

Psychopharmaka in der Allgemeinmedizin

**(off-label) Verwendung bei
Demenz, Schlafstörungen & Schmerz**

PD Dr. Matthias Liechti
Klinische Pharmakologie & Innere Medizin
Universitätsspital Basel

Fortbildung Psychosomatik, 31.5.2011

Off-label: was ist das?

- off-label/(unlicensed*) use
- Verwendung eines in der Schweiz zugelassenen Arzneimittels ausserhalb der Zulassungsindikation
 - Indikation
 - Alter
 - Dosis
 - Administration



*international = off-label, CH: nicht zugelassen

Off-label Verschreibung: nützlich oder schädlich?

- legal & häufig
- möglicher **Nutzen**: Innovation & Therapieindividualisierung
- mögliche **Risiken**: nicht dokumentierte therapeutische Wirkung, nicht untersuchte unerwünschte Wirkungen, unnötige Kosten
- Nutzen-Risiko-(Kosten)-Verhältnis ?

Verwenden Sie Medikamente off-label?

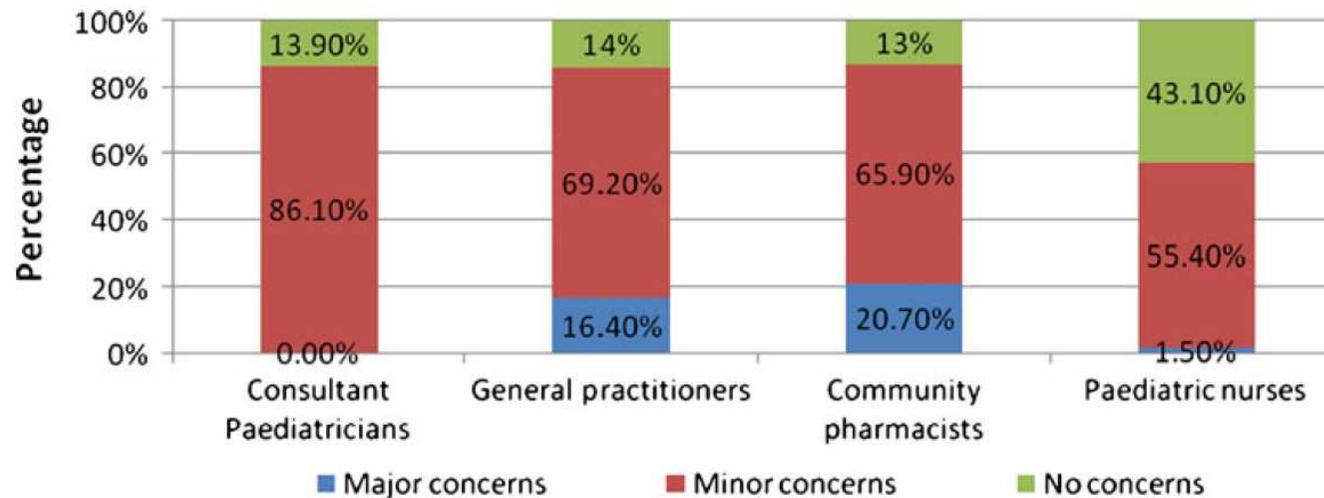
Eine Untersuchung zu off-label Verschreibungen in der Kinderheilkunde zeigt:

- in bis zu 90% ist der off-label Status dem Verschreiber nicht bewusst
- Probleme der off-label Verschreibung (speziell in der Pädiatrie)
 - Meist keine Alternative
 - Wirksamkeit nicht dokumentiert
 - Langzeit-Effekte nicht bekannt
 - Vulnerabilität (Kinder)

Off-label Verschreibung in der Pädiatrie

- Befragung von 500 Irischen Allgemeinpraktikern, Pädiatern, Apothekern, Kinderkrankenschwestern
 - Grund: meist zu junges Alter; Evidenz: persönliche Erfahrung
 - 80% sehen Probleme mit der Sicherheit & Wirksamkeit
 - aber nur 30% informieren den Patienten/Betreuungsperson (gemäss einer anderen Studie denken 90%, dass informiert werden sollte)

Machen Sie sich Sorgen bezüglich unerwünschter Wirkungen?





Off-label use: was ist das genau?

- Fachinformation = label, “Etikette”
- **off-label** = nicht entsprechend Fachinformation; SmPC (summary of product characteristics)
- **unlicensed use** = unerlaubte Verwendung von **in der Schweiz nicht zugelassenem** ausländischen Arzneimittel
- Keine Zulassung nötig:
 - Formula magistralis/officinalis, kleine Mengen
 - Prüfpräparate für klinische Versuche
 - nicht standardisierbare Medikamente

Phytopharmaka (USA: dietary supplements, CH: vereinfachtes Verfahren mit Bibliographie, therapeutische Äquivalenz mit zugelassenen Medikamenten)

Off-label use: was muss ich beachten?

Off-label = “ohne behördliche Genehmigung” →

Verantwortung beim Verschreiber

- Sorgfaltspflicht / Legitimationspflicht (Art.26 HMG)
 - Grund gestützt auf Regel der medizinischen Wissenschaft
 - **Aufklärungspflicht** des Patienten
 - Informationsnachweis
 - Keine Vergütungspflicht KGV
 - Grad der Legitimationsverpflichtung hängt davon ab wie wissenschaftlich bekannt die Verwendung ist (**Evidenz**)

Off-label use: wissenschaftlich?

2001, USA, 3'500 Ärzte, 160 Medikamente,
725 Mio. Verschreibungen

Case studies, observational

RCT

Table 1. Off-label Prescription and Degree of Scientific Support by Functional Class

Functional Class (No. in Class)	Estimated No. of Mentions in Millions	% of Off-label Mentions* per Class	Off-label Use			
			Strong Scientific Support		Little or No Scientific Support	
			No. of Mentions in Millions	% of Off-label Mentions*	No. of Mentions in Millions	% of Off-label Mentions*
Cardiac therapies† (4)	9.5	46	3.8	39	5.8	61
Anticonvulsants (4)	6.6	46	1.1	17	5.4	83
Antiasthmatics (9)	17.7	42	8.3	47	9.4	53
Allergy therapies (9)	14.7	34	1.7	11	13.1	89
Psychiatric therapies‡ (16)	18.0	31	1.0	6	17.0	94
Peptic ulcer and dyspepsia therapies (7)	7.0	30	1.2	17	5.8	83
Antimicrobials (28)	35.5	23	11.6	33	23.9	67
Other§ (15)	13.4	23	3.0	23	10.4	77
Antihypertensives (30)	16.8	14	6.8	41	10.0	59
Women's health therapies (8)	2.3	11	0.5	23	1.7	77
Agents to lower lipid levels (6)	2.0	7	0.8	40	1.2	60
Analgesics (15)	6.2	6	1.3	21	4.9	79
Diabetes therapies (8)	0.3	1	0.2	54	0.1	46
Total	150.0	21	41.2	27	108.7	73

‡Includes antidepressants (9), anxiolytics (5), and antipsychotics (2).

