

Psychopharmakoepidemiologie im Kindes- und Jugendalter

Prof. Dr. Dr. Christian Bachmann

Curriculum Entwicklungspsychopharmakologie | Ulm, 1. Oktober 2021

Interessenskonflikte

In den vergangenen drei Jahren:

Übersetzerhonorar: Schattauer, Springer

Wiss. Förderung: BMBF, G-BA/ Innovationsfonds

Advisory Boards: ---

Aktien/Anteile: ---

Psychopharmakoepidemiologie

- Psychopharmakoepidemiologie = Teilgebiet der Versorgungsforschung
- Fokus: Untersuchung der Utilisation pharmakologischer Substanzen bzw. Substanzgruppen, teilweise auch in Verbindung mit Outcomes
- Im Themenfeld Kinder- und Jugendpsychiatrie seit etwa zehn Jahren vermehrte Forschungsaktivitäten
- Datengrundlage: Häufig Sekundärdaten gesetzlicher Krankenkassen, seltener Primärdaten
- Vorteil Sekundärdaten: Umfassender Überblick, kein „missing data“, kein „recall bias“
- Nachteil: Unschärfen der Daten (z.B. Validität kodierter Diagnosen, Dosierungen i.d.R. nicht auslesbar, Therapiedauer nicht exakt bestimmbar)
- Zugang zunehmend aufwändiger, Forschungsdatenzentrum (DIMDI/BfArM) verzögert sich
- Im Kontrast zu anderen Ländern: bisher nur wenig linkage-Möglichkeiten

Agenda

- Leitliniengerechte Verordnung von ADHS-Medikamenten
- Leitliniengerechte Verordnung von Clozapin
- Antipsychotika bei Störungen des Sozialverhaltens
- Welche Faktoren beeinflussen das Verschreibungsverhalten?



ADHS-Medikamente: Leitliniengerechte Verordnung?

Hintergrund

- Verschreibung von ADHS-Medikamenten:
Viel und gerne kritisiert (zu häufig, fragliche Indikation, Fehlen flankierender psychosozialer Maßnahmen, ...)
- Indikation Methylphenidat/Atomoxetin:
 - Erstlinienherapie zur Behandlung der ADHS ab 6 Jahren
 - nach ausführlicher Untersuchung und Diagnostik nach ICD-10/ DSM-5
 - im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie
 - wenn andere Maßnahmen (z.B. Psychother.) nicht erfolgreich waren
 - unter Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen

Methodik Studie I

- Daten der GePaRD-Datenbank (BIPS Bremen)
- Enthält ambulante und stationäre Daten von vier gesetzlichen Krankenkassen (ca. 20 % der dt. Bevölkerung, annähernd repräsentativ)
- 18.703 Kinder und Jugendliche mit erstmaliger Verschreibung eines ADHS-Medikamentes in den Jahren 2015–2017
- Etwa 50 % der Verschreibungen durch FÄ für KJPP, etwa 25 % durch FÄ für Kinder- und Jugendmedizin
- Kriterien: (1) Korrektes Alter, (2) korrekte Diagnose (ADHS), (3) korrekte Erstlinientherapie (First-line: Methylphenidat, Atomoxetin; Second-line: Lisdexamfetamin, Guanfacin, Dexamfetamin)

Scholle, ... , Bachmann.
Frontiers Psychiatry 2021

Ergebnisse

- **Alterskriterium:** 1,2 % waren jünger als 6 Jahre
Patientencharakteristika: häufiger Zweitlinientherapie, häufiger fehlende ADHS-Diagnose, Pädiater als Verschreiber
- **Diagnose:** Bei 9.8 % war kein ADHS diagnostiziert worden
Patientencharakteristika: weniger Komorbiditäten, weniger KJP-Aufenthalte
- **Therapie:** 2.6 % erhielten eine Zweitlinientherapie
Patientencharakteristika: Alter < 6 Jahre, Verschreibung durch Pädiater, stat. KJP-Aufenthalt in Vorgeschichte, komorbide St. des SV

