

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Klinik der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Peter Falkai

***Psychopharmakotherapie der Posttraumatischen
Belastungsstörung und der Depression:
Ergebnisse aus dem Projekt
Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie***

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dr. med. Matthias Alexander Reinhard, M.Sc. Psych.

aus

Bad Mergentheim

Jahr

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Frank Padberg

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Theo Rein
Prof. Dr. Gerd Laux

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Andrea Jobst

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 18.11.2022

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Dr. med. Reinhard, Matthias Alexander

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Psychopharmakotherapie der Posttraumatischen Belastungsstörung und der Depression:
Ergebnisse aus dem Projekt Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 18.11.2022

Ort, Datum

Matthias Reinhard

Unterschrift Doktorand

Inhaltsverzeichnis

Affidavit	3
Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Publikationsliste.....	6
1. Ihr Beitrag zu den Veröffentlichungen.....	7
1.1 Beitrag zu Paper I	7
1.2 Beitrag zu Paper II	7
2. Einleitung.....	8
2.1 Darstellung des Forschungsvorhabens	8
2.1.1 Symptomatik, Prävalenz und Leitlinientherapie der posttraumatischen Belastungsstörung	9
2.1.2 Symptomatik, Prävalenz und Leitlinientherapie der depressiven Störung	10
2.1.3 Stationäre Behandlung der Posttraumatischen Belastungsstörung und depressiver Störungen.....	11
2.1.4 Pharmakoepidemiologie: Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie	12
2.2 Fragestellung	13
3. Zusammenfassung	14
4. Abstract (English)	17
5. Paper I	18
6. Paper II	19
7. Literaturverzeichnis	20
Danksagung	22
Lebenslauf	23

Abkürzungsverzeichnis

APA	American Psychiatric Association
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung

Publikationsliste

Paper I

Reinhard, M. A., Seifert, J., Greiner, T., Toto, S., Bleich, S., & Grohmann, R. (2021). Pharmacotherapy of 1,044 inpatients with posttraumatic stress disorder: current status and trends in German-speaking countries. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 271(6), 1065-1076. <https://doi.org/10.1007/s00406-020-01223-x>

Paper II

Seifert, J., Maier, H., Führmann, F., Bleich, S., Stübner, S., Sieberer, M., Bernegger, X., Greil, W., Schüle, C., Toto, S., Grohmann, R., & **Reinhard, M.A.** (2022). Pharmacological treatment of major depressive disorder according to severity in psychiatric inpatients: results from the AMSP pharmacovigilance program from 2001–2017. *Journal of Neural Transmission*, 129, 925-944. <https://doi.org/10.1007/s00702-022-02504-6>

1. Ihr Beitrag zu den Veröffentlichungen

1.1 Beitrag zu Paper I

Für Publikation 1 wurde wesentlich vom Promovenden gemeinsam mit den Ko-Autor*innen die Fragestellung konzeptualisiert, Hypothesen gebildet und die Literaturrecherche durchgeführt. In einem nächsten Schritt wurde der Datensatz für die weiteren Analysen vom Promovenden eigenständig aufbereitet und die statistischen Analysen eigenständig sowie nach Rücksprache mit den Ko-Autor*innen durchgeführt. Der Promovend erstellte zudem eigenständig die Ergebnistabellen und Grafiken. Nach Verfassen des ersten Manuskript-Entwurfs war der Promovend eigenständig für die Überarbeitung des Manuskripts in Rücksprache mit den Ko-Autor*innen zuständig. Schließlich übernahm der Promovend eigenständig den Submissionsprozess und nach Rücksprache mit den Ko-Autor*innen den Revisionsprozess.

1.2 Beitrag zu Paper II

Für Publikation 2 war der Promovend gemeinsam mit den Ko-Autor*innen an der Konzeptualisierung der Fragestellung und der Hypothesenbildung beteiligt. Er bereitete den Datensatz auf und führte eigenständig die statistischen Analysen durch. Der Promovend war eigenständig für die Erstellung der Ergebnistabellen und Grafiken zuständig. Gemeinsam mit den Erstautorinnen verfasste er die erste Version des Manuskripts und war wesentlich an der Überarbeitung des Manuskripts in Rücksprache mit den Ko-Autor*innen beteiligt.

2. Einleitung

2.1 Darstellung des Forschungsvorhabens

Die Psychopharmakotherapie ist ein wesentlicher Bestandteil der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen, wie beispielsweise der posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) und der depressiven Störung (Benkert & Hippus, 2021; Lieb & Frauenknecht, 2019). Der Begriff Psychopharmaka umfasst dabei als Sammelbegriff eine Vielzahl verschiedener Substanzen, die als psychoaktive Arzneistoffe eingesetzt werden. Diese werden häufig nach ihrem therapeutischen Effekt in psychopharmakologische Wirkstoffgruppen eingeteilt: Zu den Hauptgruppen gehören u.a. antidepressive, antipsychotische, anxiolytische, hypnotische und phasenprophylaktische/antiepileptische Wirkstoffe, denen die einzelnen Substanzen, teilweise nochmals in Untergruppen zusammengefasst, zugeordnet werden. Die einzelnen Wirkstoffe sind jeweils für spezifische psychiatrische Diagnosen zugelassen, können jedoch bei verschiedenen Störungsbildern und somit mehreren Diagnosen wirksam sein. Gleichzeitig sind meist mehrere Substanzen für eine spezifische Diagnose zugelassen bzw. für dieses Störungsbild wirksam, sodass im Rahmen der individuellen Therapieplanung eine Auswahl für oder gegen ein bestimmtes Psychopharmakon getroffen werden muss.