21% aller Verschreibungen

Off-label use psychotroper Substanzen

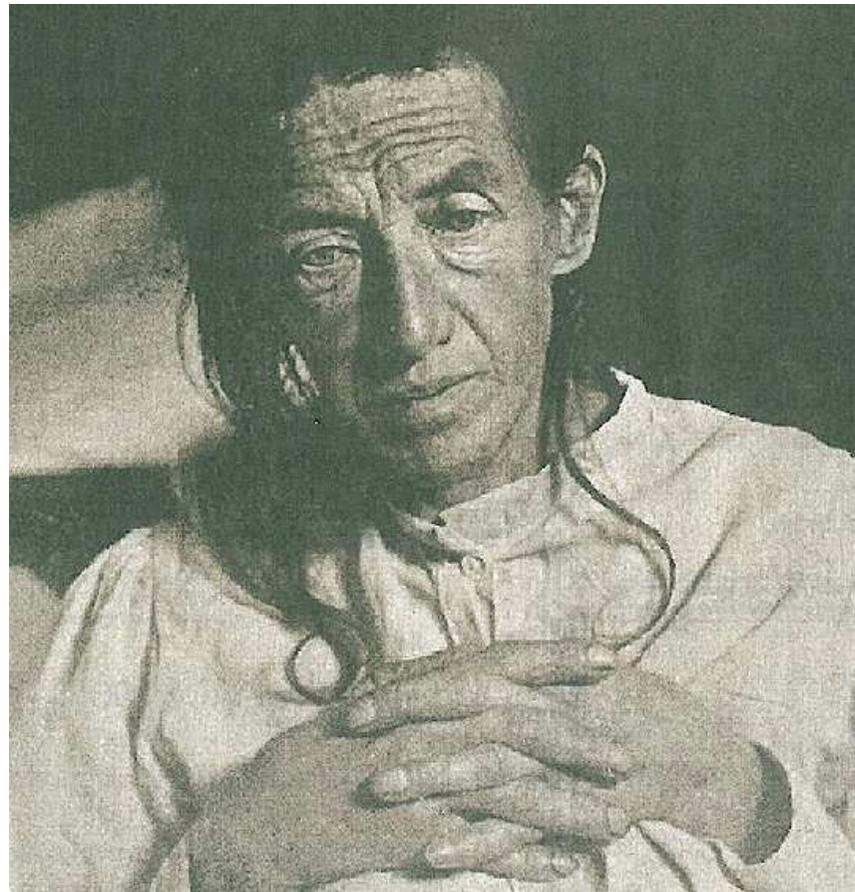
Alle Medikamente

- 21% aller Verschreibungen sind off-label, 15% (73% der off-label Verschreibungen) ohne/mit geringer wissenschaftlicher Evidenz

Psychopharmaka:

- 31% off-label, 94% mit geringer Evidenz
- Amitriptylin 81% off-label
- Gabapentin 83% off-label

Demenz



Für welche Diagnosen werden Antipsychotika verordnet?

Psychiatric conditions	98.9%
Mood disorders (depression, bipolar disorder)	39%
Schizophrenia or other psychotic disorders	34.5%
Delirium, dementia , and other	7.4%
ADHD, disruptive behavior disorders	5.7%

Antipsychotic use in Dementia

- 80ies: over-use of conventional antipsychotics in nursing homes
- Behavioral & psychotic symptoms of dementia (BPSD)
 - Aggression, agitation, depression, delusions
- 90ies: shift to atypical antipsychotics
 - at times up to 70% of prescriptions for off-label use such as dementia

increased mortality with use of atypical antipsychotics

Meta-analysis of 15 studies of risk of typical and atypical antipsychotics in elderly patients

	Mortality	Odds Ratio
Controls	2.3%	
Atypical Antipsychotics	3.5%	1.54 (1.06-2.23)

increased mortality with use of conventional antipsychotics

Retrospective study of mortality in 22,890 elderly patients receiving antipsychotics

- Higher risk with conventional antipsychotics
OR = 1.37 (1.27-1.49) vs. atypical antipsychotics
- Higher risk with recent initiation of medicine
- Higher risk with higher doses

Effectiveness of Antipsychotics in Alzheimers Disease (AD)

- RCT in 421 outpatients with AD and psychosis, aggresssion, or agitation
 - Olanzapine (~ 5 mg/d), quetiapine (~ 50 mg/d), risperidone (~1 mg/d), vs. placebo
- No difference in clinical global impression of change
- Discontinuation due to adverse effects/intolerability: 24% olanzapine, 16% quetiapine, 18% risperidone, 5% placebo (P=0.009).
- → **Adverse effects offset advantages**

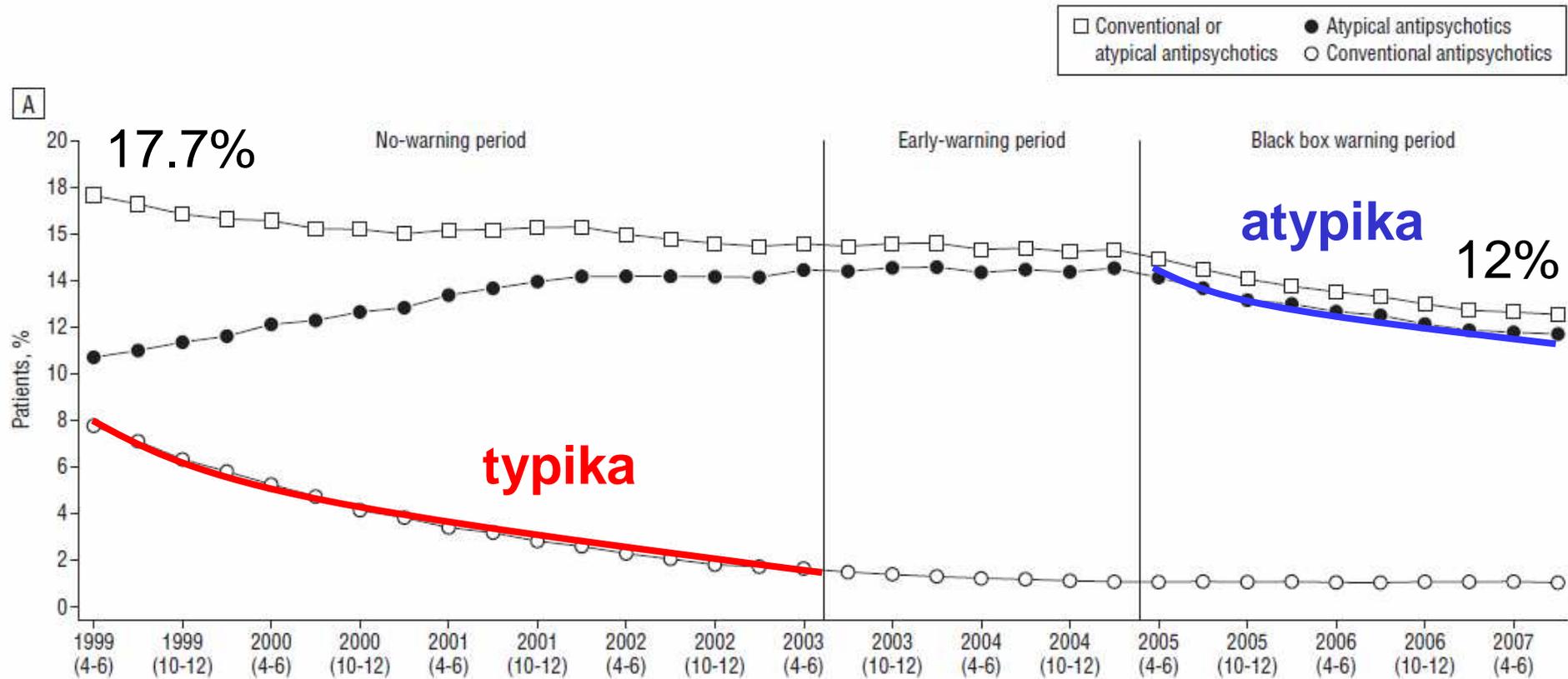
Antipsychotics in dementia

- 2005 FDA black box warning: **increased mortality** with atypical antipsychotics (1.7-fold vs. Placebo, cerebrovascular events)
- 2006/2008 **Limited efficacy**, could be beneficial in anger, aggression, and paranoia
- 2008 similar black box warning for conventional antipsychotics

