

Möglichkeiten und Grenzen der Psychopharmakologie

Prof. Dr. med. Matthias Dose

Facharzt für Psychiatrie/Psychotherapie

kbo-Berater für Autismus-Spektrum-
Störungen und Huntington-Krankheit

Woher stammt der Begriff?

- Psychopharmacon – hoc est: medicina animae
 - Sammlung von Trost- und Sterbegebeten
 - Hrsg. Reinhardus Lorichius, Hadamar, 1548
- Contributions to Psychopharmacology
 - Macht, DI, Johns Hopkins Hospital Bulletin, 1920
- Phantastica - Die betäubenden und erregenden Genussmittel
 - Lewin, L (1927)
- Psychopharmacology
 - Ross, S. und Cole, JO; Annual Review of Psychology, 1960

Psychopharmaka bei Kraepelin (1899)

- Narkotika: beruhigende Wirkung
 - Opium: Aufregung, v.a. Angstzustände, durch Schmerz bedingte Unruhe, anhaltende manische Zustände
 - Morphium: ähnlich wie Opium, einfacher zu dosieren; Gefahr des Morphinismus
 - Codein: weiteres Opiat, keine Vorteile
 - Hyoscin (Scopolamin): bei tobenden Patienten; erzeugt raschen Schlaf
 - Haschisch: Schlafmittel mit unsicherer Wirkung

Die Ära der „modernen Psychopharmakologie“

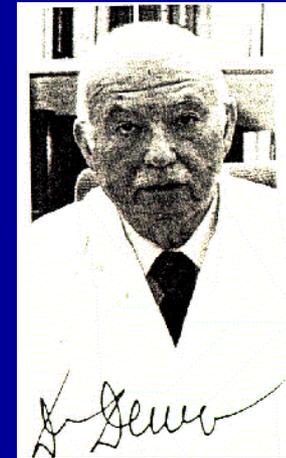
- 1949 Lithium (1886)
- 1952 Chlorpromazin
- 1955 Meprobamat
- 1957 Imipramin
- 1958 Chlordiazepoxid

Chronologische Ausbietungsdaten einiger Psychopharmaka in Europa seit 1953

Handelsname	Generikum	Wirkmechanismus	Jahr
Megaphen	Chlorpromazin	DA-Antagonismus	1953
Tofranil	Imipramin	Katecholamine ↑	1958
Haldol	Haloperidol	DA-Antagonismus	1959
Librium	Chlordiazepoxid	BZD-Rezeptor	1960
Valium	Diazepam	BZD-Rezeptor	1963
Leponex	Clozapin	„dirty drug“	1972
Fevarin	Fluvoxamin	SSRI	1984
Risperdal	Risperidon	„atypisch“	1985
Abilify	Aripiprazol	DA-Partialagonist	2004
Brintellix	Vortioxetin	SSRI + Glutamat ↑	2015

Neuroleptika

- **5/1952**
Delay und Deniker:
- 10 „Maniker“ mit spektakulärem Erfolg mit Chlorpromazin behandelt
- Die Sedation erfolgte schnell, jedoch die „Heilung“ erforderte Wochen



Indikationen (Möglichkeiten)

- Akut- und rezidivprophylaktische Behandlung von Psychosen
- Bipolare Störungen („Atypika“)
- Wahnhafte Depressionen
- Zahlreiche „Nebenindikationen“
 - Borderline-Persönlichkeitsstörungen
 - Impulskontroll- und Zwangsstörungen
 - Delirante Zustände und vieles andere mehr...

Leitlinien-Empfehlungen DGPPN 2006

- Akutbehandlung
- Rezidivprophylaxe
 - Bei Ersterkrankung mindestens 1 Jahr
 - bei Mehrfacherkrankung 2-5 Jahre (weil es Studien zu längeren Verläufen nicht gibt)

Grenzen der Wirksamkeit

- Antipsychotische Akut-Behandlung
 - Bis zu 40% ersterkrankter schizophrener Patienten remittieren innerhalb 4 Wochen ohne medikamentöse Behandlung (Aderholt)
 - Bis zu 10% schizophrener Patienten sind „therapieresistent“ ggb. Medikamenten
 - Gutes Ansprechen produktiver („positiver“) Symptome
 - Kaum (bis eher symptomverstärkende) Wirkung auf „Negativsymptomatik“

Grenzen der Wirksamkeit

- Antipsychotische Rezidivprophylaxe (wenn sie denn stattfindet)
 - 8-27% der Patienten erleiden trotz Rezidivprophylaxe innerhalb eines Jahres ein Rezidiv (Müller, 1982; Leucht et al., 2012)
 - 8-36% erleiden trotz Placebogabe kein Rezidiv
 - Depotpräparate senken die Rezidivrate von 33,2% auf 21,5 (Leucht et al., 2011)

Rezidivprophylaxe-die Wirklichkeit

- 54,3% schizophrener Patienten setzen die verordnete Medikation nach Entlassung aus stationärer Behandlung ab (Tiihonen et al., 2011)
- nach 3 Jahren sind es 85% der Patienten, die keine Behandlung in Anspruch nehmen (Kreyenbühl et al., 2009)

Was sind die Gründe?

