



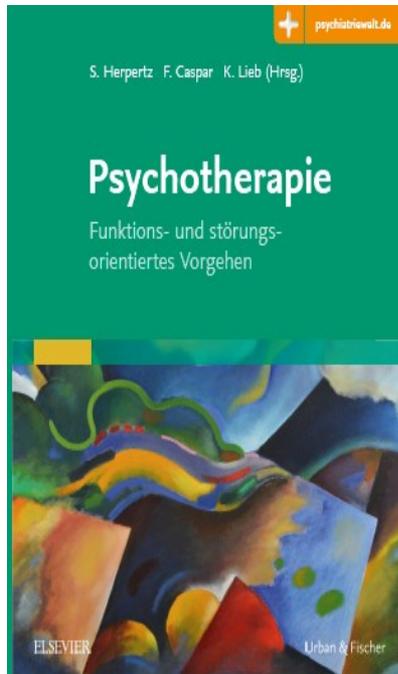
UNIVERSITÄTS**medizin.**

MAINZ

Fake news in der Psychopharmakotherapie

Klaus Lieb

**Universitätsmedizin Mainz
Deutsches Resilienz Zentrum
Mainz**



1. Auflage, 2016



1. Auflage, 2018

Folien ab morgen auf :

www.unimedizin-mainz.de/psychiatrie
unter Klinische Partner/Veranstaltungen

Fake news

- Wikipedia:
 - „Manipulativ verbreitete, vorgetäuschte Nachrichten, die sich überwiegend im Internet, insbesondere in sozialen Netzwerken und anderen sozialen Medien zum Teil viral verbreiten“
- Rechtschreibduden:
 - „Umgangssprachlich für in den Medien und im Internet, besonders in den Social Media, in manipulativer Absicht verbreitete Falschmeldungen“

Fake news

- Wikipedia:
 - „**Manipulativ** verbreitete, **vorgetäuschte** Nachrichten, die sich überwiegend im Internet, insbesondere in sozialen Netzwerken und anderen sozialen Medien zum Teil viral verbreiten“
- Rechtschreibduden:
 - „Umgangssprachlich für in den Medien und im Internet, besonders in den Social Media, in manipulativer Absicht verbreitete **Falschmeldungen**“

Bluttest zur Identifikation von Brustkrebs



INFOS ZU BILDPLUS



WETTER



EPAPER



KONTAKT



ZEITUNGSABO



BILD SHOP



LOGIN



[BILDplus](#) [NEWS](#) [POLITIK](#) [GELD](#) [UNTERHALTUNG](#) [SPORT](#) [BUNDESLIGA](#) [LIFESTYLE](#) [RATGEBER](#) [REISE](#) [AUTO](#) [DIGITAL](#) [SPIELE](#) [REGIO](#) [VIDEO](#) [Q](#)

09.04.2019 - 10:56 UHR [HOME](#) [RATGEBER](#) [GESUNDHEIT](#) [BLUT-TEST GEGEN BRUSTKREBS: FINDET DER TEST AUCH ANDERE KREBSARTEN?](#)

FINDET DER TEST AUCH ANDERE KREBSARTEN?

„Wir halten den Schlüssel in der Hand!“



Valdoxan® „neues Wirkprinzip“

Schnell aus der Depression.

**Das erste melatonerge
Antidepressivum**

- Schneller Wirkeintritt^{2,5,7}
- Effektive und anhaltende Wirkung^{3,4,6}
- Verbesserung der Tagesbefindlichkeit⁵
- Gute Verträglichkeit^{1,6}