Antipsychotika bei Demenz

- Geringer Nutzen
- Erhöhtes Risiko für Schlaganfall, Sedation, kognitive Verschlechterung
- NNH für Tod ca. 20/Jahr

Trends in Antipsychotic use in Dementia



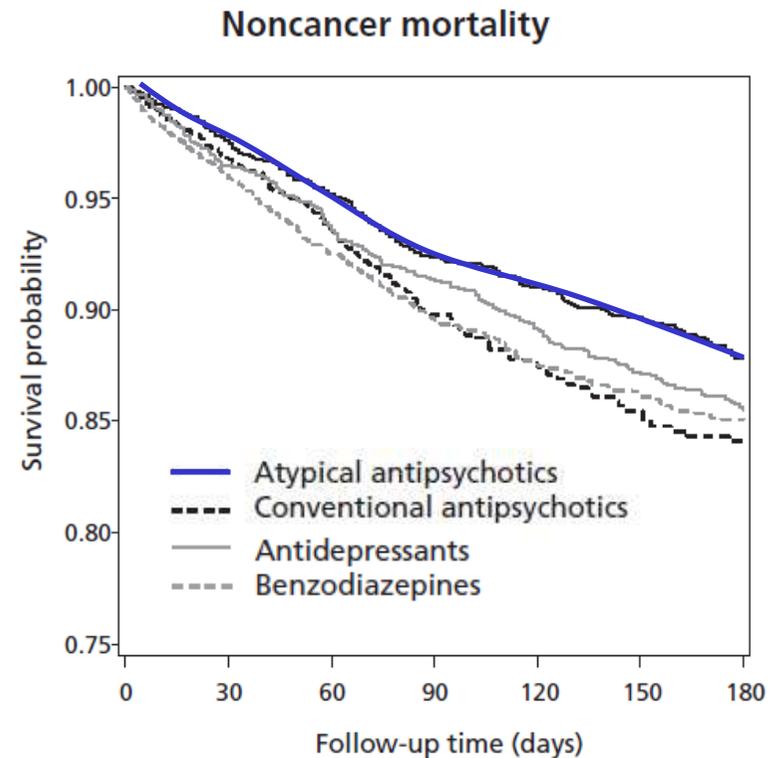
Time series, VA outpatients with dementia, n=254'564. age>65y

Antipsychotic use in Dementia

- Antipsychotic use in elderly US outpatients with dementia declined from 18% to 12% from 1999 to 2007
- Total psychotropic use remained constant at 40%
 - Increased use of anticonvulsants
 - no change in use of cholinesterase inhibitors or memantine

Are other psychotropics safe? No!

- 10,900 patients > 65 years admitted to nursing homes and treated with psychotropics within 90 days
- Comparison of rates of death within 180 days after treatment



- 1942 atypical AP
- 1902 typical AP → increased risk of death: 1.47 (1.14-1.91) vs atypical AP
- 2169 antidepressants → increased risk of death: 1.20 (1.04-1.50) vs atypical AP
- 4887 benzodiazepines → increased risk of death: 1.28 (1.04-1.58) vs atypical AP

Welche Psychopharmaka im Alter / bei Demenz ?

- Primär Antidementiva verwenden
- Antipsychotika nur bei Aggression/Psychosen
 - Substanzen mit geringer anticholinergen Wirkung und in tiefer Dosierung (Risperidon, Quetiapine)
- Benzodiazepine
 - Cave: Stürze, Delir
 - mittellangwirksame Substanzen ohne Phase I Metabolismus verwenden (Oxazepam und Lorazepam)
- Antidepressiva
 - Mirtazapin, Trazodon, SSRI

Insomnie



Einschlafstörungen und jüngere Patienten: BZD-Analoga („Z“ drugs)

	Metabolismus	Elimination	HWZ (h)	Dosis (mg)
Zaleplon ¹ (<i>Sonata</i> ®)	3A4/2C8	hepatisch	1	5-10
Zolpidem (<i>Stilnox</i> ®) / (<i>CR</i> ®) ²	3A4/(1A2)	hepatisch	2.8 (2.6)	5-20 (6.25-12.5)
Zopiclon ² (<i>Imovane</i> ®)	3A4	hepatisch (renal)	5 (7)	3.75-15

- **Maximale Therapiedauer** (Kompodium):
 - Sonata 2 Wo, Stilnox 4 Wo, Imovane 10 Tage

¹Auch Nachts zum Wiedereinschlafen

²Auch für Durchschlafstörungen geeignet: Zolpidem CR, Zopiclon

Durchschlafstörungen & ältere Patienten: BZD mit mittlerer Halbwertszeit

Wirkstoff	Handelsname	HWZ (h)	Metabolismus	Dosis
Temazepam ¹⁾	Normison®	8 h	nur Phase II	10-20 mg
Oxazepam ²⁾	Seresta ®	8 h	nur Phase II	5-15 mg
Lorazepam ²⁾	Temesta®	12-16 h	nur Phase II	0.5-2 mg

Therapiedauer: möglichst kurz

Kompendium: ¹⁾ < 4 Wochen, ²⁾ < 2-3 Monate

Alternativ: **Stilnox CR**

länger Therapiedauer → off label !

Einnahme-Dauer von Benzodiazepinen

- Benzodiazepine und Analoge werden in der Praxis oft lange (off-label) eingenommen
- Lanzeiteinnahme
 - 80% > 6 Monate
 - 30% > 5 Jahre
 - Mittlere Dauer = 11 Jahre
- Keine Dosisescalation
 - „low-dose dependency“
 - oft auch chronischer Konsum von Analgetika
 - oft assoziierte Angst oder Depression

Ohayon, Sleep 1996,19:S7-15; Geiselman and Linden, Psychopharmacology 1991,24:55-61; Ford and Kemerow, JAMA 1988,262:1479-84; Lader, CNS drugs,1998,10:425-40

