Zu viel ? Zu wenig ? Ohne Indikation ? Zum Einsatz von Psychopharmaka in der Medizin

B. Müller-Oerlinghausen

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

. Charité Universitäts-Medizin Berlin

Mail : bruno.mueller-oerlinghausen@web.de

Der Vortragende erklärt, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Auguste-Viktoria-Klinikum 9.8.2013.

Was ist rationale Arzneitherapie?

"Rationale Arzneitherapie bedeutet,
daß jeder Patient eine Medikation erhält,
die für seinen **klinischen Bedarf** angemessen ist,
in Dosen, die den Anforderungen entsprechen,
für einen **angemessenen Zeitraum**
und zu den **niedrigsten Kosten** für ihn
und die Gemeinschaft."

World Health Organization: Managing drug supply The selection, Procurement, Distribution and Use of Pharmaceuticals. USA, Management Sciences for Health in collaboration with the World Health Organization (1997)
Zitiert nach Hoven JL et al.: Eur J Clin Pharmacol 60: 831–834 (2005)

Verordnungen von Antidepressiva

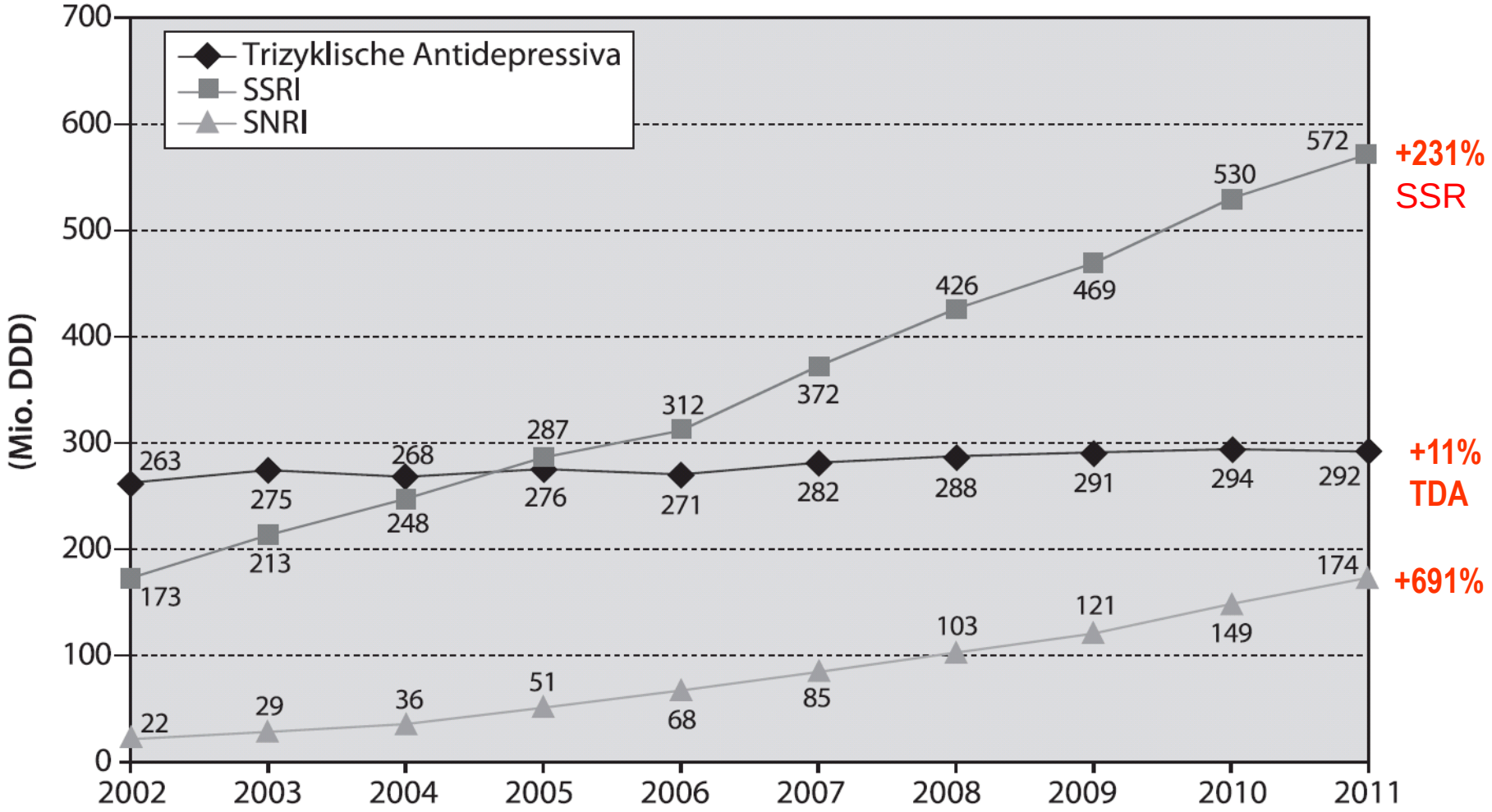
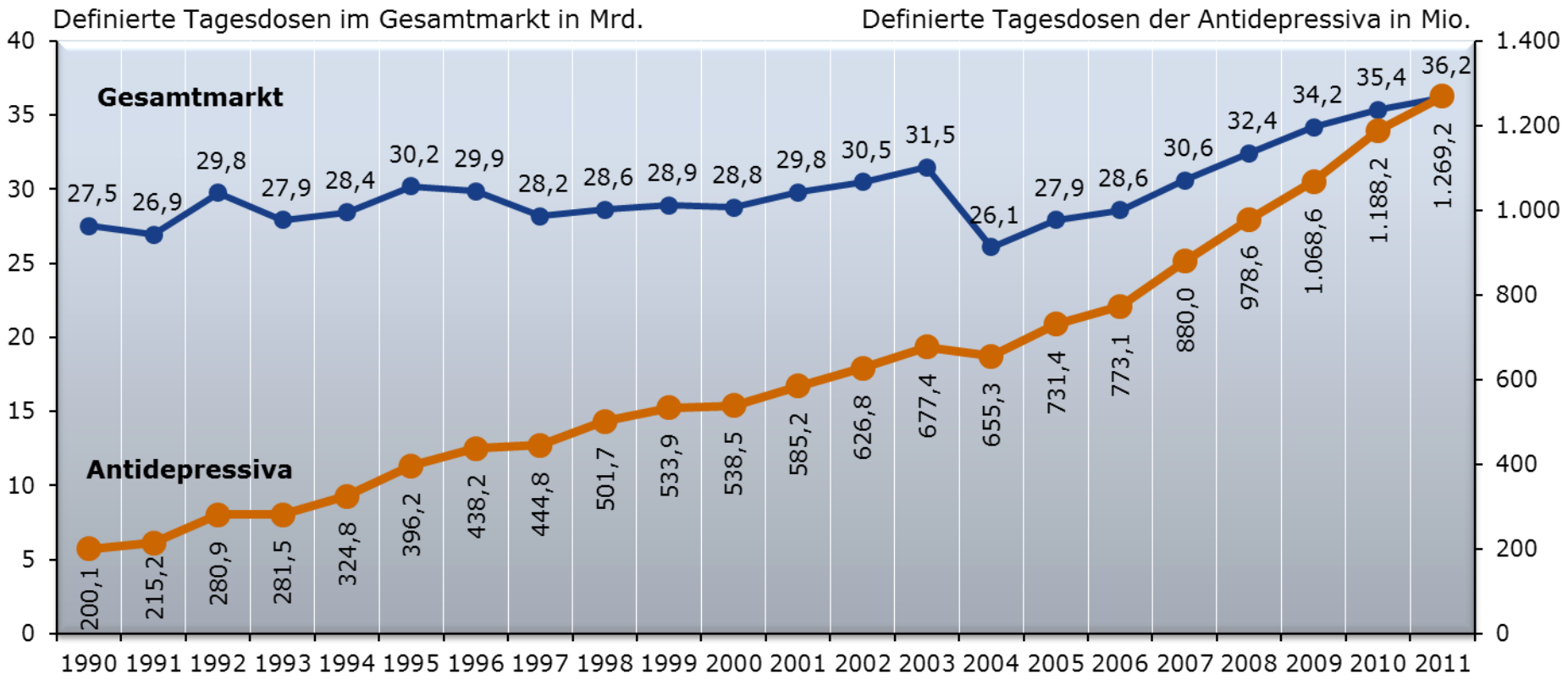


Abbildung 39.3: Verordnungen von Antidepressiva 2002 bis 2011. Gesamtverordnungen nach definierten Tagesdosen

Lohse MJ, Müller-Oerlinghausen B: In: Arzneiverordnungs-Report 2012. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2012, Seite 842.

Deutlicher Anstieg der Verordnungen von Antidepressiva
- Verordnungen aller GKV-Versicherten 1990 – 2011



Quelle: GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO)
– Fertigarzneimittel (gesamt und N06A „Antidepressiva“)

Verordnung von Antidepressiva 2010

Antidepressiva:

Verordnungsstärkste AM-Gruppe, noch vor Analgetika, Antiphlogistika oder Antidiabetika

= 7,5% aller Verordnungen überhaupt

In 2010 Zunahme der DDD von Psychoanaleptika um 10% gegenüber 2009

= Umsatz von 1,26 Mio Euro (+5%)

. (Vergleich Psycholeptica : VO-Abnahme um 2,1 %, Umsatzanstieg um 5,1 % !)

