

Affektive Störungen

Ihre Bedeutung in Psychiatrie, Psychotherapie und Gesellschaft



Zusammenfassung des Symposiums vom 6. Dezember 2012

Programm

13.30–13.45

Begrüssung und Einführung

Dr. med. René Bridler M.H.A.
Ärztlicher Direktor, Sanatorium Kilchberg

13.45–14.45

Kritische Gedanken zur psychiatrischen Epidemiologie

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Wulf Rössler, Klinikdirektor
Klinik für Soziale Psychiatrie und Allgemeinpsychiatrie,
Psychiatrische Universitätsklinik Zürich

14.45–15.45

Wirkung und Wirkungseintritt von Antidepressive und Antipsychotika

Prof. Dr. Hans H. Stassen, Zentrum für Neurowissenschaften Zürich,
Universität Zürich

Kaffeepause

16.15–17.45

Workshop 1

Drug-Monitoring und unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Dr. med. Andreas Horvath, Praxis für Psychiatrie und Psychotherapie, Zürich
und Dr. med. René Bridler M.H.A., Ärztlicher Direktor, Sanatorium Kilchberg

Workshop 2

Psychoedukation und interpersonelle und soziale Rhythmustherapie (IPSRT) bei bipolaren Störungen

Dr. med. Christine Poppe, Chefarztin und
Dr. med. Robert Maier, Chefarzt, Sanatorium Kilchberg

Workshop 3

Achtsamkeitsbasierte Rückfallprophylaxe bei Depressionen

Dipl.-Psych. Gunda Wolter-Widmer, Stv. Leitung Psychotherapie PsyA®T
Spital Affoltern und Dr. med. Andreas Brügger, Oberarzt, Sanatorium Kilchberg

Workshop 4

Internistisch-endokrinologische Fälle:

Komplikationen in Diagnostik und Therapie affektiver Störungen

Dr. med. Alice Walder EMBA HSG, Chefarztin, Sanatorium Kilchberg
und Dr. med. Patrik Stephan, Oberarzt, Psychiatrische Klinik Königsfelden

Im Rahmen eines am 6. Dezember 2012 im Sanatorium Kilchberg abgehaltenen Symposiums wurde auf die Bedeutung von affektiven Störungen eingegangen, welche für die Gesellschaft eine erhebliche Belastung darstellen. Dabei wurden die aus einer grossen Zürcher Kohortenstudie gewonnenen Erkenntnisse zur Epidemiologie der Schizophrenie und ihrer subklinischen Formen vorgestellt, während die Wirksamkeit von Antidepressiva aufgrund einer kritischen Beurteilung der statistischen Auswertung von Studienresultaten besprochen wurde.

Dr. med. René Bridler M.H.A., Ärztlicher Direktor am Sanatorium Kilchberg, wies einleitend darauf hin, dass sich im Zusammenhang mit psychischen Erkrankungen die Frage nach der aktuellen Prävalenz und deren Entwicklung in den kommenden Jahren stellt. Gemäss den Resultaten einer umfassenden Auswertung von Daten aus allen Staaten der europäischen Union sowie der Schweiz, Island und Norwegen belief sich die 12-Monats-Prävalenz für eine psychische Störung im Jahr 2010 auf 38.2 Prozent, was einer enormen Anzahl von 164.7 Millionen betroffenen Personen entspricht. Die häufigsten Erkrankungen waren dabei Angststörungen, gefolgt von unipolarer Depression, Insomnie, somatoformen Schmerzstörungen und Alkoholabhängigkeit. Bei näherer Betrachtung dieser Studienergebnisse ergeben sich jedoch keinerlei Hinweise auf eine wesentliche Zunahme der Prävalenz von psychischen Störungen in den vergangenen Jahren, da die deutlich geringere Prävalenz von 27.4 Prozent einer früheren Erhebung für 2004 im Wesentlichen auf die Berücksichtigung von nur 13 anstelle von nunmehr 27 Diagnosen zurückzuführen sein dürfte. Als weiteres Resultat geht aus dieser Studie hervor, dass weniger als ein Drittel der Patienten mit einer psychischen Erkrankung behandelt wurde, wobei die Therapien überdies zumeist zu spät begonnen wurden und nicht den Anforderungen der aktuellen Richtlinien entsprachen.

