Die Antidepressiva-Absetzstudie AIDA
L'étude AIDA d'arrêt des antidépresseurs

Rückfallvorhersage nach Absetzen von Antidepressiva

Prédiction des rechutes après l'arrêt des antidépresseurs

Isabel M. Berwian, Erich Seifritz, Zürich; Henrik Walter, Berlin (D); Quentin J.M. Huys, Zürich

- **Nicht alle depressiven Patienten in Remission profitieren von Antidepressiva in Bezug auf Rückfallprophylaxe.**
- **Viele Patienten wollen ihr Antidepressivum absetzen, unter anderem wegen unerwünschten Nebenwirkungen.**
- **Zurzeit gibt es keine Prädiktoren, die vorhersagen, welcher Patient einen Rückfall bekommt und welcher nicht.**
- **Möglicherweise können neurobiologische Biomarker als Prädiktoren dienen.**
- **Die Antidepressiva-Absetzstudie (AIDA) untersucht Prädiktoren, die ein sicheres Absetzen vorhersagen; dazu werden weiterhin Patienten gesucht, die in Remission sind und ihr Antidepressivum absetzen wollen.**

- ***Tous les patients dépressifs en rémission ne profitent pas des antidépresseurs en ce qui concerne la prophylaxie des rechutes.***
- ***De nombreux patients souhaitent arrêter leurs antidépresseurs, entre autres en raison des effets indésirables.***
- ***Il n'existe actuellement aucun prédicteur qui indique quel patient fera une rechute ou non.***
- ***Des marqueurs neurobiologiques peuvent éventuellement servir de prédicteurs.***
- ***L'étude d'arrêt des antidépresseurs (AIDA) examine les prédicteurs qui peuvent prévoir un arrêt sans risque; les patients qui sont en rémission et qui souhaitent arrêter leur antidépresseur seront ensuite suivis.***

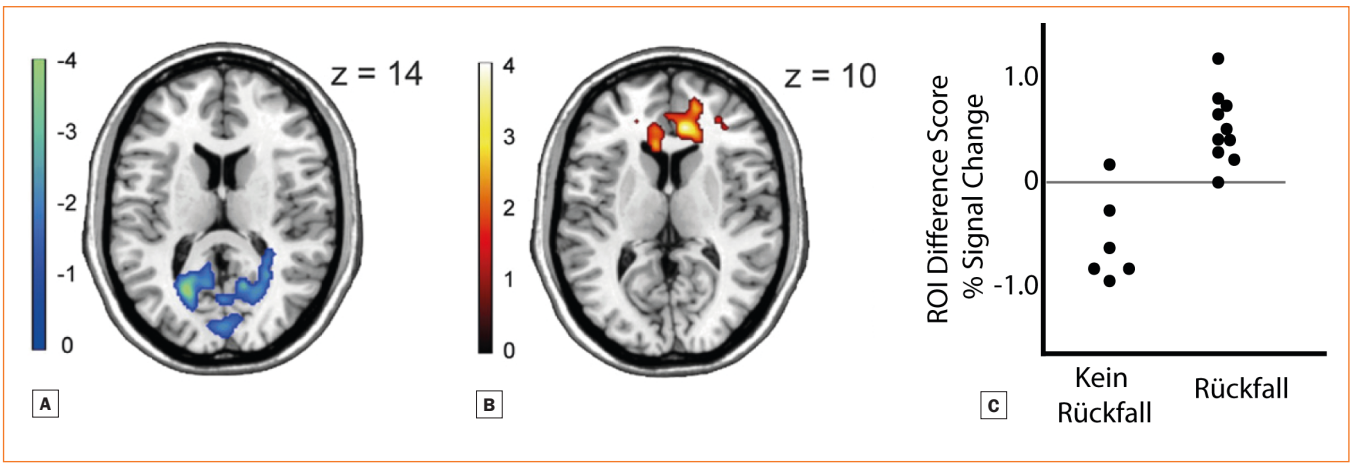
Rückfälle sind ein klinisch hoch relevantes Problem der Depressionsbehandlung. Die Lebenszeitprävalenz für Rückfälle ist mit 60% nach der ersten Episode und einem ansteigenden Risiko mit steigender Episodenzahl sehr hoch [1]. Ohne antidepressive Medikation (ADM) kommt es bei zwei Drittel der Patienten innerhalb von zwei Jahren zu einem Rückfall, mit ADM dagegen nur bei ca. einem Drittel [2]. Dies zeigt einerseits, dass das Rückfallrisiko durch eine Weiterbehandlung mit ADM um 50% gesenkt werden kann – von 60 auf 30%. Andererseits profitieren zwei Drittel der Patienten zu wenig von der ADM, weil sie trotz ADM einen Rückfall hatten oder weil sie auch ohne ADM keinen Rückfall erlitten hätten. Ein Drittel der Patienten profitiert wahrscheinlich und bekommt aufgrund der ADM keinen Rückfall.

