

Psychopharmaka in Lebenskrisen: Nutzen oder Risiko?

Über das aktuelle Thema von Nutzen und Risiko von Psychopharmaka sprachen an der 11. Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Arzneimittelsicherheit namhafte Experten. Neben Risiken und Nutzen einer Frühintervention bei Mild Cognitive Impairment und Altersvergesslichkeit wurde auch über neueste Entwicklungen im Bereich Neuro-Enhancement diskutiert. Eingeladen hatte die Clenia Privat-klinik Schlössli.

Im Rahmen zunehmender Anstrengungen im Bereich der Früherkennung sowie der Aufklärung über Bilder psychischer Beschwerden taucht immer häufiger die Frage auf, ab wann und zu welchem Risiko eine pharmakologische Behandlung eingeleitet werden soll.

In der Zeit von 1995 bis 2008 ist der Verbrauch von Antidepressiva in der Schweiz von 1,5 auf 3 Millionen Packungen pro Jahr gestiegen. «Diese Menschen können nicht alle als depressiv diagnostiziert gewesen sein», kritisierte gleich zu Beginn Prof. Martin Keck, Ärztlicher Direktor und Chefarzt Privatstationen an der Clenia Privatklinik Schlössli.

Mögliche Fehlentwicklungen sieht Prof. Keck in der medialen Konzentration auf Modebegriffe wie beispielsweise «Burn-out»: «Burn-out ist keine Krankheit, sondern ein Risikofaktor für eine Erschöpfungsdepression unter Leistungsdruck.» Die hieraus resultierende zunehmende Selbstdiagnose Betroffener stellt behandelnde Ärzte häufig vor die schwierige Frage, unter welchen Voraussetzungen eine Therapie gerechtfertigt und sinnvoll ist. Erschwerend kommt hinzu, dass heute bereits mangelndes Wohlbefinden und als mangelhaft empfundenes Aussehen Krankheitswert besitzen.

Der Neurologe und Psychiater befürchtet aufgrund dieser Entwicklungen eine Aushöhlung des hippokratischen Eides. Denn zuweilen gehe es im Bereich angeblicher psychischer Störungen mehr um Verbesserung denn um pathologische Merkmale, so Keck. Er drängt darauf, sich der naturwissenschaftlich fundierten und evidenzbasierten Diagnostik und Therapie bewusst zu werden und die Patienten Behandlungen zuzuführen, die sie wirklich brauchen. Denn gleichzeitig bestehe laut Prof. Keck das «inakzeptable und erschreckende Phänomen der Unterversorgung und Unterdiagnose». Und es besteht die Gefahr, dass mit dem heutigen Optimierungs- und Effizienzsteigerungs-

bedürfnis im Gesundheitswesen das Ansehen der naturwissenschaftlichen Medizin Schaden nimmt.

Mild Cognitive Impairment versus Altersvergesslichkeit

Die Lebenserwartung in den Industrieländern ist in den vergangenen Jahrzehnten stark gestiegen. Mit zunehmendem Alter steige das Risiko für eine Demenz, sagte einleitend PD Dr. Thomas Zetzsche, Chefarzt Alterspsychiatrie an der Clenia Privatklinik Schlössli.

So liegt die mittlere Prävalenzrate im Lebensalter zwischen 65 und 69 Jahren bei 1,8 Prozent, zwischen 85 und 89 Jahren bei 26,4 Prozent und steigt auf 41,1 Prozent bei den über 90-Jährigen. Unterstützende Faktoren sind neben dem Alter Risikofaktoren wie beispielsweise Herz-Kreislauf-Krankheiten. Auch eine Depression kann einen Risikofaktor für eine spätere Alzheimer-Demenz darstellen, wobei Depression auch eine häufige Begleitsymptomatik bei Demenz ist.