Eine Erhebung, gemäss welcher weit über ein Drittel der europäischen Bevölkerung von psychischen Störungen betroffen sein soll, wirft jedoch allein schon im Hinblick auf die damit einhergehenden Gesundheitskosten einige kritische Fragen auf. So

wurde der Studie ohne nähere Begründung ein Krankheitskonzept zugrunde gelegt, bei dem auch neurologische Erkrankungen zu den psychischen Störungen gezählt wurden, was zwangsläufig eine zu hohe Prävalenz vorspiegelt. Darüber hinaus muss aber auch das Studienresultat, wonach die Häufigkeit von psychischen Störungen weitgehend kulturunabhängig sein soll, in Anbetracht der vorhandenen kulturellen Heterogenität im grosseuropäischen Raum hinterfragt werden. Gemäss einer Voraussage der Weltgesundheitsorganisation zur globalen Verbreitung von psychischen Störungen werden im Jahr 2030 in Ländern mit hohem Einkommen unipolare Depressionen die Hauptursache für den Verlust an behinderungsbereinigten Lebensjahren sein, während in den Schwellenländern und in den Entwicklungsländern die unipolaren Depressionen nach HIV/AIDS beziehungsweise nach HIV/AIDS und perinatalen Komplikationen an zweiter beziehungsweise dritter Stelle stehen werden.

Eine zweite wichtige Frage im Zusammenhang mit psychischen Erkrankungen betrifft die Wirksamkeit der Antidepressiva, welche auch von den Medien immer wieder aufgegriffen wird. So wurden im Jahr 2008 in einem Zeitungsartikel mit dem Titel «Antidepressiva ohne grosse Wirkung» die Resultate einer Studie dahingehend interpretiert, dass Antidepressiva gegenüber Plazebo nur einen geringen Wirkungsvorteil aufweisen. Im Rahmen der zitierten Metaanalyse von 35 randomisierten kontrollierten Studien mit 5'133 Patienten wurde für die Therapie mit Fluoxetin, Venlafaxin, Nefazodon oder Paroxetin ein mit zunehmendem Schweregrad der Depression grösser werdender Wirksamkeitsvorteil der Antidepressiva gegenüber Plazebo festgestellt, wobei der als klinisch relevant definierte Unterschied von 3 Punkten auf der Hamilton-Depressionsskala nur bei Patienten mit einer schweren Depression erreicht wurde. Die Korrelation zwischen dem Schweregrad der Depression und der Wirksamkeit der Antidepressiva wird von den Studienautoren eher auf ein verringertes Ansprechen auf Plazebo bei sehr schwer depressiven Patienten als auf ein erhöhtes Ansprechen auf die Medikation zurückgeführt. Die Diskussionen um die Wirksamkeit der Antidepressiva wurden 2012 in einem weiteren Zeitungsartikel mit dem etwas irreführenden Titel «Neue Zweifel an der Wirkung von Antide-

pressiva» wieder entfacht, wobei sich dieser Artikel auf eine Auswertung der vollständigen Patientendaten von 41 randomisierten kontrollierten Studien bezieht. Gemäss dieser Analyse mit 9'185 an Depressionen leidenden Patienten führte die Therapie mit den Antidepressiva Fluoxetin oder Venlafaxin insgesamt zu einer Abnahme von 11.8 Punkten auf der Hamilton-Depressionsskala, was signifikant besser ist als die unter Plazebo verzeichnete Abnahme von 9.3 Punkten. Dabei war die Wirksamkeit von Fluoxetin oder Venlafaxin bei jungen und erwachsenen Patienten mit Depressionen etwas besser als bei geriatrischen Patienten.

Kritische Gedanken zur psychiatrischen Epidemiologie

Nach *Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Wulf Rössler, Klinikdirektor der Klinik für Soziale Psychiatrie und Allgemeinpsychiatrie der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich*, treten psychotische Störungen in der klinischen Realität nicht als klar abgegrenzte Krankheitsentitäten auf, die anhand operationalisierter Kriterien diagnostiziert werden können. Vielmehr manifestieren sich psychotische Störungen als Kontinuum von Symptomen, die mit sehr unterschiedlichem Schweregrad und Persistenz vorliegen können. So weisen verschiedene Studien darauf hin, dass die Prävalenz von klinisch manifesten Psychosen in der Allgemeinbevölkerung mit 0.7 bis 2.1 Prozent relativ gering ist, wobei sich aber bei einem wesentlich grösseren Bevölkerungsanteil von 17.5 bis 28 Prozent mindestens ein psychotisches Symptom findet.