Diskussion

- Bei 12,7 % aller Kinder und Jugendlichen mit erstmaliger Verschreibung eines ADHS-Medikamentes lag ein off-label-Kriterium vor
- Am häufigsten: keine dokumentierte ADHS-Diagnose
- Im Rahmen der Studie nicht überprüfbar, inwieweit off-label use kommuniziert und dokumentiert wurde
- Einschätzung: Insgesamt keine dramatische Abweichung; Abweichung von Leitlinien kann sinnvoll sein, Fallkonstellationen erscheinen überwiegend plausible
- **Konkretere Handlungsanweisungen für 4- bis 6-Jährige, idealerweise auf Basis klinischer Studien, wären sinnvoll**

Methodik Studie II

- Daten der GePaRD-Datenbank (BIPS Bremen)
- Fragestellung: Prävalenz multimodaler Therapie bei ADHS
- Querschnittliche Analyse für 2017, zusätzlich Trends für 2009–2017
- 91.118 Kinder und Jugendliche (3–17 Jahre) mit dokumentierter ADHS-Diagnose (Prävalenz: 4,3 %)
- Das Vorliegen einer multimodalen Therapie wurde angenommen, wenn mindestens eine ADHS-Medikation und mindestens eine psychotherapeutische Leistung im selben Kalenderjahr lagen.

Riedel, ..., Bachmann,
under review

Ergebnisse

Im Jahr 2017

- nur Pharmakotherapie: 36,2%
- nur Psychotherapie: 6,8%
- multimodale Therapie: 6,5%
- gar keine Therapie: 50,2%

Zeitliche Trends

- Prävalenz multimodale Therapie stabil
- Anteil reiner Pharmakotherapie sinkend, Kombination von ADHS-Diagnose ohne Therapie ansteigend

Riedel, ..., Bachmann,
under review

Ergebnisse

- **Wer bekommt multimodale Therapie?**
KiJu mit hoher psychiatrischer Komorbidität (drei oder mehr F-Diagnosen), insbesondere Depression
- **Wer bekommt "nur Psychotherapie"?**
Eher Mädchen
- **Wer bekommt "nur Medikamente"?**
Eher Jungen, eher Jugendliche
- **Wer bekommt gar keine Therapie?**
Am ehesten 3- bis 6-Jährige, eher Patienten ohne Komorbidität

Riedel, ..., Bachmann,
under review

Diskussion

- Methodisch: Tendenziell eher Überschätzung der Prävalenz multimodaler Therapie
- Zeitkriterium und sehr breite Operationalisierung von Psychotherapie (mind. 20 Minuten/Sitzung, mind. 6 Sitzungen insgesamt, mind. 6 Sitzungen in 6 Monaten)
- Warum so wenig Psychotherapie (USA: 25 % PT bei ADHS)?
Mangel an Plätzen? Kurzfristige Effektivität von Psychopharmaka ausreichend? Bzw. Einschätzung von Psychotherapie als uneffizient?
Ergotherapie als Ersatz?
- **Wünschenswert: Studie für Deutschland hinsichtlich Wirksamkeit sämtlicher psychotherapeutischer und psychosozialer (einschl. Ergotherapeutischer) Interventionen bei ADHS**