Cymbalta® „duales Wirkprinzip = neu und vorteilhaft“

Anxiolytikum
bei generalisierter Angststörung¹

Analgetikum
schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie¹

Antidepressivum
bei depressiven Erkrankungen¹

**Cymbalta® – Die Vorteile
von dualer Wirksamkeit nutzen**

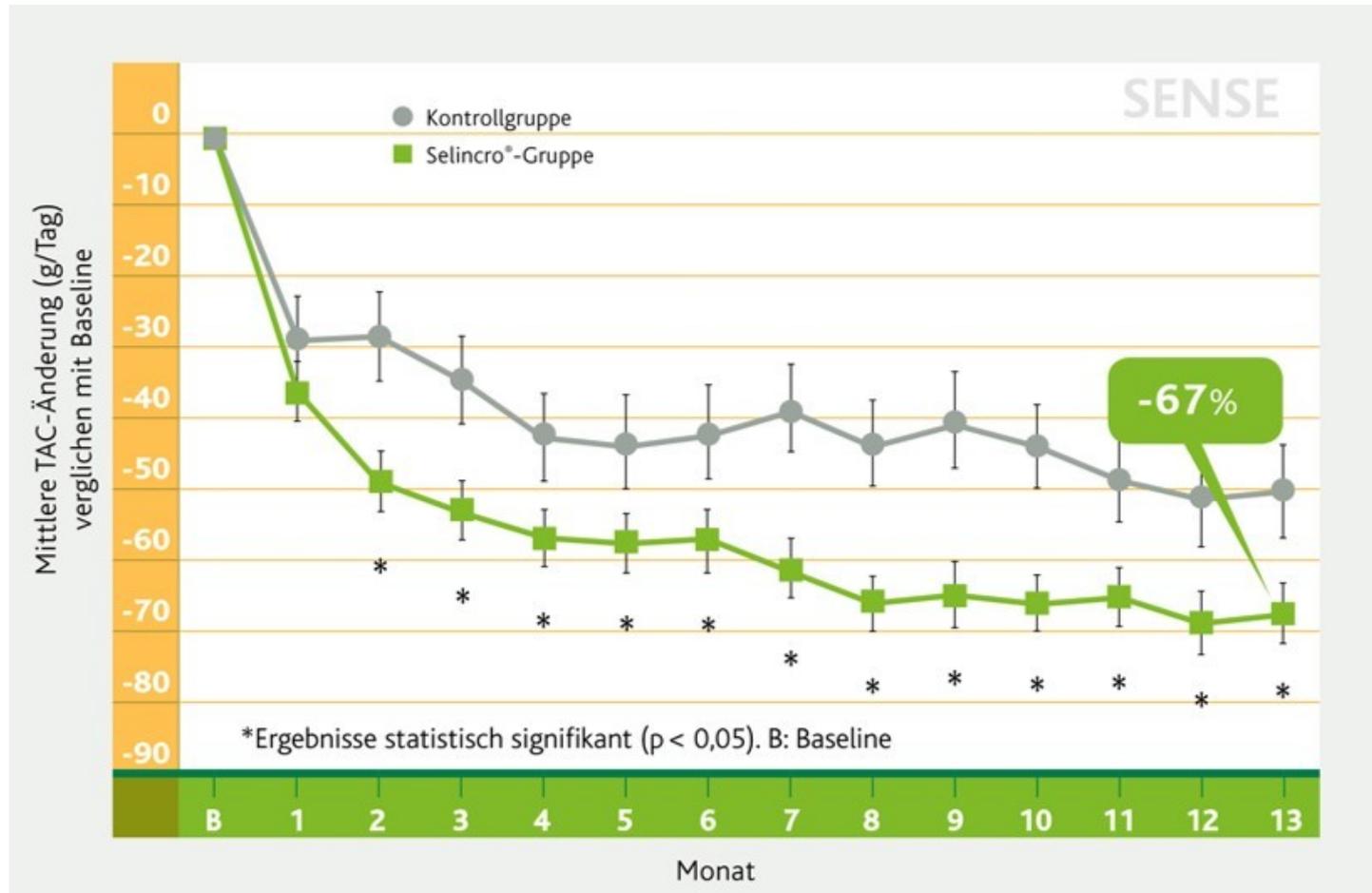
Selincro®-Werbung

Von 47,5 Flaschen pro Monat

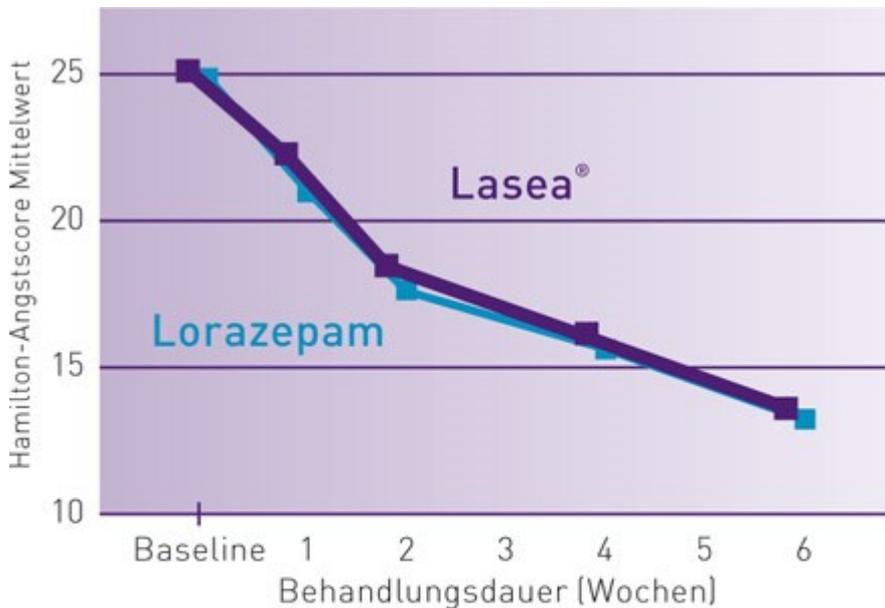


24  weniger im Monat

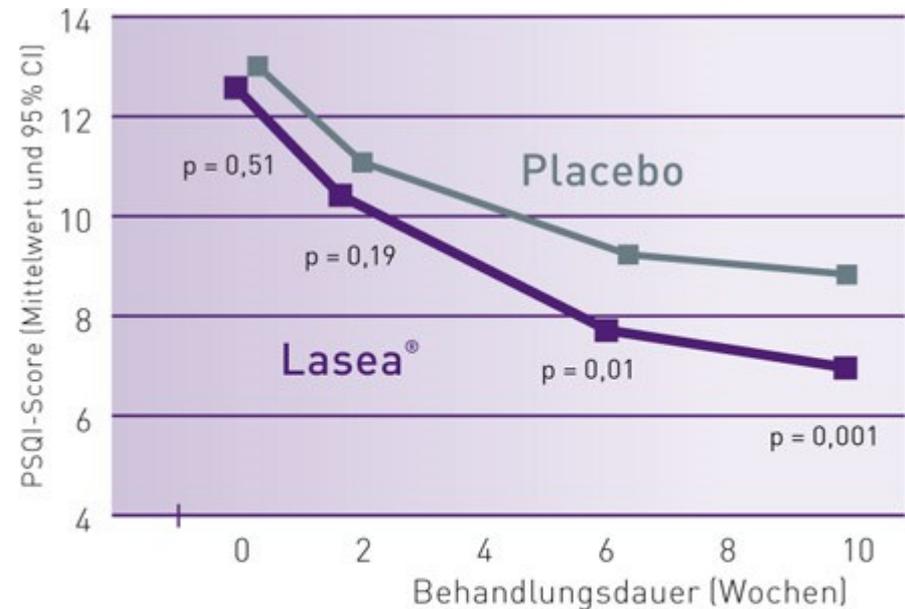
Selincro® - „stark wirksam bei der Behandlung der Alkoholabhängigkeit“



Lasea® - „Besser als Placebo und gleich gut wie Lorazepam“



- Silexan® (n = 40), 1 x 80 mg
- Lorazepam (n = 37), 1 x 0,5 mg



- Silexan® (n = 104), 1 x 80 mg
- Placebo (n = 108)

Fehlinterpretationen durch enge Industrie-Beziehungen

- Wissenschaftler mit engen Industriebeziehungen betonen eher die Vorzüge als die Risiken des Antidiabetikums Rosiglitazone (Wang et al, 2010)

BMJ

RESEARCH

Association between industry affiliation and position on cardiovascular risk with rosiglitazone: cross sectional systematic review

Amy T Wang, resident in internal medicine,^{1,2} Christopher P McCoy, chief resident in internal medicine,¹ Mohammad Hassan Murad, assistant professor of medicine,^{1,2,3} Victor M Montori, professor of medicine^{1,2,4}

- Wissenschaftler mit engen Industriebeziehungen betonen die Vorzüge des Neuraminidase-Hemmers Tamiflu® (Dunn et al, 2014)

Financial Conflicts of Interest and Conclusions About Neuraminidase Inhibitors for Influenza

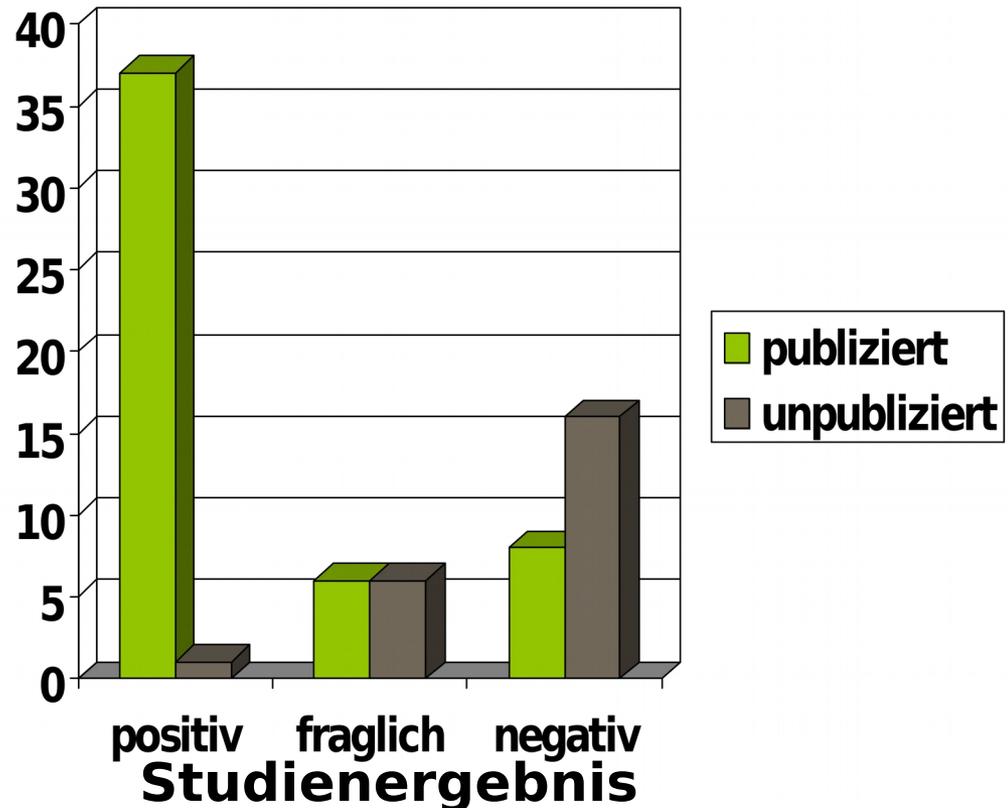
An Analysis of Systematic Reviews

Adam G. Dunn, PhD; Diana Arachi, MPH, MA; Joel Hudgins, MD; Guy Tsafnat, PhD; Enrico Coiera, MBBS, PhD; and Florence T. Bourgeois, MD, MPH

