

Depression die PT im direkten persönlichen Kontakt (Face-to-face) unterstützen. In Deutschland dürfen solche Programme rechtlich nur zusammen mit einer Face-to-face-PT eingesetzt werden. Diesbezügliche Untersuchungen belegten auch klar die Überlegenheit einer Anwendung von Online-Hilfen bei einer zusätzlichen persönlichen professionellen PT. Die Effektstärke war in diesem Fall am größten, gefolgt von einer lediglich Administrator-unterstützten Online-PT oder – mit der geringsten Wirkung – einer alleinigen Online-PT [4].

Mittlerweile ist das Angebot an Online-PT sehr groß, weshalb unbedingt auf die Qualität der Online-Dienste zu achten ist. Neben anderen validierten PT-Diensten im Internet darf *deprexis*[®]24 als gut geprüfetes und mit dem Patienten individual-spezifisch interagierendes Programm angesehen werden [6]. Seine Wirksamkeit wird durch sieben randomisierte kontrollierte Studien untermauert. Es handelt sich um ein CE-zertifiziertes Medizinprodukt, das die Anforderungen gemäß dem Bundesdatenschutzgesetz erfüllt. *deprexis*[®]24 basiert im Wesentlichen auf der kognitiven Verhaltenstherapie und umfasst unter anderem kognitive Aspekte der Depression, den Einsatz von Entspannung, körperlicher Aktivität und Lifestyle, bearbeitet mit dem Patienten aber auch Felder wie Träume, belastende Kindheitserfahrungen und frühe Verhaltensschemata. Zusätzlich wird die Stimmung vor jeder Sitzung abgefragt, woraus sich Stimmungsprofile im zeitlichen Verlauf grafisch darstellen lassen. Der Patient kann die Daten für seinen Psychotherapeuten freischalten, sodass sich dieser darauf in den persönlichen Sitzungen beziehen kann.

Online-PT ist Ergänzung, nicht Konkurrenz

Ein Wirksamkeitsnachweis für *deprexis*[®]24 war die EVIDENT-Studie, in welcher 1013 Erwachsenen mit milden bis moderaten depressiven Symptomen teilgenommen hatten. Die Probanden erhielten entweder eine alleinige persönliche Standardbehandlung oder die

se wurde durch das Online-Programm unterstützt. Als primärer Endpunkt wurde die Verbesserung auf dem PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9) gewählt. Der Ausgangswert lag zwischen 5 und 14 Punkten.

Nach 12 Wochen hatte dieser Score in der *deprexis*[®]24-Gruppe um durchschnittlich 1,57 Punkte mehr abgenommen als im Vergleichskollektiv; damit war die Differenz signifikant ($p < 0,001$). Die Wirkung bleibt zudem langfristig erhalten – auch noch nach drei Monaten in der Extensionsphase. Ebenfalls konnten signifikante Vorteile in den sekundären Endpunkten dokumentiert werden; dazu gehörte etwa die Hamilton-Depressions-Skala ($p < 0,01$). Ferner verbesserte sich die Lebensqualität (SF-12) [3].

Die Online-PT sollte als sinnvolle Ergänzung – und nicht als Konkurrenz – zur persönlichen PT angesehen werden. Der Psychotherapeut kann zahlreiche Aufgaben, wie etwa Psychoedukation, an die Online-Hilfe abgeben und sich somit intensiver mit spezifischeren und individuelleren Problemen des Patienten befassen.

Schizophrenie

Herausforderung Langzeittherapie: Kriterien und Lösungsmöglichkeiten

Die Langzeitbehandlung von Schizophrenie-Patienten wurde beim DGPPN-Kongress 2016 in einem von Lundbeck/Otsuka veranstalteten Satellitensymposium thematisiert. Dabei wurde die Applikation von Depot-Präparaten als eine noch zu wenig genutzte Form der Behandlung favorisiert, die keinesfalls nur als letzte Möglichkeit bei mangelnder Adhärenz anzusehen ist. Vielmehr ist es eine sichere und konveniente Form der Behandlung, die zu einer verbesserten Lebensqualität und Alltagsfunktionalität beiträgt, wie nun in der QUALIFY-Studie belegt wurde.

Entgegen anderslautenden Annahmen weist die Akutbehandlung der Schizophrenie eine sehr ähnliche Effektstärke auf wie etwa die antihypertensive Therapie bei den Internisten. Dabei sind die antipsychotischen Einzelsubstanzen in ihrer Wirksamkeit mit einer Effektstärke (Cohens' d) von im Mittel 0,5

Quelle

Prof. Dr. med. Mathias Zink, Ansbach, Priv.-Doz. Dr. phil. Dipl.-Psych. Dipl.-Theol. Rita Bauer, Dresden, Satelliten-Symposium „Herausforderung – Therapie der Depression bei Komorbidität“, veranstaltet von Servier im Rahmen des DGPPN Kongresses 2016, Berlin, 24. November 2016.

