate) liegen die Non-Compliance-Raten weitgehend im selben Bereich wie bei längerer Beobachtung, was darauf hinweist, dass sich das Complianceverhalten in den ersten 3 Monaten entscheidet. Die Non-Com-