Motivation für weitere Einnahme von Antidepressiva steigern

Bekanntermassen haben Antidepressiva Nebenwirkungen wie z.B. sexuelle Funktionsstörungen oder Gewichtszunahme. Wegen dieser Nebenwirkungen setzen viele Patienten die Medikamente auf eigenen Wunsch und häufig auch gegen ärztlichen Rat ab [3,4] – auch das Drittel, das sehr wahrscheinlich von einer Fortführung der ADM profitieren würde. Zudem gibt es Hinweise, dass eine längere Einnahme von ADM zur Entwicklung von Toleranz führt und durch die Induktion von Gegenregulationsprozessen das Rückfallrisiko nach Absetzen artifiziell erhöhen könnte [5]. Eine individualisierte Behandlung mit einer individuell angepassten Behandlungsempfehlung könnte daher langfristig hohen klinischen Wert haben. Wenn Patienten wissen, dass eine Weiterbehandlung mit einer ADM für sie persönlich notwendig ist, um Rückfälle zu verhindern, könnte dies auch die Motivation für die Medikamenteneinnahme steigern.

Wie lässt sich das Rückfallrisiko voraussagen?

Um zu entscheiden, ob ein bestimmter Patient von einer Weiterbehandlung mit ADM profitiert oder nicht, benötigen wir Prädiktoren, die den Verlauf der depressiven Erkrankung vorhersagen und zwischen den verschiedenen Patientengruppen unterscheiden.



adaptiert nach [12]

Abb. 1: A) Hohe präfrontale und **B)** niedrige okzipitale Aktivierung während des Ansehens eines traurigen Filmausschnitts hängt mit dem Rückfall in eine depressive Episode innerhalb der anschliessenden 18 Monate zusammen **C).**

Prädiktoren können z.B. klinische Informationen, genetische Variablen, Biomarker oder eine Kombination dieser Variablen sein. Tatsächlich aber gibt es sehr wenig Literatur und Forschung zu diesem Thema. Ein Prädiktor für das Rückfallrisiko nach Absetzen könnte die Art des Ansprechens auf ADM sein. Ein erhöhtes Risiko scheint bei Patienten vorzuliegen, die langsam, aber anhaltend auf ADM ansprechen, wohingegen Patienten, die schnell, aber nicht anhaltend reagieren (sogenannte «Placebo-Ansprecher»), kein erhöhtes Rückfallrisiko nach Absetzen haben [6,7]. Die Dauer der Behandlung ist ein weiterer möglicher Prädiktor, auf den auch in den Leitlinien zur Erhaltungstherapie Bezug genommen wird [8]. Die Empfehlungen stützen sich dabei auf Beobachtungen des natürlichen Verlaufs von depressiven Episoden. Da eine depressive Episode meist 6–9 Monate anhält, ist dies auch ungefähr die empfohlene Länge der Erhaltungstherapie [9]. Erstaunlicherweise konnte aber bisher in Studien nicht klar belegt werden, dass das Rückfallrisiko nach Absetzen mit der Behandlungsdauer sinkt [2,10–12].

Ein weiterer potenzieller Prädiktor ist die Anzahl früherer Episoden. Es wird zwar vermutet, dass mehr Episoden das Rückfallrisiko nach Absetzen erhöhen, z.B. aufgrund der Tatsache, dass das Gesamtrückfallrisiko mit der Anzahl früherer Episoden steigt, allerdings kamen zwei Metaanalysen zu diesem Thema zu entgegengesetzten Ergebnissen [11,12].

