

Optimierung der Pharmakotherapie

Eine Information nach § 73 Abs. 8 SGB V

Nr. 17 • August 2009

Informationen und Vorschläge der Kassenärztlichen Vereinigung und der Verbände der Krankenkassen Westfalen-Lippe zu einer wirtschaftlichen Verordnungsweise.

Wir möchten Sie bei der Optimierung der Pharmakotherapie unterstützen. Dazu gehört es, vorhandene Sparpotenziale auszuschöpfen, damit genügend Spielraum für notwendige Innovationen bleibt. Zu ausgewählten Indikationsgebieten werden an dieser Stelle Angaben zu den Verordnungskosten in Westfalen-Lippe gemacht und Kosten für verschiedene Wirkstoffe und Therapieansätze verglichen. Diese Vorschläge und deren Begründung sind keine umfassende Darstellung eines Therapiegebietes wie z. B. die Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Wir ergänzen und aktualisieren unsere Informationen zum Einsatz von Neuroleptika und Antidepressiva aus der Optimierung Nr. 6 von 2002.

Tipp!

Antidepressiva

- Es gibt keine eindeutigen Belege für klinisch relevante Wirksamkeitsunterschiede verschiedener Substanzklassen.
- Die Arzneimittelauswahl orientiert sich individuell am Patienten.
- Die unzulässige Ausweitung des Indikationsspektrums führt zu Mehrverordnungen.
- Es gibt unter Antidepressiva ein erhöhtes Risiko bei jungen Erwachsenen für suizidales Verhalten.
- Eine rationale Wirkstoffauswahl senkt die Therapiekosten auf etwa ein Drittel.

Neuroleptika

- Nutzen Sie neben den atypischen Neuroleptika auch die bewährten älteren Mittel dieser Gruppe.
- Atypische Neuroleptika sind keine ausschließlichen Mittel der ersten Wahl.
- Die Arzneimittelauswahl orientiert sich individuell am Patienten.
- Dabei sind die spezifischen Nebenwirkungen atypischer wie typischer Neuroleptika zu beachten.
- Vermeiden Sie die risikobehaftete Anwendung von Neuroleptika ohne Nutzenbeleg (auch zulassungsüberschreitend), z. B. bei Demenzen oder Verhaltensstörungen.

Übersicht umsatzstarker Psychopharmaka in Westfalen-Lippe für das Jahr 2008

Medikament	ATC-Code	Anzahl Packung gesamt	Umsatz in EUR	Kosten je DDD in EUR
Quetiapin	N05AH04	118.849	23.004.555	8,02
Olanzapin	N05AH03	68.166	16.054.306	4,78
Risperidon	N05AX08	140.528	15.879.895	5,53
Venlafaxin	N06AX16	99.695	15.854.927	2,24
Citalopram	N06AB04	287.891	11.169.537	0,47
Duloxetin	N06AX21	58.173	8.516.650	3,05
Mirtazapin	N06AX11	181.626	8.502.428	0,78
Aripiprazol	N05AX12	13.009	6.864.042	10,14
Amitriptylin	N06AA09	299.327	5.244.532	0,43
Opipramol	N06AA05	273.941	4.432.854	0,50
Escitalopram	N06AB10	40.225	4.355.638	1,21
Doxepin	N06AA12	211.565	3.729.740	0,55
Clozapin	N05AH02	48.287	3.384.857	2,33
Ziprasidon	N05AE04	8.716	3.083.697	6,67
Amisulprid	N05AL05	27.687	3.033.901	2,13