Das klinische Bild des Mild Cognitive Impairment (MCI, leichte kognitive Störung) präsentiert sich durch sehr unterschiedliche Symptome, wobei alle kognitiven Bereiche in den unterschiedlichsten Konstellationen betroffen sein können. Das setze eine genaue Syndrom- und Differenzialdiagnose voraus, sagte PD Dr. Zetzsche. Bis anhin sind Untersuchungen neuropathologischer Prozesse am lebenden Organismus aber nur sehr eingeschränkt möglich. Das erschwert die Abgrenzung eines MCI zur «definitiven» Alzheimer-Krankheit. Wichtig sei zunächst ein Screening vor der Erstdiagnose mittels Mini-Mental-Status, MOCA oder Dem-Tec und nachfolgend eine genauere Quantifizierung möglicher Defizite beispielsweise mit dem etablierten CERAD-Instrument und ergänzenden kognitiven Untersuchungen zum Beispiel der Exekutivfunktionen. Im Gegensatz zur Demenz könne der Alltag bei Vorliegen ei-

ner MCI von den Betroffenen im Wesentlichen ungestört bewältigt werden.

Gemäss dem Vorhanden- und Nicht-Vorhandensein von Gedächtnisdefiziten lassen sich MCI-Patienten in einen amnestischen und einen nicht amnestischen Typ differenzieren.

Der amnestische Typ ist typischerweise durch Gedächtnisprobleme gekennzeichnet (Peterson, 2004). Dieser Subtyp entspricht somit der ursprünglichen Definition eines MCI nach Peterson et al. (1999).

Beim nicht amnestischen Subtyp liegt die Störung in einer anderen kognitiven Domäne, zum Beispiel können visuell-räumliche Funktionen betroffen sein.

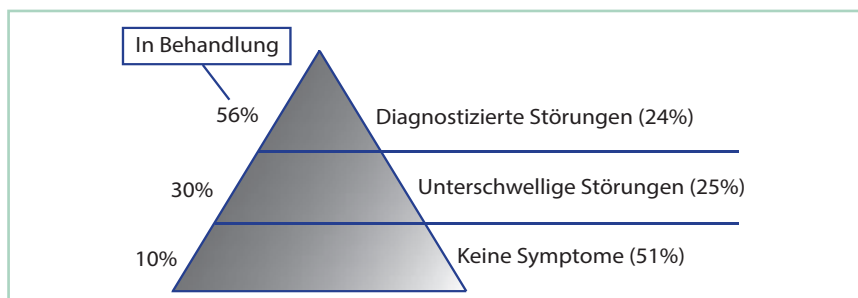
Die verschiedenen Ätiologien sind therapeutisch bedeutsam. Beim amnestischen Typ ist ein neurodegenerativer Prozess als Ätiologie häufig. Weitere mögliche Ursachen für ein MCI sind Ischämien, Traumata, metabolische Störungen oder auch psychiatrische Erkrankungen wie eine Depression. Wichtig sei es, behandelbare Ursachen, zum Beispiel eine infektiöse Erkrankung des zentralen Nervensystems, zu detektieren und dann eine wirksame Therapie einzuleiten.

MCI erweist sich nicht selten als Übergangsstadium zu einer demenziellen Erkrankung. Verlaufsstudien weisen darauf hin, dass jährlich etwa 10 bis 15 Prozent der Patienten mit MCI eine Demenz entwickeln. Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 3 Jahren eine Demenz zu entwickeln, ist bei Vorliegen eines MCI um mehr als das 20-Fache erhöht.

Beim amnestischen Typ aufgrund von Alzheimer zeigen Untersuchungen, dass die Volumenreduktion des Hippocampus bei rund 24 Prozent liegt. Die Prognose ist bis anhin ungünstig. Therapeutisch empfohlen sind Acetylcholinesterase-Hemmer bei der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz. Memantin wird bei Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer-Demenz empfohlen.