Teilnehmer gesucht

Für das Gelingen der Studie sind wir auf die Hilfe von ambulant tätigen Kollegen angewiesen, die passende Patienten über die Teilnahmemöglichkeit an der Studie informieren. Wir suchen weiterhin Patienten, die in Remission sind und gerne ihre ADM absetzen möchten.

Informationen finden Sie unter www.absetzstudie.ch. Material zur Studie ist auf Anfrage erhältlich: in Zürich unter interesse@absetzstudie.ch oder per Telefon 079 950 28 95, in Berlin unter aida@charite.de oder per Telefon (+49) (0)30 450 61 73 15.

Interessierte Patienten können sich auch direkt an uns wenden.

Biomarker als Prädiktoren des Rückfallrisikos

Unseres Wissens gibt es noch keine Studie, die das Potenzial von Biomarkern als Prädiktoren für das Rückfallrisiko nach Absetzen von ADM untersucht hat. Neurobiologische Biomarker wurden bisher lediglich in Zusammenhang mit dem allgemeinem Rückfallrisiko untersucht, unabhängig von der Einnahme von ADM. So untersuchte eine Studie mit funktionellem MRT (fMRT) Hirnaktivitäten, während die Probanden traurige Filme anschauten. Eine Erniedrigung der okzipitalen relativ zur medialen präfrontalen Aktivität sagte Rückfälle voraus **(Abb. 1)** [12]. Eine andere Studie benutzte Stimuli, die Schuldgefühle auslösten. Hier sagte eine erhöhte Konnektivität zwischen dem medialen Präfrontalkortex und dem anterioren Temporallappen Rückfälle voraus [14].

Die relevante Rolle des medialen Präfrontalkortex bei Anhedonie, einem der Kernsymptome der Depression, wurde auch in Tiermodellen bestätigt. Bei Nagetieren kontrolliert der mediale Präfrontalkortex die dopaminerge Interaktion des Mesencephalons mit dem Striatum [15]. Eine erhöhte Aktivität des medialen Präfrontalkortex führt zu reduziertem Streben nach Belohnung, was sich bei Menschen oft als Antriebsstörung widerspiegelt.

Zusammenfassend wäre es klinisch nützlich, Patienten zu identifizieren, die von einer Weiterbehandlung mit ADM profitieren. Während es dafür noch keine Prädiktoren gibt, haben neurobiologische Merkmale grosses Potential. Dafür ist es wichtig, die neurobiologischen Effekte des Absetzens selbst zu untersuchen, die bis jetzt noch wenig verstanden sind.

Die Absetzstudie AIDA

Das Ziel der durch den Schweizerischen Nationalfonds und die Deutsche Forschungsgemeinschaft geförderten Antidepressiva-Absetzstudie (AIDA, www.absetzstudie.ch) ist einerseits, Prädiktoren für ein sicheres Absetzen der ADM zu finden, und andererseits den

Effekt des Absetzen der Medikation auf die Neurobiologie und das Verhalten der Patienten zu untersuchen. Die Studie läuft an der Translational Neuromodeling Unit in Kooperation mit der Psychiatrischen Universitätsklinik in Zürich und an der Charité in Berlin. Dabei werden emotionale Reaktivität, Verhaltensplanung und Emotionsregulation mit funktioneller Bildgebung erfasst (fMRT und EEG). In Kombination mit neuen Ansätzen aus der sogenannten «Computational Psychiatry» [16] werden diese mathematisch modelliert und quantifiziert [17]. Zudem werden auch Masse untersucht, die sich als gute Prädiktoren für das Ansprechen auf ADM herausgestellt haben. Das langfristige Ziel besteht darin, klinisch relevante und messbare Parameter zu identifizieren, um das Absetzen sicherer zu gestalten.

Fazit

Rückfallprophylaxe ist eine wichtige Komponente einer langfristig erfolgreichen Depressionsbehandlung. Obwohl Antidepressiva insgesamt effektiv Rückfälle vermeiden können, sprechen nicht alle Patienten darauf an. Nebenwirkungen können für Langzeitbehandlugen erhebliche Schwierigkeiten darstellen und viele Patienten entscheiden sich gegen eine langfristige medikamentöse Behandlung. Um Rückfälle zu minimieren, wäre es wichtig, Patienten identifizieren zu können, die ihre Medikation sicher absetzen können. Bisher wurden allerdings keine Prädiktoren gefunden, die sicheres Absetzen vorhersagen. Neurobiologische Biomarker könnten als gute Prädiktoren dienen. Deshalb führen wir zurzeit in Zürich und Berlin die Antidepressiva-Absetzstudie (AIDA) durch, eine Beobachtungsstudie mit dem Ziel, Prädiktoren für sicheres Absetzen zu identifizieren.