Literatur

1. Englisch S, et al. Agomelatine for the treatment of major depressive episodes in schizophrenia-spectrum disorders: An open-prospective proof-of-concept study. *J Clin Psychopharmacol* 2016;36:597–607.
2. Hor K, et al. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol* 2010;24(Suppl 4):81–90.
3. Klein JP, et al. Effects of psychological internet intervention in the treatment of mild to severe depressive symptoms: Results of the EVIDENT study, a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom* 2016;85:218–28.
4. Richards D, et al. Computer-based psychological treatments for depression: a systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2012;32:329–42.
5. Schennach R, et al. Evaluating depressive symptoms in schizophrenia: a psychometric comparison of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia and the Hamilton Depression Rating Scale. *Psychopathology* 2012;45:276–85.
6. www.deprexis24.de

Reimund Freye, Baden-Baden

durchaus vergleichbar [1]. Lediglich Clozapin sticht mit einer sehr guten Effektstärke von 0,8 hervor.

Wenn es gelingt, den Patienten in einer ersten ausgeprägten psychotischen Episode mit einer guten antipsychotischen Substanz zu behandeln, stellt sich die Frage nach einer effizienten Erhal-

tungstherapie. Dabei steht nicht nur die Positivsymptomatik im Vordergrund. Die aktuelle deutsche Leitlinie empfiehlt, nach dem Abklingen einer Erstepisode zwölf Monate weiter zu behandeln. Traten bereits mehrere Episoden auf, wird der Zeitraum einer Nachbehandlung auf zwei bis fünf Jahre angesetzt [2].

Nebenwirkungen in der Langzeit-Behandlung von Belang

Eine Übersichtsarbeit errechnete für die medikamentöse Erhaltungstherapie eine Effektstärke von 0,92, was erheblich höher angesiedelt ist als die Effektstärke der Akuttherapie [1]. Selbst wenn der Patient bereits längere Zeit – in einer Studie waren es drei bis sechs Jahre – ohne Positivsymptomatik verlebt hat, ist statistisch eine Fortführung der antipsychotischen Medikation noch von Vorteil. Sie verhindert nicht nur Rezidive, sondern auch eine Rehospitalisierung, Suizide und Gewalttätigkeiten [3].

Eine weitere Studie verglich zwei Depotpräparate in der Langzeittherapie, und zwar Haloperidol und Paliperidon. Bezüglich der Effektivität auf die Positivsymptomatik unterschieden sie sich praktisch nicht. Allerdings traten unter Haloperidol mehr extrapyramidal-motorische Störungen auf, unter Paliperidon erhöhte sich der Prolactin-Spiegel [5]. Ein Kriterium für die Wahl der Substanz bei längerer Behandlung ist sicherlich das Nebenwirkungsspektrum, wobei individuell zu prüfen ist, was den Patienten am meisten beeinträchtigt.

Ist etwa für den Patienten sein Sexualleben besonders wichtig, ist eher eine Substanz auszuwählen, die möglichst wenig Prolactin-Erhöhung verursacht, wie etwa Aripiprazol. Ebenfalls günstig ist das Nebenwirkungsprofil dieses Arzneistoffs in Hinsicht auf QT-Zeit-Verlängerung, Gewichtszunahme und Sedierung [4].

Das Belohnungssystem – wichtig für die Motivation

Wichtig scheint zu sein, das Belohnungssystem nicht zu stark zu dämpfen (namentlich über einen D₂-Antagonismus). Schließlich spielt es für die