Wichtige Erkenntnisse zur Prävalenz von psychotischen Störungen liefert eine im Jahr 1979 im Kanton Zürich begonnene umfangreiche prospektive Kohortenstudie, in welche 591 Teilnehmer im Alter von 20 bis 21 Jahren aufgenommen und während 30 Jahren nachbeobachtet wurden. Gemäss dieser Studie betrug die kumulative Prävalenz von psychotischen Störungen in der untersuchten Kohorte beachtliche 48.6 Prozent, während sich die kumulative Prävalenz von subklinischen psychotischen Syndromen auf 29.2 Prozent belief. Darüber hinaus zeigte sich, dass nahezu die Hälfte der Patienten mit einer psychotischen Erkrankung sowie ungefähr ein Viertel der Personen mit einer subklinischen Störung, aber auch 5 Prozent der Personen ohne Diagnose eine Behandlung erhielten. Ähnlich hohe Prävalenzen ergab

auch eine brasilianische Querschnittsstudie mit 1'464 Teilnehmern, von denen bei 38 Prozent mindestens einmal im Leben ein psychotisches Symptom auftrat, wobei 1.9 Prozent an nicht-affektiven Psychosen litten, während bei 5.4 Prozent klinisch relevante psychotische Symptome und bei 30.7 Prozent klinisch nicht-relevante Symptome festgestellt wurden. Anhand einer statistischen Faktorenanalyse der Daten der Zürcher Kohortenstudie wurden zwei psychotische Symptomdimensionen abgeleitet, die sich als subklinisches Syndrom mit schizophrenen Kernsymptomen wie Stimmenhören und Gefühl von Fremdbestimmung der Gedanken beziehungsweise als subklinisches Syndrom mit schizotypen Symptomen wie Misstrauen gegenüber der Aussenwelt und Gefühl des Alleinseins klassieren lassen. Die Prävalenz der einzelnen subklinischen Schizotypiesymptome und Schizophrenie-Kernsymptome, die in der Altersgruppe der 20- bis 30-Jährigen am höchsten war, nahm mit zunehmendem Alter ab. Der Schweregrad der subklinischen Schizotypiesymptome wie auch derjenige der Schizophrenie-Kernsymptome verblieb bei 70 bis 80 Prozent der Personen über die Nachbeobachtungsdauer von 20 Jahren konstant auf einem niedrigen Symptomwert und sank bei rund 10 Prozent der Personen von einem anfänglich hohen auf einen tiefen Symptomwert ab, während nur bei wenigen Prozent der Personen ein konstant hoher Symptomwert über die gesamte Nachbeobachtungsdauer festgestellt wurde. Die kontinuierliche Ausprägung von psychotischen Störungen wird durch eine konfirmatorische Faktorenanalyse von neueren Daten der prospektiven Zürcher Kohortenstudie gestützt, wonach bei einem beträchtlichen Anteil der 50-jährigen Studienteilnehmer Gedankenstörungen, Egostörungen, Halluzinationen oder Schizotypiesymptome auftraten, die aber nur bei einem kleinen Anteil von 0.1 bis 6.6 Prozent der Teilnehmer schwer ausgeprägt waren.

