



„Therapieresistente Depression“

Klinik und Behandlungsoptionen

Konsensus-Statement – State of the art 2011

Editorial Board: Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann, Univ.-Prof. Dr. Peter Hofmann,
OA Dr. Anastasios Konstantinidis, Dr. Susanne Lentner,
Chefarzt Prim. Dr. Georg Psota, Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer,
Ass.-Prof. Dr. Alexandra Schosser-Haupt, Dr. Christoph Spindelegger,
Prim. Dr. Margit Wrobel

Lecture Board: Univ.-Prof. Dr. Richard Frey, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring, Prim. Dr. Helmut Jelem,
O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer, Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Claudia Klier,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner, Prim. Mag. Dr. Herwig Oberlerchner,
Univ.-Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder, Prim. Dr. Christa Rados,
Prim. Dr. Elmar Windhager, Univ.-Prof. Dr. Dietmar Winkler

Vorsitz: O. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper
Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Bach

Unter der Patronanz:



Österreichische
Gesellschaft für
Neuropsychophar-
makologie und Biolo-
gische Psychiatrie

Vorwort



O. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr.
Siegfried Kasper
Univ.-Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie, Wien



Prim. Univ.-Prof. Dr.
Michael Bach
Landeskrankenhaus, Steyr

Das Nichtansprechen auf eine antidepressive Therapie ist ein relevantes klinisches Problem und eine therapeutische Herausforderung für jede behandelnde Ärztin und jeden behandelnden Arzt.

Es wird zurzeit zwischen unterschiedlichen Formen des Ansprechens auf eine antidepressive Therapie unterschieden, die sich unter dem gemeinsamen Begriff der „komplexen Depression“ zusammenfassen lassen. Neben dem ungenügenden Ansprechen auf eine Therapie kann zusätzlich eine therapieresistente Depression und in weiterer Folge eine therapierefraktäre bzw. auch eine chronische Depression unterschieden werden.

In dem vorliegenden Konsensus-Dokument werden aufgrund der praktischen Bedeutung die therapeutischen Implikationen bearbeitet. Die Behandlung dieser komplexen Depression kann auf verschiedene Arten erfolgen, wobei Algorithmen eine Hilfestellung geben und auch nicht pharmakologische Therapieverfahren einen fixen Stellenwert in der Behandlung aufweisen. Das partnerschaftliche, offene Gespräch zwischen Ärztin/Arzt und Patient/in, die sogenannte Adhärenz, ist dabei besonders wichtig.

In dem vorliegenden Konsensus-Statement werden die verschiedenen Begrifflichkeiten dargestellt und in diesem Zusammenhang auch die Rolle der Genetik und insbesondere die therapeutischen Möglichkeiten der medikamentösen und der nicht medikamentösen Behandlung besprochen. Den Besonderheiten im Kindes- und Jugendalter und beim älteren Menschen wird in zwei weiteren Kapiteln besondere Aufmerksamkeit geschenkt.

Wir hoffen, dass das vorliegende Konsensus-Statement Ihre tägliche Arbeit bereichert und die dabei aufgeworfenen Gedanken und Empfehlungen Ihre Arbeit unterstützen. Mit Freude sehen wir Ihren Rückmeldungen entgegen.

In diesem Sinne zeichnen



Österreichische
Gesellschaft für
Neuropsychophar-
makologie und Biolo-
gische Psychiatrie

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

Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Bach

Zitierung der Arbeit wie folgt: Kasper S, Bach S, Frey R, Geretsegger C, Haring C, Hausmann A, Hofman P, Jelem H, Kapfhammer HP, Klier C, Konstantinidis A, Lentner S, Marksteiner J, Oberlerchner H, Praschak-Rieder N, Psota G, Rados C, Rainer M, Schosser-Haupt A, Spindelegger C, Windhager E, Winkler D, Wrobel M. „Therapieresistente Depression“ Klinik und Behandlungsoptionen. *CliniCum neuropsychy.* Sonderausgabe November 2011



Liebe Leserin, lieber Leser! Aus Gründen der besseren Lesbarkeit verzichten wir auf das Binnen-I und auf die gesonderte weibliche und männliche Form.

„Therapieresistente Depression“

1. Einleitung

Depressionen, die nur unzureichend oder gar nicht auf therapeutische Interventionen ansprechen, stellen Behandler vor eine Reihe von Herausforderungen. Der Begriff der „therapieresistenten Depression“ (TRD) ist in diesem Zusammenhang insofern problematisch, da bis dato unterschiedlichste Definitionen dieses Begriffs existieren und zudem Überlappungen mit dem Terminus „therapierefraktäre Depression“ bzw. „chronische Depression“ häufig anzutreffen sind. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, werden wir daher in diesem Konsensus-Statement häufig den Begriff der „komplexen Depression“ verwenden, der die verschiedenen im Folgenden besprochenen Untertypen einschließt. Komplexe Depressionen sind klinische Zustandsbilder, die die Medizin in zunehmendem Maß beschäftigen. Laut zahlreicher Studien (z.B. Bschor 2005 oder Tadic 2007) zeigt sich eine Prävalenz zwischen 15 und 30 Prozent aller depressiven Patienten, die an komplexen Depressionen erkrankt sind. Allerdings gestaltet sich die Abgrenzung einer komplexen Depression aufgrund der im Folgenden genannten Aspekte zum Teil schwierig:

- Fehldiagnose einer anderen psychiatrischen Erkrankung (z.B. bipolare Erkrankung) als Depression
- Nichtdiagnose einer zugrunde liegenden somatischen Erkrankung
- unerkannte Komorbidität (z.B. zusätzliche Angsterkrankung)
- pharmakologische Ursachen
- Adhärenz

Erschwerend kommt hinzu, dass medikamentöse antidepressive Therapien auch heute noch häufig in zu geringer Dosis und zu wenig lang verabreicht werden, wodurch der Eindruck einer „Therapieresistenz“ auf ein Antidepressivum vermittelt wird. Nicht zuletzt ist die Compliance/Adhärenz des Patienten von wesentlicher Bedeutung in der psychiatrischen Behandlungsstrategie. Daraus folgend kann nicht von einer komplexen Depression ausgegangen werden, wenn der Patient die Behandlung selbstständig verändert oder absetzt.

2. Definitionen

Etwa die Hälfte aller Patienten, die an einer Depression erkrankt sind, sprechen nicht oder nur unzureichend auf eine antidepressive Medikation an. Allerdings kann nicht immer von einer „therapieresistenten“ Depression gesprochen werden. Um Klarheit über den Status des Patienten mit Depression schaffen zu können, sollten vier Begriffe genauer unterschieden werden:

- **Unzureichendes Ansprechen (European Medicines Agency = EMA-Terminologie: Inadequate Response):** Patient spricht auf eine Therapieoption nur ungenügend an.
- **Therapieresistenz:** Patient spricht auf zwei Therapien mit unterschiedlichen Wirkmechanismen in ausreichender Dosis und adäquat lang verabreicht (z.B. vier Wochen) nur ungenügend an.
- **Therapierefraktäre Depression:** Patient spricht nur ungenügend auf mehrere unterschiedliche Therapieoptionen, inklusive Elektrokonvulsionstherapie, an.