Von Manipulation bis „bias“

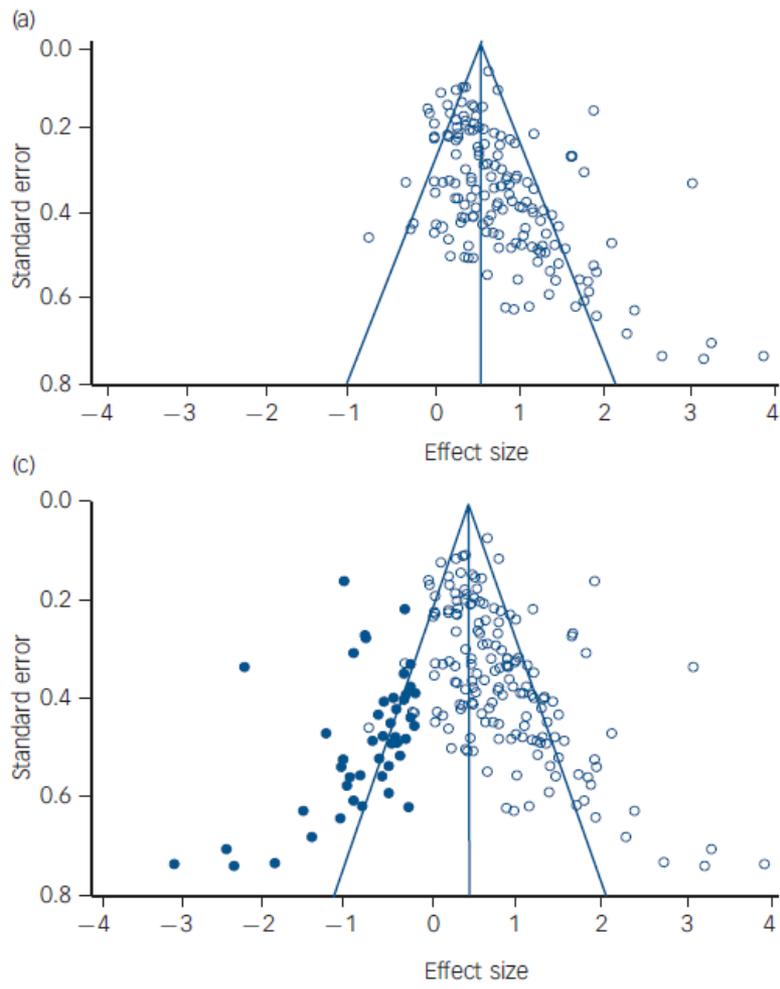
- Bewusste Manipulation von Daten/Informationen:
 - Daten-Manipulation oder Erfinden von Daten („fake science“)
- Interessengeleitete *bewusste* Fehlinformationen:
 - Werbung zu Medikamenten oder anderen Interventionen
 - „Spin“ in der Bewertung der Effektivität von Interventionen
 - Weglassen von Informationen („publication bias“)

Publication Bias: Selektive Publikation positiver Studien führt zu Überschätzung der Effekte



- Änderung der Effektstärken der Medikamente bei Einschluss auch der unpublizierten Studien um 32% (11-69%)

Publication Bias: Psychotherapie-Studien KVT bei Depression



- Effektstärke von 0,67 gegen Placebo
- Effektstärke bei Berücksichtigung des Publication Bias nur noch 0,42 (● = importierte Studien)

Verschweigen relevanter Nebenwirkungen

Nachgewiesen für z.B. folgende Psychopharmaka:

- Suizide von Kindern unter Paroxetin-Therapie
- Gewichtszunahme unter Olanzapin
- Metabolische Risiken von Quetiapin

Von Manipulation bis „bias“

- Bewusste Manipulation von Daten/Informationen:
 - Daten-Manipulation oder Erfinden von Daten („fake science“)
- Interessengeleitete *bewusste* Fehlinformationen:
 - Werbung zu Medikamenten oder anderen Interventionen
 - „Spin“ in der Bewertung der Effektivität von Interventionen
 - Weglassen von Informationen („publication bias“)
- (Interessengeleitete) *unbewusste* Fehlinformationen („Bias“):
 - (Pharma-)gesponserte Fortbildungen
 - Fortbildungen zu Themen aus dem eigenen Spezialwissen, mit denen eine hohe Identifikation besteht

Komplexe Interaktionen

- (Medien-unterstützte) Hohe Erwartungen der Öffentlichkeit an neue und wirksame und Patienten-orientierte Therapien
- Ehrgeizige Forscher als Treiber für Innovationen
- Medikamentenentwicklung nur in Zusammenarbeit mit gewinnorientierten Unternehmen möglich
- Rolle der Ärzte/Psychotherapeuten als Therapeuten und Unternehmer
- Unkenntnis/Nicht-Einhalten der Regeln der besten wissenschaftlichen Praxis

Zur Person

- Seit 2007 Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie an der Universitätsmedizin Mainz und seit 2018 wiss. Geschäftsführer des Deutschen Resilienz Zentrums Mainz
- Seit 2007 keinerlei persönliche Annahme von Honoraren oder anderen Zuwendungen der Industrie, aber wissenschaftliche Kooperation in klinischen Studien
- Verhaltenstherapeut, Ausbildung in KVT und Schematherapie
- Seit 2011 Leiter der AG „Interessenkonflikte“ und seit 2014 Leiter des Fachausschusses „Transparenz und Unabhängigkeit“ bei der Arzneimittelkommission der dt. Ärzteschaft (AkdÄ)/Bundesärztekammer.

Risiko „Bias“ bei Fortbildungen

VIEWPOINT

What Is the Enemy in CME, Conflicts of Interest or Bias?

Bernard Lo, MD
The Greenwall
Foundation, New York,
New York.

Chelsea Ott, BA
The Greenwall
Foundation, New York,
New York.



Author Reading at
jama.com

Continuing medical education (CME) is required for physician relicensing, recertification, and recertification, and physicians often depend on CME to learn about new tests and therapies. In 2011, 75% of accredited CME providers received support from commercial entities.¹ Such commercial support for CME raises concerns about conflicts of interest (COIs) and bias. Conflicts of interest are situations that present an unacceptable risk of undue influence or bias. They are not tantamount to unethical, unprofessional, or illegal behavior.

To date, CME oversight has focused more on disclosing and managing COIs, particularly financial rela-

Bias is presenting information, drawing conclusions, or making recommendations that are not scientifically valid or not supported by the weight of rigorous evidence. However, many COIs do not result in bias. Conversely, bias may result from factors other than financial relationships with industry, including intellectual commitment to a therapeutic approach, limited expertise about the topic, methodological shortcomings, and poor judgment. Conflicts of interest resemble a screening test for bias, with imperfect sensitivity and specificity.

Current Approaches to COIs in CME

Definition von „Bias“:

Die Präsentation von Informationen, das Ziehen von Schlüssen oder das Aussprechen von Empfehlungen, die wissenschaftlich nicht valide sind oder nicht durch hinreichende Beweise gestützt werden.