Quentin JM Huys, PhD MBBS
Senior Research Fellow und Assistenzarzt
Psychiatrische Universitätsklinik Zürich
Translational Neuromodeling Unit
Universität Zürich und ETH Zürich
Wilfriedstrasse 6, 8032 Zürich
qhuys@cantab.net

Isabel M. Berwian, M.Sc.
Doktorandin und PG Psychologin
Psychiatrische Universitätsklinik Zürich
Translational Neuromodeling Unit
Universität Zürich und ETH Zürich
berwian@biomed.ee.ethz.ch

Prof. Dr. med. Erich Seifritz
Klinikdirektor
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik
Psychiatrische Universitätsklinik
Universität Zürich
erich.seifritz@bli.uzh.ch

Prof. Dr. med. Dr. phil. Henrik Walter
Professor für Psychiatrie mit Schwerpunkt psychiatrische Neurowissenschaft und Neurophilosophie
Charité Universitätsmedizin
Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1, D-10117 Berlin
henrik.walter@charite.de

Literatur:

1. American Psychological Association.: Diagnostic and statistical manual-text revision (DSM-IV-TR). APA 2000.
2. Geddes JR, et al.: Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. Lancet 2003; 361(9358): 653–661.
3. Olfson M, et al.: Continuity of Antidepressant Treatment for Adults With Depression in the United States. Am J Psychiatry 2006; 163(1): 101–108.
4. Hunot VM, et al.: A Cohort Study of Adherence to Antidepressants in Primary Care: The Influence of Antidepressant Concerns and Treatment Preferences. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2007; 9(2): 91–99.
5. Andrews PW, et al.: Blue Again: Perturbational Effects of Antidepressants Suggest Monoaminergic Homeostasis in Major Depression. Front Psychol 2011; 2.
6. Nierenberg AA, et al.: Placebo-controlled continuation treatment with mirtazapine: Acute pattern of response predicts relapse. Neuropsychopharmacology 2004; 29(5): 1012–1018.
7. Stewart JW, et al.: Use of pattern analysis to predict differential relapse of remitted patients with major depression during 1 year of treatment with fluoxetine or placebo. Arch Gen Psychiatry 1998; 55(4): 334–343.
8. DGPPN, et al.: (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. 2015.
9. Spijker J, et al.: Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). Br J Psychiatry J Ment Sci 2002; 181: 208–213.
10. Glue P, et al.: Meta-analysis of relapse prevention antidepressant trials in depressive disorders. Aust N Z J Psychiatry 2010; 44(8): 697–705.
11. Kaymaz N, et al.: Evidence that patients with single versus recurrent depressive episodes are differentially sensitive to treatment discontinuation: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. J Clin Psychiatry 2008; 69(9): 1423–1436.
12. Viguera AC, et al.: Discontinuing Antidepressant Treatment in Major Depression. Harv Rev Psychiatry 1998; 5(6): 293–306.
13. Farb NAS, et al.: Mood-Linked Responses in Medial Prefrontal Cortex Predict Relapse in Patients with Recurrent Unipolar Depression. Biol Psychiatry 2011; 70(4): 366–372.
14. Lythe KE, et al.: Self-blame–selective hyperconnectivity between anterior temporal and subgenual cortices and prediction of recurrent depressive episodes. JAMA Psychiatry 2015; 72(11): 1119–1126.
15. Ferenczi EA, et al.: Prefrontal cortical regulation of brain-wide circuit dynamics and reward-related behavior. Science 2016; 351(6268): aac9698.
16. Huys QJM, et al.: Computational psychiatry as a bridge from neuroscience to clinical applications. Nature Neurosci, accepted.
17. Huys QJM, et al.: Interplay of approximate planning strategies. Proc Natl Acad Sci USA 2015; 112(10): 3098–3103.