- **Chronische Depression:** Patient leidet trotz adäquater Therapieinterventionen seit mindestens zwei Jahren unter einer depressiven Episode. Der Begriff der chronifizierten depressiven Episode muss differenzialdiagnostisch von der Dysthymie abgegrenzt werden.

Alle vier Begriffe werden in der Praxis häufig unter dem Terminus „therapieresistente Depression“ zusammengefasst. Um die möglichen, gerade in letzter Zeit erarbeiteten Behandlungsoptionen für jeden Patienten optimal einsetzen zu können, kann allerdings auf die genaue Abgrenzung der einzelnen Begriffe nicht verzichtet werden, weshalb nachfolgend kurz auf die unterschiedlichen Formen, die sich unter dem Überbegriff „therapieresistente Depression“ finden, eingegangen werden soll. Davor muss aber auch die sogenannte „Pseudoresistenz“ abgegrenzt werden. Dieser Begriff beschreibt mangelnden Behandlungserfolg aufgrund ungenügender Dosierung oder Behandlungsdauer.

2.1. Unzureichendes Ansprechen (EMA-Terminologie: Inadequate Response)

Wenn bei Vorliegen einer Depression ein Antidepressivum in ausreichender Dosis und über einen ausreichend langen Zeitraum verabreicht wird, das jedoch keine ausreichende Wirkung zeigt, so macht es Sinn, ein weiteres Medikament mit differenziellem Wirkmechanismus additiv zu verabreichen. Aufgrund der vorliegenden Daten zeigen atypische Antipsychotika als additive Therapieintervention die besten Behandlungserfolge. Die besten Daten liegen für Quetiapin XR vor.

2.2. Therapieresistenz

Als therapieresistent werden depressive Patienten bezeichnet, die auf die Standarddosis von zwei unterschiedlich wirkenden Antidepressiva nach einer Behandlungsdauer von sechs bis acht Wochen nicht ansprechen.

2.3. Therapierefraktär

Die Abgrenzung zwischen Therapieresistenz und Therapierefraktär ist schwierig, jedoch anhand therapierelevanter Kriterien möglich. Zur Feststellung einer therapierefraktären Depression wird z.B. von Thase und Rush eine fünfstufige Kriterienliste vorgeschlagen:

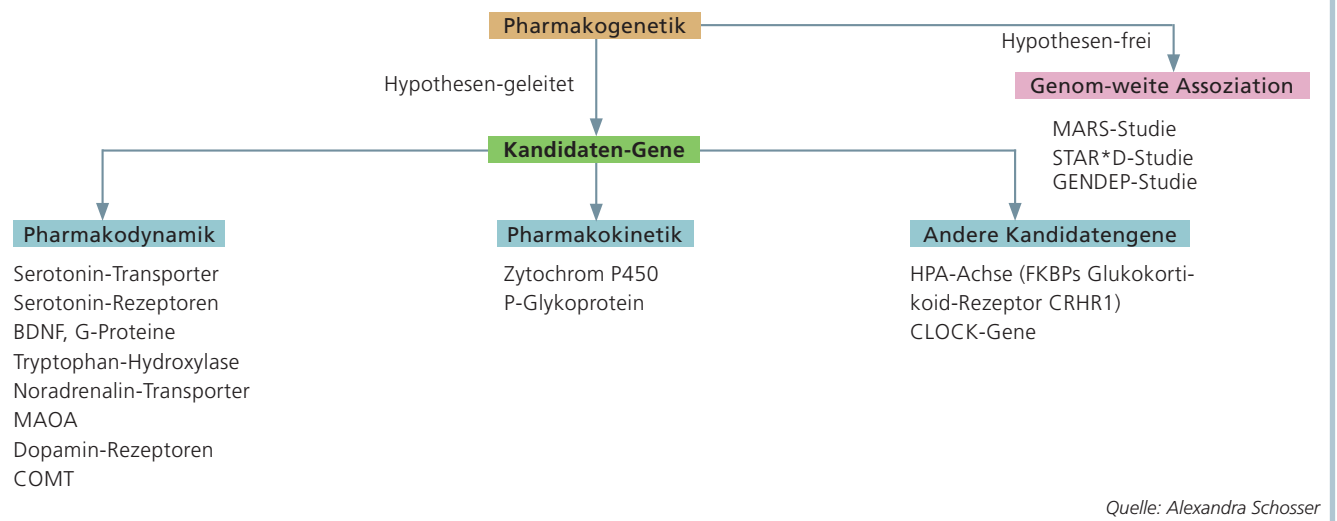
1. Versagen eines adäquaten Therapieversuchs mit modernen Antidepressiva (SSRI)
2. plus Versagen eines adäquaten Therapieversuchs mit einem Antidepressivum einer anderen Substanzklasse
3. plus Versagen eines adäquaten Therapieversuchs mit Trizyklika plus Versagen eines adäquaten Therapieversuchs mit MAO-Hemmer
4. plus erfolglose Serie bilateraler Elektrokrampftherapie

2.4. Chronische Depression

Als chronisch depressiv werden Patienten bezeichnet, deren Erkrankung über mindestens zwei Jahre andauert, wobei mindestens an

Abbildung 1 Pharmakogenetische Studien

Überblick über pharmakogenetische Studien von Antidepressiva (Kandidaten-Gen-Ansatz versus Genom-weite Assoziation) und Beispiele für bisher untersuchte und in mehreren Studien replizierte Kandidaten-Gene.



der Hälfte aller Tage die Symptomatik einer Major Depression vorhanden sein muss. Die chronische Depression kann unterteilt werden in die Dysthymie (mindestens zwei Jahre milde bis mittelgradige Symptome), die Double-Depression (Dysthymie mit aufgelagerten Symptomen einer schweren depressiven Episode), die chronische schwere depressive Störung (Kriterien einer schweren depressiven Episode durchgängig erfüllt über zwei Jahre) und schließlich die rezidivierende schwere depressive Episode ohne vollständige Remission.

3. Ist die komplexe TRD eine eigenständige Krankheitsentität?

Nur rund ein Drittel der Patienten mit Depressionen erreicht unter einer pharmakologischen Behandlung mit einem Antidepressivum eine vollständige Remission. Ein partielles Ansprechen zeigt sich, wie in zahlreichen Studien beschrieben, bei ca. 20 bis 30 Prozent der Patienten. Etwa 30 Prozent der Patienten zeigen kein Ansprechen auf die erste angewendete antidepressive Substanz (Moser et al. 2007). Remission bedeutet dabei die vollständige Abwesenheit von Symptomen. Das entspricht einem Summscore von ≤ 7 auf der 17-Item-Version der Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-17). Das Ansprechen auf eine Therapie (Response) ist definiert als Reduktion der Symptomschwere um ≥ 50 Prozent. Partielle Response ist bei einer Besserung der Symptomschwere um 25 bis 49 Prozent erzielt. Die komplexe therapieresistente Depression ist – beachtet man die vorhandene Datenlage – ein häufiges Phänomen und kann als ei-

genständiges Krankheitsbild betrachtet werden. Bezüglich der Wirksamkeit von Psychotherapie in der Behandlung depressiver Erkrankungen liegen inzwischen zahlreiche empirische Belege vor. Obwohl derzeit kein Konsens für den Einbezug der Psychotherapie in die Definition einer komplexen therapieresistenten Depression besteht, sehen wir eine lege artis durchgeführte störungsspezifische Psychotherapie ohne entscheidende Besserung der Depression als einen weiteren Faktor an, der bei der Diagnose einer komplexen (therapieresistenten) Depression mitberücksichtigt werden sollte. Um eine TRD zu diagnostizieren und dementsprechend behandeln zu können, müssen mehrere Faktoren Berücksichtigung finden. So hat 2007 die Group of Study Resistant Depression (GSRD) aufgrund einer empirischen Untersuchung an etwa 1.000 Patienten mit einer therapieresistenten Depression, die in verschiedenen Zentren in Europa, u.a. in Wien, untersucht wurden, mehrere Faktoren erarbeitet, die die Entwicklung einer therapieresistenten Depression begünstigen:

- Komorbidität mit Angsterkrankungen allgemein
- Komorbidität mit Panikstörung
- Komorbidität mit sozialer Phobie
- Komorbidität mit Persönlichkeitsstörung
- Risiko für Suizid
- Schwere der Erkrankung
- Anzahl der Hospitalisierungen
- wiederkehrende Episoden
- früher Krankheitsbeginn (18 vs. 45 Jahre)
- Nichtansprechen auf die erste antidepressive Therapie

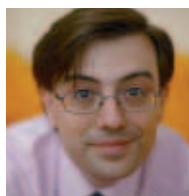
Editorial Board



Univ.-Prof. Dr.
Armand Hausmann
Department für Psychiatrie und Psychotherapie,
Med. Univ. Innsbruck



Univ.-Prof. Dr.
Peter Hofmann
Univ.-Klinik für Psychiatrie,
Graz



OA Dr. Anastasios
Konstantinidis
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Wien



Dr. Susanne Lentner
Präsidentin der ÖGPB



Chefarzt Prim. Dr.
Georg Psota
Psychosoziale Dienste,
Wien



Priv.-Doz. Dr.
Michael Rainer
Donauspital im SMZ
Ost, Wien

4. Genetik

Neuere Forschungsarbeiten lassen darauf schließen, dass die Genetik eine nicht unerhebliche Rolle bei der Ausbildung einer komplexen Depression einnimmt. Eine Reihe von Familien- und Zwillingsstudien deutet auf eine genetische Beteiligung in der Entstehung von komplexen Depressionen hin. Zudem scheint die Genetik eine nicht unwesentliche Rolle in der Therapie, aber auch im Auftreten von Nebenwirkungen bzw. durch Arzneimittel hervorgerufene unerwünschte Ereignisse (Adverse Drug Reactions, ADRs) zu spielen. Nicht zuletzt könnten Biomarker als Prädiktoren die Diagnostik der Erkrankung erleichtern und eine Verlaufsprognose ermöglichen. Ein Großteil der bisher durchgeführten genetischen Studien untersucht sogenannte „Kandidatengene“, während die Entwicklung neuer Technologien (sogenannte „Microarrays“) in den letzten Jahren auch sogenannte „genomweite Assoziationsuntersuchungen“ ermöglichte. Einen Überblick über bisherige pharmakogenetische Forschungsarbeiten zu antidepressivem Therapieansprechen bei Depressionen bietet die Abbildung 1.

4.1. Kandidatengenuntersuchungen

Da die systematische Untersuchung des gesamten menschlichen Genoms erst in den letzten Jahren durch die Entwicklung von Microarray-Technologien ermöglicht wurde, beschränkten sich genetische Assoziationsuntersuchungen lange auf sog. Kandidatengene, d.h. Gene, die aufgrund von Wirkmechanismen von Antidepressiva als kausal für die Erkrankung angenommen werden. Dies hat zwar den Nachteil, dass diese Studien sich auf bereits vorhandene Hypothesen zur Ätiologie bzw. Therapieansprechen bei Depressionen beschränken, während bisher unbekannte ätiologische Faktoren bzw. Wirkmechanismen nicht untersucht werden. Trotzdem konnten bisher vielversprechende Befunde erhoben werden. Das bisher am besten untersuchte derartige Kandidatengen ist das Serotonin-Transporter-Promoter-Gen (5-HTTLPR).

4.2. Genomweite Assoziationsstudien

Die Entwicklung der sogenannten Microarray-Technologien ermöglichte in den letzten Jahren auch das Screening genetischer Variation über das gesamte Genom eines Individuums. Durch diese genomweiten Assoziationsstudien kann das menschliche Genom erstmals hypothesenfrei untersucht werden, wodurch neue ätiologische Faktoren bzw. mögliche Ansatzpunkte für antidepressives Therapieansprechen identifiziert werden könnten. Aufgrund der geringen Effektgrößen der einzelnen Gene werden jedoch sehr große Samples benötigt, was nur im Rahmen von internationalen Kooperationen bewerkstelligt werden kann. Insgesamt steht die Erforschung der Genetik der Depression, insbesondere der komplexen Depression, noch am Anfang. Bisher gefundene Erkenntnisse deuten aber auf einen vielversprechenden Ansatz, insbesondere auch in Bezug auf die komplexe Depression, hin. Allerdings müssen bisher gefundene

Assoziationen noch repliziert und dadurch verifiziert werden. Auch die untersuchten Sample-Größen sind bisher zu gering, um tatsächlich Rückschlüsse auf Zusammenhänge zwischen einzelnen genetischen Varianten und (komplexer) Depression festzuschreiben. In Zukunft könnten die Erkenntnisse aus der Genforschung allerdings eine präzisere Diagnostik anhand des Genotyps sowie neue Ansatzpunkte für die pharmakologische Therapie liefern.

5. Behandlung der komplexen Depression

Die komplexe (therapieresistente) Depression ist eine Herausforderung für den Behandler, therapeutischer Nihilismus ist aber auf keinen Fall angezeigt. Häufig findet sich in der Literatur für die Therapie der (therapieresistenten) Depression ein Stufenschema. Dabei stellt die Optimierung der bestehenden Behandlung mit einem Antidepressivum die erste therapeutische Option dar. In einem zweiten Schritt wird häufig vorgeschlagen, auf ein anderes Antidepressivum, wenn möglich mit differentem Wirkmechanismus, zu wechseln. Derzeit liegen jedoch keine Ergebnisse vor, die einen Wechsel auf ein Antidepressivum einer anderen Substanzklasse über den Wechsel auf ein anderes Antidepressivum derselben Klasse befürworten (Conolly et al. 2011). Daher werden in diesem Statement bei ungenügendem Ansprechen die Kombination zweier unterschiedlicher Antidepressiva ebenso wie die adjuvante Gabe von Medikamenten anderer Substanzklassen (zum Beispiel atypische Antipsychotika) sowie nicht pharmakologische Maßnahmen zur Erwägung empfohlen (siehe Tabelle 1). Aus heutiger Sicht und aufgrund der vorliegenden Datenlage sollte der Augmentationsbehandlung mit atypischen Antipsychotika (dabei liegen Daten für Quetiapin XR, Olanzapin und Aripiprazol vor) der Vorzug vor dem Wechsel des Antidepressivums gegeben werden. Aufgrund der unterschiedlichen Pharmakologie und Wirkung von Antidepressiva auf mehrere Neurotransmitter-Re-