Interessenkonflikte und “bias”

- Finanzielle Interessenkonflikte/Nähe zur Industrie führen nicht immer zu „bias“, sie erhöhen aber graduell das Risiko dafür

- „Bias“ durch andere Ursachen kann ebenso schädlich sein:
 - Vertretung eines bestimmten therapeutischen Ansatzes („allegiance“)
 - Begrenztes Fachwissen über ein Thema
 - Methodische Mängel
 - Fehler bei der Beurteilung von Sachverhalten

Kriterien für Fortbildungen mit reduziertem „bias“-Risiko

1. Unabhängige Finanzierung von Fortbildungsveranstaltungen
2. Unabhängige *und* qualifizierte Referenten
3. Einordnung der präsentierten Inhalte durch Darstellung von wirksamen medikamentösen und nicht-medikamentösen Alternativen
4. Einbezug von kritischen Reviews/Metaanalysen in die Darstellung der Inhalte
5. Kritische Reflexion der Grenzen der Aussagen (z.B. durch Hinweis auf methodische Schwächen der Studien)

Beispiele

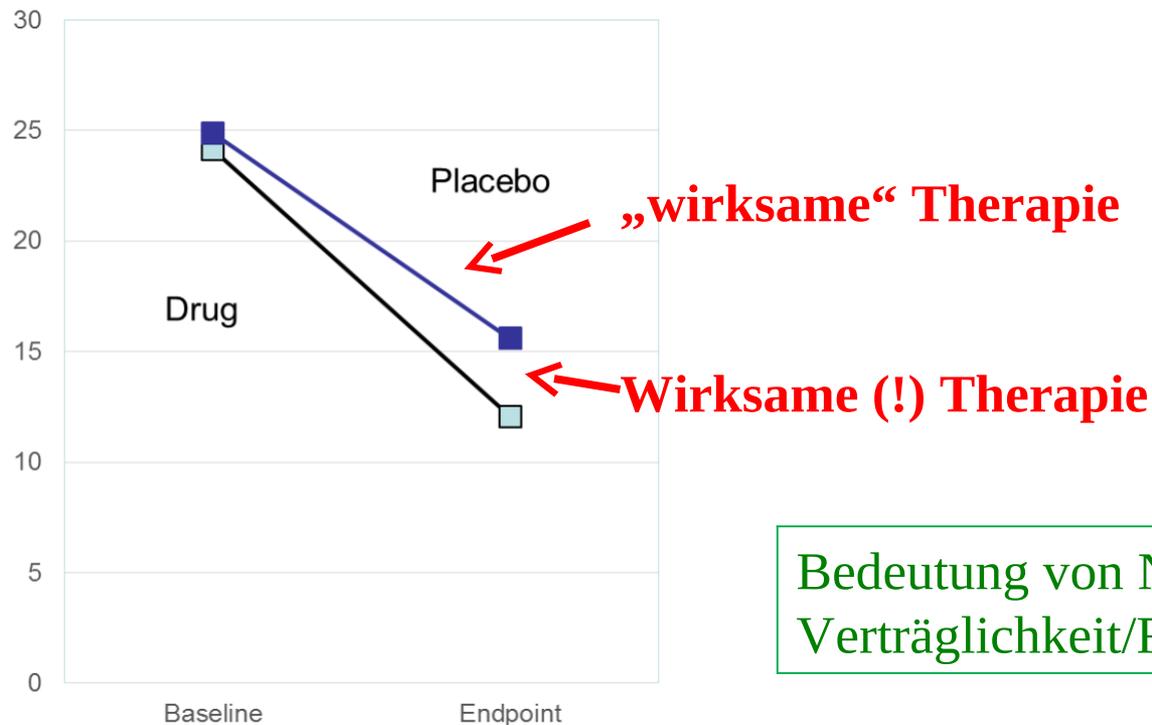
- Psychotherapie und Medikamente bei Angststörungen
- Valdoxan® im Vergleich zu anderen Antidepressiva
- Methodische Aspekte bei Medikamenten- und Psychotherapiestudien (Bsp. Depression)

Statistischer Hintergrund

p-Wert vs. Effektstärke

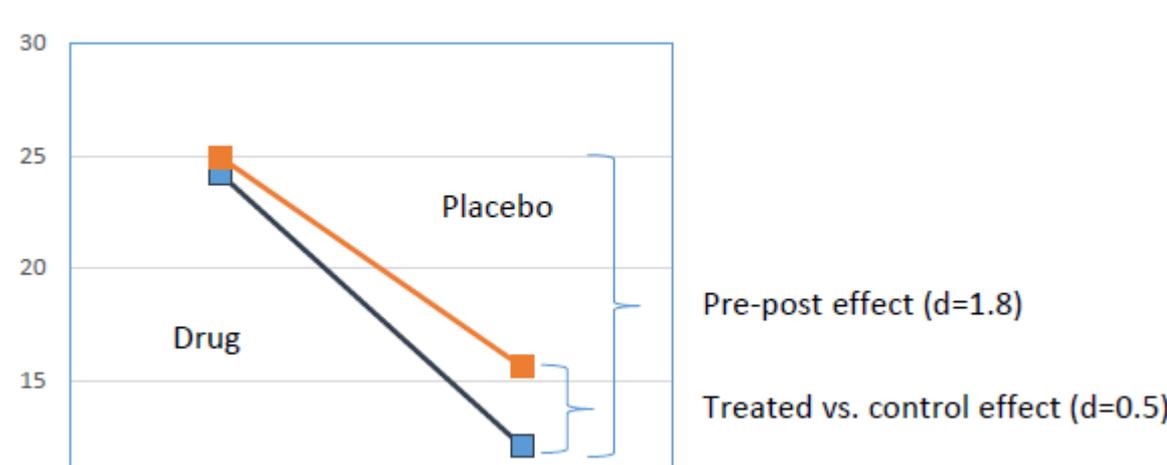
- p-Wert: Aussage über die **Wahrscheinlichkeit eines Unterschiedes**, zwischen zwei Interventionen an Hand des Signifikanzniveaus ($p < 0,05$). Keine Aussage über die Größe und Relevanz des Effekts.
- 96% der Abstracts und Publikationen zeigen mindestens ein „statistisch signifikantes“ Resultat (Chavallarias et al., JAMA 2016) – nur ein Bruchteil ist reproduzierbar und relevant!
- Effektstärke: Aussage über die **Größe des Effektunterschiedes** zwischen zwei Interventionen

Randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studien zur Abschätzung kausaler Effekte von Therapien



Behandlungs-Effektstärke als entscheidendes Maß

- SMD = Standardized Mean Difference = Behandlungseffekt = Vergleich der Effektivität der Intervention mit der Kontrollbedingung zum Post-Zeitpunkt unter Beachtung der Varianz
- ES = Cohen`s d
- Nicht zu verwechseln mit den pre-post-Effektstärken!

