

Depression und Anhedonie: die Option Agomelatin

Eine Übersicht

Beeinträchtigungen der Emotionsregulation spielen eine wichtige Rolle bei dem Entstehen und dem klinischen Verlauf von Depressionen. Die antidepressive Wirkung von Antidepressiva wird traditionell vor allem durch die Reduktion der typischen Symptome der Depression beurteilt. Positive Verstärker der Lebensqualität und der Emotionalität, wie Freude und Interesse am Leben sowie wieder klar denken zu können, sind nicht Teil der standardisierten psychopathologischen Verlaufsevaluation. Für Agomelatin wurden erstmals sowohl in kontrollierten Studien im direkten Vergleich mit anderen Antidepressiva als auch bei grossen naturalistischen Anwendungsberichten ergänzende Verlaufsmessungen positiver emotionaler Schwingungsfähigkeit durchgeführt. Die Patienten zeigen klinisch neben dem Rückgang der Depressivität auch eine frühe Besserung der positiven Emotionen sowie des Funktionsstatus.

Edith Holsboer-Trachsler

Zu den Kernsymptomen der Depression gehört neben der verminderten affektiven Schwingungsfähigkeit sowie der allgemeinen Bedrücktheit und der Energielosigkeit auch eine ausgeprägte Freudlosigkeit, die alle Lebensbereiche betrifft. Viele depressive Patienten zeigen eine ausgeprägt negativ gefärbte Stimmungslage. Charakteristisch ist eine negative Bewertung der eigenen Person, der Umwelt, der Vergangenheit

und der eigenen Zukunft. Gleichzeitig können sie sich nur schwer von negativ besetzten Themen lösen. Negative Stimmungsveränderungen können wiederum direkt kognitive Prozesse beeinflussen. Depressiv Erkrankte zeigen daher auch Defizite vor allem im Bereich der Gedächtnisleistung, der Konzentrationsfähigkeit und des Problemlösungsvermögens.

Negative Emotionen – negatives Feedback

Als mitverantwortlich für den negativen emotionalen Bias gilt eine Imbalance der Weiterleitung und der Verarbeitung emotionaler Reize. Dabei ist die Aktivität von Hirnregionen erhöht, die negative Reize verarbeiten. Gleichzeitig sind diejenigen Areale weniger aktiv, welche neue neutrale beziehungsweise positive Reize verarbeiten oder frühere positive Erlebnisse als Teil einer Gegenregulation reaktivieren (1–3). Das führt zu einer Wechselbeziehung zwischen Kognition und Affektstatus im Sinne eines negativen Feedbacks. Die selektive Wahrnehmung negativer emotionaler Reize ist mit einer erhöh-

ten Vulnerabilität für eine erste depressive Episode sowie mit einem höheren Rezidivrisiko assoziiert (4–6). Dagegen geht das Erreichen einer klinischen Remission mit einer Verbesserung bis zu einer Normalisierung der Verarbeitung emotionaler Reize einher (4, 5, 7). Nach der Verstärker-Verlust-Theorie trägt das Fehlen einer positiven Verstärkung im Alltag – Anerkennung, Zuneigung, Zufriedenheit – zur Entstehung depressiver Symptome wie Rückzug und Passivität bei (8). Wenn sich dann auch gute Freunde zurückziehen, verschwinden weitere positive Verstärker.

Therapeutische Konsequenzen

Seit einigen Jahren wird ein mit dem Wandel der Arbeitswelt verbundener Anstieg der Belastungen beobachtet, dem sich immer mehr Arbeitnehmer nicht gewachsen fühlen und der zu einer steigenden Zahl von Ausfalltagen am Arbeitsplatz führt (9). Für die Patienten ist daher neben einer raschen Stimmungsaufhellung vor allem die Wiedererlangung ihrer emotionalen und funktionellen Alltagskompetenz wichtig, damit sie ihre Aufgaben im Beruf und in der Familie erfüllen können. Die rasche Verbesserung des Funktionsstatus wird daher zu einem immer wichtigeren Zielkriterium der Depressionsbehandlung.