- Mangelnde Krankheits- und Behandlungseinsicht
- „Nebenwirkungen“
 - Extrapiramidale Nebenwirkungen („EPS“)
 - Sexuelle Funktionsstörungen
 - Anhedonie, Dysphorie
 - „somatisches Syndrom“ (Gewicht, Diabetes, kardiovaskulär) und andere vegetative Nebenwirkungen
 - Kognitive Einschränkungen

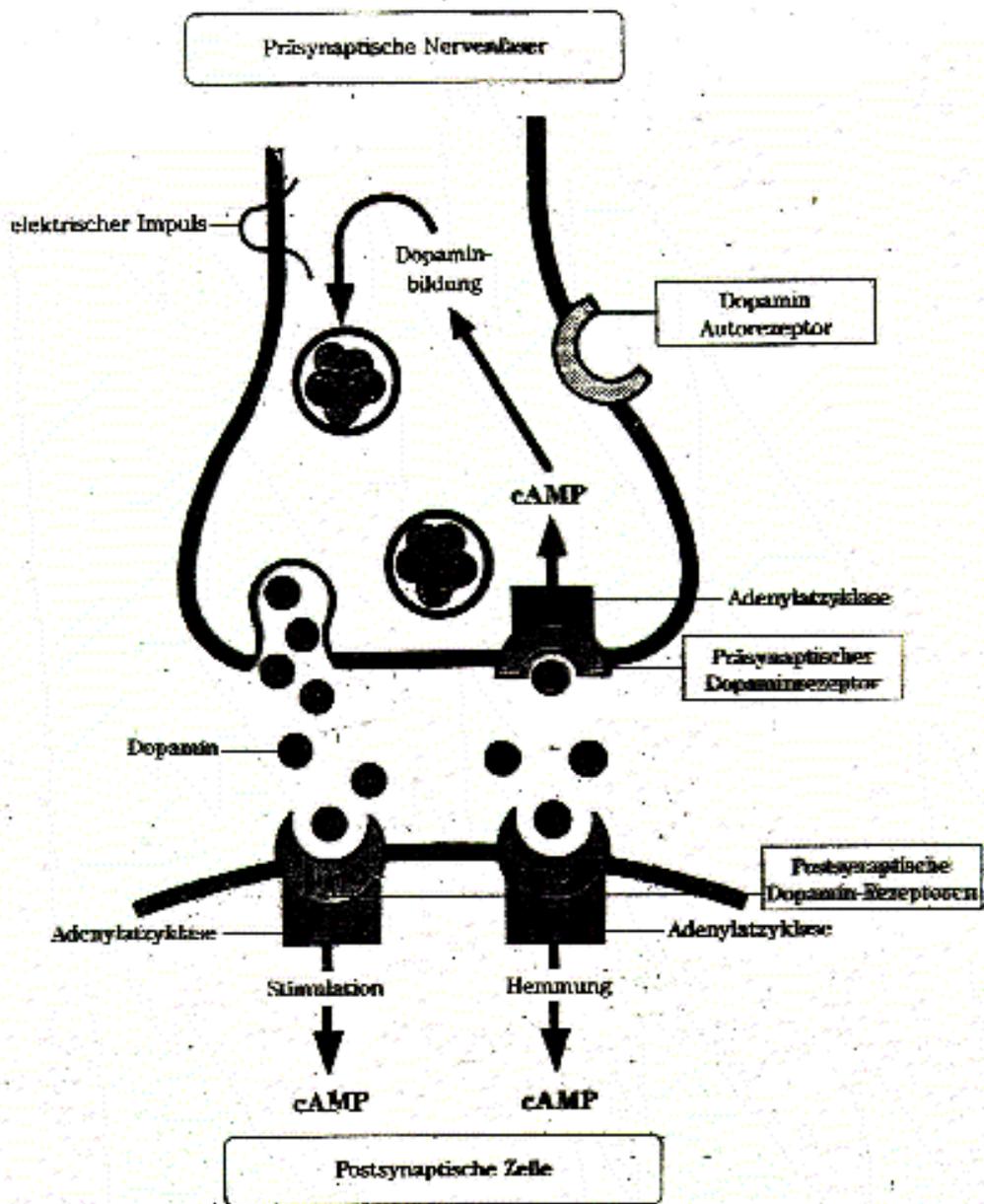
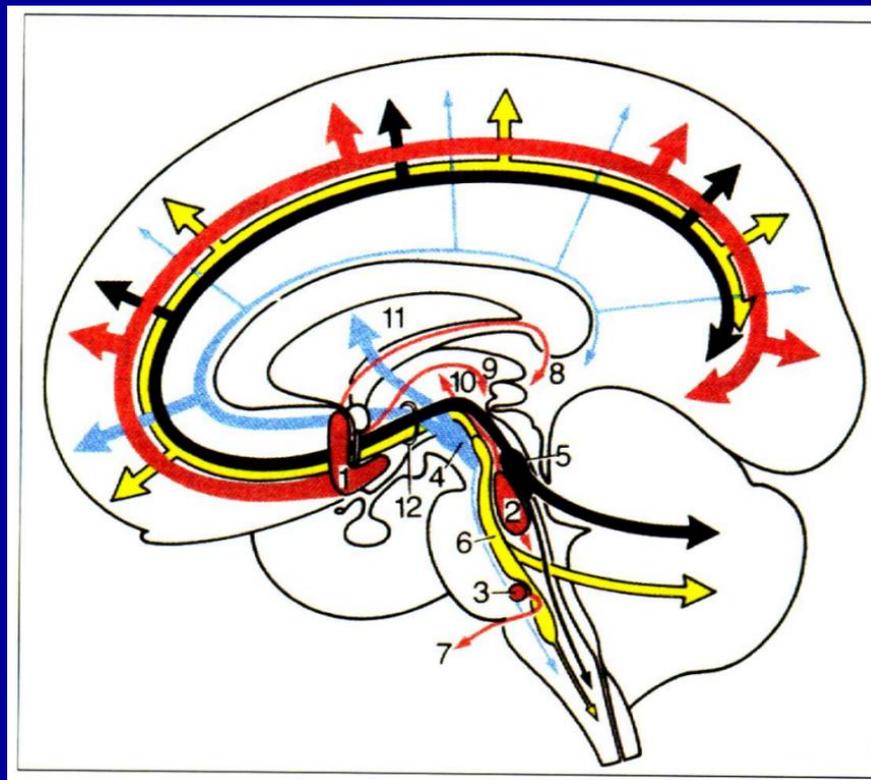