motivationale Steuerung des menschlichen Verhaltens eine entscheidende Rolle. Mit einer Dosisreduktion bis zu einem gerade eben noch ausreichenden D₂-Antagonismus für die Rezidivprophylaxe wurde in einer holländischen Studie experimentiert. Verglichen wurden Patienten, die zur Langzeitbehandlung ein medianes Haloperidol-Äquivalent von 3,5 mg/Tag oder lediglich rund 2,2 mg/Tag erhielten. Unter geringerer Dosis traten vermehrt Rezidive auf. Allerdings wiesen die Patienten mit der niedrigeren Dosis eine deutlich bessere Alltagsfunktionalität auf als die Kontrollgruppe [7]. Hieraus ließe sich folgern, dass der dopaminerge Antagonismus (v. a. D₂) so weit wie möglich heruntergefahren werden sollte, um die Aussichten des Patienten für die Reintegration in den Alltag zu verbessern. Die Alltagsfunktionalität sollte sich in der vom Patienten selbst erfahrenen Lebensqualität abbilden. Dabei kann die Lebensqualität von Schizophrenie-Patienten mittlerweile mit psychometrisch robusten Verfahren im Selbstbericht zuverlässig erfasst werden. Die Messung der Lebensqualität erschließt zusätzlich die subjektive Sicht des Patienten und ist somit wichtig für eine patientenorientierte Versorgung. Bewährt hat sich unter anderem die Heinrich-Carpenter-QLS (Quality of life scale). Die Skala umfasst vier Bereiche (21 Items): zwischenmenschliche Beziehungen, Rollenausfüllung, Zielstrebigkeit und Motivation sowie Alltagsfunktion. Im besten Fall wird ein Gesamtscore von 126 Punkten erreicht.

QUALIFY-Studie fokussiert Lebensqualität

Für die Langzeitbehandlung von Schizophrenie-Patienten werden Depot-Präparate immer noch wenig genutzt. Sie sollten dem Patienten frühzeitig angeboten werden, als eine sichere und bequeme Form der Arzneimittel-Gabe. Keinesfalls sollten sie als „Strafmaßnahme“ bei nicht ausreichender Adhärenz zum Einsatz kommen. Dies fördert nur das Negativ-Image. Viele Patienten lehnen möglicherweise ein Depot-Präparat gar nicht ab, sondern wissen nur

nicht, dass es solche Formulierungen gibt.

In der randomisierten, offenen, verblindet ausgewerteten QUALIFY-Studie (Quality of life with Abilify Maintena®) wurde über 28 Wochen Aripiprazol-Depot gegen Paliperidon-Depot zunächst auf Nichtunterlegenheit, sodann auf Überlegenheit getestet. Eingeschlossen wurden insgesamt 295 Schizophrenie-Patienten mit einem CGI (Clinical global impression)-S-Wert zwischen 3 und 5 (moderat bis schwer erkrankt). Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung der Lebensqualität auf der Heinrich-Carpenter-QLS herangezogen. Der Ausgangswert lag bei knapp über 60 Punkten.

In der Gesamtauswertung konnte Aripiprazol-Depot versus Paliperidon-Depot einen Vorteil von 4,67 Punkten median erzielen (p=0,036). Damit einher ging eine signifikant stärkere Senkung des CGI im Aripiprazol-Kollektiv (p=0,004).

Besonders profitierten von der Aripiprazol-Depot-Behandlung die jüngeren Patienten (max. 35 Jahre), und zwar sowohl bei der Lebensqualität als auch bei der klinischen Symptomatik (CGI). Ebenso war die Arbeitsfähigkeit in der Aripiprazol-Kohorte deutlicher gestiegen. Eine eklatante Differenz zeigte sich beim Anstieg des Prolactin-Spiegels, der unter Aripiprazol sank, unter Paliperidon aber erheblich stieg. Entsprechend verminderte sich der Anteil der Patienten, die nach 28 Wochen Behandlung unter Aripiprazol-Depot über sexuelle Funktionsstörungen berichteten, von 54% auf 38%, während im Vergleichskollektiv die Quote gleich blieb.

In der Extensionsphase (nur Aripiprazol) bis Woche 52 konnte der CGI-Status gehalten werden, die Lebensqualität nahm in der Tendenz sogar noch zu. Bei beiden Depot-Präparaten wurden im Vergleich mit der oralen Applikation keine neuen Nebenwirkungen beobachtet.

Quelle

Prof. Dr. med. Jens Kuhn, Oberhausen, Prof. Dr. phil. Monika Bullinger, Hamburg, Prof. Dr. med. Dieter Naber, Hamburg, Satelliten-Symposium: „Behandlung für's Leben – was wirklich zählt für

Patienten mit Schizophrenie“, veranstaltet von Lundbeck und Otsuka Pharma im Rahmen des DGPPN Kongresses 2016, Berlin, 25. November 2016.

Literatur

- Huhn M, et al. Efficacy of pharmacotherapy and psychotherapy for adult psychiatric disorders: a systematic overview of meta-analyses. *JAMA Psychiatry* 2014;71:706–15.
- Kohl S, et al. *Psychopharmakotherapie* 2014; 21:85–95.
- Leucht S, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:2063–71.
- Leucht S, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382:951–62.
- McElvoy JP, et al. Effectiveness of paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:1978–87.
- Naber D, et al. Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;168:498–504.
- Wunderink L, et al. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2013;70:913–20.