Es gebe bis heute aber keine ausreichende Evidenz, so Zetzsche, für eine spezifische Pharmakotherapie zur Risikoreduktion des Übergangs von einem MCI (aufgrund einer Alzheimer-Erkrankung) zu einer Demenz. Daher sollten alle Massnahmen zur allgemeinen Demenzprävention eingesetzt werden. Dazu gehört neben regelmässiger körperlicher Bewegung ein aktives geistiges und soziales Leben. Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie seien ebenfalls zu behandeln.

Für die Zukunft bestehe Hoffnung auf die Ent-



Kasten: Das Eisbergphänomen (affektive Störungen)

wicklung von wirksamen sogenannten «krankheitsmodifizierenden Therapien» als Antidementiva, so PD Dr. Zetzsche. Dazu gehören der Einsatz von Gamma-Sekretase-Hemmern und die aktive oder passive A-Beta-Immunsierung. Die Gamma-Sekretase-Inhibitoren sind potenzielle Arzneistoffe, die das Enzym Gamma-Sekretase hemmen. Als Inhibitoren dieses Enzyms sollen sie die Bildung von Beta-Amyloid aus dem Amyloid-Precursor-Protein unterdrücken, welches in Plaques in Gehirnen von Alzheimer-Patienten vorkommt. Die Beta-Amyloid-Immunitherapie ist ein weiterer Forschungsansatz zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit. Dabei werden diese Substanzen in klinischen Studien zunehmend bei frühen Formen der Alzheimer-Erkrankung eingesetzt, da in fortgeschrittenen Stadien bisher keine effektive Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte.

Da eine wirksame spezifische Therapie für die Behandlung einer MCI aufgrund einer Alzheimer-Erkrankung fehle und der Verlauf eines MCI nicht sicher zu prognostizieren sei, komme den ethischen Aspekten eine grosse Bedeutung zu, so Zetzsche. Soll der Betroffene mit MCI über die Risiken einer Alzheimer-Erkrankung aufgeklärt werden oder nicht? Falschpositive Resultate von Biomarker-Untersuchungen seien möglich, die den Betroffenen unnötig belasten könnten. Zum andern, so Dr. Zetzsche, seien durch das frühzeitige Erkennen einer demenziellen Erkrankung eine bessere Lebensplanung und der frühzeitige Beginn einer nachweislich wirksamen Therapie mit etablierten Antidementiva möglich, wenn sich in regelmässigen Verlaufskontrollen ein demenzielles Syndrom aufgrund einer Alzheimer-Erkrankung nachweisen lässt.

«Hirndoping/Neuro-Enhancement: Update Chancen und Risiken»

Die Behandlung des ADHS (Aufmerksamkeits-Defizit/Hyperaktivitäts-Syndrom) hätte wie ein Türöffner für Neuro-Enhancement gewirkt, sagte Prof. Soyka. Obwohl es Hunderte von Neuro-Enhancern gibt, nehmen Methylphenidat und Modafinil eine überragende Rolle ein, da sie durch die weltweit gängige Verord-

nungspraxis am häufigsten eingenommen werden.

Unter Neuro-Enhancement ist die Einnahme von psychoaktiven Substanzen mit dem Ziel der Steigerung der geistigen Leistung zu verstehen. Hirndoping ist ein oftmals synonym gebrauchter Begriff, der allerdings die missbräuchliche Einnahme solcher Substanzen bezeichnet. Als problematisch sei Neuro-Enhancement bei gesunden Menschen zu betrachten, sagte Prof. Dr. med. Michael Soyka, Ärztlicher Direktor der Privatklinik Meiringen.

Bis zu 25 Prozent der Studenten in den USA nehmen heutzutage bereits Methylphenidat (Ritalin) ein. Die Verschreibung sei kritisch zu sehen, weil Methylphenidat zwar einerseits kurzfristig leistungssteigernd und euphorisierend wirkt, aber andererseits die Reaktionen ungenauer werden.