Abb. 3: Die diversen Dopamin-Rezeptoren



Cholinerges System (Rot):

- 1 basales Vorderhirn
- 2 Area tegmentalis dorolateralis
- 3 Nuclei periolivares
- 7 Rasmussen-Bündel
- 8 Tractus septohippocampalis
- 9 Stria terminalis
- 10 Faserbündel zum Thalamus

Dopaminerges System (Blau):

- 4 Area tegmentalis ventralis mit Substantia nigra
- 11 Tractus nigrostriatalis
- 12 mediales Vorderhirnbündel

Noradrenerges System (Schwarz):

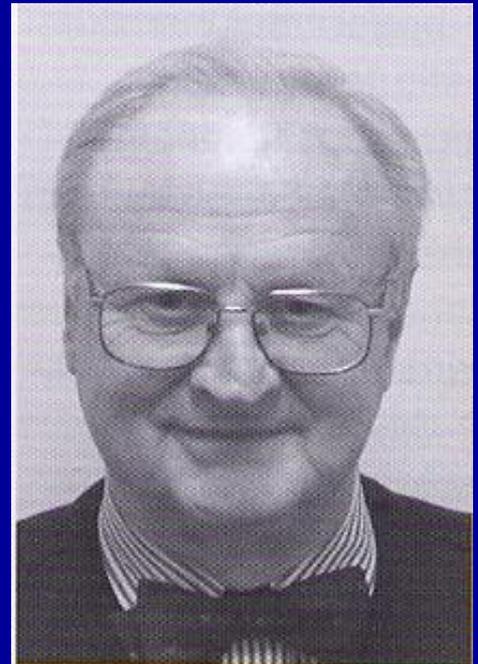
- 5 Locus coeruleus
- 12 mediales Vorderhirnbündel

Serotoninerges System (Gelb):

- 6 Raphekerne
- 12 mediales Vorderhirnbündel

Mögliche therapeutische Konsequenzen der Blockade von Neurorezeptoren

- M**
 - Trockener Mund
 - Verschwommenes Sehen, Akkommodationsstörungen
 - Sinustachykardie
 - Verstopfung
 - Harnretention, Miktionsstörungen
 - Gedächtnisstörungen
- H₁**
 - Sedierung, Müdigkeit, Schläfrigkeit
 - Verstärkung anderer zentral dämpfender Substanzen
 - Gewichtszunahme (?)
- α₁**
 - Orthostase, Blutdrucksenkung
 - Schwindel, Benommenheit, Sedierung
 - Reflextachykardie
 - Verstärkung der Wirkung anderer Alpha₁-Blocker
- D₂**
 - Extrapyramidal-motorische Störungen
 - Prolactin-Erhöhung
 - Sexuelle Funktionsstörungen
- 5-HT₂**
 - Appetitzunahme, Gewichtszunahme
 - Blutdrucksenkung
- 5-HT₃**
 - Antiemetische Wirkung
 - Anxiolyse (?)



Prof. Arvid Carlsson

Antipsychotische Substanzen

- Carlsson, 2002
 - bei der Behandlung mit DA-Antagonisten lässt sich im Intervall eine dopaminerge Hypofunktion mit schweren Störungen des Belohnungssystems sowie der motorischen und kognitiven Leistungsfähigkeit nicht vermeiden

Was lässt sich tun?

- Mangelnde Krankheits- und Behandlungseinsicht
 - „shared decision making“
 - Behandlungsvereinbarung
 - Psychoedukation
 - Trialog
 - Angehörigengruppen
 - Genesungsberater („Ex-In“)

Was lässt sich tun?

- Medikamente verbessern
- Ziele:
 - Weniger Nebenwirkungen (EPS, „vegetative Syndrome“)
 - Bessere Wirksamkeit bei der Rezidivprophylaxe
 - Bessere Wirksamkeit bei „Negativsymptomatik“
 - Keine Einschränkung der Kognition

Wo stehen wir?