Riedel, ..., Bachmann,
under review



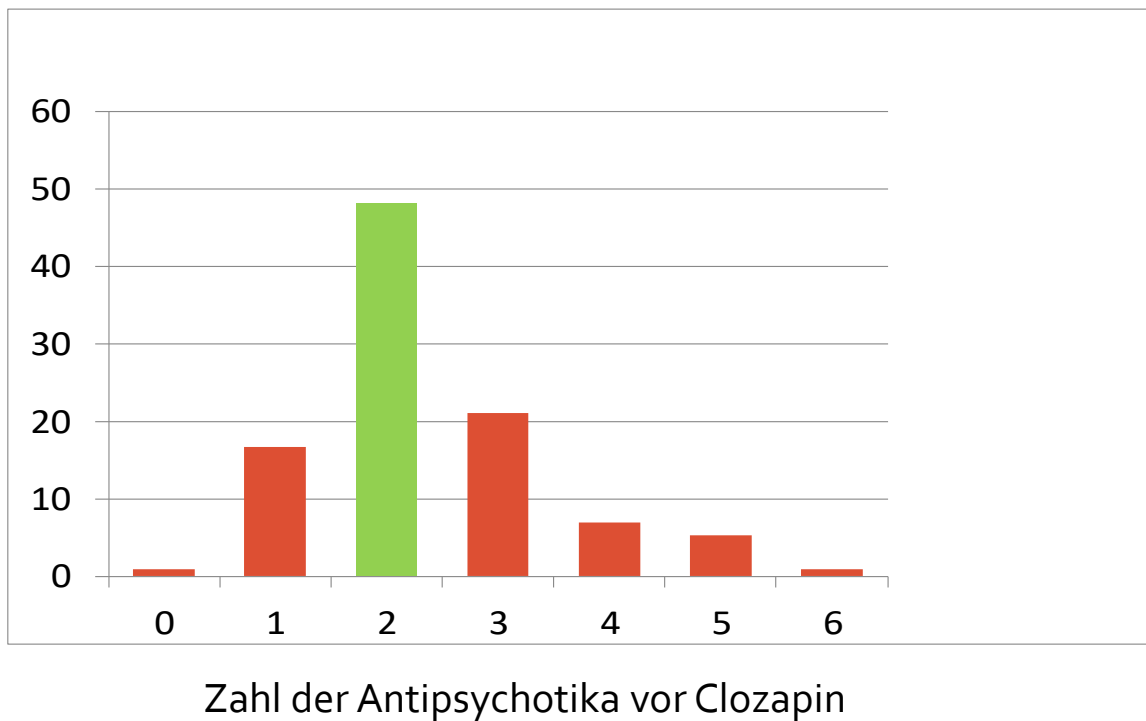
Leitliniengerechte Verordnung von Clozapin

Hintergrund

- Die weltweite Prävalenz von Schizophrenie-Spektrum-Störungen liegt bei ca. 0,7 %
- Etwa ein Drittel der Betroffenen ist therapieresistent
- Clozapin: (noch) Third-line-Antipsychotikum, wenn zwei andere Antipsychotika nicht ausreichend gewirkt haben
- Früher Einsatz: Bis zu 75 % Response
- Wichtigste UAW: Agranulozytose (ca. 1:100)
- Sehr unterschiedliche Einstellungen zur Verordnung von Clozapin (UK: 40% der Fachärzte verschreiben kein Clozapin)
- Studie aus UK: Durchschnittliche Verzögerung von knapp 4 Jahren bis Clozapinverschreibung bei Erwachsenen
- **Mangel an Studien zur Dauer von Erkrankungsbeginn bis Clozapin-Verschreibung bei Kindern und Jugendlichen**

Cirulli, BJPsych Bulletin 2005
Howes et al., BJPsych 2012

Studie I | Methodik/ Ergebnisse



Ergebnisse

- Durchschnittliche Zeit von Erkrankungsbeginn bis Beginn Clozapintherapie:
1,05 (0–5,7) Jahre
- Prädiktoren für früheren Beginn: höheres Alter
 höherer IQ
 männliches Geschlecht
- Kein Einfluss von BMI oder positiver Familienanamnese