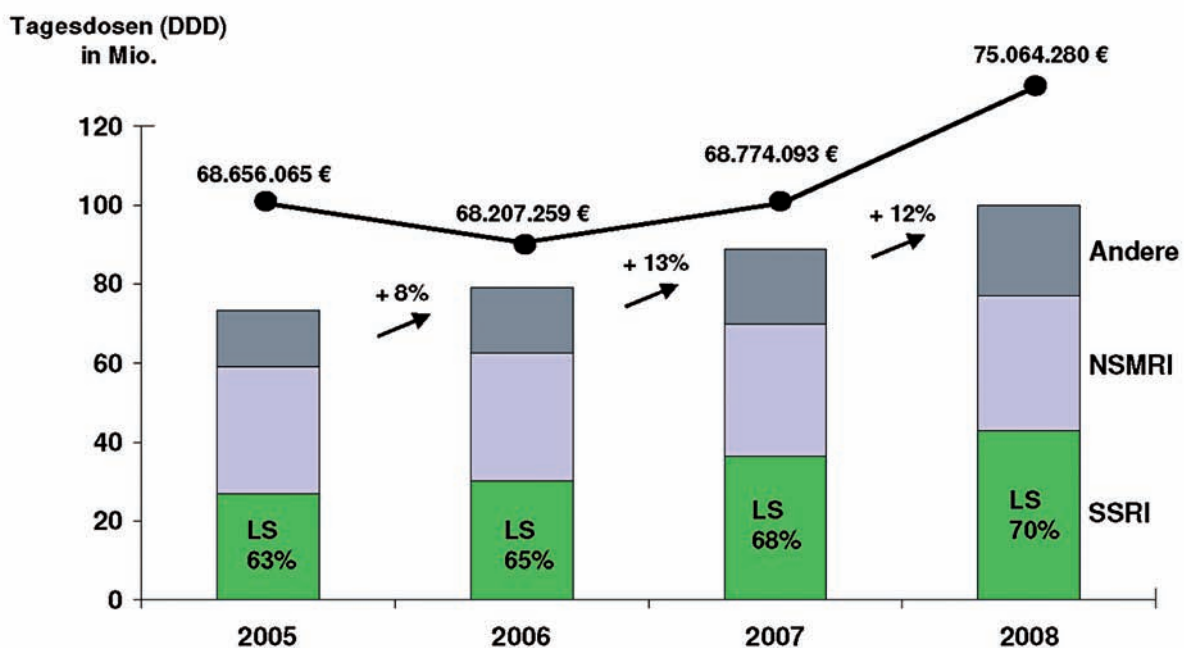


Antidepressiva

Behandlungsprinzip: Patientenorientierte Arzneimittelauswahl

Wichtigste Bestandteile der antidepressiven Behandlung sind Pharmakotherapie und/oder Psychotherapie. Zwischen den verschiedenen chemisch definierten Antidepressiva, wie den seit langem eingeführten Nichtselektiven Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI) sowie Selektiven Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SNRI) und neueren anderen Antidepressiva, gibt es keine Belege für einen klinischen Wirksamkeitsunterschied (1, 2, 14). Unterschiede im Nebenwirkungsprofil sind vorrangig qualitativer Natur; die Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist bei allen Mitteln vergleichbar. Eine generelle Präferenz für den Einsatz der SSRI und anderer neuerer Wirkstoffe mit belegter antidepressiver Wirksamkeit ist daher nicht begründbar. Vielmehr sind zur Auswahl des im Einzelfall zweckmäßigen Arzneimittels die individuelle Verträglichkeit, Komorbiditäten und -medikation, Interaktionspotenzial und Kosten entscheidend. Als vorrangig für den therapeutischen Erfolg gelten ein geplanter, rationaler Einsatz von Antidepressiva in ausreichender Dosis und Dauer und anderen Behandlungsstrategien (1, 14, 15).

Verordnungs- und Umsatzentwicklung in Westfalen-Lippe



Bundesweit stiegen die Verordnungen für Antidepressiva 2007 um 12 % an (auf Basis DDD) (1). Der bundesweite Trend zur Mehrverordnung von Antidepressiva spiegelt sich nach den Verordnungsdaten auch in Westfalen-Lippe wieder. Als mögliche Ursachen werden sowohl eine unkritische Ausweitung der Indikationsstellung für Antidepressiva auf leichte, primär nichtmedikamentös behandelbare depressive Störungen oder auf andere Anwendungsgebiete als auch eine verbesserte Diagnostik der Depressionen und eine umfassendere Behandlung bestimmter Patientengruppen diskutiert (1, 5). Der Zuwachs betrifft auch in Westfalen-Lippe weiterhin bevorzugt SSRI und andere neuere Wirkstoffe (1). Einen deutlichen Verordnungszuwachs zeigen generisch verfügbare SSRI wie Citalopram oder Fluoxetin, die in der Arzneimittelvereinbarung 2008 als Leitsubstanzen empfohlen wurden und im Jahr 2008 einen Anteil von ca. 70 % (90 % empfohlen) an den Verordnungen aller SSRI erreichen. Zum Teil deutliche Verordnungsteigerungen finden sich jedoch auch für erheblich kostenintensivere neuere Antidepressiva ohne belegten Zusatznutzen.