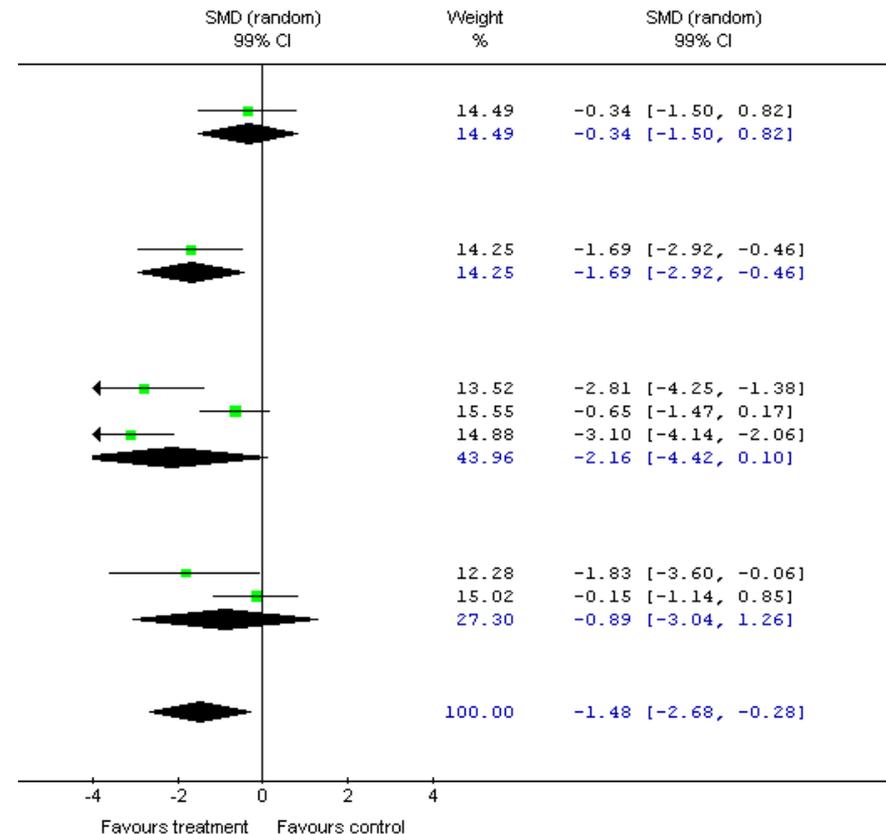


Effektstärke von ≥ 0.5 als klinisch bedeutsamer Effekt

- Effektstärken:
 - 0.2: klein
 - 0.5: mittel
 - 0.8: groß

- Je kleiner das Konfidenzintervall der Effektstärke, um so sicherer ist die Schätzung der echten Effektstärke

- Wenn die Konfidenzintervalle die 0-Linie kreuzen, ist der Effekt nicht signifikant



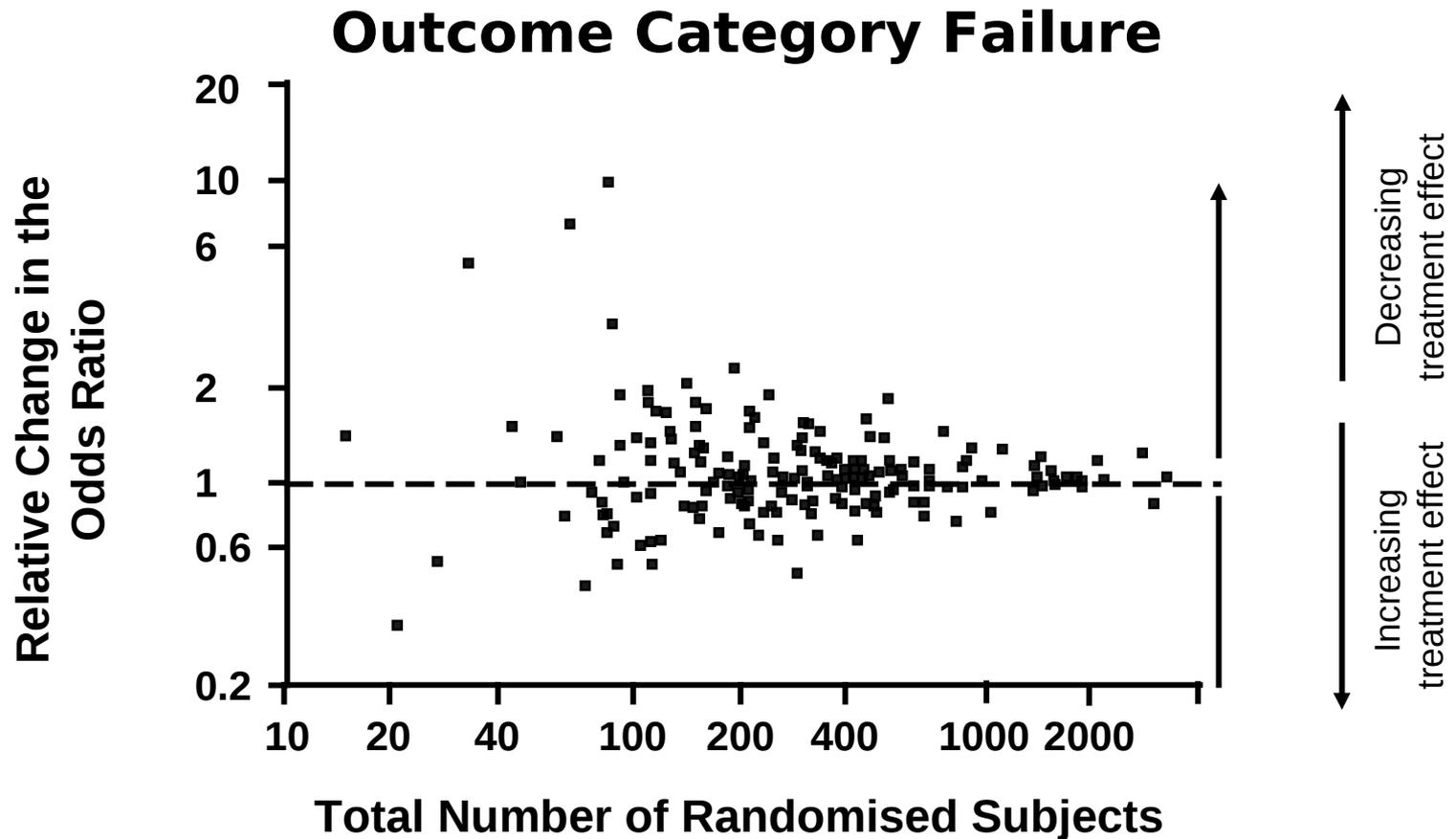
Number needed to treat (NNT)

- Die Anzahl von Patienten, die man behandeln muss, dass einer mehr als unter Placebo das gewünschte Ergebnis zeigt
- Effektstärken und NNT:
 - $ES = 0.2$ $NNT = 8.93$
 - $ES = 0.5$ $NNT = 3.62$
 - $ES = 0.8$ $NNT = 2.34$

Number needed to treat

- Beispiele aus der Psychiatrie (gegen Placebo wenn nicht anders angegeben):
 - Antipsychotika (Schizophrenie - Response): 7
 - Antipsychotika (Schizophrenie - Relapse Prävention): 3
 - SSRI (Depression – Response): 7
 - SSRI (Depression - Relapse Prävention): 5
 - KVT (Depression - Remission; vs. Medikamente): 34
 - Acamprosat (Alkohol – Rückfall): 10
 - Naltrexon (Alkohol – Rückfall): 50 (zu schwerem Trinken 10)
- Gerade weil die Therapieeffekte meist klein sind, brauchen wir faire und unbeeinflusste Tests!!