Als wichtigster Risikofaktor für das Auftreten von subklinischen Schizophrenie-Kernsymptomen haben sich der Konsum von Cannabis sowie von LSD und anderen Halluzinogenen erwiesen, wobei das Risiko mit zunehmendem Drogenkonsum anstieg. Demgegenüber war die Wahrscheinlichkeit, subklinische Schizotypiesymptome zu entwickeln, vor allem bei einer frühen psychosozialen Belastung wie bei-

spielsweise im Falle von Eltern mit chronischen physischen oder psychischen Problemen, Konflikten im Elternhaus, Vernachlässigung durch die Eltern oder ungerechter Behandlung zu Hause oder in der Schule erhöht. Ein weiterer Hinweis für eine Zunahme des Risikos psychotischer Störungen infolge von Drogenkonsum ergibt sich aus den Daten des zentralen Psychiatrie-Registers des Kantons Zürich, wonach die Anzahl der stationären Aufnahmen wegen schizophrener Ersterkrankungen bei den 15 bis 19-jährigen sowie bei den 20 bis 24-jährigen Männer in der zweiten Hälfte der Neunzigerjahre – also in einer Zeit der Liberalisierung von Drogen – deutlich anstieg.

Die subklinischen Schizotypiesymptome und Schizophrenie-Kernsymptome führen gemäss der prospektiven Zürcher Kohortenstudie zu einer erheblichen Lebensbeeinträchtigung, da die betroffenen Personen ein deutlich erhöhtes Risiko für Konflikte am Arbeitsplatz, finanzielle Schwierigkeiten, kleinere oder grössere Probleme im Umgang mit dem Rechtssystem sowie Schwierigkeiten in der Partnerschaft tragen. Darüber hinaus stellen subklinische Schizophrenie-Kernsymptome einen Risikofaktor für die Entwicklung von obsessiv-kompulsiven Störungen dar, während subklinische Schizotypiesymptome einen Anstieg des Risikos für Dysthymien, bipolare Störungen, soziale Phobien und obsessiv-kompulsive Störungen bewirken.

Bezüglich der Stigmatisierung von Patienten mit Schizophrenie oder Depression ergab eine schweizerische Erhebung mit 1'073 im psychiatrischen Umfeld tätigen Personen und 1'737 Kontrollpersonen aus der allgemeinen Bevölkerung, dass Psychiater eine signifikant höhere Anzahl negative Stereotypen nannten als die Beschäftigungs- und Physiotherapeuten, die Pflegepersonen und auch als die Kontrollpersonen. Im Rahmen einer Studie mit 133 ambulant behandelten Langzeitpatienten der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich bewerteten die Patienten ihren psychosozialen Status im Zusammenhang mit Haushalt, Arbeit, finanzieller Situation, sozialem Netzwerk, Beziehung, Freizeitaktivitäten, Suchtverhalten und Therapietreue wesentlich besser als ihre Therapeuten.

Wirkung und Wirkungseintritt von Antidepressiva

Wie Prof. Dr. Hans H. Stassen, Zentrum für Neurowissenschaften Zürich der Universität Zürich, bemerkte, werden in kontrollierten Studien unter der Therapie mit Antidepressiva über 4 bis 6 Wochen Ansprechraten von lediglich 40 bis 50 Prozent gegenüber 25 bis 40 Prozent für Plazebo erhalten. Die Wirkung von Antidepressiva wird in der Regel in Querschnittsstudien untersucht, wobei die unter der Therapie mit dem aktiven Präparat im Vergleich zu Plazebo erzielbare mittlere Abnahme des Schweregrads der Depression auf der Hamilton-Skala bestimmt wird. Dabei zeigen die inzwischen zahlreich verfügbaren Querschnittsstudien, dass sich die mittleren zeitlichen Verläufe der Werte auf der Hamilton-Depressionsskala bei den verschiedenen Antidepressiva trotz deren unterschiedlicher biochemischer und pharmakologischer Eigenschaften nur geringfügig unterscheiden. Demnach ermöglichen Antidepressiva keine kausale Therapie, sondern sie entfalten anscheinend eine indirekte Wirkung über die Induktion und Aufrechterhaltung eines zur Besserung führenden Effektes.