Im Praxisalltag erhalten deshalb patientenbezogene Verlaufsparemeter neben der Reduktion der allgemeinen Psychopathologie einen zunehmenden Stellenwert. Depressive Patienten wünschen sich neben dem Rückgang negativer Emotionen auch die Rückkehr positiver Emotionen. Dazu gehört die Fähigkeit zum positiven Selbstmanagement, die den Betroffenen hilft, mit neuen krisenhaften emotionalen Situationen umzugehen, sich selbst zu motivieren und die Gedanken positiv auszurichten, sowie sich auf neue Situationen einzustellen, aber auch Frustrationen und Belastungen auszuhalten.

Wie profitiert der Patient?

Die positiven Verstärker der Lebensqualität und der emotionalen Befindlichkeit wie die Fähigkeit, wieder Freude und Interesse zu haben an allen Facetten des Lebens und wieder klar denken zu können, kommen in der Beurteilung der antidepressiven Therapie oft zu kurz.

MERKSÄTZE

- ❖ Die Wiedererlangung der positiven emotionalen Schwingungsfähigkeit gehört zu den wichtigen Therapiezielen einer antidepressiven Behandlung.
- ❖ Traditionelle Verlaufsmessungen erfassen dieses Therapieziel nur ungenügend.
- ❖ Für Agomelatin wurde die positive Wirkung auf emotionale Schwingungsfähigkeit in klinischen Studien belegt.

Fallberichte

1. Françoise, 23 Jahre

Anamnese

Françoise ist 23 Jahre alt und studiert auf Wunsch ihrer Familie Biologie. Obwohl sie nur wenig Gefallen an der Ausbildung findet, meistert sie die Anforderungen unter grossen Anstrengungen. Sie hat ein instabiles Verhältnis mit einem acht Jahre älteren, verheirateten Mann. Während der Prüfungen des zweiten Semesters sucht Françoise wegen Schlafstörungen ihren Hausarzt auf. Dieser verschreibt ihr Zolpidem (10 mg/Tag). Entgegen den Empfehlungen des Arztes verdoppelt Françoise die Dosis. Drei Monate nach Beginn des neuen Studienjahrs fühlt sich Françoise sehr gestresst. Sie erwacht oft nachts und ist tagsüber müde. Sie geht nicht mehr aus und schottet sich von ihren Freunden ab. Ihr Partner trifft sich immer weniger mit ihr. Françoise hat Schuldgefühle, weil sie sich sozial isoliert. Seit den Prüfungen hat sie vier Kilogramm Gewicht verloren, obwohl sie keinen Sport mehr treibt. Sie fühlt sich ständig ängstlich und angespannt. Trotz Kaffee hält sie den Tag kaum durch.

Wegen Rückenschmerzen sucht sie wieder ihren Hausarzt auf. Aufgrund ihres physischen und psychischen Zustands evaluiert dieser sie anhand der HAM-D-Skala. Ihr Wert beträgt 21 Punkte. Françoise hört zum ersten Mal das Wort Depression. Sie erklärt sich mit einer antidepressiven Behandlung einverstanden.

Behandlung

Der Hausarzt verschreibt Françoise Agomelatin 25 mg abends. Das Schlafmittel, das sie sehr regelmässig zu sich nimmt, wird beibehalten. Der Behandlungsbeginn ist mit keinen unerwünschten Wirkungen verbunden. Drei Wochen später ist Françoise weiter sehr ängstlich und hegt immer dunklere Gedanken. Sie gibt zu, dass sie das Antidepressivum nicht jeden Abend einnimmt. Sie hat Angst vor Antidepressiva.

Der Hausarzt bittet eine Fachpsychologin in kognitiver Verhaltenstherapie um Unterstützung. Nach vier Monaten Psychotherapie und regelmässiger Einnahme von Agomelatin 25 mg fühlt sich Françoise ruhiger. Das Schlafmittel hat sie abgesetzt. Obwohl sie nur wenig schläft (5 h/Nacht), fühlt sie sich morgens gut. Ihre Nachtruhe ergänzt sie mit einer kurzen Siesta. Jetzt treibt sie auch wieder Sport. Die finsternen Gedanken sind verschwunden, und sie hat Kontakt zu zwei alten Freundinnen aufgenommen. Sie beschliesst, ihr Studium abzubrechen, und teilt ihren Eltern mit, dass sie eine Handelsschule absolvieren wird. Von ihrem Freund hat sie sich getrennt.

Heute ist ihr bewusst, wie wichtig die Therapie ist. Françoise ist bereit, die Behandlung so lange fortzuführen, bis die ursprünglich geplante Dauer von neun Monaten erreicht ist.