Achtung - Erhöhtes Suizidrisiko bei jungen Erwachsenen

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat aktuell im Rahmen der Gefahrenabwehr (März 2009) für 26 Antidepressiva einheitliche Warnhinweise in den Fachinformationen zum erhöhten Risiko für suizidales Verhalten bei jungen Erwachsenen angeordnet. Hintergrund ist eine Bewertung der EMEA, nach der es keine substanziellen Unterschiede zwischen den verschiedenen Antidepressiva hinsichtlich des Risikos für suizidales Verhalten oder Suizidgedanken gibt. Jedoch wurde ein Zusammenhang zwischen der Anwendung von Antidepressiva, suizidalem Verhalten und Alter der Patienten deutlich: In der Altersgruppe der bis zu 25-Jährigen besteht ein erhöhtes Risiko für Suizidgedanken oder selbstschädigendes Verhalten. (19) Im Zweifelsfall sollte eine fachärztliche Konsultation erfolgen.

Hinweise zu einzelnen Arzneimitteln

Escitalopram - Weitere Verordnungszunahme unverständlich

Die höheren Kosten und die erhebliche Verordnungszunahme für Escitalopram, das als aktives Enantiomer des Citaloprams keine belegten therapeutisch relevanten Vorteile hat, sind rational nicht begründbar (1, 2, 3, 4). Der Effekt des angeblich rascheren Wirkeintrittes des Enantiomers ist in der längerfristigen Behandlung der Depression ohne Nutzen. Auch ein weiterer Verordnungszuwachs von 11 % in Westfalen-Lippe im Jahr 2008 gegenüber 2007 für eine „Variante ohne besonderen Stellenwert“ (8) ist nicht nachvollziehbar.



Tipp!

Bei der momentanen Kostenrelation können die Kosten der Therapie durch generisch verfügbares Citalopram gegenüber Escitalopram auf zirka ein Drittel reduziert werden.

Venlafaxin und Duloxetin - Keine Behandlungsvorteile

Eine deutliche Zunahme der Verordnungen findet sich im Jahr 2008 in Westfalen-Lippe für die SNRI Venlafaxin (ca. 16 %) und v. a. Duloxetin (ca. 33 %). Trevilor® und Cymbalta® als die Antidepressiva mit den höchsten DDD-Kosten verursachten in Westfalen-Lippe bei einem Ordnungsanteil von ca. 11,5 % etwa 35 % der Bruttokosten aller verordneten Antidepressiva¹. KBV und AkdÄ stellen fest, dass beide Wirkstoffe keine Mittel der ersten Wahl in der Akutbehandlung depressiver Erkrankungen sind. Es liegen keine sicheren Belege für einen Behandlungsvorteil gegenüber kostengünstigeren NSMRI und SSRI vor. Bei Therapieresistenz auf SSRI werden für Duloxetin keine Hinweise auf Wirksamkeit, für Venlafaxin keine Vorteile gegenüber anderen Antidepressiva als Reservemittel gesehen (2, 6, 7).

Die Verordnung von **Duloxetin** sollte bei begrenzter Datenlage zu klinisch relevanter Wirksamkeit sowie häufiger unerwünschter Wirkungen, u. a. Hepatotoxizität und kardiovaskuläre Effekte, restriktiv erfolgen (2), das arzneitelegramm rät vom Gebrauch der „Scheininnovation“ ab (9). Duloxetin ist bei nicht kontrolliertem Hypertonus kontraindiziert (12).

Für **Venlafaxin** steht einem möglichen Wirksamkeitsvorteil im Vergleich zu bestimmten SSRI eine höhere nebenwirkungsbedingte Abbruchrate gegenüber, insgesamt ist ein klinisch relevanter Mehrnutzen gegenüber anderen Antidepressiva nicht ausreichend belegt (7, 10, 11). Die FDA hat dem Hersteller verboten, mit einer Überlegenheit von Venlafaxin gegenüber SSRI zu werben (2, 10). NICE empfiehlt, Venlafaxin für Patienten mit vorbestehender Herzerkrankung nicht zu verschreiben (12).

Den erheblich höheren Kosten beider Arzneimittel stehen somit keine wesentlichen therapeutischen Vorteile gegenüber.

¹ Das erweiterte Indikationsspektrum ist zu beachten: Trevilor retard ist darüber hinaus zur Behandlung generalisierter Angststörungen, sozialer Phobie und Panikstörung, und Cymbalta® zur Behandlung generalisierter Angststörungen und Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie zugelassen.



