

Den Tiefsinn wiederentdecken

Im Clinicum Alpinum (FL) können Menschen mit schweren Depressionen seit April 2019 genesen. Die Behandlung umfasst die fünf Säulen von Bewegung, Schlaf, Licht sowie medikamentöse und Gesprächs- und nicht sprachliche Therapien. Im Interview spricht Dr. med. Marc Risch über seine Erfahrungen.



Welche Bedeutung hat die Behandlung von schweren Depressionen in Ihrer Klinik?

Dr. Marc Risch: Wir konzentrieren uns im Clinicum Alpinum ausschliesslich auf die Behandlung von Menschen mit mittleren bis schweren Depressionen. Dazu zählt der Diagnosebereich der affektiven Störungen (ICD-10 F3) sowie neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen (ICD-10 F4), da bei den Depressionen in einem hohen Mass Überschneidungen mit anderen Störungen vorliegen, insbesondere in den Bereichen von Angst, Zwang und Panik. Die Patienten begleiten wir intensiv während 8 bis 12 Wochen. Die Konzentration unserer Klinik auf Depressionen hat damit zu tun, dass Spezialisierung zu Professionalisierung führt. Diesen Trend gibt es in der somatischen Medizin seit Jahrzehnten. In der Psychiatrie hingegen entwickelt sich eine konsequente Spezialisierung historisch bedingt sehr zaghaft. Wir sehen uns mit unserer Fachklinik deshalb in der Tradition der Spezialisierung in der somatischen Medizin und hoffen auf Nachahmer, sehen uns aber nicht als Konkurrenz, vielmehr als belastbaren Behandlungspartner für die Grundversorgungspsychiatrie und weitere Spezialdisziplinen unseres Fachgebiets.

Welchen Stellenwert hat die pharmakologische Behandlung bei der schweren Depression?

Marc Risch: Es ist wichtig, dass wir nicht in Schubladen denken und vor schnell ausschliesslich pharmakologisch behandeln und «mal schauen, wie weit wir kommen». Es geht vielmehr um den Dreiklang von pharmakologischer, sprach- und nicht sprachbezogener psychotherapeutischer und körperbasierter Behandlung. Studien sagen zwar, dass bei schweren Depressionen die pharmakologische Therapie und die kognitive Verhaltenstherapie – KBT – State-of-the-Art sind. Das hat aber auch damit zu tun, dass die KBT gut beforscht ist. Zu systemischen und tiefenpsychologischen sowie nicht-sprachlichen Therapieformen gibt es hingegen wenig belastbare quantitative Studien, jedoch ausreichende Erkenntnisse aus dem qualitativen Kontext. Wenn wir über Psychotherapie reden, meinen wir deshalb implizit auch die nicht sprachbezogenen, das heisst die körperbezogenen Therapien. Antidepressiva sind bei mittelgradig bis schweren Depressionserkrankungen deshalb wichtig, weil diese das sogenannte «Window-of-opportunity», das Fenster zu den therapeutischen Möglichkeiten, öffnen. Sie sind zu verstehen wie eine Gehilfe, die unterstützt, vom liegenden wieder in den stehenden Zustand zu gelangen, um später ohne Stützen psychotherapeutisch weiterarbeiten und Fortschritte machen zu können.

Welchen Stellenwert hat Agomelatin in der Behandlung der Depression?

Marc Risch: Agomelatin hat seine Berechtigung als First-line-Medikament in der Behandlung der Depression insbesondere dann, wenn die Schlafqualität eingeschränkt und Erschöpfung eingetreten ist und kognitive Phänomene wie gedankliche Probleme und Konzentrationsstörungen vorhanden sind. Zu beachten ist zudem die Wirksamkeit und Akzeptanz eines

Medikamentes. Die jüngste Metaanalyse von Cipriani et al. zeigt, dass Agomelatin in Bezug auf die Akzeptanz bei Patienten an erster Stelle steht (11). Es ist auch ein optimaler «Behandlungspartner» bei Patienten, die über eine grosse Sensibilität oder ein Vegetativum verfügen, das schnell auslenkt. Diese Phänomene werden als «somatisches Syndrom» der Depression beschrieben. Dazu gehören Symptome wie innere Unruhe, Schwitzen, Übelkeit, Magen-Darmbeschwerden, Kribbelparästhesien, Schmerzen oder/und Schwindel.

