

Stellungnahme der AGNP-Arbeitsgruppe „Kinder- und jugendpsychiatrische Pharmakologie“ zum Beschluss des GBA vom 17.02.2011 Escitalopram mit Citalopram in einer Feststoffgruppe zusammenzuführen

Der gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat am 17. Februar 2011 beschlossen, den noch patentgeschützten Wirkstoff Escitalopram (Cipralex®) gemeinsam mit dem Wirkstoff Citalopram in einer Festbetragsgruppe zusammenzuführen. Der Beschluss wird damit begründet, dass die Studienlage keine relevante therapeutische Verbesserung von Escitalopram zu Citalopram zeige (<http://www.kbv.de/39365.html>).

Zwar hat aktuell das Landessozialgericht Berlin-Brandenburg den Festbetrag für Cipralex® im Eilverfahren außer Vollzug gesetzt (L 1 KR 140/11 KL). Das Gericht geht von einer offensichtlichen Rechtswidrigkeit der Festbetragsfestsetzung aus, da die Bewertung des GBA nicht nachvollziehbar sei. Es herrscht Unsicherheit über die Erstattungsfähigkeit.

Zum 01. Juli 2011 wurde der Festbetrag für diese Gruppe festgesetzt. Patienten, die von ihrem Arzt Escitalopram auf Kassenrezept verordnet bekommen, müssen zum Beispiel bei einer Packung Cipralex® 10 mg N3 152,65 € zuzahlen (Kosten Medikament 173,07 €/Festbetrag 20,42 €).

Allgemein gilt es natürlich, die These der Therapie-Äquivalenz zu hinterfragen. Escitalopram (S-Citalopram) hat eine chemische Verwandtschaft zu Citalopram (S- und R-Citalopram-Razemat). Escitalopram ist das wirksame Enantiomer des Razemats Escitalopram. R-Citalopram, das rechtsdrehende Enantiomer in Citalopram, ist nicht inaktiv, sondern blockiert die Wirkung des Escitalopram und führt zu einer Abschwächung der Wirkung. Bei Escitalopram können geringere Dosen des Wirkstoffes eingesetzt werden, und die Rate unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAWs) ist geringer.

Zwar gibt es durchaus Literatur, die eine Überlegenheit von Escitalopram gegenüber Citalopram in Frage stellt: Carandang et al. (2011) konstatierten, dass die FDA die Zulassung von Escitalopram für Adoleszenten auf nur eine prospektive multizentrische randomisierte Doppel-Blind-Studie stützt, und Trkulja (2010) zieht in seiner Metaanalyse von Studien mit Erwachsenen den Schluss, dass Escitalopram zumindest nicht bezüglich klinisch relevanter Unterschiede überlegen ist, wenngleich der Response unter Escitalopram auch größer als bei Citalopram war. Jedoch ist die Datenlage eben nicht eindeutig.

Moore et al (2005) haben in ihrer prospektiven multizentrischen randomisierten Doppel-Blind-Studie bei der Behandlung der „major depressive disorder“ gefunden, dass die Wirkstärke in der Escitalopram-Gruppe größer war (MADRS -22,4 vs. -20,3; $p < 0,05$) und dass sich in der Escitalopram-Gruppe mehr Responder als in der Citalopram-Gruppe fanden (76,1% vs. 61,3%; $p < 0,01$).

Eine prospektive multizentrische randomisierte doppelblinde Studie bei ambulant behandelten erwachsenen Patienten über 6 Wochen ergab eine Überlegenheit von Escitalopram 10 mg gegenüber Citalopram in Bezug auf die Zielsymptomatik (MADRS -28,7, Escitalopram 10 mg, vs. 20,11, Citalopram 10 mg, respektive -25,19 für Citalopram 20 mg). Die Häufigkeit von UAWs war in der Escitalopram-Gruppe (7) niedriger als in der Citalopram-10-mg-Gruppe (16) bzw. Citalopram-20-mg-Gruppe (19) (Yevtushenko et al. 2007).

In der Meta-Analyse von Cipriani et al. (2009) zu Wirksamkeit und Verträglichkeit neuerer Antidepressiva wird neben Sertralin Escitalopram favorisiert.

In einer offenen Beobachtungsstudie an einer heterogenen Gruppe von 5649 Patienten mit Depressionen und Angststörungen fand sich eine Remission der Symptomatik bei 52% der Probanden, eine Besserung trat nach 14 Tagen ein, eine Remission nach 24 Tagen ein.

Zumindest ist festzuhalten, dass die Datenlage zu diesem Thema nicht eindeutig ist.

Für die Kinder- und Jugendpsychiatrie ergeben sich aber noch weitere Aspekte.

Escitalopram ist in einigen Ländern, zum Beispiel in den USA, unter dem Handelsnamen Lexapro® zur Behandlung depressiver Syndrome jugendlicher Patienten ab 12 Jahren zugelassen. Dies trifft für Citalopram nicht zu und die Datenlage für junge Patienten ist für Escitalopram (Emslie et al. 2009, von Knorring et al. 2007, Wagner et al. 2006, Yang & Scott 2010) deutlich besser als für Citalopram. Während Wagner et al (2004) in einer kontrollierten Studie Citalopram in der Behandlung depressiver Kinder und Jugendlicher als wirksam beschrieben, fanden von Knorring et al. (2006) keine Überlegenheit des Citaloprams gegenüber Placebo in einer 12-wöchigen Studie.