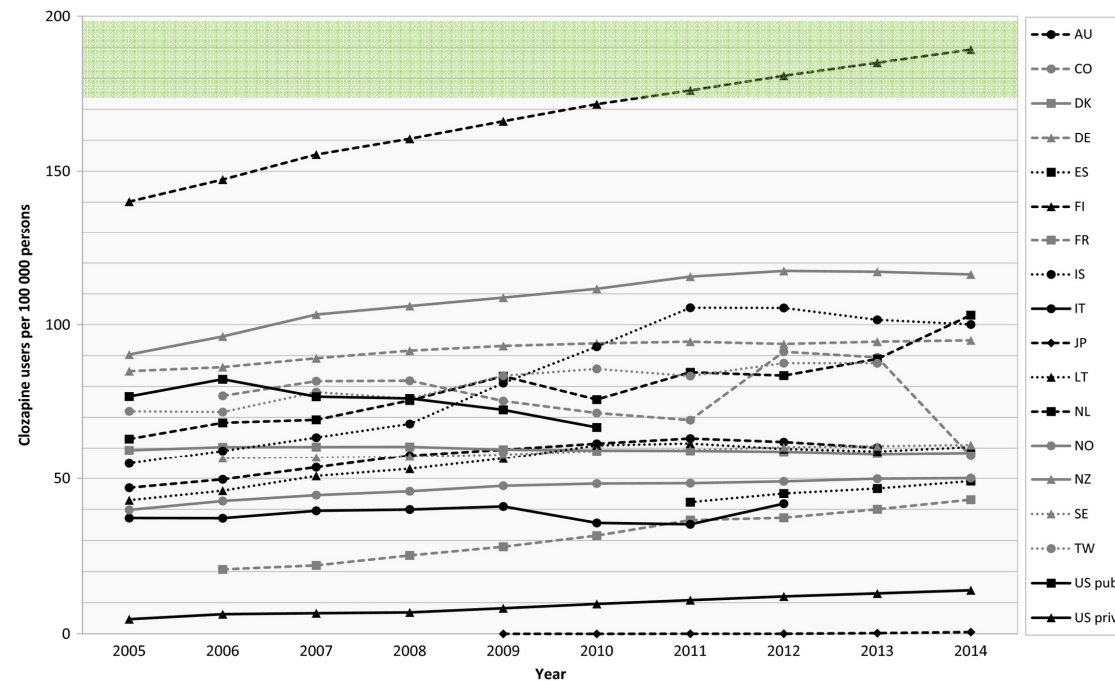
► **Dauer bis Clozapin-Therapiebeginn bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Keine Verzögerung, aber Leitliniennähe noch optimierbar**

Trinczek et al., Pharmacopsychiatry 2016
Schneider et al. Eur Neuropsych 2015;
Howes et al. BJPsych 2012

Studie II | Methodik

- Pharmako-epidemiologische Datenbanken aus 17 Ländern (Europa, Nordamerika, Südamerika, Asien, Ozeanien)
- Zeitraum: 2005–2014
- Mindestens eine Verschreibung mit ATC-Code N05AH02
- Standardisierte Datenanalyse, Stratifikation nach Alter und Geschlecht

Ergebnisse



- Sehr große Bandbreite hinsichtlich Prävalenz: 0,6/100.000 (JP) bis 189,2 (FI)
- Bei Jugendlichen (10–19 Jahre): 0 – 24,7/100.000 (Finnland)
- Relativer Anstieg in fast allen Ländern (7,8% bis 197,2%)
- ▶ In fast allen untersuchten Ländern wird Clozapin noch zu wenig genutzt

Bachmann et al.
Acta Psychiatrica Scandinavica 2017

Übersichtsarbeit zu „barriers“/ „facilitators“ für Clozapin

- 31 Publikationen aus 11 Ländern, 1993–2017

Ergebnisse

- Wichtigste Hindernisse einer Clozapin-Therapie:
Mangelnde Erfahrung mit Clozapin, Angst vor UAW
 - Begünstigende Faktoren:
Kultur der evidenzbasierten Medizin, mit Clozapin vertraute Kollegen als
Anleiter bzw. Modell
- **Empfohlene Maßnahmen für höhere Verschreibungsraten:**
Etablierung von Clozapin-Sprechstunden, Vereinfachung des UAW-Monitorings, Anleitung durch erfahrene Verschreiber

3

Antipsychotika bei Strg. des Sozialverhaltens

Hintergrund

- Störungen des Sozialverhaltens: Störungsbild, das trotz überwiegend ähnlicher Leitlinien im internationalen Vergleich der Gesundheits- und Sozialsysteme sehr unterschiedlich behandelt wird, z.B.
- Psychiatrie vs. Jugendhilfe
- Stationäre vs. ambulante Behandlung
- Elternt raining/ Psychotherapie vs. Pharmakotherapie
- ...