Wir geben Agomelatin bei Bedarf schnell und erhöhen rasch bis zur Maximaldosis von 2×25 mg am Tag. Zu Behandlungsbeginn sind wir häufig im täglichen Kurzkontakt mit den Betroffenen. Wenn der Patient nach 3 bis 5 Tagen sagt, dass er einen Effekt spürt, arbeiten wir bei Erhalt dieser Dosis intensiv psychotherapeutisch weiter. Sagt jemand, dass es schlimmer wird, er das Gefühl habe, es liege am Medikament, schreitet eventuell die Erkrankung fort und zur Stabilisierung muss ein weiteres Medikament gegeben werden. Kommunikation und engmaschige Begleitung sind gerade zu Behandlungsbeginn am wichtigsten.

Hat es Depressionsformen, die speziell gut auf Agomelatin ansprechen?

Marc Risch: Agomelatin eignet sich prinzipiell bei allen Depressionsformen, aber insbesondere dort, wo eine Komorbidität vorhanden ist, beispielsweise bei Patienten mit nicht organisch bedingten Insomnien im Zusammenhang mit Affekt, Stress oder bei ADHS, die sich leer und ausgeprägt freudlos fühlen und ihre Gedanken nicht mehr sammeln können.

Können Sie ein Beispiel geben?

Marc Risch: Frauen mit Kindern stecken oft in schwierigen Belastungssituationen, die problematisch sind, weil sie wenig Entscheidungsspielräume lassen. Ich habe dies im Rahmen des Impulsreferates anhand des Beispiels einer «quirigen Mutter» beschrieben, die die eigenen Bedürfnisse bis zum «emotionalen Motorschaden» ausgeblendet hat. Diese Patienten sind oftmals über einen längeren Zeitraum sehr müde, haben Ängste, sind unruhig, können die Gedanken nicht abschalten, werden dünnhäutig. Es liegen häufig Abhängigkeiten wie die Pflege eines Elternteils oder Teilzeitbeschäftigung vor. Hinzu kommt das Problem, dass die Behandlung von Depressionen bei Frauen noch wenig beforscht ist, insbesondere in Bezug auf die medikamentöse Therapie oder im Zusammenhang mit hormonellen Veränderungen. Mit Agomelatin hat man einen Player am Start, bei dem man sich darauf verlassen kann, dass deutlich weniger Nebenwirkungen zu erwarten sind, was die im Einzelverlauf vorübergehend durchaus notwendige Substanzkombination erleichtert.

Wie häufig kontrollieren Sie die Transaminasen?

Marc Risch: Leberschäden sind unter Agomelatin äusserst selten. Diesbezüglich zeigt eine neue Studie (12), dass die Nebenwirkungen in der gleichen Häufigkeit auftreten, wie bei den klassischen Antidepressiva. Bei schweren Depressionen wird jedoch häufig zweigleisig gefahren, sodass sich die Ne-

benwirkungen potenzieren können. Insofern denke ich, dass es unbedingt sinnvoll ist, gemäss den Swissmedic-Vorschriften vor der Behandlung die Transaminasen zu kontrollieren und auch im Behandlungsverlauf (7). Ich rate auch dazu, die Eintrittsablklärung für eine Crossover-Untersuchung zu nutzen und weitere Erschöpfungsparameter abzuklären, wie Vitamin B12, Vitamin D, Eisen und Folsäure. Zudem gehört ein kleines Blutbild dazu, die Ablklärung der Nierenfunktion und des Schilddrüsenstatus speziell auch bei Frauen und das C-reaktive Protein, welches auf entzündliche Prozesse, die weiter internistisch abgeklärt werden sollten, hinweisen kann.