Tabelle 1
Klassisches Stufenschema zur Behandlung der komplexen TRD

1. Therapieoptimierung
 - ausreichend lange Therapiedauer
 - ausreichend hohe Dosierung
2. Kombinationsbehandlungen mit Antidepressiva
 - nach psychopathologischem Schwerpunkt (z.B. Antrieb, Impulsivität, Schlafstörung)
3. Zusatzbehandlungen/Augmentationsstrategien
 - Pharmakologische Strategien:*
 - atypische Antipsychotika
 - Lithium
 - Schilddrüsenhormon T3
 - Antikonvulsiva
 - diverse andere pharmakologische Interventionen
 - Nicht pharmakologische Strategien:*
 - Psychotherapie
 - Elektrokrampftherapie
 - Schlafentzug (Wachtherapie)
 - Lichttherapie
 - Vagusnervstimulation
 - Transkranielle Magnetstimulation
 - Deep Brain Stimulation (DBS)
4. Wechsel des Antidepressivums (vorwiegend bei Auftreten von inakzeptablen Nebenwirkungen)
 - eigene Substanzklasse
 - andere Substanzklasse



Ass.-Prof. Dr. Alexandra Schosser-Haupt
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie



Dr. Christoph Spindelegger
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie



Prim. Dr. Margit Wrobel
SMZ Baumgartner Höhe
Otto-Wagner-Spital,
Wien

zeptoren kann auch ein Wechsel auf ein zweites Präparat derselben Substanzklasse als eine mögliche Therapiestrategie erachtet werden. Die Umstellung von einem SSRI auf einen anderen SSRI wird bisher kontrovers beurteilt. Untersuchungen kommen zu dem Schluss, dass eine Unverträglichkeit oder das Nichtansprechen auf einen ersten SSRI nicht als Prädiktor für ein schlechtes Ansprechen auf einen zweiten SSRI gesehen werden kann, da die verschiedenen SSRI eine unterschiedliche Pharmakodynamik und Pharmakokinetik aufweisen. Agomelatin stellt eine Option in der Behandlung therapieresistenter Patienten dar, da es sich um einen neuen Wirkmechanismus, nämlich einen MT1-, MT2-Rezeptoragonisten und einen 5-HT_{2c}-Rezeptorantagonisten, handelt. Aus dem Synergismus dieser Rezeptorwirkungen ergeben sich die gute antidepressive Wirksamkeit und die Resynchronisation zirkadianer Rhythmen. Durch die Entwicklung von neueren nebenwirkungsärmeren, selektiven Substanzen ergeben sich interessante Kombinationsmöglichkeiten von SSRI mit dual wirkenden bzw. rezeptorspezifischen Antidepressiva. Duloxetin hat sich sehr gut als duales Antidepressivum etabliert. Komorbide Symptome

wie Angst oder depressionsassoziierte Schmerzen können mit Duloxetin besonders wirksam behandelt werden. Auch für ältere Patienten ist Duloxetin gut geeignet. Sowohl Trazodon als auch Quetiapin haben sich in der adjuvanten Therapie bei bestehenden Schlafstörungen bewährt. Auch für Agomelatin wurde mehrfach in Studien eine Verbesserung der Schlafqualität, eine Zunahme der Tiefschlafphasen und keine Beeinflussung des Leichtschlafes gezeigt.

5.1. Sind potentere Antidepressiva in der Behandlung der TRD wirksamer?

Hier ist zu Beginn die Frage zu stellen, wie „potentere Antidepressiva“ überhaupt definiert werden können. Montgomery et al. haben 2007 versucht, eine Antwort auf diese Frage zu finden. Mithilfe eines Algorithmus wurde versucht, die Wirksamkeit der einzelnen zu dieser Zeit auf dem Markt befindlichen Antidepressiva zu untersuchen. Diese Untersuchung ergab, dass Clomipramin, Escitalopram und Venlafaxin zu den wirksamsten Antidepressiva gehören. Deswegen sollten bei jedem Patienten, der auf die verordnete antidepressive Therapie nicht anspricht, folgende Faktoren überprüft werden:

- Wurde die Medikation lange genug und in ausreichend hoher Dosis eingenommen? Hier empfiehlt sich zudem die Überprüfung der Plasmaspiegel, was für die meisten Antidepressiva möglich ist. Nicht jeder Patient verstoffwechselt jedes Medikament gleich.
- Weist der Patient internistische Komorbiditäten auf – und nimmt er Medikamente ein? Eine ganze Reihe von internistischen Medikamenten kann die Plasmaspiegel von Antidepressiva beeinflussen.
- Besteht die Gefahr einer polypharmazeutischen Interaktion? Hier hat sich der Einsatz von computergestützten Interaktionsprogrammen bewährt, um die Gefahr von Neben- und Wechselwirkungen möglichst zu minimieren.
- Wie wird die Wirksamkeit der antidepressiven Medikation überprüft (psychometrische Skalen und Interview-Definition von Response und Remission)?
- Handelt es sich womöglich um eine Depression mit atypischen Symptomen? Auch wenn Vergleichsstudien zu SSRI und SNRI bislang noch fehlen (Henkel et al. 2006), gibt es in dieser Indikation gute Daten zu den nicht reversiblen, nicht selektiven MAO-Hemmern. Bupropion ist das weltweit meistverwendetste Antidepressivum zur Behandlung der atypischen Depression.

5.2. Atypische Antipsychotika bei komplexen (therapieresistenten) Depressionen

Atypische Antipsychotika als Add-on-Therapie bei komplexen Depressionen verstärken die antidepressive Wirkung, sind aber leider auch mit einer höheren Rate an Nebenwirkungen behaftet. Eine Augmentationstherapie mit atypischen Antipsychotika zusätzlich zur Gabe von SSRI oder SNRI wurde empirisch für die Medikamente Quetiapin XR, Aripiprazol und Olanzapin untersucht, wobei die ein-

Tabelle 2
Dosierungsrichtlinien zur Behandlung der komplexen Depression

Substanzgruppe	Wirkstoff	Dosierung (mg/Tag)
SSRI	Citalopram	5–40
	Fluoxetin	10–80
	Paroxetin	20–50
	Sertralin	50–200
ASRI	Escitalopram	10–20
SNRI	Duloxetin	60–120
	Milnacipran	25–100
	Venlafaxin retard	75–375
NaSSA	Mirtazapin	15–45
SARI	Trazodon	75–600
NARI	Reboxetin	8–12
RIMA	Moclobemid	300–600
NDRI	Bupropion	150–300
TZA	z.B. Clomipramin	150–300
Andere	Agomelatin	25–50

Legende: **SSRI**: Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; **ASRI**: Allosterischer Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; **SNRI**: Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; **NaSSA**: Noradrenalin- und Serotonin-spezifisches Antidepressivum; **SARI**: Serotonin-Antagonist und Wiederaufnahmehemmer; **NARI**: Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; **RIMA**: Reversibler Monoaminoxidase-A-Inhibitor; **NDRI**: Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer; **TZA**: Trizyklische Antidepressiva

Quelle: nach Konsensus-Statement: Antidepressive Therapie bei somatischen Erkrankungen, 2010

Lecture Board



Univ.-Prof. Dr. Richard Frey
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien



Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I, Salzburg



Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring
Landeskrankenhaus Hall in Tirol