Modafinil wird vor allem bei der Schlafkrankheit Narkolepsie eingesetzt. Die Prävalenz für Narkolepsie liegt in den USA bei 0,05 Prozent der Bevölkerung, aber das Medikament erzielt laut Prof. Soyka einen Jahresumsatz von 800 Millionen US-Dollar. Die Zunahme kann dementsprechend nur auf einen Missbrauch der Substanz hinweisen. Modafinil steigert die Aufmerksamkeit und die Wachheit. Bei dauerhafter Anwendung kann es zu Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit und Durchfall führen.

Eine Umfrage an 3000 Erwerbstätigen in Deutschland (Bericht IGES-Institut Berlin im Auftrag der DAK) bestätigt die missbräuchliche Einnahme auch für den europäischen Raum: Laut IGES-Bericht dopten sich rund 2 Prozent der Erwerbstätigen für eine bessere Leistung regelmässig. Rezeptauswertungen ergaben dazu, dass in 27,6 Prozent der Fälle Methylphenidat und immerhin in 24,9 Prozent Modafinil ohne klare Diagnose verordnet wurden.

Bestimmung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Substanzen in der Psychiatrie

Aus allgemein klinisch-regulatorischer Sicht sprach Prof. Dr. med. Verena Henkel, Fachärztin für Psychiatrie und Psychotherapie, ausserordentliches Mitglied des Swissmedic Expert Committee des Schweizerischen Heilmittelin-

stituts. «Für das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Medikamenten gibt es generell keine einfache mathematische Formel», erklärte Prof. Henkel in ihrer Präsentation einleitend. Der Prozess von der Erforschung bis zur Marktzulassung eines Medikamentes ist ein sehr langwieriger. So dauert es in der Regel Jahre, bis eine neue Substanz überhaupt in die Phase III gelangt. In Phase II geht es beispielsweise um die Dosisfindung in mehrarmigen Studien, in Phase III um den Vergleich der neuen Substanz zu Placebo. Trotzdem können sich wesentliche Nebenwirkungen auch erst nach der Marktzulassung zeigen. Die Begutachtung im Rahmen der Zulassung konzentriert sich auf die Daten, die in dem langwierigen Prozess eines Arzneimittelentwicklungsprogramms gewonnen wurden. Sie erfolgt sehr systematisch und berücksichtigt wesentliche Fragen zur klinischen Pharmakologie, zur Wirksamkeits- und Sicherheitsdatenlage. Die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses wird auf diese Weise streng datenbasiert getroffen. Zukünftig, so Prof. Henkel, sei es wichtig, verbindliche Standards für die klinische Forschung gerade auch auf dem Gebiet der Psychiatrie noch weiterzuentwickeln. Zu der fortlaufenden Optimierung der Methodik in der klinischen Forschung können auch Zulassungsbehörden einen wichtigen Beitrag liefern. Zusätzlich könnte die weitere Förderung des Einsatzes von Studienregistern zu noch mehr Transparenz führen. Auch sei es wichtig, die Zusammenarbeit von Wissenschaft, Pharmaindustrie und den Zulassungsbehörden kontinuierlich zu optimieren.

«Burn-out – das erschöpfte Gehirn»

Was an depressiv Erkrankten diagnostiziert werde, sei nur die Spitze des Eisbergs, sagte einleitend Prof. Dr. med. Gregor Hasler, Extraordinarius und Chefarzt an der Universitätsklinik und Poliklinik für Psychiatrie in Bern. Nur rund 50 Prozent der Betroffenen mit affektiven Störungen erhalten überhaupt eine Diagnose und begeben sich in Behandlung; bei unterschwelligeren Störungen sind es sogar nur ein Drittel (Kasten).