Die Auswahl einer spezifischen psychopharmakologischen Substanz wird im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung gemeinsam mit dem*der Patient*in festgelegt (Lieb & Frauenknecht, 2019). Dabei werden folgende Aspekte bei der Entscheidung für oder gegen eine bestimmte Substanz berücksichtigt: Zulassungsstatus, wissenschaftlich gezeigte Wirksamkeit, Ziel-symptomatik, Nebenwirkungsprofil, Patient*innenwunsch, klinisch-ärztliche Expertise/Erfahrung sowie Empfehlungen der vorliegenden medizinischen Leitlinien.

Als medizinische Leitlinie werden systematisch und transparent entwickelte Entscheidungsempfehlungen für ein bestimmtes Krankheitsbild bezeichnet (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF, n.d.). Ziel von Leitlinien ist es, sowohl dem*der Arzt*Ärztin als auch dem*der Patient*in eine Orientierung bei der Diagnostik und Therapieauswahl zu geben, um so die klinische Praxis zu verbessern. Leitlinien werden dabei sowohl auf Grundlage der wissenschaftlichen Studienlage als auch der etablierten und bewährten klinischen Praxis entwickelt. Die Erstellung und Aktualisierung der deutschsprachigen Leitlinien wird u.a. von der AWMF koordiniert (AWMF, n.d.). In den letzten Jahren wurde eine Reihe an Leitlinien für verschiedene Störungsbilder der Psychiatrie und Psychotherapie erarbeitet. Sowohl zur PTBS als auch zu depressiven Störungen liegen aktuelle Leitlinienempfehlungen vor (Posttraumatische Belastungsstörung, Schäfer et al., 2019; Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, DGPPN, 2015). Beide Leitlinien erfüllen dabei den höchsten Standard S3, d.h., dass bei der Erstellung der Leitlinien alle Stufen einer systematischen Entwicklung durchlaufen wurden (AWMF, n.d.).

Die Pharmakoepidemiologie beschreibt die Erfassung und Analyse der tatsächlichen Verwendung von Arzneimitteln im klinischen Alltag (Montastruc et al., 2019). Zur Erhebung der Anwendungshäufigkeit können verschiedene Datenquellen herangezogen werden. Neben der direkten Befragung von Patient*innen können beispielsweise Sekundärdaten verwendet werden, wie Leistungsabrechnungen und Verordnungszahlen von Krankenversicherungen, Daten aus Patient*in-

nen-Registern oder Gesundheits- und Arzneimittel-Surveys. Zudem können auch Daten aus Patient*innen-Akten im Rahmen stationärer Krankenhausbehandlungen herangezogen werden. Diese bieten im Gegensatz zu den vorgenannten Datenquellen den Vorteil, dass die Arzneimittelaufnahme in einem höheren Ausmaß überwacht wird und tatsächlich erfolgt. Die Verfügbarkeit von Daten zur Anwendungshäufigkeit von Psychopharmaka im stationären psychiatrischen Setting ist jedoch limitiert.

Aus dem Vergleich der Anwendungshäufigkeit bestimmter Substanzen und Wirkstoffgruppen mit den Empfehlungen der Leitlinie lassen sich bei Nicht-Übereinstimmung mehrere Aussagen ableiten: Einerseits könnte eine häufige Verordnung bestimmter Substanzen und Wirkstoffe auf Bedürfnisse im Rahmen der klinischen Versorgung hinweisen, für die in der Leitlinie keine ausreichenden Empfehlungen gemacht werden. Andererseits könnte der häufige Einsatz einer bestimmten Psychopharmakotherapie als Indiz einer klinischen Expertise bzw. Wirksamkeit gedeutet werden, sodass eine weiterführende Untersuchung dieses therapeutischen Vorgehens im Rahmen einer randomisiert-kontrollierten Studie für die Behandlung der PTBS und der depressiven Störung vielversprechend sein könnte.

2.1.1 Symptomatik, Prävalenz und Leitlinientherapie der posttraumatischen Belastungsstörung

Die PTBS (ICD-10: F43.1; International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) stellt eine Reaktion auf eine schwere Belastung dar, d.h. auf ein kurz- oder langhaltendes Ereignis von außergewöhnlicher Bedrohung oder mit katastrophenartigem Ausmaß, das „bei nahezu jedem tiefgreifende Verzweiflung“ auslösen würde (Dilling & Freyberger, 2013). Hierzu zählen sowohl Naturkatastrophen sowie von Menschen verursachte Katastrophen. Nach dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5; American Psychiatric Association, APA, 2013), dem amerikanischen Klassifikationssystem, das wesentlich stärker als das ICD-10 operationalisiert ist, handelt es sich bei diesem Kriterium um Bedrohung mit Tod, ernsthafte Verletzung oder sexuelle Gewalt durch direktes Erleben, persönliches Miterleben bei anderen Personen, die Mitteilung, dass dies einem engen Familienmitglied oder Freund widerfahren ist, oder auch wiederholte Konfrontation mit aversiven Details einer traumatischen Erfahrung. Die Störung entsteht somit als Folge der akuten schweren Belastung, ohne deren Einwirkung sie nicht entstanden wäre. Typisch für die PTBS sind anhaltende Erinnerungen und ständiges Wiedererleben des auslösenden Ereignisses in Form von aufdringlichen Gedanken, Bildern und Alpträumen, die sich innerhalb der folgenden sechs Monate entwickeln. Außerdem werden Umstände, die der traumatischen Situation ähneln oder im Zusammenhang mit ihr stehen, tatsächlich oder möglichst vermieden. Schließlich besteht entweder eine teilweise oder vollständige Unfähigkeit, einige wichtige Aspekte des Traumas zu erinnern, oder es liegt ein psychischer Übererregungszustand in Form von Ein-/Durchschlafstörungen, Reizbarkeit/Wutausbrüchen, Konzentrationsschwierigkeiten, sowie Hypervigilanz bzw. erhöhte Schreckhaftigkeit vor (Dilling & Freyberger, 2013).