Dieser klinische Fall basiert auf wahren Begebenheiten in der Schweiz, wobei der Name geändert wurde.

2. Isabelle, 64 Jahre

Anamnese

Isabelle ist professionelle Musikerin. Sie beschreibt sich als emotionale Person und hat in der Vergangenheit Phasen erhöhter Reizbarkeit durchlebt. Eine Depression wurde aber nie diagnostiziert. Sie berichtet, dass sich ihr ganzes Leben um die Musik dreht. Vor zwei Jahren liess sie sich von ihrem Mann, ebenfalls Musiker, scheiden. Seitdem machten sich Anzeichen einer Depression bemerkbar, doch Isabelle zögerte, Hilfe zu suchen. Da sie an Einschlafschwierigkeiten litt, trank sie regelmässig abends Wein. Schliesslich musste sie sich für einen Alkoholentzug in stationäre Behandlung begeben. Dort wurde ihr empfohlen, ihre Depression mit SSRI zu behandeln.

Nach ihrer Entlassung aus dem Spital weigerte sie sich, weiter Antidepressiva einzunehmen, da sie befürchtete, als Nebenwirkung gleichgültig gegenüber der Musik zu werden. Sie willigte in eine Psychotherapie ein, die ihre Depression aber nicht verbesserte. Ihre Einschlafschwierigkeiten nahmen wieder zu, und ihre wiederkehrenden Gedanken an den Alkohol beunruhigten sie.

Schliesslich wurde ihr Agomelatin als neue Therapieoption mit belegter antidepressiver Wirksamkeit und gutem Verträglichkeitsprofil vorgeschlagen. Wegen der fehlenden Sedierung kann Isabelle weiter ihrem Beruf nachgehen. Da die Patientin besorgt war wegen möglicher Nebenwirkungen auf die Leber, wurde ihr versichert, dass ihre Leberwerte engmaschig überwacht würden.

Behandlung

Vor Behandlungsbeginn mit Agomelatin 25 mg/Tag abends werden die Leberwerte kontrolliert; sie sind normal. Ein bis zwei Wochen nach Behandlungsbeginn berichtet die Patientin von einer Abnahme negativer Gedanken, geringerer Reizbarkeit und verbesserter Stimmung. Sie sagt aus, dass sie das Leben wieder mehr geniessen könne, die Gesellschaft von Freunden wieder schätzt und dass sie mehr lachen könne. Sie ist überrascht, wie schnell sich ihr Zustand verbessert hat. Während der Behandlung werden ihre Leberenzyme (Transaminasen) regelmässig kontrolliert; sie blieben unverändert. Unerwünschte Wirkungen traten nicht auf. Die Patientin hat Agomelatin ein Jahr lang eingenommen und möchte die Behandlung fortsetzen. Sie ist weiterhin Musikerin mit Leidenschaft.

Dieser klinische Fall basiert auf wahren Begebenheiten in der Schweiz, wobei der Name geändert wurde.

Möglicherweise ist für die verstärkte Berücksichtigung von positiven Emotionen eine Erweiterung des Behandlungskonzepts depressiver Erkrankungen hilfreich und notwendig. Wichtig, aber lange therapeutisch unterbewertet, ist die Erkenntnis, dass Depressionen eng mit Störungen der zirkadianen Rhythmik zahlreicher biologischer und psychischer Steuerungsmechanismen assoziiert sind. Störungen von biologischen Rhythmen wie Schlaf- und Wachzustand, Körpertemperatur und Hormonveränderungen sind ein wesentliches Merkmal der Depression und beeinflussen auch bei nicht depressiven Individuen die emotionale Befindlichkeit und die Lebensqualität (10, 11).

Klinische Erfahrungen mit Agomelatin

Mit Agomelatin, einem selektiven Agonisten, der an den Melatoninrezeptoren MT1 und MT2 im Hypothalamus wirkt, und einem kompetitiven Antagonisten, der an den Serotonin-5-HT_{2C}-Rezeptoren wirkt, ist in der Schweiz seit 2010 erstmals ein Antidepressivum verfügbar, das eine Resynchronisation der zirkadianen Rhythmik als therapeutische Intervention ermöglicht (12, 13). Darüber hinaus erhöht Agomelatin die Freisetzung von Noradrenalin und Dopamin im frontalen Kortex, was mit einer aktivierenden Wirkung im Hinblick auf ein gesteigertes Interesse und die Fähigkeit, Freude zu empfinden, assoziiert wird (14).