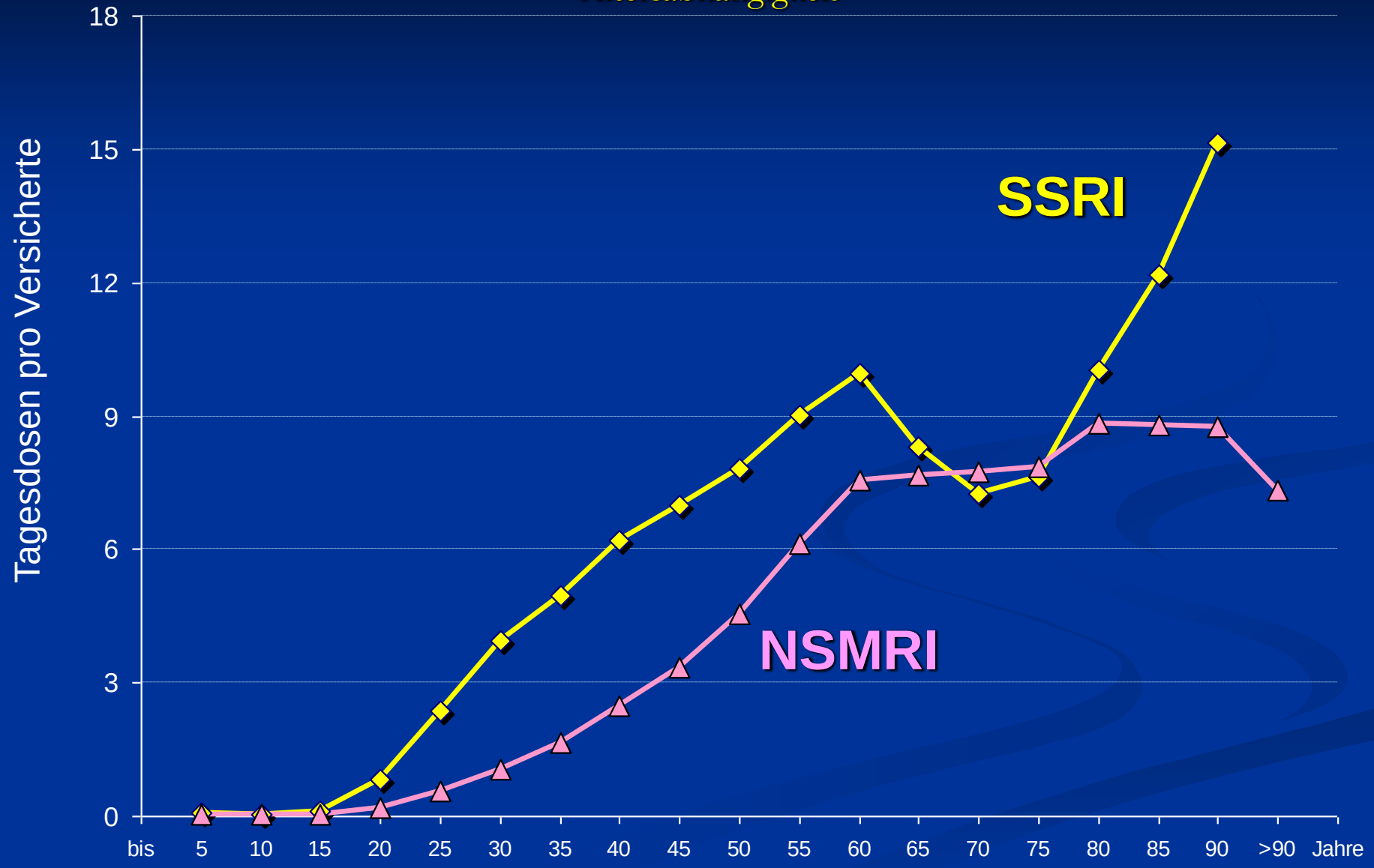
VO von Psychopharmaka (DDD) nach Arztgruppen

- Psychoanaleptika (ATC N 06) :
  Hausärzte/ HÄ-Internisten ~ 568 Mio
  Psychiater/Nervenärzte ~ 417 Mio

- Psycholeptika (ATC N 05) : H
  Hausärzte/ HÄ-Internisten ~ 265 Mio
  Psychiater/ Nervenärzte ~ 184 Mio

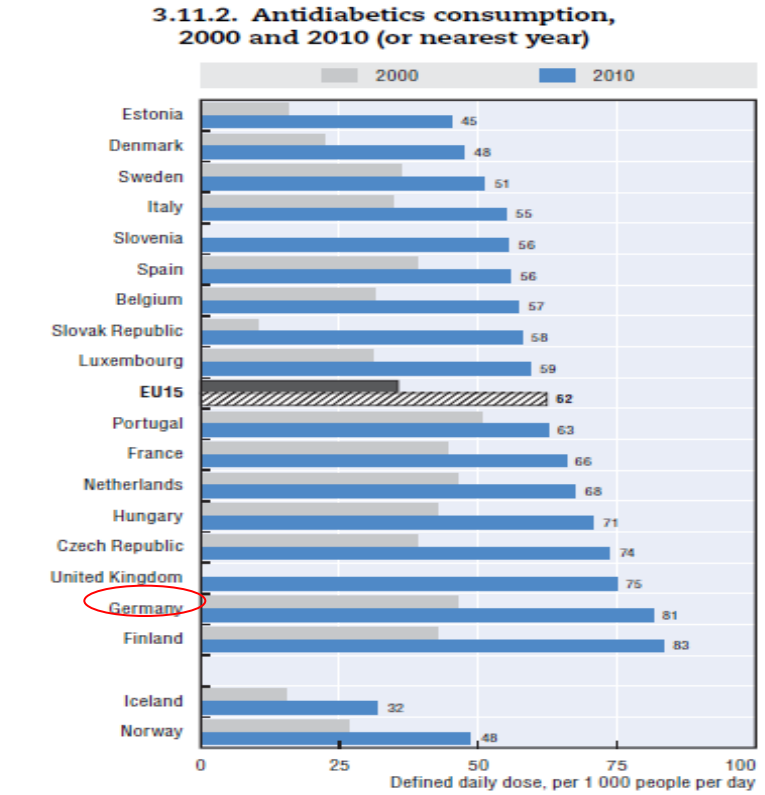
Verordnung von Antidepressiva 2008

Altersabhängigkeit



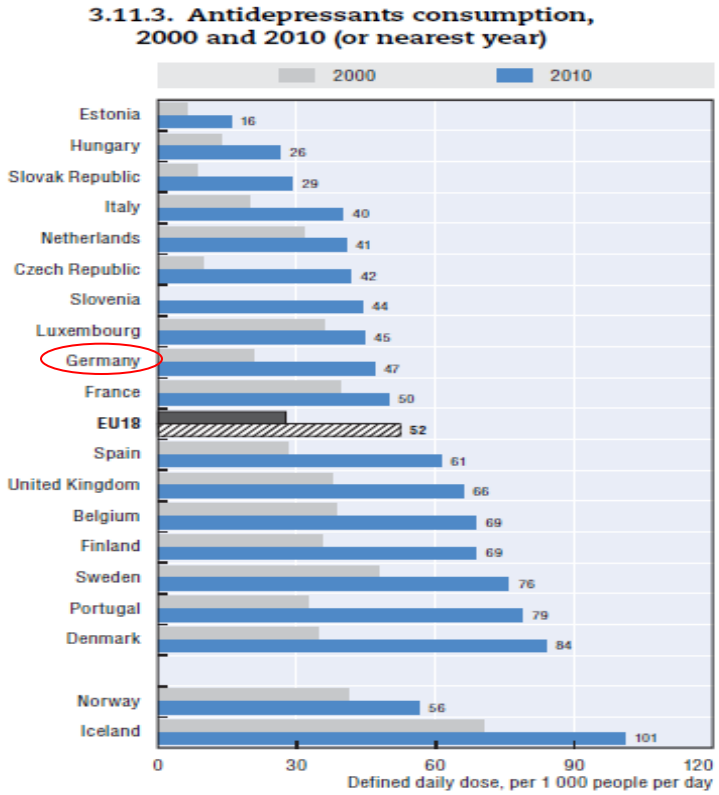
Schwabe U, Paffrath D (Hrsg): Arzneiverordnungs-Report 2009. Springer Medizin Verlag, Heidelberg (2009)

Verbrauch von Antidiabetika und Antidepressiva 2000 vs. 2010



Source: OECD Health Data 2012.

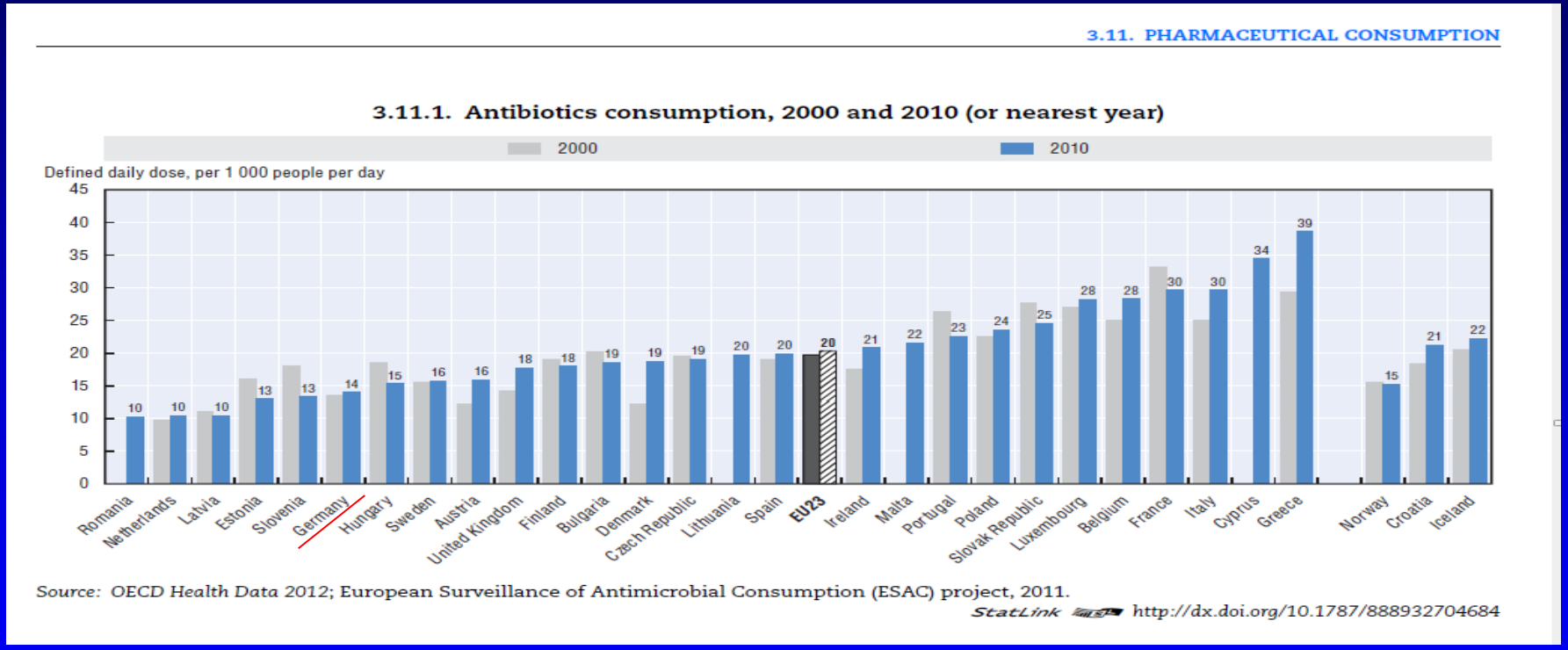
StatLink http://dx.doi.org/10.1787/888932704703



Source: OECD Health Data 2012.