Der Nachweis der Wirksamkeit eines Antidepressivums gilt als erbracht, wenn unter der Behandlung mit dem untersuchten Präparat gegenüber Plazebo ein statistisch signifikanter Unterschied des Depressionsschweregrades erzielt wird. Allerdings hängt die Zeit bis zum Erreichen der Signifikanz von der Stichprobengrösse ab und beträgt bei den meisten Studien mit Antidepressiva ungefähr 2 bis 3 Wochen, was zum Mythos eines verzögerten Wirkungseintrittes geführt hat. In Wirklichkeit zeigen Antidepressiva bei einem Teil der Patienten einen schnellen Wirkungseintritt, der sich in der klinischen Praxis als wichtiger Prädiktor für das Ansprechen auf die Therapie erwiesen hat. So belegt eine nachträgliche Auswertung der Daten von 2'848 Patienten aus vier plazebokontrollierten Studien mit sieben untersuchten Antidepressiva, dass rund 70 Prozent der Patienten, die bereits in den ersten 10 bis 14 Behandlungstagen eine Besserung erfuhren, ein anhaltendes Ansprechen verzeichnen konnten. Im Einklang mit diesem Resultat ergab eine Analyse der Daten von 6'547 Patienten im Falle einer innerhalb von 14 Tagen eintretenden Besserung in 53.3 Prozent der Fälle ein stabiles Ansprechen, wogegen im Falle einer ausblei-

benden Besserung nach 14 Tagen nur bei 11.4 Prozent der Patienten ein anhaltendes Ansprechen erreicht wurde. Aufgrund der aktuellen Datenlage beträgt die Wahrscheinlichkeit für ein Therapieansprechen bei fehlender Besserung nach einer Behandlungsdauer von 2 Wochen weniger als 15 Prozent und sinkt nach 3 Wochen ohne erkennbare Besserung sogar auf unter 8 Prozent, weshalb bei ausbleibender Besserung innerhalb von zwei Wochen eine Anpassung der Behandlung in Betracht gezogen werden sollte.

Der weitere Mythos, Antidepressiva hätten eine vom Schweregrad der Depression unabhängige Wirksamkeit, wird durch die Resultate von Querschnittstudien ebenfalls widerlegt. So war der Unterschied in der Reduktion des Depressionsschweregrades auf der Hamilton-Skala unter der Therapie mit Imipramin oder Moclobemid im Vergleich zu Plazebo nach 14 Tagen bei Patienten mit einer leichten Depression mit einem Wert auf der Hamilton-Skala von höchstens 18 Punkten nicht nachweisbar, wurde aber mit zunehmenden Schweregrad der Depression stärker ausgeprägt und erreichte bei Patienten mit einer schwereren Depression mit einem Wert auf der Hamilton-Skala von mindestens 24 Punkten statistische Signifikanz. In Anbetracht dieser Erkenntnisse sollte beim Entscheid über die Therapie einer Depression auch der Schweregrad der Erkrankung berücksichtigt werden.

Die bei Patienten mit Depressionen verbreitete Tendenz zu Polypharmazie geht aus einer Studie hervor, wonach zum Zeitpunkt der Hospitalisation 49 Prozent der Patienten mit höchstens einem Antidepressivum behandelt wurden, wogegen eine Woche später 50 Prozent der Patienten bereits mindestens vier Medikamente erhielten und nach sechs Wochen durchschnittlich 8.3 Medikamente verabreicht wurden. Die vorläufigen Resultate einer noch laufenden Studie mit derzeit 416 hospitalisierten Patienten weisen nun aber darauf hin, dass der Depressionsschweregrad auf der Hamilton-Skala unter einer Monotherapie stärker reduziert wurde als unter einer Kombinationstherapie.

Zur Frage nach dem Einfluss von genetischen Faktoren auf den Wirkungseintritt von Antidepressiva zeigen die Daten von 2'171 Patienten für die Verteilung der Zeiten bis zum Eintritt einer Besserung ohne nachfolgende Verschlechterung annähernd eine Normalverteilung, was auf ein komplexes Zusammenspiel zwischen multiplen Genen, Umwelt und Phänotyp hinweist. Dies steht im Einklang mit der Minnesota-Zwillingsstudie, in welcher die Intra-Paar-Konkordanz für eine leichte Depression bei den 1'300 monozygoten Zwillingen 0.25 und bei den 1'434 dizygoten Zwillingen lediglich 0.05 betrug und damit eine komplexe, nicht additive Vererbung belegt. Vor diesem Hintergrund muss davon ausgegangen werden, dass sich das Ansprechen eines einzelnen Patienten auf ein bestimmtes Antidepressivum selbst bei Kenntnis der genotypischen Konstitution nicht voraussagen lässt.