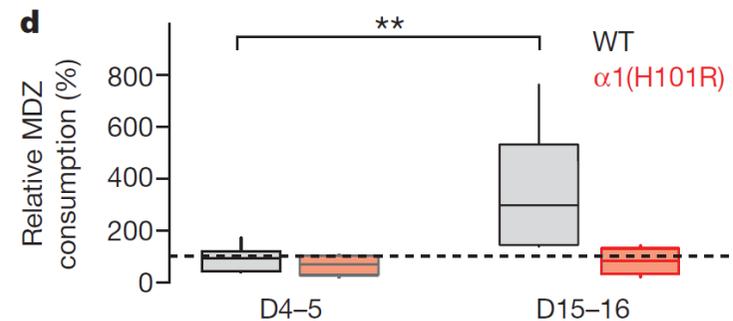
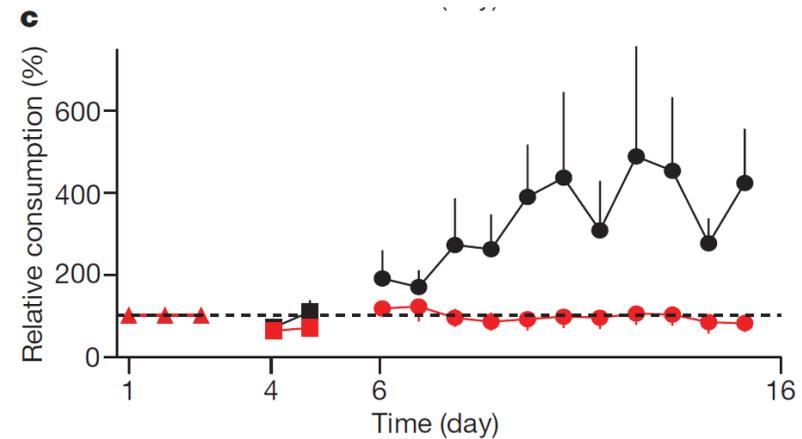
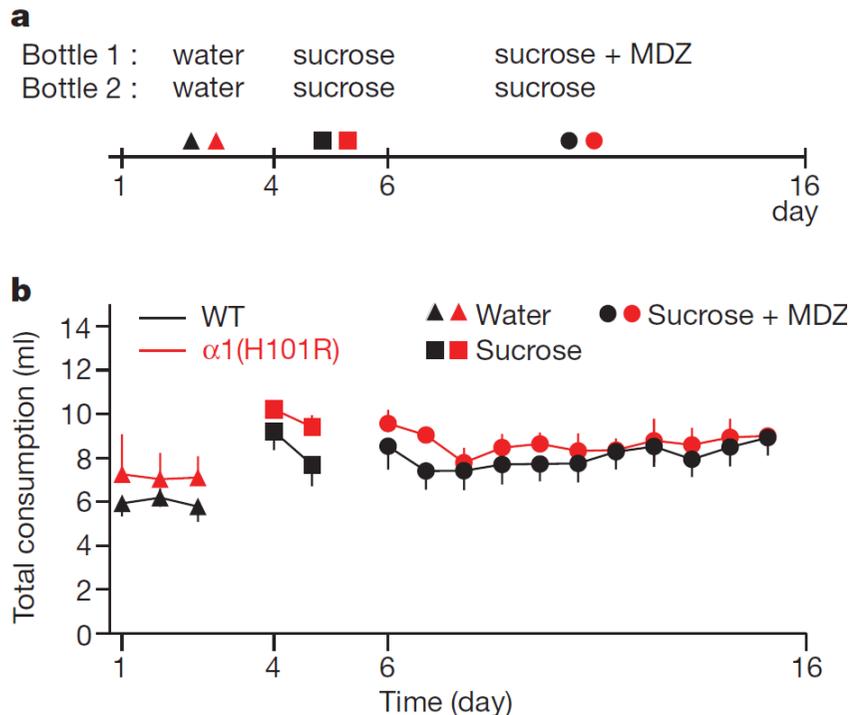
Medikamentöse Optionen bei chronischer Insomnie?

Langzeit Einnahme von Benzodiazepinen und Analoga?

- Suchtpotential & Art der Abhängigkeit?
 - Risiken ?
 - Wirksamkeit bei Langzeiteinnahme?
-

Die verstärkende Wirkung der Benzodiazepine ist über α_1 -GABA_A-Rezeptoren vermittelt

Oral **self-administration** of midazolam in wilde type mice and mice lacking the α_1 -GABA_A receptor



Tan et al. 2010, Nature 463:769-775

Types of hypnotic „abuse“

Recreational Abuse

- High doses
- Polydrug abuser
- Young & male
- To get „high“
- Also non-oral routes
- Often Illicit sources
- Relatively rare
- Drug culture with associated health risks, overdose, accidents, withdrawal

Chronic quasi-therapeutic Abuse

- Nightly long-term use in low doses
- Often histories of alcohol/drug use or elderly and chronic pain patients
- To treat insomnia
- Oral administration
- Often licit, but multiple providers
- Relatively prevalent
- **Memory impairments, accidents, falls, hip fractures, withdrawal, confusion**

Wirksamkeit der Langzeitbehandlung bei chronischer Insomnie

- **Zolpidem** (Stilnox CR 12.5 mg), 3-7/Woche vs. Placebo bei 18 bis 64-jährigen Patienten
 - RCT 1018 Patienten (669 Zolpidem, 349 Placebo)
 - Nach 6 Monaten Verbesserungen bezüglich:
 - Schlafzeit, Schlafbeginn, Schlafqualität, Anzahl Erwachen
 - Kein Wirkverlust im Verlauf (keine Toleranz)
 - Verbesserte Konzentrationsfähigkeit (self-rating)
 - Reduktion der subjektiven Morgen- und Tagesmüdigkeit
 - Kein Rebound (2.-3. Nacht nach Stoppen im Vergleich zu Baseline)

Medikamentöse Optionen bei chronischer Insomnie?

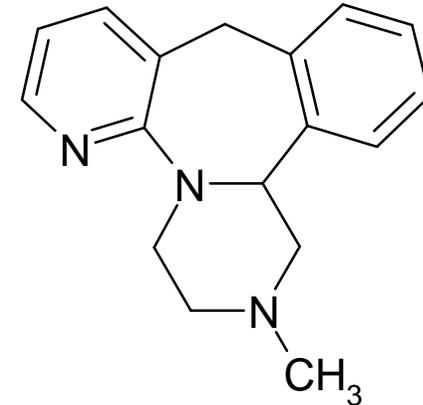
Sedierende Antidepressiva

- Mirtazapin (Remeron)
- Trazodon (Trittico)
- Trizyklische Antidepressiva (TCA)

off label !

Mirtazapin (Remeron®)

- Wirkmechanismus:
 - präsynaptischer α_2 -und 5-HT₂-Antagonist
 - Starker H₁-Antagonismus → Sedation!
- Dosis: 15 (-30) mg vor dem Schlafengehen
- UAW
 - schwach anticholinerg, nicht kardiotoxisch
 - gut verträglich
 - **Sedation**, hang-over (HWZ 20-40h)
 - **Appetitsteigerung**
 - Weniger Übelkeit und sexuelle UAW wie SSRI
 - Selten reversible Agranulozytose, Krampfanfälle, restless legs



Trazodon (Trittico®)