Die Lebenszeitprävalenz einer PTBS wird mit 2,9% angegeben (Hauffa et al., 2011). Die 1-Monatsprävalenz variiert zwischen 1,3 bis 3,4% (Maercker et al., 2008). Frauen weisen doppelt so häufig eine PTBS auf wie Männer (Lieb & Frauenknecht, 2019). Patient*innen mit einer PTBS zeigen eine hohe Spontanremissionsrate (Lieb & Frauenknecht, 2019). Gleichzeitig scheint jedoch bei ca. einem Drittel der Patient*innen mit PTBS die Symptomatik über mehr als sechs Jahre zu bestehen (Kessler et al., 1995). Es kann somit trotz verschiedener therapeutischer Bemühungen eine Therapieresistenz bestehen.

Patient*innen mit PTBS weisen eine sehr hohe Komorbiditätsrate auf (Lieb & Frauenknecht, 2019). Am häufigsten kommen affektive Erkrankungen, Angststörungen sowie Abhängigkeitserkrankungen aufgrund erhöhten Alkoholkonsums und Gebrauch von Benzodiazepinen vor. Zudem finden sich gehäuft Somatisierungsstörungen bzw. chronische Schmerzsyndrome, Essstörungen und eine Borderline-Persönlichkeitsstörung. Die hohe Komorbiditätsrate kann zur Chronifizierung und damit Therapieresistenz der PTBS beitragen.

Laut der S3-Leitlinie stellt Trauma-fokussierte Psychotherapie die erste Wahl in der Behandlung der PTBS dar (Schäfer et al., 2019). Psychopharmaka sollten vor allem bei Vorliegen folgender Konstellationen supportiv zum Einsatz kommen: 1) unzureichendes Ansprechen auf Psychotherapie, 2) mangelnde Verfügbarkeit von Psychotherapie oder 3) falls Psychotherapie nicht toleriert wird bzw. zu einer Symptomverschlechterung führt. Psychopharmaka sollten dabei nicht als alleiniges Therapieprinzip verwendet werden. Bzgl. der eingesetzten Substanzen sollten Sertralin, Paroxetin oder Venlafaxin zum Einsatz kommen. In Deutschland sind jedoch nur Sertralin und Paroxetin zur Behandlung der PTBS zugelassen. Für den Einsatz von Benzodiazepinen wird sogar eine relative Kontraindikation ausgesprochen, da diese zu einer erhöhten Nebenwirkungsrate und zu einem schlechteren Ansprechen auf die Trauma-fokussierte Psychotherapie führen können (Guina et al., 2015).

2.1.2 Symptomatik, Prävalenz und Leitlinientherapie der depressiven Störung

Die depressive Störung (ICD-10: F32/F33) ist eine affektive Störung, die durch die Hauptsymptome der Niedergestimmtheit, der Freud- und Interesselosigkeit an Aktivitäten, die sonst angenehm waren, sowie des verminderten Antriebs bzw. gesteigerter Ermüdbarkeit gekennzeichnet ist (Dilling & Freyberger, 2013). Zusätzlich zu den Hauptsymptomen der depressiven Störung kann es zu einem Verlust des Selbstwertgefühls, Schuldgefühlen, Suizidgedanken, suizidalem Verhalten, Konzentrationsstörungen, psychomotorischer Agitiertheit bzw. Hemmung, Schlafstörungen sowie Appetitlosigkeit bzw. Appetitsteigerung kommen. Für die Diagnose einer depressiven Störung müssen die Symptome für mindestens zwei Wochen bestehen. Zudem sollten in der Anamnese die Kriterien einer hypomanischen oder manischen Episode nicht erfüllt sein. Die depressive Episode darf zudem nicht auf einen Missbrauch psychotroper Substanzen oder auf eine organische psychische Störung zurückzuführen sein (Dilling & Freyberger, 2013).

Depressive Episoden werden in Abhängigkeit der Anzahl der vorliegenden Symptome in unterschiedliche Schweregrade unterteilt, d.h. in eine leichte, mittelgradige oder schwere depressive Episode. Bei einer schweren depressiven Episode können zusätzlich psychotische Symptome in Form von Halluzinationen, Wahn oder eines depressiven Stupors vorliegen.

Die 12-Monatsprävalenz von depressiven Störungen wird mit 7,7% angegeben (Jacobi et al., 2014). Dabei leiden Frauen doppelt so häufig unter einer depressiven Störung wie Männer (Jacobi et al., 2014). Die Lebenszeitprävalenz depressiver Erkrankungen ist hoch und liegt bei 13,0 bis 26,0% (APA, 2013). Zudem nehmen ca. 20,0 bis 26,8% der depressiven Störungen einen chronischen Verlauf, d.h. einen zeitlichen Verlauf länger als zwei Jahre, was dann auch als persistierende depressive Störung bezeichnet wird (APA, 2013; Spijker et al., 2002; Satyanarayana et al., 2009). Vom Begriff der Chronifizierung ist der Begriff der Therapieresistenz abzugrenzen, für die keine einheitliche Definition besteht (Sackeim et al., 2009), obwohl beispielsweise bis zu 30% der Patient*innen nicht auf den ersten psychopharmakologischen Therapieversuch anspre-

chen (Lieb & Frauenknecht, 2019). In der Regel wird Therapieresistenz als ein fehlendes Ansprechen auf mindestens zwei adäquate Behandlungsversuche mit einem Antidepressivum definiert, d.h. zwei pharmakologische Behandlungen in einer für die jeweilige Substanz als ausreichend definierten Dosis, die für mindestens vier Wochen verabreicht wurde (Sackeim et al., 2009).

Patient*innen mit einer depressiven Erkrankung weisen hohe Komorbiditätsraten auf (Lieb & Frauenknecht, 2019). Zu den häufigsten Komorbiditäten gehören Angst- und Panikstörungen sowie Abhängigkeitserkrankungen. Außerdem liegen gehäuft Persönlichkeitsstörungen und auch somatoforme Störungen vor, was in der individuellen Therapieplanung berücksichtigt werden sollte.