Resultate in Psychopharmako-Metaanalysen werden erst ab 1000 – 2000 randomisierten Patienten stabil

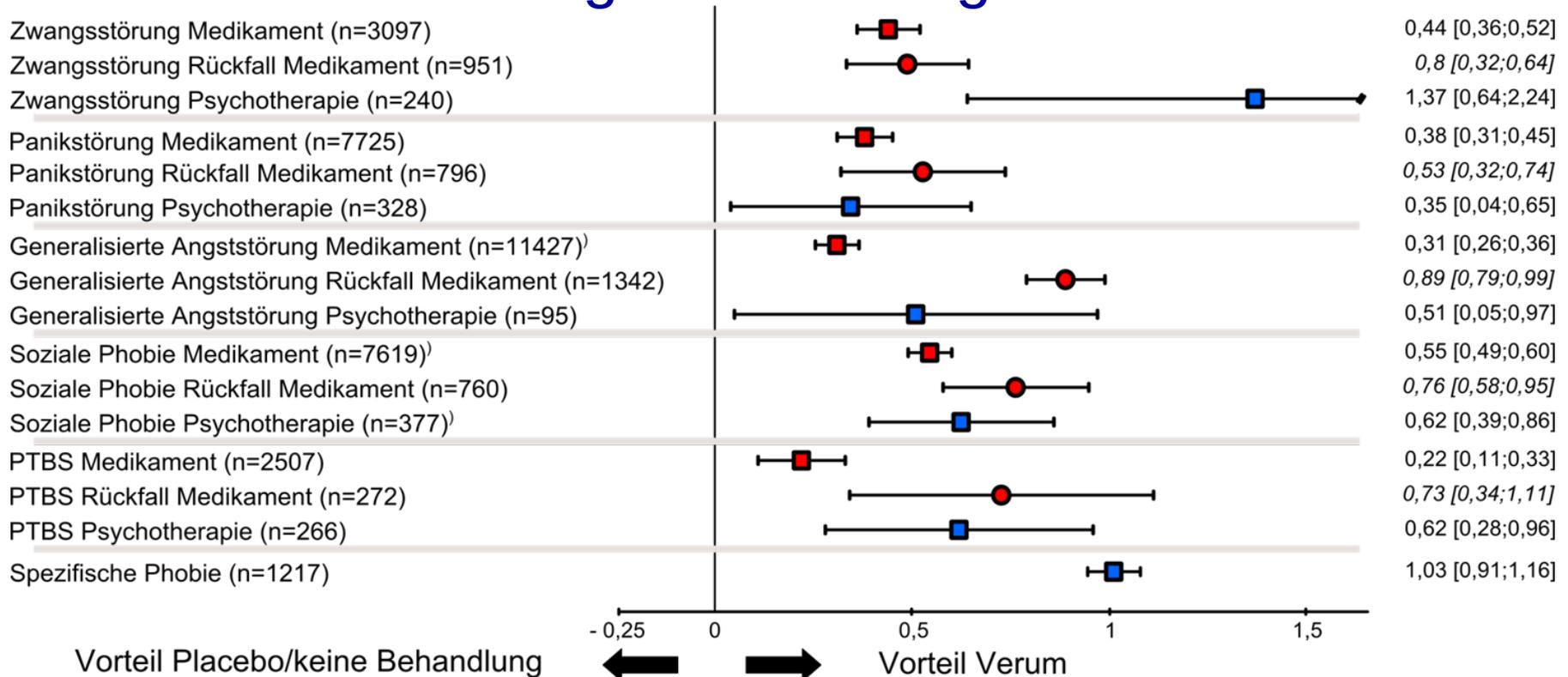


Beispiele

- Psychotherapie und Medikamente bei Angststörungen
- Valdoxan® im Vergleich zu anderen Antidepressiva
- Methodische Aspekte bei Medikamenten- und Psychotherapiestudien (Bsp. Depression)

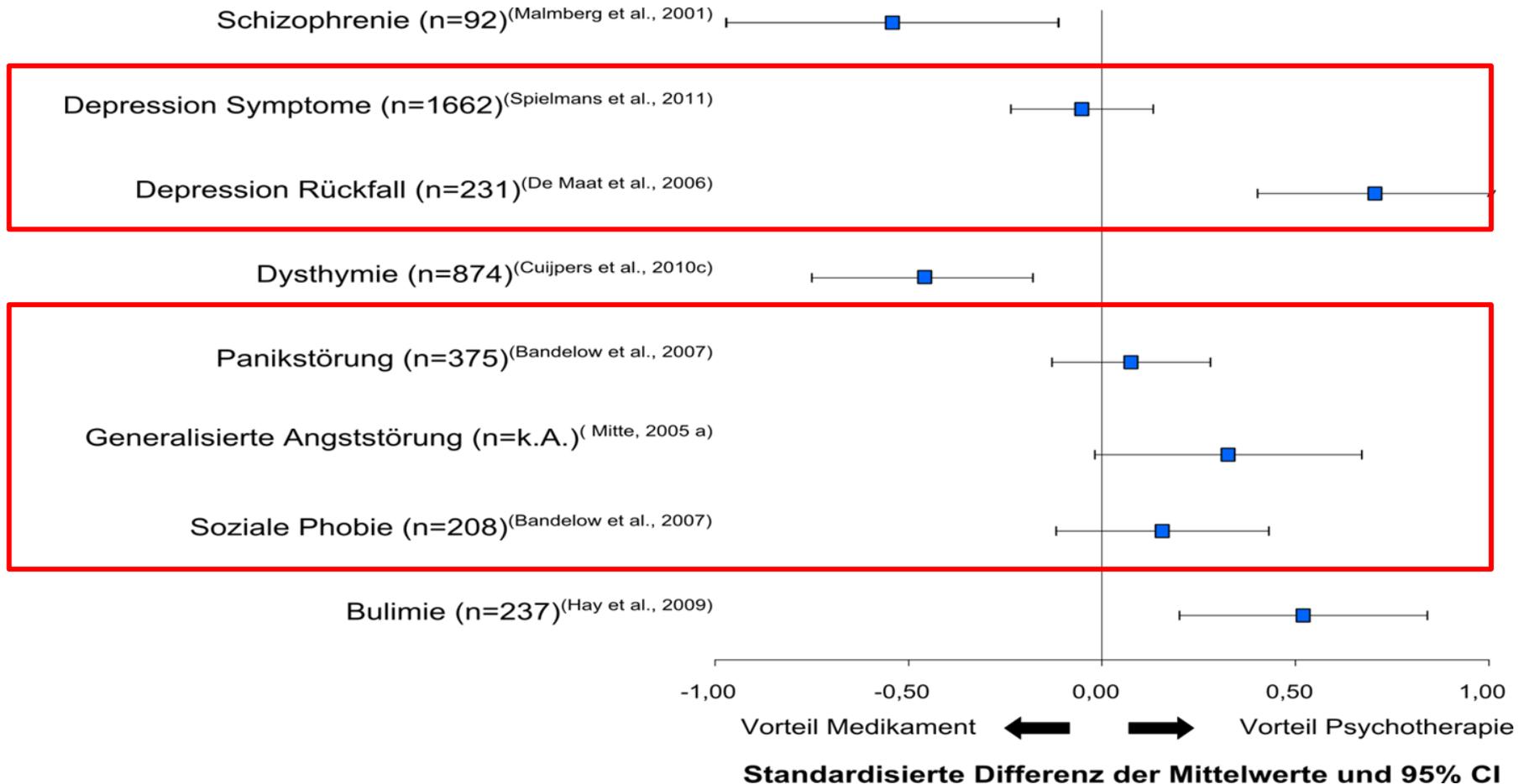
Psychotherapie oder Pharmakotherapie gegen Placebo II