Agomelatin 25 bis 50 mg erwies sich in kontrollierten, klinischen Prüfungen (RCT) im direkten Vergleich mit anderen Antidepressiva – verschiedenen selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) – als ebenso effektiv oder überlegen (12, 13). Therapieerfahrungen aus RCT und nicht interventionellen Studien belegen für Agomelatin eine signifikante Reduktion negativer Emotionen sowie eine bessere positive emotionale Schwingungsfähigkeit (15–19).

Reduktion negativer Emotionen

Als besonders belastend werden von den Patienten Schlafstörungen empfunden. Sie verstärken negative Emotionen und beeinträchtigen den Funktionsstatus empfindlich. Wie in den RCT zeigen auch «Real life»-Studien wie die

«Follow-up»-Studie der in Deutschland und Österreich nicht interventionellen VIVALDI-Studie eine deutliche Normalisierung des Schlaf-Wach-Rhythmus. Dabei sank der Anteil der Patienten, die sich vor allem morgens durch die depressiven Symptome beeinträchtigt fühlten. Gleichzeitig stieg die Zahl der Patienten, die wieder ihre Tagesaktivität normal ausüben konnten (15).

Zu einem vergleichbaren Ergebnis kam der 24-wöchige, nicht interventionelle Praxiserfahrungsbericht (PEB) VALID-SWISS (VALdoxan® In Depression – Switzerland) zur Behandlung von Erwachsenen mit schweren depressiven Störungen im Praxisalltag von Schweizer Psychiatern und in psychiatrischen Klinikambulanzen (16). Hier ging der Anteil depressiver Patienten in der MADRS (Montgomery Asberg Depression Scale) innerhalb von 24 Wochen signifikant zurück ($p < 0,0001$), die Remissionsrate betrug 69,8 Prozent. Überdurchschnittlich verbessert zeigten sich insbesondere die MADRS-Items «sichtbare Traurigkeit» und «berichtete Traurigkeit» sowie «Konzentrationsschwierigkeiten».

Positive emotionale Schwingungsfähigkeit

Mehrere Studien zeigen eine frühe Besserung der positiven emotionalen Schwingungsfähigkeit unter der Therapie mit Agomelatin. In einer direkten Vergleichsstudie ($n = 60$) zeigten die mit Agomelatin 25 bis 50 mg behandelten Patienten bereits nach Woche 1 einen signifikant deutlicheren Rückgang von Anhedonie als primärem Endpunkt als die mit Venlafaxin 75 bis 150mg behandelte Gruppe ($p < 0,05$). Mit der SHAPS (Snaith-Hamilton Pleasure Scale) wurden dabei sowohl die physische Anhedonie (Unfähigkeit, nicht soziale Ereignisse lustvoll zu erleben und körperliche Erfahrungen als angenehm zu verarbeiten) als auch die soziale Anhedonie (verminderte soziale Aktivität und sozialer Rückzug) abgefragt. Diese Überlegenheit blieb bis zum Ende der achtwöchigen Therapie erhalten ($p < 0,01$) (17).

Vergleichbare Ergebnisse wurden in der in Frankreich durchgeführten, nicht

interventionellen Studie HEDONIE gefunden. 86,8 Prozent der 1513 ambulant behandelten Patienten zeigen zu Therapiebeginn mit Agomelatin 25 bis 50 mg eine ausgeprägte Anhedonie. Nach zehnwöchiger Therapie hatte sich die Psychopathologie signifikant gebessert ($p < 0,0001$). Etwa die Hälfte der Patienten erreichte eine Remission. Eindrucksvoll war auch der signifikante Rückgang der Anhedonie ($p < 0,0001$): Rund zwei Drittel der Patienten erreichten hier Werte, welche denjenigen gesunder Individuen entsprachen (18).

