

# Programm

**Neuere Behandlungskonzepte:**

**Depression - Angst - Schmerz  
Schizophrenie**

**Samstag, 2. März 2013  
09.00 -13.00 Uhr**

**Fortbildungsreihe - PWP am AKH:  
Psychiatrie in Wissenschaft und Praxis**



---

# Willkommen

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,  
Sehr verehrte Damen und Herren,

wir möchten Sie recht herzlich bei der Fortbildungsveranstaltung der Reihe  
„Psychiatrie in Wissenschaft und Praxis (PWP) am AKH“ über

**„Neuere Behandlungskonzepte:  
Depression, Angst, Schmerz, Schizophrenie“** begrüßen.

In Fortsetzung der in den vergangenen Jahren veranstalteten praxisnahen Tagungen über verschiedene Formen psychiatrischer Erkrankungen wollen wir uns nun in dem halbtägigen Symposium den neuen Behandlungskonzepten im Zusammenhang mit Depression, Angst, Schmerz und Schizophrenie widmen.

Es ist uns wieder gelungen für die Behandlung des Themenkreises der verschiedenen Ausprägungsformen des Schmerzes, der Depression, Angst und Schizophrenie bekannte Referenten zu gewinnen, die das gestellte Thema praxisrelevant und wissenschaftlich fundiert darstellen werden. Wie in den vergangenen Jahren, haben wir auch heuer für die Diskussion genügend Zeit eingeräumt.

Wir freuen uns, Sie bei der Veranstaltung willkommen heißen zu dürfen.

Mit freundlichen Grüßen,



O.Univ.Prof. Dr.h.c. mult. Dr.med. Siegfried Kasper

---

# Organisation

## **Wissenschaftliche Leitung:**

O.Univ.Prof.Dr.h.c.mult. Dr.med. Siegfried Kasper

## **Datum:**

Samstag, 2. März 2013

09.00 - 13.00 Uhr

## **Ort:**

Hörsaal A am Südgarten

Universitätsklinik für Psychiatrie & Psychotherapie

Medizinische Universität Wien

Währinger Gürtel 18-20

1090 Wien

## **Fortbildungspunkte:**

4 Fortbildungspunkte Modul Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin  
Diplomfortbildungsprogramm der Österreichischen Ärztekammer

4 Einheiten gemäß Psychologengesetz als Fort- und Weiterbildungsveranstaltung durch die Österreichische Akademie für Psychologie (ÖAP)

## **Kongressorganisationsbüro:**

Kristína Libová

Wiener Medizinische Akademie

Alser Straße 4

1090 Wien



---

# Programm

- 08.30**      **Registrierung**
- 09.00**      **Begrüßung und Einleitung**  
O.Univ.Prof. Dr.h.c.mult. Dr. Siegfried Kasper  
*Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
AKH Wien*
- 09.15**      **Depression und Schmerz**  
Prim. Univ.Prof. Dr. Martin Aigner  
*Abteilung für Erwachsenenpsychiatrie  
Landeskrankenhaus Tulln*
- 10.00**      **Therapeutische Herausforderungen bei unipolaren  
und bipolaren Erkrankungen**  
O.Univ.Prof. Dr.h.c.mult. Dr. Siegfried Kasper  
*Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
AKH Wien*
- 11.00**      **Pause**
- 11.30**      **Die generalisierte Angststörung (GAD) – eine immer  
wieder in Vergessenheit geratene Erkrankung**  
O.Univ.Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer  
*Universitätsklinik für Psychiatrie  
Medizinische Universität Graz*
- 12.15**      **Schizophrenie und Depotmedikation – Was gibt es Neues?**  
Prim. Dr. Georg Psota  
*Psychosozialer Dienst Wien*
- 13.00**      **Ende der Veranstaltung**  
*Buffet*

---

# Neuere Behandlungskonzepte:

Depression - Angst - Schmerz - Schizophrenie

---

09.00 - 09.15

Begrüßung und Einleitung

*O.Univ.Prof. Dr.h.c.mult. Dr. Siegfried Kasper  
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
AKH Wien*

---

**09.15 - 10.00**  
**Depression und Schmerz**

***Prim. Univ.Prof. Dr. Martin Aigner***  
***Abteilung für Erwachsenenpsychiatrie***  
***Landeskrinikum Tulln***

Mit freundlicher Unterstützung der Firma Pfizer

## Schmerz & Depression

Martin Aigner  
Abteilung für  
Erwachsenenpsychiatrie

Landeskrinikum   
TULLN

## Schmerz & Depression

- Akuter vs. Chronischer Schmerz
- Bezug: Schmerz und Depression
- Schmerzlokalisierung und Depression
- Schmerz als Residualsyndrom bei Depression
- Therapie bei chronischem Schmerz und Depression

## Schmerz & Depression

- **Akuter vs. Chronischer Schmerz**
- Bezug: Schmerz und Depression
- Schmerzlokalisierung und Depression
- Schmerz als Residualsyndrom bei Depression
- Therapie bei chronischem Schmerz und Depression

## Akuter vs. chronischer Schmerz

- **Akute Schmerzen:**  
Reiz-Reaktions-Modell hilfreich  
unangenehmes **Sinneserlebnis** im Vordergrund
- **Chronische Schmerzen:**  
unangenehmes **Gefühlerlebnis** im Vordergrund

**Paradigmenwechsel  
in der Schmerztherapie notwendig!**

## Schmerz & Depression

- Akuter vs. Chronischer Schmerz
- **Bezug: Schmerz und Depression**
- Schmerzlokalisierung und Depression
- Schmerz als Residualsyndrom bei Depression
- Therapie bei chronischem Schmerz und Depression

## Bezug: Schmerz & Depression

- **Larvierte Depression:**  
„Schmerz ist eigentlich Depression“
- **Komorbidity:**  
gemeinsame Grundlage  
Schmerz ► Depression  
Depression ► Schmerz  
Überschneidungsbereiche



## Konzept der „larvierten Depression“

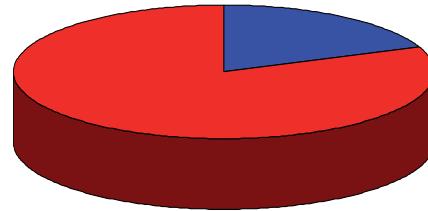
Ein depressives Zustandsbild, ...

..., das sich hinter der Maske (lateinisch: larva)



körperlicher Beschwerden verbirgt.

## Depression bei chronischen Schmerzpatienten



■ Depression ■ keine Depression  
Aigner M. & Bach M. (1999) Comprehensive Psychiatry 40:353-357

## Schmerz & Depression

### Schmerzen bei depressiven Patienten

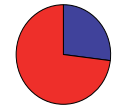
Prävalenzrate: 59% (Streuung 41-100%)  
11 Studien (7 in psychiatrischen Kliniken)



■ Schmerz ■ kein Schmerz

### Depressive Störungen bei Schmerzpatienten

Prävalenzrate: 27% (Streuung 6 - 46%)  
42 Studien (32 in Schmerzkliniken)



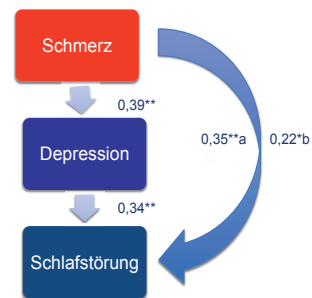
■ Depression ■ keine Depression

Bair et al. 2003

## Schmerz & Depression bei Rheumatoider Arthritis

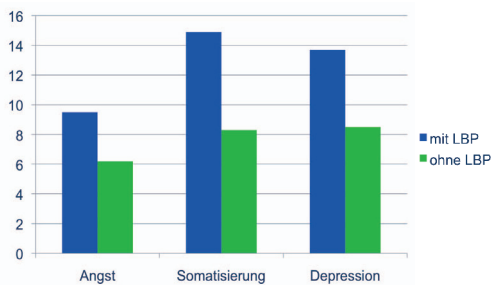
a: vor Korrektur für Depression  
b: nach Korrektur für Depression

\* $p < .05$   
\*\* $p < .001$



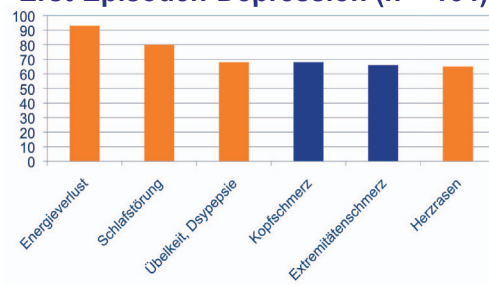
Nicassio et al. (2012) The Contribution of Pain and Depression to Self-Reported Sleep Disturbance in Patients with Rheumatoid Arthritis. Pain 153:107-112.

## Kreuzschmerz und psychische Faktoren im Primärsetting (n = 2180)



Bener A, Verjee M, Dafeeah EE, Falah O, Al-Juhaishi T, Schlogl J, Sedeeq A, Khan S. Psychological factors: anxiety, depression, and somatization symptoms in low back pain patients. J Pain Res. 2013;6:95-101.

## Funktionelle somatische Beschwerden bei PatientInnen mit Erst-Episoden-Depression (n = 164)



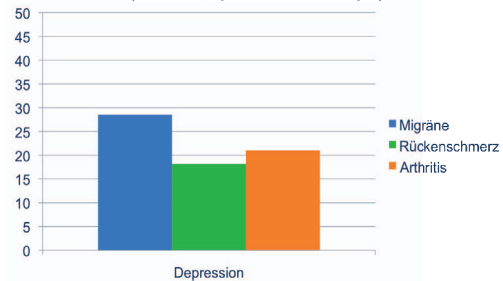
Grover S, Kumar V, Chakrabarti S, Holikatti P, Singh P, Tyagi S, Kulhara P, Avasthi A. Prevalence and type of functional somatic complaints in patients with first-episode depression. East Asian Arch Psychiatry. 2012;22(4):146-53.

## Schmerz & Depression

- Akuter vs. Chronischer Schmerz
- Bezug: Schmerz und Depression
- **Schmerzlokalisierung und Depression**
- Schmerz als Residualsyndrom bei Depression
- Therapie bei chronischem Schmerz und Depression

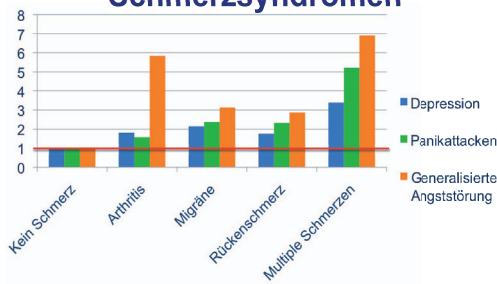
## Schmerz und Depression in der Allgemeinbevölkerung

(n = 3032; repräsentatives Sample)



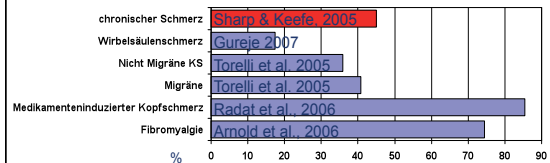
McWilliams et al. (2004) Depression and anxiety associated with three pain conditions: results from a nationally representative sample. Pain;111:77-83.

## Odds Ratios für psychische Störungen bei Schmerzsyndromen

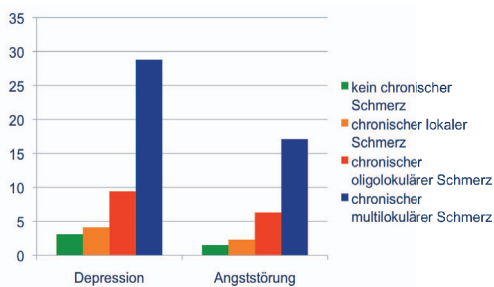


McWilliams et al. (2004) Depression and anxiety associated with three pain conditions: results from a nationally representative sample. Pain;111:77-83.

## Chronischer Schmerz und Depression



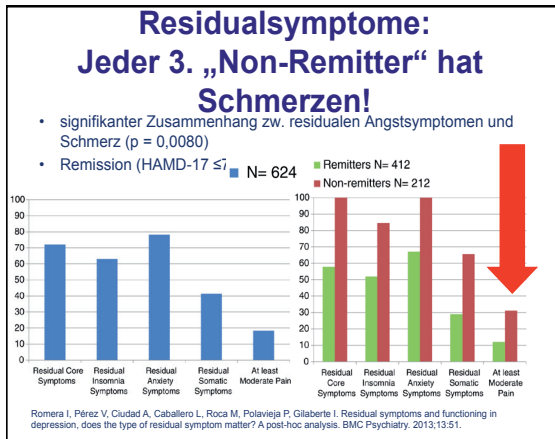
## Chronischer Schmerz und Lokalisation



Häuser W, Schmutzer G, Hinz A, Hilbert A, Brähler E. Prevalence of chronic pain in Germany: A representative survey of the general population. Schmerz. 2013 Feb;27(1):46-55.