StatLink http://dx.doi.org/10.1787/888932704722

Antibiotika-Verbrauch 2000 vs. 2010



Gesundheitsökonomen und Psychopharmaka

- Interesse erst seit wenigen Jahren.
- Z.B. *Kuhn et.al. (2009)*: Schließung von Betriebsstätten führt zu erhöhtem Antidepressivaverbrauch
- Studie von Blanchflower u.Oswald (2011):
- 10 % der Europäer in mittlerem Alter nehmen AD (höchste Rate in F, GB, Portugal, Litauen).
- Risikofaktoren für AD-Einnahme: mittleres Alter, weiblich, arbeitslos, niedrige Schulbildung, geschieden.
- These: Glockenfunktion (Alter vs. AD-Verbrauch) entspricht U-Funktion von Glücklichsein und psychischer Gesundheit

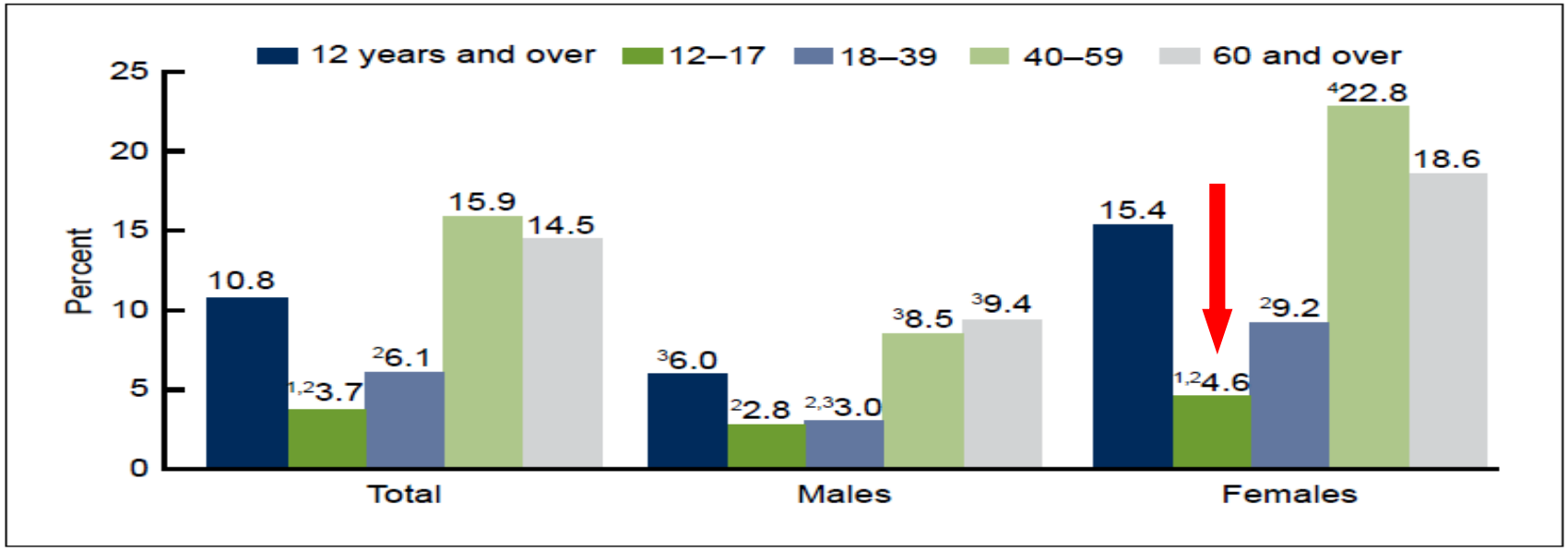
Antidepressiva und Lebensalter

- Die 10 – 14-jährigen Kinder innerhalb der GKV erhielten im Durchschnitt 10 DDD Psychoanaleptika im Jahr.
- Nota: 87 % der VO bei 0-16 Jährigen sind off-label. (*Mühlbauer et.al. 2009)*
- Die 65 – 69-jährigen Versicherten erhalten 27 DDD Psychoanaleptika jährlich (Cave Polypharmazie…)
- 5,2 % der insgesamt bei > 65 Jährigen verordneten Substanzen betreffen Mittel , die nach der PRISCUS-Liste als inadäquat angesehen werden.

Antidepressiva für Kinder und Jugendliche

About one in 10 Americans aged 12 and over takes anti-depressant medication.

Figure 1. Percentage of persons aged 12 and over who take antidepressant medication, by age and sex: United States, 2005–2008

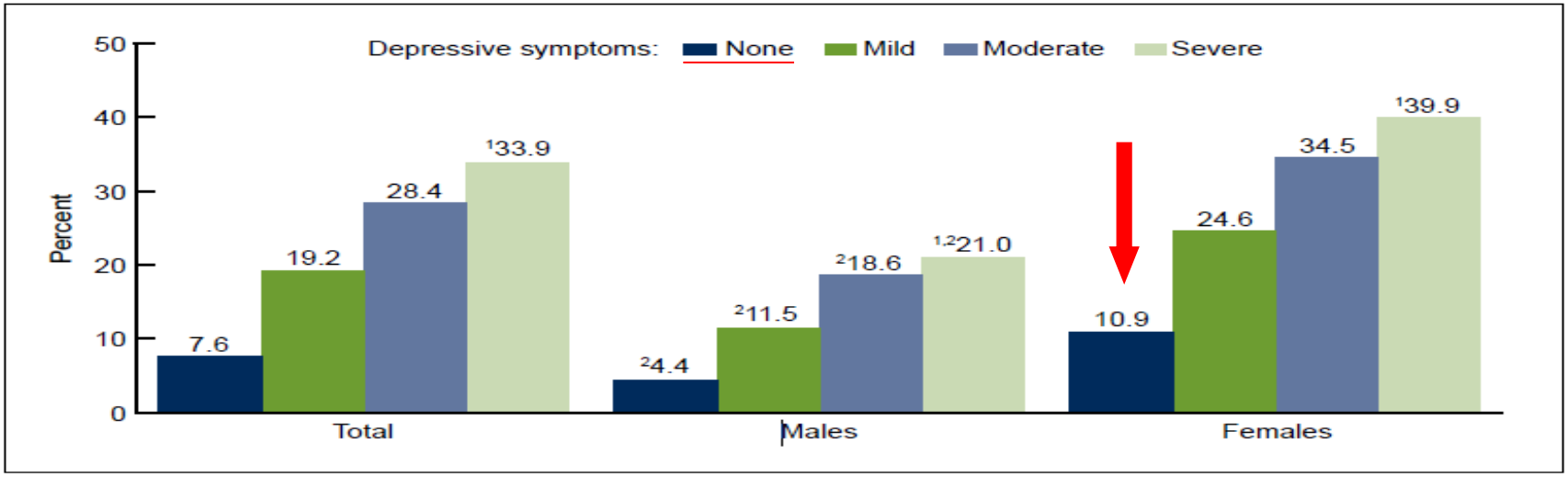


[1]Significantly different from age group 18–39. [2]Significantly different from age groups 40–59 and 60 and over.
[3]Significantly different from females. [4]Significantly different from age group 60 and over.
NOTE: Access data table for Figure 1 at: http://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db76_tables.pdf#1.
SOURCE: CDC/NCHS, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2005–2008.

Frauen nehmen mehr Antidepressiva als Männer

Females are more likely than males to take antidepressant medication at every level of depression severity.

Figure 3. Percentage of persons aged 12 and over who take antidepressant medication, by sex and severity of depressive symptoms: United States, 2005–2008

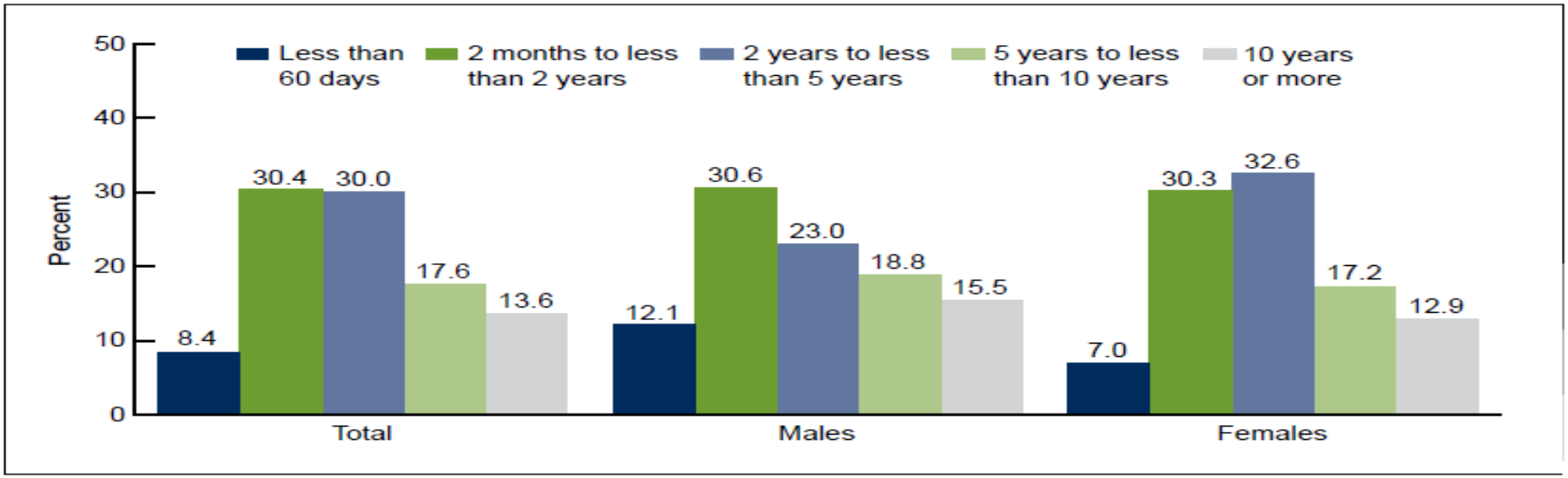


[1]Statistically significant trend.
[2]Significantly different from females.
NOTE: Access data table for Figure 3 at: http://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db76_tables.pdf#3.
SOURCE: CDC/NCHS, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2005–2008.

Langfristige Antidepressiva-Medikation

About 14% of Americans taking antidepressant medication have done so for 10 years or longer.

Figure 4. Length of antidepressant use among persons aged 12 and over who take antidepressants, by sex: United States, 2005–2008

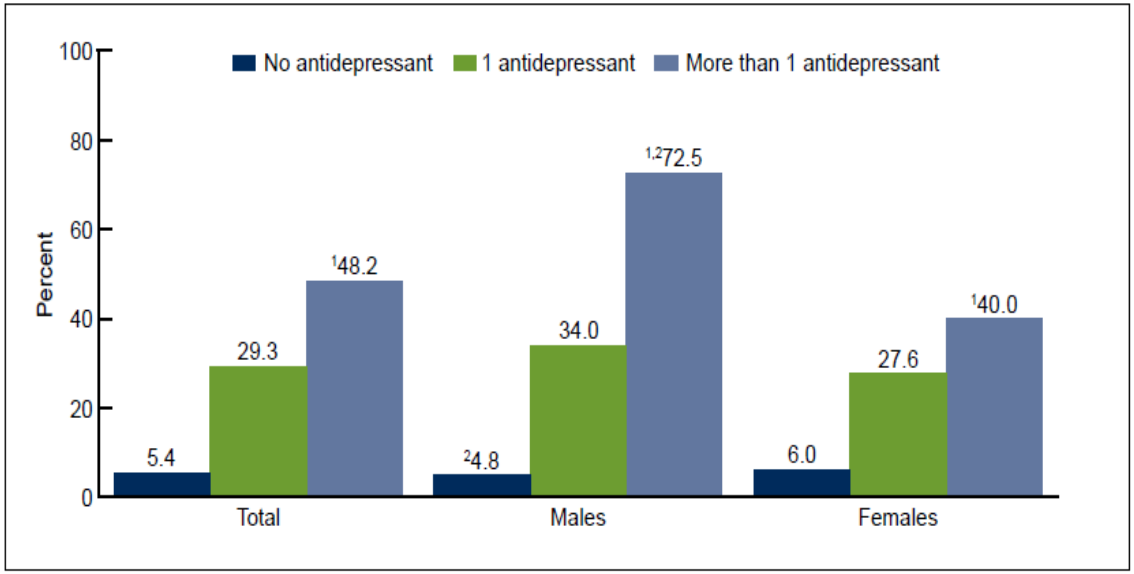


NOTE: Access data table for Figure 4 at: http://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db76_tables.pdf#4.
SOURCE: CDC/NCHS, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2005–2008.