Tipp!

Bei zwingender Notwendigkeit für die Anwendung von Venlafaxin kann dieses nun auch generisch verordnet werden, da im Laufe des Jahres 2008 eine Reihe von Generika eingeführt wurden. Die Kosten der Therapie lassen sich dadurch gegenüber dem Originalpräparat auf ein Drittel reduzieren.

Bupropion - Achtung: teure Neueinführung

Der seit April 2007 zur Behandlung depressiver Episoden zugelassene Dopamin-Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor (DNRI) Bupropion in retardierter Zubereitung (Elontril®) hat 2008 in Westfalen-Lippe noch einen Verordnungsanteil unter 1 %. In einer aktuellen vergleichenden Bewertung des therapeutischen Nutzens neuerer Antidepressiva in Amerika werden keine relevanten therapeutischen Wirksamkeitsvorteile für einen bestimmten Wirkstoff berichtet, so auch für Bupropion, für das geringere Nebenwirkungen im Sexualbereich gegenüber bestimmten SSRI, aber ein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle angegeben werden (16). Das arznei-telegramm rät angesichts einer schwachen Erkenntnislage zur Wirksamkeit und wegen häufiger Nebenwirkungen des amphetaminartigen Wirkstoffes, der bereits als Raucherentwöhnungsmittel (in Deutschland als Zyban® zugelassen) durch Krampfanfälle und Todesfälle aufgefallen sei, von der Scheininnovation ab (13).

Da die Einführung immer neuer Antidepressiva bisher keine wesentliche Bereicherung der therapeutischen Möglichkeiten v. a. für schwierige Behandlungssituationen (z. B. Resistenz) erbracht hat (1), sollte auch das gleichfalls deutlich kostenintensivere neue Arzneimittel Elontril® weiterhin zurückhaltend verordnet werden.



Tipp!

Sofern ein neueres Antidepressivum indiziert ist, lassen sich durch die Verordnung eines preisgünstigen SSRI-Generikums wie z. B. Citalopram die Kosten der Therapie gegenüber Bupropion auf ein Drittel reduzieren.

Agomelatin: Zulassung im zweiten Anlauf

Erst im zweiten Anlauf ist im April 2009 der vor drei Jahren von der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) wegen Wirkschwäche abgelehnte Melatoninagonist Agomelatin (Valdoxan®/Thymanax®) in Deutschland auf den Markt gekommen. Ein gestörter Schlaf und insbesondere ein veränderter zirkadianer Rhythmus sollen bei Depressionen eine Rolle spielen (18). Die EMA stuft den Behandlungseffekt als nur von „marginaler klinischer Relevanz“ ein, lässt Agomelatin aber unter der Auflage, Studien nachzureichen, zu (18). Von sieben randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Kurzzeitstudien (6 Wochen, in einer Studie 8 Wochen) zeigen nur drei einen signifikant höheren Prozentsatz Responder gegenüber Placebo. In den anderen vier Kurzzeitstudien war Agomelatin nicht wirksamer als Placebo (17). Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und das arznei-telegramm bewerten das Arzneimittel bei Markteinführung kritisch (17, 18). Das arznei-telegramm sieht die Nutzen-Schaden-Bilanz als negativ an. Dem unzureichend belegten Nutzen stehen seltene, jedoch irreversible Leberschäden gegenüber, die eine strenge Kontrolle der Leberwerte verlangen (18).