Therapeutische Leitlinienempfehlungen orientieren sich am Schweregrad der depressiven Störung (DGPPN, 2015). Im Falle leichtgradiger depressiver Episoden werden eine aktiv-abwartende Begleitung („watchful waiting“) bzw. niederschwellige psychosoziale Interventionen empfohlen, bevor entweder eine Psychopharmakotherapie mit einem Antidepressivum oder Psychotherapie zum Einsatz kommen sollte. Für mittelgradige depressive Episoden wird entweder Psychopharmakotherapie mit einem Antidepressivum oder Psychotherapie empfohlen. Im Falle einer schweren depressiven Episode ohne oder mit psychotischen Symptomen wird eine Kombinationstherapie aus Psychopharmakotherapie mit einem Antidepressivum und Psychotherapie empfohlen. Bei einer psychotischen depressiven Störung sollte die Kombination eines Antidepressivums und eines Antipsychotikums erwogen werden (DGPPN, 2015). Im Falle einer persistierenden depressiven Störung wird eine Kombinationstherapie bestehend aus Psychopharmakotherapie und Psychotherapie empfohlen (Jobst et al., 2016).

Die Auswahl eines Antidepressivums sollte sich u.a. an der Verträglichkeit der Substanz (d.h. am Nebenwirkungsprofil), an der Überdosierungssicherheit, am Ansprechen auf die Substanz im Rahmen einer früheren Krankheitsepisode, an der Komorbidität und an der Patient*innen-Präferenz ausrichten (DGPPN, 2015). Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) gelten beispielsweise aufgrund des guten Nebenwirkungsprofils als Substanzen erster Wahl (Benkert & Hippus, 2021). Im Falle eines Nicht-Ansprechens auf den ersten Therapieversuch werden verschiedene Möglichkeiten der Therapieoptimierung empfohlen: 1) Dosiserhöhung des Antidepressivums, 2) Wechsel der Substanz bzw. Wirkstoffgruppe, 3) Kombination mit einem weiteren Antidepressivum, 4) Augmentation mit einem Nicht-Antidepressivum wie Lithium oder Antipsychotika (insbesondere Quetiapin), 5) Einsatz weiterer nicht-psychopharmakologischer Verfahren wie Psychotherapie oder Stimulationsverfahren. Der Einsatz von Anxiolytika/Benzodiazepinen sollte bei insgesamt fehlender antidepressiver Wirkung nur kurzfristig erfolgen und stets für den Einzelfall, beispielsweise bei Vorliegen akuter Suizidalität, entschieden werden (DGPPN, 2015).

2.1.3 Stationäre Behandlung der Posttraumatischen Belastungsstörung und depressiver Störungen

Ein Großteil der Patient*innen mit einer psychischen Erkrankung wird im ambulanten Setting behandelt. Ca. 6% aller Fälle werden stationär in einer psychiatrischen oder psychosomatischen Klinik zur Behandlung aufgenommen (Lieb & Frauenknecht, 2019). Das stationäre psychiatrische bzw. stationäre psychosomatische Setting bietet dabei die Möglichkeit einer intensivierten interdisziplinären Behandlung. In diesem Rahmen können pharmakotherapeutische, psychotherapeutische und soziotherapeutische Ansätze multimodal kombiniert werden. Zudem besteht ein breites Behandlungsangebot, das beispielsweise auch Physio- und Ergotherapie umfasst.

Eine stationäre Behandlung kann aus verschiedenen Gründen indiziert sein. Hierzu zählen insbesondere eine fehlende Besserung im ambulanten Setting bzw. eine Therapieresistenz der psychischen Erkrankungen. Spezielle Behandlungen wie beispielsweise Stimulationsverfahren benötigen zudem eine intensivierete stationäre Überwachung. Auch aufgrund einer hohen Belastung durch psychopathologische Symptome wie beispielsweise akute Suizidalität oder bei vorliegenden Komorbiditäten kann eine stationäre Behandlung notwendig sein. Möglicherweise ist durch die erhebliche Symptombelastung auch die Selbstversorgung im ambulanten Setting nicht mehr gewährleistet.

Im Fall einer PTBS oder einer depressiven Erkrankung kommt es insbesondere also dann zu einer stationären Aufnahme, wenn die Symptomatik stark ausgeprägt ist, Komorbiditäten vorliegen oder im ambulanten Setting aufgrund einer Therapieresistenz keine wirksame Behandlung erfolgen kann. Es ist daher davon auszugehen, dass Patient*innen im stationären Setting eine höhere Symptombelastung, eine höhere Komorbiditätsrate bzw. Komplexität der Erkrankung und eine höhere Therapieresistenz aufweisen als Patient*innen im ambulanten Setting. Gleichzeitig sind Leitlinienempfehlungen zur Behandlung von Patient*innen mit beispielsweise Therapieresistenz limitiert, wodurch die Auswahl der verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten erschwert ist. Die Therapieauswahl stützt sich in diesem Fall auf die klinische Expertise des stationären Behandlungsteams. Daher sind Daten zur Anwendungshäufigkeit verschiedener Substanzen im stationären Setting von besonderem Interesse, da diese einen Rückschluss auf das Vorgehen und die Bedürfnisse der stationären Versorgung erlauben.