Antidepressiva-Einnahme häufig ohne nervenärztliche Begleitung

Less than one-third of persons taking a single antidepressant have seen a mental health professional in the past year.

Figure 5. Percentage of persons aged 12 and over who have seen a mental health professional in the past year, by number of antidepressants taken and sex: United States, 2005–2008



[1]Statistically significant trend.
[2]Significantly different from females.
NOTE: Access data table for Figure 5 at: http://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db76_tables.pdf#5.
SOURCE: CDC/NCHS, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2005–2008.

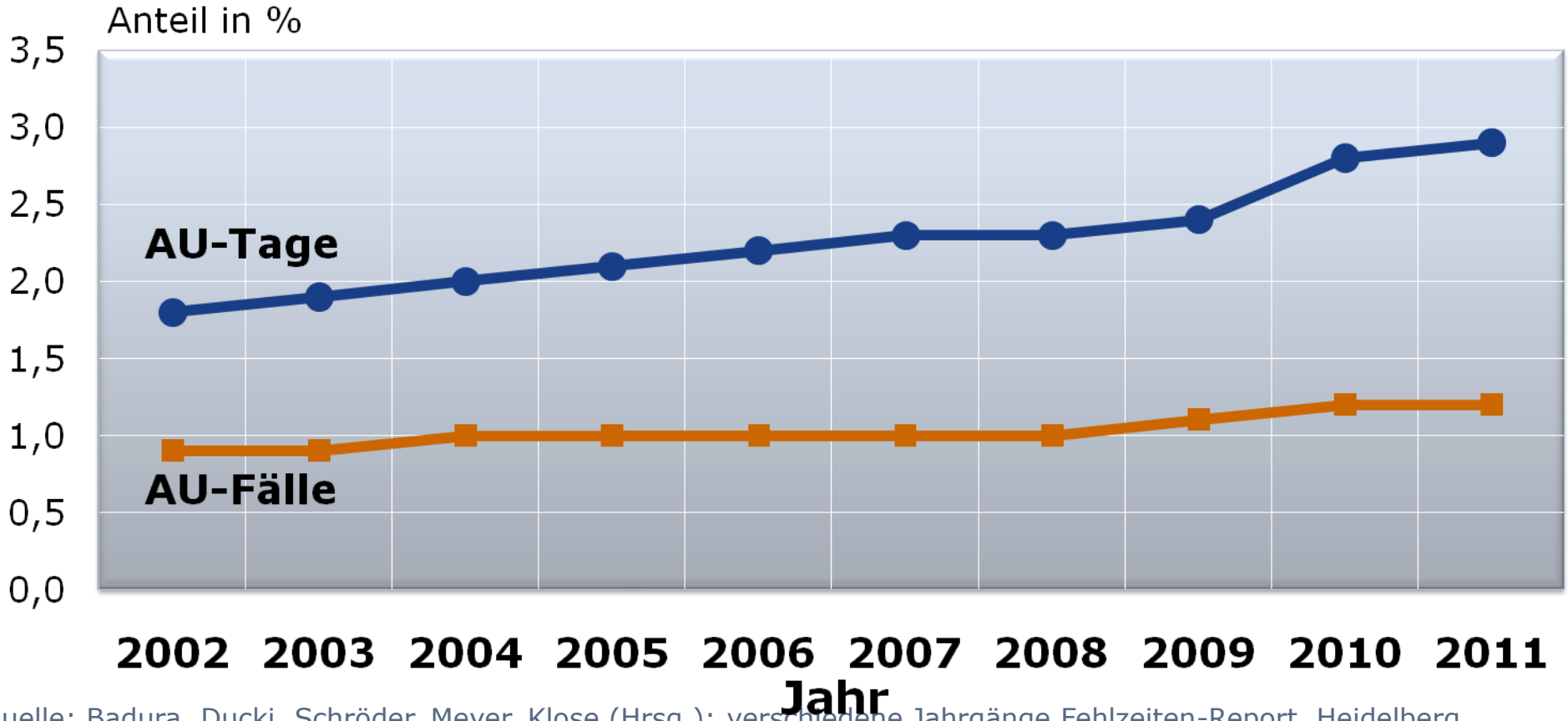
In 14% mehr als ein AD.

Trotz Multimedi-kation in 50% kein Nervenarzt.

Vermindern Antidepressiva die Dauer von AU wegen Depression?

- In mehreren Ländern wurde beobachtet, dass nach Einführung der SSRI Die Zahl von AU-Tagen wegen Depression dramatisch anstieg :
- - In UK : 1984 : 38 Mio; 1999 : 117 Mio (wegen depress. and neurotic disorder)
- In Island zwischen 1976 und 2000 Verdopplung des Prozentsatzes der Bevölkerung mit AU wegen Depression .
- In USA innerhalb der 90er Jahre Verdreifachung des Teils der arbeitenden Bevölkerung, die angeben, durch Depression arbeitsunfähig geworden zu sein.

Relevanz der depressiven Episode steigt - Anteile an den Arbeitsunfähigkeitstagen und -fällen für die Diagnose 'Depressive Episode' (F32), AOK-Mitglieder (2011: 10,8 Mio.)



Quelle: Badura, Ducki, Schröder, Meyer, Klose (Hrsg.): verschiedene Jahrgänge Fehlzeiten-Report. Heidelberg

Veränderter Verlauf der depressiven „Störung“ in > 40 Jahren

Beobachtungen seit breiter Anwendung von AD

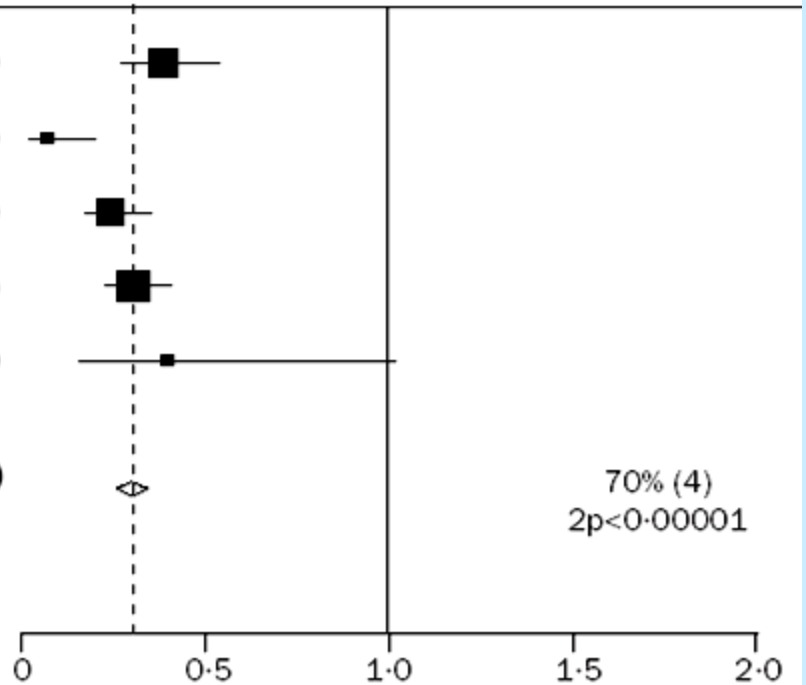
Abstände zwischen den Phasen verkürzen sich.

- 50 – 70 % der Pat. erleiden innerhalb 6-18 Monaten Rückfall wenn AD abgesetzt werden (*Stein 1980; Prien 1984)*
- NIMH Studie : Nach 18 Monaten 80 % Rückfälle post AD-Therapie, 70% post VT *(Shea et.al., 1992)*
- Nach Absetzen von AD erleiden 50% der Pat. Rückfall in 14 Monaten (*Baldessarini 1997)*
- 9.508 kanad.Pat . Katamnese 5 Jahre : Mit AD : 18 Wochen/J krank, ohne AD : 11 Wochen/ J (*Patten 2004)*

Geddes et al.: Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review.

Lancet 2003; 361: 653–51

	Number of trials	Events/patients: Allocated antidepressant	Events/patients: Placebo adjusted	Antidepressant events: Logrank O–E	Antidepressant events: (Variance of O–E)	Odds ratio (95% CI) Antidepressant : Placebo	Reduction (SE)
NARI	2	169/912 (19%)	313/889 (35%)	–57·5	(60·7)		
MAOI	4	13/61 (21%)	57/66 (86%)	–15·7	(6·0)		
Tricyclic	15	113/449 (25%)	248/432 (57%)	–70·7	(50·5)		
SSRI	10	156/1034 (15%)	385/1046 (37%)	–94·9	(80·7)		
Other	1	14/71 (20%)	28/72 (39%)	–6·9	(7·5)		
Total	**32**	**465/2527 (18%)**	**1031/2505 (41%)**	**–245·7**	**(205·4)**		70% (4) 2p<0·00001



99% or 95% confidence intervals

Heterogeneity between five categories: χ^2_4=18·6; p=0·001

Treatment effect 2p<0·00001

Figure 1: **Risk of relapse: odds ratios by drug type**

NARI=noradrenaline (norepinephrine) reuptake inhibitor. MAOI=monoamine oxidase inhibitor. SSRI=selective serotonin reuptake inhibitor.

- Continuing antidepressants reduced the odds of relapse by 70% (95% CI 62–78; 2p<0·00001) compared with discontinuation.
- Average rate of relapse on placebo: 41%. Average rate of relapse on antidepressant: 18%.
- The treatment effect seemed to persist for up to 36 months.

Typischer Verlauf der Depression

Beobachtungen in der ersten Hälfte des 20..Jhts.

- *Kraepelin :* 60 % seiner unipol. depress. Pat erlitten nur eine einzige Phase im Leben.
- *Pollock; Lundquist:* Depress. Pat. in USA und S zeigten in Langzeitstudien nur 1 Phase, 75% gesundeten auch sozial. .
- *Guze und* Robins (1972) : 50% wegen Depress. hosp. Pat. haben über 10 Jahre nur eine Phase. Nur 10% chron. Verlauf.

Nutzen antidepressiver Medikation ?

Haben nicht-medizierte Patienten auch Vorteile ?

Dazu gibt es keine kontroll. aber naturalist. Studien.

z.B. in UK (*Ronald 1997) :*Bei 95 niemals medizierten Pat. nahm Symptomatik in 6 Mon. um 62 % , bei medizierten nur um 33 % ab .

WHO Studie (*Goldberg et.al. 1998) :* Von 740 depress.Pat. (Hausarztpraxen) hatten die 484 ohne AD mildere Depressionen und nach einem Jahr die besten Ergebnisse.

Bedenkliche Antidepressiva-Übermedikation ??