Bei Kindern und Jugendlichen zeigt die wissenschaftliche Literatur eine Überlegenheit des Escitalopram gegenüber dem Citalopram in der Behandlung depressiver Störungen. Zudem ist Escitalopram in einigen Ländern ab 12 Jahren zugelassen, nicht aber Citalopram. Die Gleichsetzung des BGA von Escitalopram mit Citalopram kann für das Kindes- und Jugendalter nicht akzeptiert werden.

Ein weiterer Aspekt darf nicht aus dem Auge verloren werden. Eine häufige Komorbidität der ADHS sind depressive Syndrome (Jensen et al. 2001, Taurines et al. 2010), was eine Kombination der Therapie von Methylphenidat mit Antidepressiva erforderlich machen kann. Citalopram ist dabei keine besonders gut geeignete Substanz, da diese die Dopamin-Transporter-Dichte erhöht (Kugaya et al. 2003) und damit in der Kombinationstherapie mit Methylphenidat, aber auch mit Amphetamin, deren Wirksamkeit gemindert wird.

Aus der Sicht der kinder- und jugendpsychiatrischen Pharmakologie kann die Entscheidung des GBA, Citalopram und Escitalopram als äquivalent anzusehen, nicht akzeptiert werden. Es bedarf neben dem einzigen für das Kindes- und Jugendalter für die Indikation schwere Depression zugelassenen SSRI Fluoxetin weiterer Alternativen. Citalopram wie Escitalopram haben derzeit in Deutschland für die Altersgruppe der Minderjährigen keine Zulassung, somit wird ohnehin oftmals „Off-label“ therapiert werden müssen. Gerade unter den bei Kindern und Jugendlichen besonders wichtigen Sicherheitsaspekten ist es aber nicht vertretbar, ein Razemat zu favorisieren, das bekanntlich eine höhere Rate an UAWs zur Folge hat, und das zudem in keinem Land eine Zulassung für diese Altersgruppe hat.

Literatur

- Carandang C, Jabbal R, MacBride A, Elbe D (2011) A review of Escitalopram and Citalopram in Child and Adolescent Depression. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 20:315-324
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JPT, Churchill R, Watanabe N, Nakagawa A, Ornori IM, McGuire H, Tansella M, Barbui C (2009): Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet online* Jan 29, 2009: 1-13
- Emslie GJ, Ventura D, Korotzer A, Tourkodimitris S (2009): Escitalopram in the treatment of Adolescent Depression: A randomized placebo-controlled multisite trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48,7: 721-729
- Holsboer-Trachslers E, Baumann P, Höck P, Hättenschwiler J, Jost M, Ramseier F, Seifritz E, Nil R (2011): Escitalopram in der klinischen Praxis. *Psychopharmakotherapie* 18,2: 59-65
- Jensen PS, Hinshaw SPO, Kraemer HC, Lenora N, Newcorn JH, Abikoff HB, March JS, Arnold LE, Cantwell DP, Conners CK, Elliott GR, Greenhill LL, Hechtman L, Hoza B, Pelham WE, Severe JB, Swanson JM, Wells KC, Wigal T, Vitiello B (2001): ADHD comorbidity findings from the MTA study: comparing comorbid subgroups. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40,2: 147-158
- von Knorring AL, Olsson GI, Thomsen PH, Lemming OM, Hulten A (2007): A randomized, double-blind, placebo-controlled study of citalopram in adolescents with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 26,3: 311-315
- Kuguya A, Seneca NM, Snyder PJ, Williams SA, Malison RT, Baldwin RM, Seibyll JP, Innis RB (2003): Changes in human in vivo serotonin and dopamine transporter availabilities during chronic antidepressant administration. *Neuropsychopharmacology* 28: 413-420
- Moore N, Verdoux H, Fantino B (2005): Prospective, multicentre, randomized, double-blind study of the efficacy of escitalopram versus citalopram in outpatient treatment of major depressive disorder. *Int. Clin Psychopharmacol* 20: 131-137
- Taurines R, Schmitt J, Renner T, Conner AC, Warnke A, Romanos M (2010): Developmental comorbidity in attention deficit/hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord* 2,4: 267-289
- Trkulja (2010) Is Escitalopram really relevantly superior to Citalopram in treatment of major depressive disorder? A meta-analysis of head-to-head randomized trials. *Clinical Sciences* doi: 10.3325/cmj.2010.51.61
- Wagner KD, Robb AS, Findling RL, Jin J, Gutierrez MM, Heydorn WE (2004): A randomized, placebo-controlled trial of citalopram for the treatment of major depression in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 161,6: 1079-1083
- Wagner KD, Jonas J, Findling RL, Ventura D, Saikali K (2006): A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of escitalopram in the treatment of pediatric depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45,3: 280-288
- Yang LPH & Scott LJ (2010): Escitalopram in the treatment of major depressive disorder in adolescent patients. *Pediatr Drugs* 12,3: 155-163
- Yevtushenko VY, Belous AI, Yevtushenko YG, Gusinin SE, Buzik OJ, Agibalova TV (2007): Efficacy and tolerability of Escitalopram versus Citalopram in major depressive disorder: A 6 week multicenter, prospective, randomized, double blind, active controlled study in adult outpatients. *Clin Ther* 29, 11: 2319-2332