Fazit

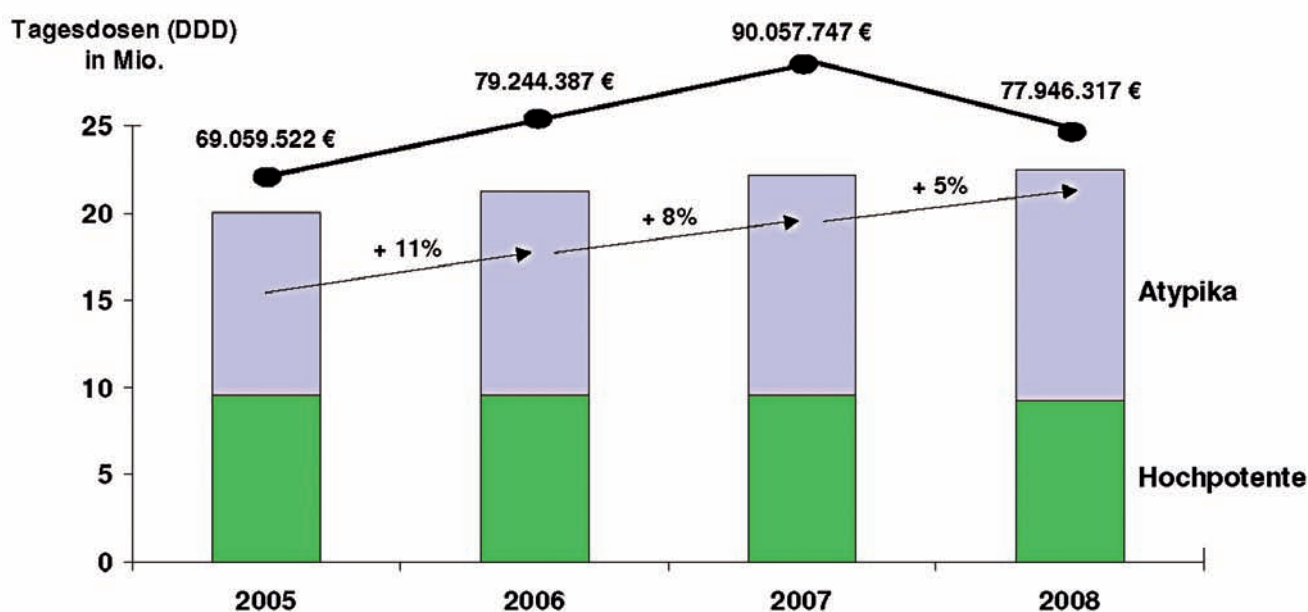
In der medikamentösen Behandlung der Depression sollten vorrangig langjährig bewährte, überwiegend generisch verfügbare Antidepressiva eingesetzt werden. Die Verordnung immer neuerer, teurerer Wirkstoffe ohne eindeutig gesicherten Mehrnutzen sollte auch unter Berücksichtigung anderer Behandlungsmöglichkeiten, für die damit auch vermehrt Ressourcen zur Verfügung stehen, im Rahmen einer rationalen Behandlungsstrategie auf im Einzelfall tatsächlich medizinisch notwendige Fallkonstellationen begrenzt werden. Gegebenenfalls ist eine fachärztliche Konsultation bzw. Behandlung angeraten.

Neuroleptika (Antipsychotika)

Behandlungsprinzip: Patientenbezogene Arzneimittelauswahl

Unverändert gilt, dass die sog. atypischen Neuroleptika kritisch zu verordnen sind, da eine durchgehende Überlegenheit nach wie vor nicht belegt ist (1, 2, 12). Auch eine generische Verfügbarkeit macht sie weiterhin nicht zu ausschließlichen Mitteln der ersten Wahl. Die Kosten der Atypika, auch der Generika, liegen bei einem Mehrfachen anderer Wirkstoffe (12). Die AkdÄ empfiehlt eine differenzierte Präparateauswahl nach den individuellen Bedürfnissen des Patienten unter Berücksichtigung der Symptomausprägung, des Nebenwirkungsspektrums und der Vorgeschichte (2).

Verordnungs- und Umsatzentwicklung in Westfalen-Lippe



Die Verordnungen für Neuroleptika steigen in der Bundesrepublik kontinuierlich an. Dabei zeigt sich in den letzten zehn Jahren ungebrochen eine Abnahme für hochpotente typische Neuroleptika und eine Zunahme der Atypika, im Jahr 2007 um 5 %. Innerhalb der atypischen Neuroleptika fallen besonders Steigerungen für die teuren Wirkstoffe wie Quetiapin mit + 14 %, Aripiprazol mit + 16 % und Risperidon mit + 7 % auf. In Westfalen-Lippe fallen die Verordnungssteigerungen für Atypika noch deutlicher aus. Sie betragen 2006 11 %, im Jahr 2007 8 % und im Jahr 2008 nochmals 5 %. Durch die im Jahr 2008 zur Verfügung stehenden generischen Präparate konnten dabei die Kosten von fast 15% reduziert werden (s. Kasten auf der nächsten Seite).