- Seit Einführung der SSRI nimmt die Zahl der AU-Tage wegen Depression in vielen Ländern nicht ab, sondern dramatisch zu.
- S3 Leitlinie unipolare Depression: AD sind bei leichter Depression (2/3 der Pat. in hausärztlichen Praxen) nicht Mittel 1.Wahl
- Naturalistische STAR D* Studie an 4000 „echten“ Pat. mit mittelschwerer Depression: < 20% der Studienteilnehmer zeigen nach 1 Jahr Remission und Wohlbefinden
- Verschlechtert Langzeitmedikation mit AD möglicherweise den natürlichen Depressions-Verlauf? (G.Fava, 2003)
- Analyse britischer Hausärzte-Datenbank (60.000 ältere depressive Pat.): deutliche Assoziation von AD-VO und erhöhter Mortalität, vermehrten Stürzen, Hyponatriämie. SSRI schnitten schlechter ab als NSMRI. (Coupland et.al. 2011) Cave: QT- Zeit ↑ !
- Mirtazapin /Sertralin bei dementen Depressiven = Plazebo. (HTA-SADD Studie ; Banerjee et.al.2011)

Giovanni A.Fava (Bologna)

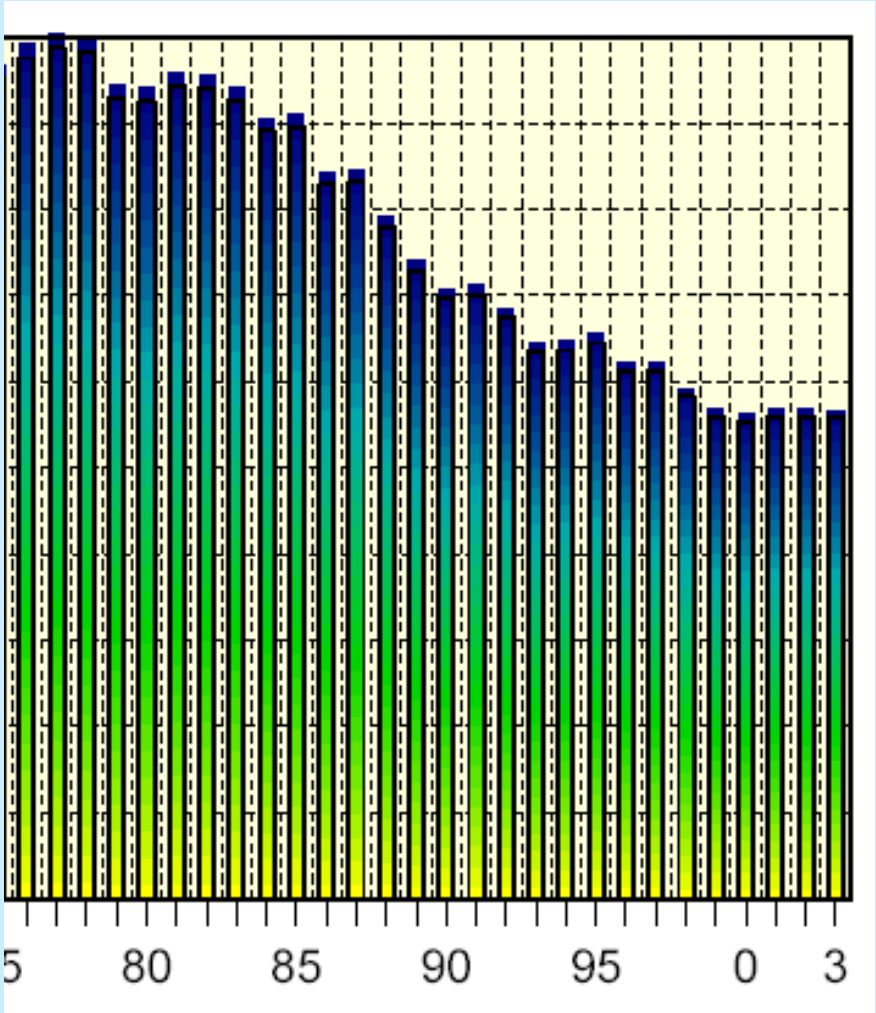
Can long-term treatment with antidepressants drugs worsen the course of depression?

J Clin Psychiatry 64:123 – 133 (2003)

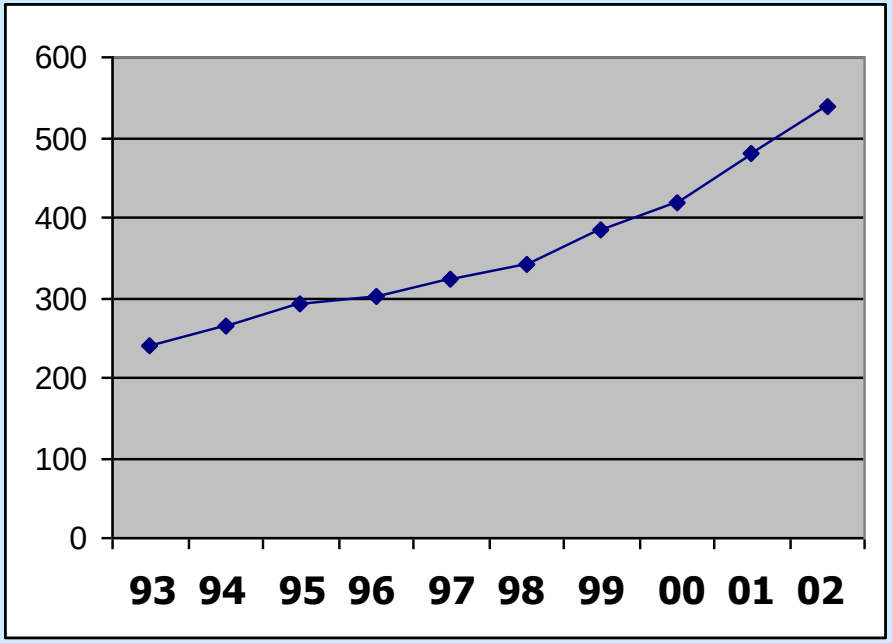
Gesundheitsökonomen und Psychopharmaka

- Interesse erst seit wenigen Jahren.
- Erhöhung des Verkaufs von SSRI (plus 1 Tablette pro Kopf der Bevölkerung) soll 5%ige Reduktion der Suizidraten in einem Land induzieren (??) (*Ludwig et.al. 2009*)

Anzahl von Suiziden
in Dtlnd.



Antidepressiva-Verordnungen
in Dtlnd. in Mio DDD



Bschor 2012

Suizidalität und Antidepressiva

1 Gunnell D, Saperia J, Ashby D (2005) Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. BMJ 330:385-389

2 Hammad TA, Laughren TP, Racoosin JA (2006) Suicide rates in short-term randomized controlled trials of newer antidepressants. J Clin Psychopharmacol 26:203-207

3 Khan A, Khan S, Kolts R, Brown WA (2003) Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: analysis of FDA reports. Am J Psychiatry 160:790-792

4 Khan A, Khan SR, Leventhal RM, Brown WA (2001) Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: a replication analysis of the Food and Drug Administration Database. Int J Neuropsychopharmacol 4:113-118

5 Khan A, Warner HA, Brown WA (2000) 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 57:311-317

6 Fergusson D, Doucette S, Glass KC, Shapiro S, Healy D, Hebert P, Hutton B (2005) Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. BMJ 330:396-402

Bschor, 2012

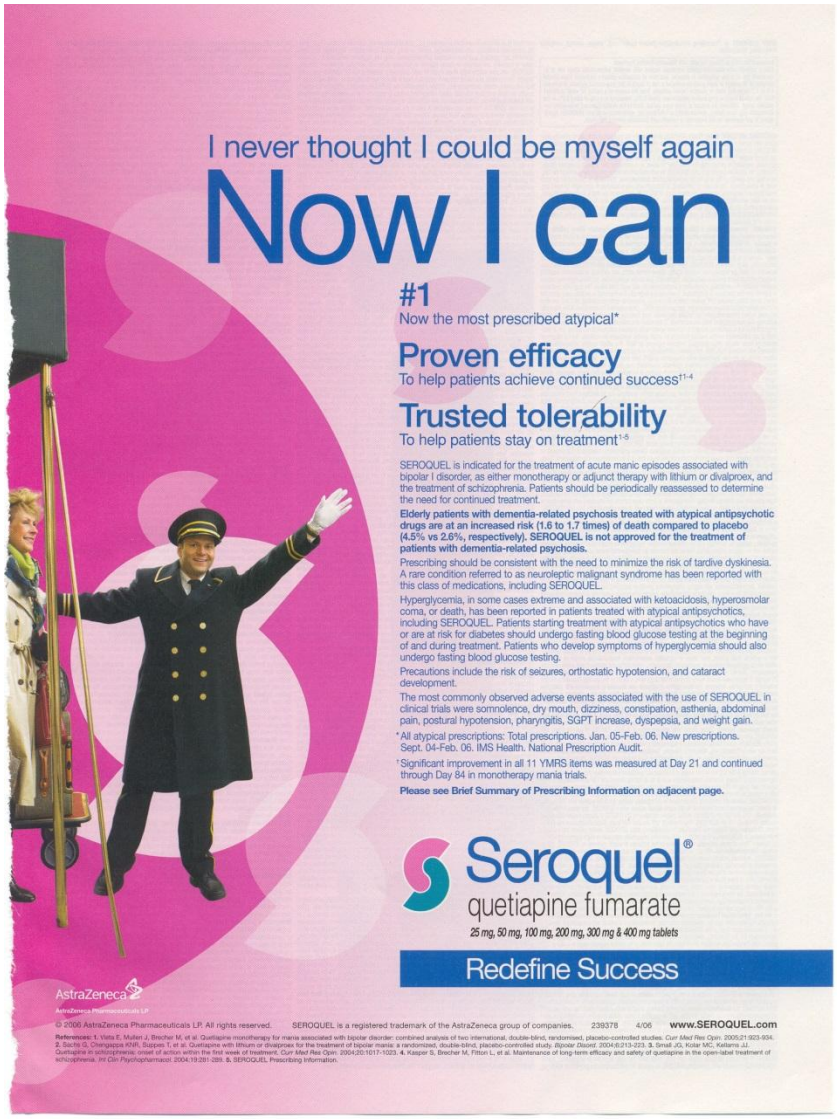
Die analysierten kontrollierten Studien an depressiven, freilich auch nicht ausgesprochen suizidalen Patienten zeigen keinen Unterschied der Häufigkeit suizidaler Handlungen zwischen Plazebo und Antidepressivum, also keinen Nutzen in Hinsicht auf Verringerung des suizidalen Risikos. , aber auch kein Risiko in Hinsicht auf Induktion suizidaler Handlungen durch AD.

Aber : Sorgfältige Fallberichte und Nebenwirkungsmeldungen (z.B. AKdÄ, AMSP u.a.) belegen ein solches Risiko → Gunnell et.al. (2005) ….

Beispiele für enttäuschte Erwartungen in der Medizin

- 1970 Einführung des Rechtsherzkatheters in der Intensivmedizin um Mortalität zu senken. ---------- 36 Jahre später zeigen Studien, dass dieser Effekt nicht eingetreten ist.