2.1.4 Pharmakoepidemiologie: Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie

Die Verfügbarkeit von Daten zur Anwendungshäufigkeit von Psychopharmaka im stationären psychiatrischen Setting ist limitiert. Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden im Rahmen des Projekts Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie (AMSP) erhoben. AMSP wurde 1993 initiiert, um die Arzneimittelsicherheit innerhalb psychiatrischer Krankenhäuser zu erhöhen (für eine detaillierte Darstellung: Grohmann et al., 2004; Grohmann et al., 2014). Ziele von AMSP sind die systematische Erfassung der Anwendungshäufigkeit verschiedener Psychopharmaka und des Auftretens schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) im Rahmen der stationären psychiatrischen Behandlung. Hierzu melden über 52 verschiedene psychiatrische Kliniken (sowohl universitäre als auch nicht-universitäre Kliniken) aus Deutschland, Österreich und der Schweiz zweimal pro Jahr an sogenannten „Stichtagen“ die verschriebenen Psychopharmaka und anderweitigen Medikamente aller an diesem Tag im stationären Setting behandelten Patient*innen. Zudem werden das Geschlecht, das Alter und die Hauptdiagnose entsprechend ICD-10 erfasst. Als Hauptdiagnose wird dabei diejenige Diagnose definiert, die hauptsächlich die stationäre Aufnahme begründet hat. Die Daten werden anonymisiert in die AMSP-Datenbank aufgenommen. Die AMSP-Datenbank und die Auswertung der Daten sind von den lokalen Ethik-Kommissionen der Ludwig-Maximilians-Universität München und der Medizinischen Hochschule Hannover (#8100_BO_S_2018) bewilligt. AMSP ermöglicht es somit, die Anwendungshäufigkeiten verschiedener Psychopharmaka im naturalistischen Setting psychiatrischer Kliniken abzubilden und somit die stationäre Versorgungsrealität wissenschaftlich zu untersuchen.

2.2 Fragestellung

Ziel der beiden vorliegenden Studien war es, die Anwendungshäufigkeit verschiedener Psychopharmaka in der stationären Behandlung psychiatrischer Patient*innen zu analysieren. In Studie 1 wurden hierfür Patient*innen mit der Primärdiagnose einer PTBS herangezogen. Für Studie 2 wurde die Anwendungshäufigkeit von Psychopharmaka bei Patient*innen mit einer depressiven Störung getrennt nach Schweregrad der depressiven Symptomatik analysiert. Schließlich wurde ein Vergleich mit den Leitlinienempfehlungen vorgenommen.

Folgende Fragestellungen sollten im Rahmen der beiden Publikationen beantwortet werden:

1. Welche Psychopharmaka werden zur Behandlung der PTBS bzw. der depressiven Erkrankung im deutschsprachigen stationären Kontext eingesetzt?
2. Deckt sich die Anwendungshäufigkeit verschiedener Psychopharmaka mit den Empfehlungen der Leitlinien?
3. Lassen sich aus den verschriebenen Psychopharmaka Bedürfnisse der klinischen Versorgung ableiten, die in den Empfehlungen der Leitlinien nur unzureichend abgedeckt werden?
4. Finden sich Hinweise auf eine mögliche Wirksamkeit bestimmter Psychopharmaka, die sich aus einer häufigen Verwendung im klinischen Alltag ableiten lassen, jedoch noch keinen Eingang in die Leitlinien gefunden haben und daher weiter beforscht werden sollten?

3. Zusammenfassung

Für Publikation 1 wurden im AMSP-Datensatz $N = 1.044$ Patient*innen mit der Primärdiagnose einer PTBS identifiziert (68,5% Frauen; Durchschnittsalter 37,2 Jahre). Die Stichprobe wies eine hohe Komorbiditätsrate auf, insbesondere mit affektiven Störungen (58,4%), gefolgt von Persönlichkeitsstörungen (14,2%; am häufigsten Borderline-Persönlichkeitsstörung: 8,2%) und Abhängigkeitserkrankungen (13,6%; am häufigsten alkoholbezogene Störungen: 6,3%).

Bezüglich der Anwendungshäufigkeit von Psychopharmaka (Fragestellung 1) wurde der Großteil (89,9%) der Patient*innen mit PTBS psychopharmakologisch behandelt. Im Durchschnitt wurden $2,4 \pm 1,5$ psychopharmakologische Substanzen eingenommen. Am häufigsten wurden Antidepressiva (72,0%), gefolgt von Antipsychotika (58,4%) und Anxiolytika/Benzodiazepinen (29,3%) verordnet. Die am häufigsten eingesetzten Substanzen waren Quetiapin (24,1%), Lorazepam (18,1%) und Mirtazapin (15,0%). Die Substanzen Sertralin (11,1%) und Paroxetin (3,7%) wurden seltener verordnet. Als mögliche Einflussfaktoren auf die Verschreibungsrate fand sich, dass Psychopharmaka und insbesondere Antipsychotika häufiger bei Patient*innen mit Komorbiditäten als bei Patient*innen ohne Komorbidität eingesetzt wurden. Mit steigendem Alter der Patient*innen wurden mehr Antidepressiva verordnet. Zwischen Männern und Frauen fanden sich keine nennenswerten Unterschiede.

Entgegen der Leitlinienempfehlung (Fragestellung 2) kamen die empfohlenen Substanzen Sertralin und Paroxetin verglichen zu beispielsweise Mirtazapin und Quetiapin nur selten zum Einsatz. Sertralin und Paroxetin wurden sogar seltener als das von der Leitlinie relativ nicht-empfohlene Benzodiazepin Lorazepam verordnet. Die hohe Verordnungsrate von Lorazepam, Mirtazapin und Quetiapin weist somit auf einen hohen Bedarf an sedierenden Substanzen im stationären psychiatrischen Setting hin (Fragestellung 3). Vermutlich werden diese Substanzen symptomorientiert zur Behandlung von Kernsymptomen der PTBS wie Hyperarousal und Schlafbeschwerden eingesetzt, die möglicherweise aufgrund ihrer starken Ausprägung zur stationären psychiatrischen Aufnahme beigetragen haben. Alternativ könnten die hohen Verschreibungsraten auch auf eine reduzierte bzw. limitierte Verfügbarkeit der primär empfohlenen Psychotherapie im stationären psychiatrischen Setting hindeuten. Die Dosierung der psychotherapeutischen Behandlung wurde im AMSP-Datensatz jedoch nicht erfasst. Aus dem häufigen Einsatz von Mirtazapin und Quetiapin im klinischen Alltag lässt sich dennoch eine potentielle Wirksamkeit dieser beiden Substanzen zur Behandlung der PTBS ableiten, die noch keinen Eingang in die Leitlinie gefunden hat (Fragestellung 4). Die Durchführung weiterer randomisiert-kontrollierter Studien für den Einsatz von Mirtazapin und/oder Quetiapin bei PTBS wäre somit wünschenswert. Zukünftige Studien sollten zudem die potentiell augmentierende Wirkung beider Substanzen parallel zu einer Trauma-fokussierten Psychotherapie untersuchen.