Burn-out wird oft als Befindlichkeitsstörung abgetan. Dabei haben gerade auch leichte Störungen im Verlauf schwerwiegende Konsequenzen. Bei schweren Störungen kommt es bei gut einem Drittel zur Hospitalisation und in 20 Prozent zu Suizidversuchen, bei einem subklinischen Verlauf wie beim Burn-out kommt es in der Folge aber immerhin noch bei 13 Prozent zur Hospitalisation und in 10 Prozent zu Suizidversuchen. Das spreche dafür, so Prof. Hasler, leichte Störungen im DSM und im ICD zu belassen und konsequent zu diagnostizieren, da sie langfristig zu grossen Problemen führen können.

Für eine anhaltende Remission seien dement-

sprechend die Erkennung und frühe Behandlung von subklinischen Symptomen wichtig, so Prof. Hasler. Und zu diesen Symptomen gehöre auch Stress. Denn fast alle Depressionen beginnen reaktiv und enden endogen. Neurobiologische Forschungsdaten zeigen, dass unter Stress der Spiegel des Wachstumsfaktors BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) sinkt; der Glukokortikoidspiegel hingegen steigt. «BDNF spielt bei der neuronalen Integrität eine massgebende Rolle», so Gregor Hasler. BDNF ist wesentlich beteiligt an der Neurogenese und damit an der Plastizität des Nervensystems. Der Wachstumsfaktor unterstützt das Wachstum und die Differenzierung von Neuronen und Synapsen. Ein niedriger BDNF-Spiegel kann dementsprechend zu einer (reversiblen) Degeneration von Neuronen führen. Eine Depression wird deshalb auch als Risikofaktor für eine Demenz angesehen. Weitere neue Erkenntnisse in Bezug auf die Depressionsentstehung liefert auch die Epigenetik. Sie befasst sich mit der Frage, welche Faktoren die Aktivität eines Gens und damit

die Entwicklung der Zelle festlegen und ob bestimmte Festlegungen an die Folgegeneration vererbt werden. Studien an Tieren zeigen, dass Stress epigenetische Veränderungen verursacht und so das Depressionsrisiko langfristig erhöhen kann. Unter anderem steuert die Epigenetik, wie stark Chromatin gewickelt ist. Der Zustand des Chromatins wiederum beeinflusst die Transkription, das heisst das Ablesen der Gene in den entsprechenden DNA-Regionen. Mütterliche Misshandlung sei beispielsweise mittlerweile ein bekannter Risikofaktor für ein langfristig reduziertes Ablesen von BDNF, so Prof. Hasler.

Die antidepressive Behandlung hilft nicht nur, akute depressive Symptome zu behandeln, sondern beeinflusst auch den Verlauf einer depressiven Erkrankung positiv. Unter der Behandlung steigt der BDNF-Spiegel, der Glukokortikoidspiegel sinkt. Eine Regenerierung von Neuronen ist wieder möglich. Die antidepressive Therapie sei damit auch eine vorbeugende Behandlung einer demenziellen Entwicklung, folgert Prof. Hasler. Die oft genannte

Kritik, dass Antidepressiva bei einer akuten Depression oftmals ungenügend wirksam sind, entkräftet der Psychiater mit dem Hinweis auf deren erfreulich starke prophylaktische Wirkung. Die Vorbeugung depressiver Episoden sei ein zentrales Ziel bei der Behandlung depressiver Patienten. Jede neue depressive Episode erhöht das Risiko für weitere Episoden und für einen chronischen Verlauf markant. Das Risiko für das Wiederauftreten depressiver Episoden liegt nach der ersten Episode bei 50 Prozent, nach der zweiten Episode bereits bei 70 und nach der dritten Episode bei 90 Prozent. Die Remission sei deshalb das entscheidende Kriterium einer erfolgreichen Behandlung. Neben Antidepressiva beeinflussen auch die Psychotherapie und Umgebungsfaktoren den BDNF-Spiegel positiv. ●

Annegret Czernotta

Quelle: «Psychopharmaka in Lebenskrisen: Nutzen-/Risiko-Abwägung», Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie (SGAMSP). 26. 9. 2013, Clenia Privatklinik Schlössli, Oetwil am See.