- Weibl. Sexualhormone im Klimakterium : zur Prävention von Herzinfarkt ,,Depression etc.---------- Nach Jahrzehnten zeigen grosse Studien (WHI) dass diese Erwartung sich als nichtig erweist, dafür erhöhtes Risiko für Schlaganfall und Brustkrebs besteht.


I never thought I could be myself again
Now I can
#1
Now the most prescribed atypical*
Proven efficacy
To help patients achieve continued success[†1-4]
Trusted tolerability
To help patients stay on treatment[1-5]
SEROQUEL is indicated for the treatment of acute manic episodes associated with bipolar I disorder, as either monotherapy or adjunct therapy with lithium or divalproex, and the treatment of schizophrenia. Patients should be periodically reassessed to determine the need for continued treatment.
Elderly patients with dementia-related psychosis treated with atypical antipsychotic drugs are at an increased risk (1.6 to 1.7 times) of death compared to placebo (4.5% vs 2.6%, respectively). SEROQUEL is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis.
Prescribing should be consistent with the need to minimize the risk of tardive dyskinesia. A rare condition referred to as neuroleptic malignant syndrome has been reported with this class of medications, including SEROQUEL.
Hyperglycemia, in some cases extreme and associated with ketoacidosis, hyperosmolar coma, or death, has been reported in patients treated with atypical antipsychotics, including SEROQUEL. Patients starting treatment with atypical antipsychotics who have or are at risk for diabetes should undergo fasting blood glucose testing at the beginning of and during treatment. Patients who develop symptoms of hyperglycemia should also undergo fasting blood glucose testing.
Precautions include the risk of seizures, orthostatic hypotension, and cataract development.
The most commonly observed adverse events associated with the use of SEROQUEL in clinical trials were somnolence, dry mouth, dizziness, constipation, asthenia, abdominal pain, postural hypotension, pharyngitis, SGPT increase, dyspepsia, and weight gain.
* All atypical prescriptions: Total prescriptions. Jan. 05-Feb. 06. New prescriptions. Sept. 04-Feb. 06. IMS Health. National Prescription Audit.
† Significant improvement in all 11 YMRS items was measured at Day 21 and continued through Day 84 in monotherapy mania trials.
Please see Brief Summary of Prescribing Information on adjacent page.
Seroquel®
quetiapine fumarate
25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg & 400 mg tablets
Redefine Success
AstraZeneca
AstraZeneca Pharmaceuticals LP
© 2006 AstraZeneca Pharmaceuticals LP. All rights reserved. SEROQUEL is a registered trademark of the AstraZeneca group of companies. 239378 4/06 www.SEROQUEL.com
References: 1. Vieta E, Muller J, Brecher M, et al. Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder: combined analysis of two international, double-blind, randomised, placebo-controlled studies. Curr Med Res Opin. 2005;21:923-934. 2. Sachs G, Chringappa KNR, Suppes T, et al. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Bipolar Disord. 2004;6:213-223. 3. Small JG, Kolor MC, Klerman JJ. Quetiapine in schizophrenia: onset of action within the first week of treatment. Curr Med Res Opin. 2004;20:1017-1023. 4. Kasper S, Brecher M, Fitton L, et al. Maintenance of long-term efficacy and safety of quetiapine in the open-label treatment of schizophrenia. Int Clin Psychopharmacol. 2004;19:281-289. 5. SEROQUEL. Prescribing Information.

Führende Arzneimittel 2010

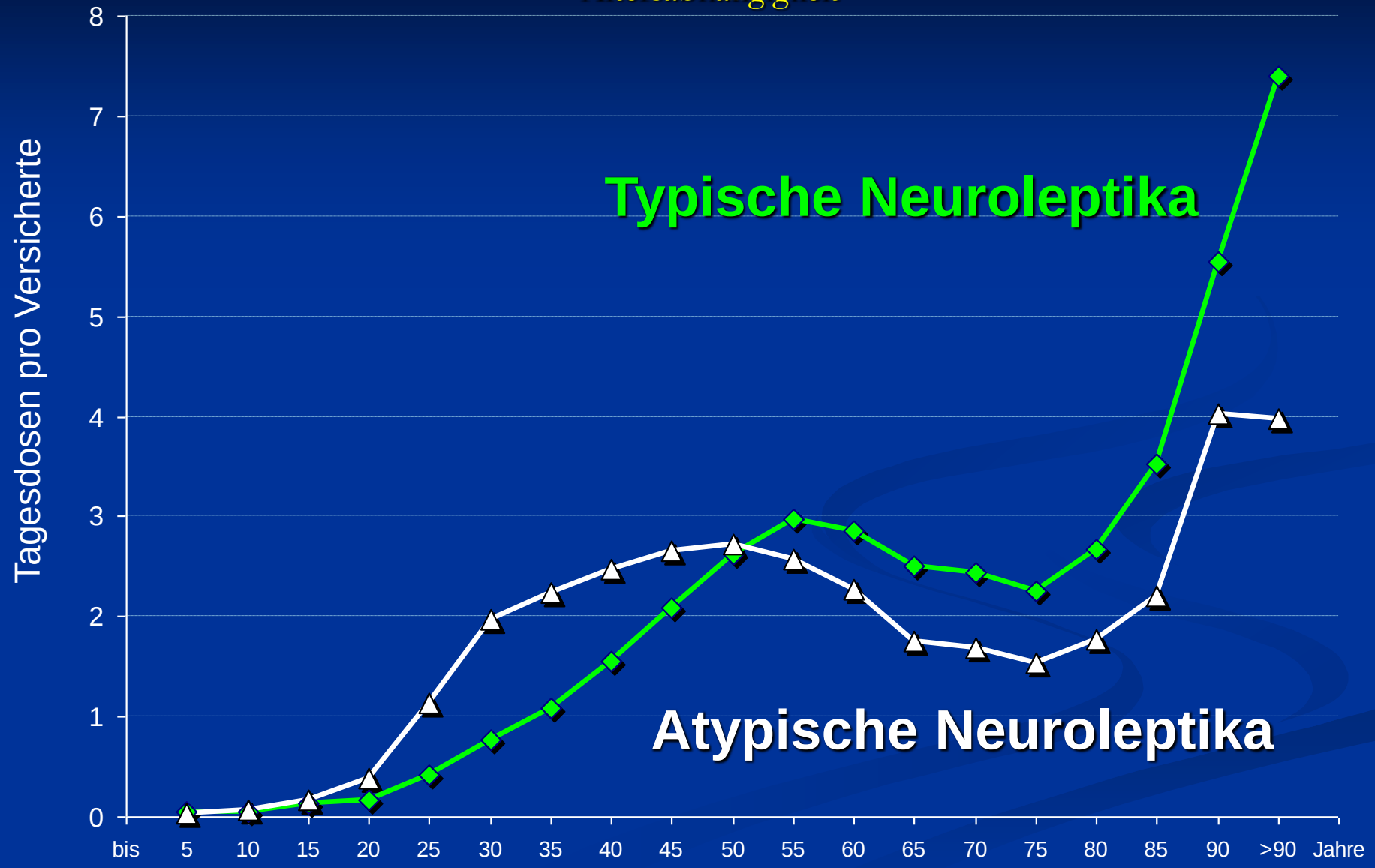
Tabelle 1.3: Die 30 umsatzstärksten Arzneimittel 2010. Angegeben sind die Umsätze im Jahr 2010 mit der prozentualen Änderung und der Änderung in Mio. Euro im Vergleich zu 2009.

Rang	Präparat	Wirkstoff	Umsatz 2010 in Mio. €	Änd. in %	Änd. in Mio. €
1	Humira	Adalimumab	493,1	16,9	71,3
2	Enbrel	Etanercept	406,8	12,6	45,4
3	Seroquel	Quetiapin	325,0	25,4	65,8
4	Symbicort	Formoterol + Budesonid	307,6	10,4	28,9
5	Rebif	Interferon beta-1a	300,1	11,1	30,0
6	Spiriva	Tiotropiumbromid	298,0	12,9	34,1
7	Copaxone	Glatirameracetat	292,5	23,7	56,0
8	Glivec	Imatinib	287,3	9,4	24,7
9	Zyprexa	Olanzapin	281,1	8,2	21,4
10	Lyrica	Pregabalin	266,0	20,5	45,3
11	Viani	Salmeterol + Fluticason	255,6	5,8	14,0
12	Avonex	Interferon beta-1a	248,2	5,8	13,6

Arzneiverordnungs-Report 2011, Springer-Verlag Heidelberg, Seite 12

Verordnung von Neuroleptika 2008

Altersabhängigkeit



Schwabe U, Paffrath D (Hrsg): Arzneiverordnungs-Report 2009. Springer Medizin Verlag, Heidelberg (2009)

Einige Probleme der gegenwärtigen Neuroleptika-Verordnung

1. Zunehmende Verordnung bei Älteren, Pflegeheimbewohnern etc.
2. Zunehmende Verordnung bei Kindern und Jugendlichen
3. Zunehmende Verordnung bei Patienten mit affektiven Störungen
4. Zunehmende Tendenz zur Kombination mit anderen Psychopharmaka incl. weiteren Neuroleptika.
5. Häufiger „off-label" Einsatz , d.h. bei nicht zugelassenen Indikationen
6. 6. Ungerechtfertigte Präferierung „atypischer" Neuroleptica ohne kritische Bewertung ihres tatsächlichen Nutzen-Risiko-Kosten Quotienten , auch in existierenden Leitlinien und „Konsensus-Dokumenten". (Gegenbeispiel: NICE – Leitlinie)

Psychopharmakaverordnungen bei älteren Menschen (BKK Berlin, 1999)