Angsterkrankungen

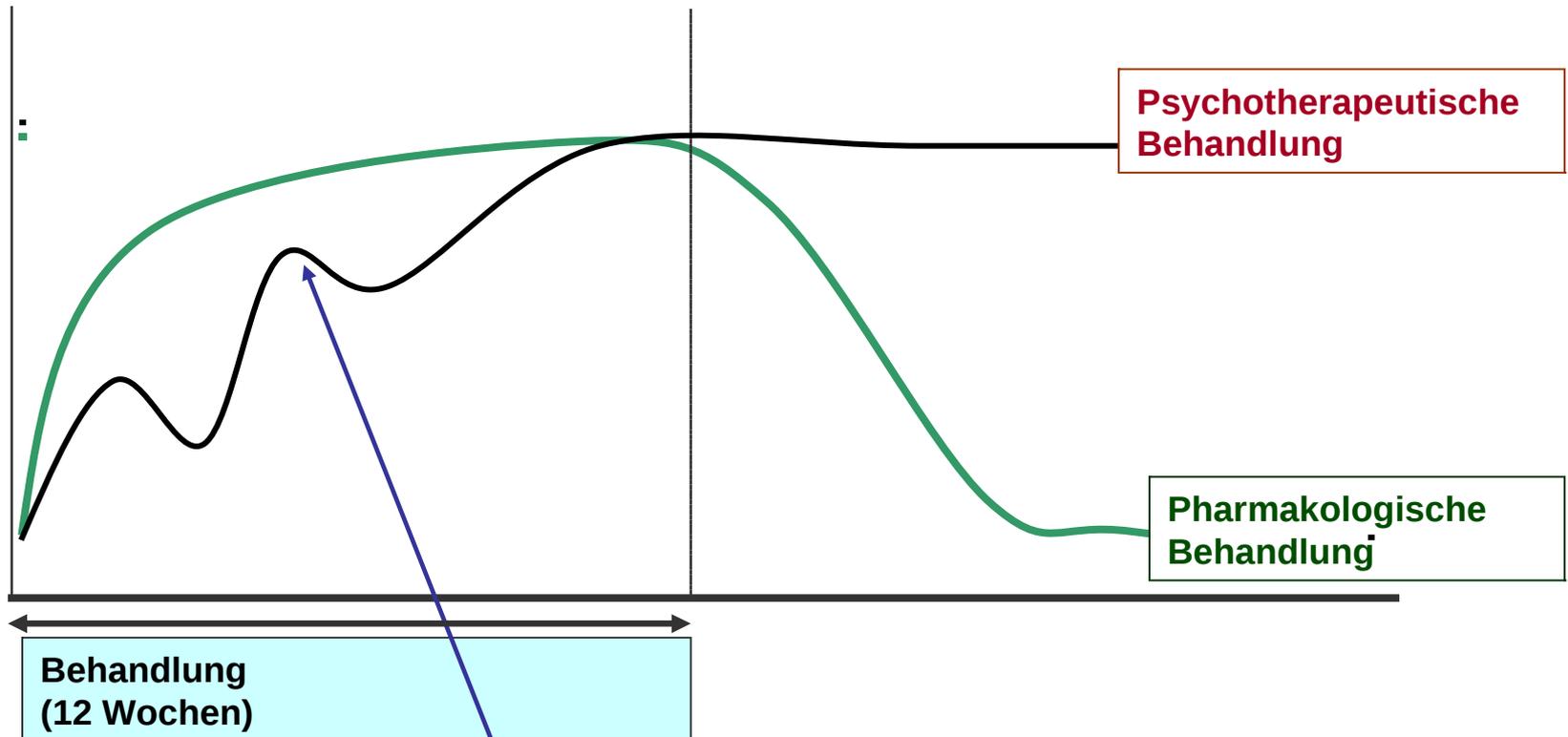


Standardisierte Differenz der Mittelwerte und 95% CI

Direktvergleich Psychotherapie vs. Pharmakotherapie



Vor- und Nachteile der Psychotherapie



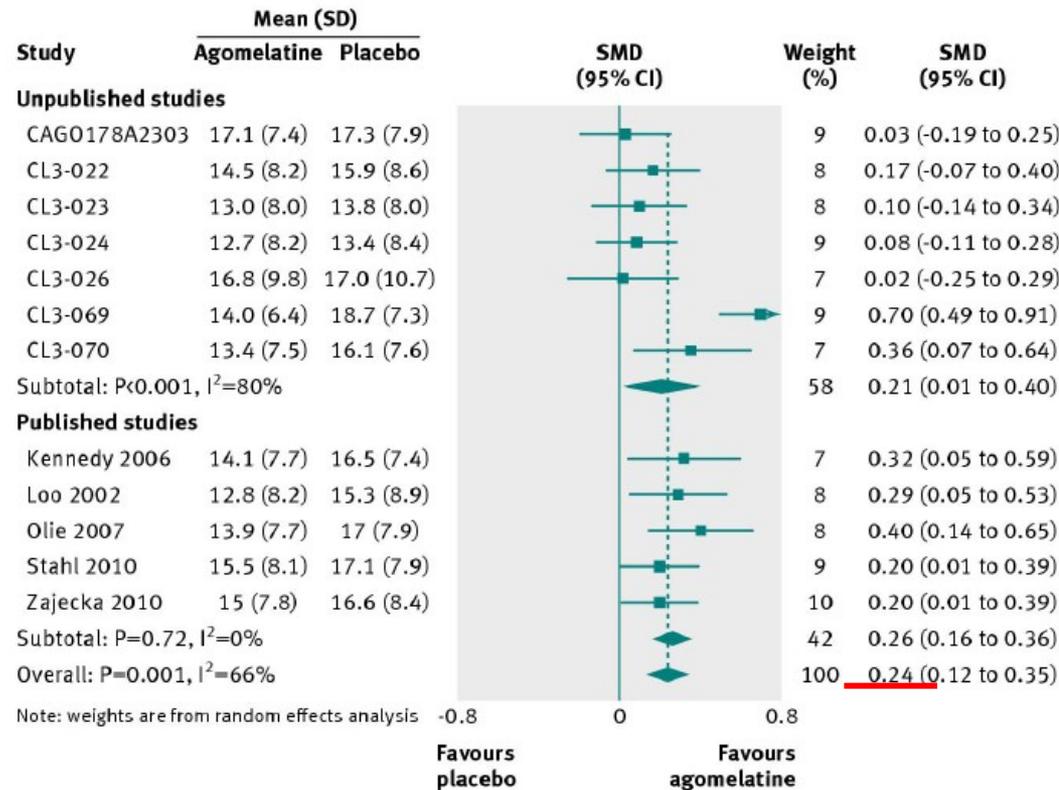
Sudden gains (Hardy et al., 2005)
Predictive early response (Hautzinger et al., 1996)

Postulierter Wirkmechanismus von Agomelatin



Antagonist	Agonist
5-HT _{2c}	Melatonin Rezeptoren
	MT ₁
	IC ₅₀ 1,3x10 ⁻¹⁰ M
	MT ₂
	IC ₅₀ 4,7x10 ⁻¹⁰ M
IC ₅₀ 2,7x10 ⁻⁷ M	5-HT _{2c}

Metaanalyse zur Wirksamkeit von Agomelatin



Effektstärke von 0,24 gegen Placebo signifikant, aber nicht klinisch relevant

Effektstärken und Ranglisten der 14 wichtigsten Antidepressiva

Antidepressivum	Remissionsrate*	Verträglichkeit**	Effektstärke***
 Amitriptylin	1	13	0,48
Duloxetin	2	11	0,37
Venlafaxin	3	12	0,33
Clomipramin	4	14	0,33
Paroxetin	5	8	0,32
Bupropion	6	10	0,25
Mirtazapin	7	9	0,37
Escitalopram	8	4	0,29
Milnacipran	9	3	0,30
Sertralin	10	7	0,27
Vortioxetin	11	2	0,28
Fluoxetin	12	5	0,23
 Agomelatin	13	1	0,26
Citalopram	14	6	0,24

Fußnote zur Tabelle: *Rangliste 1 bedeutet, dass mit diesem Medikament die höchsten Remissionsraten erzielt werden können; **Rangliste 1 bedeutet, dass dieses Medikament die wenigsten Therapieabbrecher wegen Nebenwirkungen hat; ***Effektstärken gegen Placebo (s. Kap. 1.5.1).