Methodik/ Ergebnisse

- Sekundärdaten aus DE, DK, NL, NOR, UK, USA für das Jahr 2018
- Kennzahlen: Prävalenz von Störungen des Sozialverhaltens bei 0- bis 19-Jährigen sowie Antipsychotika-Verschreibungen und stat. Aufenthalte in dieser Patientengruppe
- Nationale therapeutische Rahmenbedingungen, u.a. KJP-Betten pro 100.000 KiJu, KJP-FÄ pro 100.000 KiJu, Zugänglichkeit ther. Angebote (Elterntrainings), Leitlinien (Existenz, Qualität, Empfehlungen)
- Ziel: Internationaler Vergleich, Identifikation mgl. Einflussfaktoren auf Prävalenz/Behandlung



Was beeinflusst das Verschreibungs- verhalten?

Einflussfaktor: Kulturelle Einstellungen

Vergleich D vs. **USA** hinsichtlich der Einstellung zu psychotroper Medikation (PM)

- Persönliche Interviews (N=1.223 bzw. 1.437)
- „PM kann körperliche Schäden verursachen“: 58% vs. **27%**
- „Beeinträchtigung des Alltags durch PM“: 72% vs. **44%**
- „Erleichterte Beziehungen durch PM“: 65% vs. **75%**
- „PM bei Depression“: 26% vs. **49%**
- „PM bei pers. Schwierigkeiten“: 14% vs. **30 %**

*Schomerus et al.,
World Psychiatry 2014*

Einflussfaktor: Verschreiber/innen

- In den USA verschreiben ältere Psychiater bis zu fünfmal häufiger typische Antipsychotika als jüngere
- 2/3 aller Assistenzärzte in Großbritannien haben noch nie ein typisches Antipsychotikum verschrieben
- Männliche Psychiater verschreiben anderthalb mal so oft Benzodiazepine wie weibliche (USA)

Hamann et al., Am J Psychiatry 2004
Dibben et al., BJPsych Bull 2016
Lui et al., CNS Spectr 2021

Einflussfaktoren: Marketing der pharmazeutischen Industrie

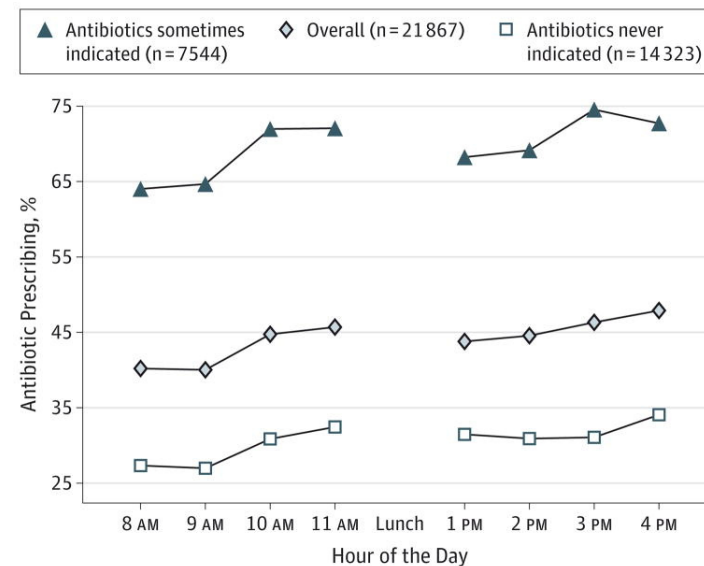
- 87,9 % deutscher Medizinstudierender erhielten Zuwendungen der pharmazeutischen Industrie
- „Beeinflusst das zukünftige Verschreibungsverhalten“: 24,6% (selbst) vs. 45,1% (Kommilitonen)
- Besuchsverbot für Pharmavertreter (USA) an 31 Unikliniken: Weniger Verschreibungen der beworbenen Substanzen (-11% off-label/ -34% on-label), mehr Verschreibungen anderer Substanzen (+35%/+14%)
- Befragung von 2.300 Studenten/Assistenzärzten (USA): Hoher „Industry Relations Index“ reduziert die Wahrscheinlichkeit einer evidenzbasierten Verschreibung um 15%
- Nur etwa 25% aller Ärzte in Deutschland legen Zuwendungssummen der pharmazeutischen Industrie offen