- 1952-1972
 - „herkömmliche Neuroleptika“
 - DA-Rezeptorantagonismus
- 1972
 - Clozapin/Leponex® das erste (und weiterhin einzige?) „atypische“ Neuroleptikum
- 1985
 - Mit Risperidon/Risperdal beginnt die „Ära“ (behaupteter) neuer „atypischer“ (jetzt) Antipsychotika

Neuroleptika – Mythos „atypisch“

„Atypische“ Antipsychotika seit 1985

- Zotepin/Nipolept ®
- Quetiapin/Seroquel®
- Olanzapin/Zyprexa ®
- Ziprasidon/Zeldox®
- Amisulprid/Solian®
- Paliperidon/Invega®
- Aripiprazol/Abilify®

Die Heilsversprechen der neuen „Atypika“

- Verminderung „positiver“ Symptome
- Verminderung „negativer“ Symptome
- Effektivität bei Therapieresistenz
- Wenig oder keine extrapyramidalen Nebenwirkungen
- Wenig oder keine Spätdyskinesien
- Wenig oder keine Erhöhung von Prolaktin

...und was aus ihnen geworden ist

- Clear benefits of FGAs versus SGAs for treating schizophrenia remain inconclusive because of variation in assessing outcomes and lack of clinically important differences for most comparisons.
- The strength of evidence on safety for major medical events is low or insufficient.
- **Quelle: Antipsychotics in Adults With Schizophrenia: Comparative Effectiveness of First-Generation Versus Second-Generation Medications. A Systematic Review and Meta-analysis. © 2012 American College of Physicians**

oder auf Deutsch

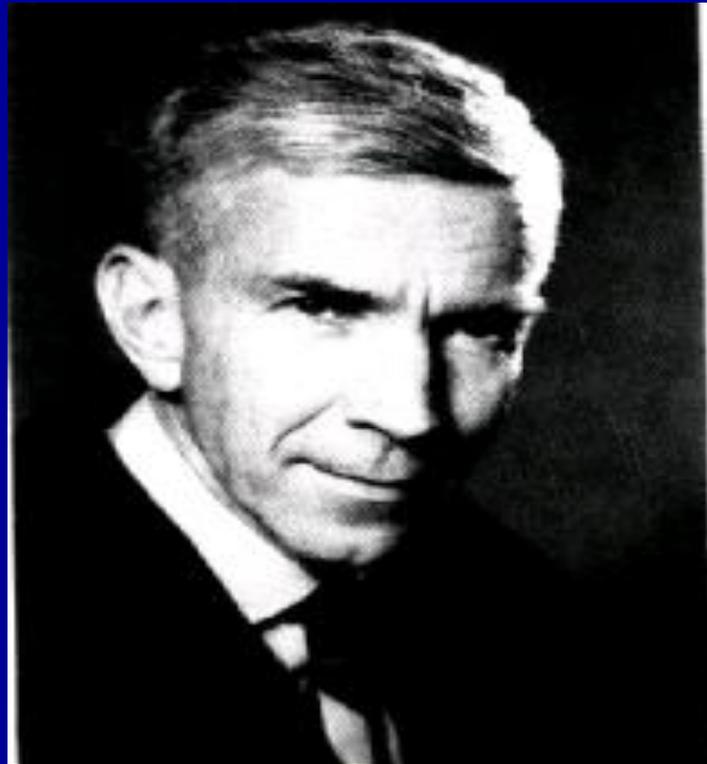
Dose, M: InfoNeurologiePsychiatrie, 2009

- der Begriff „atypisch“ für eine nach Rezeptorprofil, erwünschten und unerwünschten Wirkungen heterogene Gruppe neu entwickelter Substanzen ist unzutreffend und irreführend
- gemeinsamer Nenner: Blockade von DA-Rezeptoren
- Unterschied: Ausmaß und Verteilung der Blockade anderer, modulierender Rezeptor- und Transmittersysteme (Serotonin, Acetylcholin, Noradrenalin, Histamin,....?)
- aussagekräftige Studien müssen neu entwickelte Substanzen mit äquivalenten Dosierungen herkömmlicher Neuroleptika vergleichen
- Sicherheit der Langzeitanwendung nicht erwiesen

Schlussfolgerungen – was sagen internationale Leitlinien?

- Internationale Fachgesellschaften (APA) und nationale Komitees (NICE) haben ihre Leitlinien inzwischen korrigiert
- **keine** Empfehlung für die Verwendung „atypischer“ oder „second“ bzw „third generation“ Antipsychotika
- Die Auswahl eines Medikamentes soll sich nach dem individuellen Anforderungs- und Risikoprofil der Patienten richten
- Einzig die DGPPN-Leitlinie „Schizophrenie“ (aus 2006 – gültig bis 2008!, aber bislang nicht überarbeitet und nicht revidiert) empfiehlt weiterhin uneingeschränkt „Atypika“