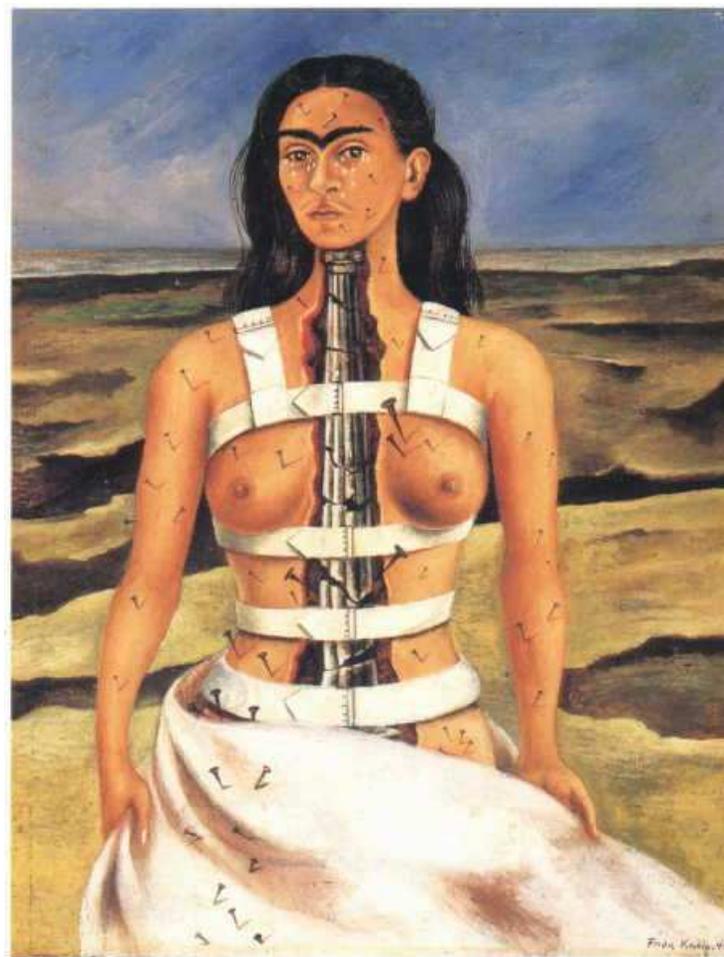
- nicht-selektives SRI und 5-HT_{2A}-Antagonist
 - Zudem α_1 -Antagonist → Hypotonie
 - H₁↓ → mittelstarke Sedation
 - Wenig anticholinerg („sedierendes SSRI“)
- ⇒ Insomnie bei Demenz, beim alten Patienten
- Dosis: Beginn mit 50-100 mg nach dem Nachtessen
 - Interaktionen: CYP3A4 substrat → Dosisreduktion bei Gabe von Inhibitoren
 - UAW:
 - wenig anticholinerg
 - weniger Unruhe/Insomnie im Vergleich zu SSRI
 - weniger sexuelle Störungen im Vergleich zu SSRI
 - **Hypotonie** (dosislimitierend!, tiefe Dosis wählen!)

Trizyklische Antidepressiva (TCA)

- Amitriptylin, Doxepin, Trimipramin
- Dosis: niedriger als bei der Behandlung einer Depression
- unerwünschte Effekte vor allem bei älteren Patienten
 - **kardiotoxisch**
 - Rhythmusstörungen, Blutdruckabfall → Femurfrakturen
 - **anticholinerge Wirkung**
 - Mundtrockenheit, Obstipation
 - Miktions-, Akkomodationsstörungen
 - Delir

Wiegand and Berger, Drugs 1989,38:S35-42; Riemann et al. Pharmacopsychiatry 2002; 35:165-174, Preskorn et al. 2006, 12:244-9, 12: 312-6