Prim. Dr. Helmut Jelem
Landesklinikum Thermerregion Neunkirchen



O. Univ.-Prof. Dr. Hans-Peter Kapfhammer
Univ.-Klinik für Psychiatrie, Graz



Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Claudia Klier
Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Wien

deutigste Datenlage für ein positives Ansprechen unter Quetiapin XR vorliegt. Für die Augmentationstherapie von Antidepressiva mit Antipsychotika bei TRD müssen die Risiken wie metabolisches Syndrom oder extrapyramidale Nebenwirkungen dem Nutzen gegenübergestellt werden. Während in den USA von der FDA (Food and Drug Administration) eine Indikation für die Behandlung der komplexen Depression für die atypischen Antipsychotika Quetiapin XR, Aripiprazol und Olanzapin erteilt wurde, liegt für Europa durch die EMA lediglich diese Indikation für Quetiapin XR vor. Die nicht retardierte Variante von Quetiapin hat für die unipolare Depression keine Zulassung. Der Unterschied zwischen diesen beiden bedeutenden Zulassungsbehörden liegt u.a. darin, dass die FDA keine Langzeitstudien hinsichtlich der Effektivität fordert, was bei der EMA Grundbedingung ist, damit für ein Präparat die Zulassung für die Behandlung einer Depression erteilt wird, und diese Datenlage kann nur Quetiapin XR vorweisen. Folgende Dosierungen sollten gewählt werden, wobei hervorhebenswert ist, dass weder Aripiprazol noch Olanzapin in Europa die Zulassung für diese Indikation hat: Quetiapin XR: 150–300mg, Aripiprazol: 2,5–10mg, Olanzapin: 2,5–10mg.

5.3. Benzodiazepine bei TRD

Benzodiazepine haben keine antidepressive Wirkung, und eine Zusatzmedikation erfolgt oft in der Absicht, die Wirklatenz von Antidepressiva bei Vorhandensein von Angst, Unruhe oder Schlaflosigkeit zu überbrücken. Die Indikation von Benzodiazepinen hinsichtlich möglicher Risiken (z.B. Sedierung, kognitive Beeinträchtigung, Abhängigkeit) muss geprüft werden. Eine Anwendung sollte aber nur kurzfristig, d.h. unter vier Wochen, erfolgen und keinesfalls als Dauermedikation dienen (Furukawa et al. 2004).

6. Nicht pharmakologische, biologisch orientierte Interventionen

Neben den bereits beschriebenen pharmakologischen Therapiestrategien kommen mittlerweile auch diverse nicht pharmakologische Interventionen zur Behandlung der komplexen (therapieresistenten) Depression zum Einsatz. Aus der Gruppe der nicht pharmakologischen Therapieinterventionen in der Behandlung der komplexen TRD werden die folgenden vier Stimulationsverfahren auf Basis ihrer Wirkweisen und Ansprechraten kurz dargestellt:

- Elektrokonvulsionstherapie
- Transkranielle Magnetstimulation
- Vagusnervstimulation
- Deep Brain Stimulation

6.1. Elektrokonvulsionstherapie

Zu den in Österreich am häufigsten angewendeten nicht pharmakologischen Therapien zur Behandlung der komplexen (therapieresistenten) Depression zählt die Elektrokonvulsionstherapie (EKT). Diese Behandlungsform wird derzeit in neun österreichischen Zentren (Medizinische Universität Wien, Medizinische Universität Graz, Medizinische Universität Innsbruck, Landesnervenklinik Wagner-Jauregg Linz, Landeskrankenhaus Salzburg, Landeskrankenhaus Rankweil, Privatklinik Villach, Krankenhaus Waidhofen an der Thaya, Landeskrankenhaus Steyr) unter strenger Indikationsstellung regelmäßig in der klinischen Praxis bei schwergradiger Störung etwa 1.500-mal pro Jahr durchgeführt.

Im Rahmen dieser Behandlungsform wird beim Patienten unter Vollnarkose und Muskelrelaxierung durch Anlegen einer Wechselspannung (meist Rechteckschwingung) für einige Sekunden am Schädel ein generalisierter epileptischer Krampfanfall ausgelöst. Die Ansprechraten sind hoch: Bei Patienten mit komplexer Depression zeigen sich Ansprechraten mit deutlicher klinischer Besserung zwischen 40 und 70 Prozent, bei Patienten mit unipolarer Depression, die die Kriterien einer komplexen Depression nicht erfüllen, liegen die Ansprechraten sogar deutlich höher (75 bis 95 Prozent). Bei manchen Patienten ist eine EKT-Erhaltungstherapie (z.B. einmal im Monat) notwendig, um die erzielte Remission zu konsolidieren.

In der wissenschaftlichen Literatur finden sich mehrere Hypothesen bezüglich der antidepressiven Wirkweise der EKT, bei denen unter anderem von einer Veränderung verschiedener Neurotransmittersysteme ausgegangen wird, welche den antidepressiven Effekt dieser Stimulationsmethode erklären könnte. Weiters konnte in einigen Studien eine Zunahme neurotropher Faktoren unter einer EKT beobachtet werden, welche ebenso im Zusammenhang mit den Wirkungsmechanismen bestimmter Antidepressiva diskutiert werden. Der genaue Wirkmechanismus der Elektrokonvulsionstherapie bei Vorliegen einer komplexen (therapieresistenten) Depression ist jedoch nach wie vor nicht restlos geklärt. Die EKT wirkt kumulativ, das heißt, eine Serie von sechs bis zwölf Einzelbehandlungen (dreimal pro Woche) ist für das Erreichen eines antidepressiven und/oder antipsychotischen Effekts nötig.

Die Risiken einer lege artis durchgeführten Elektrokonvulsionstherapie sind als relativ gering einzustufen und entsprechen im Allgemeinen den Risiken einer wiederholten Kurznarkose. Das Mortalitätsrisiko liegt im Narkosevorgang bei ca. 1:30.000. Während bzw. unmittelbar nach der Behandlung kann es zu Zahnschädigung, unvermeidlichem Stimulus-induziertem Kieferschluss, kardiovaskulären Nebenwirkungen und transienter postiktaler Verwirrtheit (<10 Prozent) kommen. Transiente Kopfschmerzen und Übelkeit treten bei weniger als 50 Prozent der Fälle auf.

Im Laufe der EKT-Serie kommt es bei ca. 50 Prozent der Patienten zu antero- und retrograden mnestischen Störungen, die innerhalb von weniger als sechs Monaten nach Behandlungsende vollständig remittieren. Ein Switch in eine manische Episode nach einer Elektrokrampfbehandlung wurde in weniger als 15 Prozent der Fälle beobachtet.

Im Laufe der EKT-Serie kommt es bei ca. 50 Prozent der Patienten zu antero- und retrograden mnestischen Störungen, die innerhalb von weniger als sechs Monaten nach Behandlungsende vollständig remittieren. Ein Switch in eine manische Episode nach einer Elektrokrampfbehandlung wurde in weniger als 15 Prozent der Fälle beobachtet.



Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner
Landeskrankenhaus Hall
in Tirol



Prim. Mag. Dr. Herwig Oberlerchner
Landeskrankenhaus
Klagenfurt



Univ.-Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder
Univ.-Klinik für Psychiatrie
und Psychotherapie,
Wien



Prim. Dr. Christa Rados
Landeskrankenhaus
Villach



Prim. Dr. Elmar Windhager
Klinikum Wels-
Grieskirchen



Univ.-Prof. Dr. Dietmar Winkler
Univ.-Klinik für Psychiatrie
und Psychotherapie,
Wien

Antidepressiva*

Substanzgruppen	ASRI	SSRI				SNRI		
Wirkstoffe	Escitalopram	Citalopram	Fluoxetin	Paroxetin	Sertralin	Duloxetin	Milnacipran	Venlafaxin retard
Pharmakodynamik								
Serotonin (5-HT)	+++ ¹	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Noradrenalin (NA)	0	0	0	0	0	+++	+++	+++
Monoaminoxidase (MAO)	0	0	0	0	0	0	0	0
Anticholinerg (mACh)	0	0	0	+	0	0	0	0
Antihistaminerg (H ₁)	0	0	0	0	0	0	0	0
Serotonin-2-Rezeptorblocker (5-HT ₂)	0	0	0	0	0	0	0	+
Dopamin (DA)	0	0	0	0	+	0	0	+
α ₁ -Blocker (α ₁)	0	0	0	0	0	0	0	0
α ₂ -Blocker (α ₂)	0	0	0	0	0	0	0	0
Glutamat	–	–	–	–	–	–	–	–
Melatonin (MT ₁ , MT ₂)	–	–	–	–	–	–	–	–
α _{2δ} -Ligand von spannungsabhängigen Ca-Kanälen	–	–	–	–	–	–	–	–
Pharmakokinetik								
Metabolit	Desmethyl-Escitalopram	Didemethyl-Citalopram	Norfluoxetin	–	N-Desmethyl-Sertralin	4-Hydroxy-Dul., 5-Hydroxy-6-Methoxy-Duloxetin (beide inaktiv)	–	O-Desmethyl-Venlafaxin (ODV)
Halbwertszeit (h)	30	35	96	24	22–36	12	8–10	15
Bioverfügbarkeit (%)	80	80	85	65	88	50	85	45
Plasmaeiweißbindung (%)	80	80	75	95	98	96	13	27
Dosierung (mg/Tag)⁵								
Soziale Phobie	10–20	–	–	20–50	25–200	–	–	75–225
Panikstörung	5–20	5–30	–	10–60	25–200	–	–	–
Zwangsstörungen	10–20	5–40	10–80	20–60	50–200	–	–	–
Zwangsstörungen Kinder	–	–	–	–	50 (25–200) ⁹	–	–	–
Posttraumat. Belastungsstörungen	–	–	–	20–50	25–200	–	–	–
Generalisierte Angststörung	10–20	–	–	20–50	–	30–120	–	75–225
Depression	10–20	5–40	10–80	20–50	50–200	60–120	25–100 aufgeteilt in 2 Einzelgaben	75–375
Nebenwirkungen								
Anticholinerge Wirkung	0	0	0	+	0	0 ³	0 ³	0 ³
Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe	++	++	++	++	++	++	+	++
Sedierung	0	0	0	0	0	0	0	0
Agitation, Schlafstörungen	+	+	++	+	++	+	+	+
Sexuelle Funktionsstörungen	+	+	++	++	+	0	0	+
Orthostatische Hypotonie	0	0	0	0	0	0	0	0
Gewichtszunahme	0	0	0	0/+	0	0	0	0
EKG-Veränderungen	0	0	0	0	0	0	0	+ ²
Thrombozytenaggregationshemmung	++	++	++	++	++	0	0	0

* Die Angaben beziehen sich auf mögliche Anfangsdosierung bei Einstellung der Patienten bis zur maximal empfohlenen Tagesdosis.

Fußnoten:

- 1) Selektive allosterische Bindung
- 2) Nur in Depressionsstudien mit Kapseln, bei anderen Indikationen und Tabletten nicht vorgekommen
- 3) Pseudoanticholinerge, noradrenerge Wirkung wie z.B. Mundtrockenheit, Obstipation, Schwitzen
- 4) Klinisch wahrscheinlich unbedeutende Serotonin-Wiederaufnahmevermehrung

- 5) Dosierungen beziehen sich auf die „Indikation“
- 6) Antagonistische Wirkung auf 5-HT_{2c}-Rezeptoren
- 7) Stationär bis 600mg
- 8) Stationär bis 600mg, ab 75mg für geriatrische Patienten
- 9) 25–200mg beziehen sich auf das Alter 6–12 Jahre, 50mg initial auf 13–17 Jahre
- 10) Zusätzliche Indikation: Chronischer Schmerz

GM	NaSSA	SARI	NARI	NDRI	RIMA	Andere		Trizyklika
Tianeptin	Mirtazapin	Trazodon	Reboxetin	Bupropion	Moclobemid	Agomelatin	Quetiapin XR	z.B. Amitriptylin
++ ⁴	+++	+	+	0	0	+++ ⁶	+	++
0	++	-	+++	++	0	0	++	++
0	0	0	0	0	++	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	+++
0	++	+	0	0	0	0	++	+
-	++	+++	0	0	0	0	++	0
0	0	-	0	++	0	0	+	0
0	0	++	0	0	0	0	++	0
-	+++	+	0	0	0	0	+	0
+++	-	-	-	-	-	0	-	0
-	-	-	-	-	-	+++	-	0
-	-	-	-	-	-	-	-	-
extensiv metabolisiert, 2 Hauptmetaboliten	Desmethyl-Mirtazapin	Metachlorophenyl-Piperazin	-	Hydroxybupropion, Threohydrobupropion, Erythrohydrobupropion	geringe Nachweisbarkeit pharm. aktiver Metaboliten	hydroxyliertes und demethyliertes Agomelatin (beide inaktiv)	Norquetiapin	Nortriptylin
2,5-7,2	20-40	9,1	13	Bupropion 20, Hydroxybupropion 20, Threohydrobupropion 37, Erythrohydrobupropion 33	2-4	1-2	7-12	25
99	50	100	60	-	50-80	<5	-	50
95	85	85-95	92-97	Bupropion 84, Hydroxybupropion 77, Threohydrobupropion 42	50	95	83	95
-	-	-	-	-	600	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	150-300 ⁷	-	-	-	-	-	-
-	-	150-300 ⁷	-	-	-	-	-	-
3x12,5	15-45	150-300 ⁸	8-12 aufgeteilt in 2 Einzelgaben	150-300	300-600 aufgeteilt in 2 Einzelgaben	25-50	150-300	20-150 ¹⁰
0	0	0	0 ³	0	0	0	0	+++
+	0	+	+	0	0	+	0	++
0	++	++	0	0	0	0	+	++
0	0	0	++	++	+	0	+	++
0	0	0	+	0	0	0	0	++
0	+	+	++	0	0	0	+	++
0	++	0	0	0	0	0	+	+++
0	0	0	0	0	0	0	+	++
0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abkürzungen:

ASRI: Allosterischer Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
 SSRI: Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
 SNRI: Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
 GM: Glutamat-Modulator

NaSSA: Noradrenalin- und Serotonin-spezifisches Antidepressivum
 SARI: Serotonin-Antagonist und Wiederaufnahmehemmer
 NARI: Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
 NDRI: Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer
 RIMA: Reversibler Monoaminoxidase-A-Inhibitor

Legende:

- keine Daten verfügbar bzw. keine Indikation
 0 keine Wirkung
 + geringe Wirkung
 ++ moderate Wirkung
 +++ starke Wirkung

6.2. Transkranielle Magnetstimulation

Seit 1993 wird die Transkranielle Magnetstimulation (TMS) in der Behandlung der komplexen (therapieresistenten) Depression eingesetzt. Bei diesem nicht invasiven Stimulationsverfahren wird, mittels wechselnder Magnetfelder, ein Stromfluss in den kortikalen Arealen induziert. Hierzu wird beim wachen Patienten eine Magnetspule direkt über den zu stimulierenden kortikalen Bereichen platziert und mittels eines induzierten Stromimpulses die neuronale Aktivität dieser kortikalen Areale verändert. Der zugrunde liegende Wirkmechanismus der TMS ist bisher noch nicht vollends geklärt, jedoch wird angenommen, dass durch die Veränderung der Aktivität kortikaler Bereiche (hier vor allem der sogenannte präfrontale Kortex) deren Einfluss auf tiefer liegende Strukturen, wie z.B. das limbische System, verändert und somit eine Reduktion der depressiven Symptomatik erreicht wird.