Antidepressiva



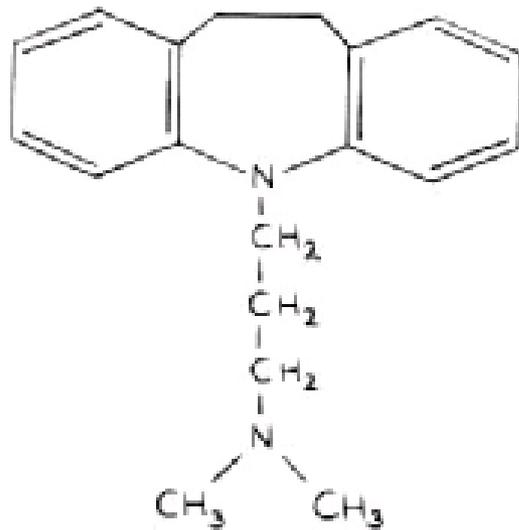
Roland Kuhn

Geb. 4.3.1912 in Biel (Schweiz)

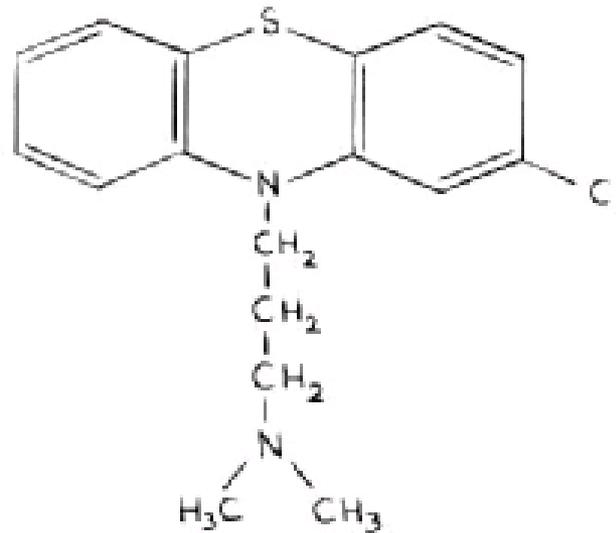
FA-Ausbildung bei Klaesi in Bern

Oberarzt in Münsterlingen (Binswanger) ab 1939

1970-1980 Ärztl. Direktor in Münsterlingen



Imipramin



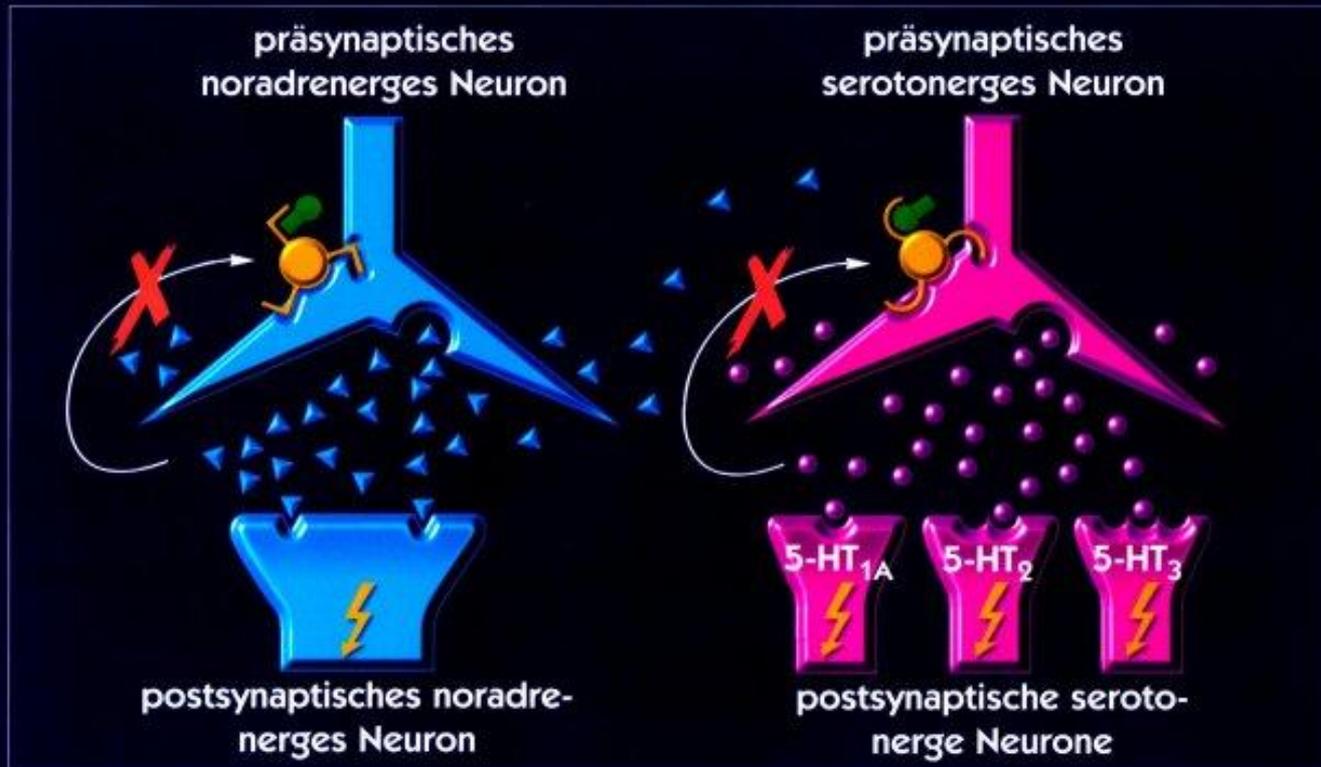
Chlorpromazin

Abb. 19: Zwei auf den ersten Blick „ähnliche“ chemische Substanzen, deren Wirkungen auf psychopathologische Zustände jedoch höchst unterschiedlicher Natur sind. Beide Verbindungen stellen die Ausgangsstrukturen für eine lange Reihe weiterer Medikamente dar und haben damit die Entwicklung der Pharmakopsychiatrie nachhaltig beeinflusst.