## Schmerz & Depression

- Akuter vs. Chronischer Schmerz
- Bezug: Schmerz und Depression
- Schmerzlokalisierung und Depression
- **Schmerz als Residualsyndrom bei Depression**
- Therapie bei chronischem Schmerz und Depression



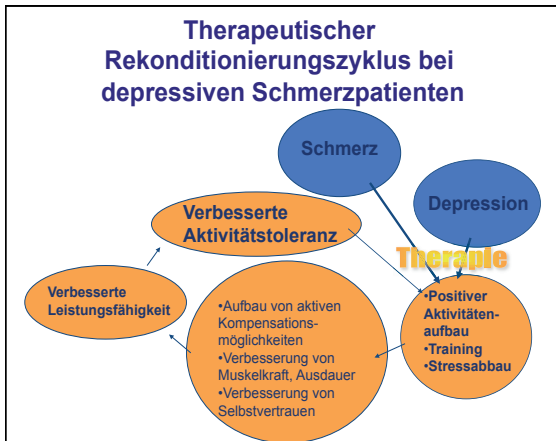
### Schmerz chronifiziert Depression

- Imipramin Studie (150-300mg);  $n = 230$
- Depressive Patienten mit Schmerzen hatten längere Remissionsdauer als Patienten ohne Schmerzen
- Schmerz und Somatisierung besserten sich während der Therapie
- Suizidalität war bei Patienten mit Schmerz und Somatisierung höher!

Karp et al. (2005) Pain predicts longer time to remission during treatment of recurrent depression. J Clin Psychiatry 66(5):591-7

### Schmerz & Depression

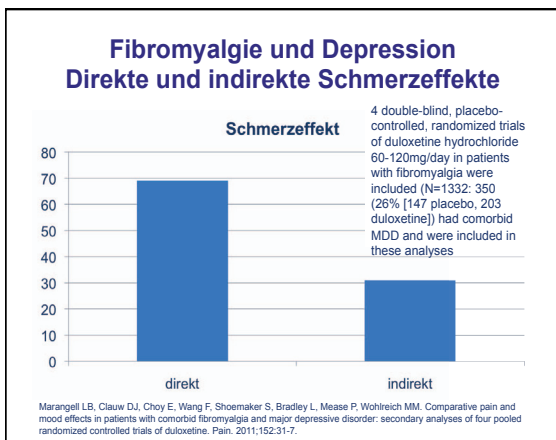
- Akuter vs. Chronischer Schmerz
- Bezug: Schmerz und Depression
- Schmerzlokalisierung und Depression
- Schmerz als Residualsyndrom bei Depression
- **Therapie bei chronischem Schmerz und Depression**



### Meta-Analysen: Antidepressiva in der Schmerztherapie

Chronischer Schmerz	Somatoformer Schmerz
• 39 kontrollierte Studien	• 11 kontrollierte Studien
• Analgetischer Effekt: Effektstärke = 0,64	• Analgetischer Effekt: Effektstärke = 0,48

Onghena P, Van Houdenhove B. Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. Pain. 1992;49:205-19.  
Fishbain DA, Cutler RB, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Do antidepressants have an analgesic effect in psychogenic pain and somatoform pain disorder? A meta-analysis. Psychosom Med. 1998;60(4):503-9.



## Neuropathischer Schmerz

- 50 Studien 19 Antidepressiva (2515 Patienten)
- Amitriptyline: NNT = 2 (95%CI 1.7 to 2.5) RR 4.1(95%CI 2.9-5.9)
- „only limited data for the effectiveness of SSRIs“

Saarto and Wiffen (2005) Antidepressants for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev. 20;(3):CD005454.

## EFNS Guidelines für Neuropathischen Schmerz

**Level A Evidenz** (Diabetische Polyneuropathie, Postherpetische Neuropathie)

- Trizyklische Antidepressiva (TZA)
- Pregabalin
- Gabapentin
- Tramadol
- Opiode
- Duloxetine
- Venlafaxin
- topisches Lidocain
- Capsaicin Pflaster
- Kombinationstherapie: TZA-Gabapentin

Attal N, Cruccu G, Baron R, Haarpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol. 2010;17:1113-e88.

## Amitriptylin, Duloxetin, Milnacipran bei Fibromyalgie – Meta-Analyse

- 10 Amitriptylin (AMT) Studien (612 patients – poor quality)
- 4 Duloxetin (DLX) Studien (1411 patients) – high quality
- 5 Milnacipran (MLN) Studien (4129 patients) – high quality
- **alle 3 Antidepressiva > Plazebo**
- AMT > DLX und MLN in Schmerzreduktion, Schlafstörungen, Erschöpfung
- DLX > MLN in Schmerzreduktion, Schlafstörungen, Lebensqualität
- MLN > DLX in Erschöpfung

Häuser W, Petzke F, Üpeyler N, Sommer C. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. Rheumatology (Oxford). 2011;50(3):532-43.

## Duloxetin (DLX), milnacipran (MLN), und Pregabalin (PGB) - Fibromyalgie

- 17 Studien, 7,739 PatientInnen
- DLX und PGB > MLN in Schmerzreduktion und Schlafstörung
- DLX > MLN und PGB bei Depression
- MLN und PGB > DLX bei Erschöpfung

➡ Monats-Effektivität für DLX, MLN, und PGB

Nebenwirkungen:

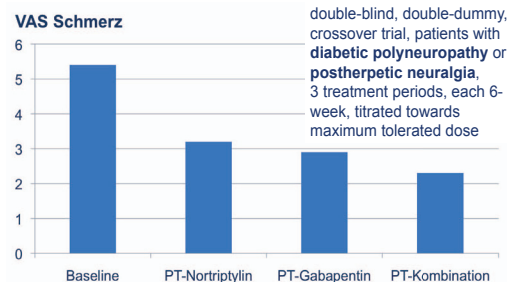
- Kopfschmerz und Übelkeit: DLX und MLN > PGB
- Diarrhoe: DLX > MLN und PGB

Häuser W, Petzke F, Sommer C. Comparative efficacy and harms of duloxetine, milnacipran, and pregabalin in fibromyalgia syndrome. J Pain. 2010;11(6):505-21.

## Schmerzverbesserung: Effektgrößen bei Antidepressivatherapie

Schmerzlokalisierung	Effektgröße
Chronischer Kopfschmerz	0,8 - 1,1
Funktioneller GI-Schmerz	0,9
Fibromyalgie	0,44 - 0,52
Somatoforme Schmerz	0,48
Chronischer Rückenschmerz	0,41

## Kombinationstherapie: Nortriptylin + Gabapentin (n = 56)



Gillon I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Jackson AC, Houlden RL. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. Lancet. 2008;10:374(9697):1252-61.

## Zusammenfassung

- Unterscheide: Akuter vs. Chronischer Schmerz
- Schmerz und Depression haben intensiven Bezug!
- Schmerzlokalisierung - Depression
- Schmerz als Residualsyndrom bei Depression
- Antidepressiva bei chronischem Schmerz - eine wichtige therapeutische Säule



**Danke für die  
Aufmerksamkeit!**

[martin.aigner@tulln.lknoe.at](mailto:martin.aigner@tulln.lknoe.at)

---

10.00 - 10.45

**Therapeutische Herausforderungen bei unipolaren  
und bipolaren Erkrankungen**

***O.Univ.Prof. Dr.h.c.mult. Dr. Siegfried Kasper  
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
AKH Wien***

Mit freundlicher Unterstützung der Firma AstraZeneca

# Therapeutische Herausforderungen bei unipolaren und bipolaren Erkrankungen

S. Kasper  
Univ. Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, AKH Wien

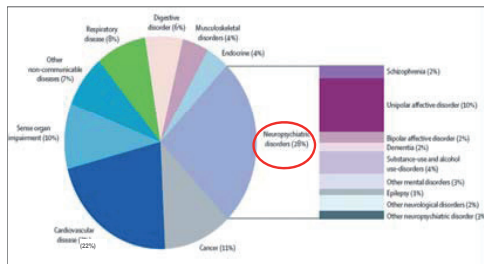


## Konsensus-Statements der ÖGPB www.oegpb.at

www.meduniwien.ac.at/psychiatrie



## Durch Erkrankungen verlorene Lebensjahre (DALYs) Prozentuale Anteile, weltweit in 2005



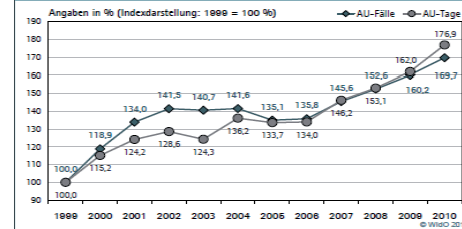
DALYs: Disability-Adjusted Life-Years

Prince M et al. Lancet 2007;370:859-77.



## Depression Sozialmedizinische Konsequenzen (Deutschland)

Abbildung 4: Arbeitsunfähigkeit durch psychische Erkrankungen 2000–2010, AOK-Mitglieder



Wissenschaftliches Institut der AOK (Wifo); Pressemitteilung vom 19.04.11



## Unipolare Depression Was sind die Behandlungsziele?

### Leitthema

Nervenarzt 2010; 83:1049–1068  
DOI 10.1007/s00115-010-2084-7  
Online publiziert: 28. August 2010  
© Springer-Verlag 2010

M. Härter · C. Kliese · I. Berner · T. Bacher · J. Gensichen · T. Harfst · M. Hautzinger · C. Kolada · I. Kopp · C. Kühner · M. Lohmann · J. Matzat · B. Meyerrose · C. Mundt · W. Nebling · G. Obenschläger · R. Richter · H. Schauenburg · H. Schulz · S. Weintrauer · F. Schwab · M. Berger  
Institut und Poliklinik für Medizinische Psychologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

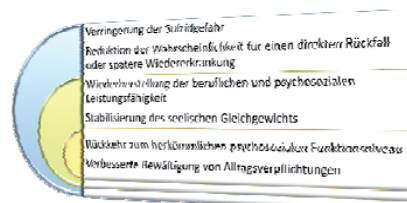
## Evidenzbasierte Therapie der Depression

Die S3-Leitlinie unipolare Depression



## Primäre Behandlungsziele Was sagt die S3-Leitlinie?

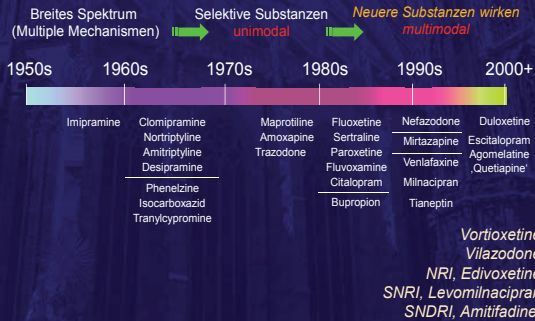
- Verminderung der Symptome einer depressiven Störung
- Erreichen einer vollständigen Remission



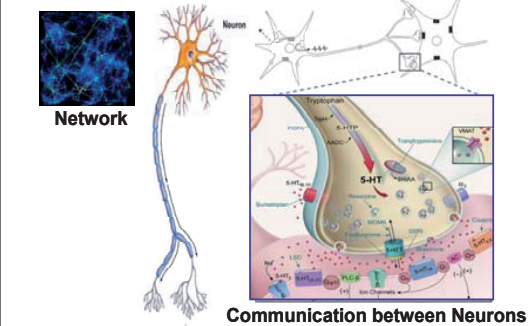
Härter M et al. Nervenarzt 2010;81: 1049-68.



## Die Entwicklung der Antidepressiva



## Neurotransmitter Systems



## In vitro Rezeptor Aktivität und reuptake Hemmung von 2 multimodalen Antidepressiva

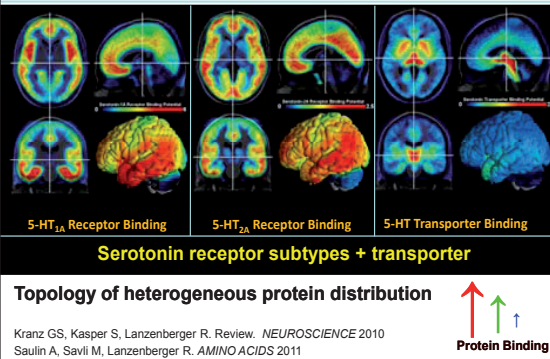
Vilazodone <sup>3,3</sup>		Vortioxetine <sup>4,5</sup>		Multimodal activity
TARGET	ACTION	TARGET	ACTION	
		5-HT <sub>2</sub>	Antagonism	Receptor activity
		5-HT <sub>1</sub>	Antagonism	
		5-HT <sub>1D</sub>	Antagonism	
		5-HT <sub>1B</sub>	Partial agonism <sup>b</sup>	Reuptake inhibition
5-HT	Partial agonism <sup>a</sup>	5-HT <sub>1A</sub>	Agonism	
SERT	Inhibition	SERT	Inhibition	

<sup>a</sup>Intrinsic activity 60-70%, <sup>b</sup>Intrinsic activity 65%

5-HT, serotonin; SERT, serotonin transporter

1. Heinrich T et al. J Med Chem 2004;47:4684-4692;  
2. Hughes ZA et al. Eur J Pharmacol 2005;510:49-57;  
3. Page ME et al. J Pharmacol Exp Ther 2002;302:1220-1227;  
4. Bang-Andersen B et al. J Med Chem 2011;54:3206-3221;  
5. Mark A et al. J Pharmacol Exp Ther 2012;340:666-675