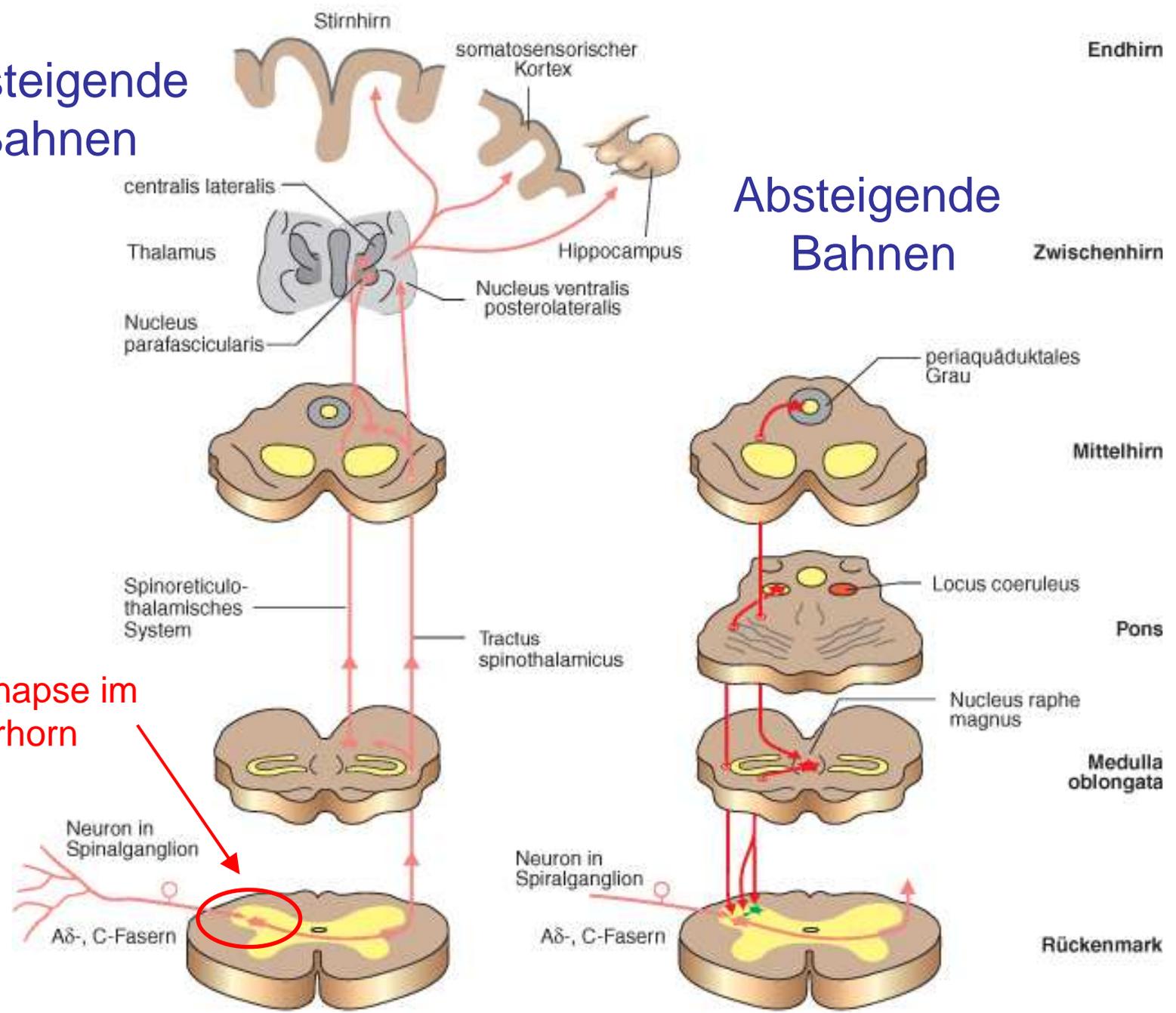
Chronischer Schmerz



La columna rota, 1944, Frida Kahlo

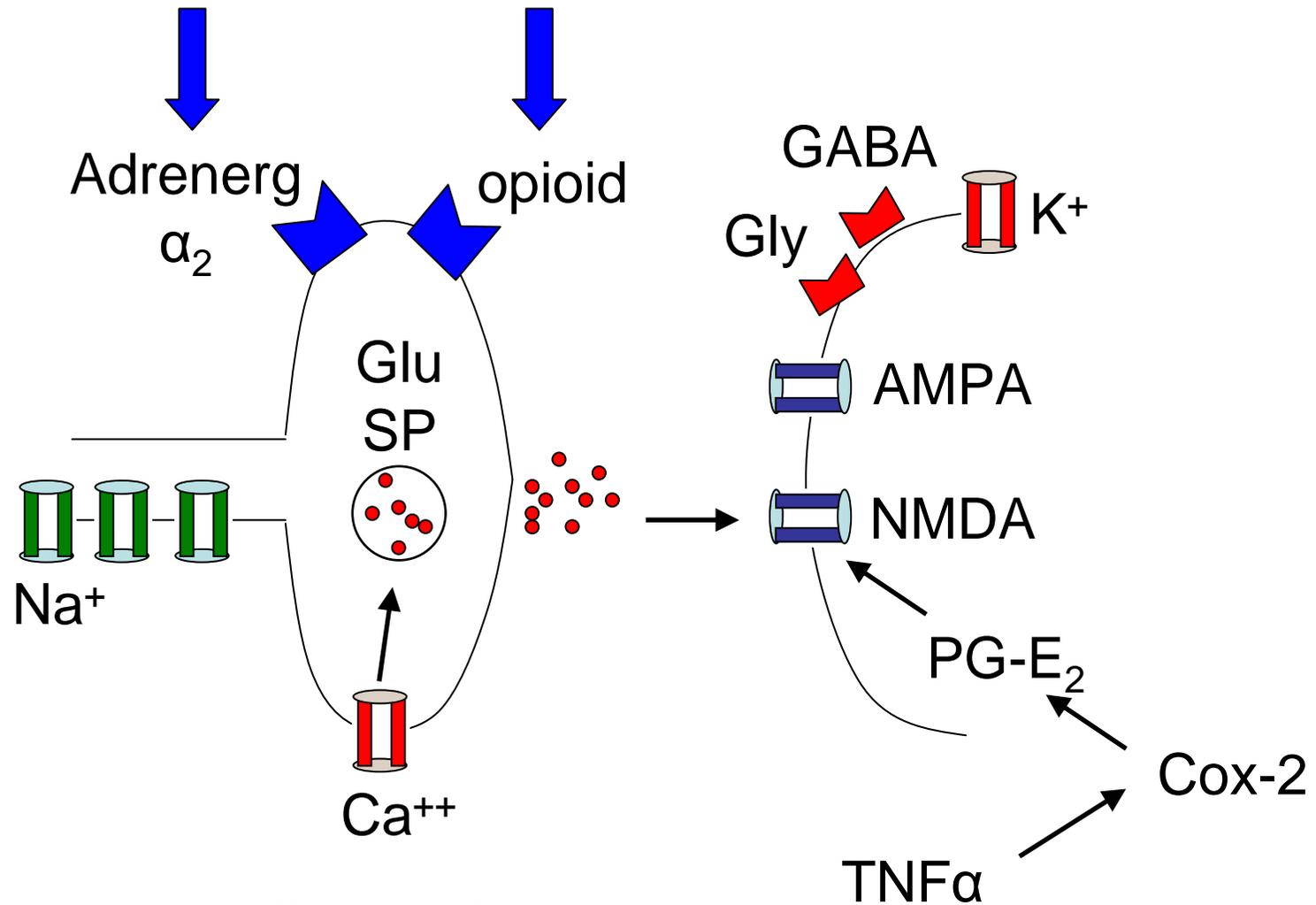
Aufsteigende Bahnen

Absteigende Bahnen



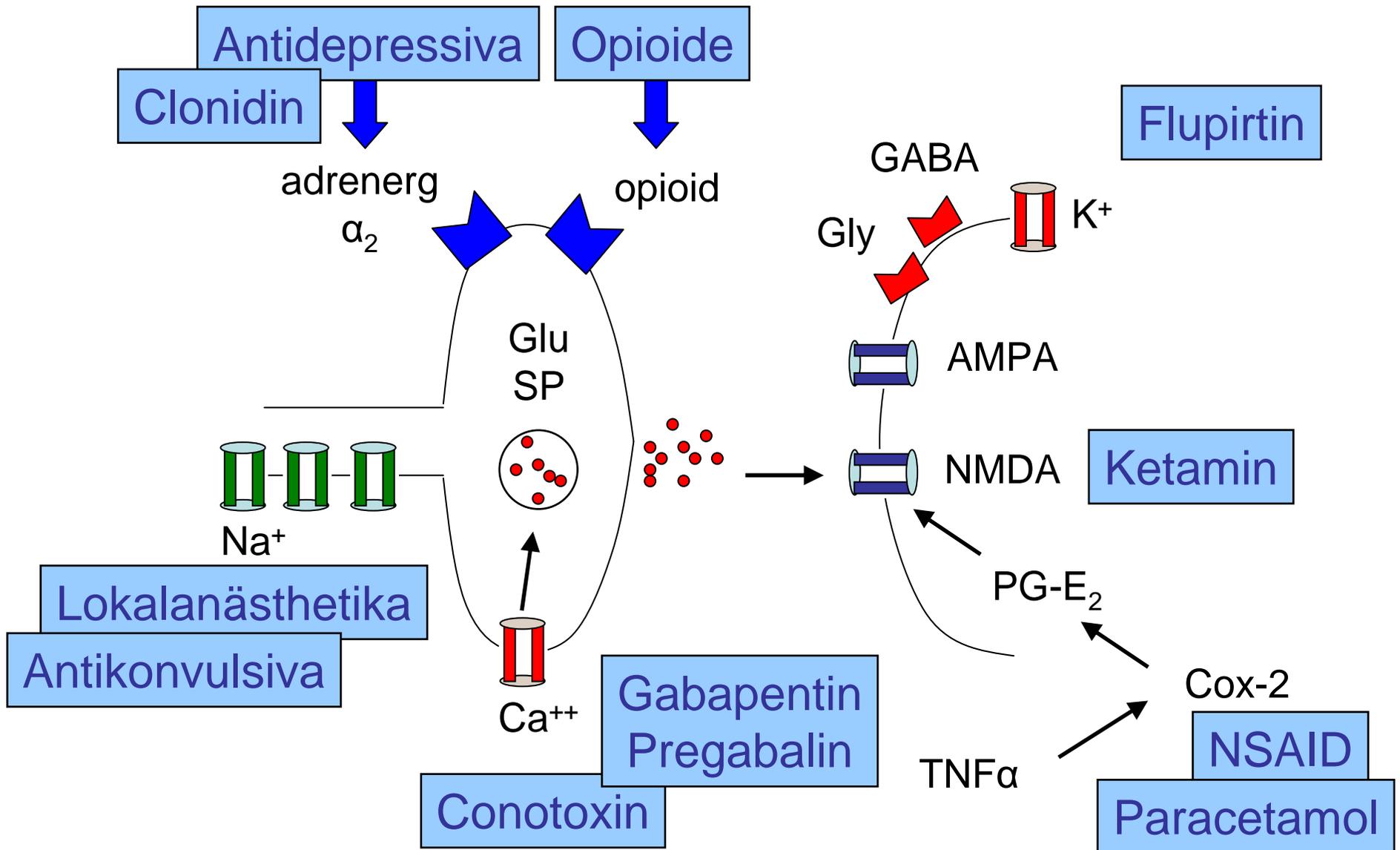
1. Synapse im Hinterhorn

Schmerzleitung: Zentrale Targets



Schema Glu-Synapse (Afferenz im Rückenmark)

Schmerzleitung: Therapeutika



Chronische Schmerzen: medikamentöse Therapie

- Paracetamol
 - Wenn möglich keine NSAR
 - Opioide (Tramadol, Oxycodon, Morphinum, etc.)
 - Antidepressiva
 - Antikonvulsiva
- } Ko-Analgetika