Roland Kuhn-Erstbeschreibung der antidepressiven Wirkung von Imipramin

- Prüfung an depressiven Patienten
 - während eines Jahres an 40 Patienten geprüft
 - Bes. wirksam bei „vital-depressiver Verstimmung“
- Schweizerische Medizinische Wochenschrift
9/57
 - Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Imidobenzylderivat (G 22355)

Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) z.B. TZA wie Amitriptylin, Clomipramin, Imipramin und Venlafaxin



- ▶ Noradrenalin
- Serotonin
- Wiederaufnahmepumpen
- TZA / Venlafaxin
- gesteigerte Neurotransmission

Neurobiologie

- Katecholaminhypothese: Defizit von NA (Schildkraut, 1965)
- Serotoninhypothese: verminderte von 5-HAT (Carlson, 1969)
- Verminderte Noradrenalin- und Dopamin-Konzentration (N. Matussek, 1965)
- Hippocampus: Zellaufbau- und – funktionsstörungen (Duman et al., 1999)
- Reduktion des frontalen Kortexvolumens & Erweiterung der lateralen Ventrikel bei depressiven Kindern (Steingard et al., 1996)
- Hypometabolismus frontal & temporal (Kimbrell et al., 2002)

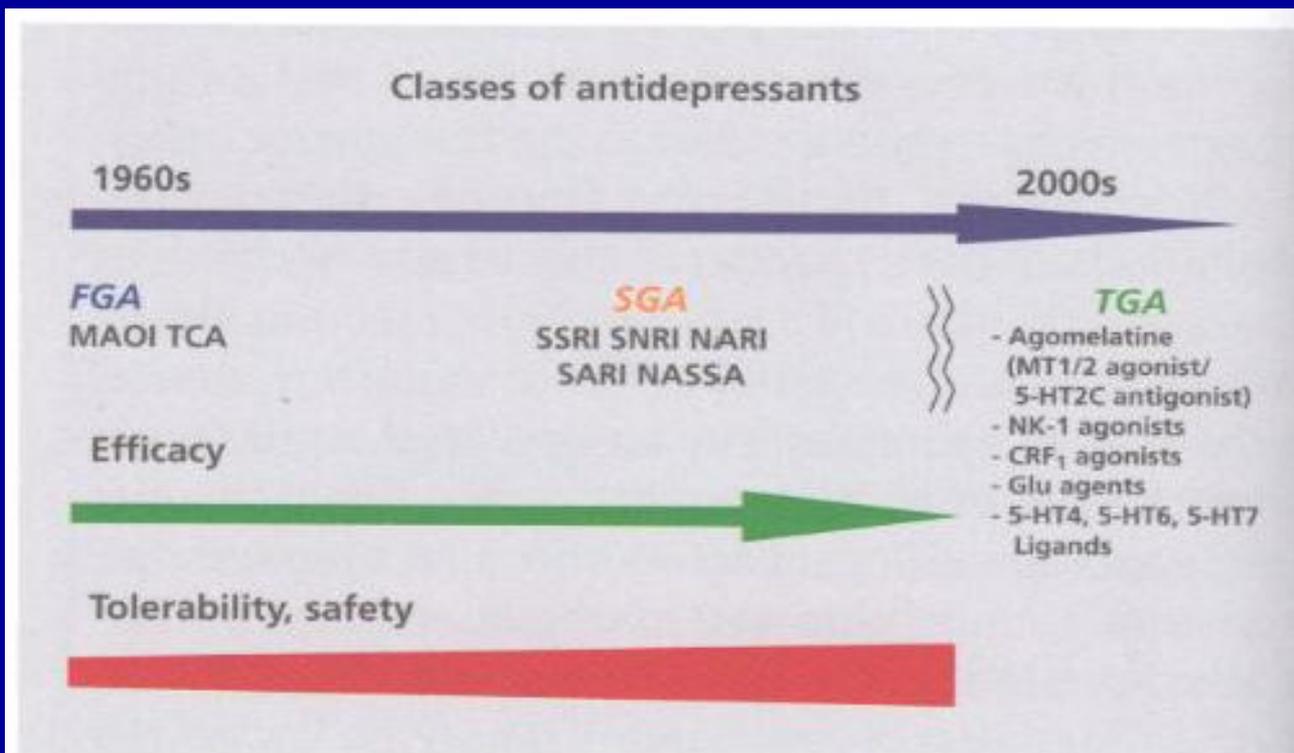


Figure 1. Main classes of antidepressant drugs from the 1960s to present times. FGA, first-generation antidepressant; SGA, second-generation antidepressant; TGA, third-generation antidepressant (only the main classes of antidepressants in development are reported among TGAs, see also *Table III*). MAOI, monoamine oxidase inhibitor; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; SNRI, serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor; NARI, noradrenaline reuptake inhibitor; SARI, serotonin 2_A antagonist/ reuptake inhibitor; NASSA, noradrenergic and specific serotonergic antidepressant; MT, melatonin; 5-HT, serotonin; NK, neurokinin; CRF, corticotropin-releasing factor; Glu, glutamate

Was ist der Stand der Dinge?