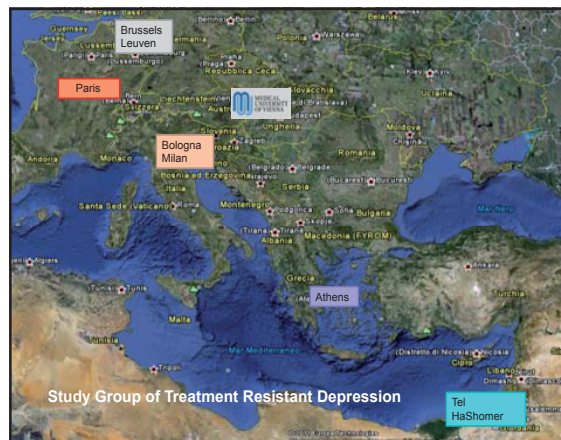
## PET neuroreceptor imaging



## Products in phase III clinical development for depression, 2012

Drug (generic/code)	Mode of action	Formulation	Indication	Company	Partner	Highest Phase
CPI-303 (bupropion)	NDR1	Oral	MDD	InterGen		Approved <sup>a</sup>
Esivoadine (LY2216594)	NER1	Oral	MDD (adjunct)	Eli Lilly		Phase III
Latuda (levamisole)	D <sub>2</sub> , 5-HT <sub>2A</sub> , 5-HT <sub>2C</sub> , 5-HT <sub>2B</sub> receptor antagonist	Oral	MDD with mixed features (adjunct)	Dainippon Sumitomo Pharma	Takeda	Phase III
Levomilnacipran (F2095)	SNRI	Oral	MDD	Pierre Fabre	Forest	Phase III
Lu AA21004 (vortioxetine)	SRRI, 5-HT <sub>2</sub> , 5-HT <sub>1</sub> , 5-HT <sub>1D</sub> receptor antagonist	Oral	MDD	Lundbeck	Takeda	Phase III
OPC-34712	D <sub>2</sub> and 5-HT <sub>2A</sub> receptor partial agonist, 5-HT <sub>2C</sub> receptor antagonist	Oral	MDD (adjunct)	Otsuka	Lundbeck	Phase III
PWB-01 (gopipenserin/citalopram)	SRRI and 5-HT <sub>2A</sub> receptor antagonist	Oral	MDD	PharmaNeuroboost		Phase III
Tasimelteon (VEC-162)	MT <sub>1</sub> and MT <sub>2</sub> receptor agonist	Oral	MDD	Vanda Pharmaceuticals		Phase III
TC-5214 (s-miscamylamine)	Alpha-4 beta-2 nicotinic receptor antagonist	Oral	MDD (adjunct)	Targacept	AstraZeneca	Phase III
Vynance (bidesamfetamine)	Dopamine reuptake inhibitor	Oral	MDD (adjunct)	Shire		Phase III

HC00076-004/Published 01/2012 © Datamonitor





European Neuropsychopharmacology (2012) 22, 453–468



www.elsevier.com/locate/euroneuro

### European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD) — Where have we gone so far: Review of clinical and genetic findings

Alexandra Schosser <sup>a</sup>, Alessandro Serretti <sup>b</sup>, Daniel Souery <sup>c</sup>,  
Julien Mendlewicz <sup>c</sup>, Joseph Zohar <sup>f</sup>,  
Stuart Montgomery <sup>d</sup>, Siegfried Kasper <sup>a,\*</sup>

## Effektivere pharmakologische Strategien bei Major Depression

- Entwicklung von neuen Wirkstoffen
- Identifizierung der Subpopulationen
  - Klinische Marker
  - Biologische Marker
- Algorithmus geleitet
- Kombinationen / Augmentationstherapien
  - 2 oder mehr *existente Wirkstoffe*
  - Existente und *neue Wirkstoffe*

## „Therapie Resistente Depression“ Diagnostik und Behandlungs-Möglichkeiten



- 1 **Optimierung der Behandlung**
  - Dauer
  - Dosierung, Plasma Spiegel
- 2 **Add-on**
  - (Kombination/Augmentation)
  - Atypische Antipsychotika
  - Antidepressiva
  - Lithium
  - T3
  - Nicht-Pharmakologische Rx
- 3 **Wechsel von Klassen**
  - Bei Nebenwirkungen

## Bipolare Störung ist mehrdimensional

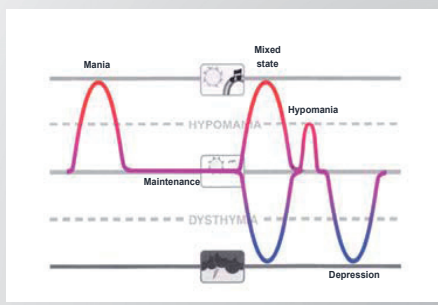


Illustration nach Stephen M. Stahl, Cambridge Univ. Press, 2008

## Behandlung einer akuten Manie




Illustration nach Stephen M. Stahl, Cambridge Univ. Press, 2008

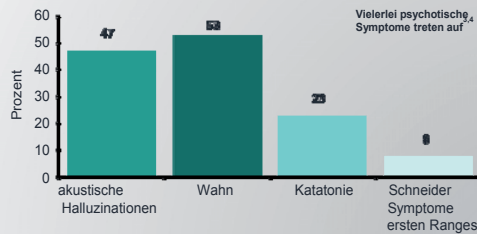
## Therapieziele der Manie-Behandlung

- **Behandlung der Akutsituation**
  - Agitation / psychomot. Erregungszustand
  - Psychotische Symptome
  - affektive Einengung
- **Remission anstreben**
  - Subsyndromale Symptome sind mit hohem Rückfallsrisiko und psychosozialen Behinderungen assoziiert
- **Rückfall- und „Switch“-Vorbeugung**
- **Verlässlichkeit bei der Einhaltung der Behandlung sicherstellen**
- **Nebenwirkungen vermeiden**

Vieta E. Managing Bipolar Disorder in Clinical Practice, 2nd Ed, Current Medicine Group, London, 2009.

### Psychotische Symptome bei bipolarer Störung

58% haben mindestens ein psychotisches Symptom<sup>1</sup> (90% bei Selbstbeurteilung<sup>2</sup>)



<sup>1</sup>Goodwin FK et al. *Manic-depressive illness*. Oxford: Oxford University Press, 1990  
<sup>2</sup>Wack PE Jr. Unpublished data, 1998  
<sup>3</sup>Pope HG et al. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35(7):811-28  
<sup>4</sup>Taylor MA, Abrams R. *Am J Psychiatry* 1975;132:741-2

### Psychotische Symptome bei bipolarer Störung: Welche Bedeutung?

- **Index für Schweregrad**
  - Stimmungskongruent
  - Größenideen werden zum Größenwahn
  - Indikator für ungünstige Prognose
- **Naheverhältnis zur Schizophrenie**
  - Nicht stimmungskongruente psychotische Symptome
  - Schizoaffektive Störung
- **Medikationseffekt**

### Evidenz für Behandlungsoptionen bei akuter Manie

Lithium	++	Clozapine	+
Valproate	++	Risperidone	++
Carbamazepine	++	Olanzapine	++
Oxcarbazepine	+/-	Amisulpride	+
Gabapentin	-	Quetiapine	++
Lamotrigine	-	Ziprasidone	++
Topiramate	-	Aripiprazole	++
Tamoxifen	++	Paliperidone	++
Chlorpromazine	++	Asenapine	++
Haloperidol	++		

++ = At least 1 fully powered, randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group, positive monotherapy trial with moderate to large effect-size; + = At least 1 positive randomized controlled trial or small placebo-controlled, double-blind, parallel-group trial or small effect size; ? = No data. - = Controlled evidence of lack of efficacy.

Vieta. *Managing bipolar disorder in clinical practice*. 2nd Ed. London: CMS, 2008.

### Falls Symptome persistieren und/oder manische Symptome mit hohem Schweregrad vorliegen

- **Hinzugabe einer weiteren Medikation erster Wahl**
  - Kombination von Lithium oder Valproat mit einem Antipsychotikum (A).
  - Clozapin bei Therapieresistenz (B).
  - Elektroheilkrafftherapie (EKT) kann bei schwerst kranken manischen Pat. und/oder bei Pat. mit Therapieresistenz oder während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden (C).

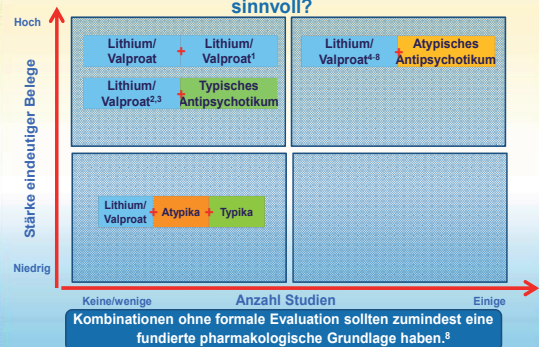
Goodwin et al., 2009

### Kombinationstherapie bei Manie

- häufig
- anzustreben?
- Evidenz?



### Welche Kombinationen sind bei bipolarer Manie sinnvoll?



<sup>1</sup>BALANCE-Prüfung. *Lancet* 2010;375:385-395. <sup>2</sup>Chan et al. *Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2010;64:152-159. <sup>3</sup>Müller-Oerlinghausen et al. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(2):195-203. <sup>4</sup>Sachs et al. *Am J Psychiatry* 2002;159:1146-1154. <sup>5</sup>Yatham et al. *Br J Psychiatry* 2003;182:141-147. <sup>6</sup>Tohen et al. *Br J Psychiatry* 2004;184:337-345. <sup>7</sup>Sachs et al. *Bipolar Disord* 2004;6:213-223. <sup>8</sup>Vieta et al. *Am J Psychiatry* 2008;165:1318-1325.

## Behandlung von gemischten Episoden

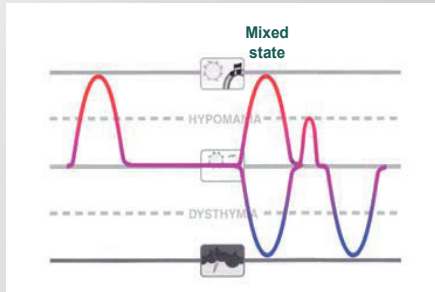


Illustration nach Stephen M. Stahl, Cambridge Univ. Press, 2008!

## Gemischte Episode

- Erfüllt für mindestens 1 Wo sowohl die Kriterien für
  - Manische Phase als auch für
  - Depressive Phase
- Beeinträchtigung in beruflichen Aufgabenbereichen/sozialen Aktivitäten
  - Öfter jüngere und ältere (>60 J) Menschen betroffen
  - Öfter Frauen als Männer betroffen
- Überwiegend dysphorische Symptome in der manischen Phase

## Management von gemischten Episoden

- Vorbeugung von Rückfall und „Switch“
- Evidenz-Grad für gemischte Manie wesentlich besser als für gemischte Depression
- Die Behandlung von gemischten Episoden ist komplex
  - Antipsychotika meist notwendig
  - Atypika vorzuziehen
  - Kombinationen mit Valproat oder Lithium häufig erforderlich
  - langfristige Pharmakotherapie und Psychoedukation notwendig
  - Antidepressiva scheinen gemischte Episoden zu verschlimmern
  - EKT ist eine Option

Vieta E. Exp Rev Neurother 2005

## Evidenz für Therapie-Optionen in gemischten Episoden

Lithium	+	Clozapine	+
Valproate	++	Risperidone	+
Carbamazepine	+	Olanzapine	++
Oxcarbazepine	?	Amisulpride	?
Gabapentin	-	Quetiapine	?
Lamotrigine	-	Ziprasidone	++
Topiramate	-	Aripiprazole	++
Tamoxifen	+	Palliperidone	+
Chlorpromazine	?	Asenapine	++
Haloperidol	+		

++ = At least 1 fully powered, randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group, positive monotherapy trial with moderate to large effect-size; + = At least 1 positive randomized controlled trial or small placebo-controlled, double-blind, parallel-group trial or small effect size; ? = No data. - = Controlled evidence of lack of efficacy. Haloperidol ++

Vieta. Managing bipolar disorder in clinical practice, 2nd Ed. London CMC, 2009.

## Behandlung der bipolaren Depression

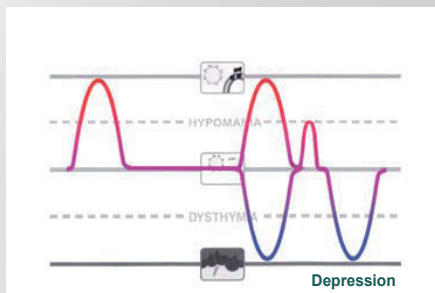
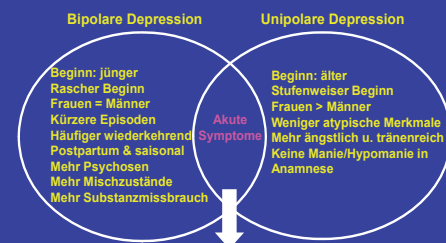


Illustration nach Stephen M. Stahl, Cambridge Univ. Press, 2008!