Was werden die Herausforderungen im Fach Psychiatrie für die nächsten Jahre sein?

Marc Risch: Es bilden sich zwei Trends ab, die für die Zukunft betrachtet ungünstig sind: Die psychischen Erkrankungen werden weiter zunehmen, insbesondere die Affekterkrankungen (1). Das hat insbesondere mit den zwei Treibern Vereinsamung und Verstädterung zu tun. Zudem werden wir schlicht immer mehr Menschen, sodass auch die Erkrankungen in der Summe mehr werden. Im Fach Psychiatrie sehen wir ein grosses Nachwuchsproblem wie der Kinder- und Jugend- als auch der Alterspsychiatrie. Das bedaure ich sehr, denn als eines der letzten Fächer haben wir als Psychiater die Möglichkeit mit tiefsinnigen Menschen zusammenarbeiten zu können. Denn: Depression bedeutet der Wortbedeutung nach «Tiefsinn». Wir werden also dafür entschädigt, dass wir Patienten helfen, ihr Problem und ihre Eigenanteile an der Problementstehung und -unterhaltung anzuerkennen und neue selbstwirksame Wege zu beschreiten.

Als Fachärzte ist es an der Zeit, sich gesundheitspolitisch auch für Mental-Health-Themen zu engagieren. Denn unsere depressiven Patienten können dies nicht!

Referenzen:

1. World Health Organization (WHO). The global burden of disease. 2004 Update. Geneva: 2004 (cited: 2016-09-14). http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf.
2. Racagni G, Riva MA, Molteni et al.: Mode of action of agomelatine: synergy between melatonergic and 5-HT2C receptors. *World J Biol Psychiatry* 2011; 12(8): 574–587.
3. Stein DJ et al.: Efficacy of the novel antidepressant agomelatine for anxiety symptoms in major depression. *Human psychopharmacol Clin Exp* 2013; 28: 151–159.
4. Quera Salva MA et al.: Impact of the novel antidepressant agomelatine in disturbed sleep-wake cycles in depressed patients. *Human psychopharmacol Clin Exp* 2010; 25: 222–229.
5. Ärzte Zeitung Online, 2.10.2017, zitiert aus France Culture.
6. Corruble E et al.: Efficacy of agomelatine and escitalopram on depression, subjective sleep and emotional experiences in patients with major depressive disorder: a 24-wk randomized, controlled, double-blind trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16(10): 2219–2234.
7. Arzneimittelinformation Valdoxan®, siehe: www.swissmedicinfo.ch
8. CHMP assessment report for Valdoxan®, EMEA (50–51), 2008.
9. Kennedy SH et al.: A Double-Blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacology*, 2008, 28 (3): 329–333.
10. Montgomery SA et al.: Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized double-blind, placebocontrolled discontinuation study. *Int Clin Psychopharm* 2004; 19: 271–280.
11. Cipriani A et al.: Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018; 391 (10128): 1357–1366.
12. Pladevall-Vila M, Pottegård A, Schink T et al.: Risk of acute liver injury in agomelatine and other antidepressant users in four european countries: a cohort and nested case-control study using automated health data sources. *CNS Drugs* 2019; 33(4): 383–395.

Text: Annegret Czernotta

Redaktion: Dr. Christine Mücke

Quelle: Symposium der Firma Servier «Stellenwert von Agomelatine in der modernen Depressionsbehandlung und Erfahrungsaustausch am Forum für medizinische Fortbildung Psychiatrie und Psychotherapie – Update Refresher in Zürich, 13. Juni 2019.

Der Beitrag konnte mit finanzieller Unterstützung der Firma Servier realisiert werden.