Verordnungen bei älteren Patienten

Eine Analyse der Verordnungsdaten in Westfalen-Lippe aus dem 1. Halbjahr 2008 zeigt, dass fast 36 % aller mit hochpotenten typischen (ohne Fluspirilen) und atypischen Neuroleptika behandelten Patienten über 70 Jahre alt waren, 19.214 Patienten waren älter als 80 Jahre, 13.728 Patienten zwischen 70 und 80 Jahre alt. Die mit einem Anteil von 73 % bevorzugt eingesetzten Wirkstoffe waren Risperidon (ca. 36 %), Quetiapin und Haloperidol. Der mit insgesamt 71 % überproportional hohe Anteil von Atypika kann nicht mit einer besseren kardiovaskulären Verträglichkeit in dieser Altersgruppe begründet werden.

Seit Beginn des Jahres 2009 sind olanzapinhaltige Generika aufgrund einer Entscheidung des Bundesgerichtshofes in einem Patentstreitverfahren nicht mehr im Handel. Nachdem der Originalanbieter Anfang 2009 die Preise auf den damals geplanten Festbetrag abgesenkt hatte, gab es zum 01.02.2009 deutliche Preiserhöhungen, durchschnittlich um 27 %.

Beispiel:



70 Filmtabletten Zyprexa® 10mg	01.01.2009	Preis: 480,62 EUR
	01.02.2009	Preis: 597,40 EUR
Frühere Generika-Anbieter (ehemals günstigstes vergleichbares Präparat)	Ende 2008	Preis: 166,81 EUR

Als Folge stiegen im 1. Quartal 2009 gegenüber dem 1. Quartal 2008 für den Wirkstoff Olanzapin bei um ca. 4 % vermehrten Verordnungen die Kosten für Olanzapin um 30 % an. Dies konterkariert die gemeinsamen Bemühungen der Ärzte und Krankenkassen um eine kostenbewusste Verordnungsweise. In Westfalen-Lippe hatte die Abnahme der Verordnungen des Original-Präparates um ca. 70 % (DDD) zugunsten von Generika im Jahresvergleich 2007/2008 bereits zu merklichen Kosteneinsparungen geführt.

Neuroleptika im Vergleich - Aktuelle Daten

Das Ergebnis einer aktuell im Lancet publizierten Metaanalyse doppelverblindeter Studien (3), die typische und atypische Neuroleptika in der Behandlung der Schizophrenie vergleicht, stützt die Notwendigkeit einer individuellen, patientenbezogenen Arzneimittelauswahl. Sie unterstreicht, dass es sich bei den sog. atypischen Neuroleptika um eine heterogene Arzneimittelgruppe handelt mit deutlichen Unterschieden hinsichtlich Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil. Für vier der untersuchten Atypika - Amisulprid, Clozapin (größte Effektstärke), Olanzapin, Risperidon - fand sich eine leichte Überlegenheit in den wichtigsten Wirkkomponenten Gesamtsymptomatik, positive und negative Schizophrenie-Symptomatik und Depressivität (letzteres nicht sign. bei Risperidon).

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen

Eine aktuell veröffentlichte Kohortenstudie (5), in der 44.000 Anwender eines typischen und 46.000 Anwender eines atypischen Neuroleptikums mit 190.000 Kontrollpersonen verglichen wurden, zeigt, dass das Risiko eines plötzlichen Herztodes für beide Gruppen vergleichbar war und dosisabhängig gegenüber den Kontrollen durchschnittlich um etwa das Doppelte erhöht war und dosisabhängig durchschnittlich um etwa das Doppelte gegenüber den Kontrollen erhöht war. Somit lässt sich kein Vorteil für die Anwendung atypischer Neuroleptika begründen. Eine Überwachung (EKG) der Patienten sollte vor und unter der Anwendung von Neuroleptika erfolgen (6, 11). Der Einsatz von Neuroleptika, insbesondere in den höheren Altersgruppen (vgl. oben), sollte auf Indikationen mit eindeutig belegtem Nutzen begrenzt und bei weniger klarer Evidenz angesichts der fatalen Risiken auf kurzfristige Anwendungen in anders nicht beherrschbaren Fallkonstellationen beschränkt bleiben (6, 11). Gegebenenfalls sollte eine fachärztliche Konsultation bzw. fachärztlich begleitete Behandlung erwogen werden.