In verschiedenen Studien konnten damit bei Patienten mit komplexer (therapieresistenter) Depression Responseraten zwischen 24 und 30 Prozent erreicht werden. Die Remissionsraten lagen bei einer täglichen Anwendung über zwei bis vier Wochen zwischen 14 und 20 Prozent (O'Readon et al. 2007). In einer rezenten Studie von Hadley et al. 2011 wurden nach einer täglichen Langzeitbehandlung mit TMS über acht Wochen Remissionsraten von 66 Prozent erreicht.

Die TMS ist tendenziell als nebenwirkungsarm anzusehen. Insbesondere der nicht invasive Charakter und die Behandlung an wachen Patienten sind gegenüber anderen Stimulationsverfahren hervorzuheben. So treten im Rahmen von TMS-Behandlungen in 30 Prozent der Fälle Kopfschmerzen und in acht Prozent Schlafstörungen auf. Die Beschwerden verschwinden jedoch kurze Zeit nach Beendigung der Therapie restlos. In weniger als 0,1 Prozent der Fälle wurden nach einer TMS epileptische Anfälle beobachtet.

Anzumerken ist jedoch, dass bisher noch kein einheitliches Anwendungsprotokoll für die Behandlung von komplexen (therapieresistenten) Depressionen für die TMS bezüglich der Stimulationsareale und der Stimulationsfrequenzen etabliert wurde. Die Behandlung wurde in den zitierten Studien in unterschiedlichen Zeitintervallen, über unterschiedlichen Gehirnregionen und mit unterschiedlicher Häufigkeit der Stimuli durchgeführt, sodass eine Vergleichbarkeit der Studien nur bedingt gegeben ist. Auch über die Anwendungsdauer der TMS-Therapie (üblicherweise einmal täglich, fünfmal die Woche über zwei bis vier Wochen) findet sich in der derzeitigen Literatur noch kein Konsens, sodass eine fundierte Empfehlung für dieses Verfahren derzeit noch nicht abgegeben werden kann. Festzuhalten ist zusätzlich, dass laut aktueller Studienlage und klinischer Evidenz die Elektrokonvulsionstherapie der TMS in Bezug auf die Ansprechraten überlegen erscheint.

6.3. Vagusnervstimulation (VNS)

Bei der Depression überwiegt die Parasympathikusaktivität (u.a. Nervus vagus). Sowohl durch die EKT als auch durch die Vagusnervstimulation kommt es zu einer Stimulation der Vagusnerven, dadurch zu einer Verminderung der sympathischen Aktivität und in der Folge zu einer Reduzierung der Cortisol-Produktion.

Seit etwa drei Jahren ist die Vagusnervstimulation – eine Stimulationsmethode aus der Epilepsiebehandlung – in einigen Ländern auch zur Behandlung der komplexen (therapieresistenten) Depression zugelassen. Bei dieser Behandlung wird meist der linke Vagusnerv mittels eines implantierten Neurostimulators elektrisch stimuliert. Als Erklärungsmodell der antidepressiven Wirkung finden sich vorrangig zwei Hypothesen. Einerseits wird angenommen, dass die Vagusnervstimulation zu einer Veränderung im Metabolismus limbischer Strukturen führt und dadurch ihren antidepressiven Effekt erzielt.

Andererseits konnte gezeigt werden, dass diese Stimulationsmethode eine Veränderung der „Feuerrate“ serotonerger Neurone herbeiführt, welche zu einer Vermehrung des Serotonins im synaptischen Spalt führt und somit die Grundlage der antidepressiven Wirkung bildet.

In mehreren Studien (Rush et al. 2000 und 2005 sowie Bajbouj et al. 2010) konnten Responseraten – abhängig von der Behandlungsdauer – zwischen 30 und 50 Prozent aufgezeigt werden. Die Remissionsraten wurden in diesen Studien – bei einer Behandlungsdauer zwischen drei und 24 Monaten – mit Werten zwischen 17 und 32 Prozent angegeben.

In einer früheren Studie von Sackheim et al. 2001 mit 59 eingeschlossenen Patienten mit schwerer, nicht psychotischer oder atypischer, mild bis mäßig therapieresistenter MDD führte die Behandlung mittels VNS bei 15,3 Prozent zur Remission.

Allerdings konnte eine negative Korrelation zwischen der Anzahl der verabreichten Psychopharmaka, die Patienten vor der Vagusnervstimulation erhielten, und den Ansprechraten auf die VNS aufgezeigt werden, sodass Patienten mit komplexer (therapieresistenter) Depression, welche per definitionem eine hohe Anzahl an antidepressiver Vormedikation aufweisen, nur begrenzt von dieser Stimulationsmethode profitieren können.

Zusätzlich sollte die hohe Rate der Nebenwirkungen der Vagusnervstimulation Beachtung finden. Bei bis zu 25 Prozent der Patienten trat eine anhaltende Veränderung der Stimme auf. Weiters klagten 10 bis 20 Prozent über Schmerzen, welche einerseits implantationsbedingt und andererseits durch die Stimulation erklärt wurden. Bei bis zu zehn Prozent der Studienteilnehmer kam es zum Auftreten von Husten und bei bis zu fünf Prozent zu Dyspnoe.

6.4. Deep Brain Stimulation

Die sogenannte Deep Brain Stimulation (DBS) oder auch tiefe Hirnstimulation, welche bisher hauptsächlich Anwendung in der Behandlung von Parkinson-Patienten fand, wird seit einigen Jahren auch experimentell bei Patienten mit komplexer (therapieresistenter) Depression angewandt. Bisher wurden weltweit erst ca. 50 bis 60 Patienten dieser hochinvasiven antidepressiven Behandlungsmethode unterzogen. Im Rahmen dieser Behandlungsmethode werden dem Patienten in einem neurochirurgischen Eingriff bilaterale Elektroden in die Zielregion des Gehirns implantiert.

Ein Neurostimulator, platziert in einer Hauttasche unterhalb des Schlüsselbeins, stimuliert über vier bis fünf Stimulationskontakte der implantierten Elektroden kontinuierlich die Zielregion. In Bezug auf die Wirkung dieser Stimulationsmethode wird ähnlich wie bei den vorher beschriebenen Verfahren von einer Störung im neuronalen Netzwerk, welches affektive Reize verarbeitet, ausgegangen. Eine Stimulation einzelner Gehirnregionen in diesem Netzwerk initiiert eine Veränderung der gesamten Netzwerkaktivität und kann somit eine antidepressive Wirkung entfalten.