Für Publikation 2 wurden aus dem AMSP-Datensatz $N = 43.868$ Patient*innen mit der Primärdiagnose einer mittelgradigen depressiven Episode („mittelgradig“: $n = 12.316$, 28,1%), schweren depressiven Episode ohne psychotische Symptome („schwer“: $n = 25.962$, 59,2%) oder schweren depressiven Episode mit psychotischen Symptomen („psychotisch“: $n = 5.590$, 12,7%) herangezogen (62,8% Frauen, Durchschnittsalter 50,4 Jahre). Patient*innen mit leichtgradiger depressiver Episode wurden für die Analyse nicht herangezogen, da diese Diagnose keine Indikation zur stationären psychiatrischen Behandlung darstellt und eine Generalisierung der Ergebnisse aufgrund eines möglichen Selektionsbias stark limitiert wäre.

Die Anwendungshäufigkeit von Psychopharmaka (Fragestellung 1) stieg mit steigendem Schweregrad der depressiven Störung an (mittelgradig: 93,4%; schwer: 96,5%; psychotisch: 98,7%). Auch die durchschnittliche Anzahl an Psychopharmaka pro Patient*in nahm mit steigendem Schweregrad zu (mittelgradig: $2,2 \pm 1,3$; schwer: $2,5 \pm 1,4$; psychotisch: $3,1 \pm 1,3$). Bezogen auf die Wirkstoffgruppen wurden am häufigsten antidepressive Substanzen eingesetzt (mittelgradig: 85,8%; schwer: 89,8%; psychotisch: 87,9%). Als Einzelsubstanzen wurden am häufigsten Mirtazapin (mittelgradig: 23,4%; schwer: 28,0%; psychotisch: 27,5%), Venlafaxin (mittelgradig: 17,6%; schwer: 21,6%; psychotisch: 22,3%) und Escitalopram (mittelgradig: 11,4%; schwer: 9,9%; psychotisch: 9,1%) verschrieben. Als zweithäufigste Wirkstoffgruppe kamen Antipsychotika zum Einsatz (mittelgradig: 37,0%; schwer: 47,9%; psychotisch: 84,1%). Das mit Abstand am häufigsten verordnete Antipsychotikum war Quetiapin (mittelgradig: 14,3%; schwer: 17,6%; psychotisch: 24,7%). Die häufigste psychopharmakologische Kombinationsbehandlung war die Kombination eines Antidepressivums mit einem Antipsychotikum (mittelgradig: 32,8%; schwer: 43,6%; psychotisch: 74,4%), gefolgt von der Kombination zweier Antidepressiva (mittelgradig: 26,3%; schwer: 29,3%; psychotisch: 24,9%). Die Monotherapie mit einem Antidepressivum war dagegen seltener (mittelgradig: 23,2%; schwer: 17,1%; psychotisch: 4,4%). Lithium wurde ebenfalls eher selten eingesetzt (mittelgradig: 3,3%; schwer: 6,1%; psychotisch: 7,1%; davon als Kombination mit einem Antidepressivum: mittelgradig: 3,0%; schwer: 5,7%; psychotisch: 6,5%). Anxiolytika/Benzodiazepine wurden dagegen deutlich häufiger verordnet (mittelgradig: 22,7%; schwer: 29,3%; psychotisch: 43,4%).

Entsprechend den Leitlinienempfehlungen zeigte sich somit bei steigendem Schweregrad eine intensiviertere psychopharmakologische Behandlung (Fragestellung 2). Im Falle mittelgradiger depressiver Episoden, die leitliniengerecht entweder mit Antidepressiva oder Psychotherapie behandelt werden sollten, zeigte sich eine verhältnismäßig eher hohe Rate an verordneten Psychopharmaka. Dies lässt sich möglicherweise auf die stationäre psychiatrische Stichprobe zurückführen. So kann angenommen werden, dass bei mittelgradig Betroffenen eine erhöhte Therapieresistenz im ambulanten Setting vorlag, die zur stationären Aufnahme geführt haben könnte. Zudem könnte das psychotherapeutische Angebot im stationären psychiatrischen Setting limitiert sein, so dass auf eine Psychopharmakotherapie ausgewichen wurde. Im Falle schwerer depressiver Episoden ohne/mit psychotischer Symptomatik, für die eine Therapie mit Psychopharmaka laut Leitlinie klar empfohlen wird, fand sich bei fast allen erfassten Patient*innen eine Psychopharmakotherapie. Die wenigen Patient*innen ohne Psychopharmakotherapie könnten am Stichtag im Moment der Auswaschphase der vorherigen Therapie bzw. vor Eindosierung der (neuen) medikamentösen Therapie erfasst worden sein. Eventuell könnte auch eine hohe Ambivalenz oder ablehnende Haltung der Patient*innen gegenüber einer Psychopharmakotherapie vorgelegen haben, sodass die stationäre Aufnahme vor dem Hintergrund einer insgesamt unzureichenden Therapie notwendig geworden war. Der Einsatz einer Monotherapie mit einem Antidepressivum zeigte sich bei mittelgradig oder schwer depressiven Patient*innen entgegen den Leitlinienempfehlungen eher selten. Auch dies lässt sich auf eine stärkere Symptombelastung und Therapieresistenz der Patient*innen im stationären psychiatrischen Setting zurückführen, sodass Kombinationstherapien zur Therapieaugmentation vermehrt zum Einsatz kamen. Hierbei fand sich entsprechend der Leitlinienempfehlung eine häufige Kombination mit einem zweiten Antidepressivum oder einem Antipsychotikum (insbesondere Quetiapin). Die Augmentation mit Lithium wurde entgegen der Leitlinienempfehlung eher selten angewandt. Der häufige Einsatz von Benzodiazepinen widerspricht ebenfalls der Leitlinienempfehlung, die den Einsatz aufgrund fehlender antidepressiver Wirkung nur als Einzelfallentscheidung empfiehlt.