Reimund Freye,
Baden-Baden

Pharmakogenetik

Genetische Unterschiede beeinflussen Haupt- und Nebenwirkungen

Patienten, die wegen einer Depression oder einer Schizophrenie mit den entsprechenden Arzneistoffen behandelt werden, sprechen häufig nur unzureichend auf die Medikation an oder tolerieren die Behandlung schlecht. Ursachen und mögliche Auswege aus dieser unbefriedigenden Situation wurden auf dem Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) im November in Berlin diskutiert.

Eine häufige Ursache für die große interindividuelle Variabilität bei Haupt- und Nebenwirkungen von Antidepressiva und Antipsychotika ist ein genetischer Polymorphismus von Arzneistoff-metabolisierenden Enzymen wie CYP2D6 und CYP2C19, aber auch von Transportern wie den Dopamin-, Serotonin- und Noradrenalin-Transportern sowie beim P-Glykoprotein. Letzteres transportiert an der Blut-Hirn-Schranke Wirkstoffe aus Endothelzellen in die Blutbahn zurück und beeinflusst damit deren Konzentration im Gehirn.

Daten teilweise noch nicht konsistent

Bei einer Reihe von Antidepressiva (z. B. Nortriptylin, Desipramin, Venlafaxin) und Antipsychotika (z. B. Haloperidol, Perphenazin, Olanzapin) ist der *CYP2D6-Polymorphismus* von Bedeutung. Genamplifikationen des auf dem Chromosom 22 befindlichen CYP2D6-Gens führen zum Phänotyp des Ultrarapid Metabolizers (UM). In Europa liegt die Prävalenz dieses Phänotyps zwischen 5 und 10%. Betroffene Patienten sprechen bei den empfohlenen

Dosierungen nicht an und müssten daher eine höhere Dosis erhalten. Dagegen ist beim Phänotyp des Langsam-Metabolisierers (Poor Metabolizer), der unter Kaukasiern mit annähernd gleicher Häufigkeit auftritt, infolge einer CYP2D6-Gendeletion das Risiko für unerwünschte Wirkungen höher. Während der genetische Polymorphismus von CYP2D6 mittlerweile recht gut erforscht ist, gibt es beispielsweise zum Polymorphismus des Serotonin-Transporters bisher nur inkonsistente Daten, sodass dieser Parameter derzeit in der Praxis noch nicht berücksichtigt wird.

HLA-Varianten verursachen schwere Unverträglichkeitsreaktion

Als Ursache besonders schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen werden in jüngerer Zeit genetische Variabilitäten bei *humanen Leukozytenantigenen* (HLA) beschrieben. So zeigten beispielsweise zwei Studien [1, 2], dass genetische Varianten in HLA-DQB1 und HLA-B mit einem erhöhten Risiko für die gefürchtete Nebenwirkung Agranulozytose unter Clozapin-Therapie assoziiert sind.

kung Agranulozytose unter Clozapin-Therapie assoziiert sind.

Konsortium gibt Empfehlungen

Um die Fülle der Daten zu systematisieren und praxisrelevante Schlussfolgerungen daraus zu ziehen, haben sich international verschiedene Initiativen gegründet. Dazu zählt das *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC)*, das evidenzbasierte Leitlinien für die Anwendung genetischer Tests erarbeitet hat. Diese werden auf der Website der Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB, <https://www.pharmgkb.org>) veröffentlicht, verbunden mit Empfehlungen zur Dosisanpassung entsprechend einer Reihe von Genotypen. Wegen der teilweise inkonsistenten Datenlage plädieren Experten derzeit dafür, stets noch das therapeutische Drug-Monitoring (TDM) zur Entscheidungsfindung heranzuziehen wenn es darum geht, für den Patienten die bestmöglich wirksame und verträgliche Dosierung zu ermitteln.

Quelle

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ingolf Cascorbi, Kiel, „Stellenwert der Pharmakogenetik im Rahmen des TDM und zur Prävention von UAWs“, Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Berlin, 23. November 2016.

Literatur

- Athanasίου MC, et al. Candidate gene analysis identifies a polymorphism in HLA-DQB1 associated with clozapine-induced agranulocytosis. *J Clin Psychiatry* 2011;72:458–63.
- Goldstein JI, et al. Clozapine-induced agranulocytosis is associated with rare HLA-DQB1 and HLA-B alleles. *Nat Commun* 2014;5:4757.

Dr. Claudia Bruhn, Schmölln