Meist ist eine Kombinationstherapie nötig und auch pathophysiologisch sinnvoll

Fibromyalgia



Frida Kahlo

Chronische Schmerzen & Antidepressiva

- Serotonin und Noradrenalin analgetisch (absteigende schmerzmodulierende Bahnen)
- Wirkung unabhängig von der antidepressiven Wirkung
 - Rascher (innert Tagen)
 - In tieferer Dosis
 - Gleiche Wirkung bei depressiven und nicht depressiven Patienten
- Therapie
 - Beginn in tiefer Dosis, langsam steigern
 - Psychosomatische Begleitung
 - Realistische Erwartung (Schmerzminderung, keine Schmerzfreiheit)

Fibromyalgia: Medikamente

- Antidepressive Therapie
 - TCA (Amitryptilin, Desipramin) (off-label)
 - tief dosiert (25-50 mg/d abends)
 - Duloxetin (Zulassung: FDA, CH: off-label)
 - bei Müdigkeit, morgens, Beginn mit 30 mg, steigern auf 60 mg
 - Milnazi pran (Zulassung: FDA, CH: nicht verfügbar)
- Pregabalin (Zulassung: FDA, CH: off-label)
 - 150 mg 2x täglich, steigern auf 2x 300 mg

Duloxetine (Cymbalta®)

- **Wirkmechanismus:** SNRI (Serotonin-Noradrenalin-Reuptake Inhibitor)
- **Indikation:** Depression, Angsterkrankung, Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie, *Fibromyalgie (USA)*

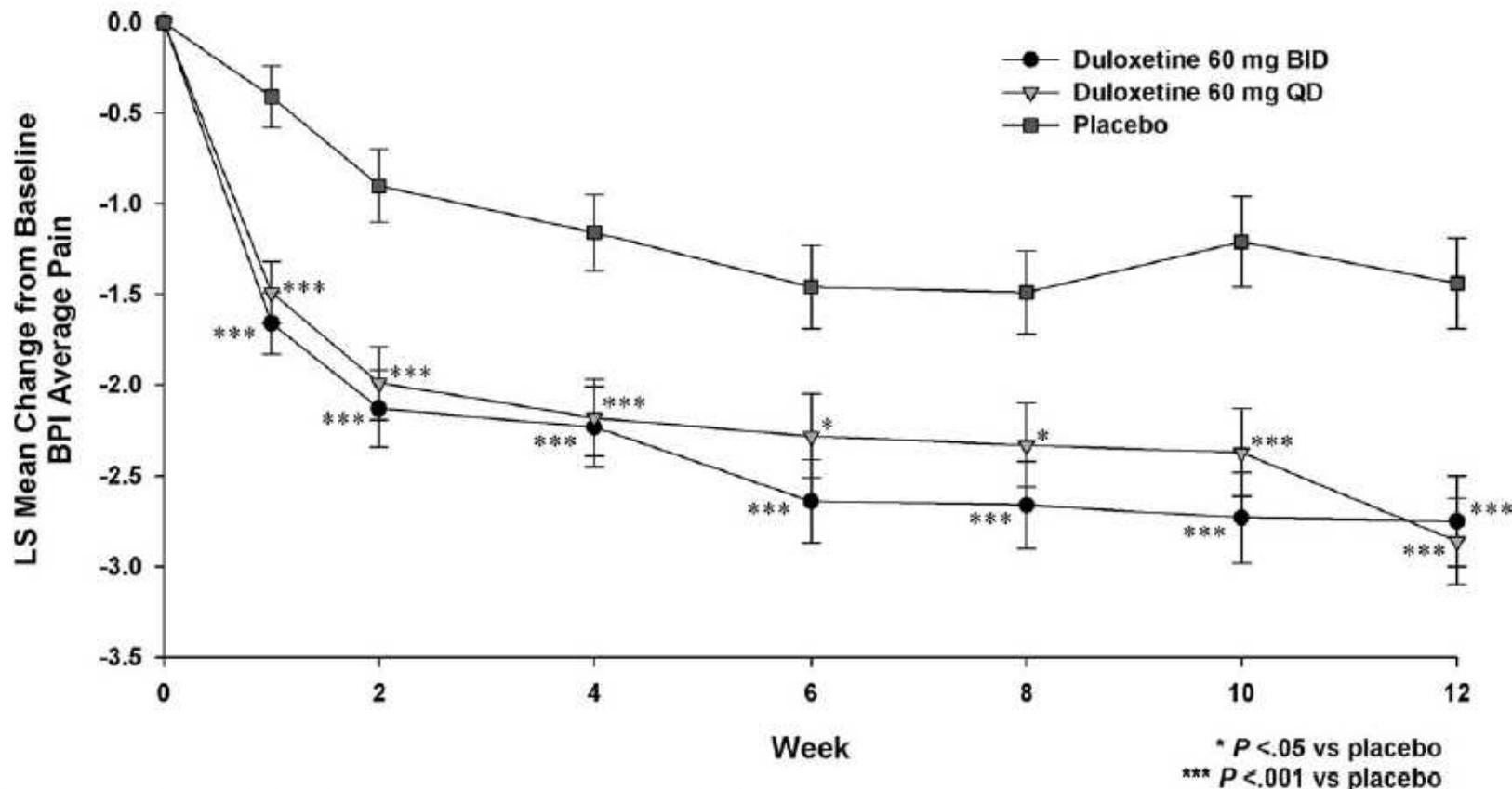
UAW: Übelkeit, Mundtrockenheit, Verstopfung, Müdigkeit, Schlafstörungen, reduzierter Appetit

- **Venlafaxin** ist bei diabetischer Neuropathie und anderen Schmerzsyndromen wirksam aber geringere Evidenz und nicht dafür zugelassen

Duloxetine & chronische Schmerzen

- 3 RCTs Diabetische Neuropathie
 - Duloxetine 60 mg / Tag für 12 Wo
 - 50% Schmerzreduktion: NNT 6 (5-10)
- 3 RCTs Fibromyalgie
 - 60 mg / Tag für 12-28 Wo
 - 50% Schmerzreduktion: NNT 8 (5-17)
 - **UAW**: 16% drop out wegen UAW, Insomnie, **Nausea**, Kopfschmerzen, Schwindel, Obstipation, Xerostomie
 - 20 mg nicht effektiv, 120 mg nicht besser als 60 mg
 - Vergleich mit anderen Antidepressiva fehlt!
 - Start mit 30 mg

Duloxetine & Fibromyalgia: average pain severity improvement



Duloxetine wirkt innert der ersten Woche
120 (BID) und 60 mg (QD) praktisch gleich wirksam

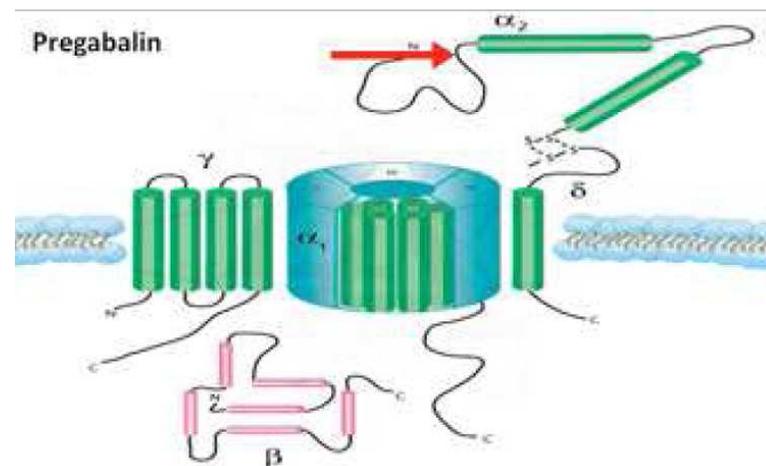
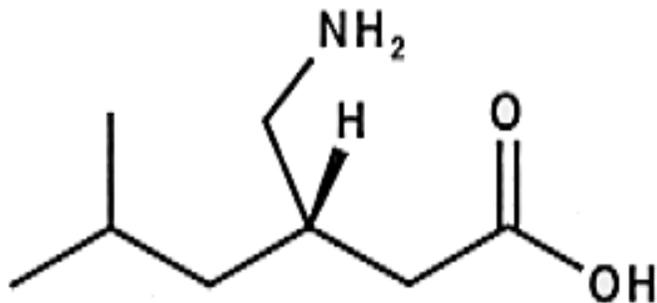
Antikonvulsiva bei chronischen Schmerzen