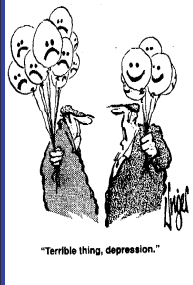
## Bipolare Depression und Unipolare Depression: phänomenologische Unterschiede



Fehldiagnosen führen zu ungünstiger Behandlung und schlechterem Krankheitsverlauf

Ghaemi et al 2000; Mitchell 2001; Hirschfeld et al 2003  
Berk 2004; Suppes et al 2005

## Erkennen der Bipolarität durch genaue Anamnese/Fremdanamnese



- Familienanamnese
- Prämorbid Persönlichkeit
- Sorgfältige Anamnese
  - Verlauf der Erkrankung (zB graphische Darstellung)
    - Stimmungslage, **cave Hypomanie** in Anamnese
    - psychotische Symptome
    - Suizidalität
    - Comorbidität
  - Behandlung in Anamnese & Compliance
  - Life events
  - Einfluß auf soziale Funktionsfähigkeit
- Aktuell: hypomanische Symptome

## Management der bipolaren Depression

- Häufig fälschlich als unipolar diagnostiziert
- Bipolare Depressionen sind häufig von längerer Dauer
- Die Therapie ist schwierig
  - Rolle der Antidepressiva kontrovers diskutiert
  - Nutzen-Risiko Ratio bei subsyndromalen Formen
  - Geringe Wirksamkeit von Lithium und Lamotrigin
  - Manche Antipsychotika sind wirksam
  - EKT ist eine Option in schweren Fällen
  - Geringe Wirksamkeit von Psychotherapie

Fountoulakis K & Vieta E. Int J Neuropsychopharmacol. 2008

## Evidence-base for treatment options in Bipolar Depression

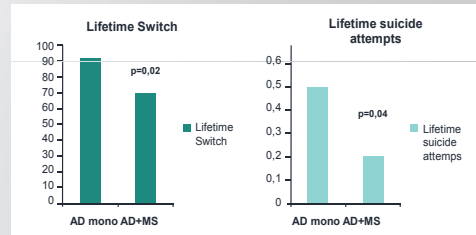
Lithium	+	Chlorpromazine	-
Valproate	+	Clozapine	?
Carbamazepine	?	Risperidone	-
Oxcarbazepine	?	Olanzapine	+
Gabapentin	?	Amisulpride	?
Lamotrigine	+	Quetiapine	++
Topiramate	?	Ziprasidone	-
Pramipexole	+	Aripiprazole	-
Modafinil	+	Cariprazine	-
Armodafinil	-	Asenapine	?
Ketamine	+	Antidepressants	+

++ = At least 1 fully powered, randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group, positive monotherapy trial with moderate to large effect-size; + = At least 1 positive randomized controlled trial or small placebo-controlled, double-blind, parallel-group trial or small effect size; ? = No data. - = Controlled evidence of lack of efficacy; Haloperidol ++

Vieta. Managing bipolar disorder in clinical practice, 2<sup>nd</sup> Ed. London CMC, 2009.

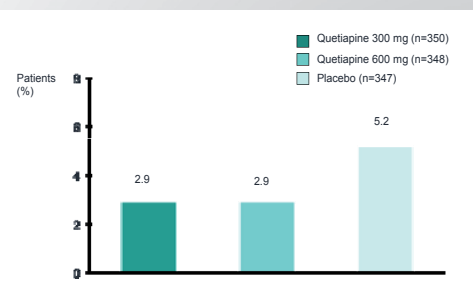
## Antidepressive Monotherapie versus Antidepressiva + MS

95 out of 138 patients treated with AD mono or AD+MS for the first time were followed-up for up to 19 years



Pacchiarotti et al. JAD 2011

## Treatment-emergent mania BOLDER I & II

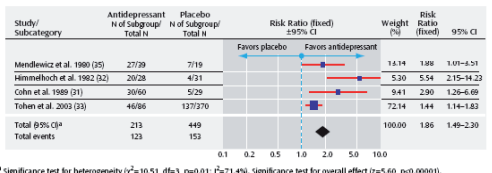


<sup>a</sup>YMRS  $\geq 16$  at 2 consecutive visits or last visit, or AE of mania / hypomania

MacFadden et al 2006

## Systematischer Review

FIGURE 1. Fixed-Effect Model of clinical response in Randomized controlled Trials of Antidepressants Versus Placebo for the Treatment of Bipolar Depression



<sup>a</sup> Significance test for heterogeneity ( $\chi^2=10.51$ , df=3, p=0.01;  $I^2=71.4\%$ ). Significance test for overall effect (z=5.60, p<0.00001).

Pat. erhielten vorwiegend eine Kombinationstherapie, keine Hinweise auf eine erhöhte Switchrate bei Gabe von AD im Vergleich zum Placebo

Gjisman et al 2004 Am J Psych 161 1-11

## STEP-BD

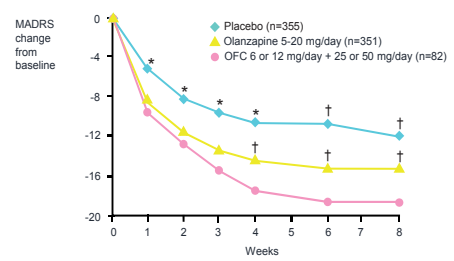
Table 4. Outcomes According to Treatment Group.<sup>a</sup>

Outcome	Mood Stabilizer + Antidepressant (N=179)	Mood Stabilizer + Placebo (N=157)	P Value
	number (percent)		
Transient remission	32 (17.9)	40 (21.4)	0.40
Durable recovery (primary outcome)	42 (23.5)	51 (27.3)	0.40†
Transient remission or durable recovery	74 (41.3)	91 (48.7)	0.23
Treatment-effectiveness response	58 (32.4)	71 (38.0)	0.27
Treatment-emergent affective switch	18 (10.1)	20 (10.7)	0.84
Discontinuation of study medication because of adverse event	22 (12.3)	17 (9.1)	0.32

<sup>a</sup> The study used an equipoise-stratified design, which allowed for the analysis of data stratified by the acceptance or rejection of enrollment into randomized psychosocial treatment study of the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). Outcomes are defined in Table 1.  
† The P value for the main effect of treatment on the primary outcome of durable recovery, adjusted for acceptance or rejection of enrollment into randomized psychosocial treatment study of the STEP-BD, was 0.25.

Sachs et al N Engl J Med 2007;356

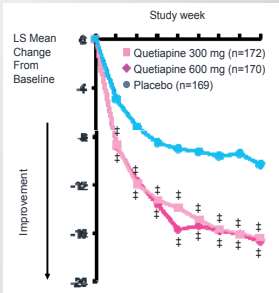
## Olanzapine-Fluoxetine Kombination (OFC) v. Olanzapine Monotherapie bei bipolarer Depression



\*p<0.05 vs olanzapine and vs OFC; †p<0.05 vs OFC  
8-week, double-blind, randomised trial

Tohen et al 2002

## Quetiapin: BOLDER I study

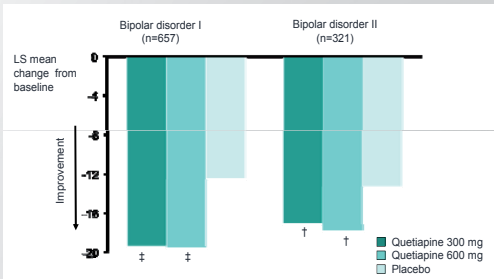


- Significantly greater improvement in mean MADRS total score with quetiapine 300 mg or 600 mg than placebo from Week 1 and at all following timepoints
- Primary efficacy results replicated in BOLDER II

‡p<0.001 vs placebo  
ITT, LOCF

Calabrese et al 2005

## BOLDER I & II: MADRS total score bipolar I vs II disorder



†p<0.01; ‡p<0.001 vs placebo  
(n at baseline)

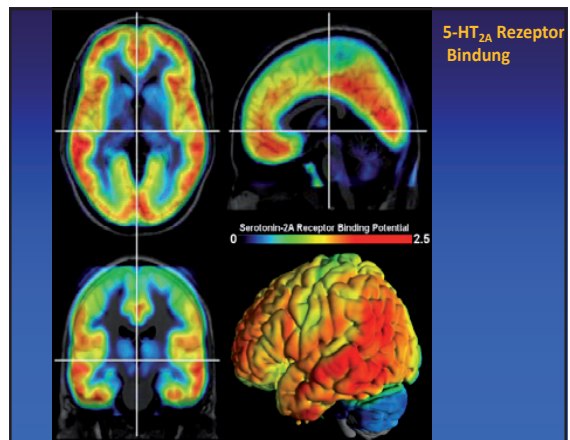
ITT, MADRS  
In-house data, AstraZeneca  
Pharmaceutical, LP, December 2005

Table 2. Summary of the Classification of Pharmacologic Treatments for Bipolar I Depression Based on the Level of Available Clinical Evidence<sup>a</sup>

Category	Agents With Positive Evidence	Agents With Negative Evidence
Category 1	Lithium (monotherapy) Lamotrigine (monotherapy) Quetiapine (monotherapy)	None
Category 2	Olanzapine (monotherapy) Olanzapine/fluoxetine combination Lamotrigine (adjunctive) Quetiapine (adjunctive)	Imipramine (adjunctive)
Category 3	Divalproex (monotherapy) Carbamazepine (monotherapy) Fluoxetine (monotherapy) Sertraline (adjunctive) Bupropion (adjunctive) Modafinil (adjunctive) Pramipexole (adjunctive) Ethyl-eicosapentaenoic acid (adjunctive)	Paroxetine (monotherapy and adjunctive) Aripiprazole (monotherapy)

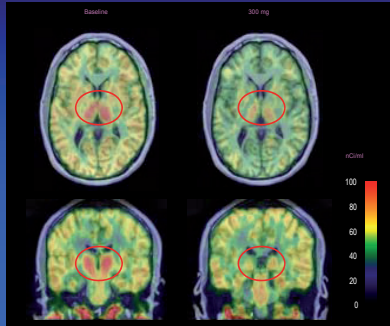
<sup>a</sup>Treatments for bipolar II depression are not included due to the lack of category 1 agents and small number of category 2 and 3 agents.

Kasper & Calabrese et al. (2008): 1632-1645; J Clin Psychiatry



5-HT<sub>2A</sub> Receptor Binding

## Norepinephrintransporter (NET)-Besetzung unter Quetiapin



Nyberg et al. APA 2008.

## Atypische Antipsychotika – Akutbehandlung der bipolaren Störung

	Akutbehandlung	
	Manie	Depression
Olanzapin	✓✓	✓
Risperidon	✓✓	?
Quetiapin	✓✓	✓✓
Ziprasidon	✓✓	✗
Asenapine	✓✓	✗
Aripiprazol	✓✓	✗
Paliperidon	✓✓	?

- ✓✓ = zumindest 1 randomisierte, kontrollierte Studie mit signifikanter Wirksamkeit
- ✓ = zumindest 1 randomisierte, kontrollierte Studie zeigte Wirksamkeit
- ✗ = fehlende signifikante Wirksamkeit in randomisierter, kontrollierter Studie
- ? = bisher keine Daten aus kontrollierten Studien verfügbar

Tohen et al 2000; Tohen et al 2003a; Tohen et al 2003b; Keck et al 2003a; Keck et al 2003b; Hirschfeld et al 2004; Yatham et al 2004; Calabrese et al 2005; Vieta et al 2005; Thase et al 2006; Suppes et al 2008; Thase et al 2008.

## Langzeittherapie der bipolaren Depression mit atypischen Antipsychotika

- Da die bipolare Erkrankung eine lebenslange Krankheit darstellt, sollten Firstline-Responder diese Therapie als Langzeittherapie fortsetzen.

	Indexepisode	Verzögerung der nächsten Episode	
		Manie/gemischt	Depression
Olanzapin	Manie/gemischt	✓✓	✓
Risperidon	Manie/gemischt	✓✓	?
Quetiapin	Manie/gemischt/ Depression	✓✓	✓✓
Ziprasidon	Manie/gemischt	✓✓	?
Aripiprazol	Manie/gemischt	✓✓	✗
Paliperidon	-	?	?

- ✓✓ = zumindest 1 randomisierte, kontrollierte Studie mit signifikanter Wirksamkeit
- ✓ = zumindest 1 randomisierte, kontrollierte Studie zeigte Wirksamkeit
- ✗ = fehlende signifikante Wirksamkeit in randomisierter, kontrollierter Studie
- ? = bisher keine Daten aus kontrollierten Studien verfügbar

Tohen et al 2003b; Tohen et al 2006; Keck et al 2007; AstraZeneca Data on File.

## Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



siegfried.kasper@meduniwien.ac.at  
www.meduniwien.ac.at/psychiatrie



46

---

**11.30 - 12.15**

**Die generalisierte Angststörung (GAD)**

**– eine immer wieder in Vergessenheit geratene Erkrankung**

***O.Univ.Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer***

***Universitätsklinik für Psychiatrie***

***Medizinische Universität Graz***

Mit freundlicher Unterstützung der Firma Pfizer

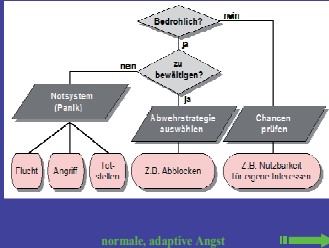
## Generalisierte Angststörung: Diagnostik – Ätiologie – Therapie



„Angst ....“, E. Munch

H.-P. Kapfhammer  
Psychiatrische Klinik  
Medizinische Universität, Graz

## Angst: ein primäres, angeborenes Affektsystem



- unangemessen
- lähmend
- ohne äußeren Anlass
- chronisch
- generalisiert
- kontinuierlich / persistierend
- ungerichtet
- eher körperlich empfunden

normale, adaptive Angst     $\rightarrow$     pathologische Angst

## Angststörungen – diagnostische Extension



- Phobische Störungen
- Panikstörung
- Generalisierte Angststörung

---

- Zwangsstörung


---

- Anpassungsstörung
- Akute Belastungsstörung
- Posttraumatische Belastungsstörung

## Angststörungen – zentrale diagnostische Symptome

Störung	Zentrale Kennzeichen
■ Panikstörung	wiederkehrende, unerwartete Panikanfälle persistierende Sorge um nächste Anfälle u./o. deren Konsequenzen
■ mit Agoraphobie	Vermeidungsverhalten
■ Generalisierte Angststörung	chronische, exzessive, schwer kontrollierbare Besorgnisse / Sorgen
■ Soziale Phobie	ausgeprägte Angst/Vermeidung vor sozialen Situationen, sozialer Kritik, Beschämung, Leistungsveragen
■ Spezifische Phobie	ausgeprägte Angst/Vermeidung vor/von umschriebenen Objekten und Situationen

## Generalisierte Angststörung - Diagnose



anhaltend erhöhtes Angstniveau ohne beherrschende Paniksymptome, ohne klare phobische Ausrichtung der Angst  
zentral: unrealistische Besorgnisse, übertriebene Katastrophenerwartungen

- symptomatologisch:  
- muskuläre Verspannung  
- autonom-nervöses Hyperarousal,  
- Hypervigilanz im Umweltbezug
- Zeitkriterium: Hinweis auf längeres, chronisches Bestehen

## Diagnostische Kriterien für GAD – DSM-IV versus ICD-10

DSM-IV	ICD-10
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ übermäßige Angst und Sorgen bestehend für &gt; 6 Monate</li> <li>■ Schwierige Kontrolle der Angst/Sorgen</li> <li>■ Assoziation mit (zumindest 3 der folgenden Punkte):               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rastlosigkeit</li> <li>- Leichte Ermüdung</li> <li>- Konzentrationsschwierigkeiten</li> <li>- Reizbarkeit</li> <li>- Muskelanspannung</li> <li>- Schlafstörungen</li> </ul> </li> <li>■ Fokus Angst/Sorgen nicht durch eine Axis I Erkrankung erklärbar</li> <li>■ Ist klinisch signifikanten Stress oder funktionelle Einflüsse aus</li> <li>■ nicht auf Medikamente, Krankheit oder Substanzabusus rückführbar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ generalisierte Angst, anhaltend und nicht durch Umgebung beeinflusst</li> <li>■ Angst fast täglich über mehrere Wochen bis mehrere Monate bestehend</li> <li>■ Symptome inkludieren:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Furcht z.B. Zukunftsangst, Reizbarkeit, Konzentrationsschwierigkeiten</li> <li>- Motorische Anspannung z.B. Rastlosigkeit, Zittern</li> <li>- Spannungskopfschmerz, Tremor</li> <li>- Autonome Überaktivität z.B. Benommenheit, Hyperhidrose, Tachykardie, epigastrische Beschwerden</li> </ul> </li> <li>■ darf nicht Kriterien für depressive Episode, Phobie, Panikstörung oder Zwangsstörung erfüllen.</li> </ul>

künftige DSM-/ICD-Revisionen: Dauer, Exzessivität der Besorgnisse, Anzahl der Symptome, Stimmungstörung





### Epidemiologie der GAD

alle großen epidemiologischen Untersuchungen:  
GAD eine der häufigsten Angststörungen (Hidalgo u. Sheehan 2012)

- 1-Monatsprävalenzen in Allgemeinbevölkerung: > 1%
- 1-Jahres-Prävalenzen: ca. 3%
- Lebenszeitprävalenzen: ca. 5% (Kessler et al. 2005; Lieb et al. 2005; Wittchen et al. 2011)

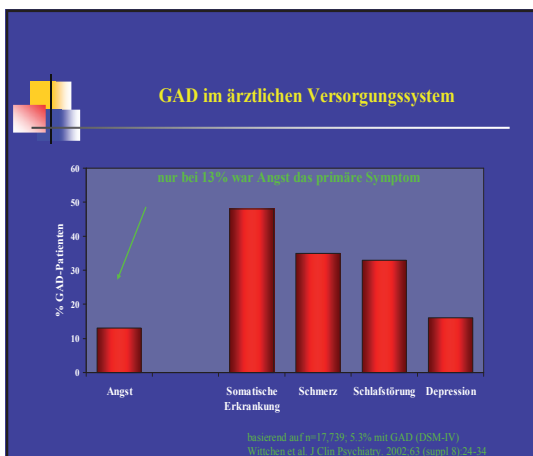
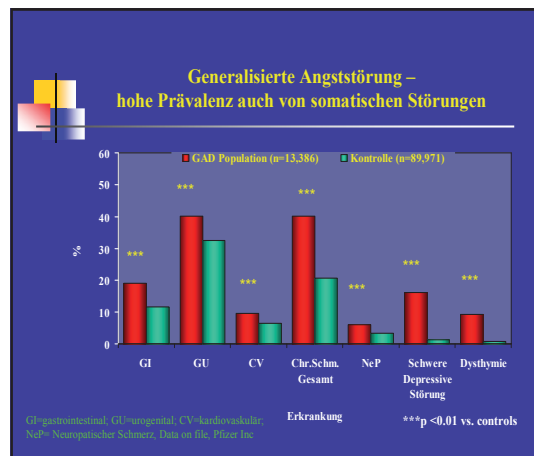
- typisches Ersterkrankungsalter: im Vergleich zu anderen Angststörungen später
- häufiger im jungen und mittleren Erwachsenenalter
- seltener schon in der Kindheit und der Jugend
- GAD auch im höheren Lebensalter bedeutsam (Baly u. Marinho 2012)
- Frauen erkranken 2 – 3 mal häufiger als Männer

bei Hausärzten: ca. 5% - eine der häufigsten psychischen Störungen (Wittchen et al. 2012)

### Generalisierte Angststörung – psychiatrische Komorbidität

- depressiven Störungen: > 60%
- weitere Angststörungen:
  - Panikstörung (11 - 27%)
  - spezifische Phobien (15 - 56%)
  - soziale Phobie (15 - 56%)
- Abhängigkeit / Missbrauch
- Persönlichkeitsstörungen: ca. 60%
  - zwanghaft
  - paranoid
  - ängstlich-vermeidend

(Brawman-Mintzer et al. 1993; Wittchen et al. 1994; Zimmerman et al. 2005)



### Verlauf der GAD

- chronisch, fluktuierend, rezidivierend
- Beginn > 20. Lebensjahr, ähnlich wie unipolare Depression
- early onset (< 10 LJ): allmählich, + Depression, andere Achse I + II-Störungen, höhere Chronizität
- late onset (> 60 LJ): meist nach bedeutsamem Stressor, plötzlich
- (-) Prognose: Achse-I-Komorbidität, Achse-II (Cluster C), ungünstige partnerschaftliche, familiäre Beziehungen, weibliches Geschlecht →
- bedeutsames, eigenständiges Suizidrisiko



### Angst – Ängstlichkeit – GAD Persönlichkeitsmodelle

- Spielberger (1966) **trait – state anxiety**
- Eysenck (1967) Spannung + Schüchternheit + Angst = **Introversion** versus Extraversion  
**Neurotizismus**
- Grey (1982) **Verhaltenshemmsystem** (Bestrafung, Nicht-Belohnung, neue Reize):  
Hemmung von Handlungsoptionen, erhöhtes Erregungsniveau, verstärkte Umweltwahrnehmung
- Cloninger (1987) **T** - Neugiertsuche  
- Belohnungsabhängigkeit  
- **Schadensvermeidung**  
- Persistenz

### Angst – Ängstlichkeit – Angststörung Persönlichkeitsmodelle

- **Angstsensitivität:** besondere Furcht vor Symptomen einer allgemeinen physiologischen Erregung + kognitive Erwartungstendenz vor Bedrohung
- **Aufmerksamkeitsbias:** gegenüber möglichen Bedrohungsreizen automatisierte Prozessierung bedeutsam vor allem in ambivalenten Situationen: Negativversion versus realitätsorientierter Aufmerksamkeit = „emotional reasoning“ [„I feel anxious, there must be danger“] + geringe Selbstkontrolle über Angstreize
- **Dysfunktionale Kognitionen:** typisch, aber nicht spezifisch: Katastrophisierung

### Lerntheoretische Modellvorstellungen zur Entstehung / Aufrechterhaltung von Angststörungen

- Klassisches / operantes Konditionieren, (Zwei-Faktoren-Modell)
- „biological preparedness“
- Modelllernen, Instruktionslernen
- komplexe kognitive Modelle: „pathologische Besorgnis“
- aversive / traumatische Erfahrungen versus mangelnde Auseinandersetzung / Bewältigung von natürlichen Furchttendenzen



### Potenzielle Risikofaktoren für GAD nach: Hirschfeld et al. (1998)

Konstitutionelle Faktoren	
- Genetische Faktoren	- Familienanamnese mit Angst
- Kindheitspsychopathologie	- Angststörungen in Kindheit
- Temperamentalfaktoren	- Verhaltenshemmung, Scheu vor neuen Situationen
	- erhöhtes psychophysiologisches Arousal in neuen Situationen
	- Angstsensitivität, Tendenz, körperliche Erregungssituationen katastrophisierend zu interpretieren und zu fürchten
	- Andere kognitive Denkkette: Bedrohung fehlerwahzunehmen und zu vergrößern, Tendenz, eigene Kompetenz zum Coping zu unterschätzen, Erwartung, Ereignisse passiviert unvorhersehbar und unkontrollierbar, Überschätzung des Risikos eines negativen Ausgangs
Psychologische Vulnerabilitätsfaktoren	
- Kognitive Prädispositionen	- Angstsensitivität und andere kognitive Denkkette (s. oben)
- Verhaltenstendenzen	- Vorangiges Coping in Flucht und Vermeidung
	- Skills-Defizite mit Angst auslösenden Situationen umzugehen
Umweltfaktoren	
- Eritliche Einflüsse	- Überprotektion
	- Einseitigung zu Vermeidungsverhalten
	- niedrige emotionale Wärme oder hohe Zurückweisung
	- elterliche Strenge und Kontrolle
	- hohe Kritik
- Lebensereignisse	- Negative life events mit hohem subjektivem Distanz als Auslöser
	- Anamnese von aversiven oder traumatischen Lebensumständen
- Peer-Gruppe	- Missachtung, Zurückweisung, Demütigung

## Angststörungen – genetische Familien- und Zwillingsstudien

**Risiko für definierte Angststörung ist für Verwandte 1. Grades eines Angstpatienten im Vergleich zu Kontrollprobanden signifikant erhöht:**

- Panikstörung: OR = 5.0
- spezifische Phobien: OR = 4.1 (Hettema et al. 2001)
- GAD: OR = 6.1 (Hettema 2008, Domschke & Reif 2012)
- MDD koaggregiert

**genetische Beitrag (Heritabilität) für Angststörungen / MDD unter 40% der erklärten Varianz** (Scherer et al. 2000; Kendler et al. 2001)

**zugrunde liegende Struktur von genetischen Einflüssen und Umweltfaktoren:**

**zwei dichotomisierende genetische Faktoren:**

- Panikstörung, Agoraphobie, Generalisierte Angststörung - MDD
- spezifische Phobien (Kendler et al. 2001, 2002, 2006)
- soziale Phobie: Zwischenstellung (Middekoop et al. 2005)
- allgemein „Internalisierungsstörungen“

**gemeinsamer Faktor einer geteilten Umwelt:** weniger als 12% der Varianz

**störungsbezogene spezifische Umweltfaktoren:** (Hettema et al. 2005; Kendler et al. 2001)

**Angst-bezogene Persönlichkeitsmerkmale analog erhöhtes genetisches Risiko für AD + MDD** (Hettema et al. 2006; Kendler et al. 2006)

## Angst – Ängstlichkeit – GAD Genetische Modelle

**allgemeine Persönlichkeitsdimension Tendenz zu Furcht / Angst** → **molekulargenetisch:**

**Chromosom 4q21.1 → Neuropeptid Y** [Kaabi et al. 2006]

**Chromosom 10q24.3 → Serotoninrezeptor-2A-Gen 1** [Hettema et al. 2006]

**Polymorphismus von DA2-R, DAT** [Blum et al. 1997; Joice et al. 2003]

**COMT-Polymorphismus** [Stein et al. 2005]

**Polymorphismus von 5-HT-Transporter-Gen: se-Allel**

- **Serotonines-Trauma-Syndrom** [Lesch et al. 1996]
- **Ohara et al. 1999; You et al. 2005; Pérez-Edgar et al. 2010; Thomason et al. 2010**
- **Amygdala-vermittelte Aktivierung durch ängstliche Gesichter** [Hariri et al. 2002]
- **Entkopplung von Amygdala/ACC im Furcht-Regulieren** [Pezawas et al. 2005]
- **mit BDNF assoziiert** → **Polymorphismus + früher Lebensstress** [Gatt et al. 2009]
- **MAO-A Polymorphismus** [Samochowiec et al. 2004]
- **5-HT-1A-Rezeptor Polymorphismus** [Molina et al. 2011]