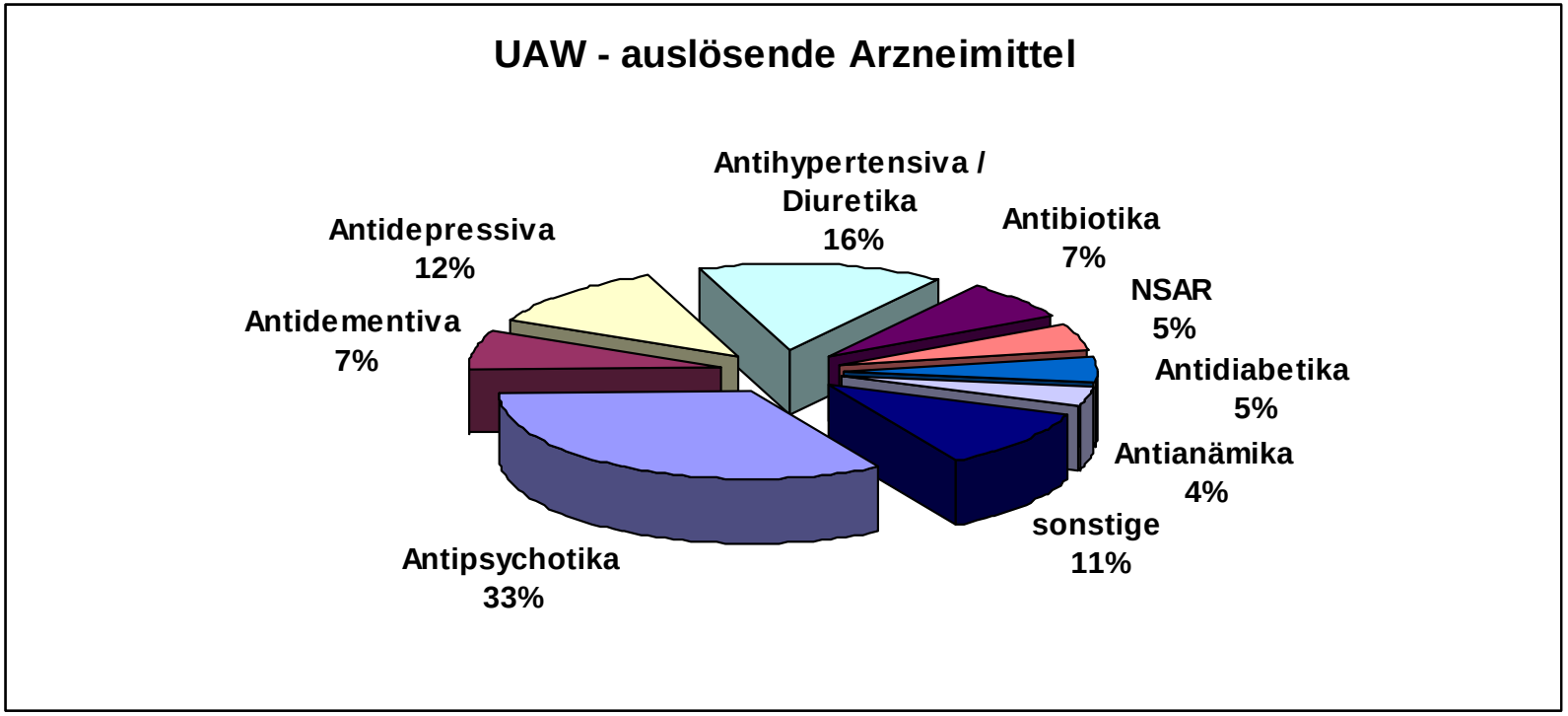
(Hach et al. 2004)

- 1053 Heimbewohner (HP)
- 2266 zu Hause mit Pflegestufe I-III
- Ambulante VO zu 45 % durch Hausarzt, stat. VO zu 37 % durch Nervenarzt

- Anteil an Patienten, die mindestens 1 Psychopharmakon im Jahr 1999 erhielten:

	Neuroleptika %	**Hypnotika %**	**Antidepressiva %**
Ambulante Pflegestufe (AP)	12,4	19,7	13,2
Ohne Pflegestufe (AK)	7,4	13,7	5,8
Heimbew. mit Pflegest. (HP)	40,1	21,7	15,0

UAW – auslösende Medikamente bei älteren Patienten



Die Verordnung von Neuroleptika erhöht signifikant das Risiko, eine UAW zu erleiden

Hanke et.al. (2006)

Off-label-Verordnung von Antipsychotika

D. Leslie et al., 2009, Veterans Administration, n=279.778

- 60,2% der Patienten mit Antipsychotika –VO besaßen keine Diagnose für die Antipsychotika in den USA zugelassen

- dementielle Syndrome
- Depression
- Zwangsstörungen
- Posttraumatische Belastungsstörung
- Autismus
- persönlichkeitsstörungen (Borderline)n
- .....

Leslie et al. Psych Services 2009; 60:1175-81

Atypische Neuroleptika für die Behandlung bipolarer Störungen

Gentile S (2007) CNS Drugs 21:367-387

- **Metaanalyse existierender Studien:**

- **Die wissenschaftliche Beleglage zur Wirksamkeit atypischer Antipsychotika bei der Behandlung bipolarer Störungen ist ziemlich entmutigend….**
- Robuste quantitative Daten zur Behandlung der akuten Manie und zur Langzeitbehandlung der BS liegen eigentlich nur für Olanzapin vor **.**
- **Verglichen mit klassischen Stimmungsstabilisierern oder konventiuonellen Antipsychotika ergeben sich keine klaren Vorteile bezüglich der Verträglichkeit und der Patienten-Compliance**.
- Nur wenige Studien haben sich mit der Wirksamkeit von atpischen Antipsychotika bei der bipolaren Depression befasst.
- **Fazit : Mehr Schatten als Licht.**

Neuroleptika bei bipol.Störungen : ?

- Bipol.Patienten haben 2-3 fach **erhöhte Sterblichkeit** gegenüber Normalbevölkerung (Herzkreislauf und Suizid) **Nur für Lithium**, nicht für Antiepileptika oder Neuroleptika ist eine , teilweise dramatische, **Senkung der Sterblichkeit und des Suizidrisikos belegt**.
- Bipol.Pat.haben **erhöhtes Risiko von Herzkreislaufereignissen**, Diabetes usw. Deshalb Zurückhaltung mit Substanzen wie **„atypische"Neuroleptika,** die dieses **Risiko erhöhen** können !
- Somit ist steiler **Verordnungsanstieg von Neuroleptika und damit einhergehende Polypharmazie bei bipol.St**. **kritisch zu sehen.**

„Atypische“ Neuroleptika sind keine Stimmungsstabilisierer

- Ihre zunehmende Anwendung ist induziert u.a. durch eine inakzeptable Ausweitung des Konzepts der bipolaren Störung.
- Die ubiquitäre Verordnung als anxiolytische, Sedative; antidepressive Zusatzmedikation geht schliesslich in LZM über.
- Ihre echte Langzeitwirksamkeit ist unbekannt. (Studien methodisch inadäquat, Ergebnisse bei unkritischer Interpretation irreführend)
- Ihre Nebenwirkungen sind bedenklich v.a. im Hinblick auf die kardiovaskuläre Exzessmortalität aff. Störungen.

Malhi et.al., Bipol Dis 2011

„Atypische Neuroleptika – wenig wirksam aber gefährlich ?"

- Aktuelle randomisierte 4 Gruppen-Studie (N = 332). Aripiprazol vs. Olanzapin vs. Quetiapin vs.Risperidon. (equipoised stratified design).Verschiedene psychotische Störungen incl. Demenz. Beobachtungszeit : 2 Jahre. Primärer Endpunkt : Neuauftreten eines metabolischen Syndroms..
- Ergebnisse : Bei mehr als der Hälfte der Patienten wurde Medikation aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig abgesetzt Wegen signifikant häufiger schwerer UAW wurde Quetiapin-arm vorzeitig geschlossen. .
- Mehr als ein Drittel der Patienten entwickelten metabolisches Syndrom.) Fast ein Viertel erlitt schwerwiegende UAW (Tod, Hospitalisierung etc.)
- Die psychiatrischen Skalen z.B. BPRS zeigten keine Verbesserung .

Jin H et.al., Clin Psychiatry 2012, pub ahead of print.

Neuroleptika bei Kindern/Jugendlichen (N)
Versichertenstichprobe der AOK Hessen/KV Hessen
Hochrechnung auf deutsche Bevölkerung;
Vergleich 2000/2006

Jungen und Mädchen	2000	2006
Altersgruppe		
0-4	305	356
5-9	474	3.074
10-14	247	9.683
15-19	5.838	14.986
Gesamt	**6.864**	**28.100**
	= ca. 4-facher Anstieg	
Jungen	**2000**	**20006**
0-4	305	356
5-9	236	2.795
10-14	247	8.368
15-19	4.435	9.625
Gesamt	**5.224**	**21.144**

Steigende Antipsychotika VO für Kinder – als Folge von Interessenkonflikten ?

- TK : die Zahl der 6-17 jährigen Versicherten, die Risperidon erhalten, hat sich 2006-2010 mehr als verdoppelt. DÄ 4.11.2011
- USA : 3 bekannte Kinder-Jugendpsychiater von Harvard Med.School bzw. Massachusetts Gen.Hosp. (Prof.Bierman u,a,) sind wegen nicht deklarierter intensiver Industriebindungen (E.Lilly, Pfizer, GSK u.a.) und daraus resultierender Einnahmen in Millionenhöhe von der Fakultät bestraft worden. Sie sollen entscheidend dazu beigetragen haben, dass in 10 Jahren die Diagnose einer bipol.St. bei Kindern um das 40 fache zugenommen hat und die VO von atypischen Neuroleptika bei dieser Altersgruppe explosiv angestiegen sind.
-

www.pharmalot.com. www.pharmalot.com(Ed.Silverman, 2.7.2011)

Spezielle Risiken und Probleme der Verordnung von Neuroleptika bei Kindern/Jugendlichen

- Häufiger Off-Label-Gebrauch (nur Risperidon zugelassen bei Verhaltensauffälligkeiten)
- Wirksamkeit von Atypika (außer Clozapin) nicht besser als von konventionellen NL (unabhängige Studie: TEOSS, 2008)
- Kinder haben höheres UAW-Risiko: z.B. unter Olanzapin durchschnittliche Gewichtszunahme über 6 Wochen 5 kg, über 6 Monate 15,5 kg
- Kaum Studien zur Langzeitsicherheit verfügbar (z.B. Hyperprolaktinämie bei ca. 50 % der über 1 Jahr Behandelten! Bedeutung?)