Funktionsstatus

Vermehrte Freude und Interesse wirken sich in der Regel positiv auf das soziale Funktionsniveau und den Funktionsstatus insgesamt aus. An der DIAPASON-Studie nahmen 3189 depressive Patienten teil, fast drei Viertel der Teilnehmer (72,4%) zeigten zu Therapiebeginn nur einen schlechten sozialen Funktionsstatus. Nach sechs bis acht Wochen erreichten 50,2 Prozent eine Therapieantwort (50%ige Besserung der Symptomatik) unter Agomelatin. Gleichzeitig stieg das soziale Funktionsniveau signifikant an und die funktionelle Gesamtbeeinträchtigung im Hinblick auf das familiäre, das soziale und das Arbeitsumfeld nahm signifikant ab (jeweils $p < 0,001$) (19). Viele depressive Patienten brechen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab. Agomelatin weist aufgrund seines besonderen Wirkprofils keine vermehrten Nebenwirkungen auf, wie sie typischerweise bei vielen Antidepressiva bekannt sind, insbesondere gastrointestinale Nebenwirkungen, psychomotorische Agitation, Gewichtszunahme oder sexuelle Funktionsstörungen. Das unterstützt die Behandlungsbereitschaft und wird durch die niedrigen Abbruchraten auch in den «Real life»-Studien bestätigt (15, 16). ❖

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Edith Holsboer-Trachsler
 Universitäre Psychiatrische Kliniken (UPK) Basel
 Wilhelm Klein-Strasse 27
 4012 Basel
 E-Mail edith.holsboer@upkbs.ch

Referenzen:

1. Sterpenich V et al.: Ability to maintain internal arousal and motivation modulates brain responses to emotions. *PLoS One* 2014; 9(12): e112999.
2. Leppänen JM: Emotional information processing in mood disorders: a review of behavioral and neuroimaging findings. *Curr Opin Psychiatry* 2006; 19(1): 34–39.
3. Joorman J et al.: Mood regulation in depression: differential effects of distraction and recall of happy memories on sad mood. *J Abnorm Psychol* 2007; 116(3): 484–490.
4. Zahn R et al.: Negative emotions towards others are diminished in remitted major depression. *Eur Psychiatry* 2015; 30(4): 448–453.
5. Farb NAS et al.: Mood linked responses in medial prefrontal cortex predict relapse in patients with recurrent unipolar depression. *Biol Psychiatry* 2011; 70(4): 366–372.
6. Foland-Ross LC et al.: Recalling happy memories in remitted depression: a neuroimaging investigation of the repair of sad mood. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2014; 14(2): 818–826.
7. Chen J et al.: Distinct facial processing related negative cognitive bias in first-episode and recurrent major depression: evidence from the N170 ERP component. *PLoS One* 2014; 9(10): e109176.
8. Rehagel S, Schüler S: Medizinische Psychologie und Soziologie. Thieme, Stuttgart, 2010.
9. Druss BG et al.: Depressive symptoms, satisfaction with health care, and 2-year work outcomes in an employed population. *Am J Psychiatry* 2001; 158(5): 731–734.
10. Germain A, Kupfer DJ: Circadian rhythm disturbances in depression. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2008; 23: 571–585.
11. Hatzinger M, Holsboer-Trachsler E: Schlafentzugstherapie (Kap. 64). In: Gründer G, Benkert O (Hrsg.) *Handbuch der Psychopharmakotherapie*. Springer, Heidelberg, 2012, S. 817–821, ISBN 978-642-19843-4.
12. Montgomery SA, Kasper S: Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatine. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22: 283–291.
13. Taylor D et al.: Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. *BMJ* 2014; 348: g1888.
14. Nutt D et al.: The other face of depression, reduced positive affect: the role of catecholamines in causation and cure. *J Psychopharmacol* 2007; 21(5): 461–471.
15. Laux G et al.: Subgroup analysis of the non-interventional study VIVALDI: agomelatine in treatment-naïve patients, in combination therapy and after treatment switch. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2014; 18(2): 86–96.
16. Holsboer-Trachsler E, Bondolfi G: Die Schweizer Praxiserfahrung VALID-SWISS: Wirksamkeit und Verträglichkeitsprofil von Agomelatin bei Patienten mit depressiven Störungen. *Schweizer Zeitschrift für Psychiatrie & Neurologie* 2014; 1: 38–43.
17. Martinotti G et al.: Agomelatine versus venlafaxine XR in the treatment of anhedonia in major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32: 487–491.
18. Llorca P et al.: Depression and function – insights from naturalistic studies using agomelatine. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 2014; 48(1): 74.
19. Mouchabac S et al.: Functional remission in depression and patient satisfaction index: results of the DIAPASON study. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 2014; 48(1): 74.

Interessenlage: Der Praxiserfahrungsbericht wurde finanziell unterstützt von Servier Suisse S.A.