Siehe abgekürzte Fachinformation Valdoxan®, Seite 18

Moderne Depressionsbehandlung: Der Stellenwert von Agomelatine

Laut Angaben der WHO wird die Depression bis 2030 die weltweit häufigste Erkrankung sein (1). Der Psychiater Dr. med Marc Risch, Mitinitiant und Chefarzt des Clinicum Alpinum auf Gaflei (FL), setzt in der Behandlung von schweren Depressionen auf einen Dreiklang aus Psychotherapie, Pharmakotherapie und nicht sprachlichen Therapien.

Ob Führungskraft, Hausfrau oder Fachangestellter – eine Depression kann jeden treffen. «Der Arzt sollte wissen, was er von einer Behandlung erwarten kann», sagte Dr. med. Marc Risch, FAMH Psychiatrie und Psychotherapie am «Update Refresher – Psychiatrie und Psychotherapie» in Zürich, «aber vor allem auch, was der Patient von der Behandlung und dem Behandler erwartet.» Denn unausgesprochene Ängste gegenüber angebotenen Therapien können vorhanden sein, die zu diskutieren sind. Diese betreffen häufig insbesondere die medikamentöse Behandlung der Depression. «Die Patienten möchten ein Medikament mit wenigen Nebenwirkungen», so Risch. Mit Agomelatine steht laut dem Facharzt ein Wirkstoff zur Verfügung, der diesen Erwartungen entspricht, und zwar sowohl als First-line-Behandlung als auch in Kombination mit einem klassischen Antidepressivum, das beispielsweise am Morgen eingenommen wird.

Potenziell synergistische Wirkung

Agomelatine (Valdoxan®) ist ein melatonerg (MT1- und MT2-Rezeptoren) Agonist und 5-HT2C-Antagonist. Experimentelle Studien zeigen, dass diese Eigenschaften eine potenzielle synergistische Wirkung haben, die zur Normalisierung gestörter zirkadianer Rhythmen führt (2–4). Die biologische Uhr prägt zudem den Tagesablauf und hat beispielsweise Einfluss auf kognitive Funktionen wie Koordinationsfähigkeit oder Vigilanz. Störungen im zirkadianen Rhythmus wiederum sind in Verbindung mit der Entwicklung von Depressionen, Kognitions- und Gedächtniseinbussen gebracht worden (5). Agomelatine erhöht die Freisetzung von Katecholaminen Noradrenalin (NA) und Dopamin (D) und führt dadurch zu besserer Konzentration, Kognition und Antrieb (NA), Freude, Interesse und Motivation (D) (6). Durch den unveränderten Serotoninspiegel hat der Wirkstoff eine sehr gute Verträglichkeit (2). Ausserdem wirkt Valdoxan nicht sedierend, sondern stellt (durch seinen anderen Wirkmechanismus) das gesunde Schlafprofil wieder her. Seine agonistische Wirkung auf die beiden melatonergen Rezeptoren (MT1, MT2) bewirkt eine Phasenvorverschiebung und Rhythmisierung des Schlafes. Die antagonistische Wirkung auf die serotonergen 5HT2c-Rezeptoren von Agomelatine reguliert die Schlafarchitektur und bringt einen physiologischen Tiefschlaf zurück. Agomelatine ist kardial neutral, beeinflusst weder das Gewicht noch die sexuelle Funktion (7–9) und führt nicht zu Absetzsymptomen (10). Eine Kombination mit allen Medikamenten – ausser mit starken CYP1A2-Inhibitoren – ist möglich.

Eine neue Metaanalyse von Cipriani et al. zeigt ausserdem, dass unter den direkten Vergleichsstudien zwischen Medikamenten Agomelatine zu den sieben wirksamsten Antidepressiva gehört.

In Bezug auf Verträglichkeit hatte Valdoxan am wenigsten Studienabbrüche (signifikant weniger Dropouts) gegenüber Placebo, was darauf schliessen lässt, dass es sich um das am besten verträgliche Medikament handelt (11).