Die häufige Verordnung von Benzodiazepinen könnte auf ein besonderes Bedürfnis stationärer psychiatrischer Patient*innen hindeuten (Fragestellung 3). Psychiatrische Patient*innen im stationären Setting leiden u.a. verstärkt unter Symptomen wie Unruhe, Schlafstörungen, Agitiertheit bis hin zu Suizidalität, was ggf. auch die stationäre Aufnahme mitbedingt haben könnte. Alternativ könnte der häufige Einsatz von Benzodiazepinen auch zur Coupierung medikamentöser Nebenwirkungen erfolgt sein.

Aus der Datenanalyse lässt sich insbesondere die Notwendigkeit zukünftiger klinischer Studien zum Umgang mit Therapieresistenz ableiten (Fragestellung 4). In den vorliegenden Daten ließen sich divergierende Therapiestrategien beobachten (u.a. Kombinationstherapie zweier Antidepressiva vs. Augmentationstherapie eines Antidepressivums mit einem Antipsychotikum oder Lithium vs. zusätzlicher Einsatz von Benzodiazepinen), ohne dass sich eine klinische Präferenz oder Überlegenheit einer bestimmten Strategie ableiten ließ. Randomisiert-kontrollierte Studien zum weiteren Vorgehen bei Therapieresistenz und insbesondere zum Umgang mit hoher Symptombelastung im stationären psychiatrischen Setting sind notwendig, um die Leitlinienempfehlungen zu ergänzen.

Zusammengefasst zeigte sich in beiden Studien, dass bei Patient*innen mit PTBS bzw. mit depressiver Störung im stationären psychiatrischen Setting eine sehr häufige Verordnung von Psychopharmaka erfolgt. Dabei lässt sich aus den beobachtbaren Diskrepanzen zu bestehenden Leitlinienempfehlungen ableiten, dass die Leitlinien den spezifischen Ansprüchen psychiatrischer Patient*innen im stationären Setting nur teilweise gerecht werden, bzw. nicht ausreichend klare Empfehlungen machen. So fand sich bei Patient*innen mit PTBS das klinische Bedürfnis, Symptome wie Hyperarousal und Schlafstörungen zu behandeln, wofür derzeit - außer einer Negativ-Empfehlung für Benzodiazepine - keine klare Leitlinienempfehlung vorliegt. Auch bei Therapieresistenz der PTBS oder depressiven Störungen fehlen evidenz-basierte Empfehlungen für das weitere Vorgehen aufgrund einer zu geringen Zahl randomisiert-kontrollierter Studien bzw. divergierender Ergebnisse der vorliegenden Studien. Somit lässt sich aus den beiden Studien ein Forschungsbedarf gezielt für das medikamentös-therapeutische Vorgehen im stationären Setting ableiten. Der randomisiert-kontrollierte Vergleich konkurrierender Behandlungsstrategien bei Therapieresistenz sowie die Kombinationsbehandlung von Pharmako- und Psychotherapie sollten weiter untersucht werden. Zudem könnte zukünftige Forschung auf die Individualisierung der Therapieempfehlungen ausgehend von klinischen und biologischen Phänotypen der PTBS bzw. der depressiven Störung fokussieren, die längerfristig Eingang in die Leitlinien finden sollten.

4. Abstract (English)

Psychopharmacotherapy plays a major role in the treatment of psychiatric disorders such as post-traumatic stress disorders (PTSD) and depressive disorders that are a common reason for psychiatric inpatient admission. Guidelines have been developed for both disorders that formulate specific treatment recommendations regarding psychopharmacotherapy. However, data on real-life prescription of different psychotropic drugs in psychiatric inpatients are limited and may show discrepancies to guideline recommendations due to a lack of recommendations and/or due to specific needs of the inpatient setting. Therefore, utilization rates of psychotropic drugs were analyzed in two studies for patients with (1) PTSD or (2) major depressive disorder. Data stemmed from the program “Drug safety in Psychiatry” (German: Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie, AMSP) that was developed to assess drug prescription and severe side effects in psychiatric hospitals. For study 1, $N = 1,044$ patients with PTSD were found in the AMSP database. For study 2, data of $N = 43,868$ with depressive disorder was analyzed according to depression severity.

To summarize, both studies found high utilization rates of psychotropic drugs in both patient groups with discrepancies of observed prescription rates and guidelines recommendations. These discrepancies suggest that specific needs of the psychiatric inpatient setting are not sufficiently met by existing guidelines and/or that specific recommendations are lacking. For instance, results suggest a specific need of PTSD inpatients for treatment of hyperarousal and sleep disorders. However, only a negative recommendation for benzodiazepines exists. Further, evidence-based recommendations for treatment-resistant PTSD and treatment-resistant depressive disorders are lacking due to an insufficient number of randomized-controlled trials or diverging results of the existing literature. Therefore, both studies suggest that future research should specifically focus on recommendations for the psychiatric inpatient setting. Randomized-controlled trials comparing competing treatment options in case of treatment-resistance or regarding combination therapies of psychopharmacotherapy and psychotherapy are necessary. Further, future research may focus on personalized recommendations for specific clinical and biological phenotypes of PTSD and depressive disorders to be incorporated in guidelines.