Cave: Risikobehaftete Anwendung ohne Nutzenbeleg

Vor der Anwendung in Indikationen ohne ausreichend belegten Nutzen - insbesondere auch zulassungsüberschreitend (sog. Off-Label) -, etwa bei älteren Patienten mit Demenz und Verhaltensstörungen oder bei Kindern, wird gewarnt (6, 11). Auch Risperidon (z. B. Risperdal®) ist nur für die Kurzzeittherapie (< 6 Wochen) von Aggressionen bei Patienten mit Alzheimer-Demenz zugelassen. In kontrollierten Studien wurde für die Anwendung atypischer Neuroleptika bei Patienten mit Demenz ein erhöhtes Risiko für Sterblichkeit und zerebrovaskuläre Ereignisse gefunden (1, 7, 8). Auf Grundlage von Daten aus retrospektiven Kohortenstudien hat die FDA 2008 ihre Warnhinweise auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko auf klassische Neuroleptika erweitert, ein Vergleich zwischen den beiden Arzneimittelgruppen sei aus methodischen Gründen nicht möglich (10, 9). In den deutschen Fachinformationen verschiedener atypischer Neuroleptika, aber auch typischer Wirkstoffe [(z. B. Haloperidol (Haldol 9/2008), Perazin (Taxilan 9/2007)], wird auf erhöhte Risiken, z. T. auch auf die nicht vorliegende Zulassung [(z. B. Zyprexa® (4/2009), Seroquel® (12/2008), Abilify® (8/2008)] in dieser Indikation hingewiesen.



Das Ausmaß des Off-Label-Gebrauchs von Neuroleptika ist groß. Der Olanzapin (ZYPREXA®)-Hersteller Eli Lilly muss 1,4 Mrd. US-Dollar zahlen, damit US-amerikanische Gerichtsverfahren wegen illegaler Propagierung des Off-Label-Gebrauchs eingestellt werden (6).

Extrapyramidale Nebenwirkungen

Eine Beurteilung des Risikos für das Auftreten extrapyramidaler Nebenwirkungen war durch die geringere Evidenzbasis für den Vergleich mit niedrig- bis mittelpotenten Neuroleptika limitiert (3). In 95 von 150 eingeschlossenen Studien wurde Haloperidol als Vergleichssubstanz verwendet, welches gerade in den eingesetzten hohen Dosen besonders oft unerwünschte und in allen Vergleichen signifikant häufiger extrapyramidale Nebenwirkungen hat. Die Autoren eines Editorials (4) sehen hier eine Verzerrungsmöglichkeit zugunsten der Atypika. Gegenüber weniger potenten Neuroleptika fanden sich dagegen nur für die drei Atypika Clozapin, Olanzapin, Risperidon (jeweils breite Konfidenzintervalle) Unterschiede, wobei nur für Clozapin die Daten durch die Autoren der Studie als ausreichend robust eingeschätzt wurden (3).

Gewichtszunahme

Besonders bei der Behandlung mit Olanzapin und Clozapin müssen Patienten mit einer starken Gewichtszunahme und den damit verbundenen Folgeerkrankungen rechnen (2, 14). Unter Olanzapin kann diese exzessive Ausmaße von 30 kg und mehr erreichen (1) und sich somit ungünstig auf die Compliance und den Stoffwechsel (z. B. Diabetes mellitus) auswirken. In der CATIE-Studie (16) war insbesondere die Gewichtszunahme bei Olanzapin häufiger als bei anderen Substanzen Anlass, die Medikation abzusetzen (1, 15).

Blutbildveränderungen

Clozapin als Prototyp der atypischen Neuroleptika kann unabhängig von der Dosierung zu Blutzellschäden bis hin zur lebensbedrohlichen Agranulozytose führen (17). Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft weist auf die Notwendigkeit der Blutbildüberwachung entsprechend der Fachinformationen hin. Sowohl die Indikation als auch die Vorschriften zur kontrollierten Anwendung unter Blutbildüberwachung sind detailliert geregelt (18, 19). Bei dem strukturell verwandten Olanzapin werden ebenso hämatologische Nebenwirkungen wie z. B. Leukozytopenien und Granulozytopenien beobachtet (18).