Stufenschema nach Wirksamkeit und Verträglichkeit

- 1. Stufe:
 - SSRIs - Escitalopram, Sertralin
 - ggf. mit Benzodiazepin/niederpotentem Antipsychotikum

- 2. Stufe:
 - Hochdosiert Venlafaxin (mind. 225, stationär bis 375 mg),
 - Nicht Duloxetin, evtl. Milnacipran bei Interaktionen
 - Alternativ: SSRI-Augmentierung mit Mirtazapin

- 3. Stufe
 - Lithium
 - ggf. vorher Umstellung auf trizyklisches Antidepressivum (Amitriptylin)

Methodische Besonderheiten in der Psychotherapie-Forschung

- Viel aufwendiger als Pharmaforschung und weniger finanzielle Unterstützung, sehr vom Engagement der Forscher abhängig
- Ungeeignete (Warteliste) oder schlecht definierte Kontrollgruppen („TAU = Treatment as usual“)
- Keine Verblindung wie bei Placebo-kontrollierten Medikamentenstudien möglich!

Effektstärken von Psychotherapie bei Depression

- KVT: 0,71 (NNT = 3; 159 Studien)
- Verhaltensaktivierung: 0,82 (NNT = 2; 11 Studien)
- Interpersonelle Psychoth.: 0,67 (NNT = 3; 22 Studien)
- Problem-Solving-Th.: 0,48 (NNT = 4; 21 Studien)
- Supportive Therapie: 0,52 (NNT = 4; 17 Studien)
- Psychodynamische Th.: 0,44 (NNT = 4; 8 Studien)
- Mindfulness-based cogn. Th. (MBCT): 0,73 (NNT = 3; 6 Studien)

Die „wahren“ Effekte von kognitiver Verhaltenstherapie bei Depression

- Effektstärke alle Studien: 0.71 (NNT = 3; 159 Studien)
- Bei Ausschluss aller Studien mit Warteliste: 0.54 (NNT = 3; 77 Studien)
- Bei Ausschluss aller Studien mit hohem Bias-Risiko: 0.39 (NNT = 5; 34 Studien)
- Bei Berücksichtigung des Publication Bias: 0.34 (NNT = 5; 38 Studien)

Direktvergleich Psychotherapie vs. Pharmakotherapie

Schizophrenie (n=92)^(Malmberg et al., 2001)

Depression Symptome (n=1662)^(Spielmans et al., 2011)

Depression Rückfall (n=231)^(De Maat et al., 2006)

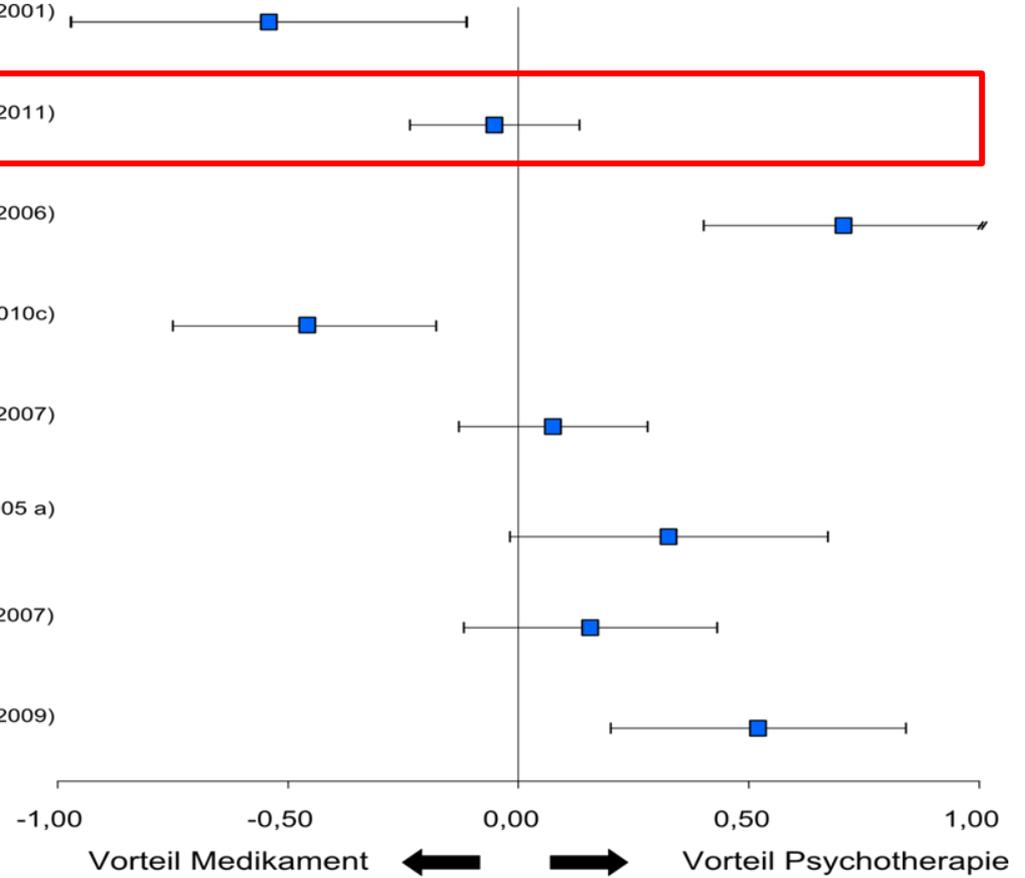
Dysthymie (n=874)^(Cuijpers et al., 2010c)

Panikstörung (n=375)^(Bandelow et al., 2007)

Generalisierte Angststörung (n=k.A.)^(Mitte, 2005 a)

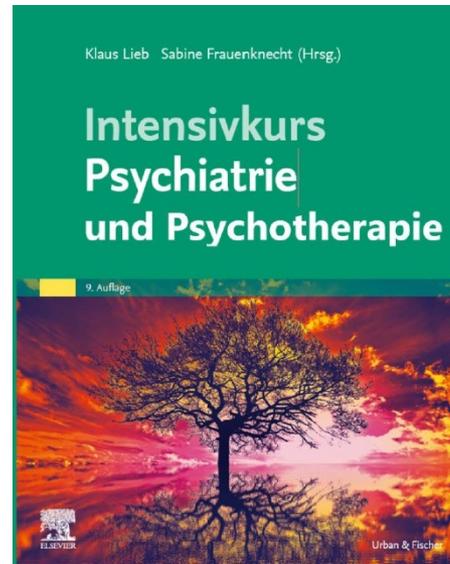
Soziale Phobie (n=208)^(Bandelow et al., 2007)

Bulimie (n=237)^(Hay et al., 2009)



Standardisierte Differenz der Mittelwerte und 95% CI

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit



Akademie für Ärztliche Fortbildung
in Rheinland-Pfalz

**4-tägige
Fortbildungsreihe
Psychopharmako-
und Psychotherapie**

Pharmaindustrie-unabhängig!

Kursleiter:
Univ.-Prof. Dr. Klaus Lieb
Direktor der Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie,
Universitätsmedizin Mainz
&
Vorsitzender des Fachausschusses
Transparenz und Unabhängigkeit der
Arzneimittelkommission der Deutschen
Ärzteschaft bei der Bundesärztekammer

**6. März, 26. Juni, 04. September und
11. Dezember 2019**

pro Kurstag mit 7 Punkten anerkannt
alle 4 Tage mit 28 Punkten anerkannt

Folien ab morgen auf :

www.unimedizin-mainz.de/psychiatrie

unter Klinische Partner/Veranstaltungen

www.arztkolleg.de