5. Paper I

Reinhard, M. A., Seifert, J., Greiner, T., Toto, S., Bleich, S., & Grohmann, R. (2021). Pharmacotherapy of 1,044 inpatients with posttraumatic stress disorder: current status and trends in German-speaking countries. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 271(6), 1065-1076. <https://doi.org/10.1007/s00406-020-01223-x>

6. Paper II

Seifert, J., Maier, H., Führmann, F., Bleich, S., Stübner, S., Sieberer, M., Bernegger, X., Greil, W., Schüle, C., Toto, S., Grohmann, R., & **Reinhard, M.A.** (2022). Pharmacological treatment of major depressive disorder according to severity in psychiatric inpatients: results from the AMSP pharmacovigilance program from 2001–2017. *Journal of Neural Transmission*, 129, 925-944. <https://doi.org/10.1007/s00702-022-02504-6>

7. Literaturverzeichnis

- American Psychiatric Association, D. S., & American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (Vol. 5). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF. (n.d.). *AWMF: Leitlinien*. Abgerufen am 21.03.2022 von <https://www.awmf.org/leitlinien.html>
- Benkert, O., & Hippus, H. (2021). *Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie*. Berlin: Springer.
- DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (2015). *S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung*, 2. Auflage. Version 5.
- Dilling, H., & Freyberger, H. (2013). *Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen: nach dem Pocket Guide von JE Cooper*. Bern: Huber.
- Grohmann, R., Engel, R. R., Möller, H. J., Rüter, E., Van der Velden, J. W., & Stübner, S. (2014). Flupentixol use and adverse reactions in comparison with other common first-and second-generation antipsychotics: data from the AMSP study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 264(2), 131-141.
- Grohmann, R., Engel, R. R., Rüter, E., & Hippus, H. (2004). The AMSP drug safety program: methods and global results. *Pharmacopsychiatry*, 37(S 1), 4-11.
- Guina, J., Rossetter, S. R., DeRhodes, B. J., Nahhas, R. W., & Welton, R. S. (2015). Benzodiazepines for PTSD: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Practice*, 21(4), 281-303.
- Hauffa, R., Rief, W., Brähler, E., Martin, A., Mewes, R., & Glaesmer, H. (2011). Lifetime traumatic experiences and posttraumatic stress disorder in the German population: results of a representative population survey. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 199(12), 934-939.
- Jacobi, F., Höfler, M., Strehle, J., Mack, S., Gerschler, A., Scholl, L., ... & Wittchen, H. U. (2014). Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. *Der Nervenarzt*, 85(1), 77-87.
- Jobst, A., Brakemeier, E. L., Buchheim, A., Caspar, F., Cuijpers, P., Ebmeier, K. P., ... & Padberg, F. (2016). European Psychiatric Association Guidance on psychotherapy in chronic depression across Europe. *European Psychiatry*, 33(1), 18-36.
- Kessler, R. C., Sonnega, A., Bromet, E., Hughes, M., & Nelson, C. B. (1995). Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 52(12), 1048-1060.
- Lieb, K., & Frauenknecht, S. (Eds.). (2019). *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie*. München: Elsevier.
- Maercker, A., Forstmeier, S., Wagner, B., Glaesmer, H., & Brähler, E. (2008). Posttraumatische Belastungsstörungen in Deutschland. *Der Nervenarzt*, 79(5), 577-586.
- Montastruc, J. L., Benevent, J., Montastruc, F., Bagheri, H., Despas, F., Lapeyre-Mestre, M., & Sommet, A. (2019). What is pharmacoepidemiology? Definition, methods, interest and clinical applications. *Therapies*, 74(2), 169-174.

- Sackeim, H. A., Aaronson, S. T., Bunker, M. T., Conway, C. R., Demitrack, M. A., George, M. S., ... & Rush, A. J. (2019). The assessment of resistance to antidepressant treatment: rationale for the antidepressant treatment history form: short form (ATHF-SF). *Journal of Psychiatric Research*, 113, 125-136.
- Satyanarayana, S., Enns, M. W., Cox, B. J., & Sareen, J. (2009). Prevalence and correlates of chronic depression in the Canadian community health survey: mental health and well-being. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 54(6), 389-398.
- Schäfer, I., Gast, U., Hofmann, A., Knaevelsrud, C., Lampe, A., Liebermann, P., ... & Wöller, W. (Eds.). (2019). *S3-Leitlinie Posttraumatische Belastungsstörung*. Berlin: Springer.
- Spijker, J. A. N., De Graaf, R., Bijl, R. V., Beekman, A. T., Ormel, J., & Nolen, W. A. (2002). Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *The British Journal of Psychiatry*, 181(3), 208-213.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Frank Padberg, der meine klinische und wissenschaftliche Laufbahn geprägt hat und begleitet. Herzlichen Dank für die Betreuung dieses Projekts und für die stetige Unterstützung auf meinem bisherigen Weg.

Ein weiterer großer Dank geht sowohl an PD Dr. Andrea Jobst für die Mitbetreuung als auch an Tabea Nenov-Matt für ihre fachliche und persönliche Unterstützung.

Zudem möchte ich mich bei Dr. Renate Grohmann bedanken, die mit ihrem Einsatz und ihrem unermüdlichen Engagement für AMSP dieses Projekt ermöglicht hat.

Ein großer Dank geht auch an das AMSP-Team und die Ko-Autor*innen, ohne die dieses Projekt nicht möglich gewesen wäre.

Ich danke Prof. Dr. Theo Rein und Prof. Dr. Gerd Laux für die Mitberichterstattung.

Schließlich bin ich dankbar für Noah und die Menschen an meiner Seite, die mich stets unterstützen und mich zu diesem Projekt ermutigt haben. Danke, dass es Euch gibt.

Lebenslauf

In dieser Version wurde auf den Lebenslauf verzichtet.