*Lieb et al., DÄB 2013,
Austad et al., JAMA Int Med 2014,
Larkin et al., Health Aff 2014,
Stoll et al., BMJ Open 2020*

Einflussfaktor: Tageszeit

Studie zur Antibiotika-Verschreibung

- Auswertung von 21.000 Patiententerminen in 23 Gesundheitszentren (USA)
- Nachmittag vs. Vormittag:
+ 5% AB-Verschreibungen ohne Indikation (virale Infekte)
- ▶ Durch „Decision fatigue“ Neigung zu Entscheidungen für „einfachere“ bzw. „sicherere“ Optionen

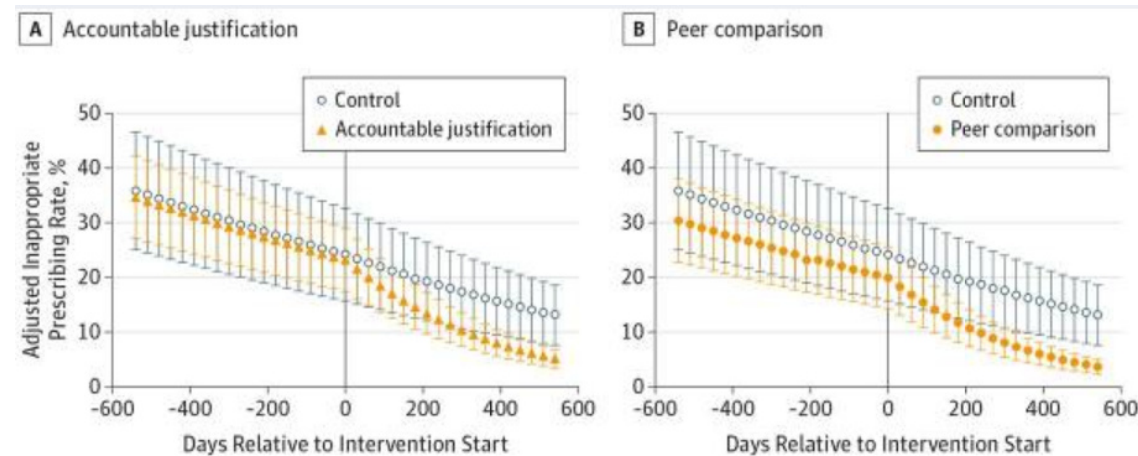


Linder et al., JAMA Int Med 2014

Einflussfaktor: Tageszeit

Gegenmittel?

- automatischer Vorschlag nicht-antibiotischer Alternativen
- Rechtfertigung (kurze schriftliche Begründung)
- Vergleich mit Kollegen



Meeker et al., JAMA 2016

Ausblick

- Regelmäßige pharmakoepidemiologische Studien zu häufig bei Kindern und Jugendlichen verwendeten Pharmaka als Teil einer Monitoring- bzw. Surveillance-Struktur
- Wünschenswert: Ausbau von Psychotherapieforschung und psychotherapeutischer Versorgung, als Alternative z.B. zum „behavioural use“ von Antipsychotika
- Regelmäßige Reflexion des eigenen Verschreibungsverhaltens

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

christian.bachmann@uniklinik-ulm.de