Verordnungen von Psychostimulantien

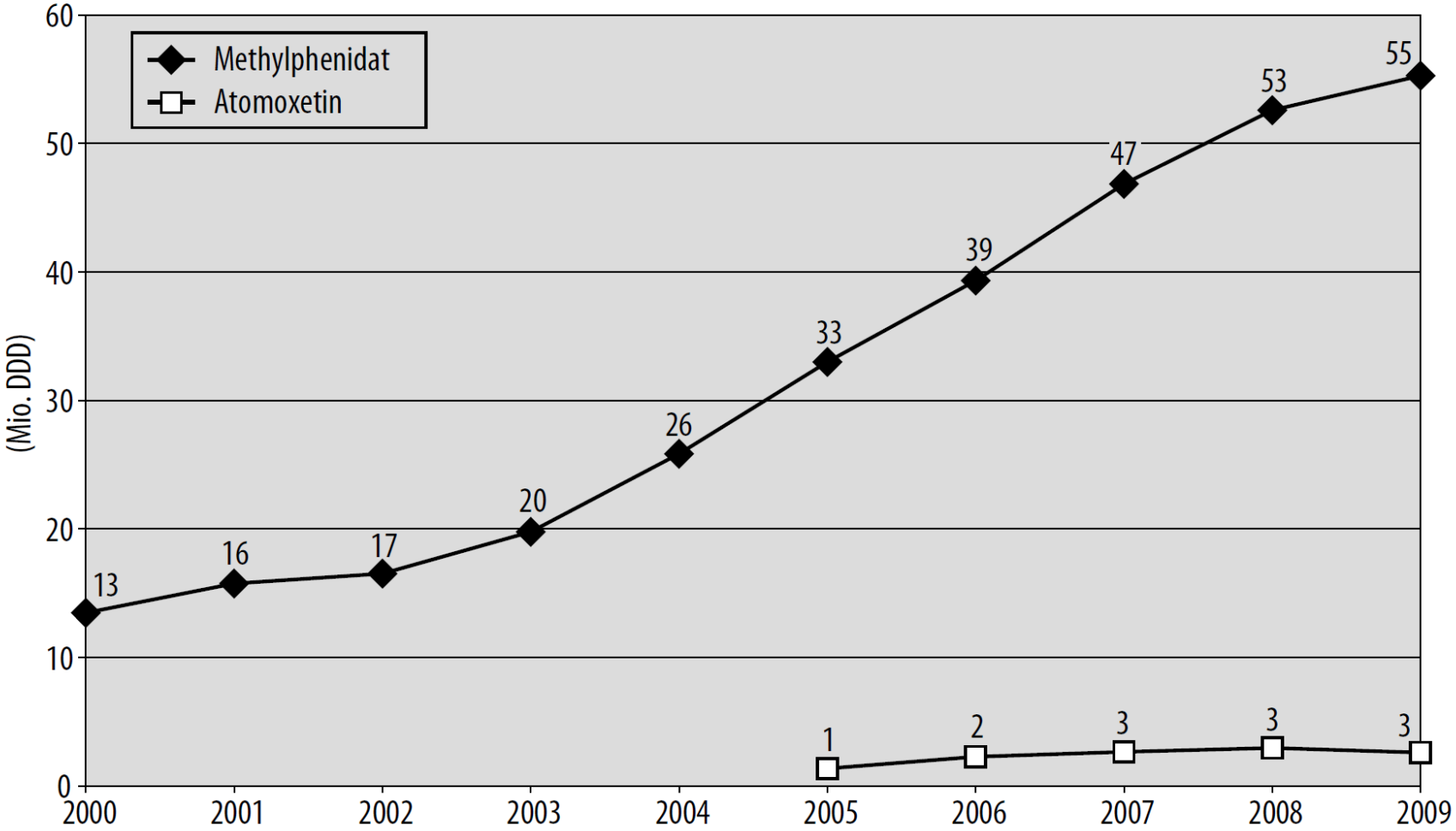


Abbildung 39.5: Verordnungen von Psychostimulantien 2000 bis 2009. Gesamtverordnungen nach definierten Tagesdosen

Arzneiverordnungs-Report 2010, Springer-Verlag Heidelberg, Seite 829

Mehr Fragen als Antworten

British Med. Journal
vom 13.4. 2002

Too much medicine ?

(Moynihan und Smith, 2002)

K.M. Meyer-Abich :
Was es bedeutet,
gesund zu sein .

Philosophie der
Medizin (2010)

„ Was richtig gemacht
wird, ist nicht immer
das Richtige“…….

Verschiedene Ebenen der Einflussnahme auf ärztliches Verordnungsverhalten durch Big Pharma

- Erfinden von Krankheiten (“Serotoninmangelsyndrom” Sissi-Syndrom., subthreshold depression, männliches Klimakterium...)
- Gezielte Desinformation
  - Publications- bias
  - Manipulation von Experten/Meinungsbildnern

    (→Leitlinien, Zeitschriften)
  - Maskierung von Interessenkonflikten
  - Ghost Writing
  - Irreführende Werbung
- Direkte Beinflussung von Ärzten
- Direkte Beeinflussung von Patienten

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

Gemeinsam mehr erreichen.

Zyprexa® ist das ideale Werkzeug für Ihre Behandlungsziele gegen die Schizophrenie.

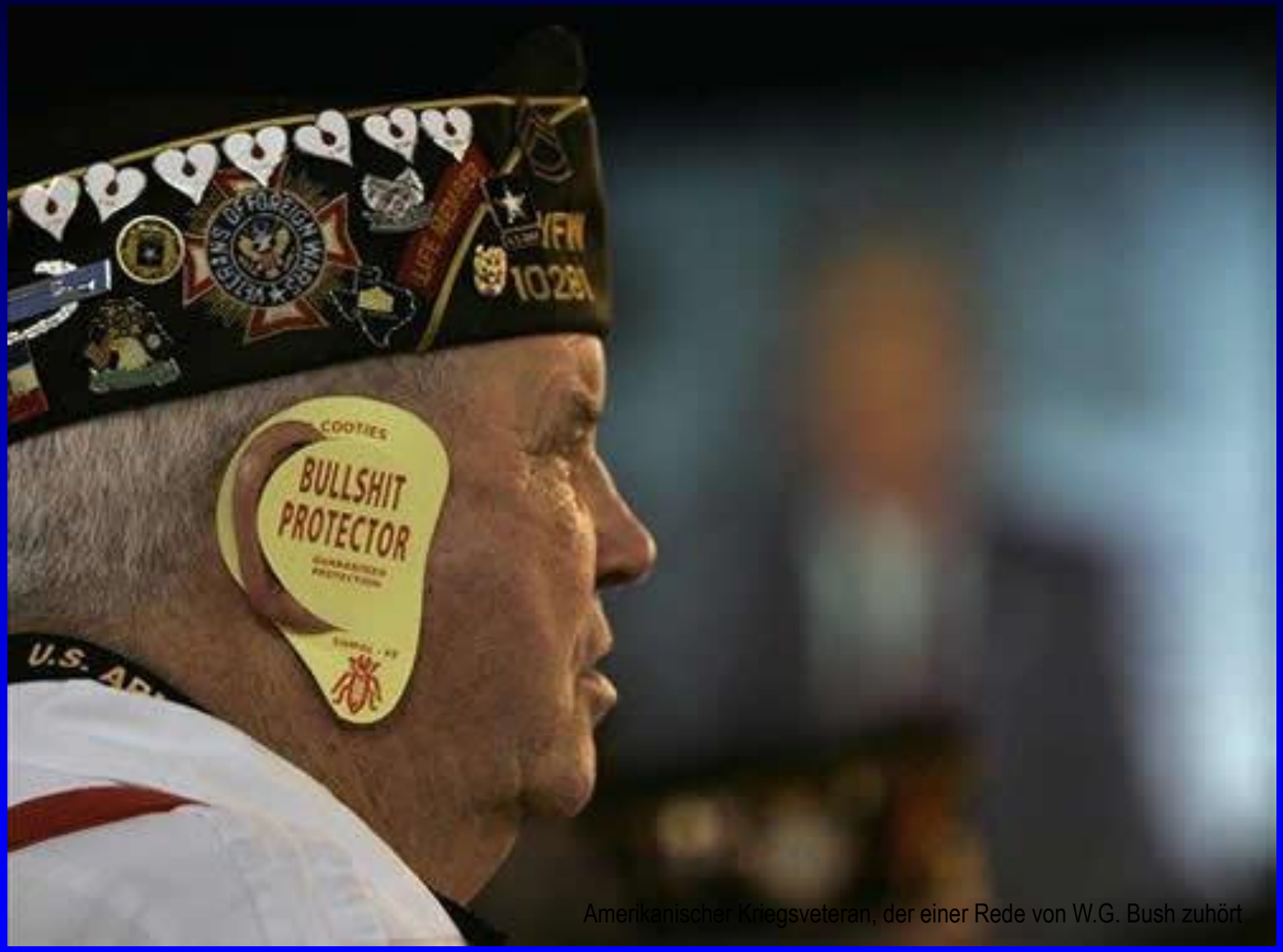
- Zuverlässige und einschätzbare Symptomkontrolle
- Schnelles „Wieder-klar-denken-Können" Ihres Patienten
- Therapeutische Allianz zwischen Ihnen und Ihrem Patienten
- Hoffnung und Perspektive

Zyprexa®
Olanzapin

DAMIT DAS LEBEN WEITERGEHT

Lilly

Total Abstinence



Amerikanischer Kriegsveteran, der einer Rede von W.G. Bush zuhört

Erkennt pharmazeutische Industrie die Zeichen der Zeit?

- Seit vielen Jahren keine reale Innovation auf dem Antidepressiva-Markt
- GSK hält “die Entwicklung von Antidepressiva nicht mehr für aussichtsreich”
- Astra Zeneca stoppt die Entwicklung von Antidepressiva und Anxiolytika

Lithium – ein Beispiel für wirksame Desinformation

- Phasenprophylaktischer Effekt von Lithium bei affektiven Erkrankungen gut belegt (zahlreiche RCT, Metaanalysen)
- In Vergleich zu anderen Substanzen bestbelegte Wirksamkeit als Augmentation bei Nonresponse auf AD
- Einziges Psychopharmakon mit antisuizidaler Wirksamkeit (vielfach belegt)
- Mögliche neuroprotektive Effekte
- Dennoch: Verordnung in vielen Ländern gegen Null
- In Deutschland zwar stabil, aber eindeutige Unterverordnung

Lithium –
ein Beispiel für wirksame Desinformation
Forts.

Ursache?

- **Lithiumsalze billig**
- **kein Marktinteresse**
- **dafür Interesse möglichst viele neuere Antikonvulsiva, Neuroleptika etc. für die Indikation "Depression" zu vermarkten**
- **keine von PU stimulierte Lithium- Forschung (außer Einsatz als Vergleichssubstanz; Goldstandard)**
- **Ablehnung aus Furcht vor Nebenwirkungen statt adäquater Fortbildung junger Ärzte und adäquater Therapiekontrolle**

Versorgungssituation bipolarer Patienten (2012)

Prävalenz der bipolaren Störung:
1% (konservativ, behandlungsbedürftige Fälle) =
820.000 Personen

Lithiumverordnung innerhalb GKV:
ca. 50.000 Patienten

Rationale Therapie ?

Antikonvulsivaverordnung:
477.000 Patienten
bei einer Prävalenz der Epilepsie von 0,8% = 656.000 Personen

Leitlinien zur Therapie bipolarer Störungen
Probleme :

Arzneimittelstudien sind fokussiert auf Medikamente, nicht auf Patienten.

Paul Grof, 2012

Bewertung

- VO-Veränderungen entsprechen teilweise bisherigen Empfehlungen nationaler und internationaler **Leitlinien**.
  Aber:
- Entspricht der VO-Anstieg bei **Antidepressiv**a realen Indikationen ?Indikationsausweitungen? Krit.: „Wirkstoff aktuell“(KBV) zu Venlafaxin u. Duloxetin.
- Nutzen und Risiken neuerer („ atypische**r“) Neuroleptika** werden zunehmend kritisch diskutiert.
  (z.B. Geriatrie ; Kinder/Jugendliche) Nicht jeder Schizophrene benötigt neurolept,LZM.
- Kein genereller Vorteil von neuen NL vs. konventionellen NL. . Bedenklich : Indikationsausweitungen(Aff. Störungen !) und off-label use.
- Die Erkenntnisse der letzten 25 Jahre zum Wirkungsspektrum von **Lithium** werden bislang nur zögerlich bzw. gar nicht in die Praxis umgesetzt.

Bewertung Forts.

- **Stimulantien:** Entsprechend globalem Konsensus VO nur gerechtfertigt bei exakter Diagnose und sorgfältiger Verlaufskontrolle. Langzeitnutzen überschätzt ? Atomoxetin: Vorteile nicht erkennbar, Warnung der FDA vor schwerer Leberschädigung und erhöhter Suizidalität. AKdÄ (AV 22) : Atomoxetin Mittel 2.Wahl nach Methylphenidat und d-l-Amphetamin.
- Alkohol-Entwöhnungsmittel :Unterverordnung von **Acamprosat** ? (Von der AKdÄ in „Arzneiverordnungen“ 22.Aufl. ausdrücklich empfohlener Wirkstoff.)