[Canli, Lesch 2007]

## Neurotransmitter-/Rezeptormodelle der Generalisierten Angststörung

NCCCO  
 GABA

CC(O)N  
 Serotonin

CC(O)N  
 Noradrenalin

- GABA-System
- Serotonerges System
- Noradrenerges System
- Glutamaterges System
- Dopaminerges System
- et multa alia

**gemeinsam mit allen Angststörungen + einige spezielle Aspekte**

## Neurotransmitter-/Rezeptormodelle der Angststörungen

**GABA-System**

häufigste Form:  $\alpha 1\beta 2/2$

Diazepam: hohe Affinität gegenüber  $\alpha 1-3, 5\beta 2$

Untereinheiten mit differentiellen Funktionen: Anxiolyse, Stressregulabilität, Schlaf, Lernen, Gedächtnis [nach: Möhler et al. 2004]

**Relevanz für GAD [Nemeroff 2003]**

- reduzierte Sensitivität der zentralen BDZ-Rezeptoren [Cowley et al. 1991]
- verminderte periphere BDZ-Bindungsstelle + niedrigere  $\beta$ BR-RNA-Konzentrationen in Lymphozyten normalisieren sich nach mehrwöchiger BDZ-Therapie [Crestani et al. 1999; Rocca et al. 1999]
- verminderte Dichte zentraler BDZ-Bindung im linken Temporalpol [Tihonen et al. 1997]
- überzeugende anxiolytische Wirksamkeit der BDZ [Nutt 2005]

## Neurotransmitter-/Rezeptormodelle der Angststörungen

**Serotonin-System**

- **5-HT<sub>1</sub>** (präsynaptischer AR): Hemmung u. Synthese von 5-HAT
- **5-HT<sub>2</sub>** (postsynaptisch – G-Protein): Modulation der HPA-Achse: z.B. Buspiron (Azapiron) stimulieren prä-, blockieren postsynaptisch bei Langzeit-Applikation; Verringerung der 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren (Phosphoinositol) TZA (Imipramin) MAO-H: 5-HT<sub>2A</sub> SSRI, MAO-H: 5-HT<sub>2C</sub> atypische Antipsychotika: 5-HT<sub>2C</sub>
- Zusammenhang auch zum **Serotonin-Transporter-Gen**
- Interaktion mit der **HPA-Achse**

## Neurotransmitter-/Rezeptormodelle der Angststörungen

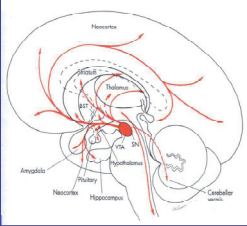
**Noradrenalin-System**

- **emotionales Gedächtnis**
- **LC - Amygdala**
- **zentrale sympathische Efferenzen**
- **LC - HPA Achse**
- **$\beta$ -Blocker** (postsynaptisch): somatische Symptome gut durch  $\beta$ -Blocker koupierbar
- **$\alpha_2$ -Antagonisten** (präsynaptisch): Clonidin / Yohimbin, Neuropeptid Y

■ **bei GAD** erniedrigte GHG-Stimulation auf Clonidin: mögliche Down-Regulation  $\alpha_2$ -adrenerger Rezeptoren [Abelson et al. 1991]

keine Unterschiede in kardiovaskulären Reaktionen im Ruhezustand, langsamerer Anstieg von MHPG: präsynaptische  $\alpha_2$ -Rezeptorhyposensitivität [Nutt 2001]

## Neurotransmitter- /Rezeptormodelle der Angststörungen



**Dopamin - System**

- verringerte dopaminerge Neurotransmission speziell bei sozialer Phobie (v. a. Striatum)
- Klinische Beobachtungen beim Morbus Parkinson mit hoher Assoziation von Angststörungen
- vermehrte Angstsymptome beim GTS unter Haloperidol
- bei GAD: **SLC6A3 (DA-Transporter-Gen)** auch bedeutsam für soziale Phobie [Domschke & Reif 2012]

## Alpha<sub>2</sub>-Delta-Liganden an spannungsabhängigen Calcium-Kanälen im Angstregkreis



Angestkonditionierung: primär unter noradrenergem Einfluss (BLA)

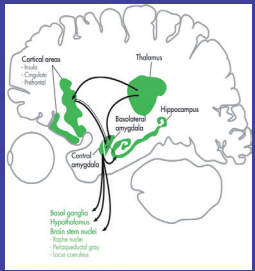
Konsolidierung: aber auch Extinktion der konditionierten Angstreaktionen wesentlich über **glutamate** vermittelt

im gesamten Angst/Furcht-Regelkreis: Erregungsausbreitung von **spannungsabhängigen Calcium-Kanälen** unterhalten

**Alpha<sub>2</sub>-Delta-Liganden** (z.B. Gabapentin, Pregabalin) v. a. bei stark aktivierten Calcium-Kanälen blockierend

Glutamattagonisten: Riluzol, Lamotrigin  
partieller NMDA-Agonist: D-Cycloserin

## Angst – Furcht - Panik neuroanatomische Zentren der Angstregulation



**Amygdala**  
Kontrollzentrum für Expression der Affektspannung, entscheidend für emotionale Konditionierung, Angstgedächtnis, Angstdetektion, autonome Aktivierung

**Hippocampus**  
reguliert Extinktion / Recession von konditionierter Angst über Amygdala und MPFC, Kontrolle über Angstkontext

**Medialer PFC**  
Down-Regulation der amygdalinen Aktivität wichtig für Extinktion – Hemmung konditionierter Angst/Furcht


**Anteriorer Cingulum**  
reguliert den Grad / Intensität des affektiven Distresses, der durch emotionale Aktivierung ausgedrückt wird

**Anteriore Insel**  
interozeptives Vorhersagesignal: Differenz zwischen aktuellem u. künftigem Körperzustand

bei der GAD: Regulation des erhöhten Angstniveaus über den langsameren Regelkreis des **Basiskerns der Stria terminalis**

## Behandlung der Generalisierten Angststörung

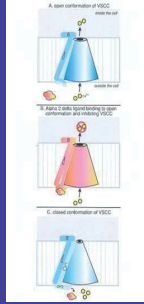
- Angststörungen sind heute wirksam und sicher zu behandeln
- Es besteht **kein** Widerspruch zwischen einem medikamentösen und einem psychologischen Behandlungsansatz
- im Gegenteil: Kombinationstherapien sind häufig angezeigt, wenngleich noch ungenügend empirisch untersucht



## Psychopharmakotherapie der GAD unter EbM-Gesichtspunkten

- **Mittel der 1. Wahl**
  - SSRI: Citalopram / Escitalopram, Paroxetin, Sertralin
  - SSNRI: Venlafaxin (XR)
  - α<sub>2</sub>-Liganden: Pregabalin
- **Mittel der 2. Wahl**
  - SSNRI: Duloxetin
  - 5-HT<sub>1A</sub>-Agonist: Buspiron
  - TZA: Imipramin
- **Mittel der 3. Wahl**
  - BDZ, Hydroxyzin, Opipramol, Quetiapin

## Pregabalin bei der GAD



- **Pregabalin**: obwohl ein GABA-Analogon, keine Interaktion mit GABA-Rezeptor
- bindet an α<sub>2</sub>-Einheiten spannungsabhängiger Calcium-Kanäle erregter (v. a. glutamaterger) Neurone
- keine Abhängigkeitsentwicklung
- anzustrebende **Zieldosis**: 200 – 450 mg / die in 2 – 3 Dosen
- **Haupt-NW**: Sedierung, Schwindel, Gangunsicherheit
- mittlerweile auch Ergebnisse für **ältere** Patienten
- **keine** Verordnung in der Schwangerschaft

aus: Stahl (2008)

### Empirische Daten aus RCT zur Akuttherapie mit Pregabalin bei der GAD

Study	Treatment	Dose (mg/day)	Length (Weeks)	Primary Efficacy Measure	Response (%)
Pregabalin Treatment	Pregabalin	150	4	HAMA	56
	Placebo	150	4	HAMA	47
Fava et al. 2007 <sup>1</sup>	Pregabalin	150	4	HAMA	48
	Placebo	150	4	HAMA	42
Fava et al. 2007 <sup>2</sup>	Pregabalin	150	4	HAMA	48
	Placebo	150	4	HAMA	42
Rückels et al. 2007 <sup>3</sup>	Pregabalin	150	4	HAMA	48
	Placebo	150	4	HAMA	42
Montgomery et al. 2007 <sup>4</sup>	Pregabalin	150	8	HAMA	48
	Placebo	150	8	HAMA	42
Fava et al. 2007 <sup>5</sup>	Pregabalin	150	6	HAMA	48
	Placebo	150	6	HAMA	42
Montgomery et al. 2008 <sup>6</sup>	Pregabalin	150	8	HAMA	48
	Placebo	150	8	HAMA	42

### Rückfallprävention mit Pregabalin bei der GAD

**FIGURE. Placebo-Controlled, Relapse-Prevention Studies in Generalized Anxiety Disorder<sup>55-58</sup>**

Study	Treatment	Relapse Rate (%)
Fava et al. 2007 <sup>55</sup>	Pregabalin	~15
Fava et al. 2007 <sup>56</sup>	Placebo	~45
Stouffer et al. 2007 <sup>57</sup>	Pregabalin	~10
Stouffer et al. 2007 <sup>57</sup>	Placebo	~35
Alghamdi et al. 2007 <sup>58</sup>	Pregabalin	~15
Alghamdi et al. 2007 <sup>58</sup>	Placebo	~40
Davidson et al. 2007 <sup>59</sup>	Pregabalin	~15
Davidson et al. 2007 <sup>59</sup>	Placebo	~35

### Adjunctive therapy with pregabalin in generalized anxiety disorder patients with partial response to SSRI or SNRI treatment

Karl Rückels<sup>a</sup>, Thomas M. Shivitz<sup>b</sup>, Tanya S. Ramey<sup>c</sup>, Jerry J. Weaver<sup>d</sup>, Lloyd E. Knapp<sup>e</sup> and Jeffrey J. Micelli<sup>f</sup>

This study evaluated the efficacy of adjunctive pregabalin versus placebo for treatment of patients with generalized anxiety disorder (GAD) who had not optimally responded to previous or prospective monotherapies. This was a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Patients diagnosed with GAD who had a historical and current lack of response to pharmacotherapy (Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) of  $\geq 22$  at screening) were randomized to adjunctive treatment with either pregabalin (150-600 mg/day) or placebo. The primary outcome measure was the change in HAM-A total scores after 8 weeks of combination treatment. Adverse events were regularly monitored. Randomized patients (N=258) were treated with pregabalin (n=180) or placebo (n=78). Mean baseline HAM-A scores were 20.7 and 21.4, respectively. After treatment, the mean change in HAM-A was significantly greater for pregabalin compared with placebo (-7.6 vs. -6.4, respectively;  $P<0.05$ ). HAM-A responder rates ( $\geq 50\%$  reduction) were significantly higher for pregabalin (46.7%) versus placebo (35.2%;  $P=0.014$ ). The time-to-sustained response favored

pregabalin over placebo ( $P=0.014$ ). Adverse events were consistent with previous studies and discontinuations were infrequent for pregabalin (4.4%) and placebo (2.3%). The study was discontinued early after an interim analysis. The results indicate that adjunctive pregabalin is an efficacious therapy for patients with GAD who experience an inadequate response to established treatments. *Int Clin Psychopharmacol* 2012; 27: 200-206

### Zusatztherapie mit Pregabalin bei GAD-Patienten mit unzureichender Response auf SSRI oder SNRI

LS mean change HAM-A score

Change averaged over 8 weeks

Baseline Week 1 Week 2 Week 3 Week 4 Week 5 Week 6 Week 7 Week 8

\* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$

Treatment-by-week interaction:  $P=0.81$

Legend: Pregabalin (solid line with squares), Placebo (dashed line with triangles)

Week	Pregabalin (n)	Placebo (n)
Baseline	164	169
Week 1	166	163
Week 2	157	160
Week 3	153	150
Week 4	135	130
Week 5	122	125
Week 6	126	127
Week 7	177	176
Week 8	177	176

### Responder- und Remissionsraten zu Studienende (LOCF)

Group	Responder (n=176)	Remitter (n=180)
Placebo	35%	24%
Pregabalin 150-600 mg/day	48% <sup>†</sup>	31% <sup>‡</sup>

†  $\geq 50\%$  Verbesserung zwischen Studienbeginn und -ende  
‡ HAM-A  $\leq 7$

### Psychopharmakotherapie der GAD - Klinische Perspektive

- Nebenwirkungen / Verträglichkeit
- assozierte depressive Störung
- stark ausgeprägte psychische Angst
- assozierte Schlafstörung
- initiale Unruhe unter SSRI/SSRI
- keine BDZ-Vormedikation
- ausgeprägte BDZ-Vormedikation
- mittlerweile prinzipieller Alternativansatz
- Pharmakologische Therapieresistenz