Literaturangaben

Antidepressiva

1. U. Schwabe, D. Paffrath: Arzneiverordnungsreport 2008, S. 777ff
2. Arzneiverordnung in der Praxis, Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft „Depression“, 2. Auflage 2006
3. Der Arzneimittelbrief 2005, 39, S. 9
4. arznei-telegramm 2004, 35, S. 34
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Stellenwert von Antidepressiva in der Depressionsbehandlung; Stellungnahme der Arbeitsgruppe „Arzneimitteltherapie in der Psychiatrie“ vom 17.04.2008 (www.akdae.de)
6. Wirkstoff Aktuell: Duloxetin (Cymbalta®), Ausgabe 03/2009; EINE INFORMATION DER KBV IM RAHMEN DES § 73 (8) SGB V IN ZUSAMMENARBEIT MIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT
7. Wirkstoff Aktuell: Venlafaxin (Trevilor® Tabletten 37,5mg; Trevilor® ret), Ausgabe 03/2009; EINE INFORMATION DER KBV IM RAHMEN DES § 73 (8) SGB V IN ZUSAMMENARBEIT MIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT
8. Arzneimittelkursbuch 2007/08
9. arznei-telegramm: Duloxetin jetzt auch als Antidepressivum: Cymbalta; Jg. 35, Nr. 5, 2005, S. 47
10. arznei-telegramm: Venlafaxin (Trevilor) - anderen Antidepressiva überlegen?; Jg. 36, Nr. 12, 2005, S. 111
11. NICE: Depression: Management of depression in primary and secondary care, National Clinical Practice Guideline Number 23, 2004 (Amendments concerning Venlafaxine April 2007)
12. Fachinformation Cymbalta®, Stand Juli 2008
13. Arzneitelegramm: Bupropion (Elontril) bei Depression; Jg. 38, Nr. 5, 2007, S. 45
14. T. Bschor, M Adli: Therapie depressiver Erkrankungen; Dt. Ärzteblatt Jg. 105, 2008, S. 782 - 792
15. B.N Gaynes et al.: The STAR*D study: Treating depression in the real world; ClevClinicJMedicine 75, 2008, S. 57 - 66
16. Gerald Gartlehner et al.: Comparative Benefits and Harms of Second-Generation Antidepressants: Background Paper for the American College of Physicians Clinical Guidelines; Ann Intern Med. 2008;149:734-750.
17. Neue Arzneimittel, Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Thymanax® und Valdoxan® (Agomelatin), 16.04.2009
18. arznei-telegramm: Agomelatin (Valdoxan) bei Depression; Jg. 40, Nr. 5, 2009, S. 43-45
19. http://www.bfarm.de/cIn_012/nn_1160684/SharedDocs/Publicationen/DE/Pharmakovigilanz/stufenplverf/antidepress__formulare/antidepressiva__bescheid,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/antidepressiva__bescheid.pdf

Neuroleptika

1. Arzneiverordnungsreport (Hrsg. U. Schwabe, D. Paffrath): 2008, S.794-802
2. Arzneiverordnungen (Hrsg. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft): Kapitel 16.3.2 Atypische Neuroleptika: 21. Auflage 2005
3. Leucht et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrénie: a meta-analysis, Lancet 2009, 373, 31-41
4. Tyrer, P., Kendall, T. The spurious advance of antipsychotic drug therapy, Lancet, 2009: 373, 4-5
5. Ray W.A. et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death, N. Engl. J. Med. 2009, 360,225-35
6. arznei-telegramm 2009, 40, S. 22-23
7. arznei-telegramm 2005, 36, S. 51-52
8. FDA Public Health Advisory 11.04.2005: Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbance
9. arznei-telegramm 2008, 39, S. 80
10. FDA alert 16.06.2008: Information for Healthcar Professionals, Antipsychotics FDA News 16.06.2008: FDA Requests Boxed Warnings on Older Class of Antipsychotic Drugs
11. S. Schneeweiss, J. Avorn: Antipsychotics Agents and Sudden Cardiac Death - How should we manage the Risk? NEJM 360 (2009), S. 294-296
12. KBV, Wirkstoff aktuell: Quetiapin (05/2006)
13. Arzneiverordnung in der Praxis (Hrsg. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft): Band 36, Ausgabe3, Mai 2009
14. Arzneiverordnung in der Praxis (Hrsg. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft): Band 35, Ausgabe 6, November 2008
15. Lieberman JA et al.: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrénie. N Engl J Med 2005; 353:1209-1223
16. Arzneiverordnung in der Praxis (Hrsg. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft): Band 33, Ausgabe 3, Juli 2006
17. Richtlinien zur kontrollierten Anwendung von Clozapin-neuraxpharm® (06/2007)
18. AMR, Therapiehinweis „Atypische Neuroleptika“, Deutsches Ärzteblatt 96, Heft 39, 1.Oktober 1999 (71) A-2459
19. Fachinformationen z. B. Clozapin-neuraxpharm® (03/2006)