- „Ansprechrate“
 - Maximal 50% depressiver Patienten erleben nach 2 Behandlungsdurchgängen in ausreichender Zeit und Dosierung eine signifikante Symptomreduktion

Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps:
A STAR*D Report

(Am J Psychiatry 2006; 163:1905–1917)

Was ist der Stand der Dinge?

- Das Placeboproblem
 - 146 Publikationen von 182 Studien
 - N= 36.385 Patienten

Does the probability of receiving placebo influence clinical trial outcome? A meta-regression of double-blind, randomized clinical trials in MDD

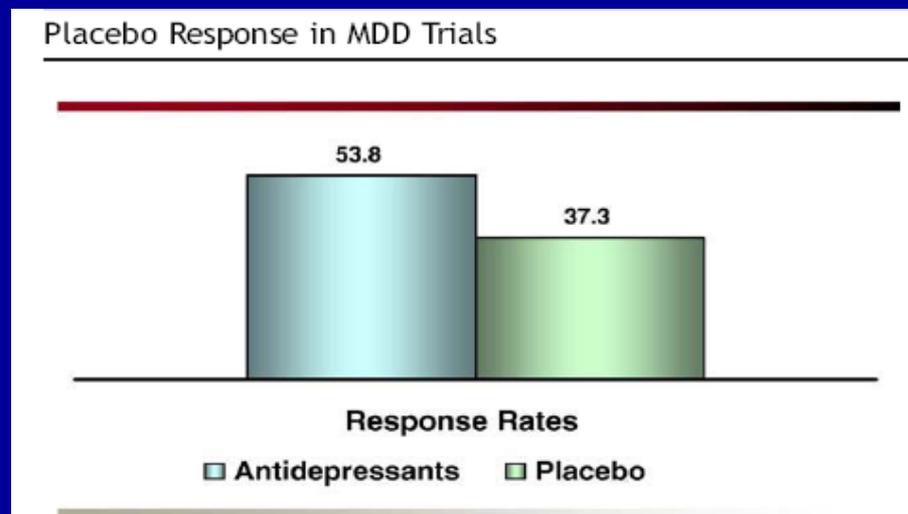
George I. Papakostas*, Maurizio Fava

Department of Psychiatry, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, United States

Does the probability of receiving placebo influence clinical trial outcome? A meta-regression of double-blind, randomized clinical trials in MDD

George I. Papakostas*, Maurizio Fava

Department of Psychiatry, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, United States



Does the probability of receiving placebo influence clinical trial outcome? A meta-regression of double-blind, randomized clinical trials in MDD

George I. Papakostas*, Maurizio Fava

Department of Psychiatry, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, United States

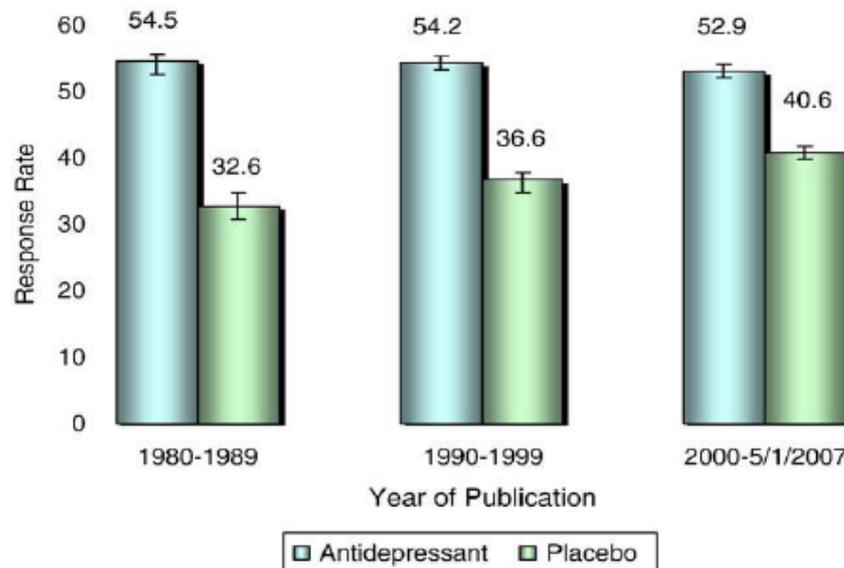


Figure 3 Year of publication and response rates. (N=36,385; 262 drug-placebo pair-wise comparisons).

Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration

Irving Kirsch^{1*}, Brett J. Deacon², Tania B. Huedo-Medina³, Alan Scoboria⁴, Thomas J. Moore⁵, Blair T. Johnson³

Conclusions

Drug–placebo differences in antidepressant efficacy increase as a function of baseline severity, but are relatively small even for severely depressed patients. The relationship between initial severity and antidepressant efficacy is attributable to decreased responsiveness to placebo among very severely depressed patients, rather than to increased responsiveness to medication.

Editors' Summary

What Do These Findings Mean? These findings suggest that, compared with placebo, the new-generation antidepressants do not produce clinically significant improvements in depression in patients who initially have moderate or even very severe depression, but show significant effects only in the most severely depressed patients. The findings also show that the effect for these patients seems to be due to decreased responsiveness to placebo, rather than increased responsiveness to medication. Given these results, the researchers conclude that there is little reason to prescribe new-generation antidepressant medications to any but the most severely depressed patients unless alternative treatments have been ineffective. In addition, the finding that extremely depressed patients are less responsive to placebo than less severely depressed patients but have similar responses to antidepressants is a potentially important insight into how patients with depression respond to antidepressants and placebos that should be investigated further.

Sind Studienpatienten repräsentativ?

Zimmermann et al., Am J Psychiat 159:3, 2002)

- 346 ambulante Patienten einer psychiatrischen Praxis mit der Diagnose „major depression“ wurden gemäß Ein- und Ausschlußkriterien kontrollierter Antidepressiva-Studien (1994-1998) untersucht
- „übrig“ (nach Ein- und Ausschlußkriterien) blieben 29
- allein 252 Patienten (86%) hätten wegen
 - Angststörung
 - Substanzmißbrauch
 - ungenügendem Schweregrad der Depression
 - Suizidgedankenausgeschlossen werden müssen

Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy

Erick H. Turner, M.D., Annette M. Matthews, M.D., Eftihia Linardatos, B.S.,
Robert A. Tell, L.C.S.W., and Robert Rosenthal, Ph.D.

N Engl J Med 2008;358:252-60.

RESULTS

Among 74 FDA-registered studies, 31%, accounting for 3449 study participants, were not published. Whether and how the studies were published were associated with the study outcome. A total of 37 studies viewed by the FDA as having positive results were published; 1 study viewed as positive was not published. Studies viewed by the FDA as having negative or questionable results were, with 3 exceptions, either not published (22 studies) or published in a way that, in our opinion, conveyed a positive outcome (11 studies). According to the published literature, it appeared that 94% of the trials conducted were positive. By contrast, the FDA analysis showed that 51% were positive. Separate meta-analyses of the FDA and journal data sets showed that the increase in effect size ranged from 11 to 69% for individual drugs and was 32% overall.

Wird die nahe Zukunft besser?

- Pharma-unabhängige neurobiologische Grundlagen-oder (prä)klinische Psychopharmakaforschung werden kaum öffentlich gefördert
- Seit Mitte 2000 beginnender Rückzug grosser Pharmakonzerne aus der Psychopharmaka-Forschung
- 2010: GSK, AstraZeneca, Pfizer, Merck und Sanofi stoppen die Suche nach neuen Antidepressiva

Wird die nahe Zukunft besser?

- Fragwürdige Alternativen
 - zB Ketamininfusionen und die Renaissance psychedelischer Drogen (LSD, Psylocibin, Cannabinoide)
 - Berman, R.M., et al., 2000 Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 47, 351–354
 - James Rucker, MRCPsych, psychiatrist and honorary lecturer at the Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London in an essay [published online](#) May 26 in the *BMJ*.

Wird die nahe Zukunft besser?

- „Personalisierte Medizin“
 - Genomanalyse
 - Bildgebung
 - Bislam keine Prädiktoren für das Ansprechen von Medikamenten

PSYCHOPHARMACOLOGY AND THE FUTURE OF PERSONALIZED TREATMENT

Charles B. Nemeroff, M.D., Ph.D.*

DEPRESSION AND ANXIETY 31:906–908 (2014)

Schlussfolgerungen

- Bei günstigen Voraussetzungen (das richtige (verträgliche und wirksame) Medikament für den Krankheits- und Behandlungseinsichtigen Patienten) bietet die Psychopharmakologie Möglichkeiten der dauerhaften Symptomreduktion

Schlussfolgerungen

Für psychotische wie auch Patienten mit affektiven Störungen rationale Psychopharmakotherapie

- begleitet von **Psychotherapie** und anderen psychosozial unterstützenden Maßnahmen (Sozialtraining, Selbsthilfegruppen für Angehörige und Patienten, sinnvolle Arbeit und Beschäftigung, wo nötig aufsuchende ambulante Dienste etc)

Schlussfolgerungen

Für andere psychische Störungen (leichte bis mittelgradige Depression, Angst-, Zwangs-, Persönlichkeitsstörungen)
rationale Psychotherapie

- wo sinnvoll und notwendig begleitet von einer gemeinsam abgesprochenen und begleiteten **Psychopharmakotherapie**

Danke für's Zuhören – ich freue
mich auf Ihre Fragen

Prof. Dr. med. Matthias Dose

Kbo-Berater für Autismus-
Spektrum Störungen und
Huntington-Krankheit

E-mail: matthias.dose@kbo.de