SSRI, SSRI > TZA  
SSRI, SSRI > Benzodiazepine  
SSRI, SSRI > Benzodiazepine  
SARI  
+ Benzodiazepine  
Buspiron  
Benzodiazepine + SSRI/SSRI  
Pregabalin  
+ Atypikum

## Psychopharmakotherapie der GAD Pragmatische Perspektive

- unter SSRI/SSNRI initial ängstliche Unruhe möglich: + BDZ
- bei guter Response: Medikation in therapeutisch wirksamer Dosis > 6 Monate >
- bei allgemein hoher Chronizität / klinischer Komplexität: selbst bei guter Stabilisierung großes Rezidivrisiko: **Langzeitmedikation**
- bei stark ausgeprägter Ängstlichkeit + Versagen anderer pharmakologischer u. psychotherapeutischer Optionen eventuell längerfristiger Einsatz von BDZ
  - subjektives Wohlbefinden
  - berufliche Leistungsfähigkeit
  - Lebensqualität
- mittlerweile echte Alternative:** Pregabalin (200 - 450 mg/die)
- allgemeines Ziel:** möglichst vollständige Kontrolle der Angstsymptome
- bei Therapieresistenz:** unterschiedliche Kombinationen / Augmentationen, aber häufig noch fehlende empirische Basis

## Allgemeine psychologische Modelle der GAD und Implikationen für kognitive Verhaltenstherapie

**A. Beck (1985) – kognitive Schematheorie**

Kernüberzeugungen („Welt ist gefährlich“)  
[Bewertungsfilter für Selbst, Ereignisse, Zukunft]

↓

**automatische negative Gedanken**  
[Gedanken, Bilder, innere Monologe – intrusiv in das Bewusstsein – subjektiv wahr]

↓

**dysfunktionale Denksätze**  
[kognitiver Bias in Gefahrenbeurteilung – kongruent mit Grundschemata – durch Erfahrung schwer modifiziert]

**D.H. Barlow (2000) – Theorie der Grundängstlichkeit**

basale Ängstlichkeit  
[biologisch – psychologisch, Persönlichkeitsmerkmal]

↓

**negative Affektivität**  
- Gefühl der Unkontrollierbarkeit  
- physiologisches Arousal  
- Verhaltenshemmung

↓

Selbstfokussierung: körperliche Erregung  
- Hypervigilanz gegenüber Gefahren  
- Coping-Strategien: Vermeidung – **Besorgnis** →

**therapeutisch:**

- Herausforderung negativer Gedanken
- Herausforderung dysfunktionaler Denksätze
- Entspannungstechniken
- Modifikation von Schemata
- Problemlöse-, Selbstsicherheitstraining
- ungeschriebene Exposition

## Spezielle psychologische Modelle der GAD – pathologische Besorgnisse

**Kognitiv-Vermeidungstheorie**  
[Borkovec et al. 2004]

i / ä Bedrohungen: Bilder + autonom-nervöse Erregung

↓

konzeptuell-sprachliche Sorgen hemmen Bilder + Erregung + negative Affektivität:

- Aufmerksamkeitsablenkung
- unvollständige Aktivierung des Furch-Systems
- emotionale Prozessierung ↓

**weltliches maladaptives Coping**

Sensibilisierung für Trigger-S  
Exposition in Vorstellung  
Response-Prävention  
neues Coping, Reattribution  
Entspannung

**Metakognitives Modell**  
[Wells 1999]

Typ 1 – Sorgen  
Typ 2 – Sorgen:  
Anzeichen von Sorgen negativ, als gefährlich / unkontrollierbar bewertet

↓

Vermeidung von intrusiven Vorstellungen  
- Generalisierung

**Meta-Besorgnis**

Herausforderung der Meta-Besorgnis als gefährlich unkontrollierbar

**Modell der Unsicherheitsintoleranz**  
[Dugas et al. 1998, 2004]

- Unsicherheitsintoleranz: P-Trait kognitiver Filter
- positive Besorgnis: motivational - hilfreich - fürsorglich
- negative Problemorientierung: Zweifel, Ängste bez. PL-Kompetenz
- kognitive Vermeidung

**Besorgnis – Obsession**

Prozess der Besorgnisse erklärt Konstrukt der UII herausgefordert positive Sorgen herausfordert negative Problemorientierung positiviert

## Kognitive Verhaltenstherapie der GAD - empirische Evidenz -

- KVT: allgemeine Recovery Rate (STAI-T; PSWQ)**

<u>aggregiert:</u>	50 % [Fisher 2006]
<u>kognitive Vermeidung:</u>	57 – 63% (STAI-T) 44 – 53% (PSWQ) nach 1 J: ca. 50 % [Borkovec et al. 1993, 2002]
<u>metakognitive Therapie:</u>	80% (STAI-T, PSWQ) nach 1 Jahr: 70 – 80% [Wells et al. 2007]
<u>Unsicherheitsintoleranz:</u>	48 – 62% nach 1 Jahr: 58 – 64% [Dugas et al. 2000, 2003]

## Störungsorientierte Beiträge zur psychodynamischen Psychotherapie der GAD

- hypochondrisch strukturierte Angstsymptomatik
- Somatisierungsverhalten – Verständnis von Emotionen
- Medikamentenabusus
- Hilfs-Ich-Funktionen: die Rolle des Partners
- Anklammerung, Beruhigung, Versicherung, Tröstung
- Aggressionsproblematik
- Stärkung der Ich-Struktur
- übende und angstkonfrontierende Interventionen

supportiv-expressiv:  
zentraler  
Beziehungskonflikt

↓

ähnliche  
Effektstärken  
wie KVT

Crits-Christoph et al. (1996, 2004, 2005)  
Ferrero et al. (2007)  
Durham et al. (1994)  
Leichsenring et al. (2009)

## Weitere störungsorientierte Psychotherapien bei der GAD

- Ansätze der interpersonalen und emotionalen Prozessierung:** interpersonale u. psychodynamische Strategien in kognitive Therapiemodelle integriert: in ersten Studien ermutigende Ergebnisse (Newman et al. 2004; Roemer u. Orsillo 2007).
- „Well being therapy“:** Elemente der positiven Psychologie integriert + gezielt Resilienz-fördernde Strategien: unter kontrollierten Bedingungen positive Resultate (Fava et al. 2005)
- trotz guter Besserungen aus diesen Psychotherapien oft weiterhin Residualsymptomen:** möglicherweise vorteilhaft Verfahren nach Prinzipien von „Acceptance and Mindfulness“ (Evans et al. 2008; Kim et al. 2009)



## Psychopharmakotherapie und Psychotherapie in der Behandlung von Angststörungen

- In Vergleichsstudien: tendenziell günstigere Effekte der Psychotherapie > Pharmakotherapie (Roth, Fonagy 2005)
- in Kombinationsstudien: oft schwieriger Nachweis eines zusätzlichen Benefits, aber
- klinischer Schweregrad, psychiatrische Komorbidität, langfristige Rezidivquoten, nicht selten begrenzte Therapieerfolge je eines Ansatzes bei vielen Angststörungen stellen eine Indikation für eine Kombinationsbehandlung dar (Morrison, Weiten 2001; Morrison et al 2003)
- in der Praxis häufig, empirische Basis aber schmal (Kuzma, Black 2004; Hoffman et al.2009)

hohes Rezidivrisiko nach Absetzen der Medikamente, wenn Pharma-mono  
BDZ, Missbrauchs- u. Abhängigkeitsproblematik  
komplexere psychosoziale / psychodynamische Rahmenbedingungen →



## Generalisierte Angststörung – Zusammenfassung

- GAD sehr häufige Angststörung mit hoher psychiatrischer u. somatischer Komorbidität, hoher Chronizität u. ausgeprägter psychosozialer Beeinträchtigung / Behinderung
- komplexe Ätiopathogenese
- Therapie multimodal zu gestalten
- Pharmakotherapie: Serotonerge AD (SSRI, SSNRI), alpha2-Delta-Liganden (Pregabalin), BDZ
- Psychotherapie: kognitiv-behavioral (KVT), psychodynamisch
- Pragmatische Perspektive: Langzeittherapie in individuell zu gestaltender Kombination

---

12.15 - 13.00

Schizophrenie und Depotmedikation – Was gibt es Neues?

*Prim. Dr. Georg Psota*  
*Psychosozialer Dienst Wien*

Mit freundlicher Unterstützung der Firma Janssen



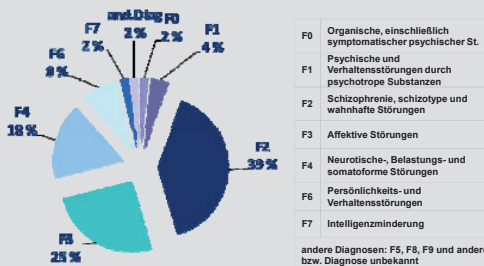
# Schizophrenie und Depotmedikation Was gibt es Neues?

Fortbildungsreihe PWP am AKH

Chefarzt Prim. Dr. Georg Psota

PSYCHOSOZIALE  
DIENSTE WIEN

## SPA/Diagnoseverteilung ICD-10/2011



Chefarzt Prim. Dr. Georg Psota – Schizophrenie und Depotmedikation 2.3.2013

PSYCHOSOZIALE  
DIENSTE WIEN

## SPA/Soziodemografische Daten Zusammenfassung

- Der „typische“ PSD-Patient ist ledig, lebt alleine, ist nicht berufstätig und hat ein monatliches Einkommen, das unter dem ASVG-Richtsatz (793 €) liegt.
- Fast die Hälfte aller in den SPA behandelten und betreuten PatientInnen ist zwischen 30 und 50 Jahre alt.
- 85 % sind nicht permanent berufstätig.
- 40 % aller Patienten haben eine schizophrene, schizotype oder wahnhafte Störung.
- 54 % aller Leistungen werden für diese Personengruppe erbracht.

Chefarzt Prim. Dr. Georg Psota – Schizophrenie und Depotmedikation 2.3.2013

PSYCHOSOZIALE  
DIENSTE WIEN

## SCHIZOPHRENIE ...

- Es gibt keine einheitliche Schizophrenie
- Es wird keine Krankheit, es werden nur Krankheitszustände behandelt
- Mit Medikamenten können nur bestimmte Zielsymptome erreicht werden.
- Die medikamentöse Behandlung kann daher immer nur ein Teil einer zum Ziel führenden Schizophrenietherapie sein.
- Sie muss auch immer von Psychotherapie und Soziotherapie getragen werden.
- ABER: Schizophrenietherapie OHNE den Einsatz von Psychopharmaka ist heute unter normalen Bedingungen NICHT mehr denkbar. (Asmus Finzen)

Chefarzt Prim. Dr. Georg Psota – Schizophrenie und Depotmedikation 2.3.2013

PSYCHOSOZIALE  
DIENSTE WIEN

## Compliance – Adhärenz

- „Compliance“ entstand in den 70er Jahren ~ „Therapietreue“
- Der Patient befolgt die ärztlichen Behandlungsvorschläge
- Die Medikation wird über eine bestimmte Dauer eingenommen
- Ziel ist es eine Krankheit zu heilen oder die Symptome zumindest zu verbessern.
- Bedeutung für den Arzt: im Zuge der Therapie auf die Wünsche und persönlichen Lebensumstände des Patienten so weit wie möglich einzugehen.
- „Adhärenz“ hat sich in den letzten Jahren durchgesetzt
- Arzt-Patientenbeziehung auf einer symmetrischen Ebene
- Therapietreue ist nur ein Teilaspekt
- Aktive Mitgestaltung des Erkrankten in die Therapieplanung

Chefarzt Prim. Dr. Georg Psota – Schizophrenie und Depotmedikation 2.3.2013

PSYCHOSOZIALE  
DIENSTE WIEN

## Definition von Adhärenz<sup>1-4</sup>

Adhärenz: Der Patient handelt entsprechend den Vereinbarungen, die gemeinsam zwischen Patient und Arzt getroffen werden



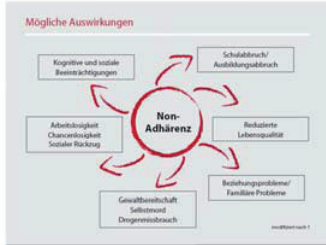
➡ Der adhärente Patient versteht Therapie-Entscheidungen besser und ist besser informiert

1. Zygmunt et al. Am J Psychiatry 2002; 159: 1653-1664  
2. Westen et al J Clin Psychiatry 1009; Suppl. 4  
3. Robinson et al. Schizophren Res 2002; 57: 209-19  
4. Schmeilmann & Lambert. J Am Acad Child Adol Psychiatry. 2006; 45: 990-999

Chefarzt Prim. Dr. Georg Psota – Schizophrenie und Depotmedikation 2.3.2013

PSYCHOSOZIALE  
DIENSTE WIEN

## Weitreichende soziale Konsequenzen mangelnder Adhärenz



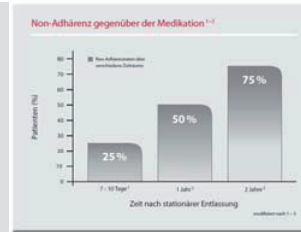
- Die Auswirkung der Non-Adhärenz für Patienten und deren Angehörige sind erheblich!
- Die Gewaltbereitschaft wird durch Non-Adhärenz, Drogenmissbrauch und geringe Krankheitseinsicht signifikant erhöht!