- Etablierte gut dokumentierte Co-Analgetika
- Trigeminus Neuralgie: Carbamazepin (1. Wahl)
- Diabetische Polyneuropathie: Gabapentin & Pregabalin
- Polymyalgie: Gabapentin & Pregabalin (beide off-label in der Schweiz)

- Gabapentin
 - Als Generikum vorhanden
 - günstiger als Pregabalin aber geringe Evidenz
- Pregabalin
 - Einfachere Dosierung (2/Tag statt 3/Tag) & Titration
 - Zusätzlicher Effekt auf Angst und Schlaf dokumentiert
 - FDA-Zulassung für Fibromyalgie

Pregabalin (Lyrica®)

- **Indikation:** Epilepsie, Angststörung, diabetische und postherpetische Neuropathie
- Bindung an $\alpha_2\delta$ -Untereinheiten spannungsabhängiger Ca^{2+} -Kanäle \rightarrow Hemmung erregender Neurotransmission (Glu, Substanz P)



Pregabalin

Dosis

- Start tief mit 25-50 mg abends, dann 1-1-1 (75 mg 1-0-1), → Steigerung (Schritte à 150 mg wöchentlich) bis 600 mg/die
- Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

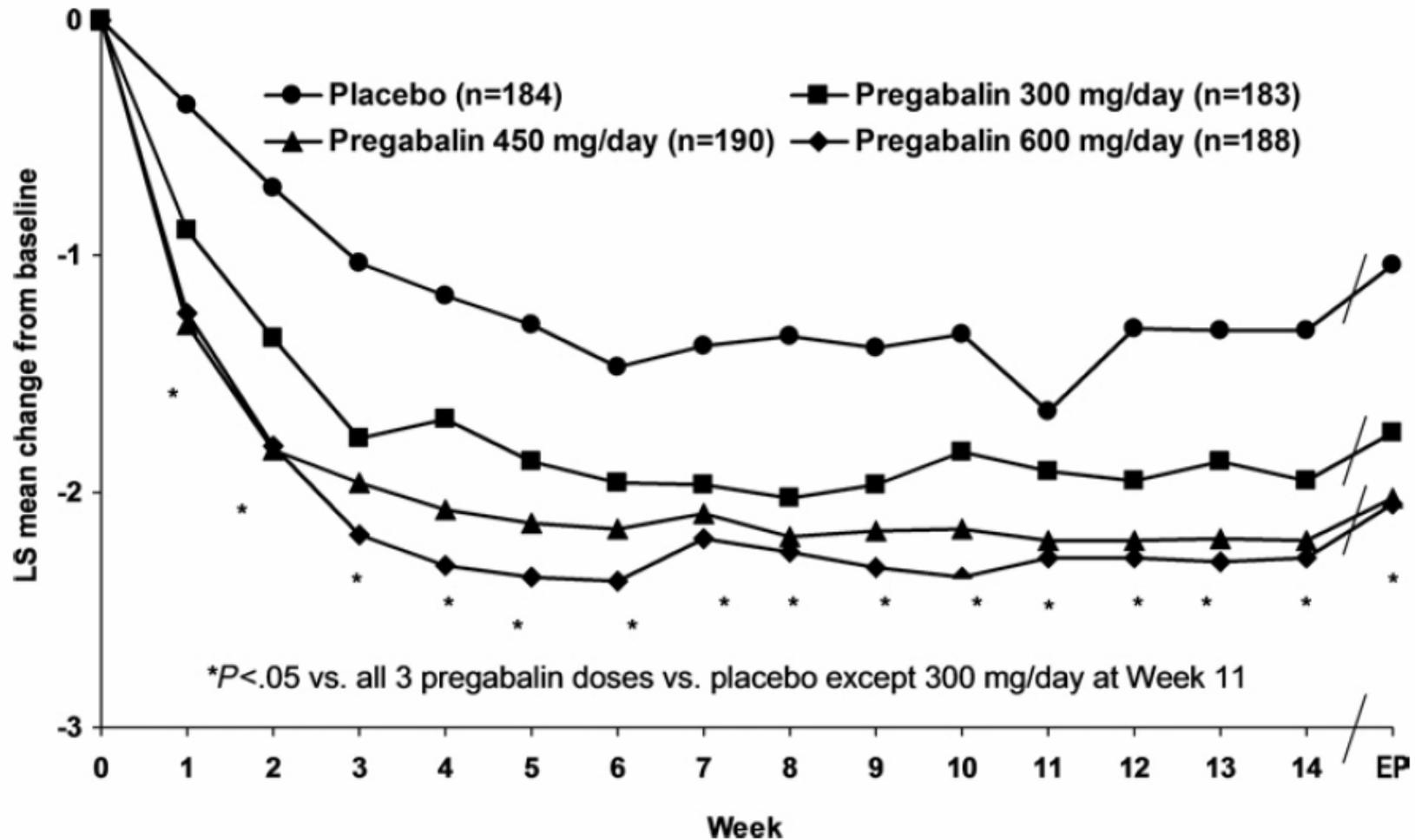
Elimination

- Unverändert renale Elimination ($Q_0 = 0.02$)

UAW:

- vorübergehende Benommenheit (30%) & Schläfrigkeit (30%)
- Gewichtszunahme (5%)

Pregabalin & Fibromyalgia



Baseline mean = 6.7 (moderate-severe pain)

Arnold et al. 2008 J Pain 9:792-805

Antidepressiva & unerklärte Schmerzsyndrome

- Metaanalyse von 96 RCTs zu chronischen Schmerzstörungen und assoziierter Syndrome (55 mit TCA, 17 mit SSRI)
 - Kopfschmerzen (50), Fibromyalgie (18), funktionelle GI Syndrome (13), idiopathischer Schmerz (11), Tinnitus (2), chronische Müdigkeit (2)
 - TCA: Verbesserung bei 76% der Studien: odds ratio: 3.4 (2.6-4.5)
 - SSRI: Verbesserung bei nur 47% der Studien konsistent mit der schlechten Wirksamkeit von SSRI bei chronischen Schmerzsyndromen

O'Malley et al. 1999, J Fam Pract, 48:980-90, Kroenke et al. 2009, Gen Hosp Psychiat 31:206-19

Tricyclische Antidepressiva & (unerklärte) Schmerzsyndrome

- Vorteile
 - Langjährige Erfahrung
 - Tiefere Dosen als in der Depressionsbehandlung (25-100 mg Amitriptylin)
 - Tiefe Kosten
- Nachteile
 - UAW: orthostatische Hypotonie, Arrhythmien, Stürze,
 - hohe Toxizität bei Überdosierung
 - nicht geeignet bei älteren Patienten
 - off-label

O'Malley et al. 199, J Fam Pract, 48:980-90; Perahia et al. 2006, Int Clin Psychopharmacol, 21:311-7