1. Emsley R. MB: 1(2) August 2010: 13-17  
 2. Rechardt, Kissling, MAB 2010, 1(2) August 2010: 19-22

Chefarzt Prim. Dr. Georg Psota – Schizophrenie und Depotmedikation 2.3.2013

PSYCHOSOZIALE DIENSTE WIEN

## Non-Adhärenz gegenüber der Medikation<sup>1-3</sup>



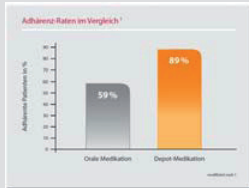
- Schon 6 bis 12 Monate zeigen bis zu 50 % aller Schizophrenie-Patienten eine nicht ausreichende Adhärenz!
- Mögliche Ursache ist die fehlende positive Einstellung hinsichtlich der Medikation und der Behandlung generell!

1. Dolder et al. Am J Psychiatry 2002; 161: 103-108; 2. Weiden et al. J Clin Psychiatry 2009; Suppl. 4; 3. Weiden et al. Psychiatr Serv. 1995; 46: 1049-1054; 4. Osterberg L et al. N Engl J 2005; 353: 487-97; 5. Lambert und Naber. Pharmakotherapie der Schizophrenie. Thieme-Verlag 2009.

Chefarzt Prim. Dr. Georg Psota – Schizophrenie und Depotmedikation 2.3.2013

PSYCHOSOZIALE DIENSTE WIEN

## Die Medikation beeinflusst signifikant die Adhärenz



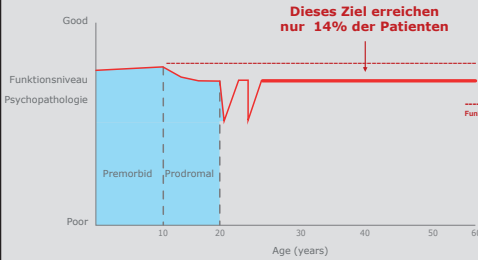
- Mit einer Depot-Medikation wird eine signifikant höhere Adhärenz-Rate erzielt als mit oraler Medikation!
- Patienten sind von der täglichen Tabletteneinnahme befreit
- Die Depot-Medikation steht für ein klares, einfaches Therapieschema mit hoher Behandlungakzeptanz!

1. Weiden P.J et al. J Clin Psychiatry 2009; (70): 1397-1406  
 2. Moritz S et al. Mental illness 2009; 1:e2  
 3. GfK Report 122009

Chefarzt Prim. Dr. Georg Psota – Schizophrenie und Depotmedikation 2.3.2013

PSYCHOSOZIALE DIENSTE WIEN

## Natürlicher Verlauf der Schizophrenie?

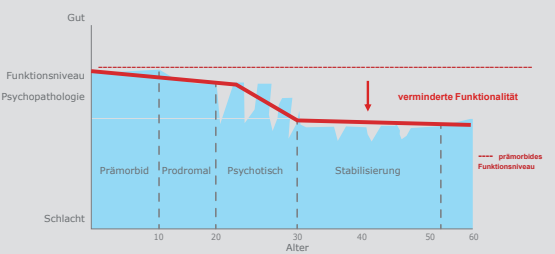


Adapted from Lieberman JA, J Clin Psych 1996; 57(Suppl 1):68-71; Barchman M et al. Br J Psychiatry 1998; 173:151-52; Tandon R et al. Schizophr Res 2010;122:1-25

Chefarzt Prim. Dr. Georg Psota – Schizophrenie und Depotmedikation 2.3.2013

PSYCHOSOZIALE DIENSTE WIEN

## Häufiger Verlauf

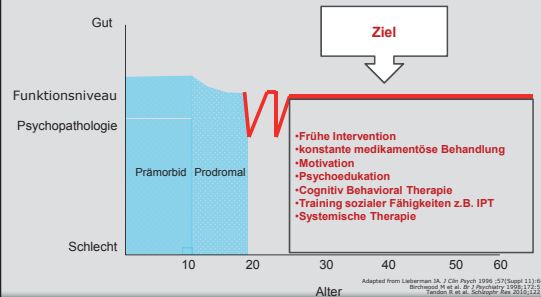


Adapted from Lieberman JA, J Clin Psych 1996; 57(Suppl 1):68-71; Barchman M et al. Br J Psychiatry 1998; 173:151-52; Tandon R et al. Schizophr Res 2010;122:1-25

Chefarzt Prim. Dr. Georg Psota – Schizophrenie und Depotmedikation 2.3.2013

PSYCHOSOZIALE DIENSTE WIEN

## Funktionsniveau der Patienten erhalten !!



Adapted from Lieberman JA, J Clin Psych 1996; 57(Suppl 1):68-71; Barchman M et al. Br J Psychiatry 1998; 173:151-52; Tandon R et al. Schizophr Res 2010;122:1-25

Chefarzt Prim. Dr. Georg Psota – Schizophrenie und Depotmedikation 2.3.2013

PSYCHOSOZIALE DIENSTE WIEN

## DEPOTMEDIKATION



Chefarzt Prim. Dr. Georg Psota – Schizophrenie und Depotmedikation 2.3.2013

PSYCHOSOZIALE  
DIENSTE WIEN

## Depotantipsychotika

- Dauermedikation
  - Funktionsniveau des Pat. erhalten
  - Vor und Nachteile
- Liste der Depotneuroleptika inkl. Atypika (Konsensus-Statement, state of the art Nov 2011)

Chefarzt Prim. Dr. Georg Psota – Schizophrenie und Depotmedikation 2.3.2013

PSYCHOSOZIALE  
DIENSTE WIEN

## ALLGEMEINES

- lange Zeit standen fast ausschließlich typische Neuroleptika in Depotform zur Verfügung
- mittlerweile sind **atypische Neuroleptika in Depotform**
  - Risperdal Consta - Risperidon
  - Xeplion - Paliperidonpalmitat
  - Zypadhera – Olanzapin
  - (Abilify)

Chefarzt Prim. Dr. Georg Psota – Schizophrenie und Depotmedikation 2.3.2013

PSYCHOSOZIALE  
DIENSTE WIEN

## Dauermedikation

### Gründe für eine Dauermedikation:

1. Genesungsförderung einer akuten oder im Abklingen begriffenen psychotischen Erkrankung
2. Symptomlinderung bei fortbestehender Ersterkrankung trotz Behandlung
3. Rückfallsprophylaxe nach abgelaufener Erkrankungsphase
4. Funktionsniveau der Patienten erhalten !!!!!!!

Chefarzt Prim. Dr. Georg Psota – Schizophrenie und Depotmedikation 2.3.2013

PSYCHOSOZIALE  
DIENSTE WIEN

## Dauermedikation

- oral in Tabletten- oder Tropfenform
- mittels Depot-Injektionen (wöchentlich, 14-tägig, 3- oder 4-wöchiger Abstand)

Bei einem chronisch-rezidivierendem Verlauf (bei 2/3 aller Schizophrenien) muss die Dauerbehandlung mit Antipsychotika über Jahre fortgeführt werden, um Rückfälle zu vermeiden.

Ein medikamentenfreies Intervall bei Symptombefreiheit ist keine Alternative zur rückfallsprophylaktischen Dauermedikation! (Finzen, 2007)

Chefarzt Prim. Dr. Georg Psota – Schizophrenie und Depotmedikation 2.3.2013

PSYCHOSOZIALE  
DIENSTE WIEN

## Therapievorteile eines Depots

- Zuverlässige Freisetzung
- Bessere Kontrolle der Einnahme
- Besseres Outcome
- Kein „first pass effect“
- Konstante Plasmaspiegel
- Reduziertes Risiko einer Überdosierung
- Regelmäßige Kontakte
- Bessere Bioverfügbarkeit

OGPB Konsensus Depotantipsychotika/Neuroleptika 2011

Chefarzt Prim. Dr. Georg Psota – Schizophrenie und Depotmedikation 2.3.2013

PSYCHOSOZIALE  
DIENSTE WIEN

## Atypische Neuroleptika in Depotform

- **Risperidon (Risperdal Consta®)**: soll alle zwei Wochen tief intramuskulär unter Verwendung der entsprechenden Spezialnadel (1-Inch-Nadel, 2,54 cm) in den Deltoidmuskel verabreicht werden; abwechselnd in einen der beiden Arme; auch Glutealmuskel ist möglich (dann: 2-Inch-Nadel, 5,08 cm)  
Überlappende Therapie mit oraler Medikation
- **Paliperidonpalmitat (Xeplion®)** Pharmakokinetik: renal ausgeschieden, keine Belastung des CYP450 Enzymsystems etc.  
Kein Substrat des CYP1A2 Systems: Rauchen  
1. Tag, 8. Tag vorzugsweise deltoideal, nach 4 Wochen alle 4 Wochen deltoideal oder gluteal

Chefärzt Prim. Dr. Georg Psota – Schizophrenie und Depotmedikation 2.3.2013

PSYCHOSOZIALE  
DIENSTE WIEN

## Atypische Neuroleptika in Depotform

- **Olanzapin (Zyprexa®)**: steht als Spritze, die tief intramuskulär verabreicht werden muss, zur Verfügung wie auch in Tablettenform
- **Aripiprazol (Abilify®)**: vorerst wird an der Zulassung für eine gluteale Verabreichungsform gearbeitet.

Chefärzt Prim. Dr. Georg Psota – Schizophrenie und Depotmedikation 2.3.2013

PSYCHOSOZIALE  
DIENSTE WIEN

## Unsicherheiten

- Grundsätzlich soll überprüft werden, ob eine i. m.-Injektion **überhaupt notwendig** ist, da ein Großteil der Psychopharmaka oral eingenommen werden können.
- Im Gegensatz zu anderen Formen der medikamentösen Verabreichung ist die intramuskuläre Injektion (i. m.) bei psychiatrischen Patienten mit **mehr Ängsten** verbunden.
- Wenn das Depot, d. h. das **Volumen, zu groß** für den M. deltoideus ist → ist die ventrogluteale Injektion vorzuziehen (M. gluteus maximus, M. gluteus medius)

Chefärzt Prim. Dr. Georg Psota – Schizophrenie und Depotmedikation 2.3.2013

PSYCHOSOZIALE  
DIENSTE WIEN

## Ausblick – Schlussfolgerungen

### Ausblick – Schlussfolgerungen

- Forderung an depotneuroleptische Behandlung aus sozialpsychiatrischer Sicht
- Lebensqualität der PatientInnen

Chefärzt Prim. Dr. Georg Psota – Schizophrenie und Depotmedikation 2.3.2013

PSYCHOSOZIALE  
DIENSTE WIEN

## Die Einstellung von Patienten/Ärzten zur Depotmedikation

Patienten	Ärzte
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Generelle Akzeptanz</b> der Depottherapie bei allen befragten Patienten lag bei <b>40%</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Häufigster Grund <b>gegen</b> die Verordnung eines Depots ist eine <b>vermutete "gute Compliance mit der oralen Medikation"</b></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Potentielle Vorteile einer Depottherapie wurden deutlich häufiger als zutreffend angesehen, wenn die Patienten "depoterfahren" waren</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Nur 35.5%</b> der schizophränen Erkrankten wurde <b>jemals</b> von ihrem Arzt ein Depot angeboten</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Häufigste Gründe für die Depotverordnung waren aus Sicht der Patienten <b>"sichere Wirksamkeit"</b> und <b>"Bequemlichkeit der Einnahme"</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ärzte ab dem 50. Lebensjahr bieten Depottherapie häufiger an und verordnen auch mehr Depots als ihre jüngeren Kollegen</li></ul>

Heres S. et al.: Int Clin Psychopharmacol 2007; Sep.; 22(9):275-82

Heres J Clin Psychiatry 2006; 67:1948-1953

Chefärzt Prim. Dr. Georg Psota – Schizophrenie und Depotmedikation 2.3.2013

PSYCHOSOZIALE  
DIENSTE WIEN

## Beispiel: Aripiprazol i.m.

### Antipsychotikum der „3. Generation“

- wirkt auf Positiv- und Negativproblematik
- Dopamin- als auch Serotonin-stabilisierende Wirkung
- günstiges extrapyramidalmotorisches Nebenwirkungsprofil
- rascher Eintritt der antipsychotischen Wirkung
- besonders geeignet im Vorfeld zu einer stationären Aufnahme

Bei Behandlung akuter Schizophrenie: Im Vergleich zu Haloperidol weniger Nebenwirkungen, bessere Verträglichkeit

Bei Behandlung von bipolaren Störungen: Studien belegen Abnahme der Agitation; antimanische Wirkung sowie gute Wirkung bei gemischten Episoden.

Chefärzt Prim. Dr. Georg Psota – Schizophrenie und Depotmedikation 2.3.2013

PSYCHOSOZIALE  
DIENSTE WIEN

**Vielen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit!**

PSYCHOSOZIALE  
DIENSTE WIEN

Name der Einrichtung  
Adresse  
Telefonnummer/Fax  
E-Mail  
[www.psd-wien.at](http://www.psd-wien.at)

**Vielen Dank**

**für**

**Ihre Aufmerksamkeit!**