Zwei Wirkhypothesen werden diskutiert:

1. Störung im neuronalen Netzwerk, das affektive Reize verarbeitet
2. Stimulation einzelner Gehirnregionen führt zu Veränderung der gesamten Netzwerkaktivität

Bisher wurden mehrere Zielregionen – Gehirnareale, welche eine zentrale Bedeutung im affektive Reize verarbeitenden System innehaben – in Studien untersucht: Die Stimulation der Capsula interna/des ventralen Striatum mittels DBS ergab eine Responserate von 71 Prozent und eine Remissionsrate von 35 Prozent in Patienten mit komplexer (therapieresistenter) Depression (Malone et al. 2010).

In einer weiteren Studie von Kennedy et al. 2011 zeigte eine tiefe Hirnstimulation des subgenualen cingulären Kortex eine Response-rate von 64 Prozent sowie eine Remissionsrate von 43 Prozent. Weiters konnte bei Stimulation des Nucleus accumbens eine Response-rate von 50 Prozent erzielt werden (Bewernick et al. 2010). Neben den hier erwähnten Studien finden sich auch Falldarstellungen über Patienten, welche mittels DBS in anderen Gehirnregionen stimuliert wurden und ebenso ein deutliches Ansprechen und somit eine Reduktion der depressiven Symptomatik zeigten. Trotz der deutlichen Ansprechraten sollten die Nebenwirkungen sowie der experimentelle Charakter dieses invasiven Verfahrens nicht unbeachtet bleiben. Bei der Implantation der Elektroden können sogenannte implantationsassoziierte Nebenwirkungen wie Blutungen (0,2 bis 5 Prozent) und Infektionen (2 bis 25 Prozent) auftreten. Weiters kann es im Rahmen der kontinuierlichen Stimulation zu Parästhesien, Muskelkontraktionen, Dysarthrie, Diplopie und autonomen Dysfunktionen kommen. An psychiatrischen Nebenwirkungen wurden Agitation, Angst und Hypomanie beobachtet.

7. Psychotherapie

Der Stellenwert der Psychotherapie in der Behandlung der komplexen (therapieresistenten) Depression ist aufgrund der vorliegenden Datenlage schwierig zu beurteilen. Seit zu Beginn der 1990er Jahre die American Psychiatric Association bei Vorliegen einer leichten und mittelschweren Depression eine störungsspezifische Psychotherapie der Behandlung mit Antidepressiva gleichgesetzt hat, wird diese auch bei komplexen (therapieresistenten) Depressionen mit mehr oder weniger großem Erfolg eingesetzt.

Lange Zeit galt die kognitive Verhaltenstherapie als Methode der Wahl. Dies kann heute so nicht mehr gesagt werden. Vielmehr geht aufgrund der aktuellen Datenlage die Psychotherapieforschung nun davon aus, dass die Verfahren, die bei komplexer (therapieresistenter) Depression zum Einsatz kommen, gleichzeitig störungsspezifisch und integrativ sein müssen. Zu diesen Verfahren gehören zum Beispiel:

- Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP)
- Dialektisch behaviorale Therapie (DBT)
- Achtsamkeitsbasierte kognitive Verhaltenstherapie (MBCT)

Letztlich ist auch heute noch nicht klar, wann eine Psychotherapie bei komplexer (therapieresistenter) Depression indiziert ist und wie sie mit Antidepressiva oder anderen nicht pharmakologischen Verfahren kombiniert werden soll. Auch Prädiktoren für eine Wirkung von Psychotherapie bei komplexer Depression gibt es nicht. Eine vorliegende Metaanalyse hat gezeigt, dass Psychotherapie vergleichbar gut wie Antidepressiva wirkt. Dies lässt sich allerdings – aufgrund der begrenzten Datenlage – nicht generalisieren und auf die komplexe Depression übertragen.

Nach Expertenmeinung existieren jedoch hinreichende Belege, dass Psychotherapie – vor allem in sequenzieller Kombination – durchaus einen wertvollen Beitrag leisten kann (Kapfhammer HP 2010). Studien wie zum Beispiel von Berger et al. 2009 oder Klesse et al. 2010 weisen auf die durch Psychotherapie möglicherweise erreichbare längere Nachhaltigkeit der erzielten Therapieeffekte hin.

Aufgrund des hohen Rückfallsrisikos und des häufig rezidivierenden Verlaufs depressiver Erkrankungen sollte Psychotherapie daher auch als Erhaltungstherapie bzw. Rezidivprophylaxe angeboten und der Patient bezüglich der Überlegenheit der Kombinationstherapie aufgeklärt werden.

8. Behandlungsalgorithmus

Bei komplexer (therapieresistenter) Depression hat sich ein Vorgehen nach einem festgelegten Behandlungsalgorithmus dem „Treatment as usual“ (TAU) als deutlich überlegen gezeigt. Dies findet seinen Niederschlag sowohl in europäischen als auch in US-amerikanischen Behandlungsrichtlinien (siehe Tabelle 3 auf Seite 12). Die systematische Behandlung von Patienten mit komplexen (therapieresistenten) Depressionen ist sinn- und wirkungsvoll, das hat eine Reihe von Studien belegt. Dies zeigt sich deutlich in Bezug auf die Remissionsraten. Sie liegen einer Studie von Bauer et al. aus dem Jahr 2009 zufolge unter „Treatment as usual“ bei 39 Prozent. Eine Arbeit aus Japan von Yoshino et al. 2009 kommt unter TAU zu Remissionsraten von 50 Prozent. In beiden Arbeiten zeigten sich bei einer Behandlung nach einem festgelegten Therapie-Algorithmus deutlich höhere Remissionsraten von 54 Prozent (Bauer et al.) bzw. 60 Prozent (Yoshino et al.).

Drei Faktoren tragen dazu bei, dass der Patient mit Depression nicht auf das erste verordnete Antidepressivum anspricht:

1. Arztfaktoren:

- a. Liegt überhaupt eine therapieresistente Depression vor?
- b. Ist die Therapie für den Patienten adäquat?
- c. Liegen nicht erkannte depressive Subformen vor? (bipolar/atypisch/psychotisch)?
- d. Setzt die Wirkung des verordneten Antidepressivums verspätet ein?
- e. Gibt es Probleme in der Erhaltungstherapie?

2. Patientenfaktoren:

- a. Unterschätzung der biologischen Komplexität der Erkrankung
- b. Komorbiditäten (sowohl psychiatrisch als auch somatisch)
- c. Persönlichkeitsstörung

3. Soziale und Interaktionsfaktoren:

- a. Stressoren für den Patienten
- b. Interaktion mit dem Patienten
- c. Adhärenz

Ein leitlinienorientiertes Vorgehen berücksichtigt die genannten Faktoren in der Behandlung der komplexen (therapieresistenten) Depression, was das Ansprechen und die Remissionsraten erhöhen kann. Die komplexe Depression stellt eine Herausforderung für Behandler wie Patienten dar. Offenheit und Ehrlichkeit gegenüber den Patienten sind dabei oberstes Gebot, um keine unhaltbaren Hoffnungen zu schüren, die – bei einem nicht adäquaten Therapieerfolg – in Enttäuschung (und damit möglicherweise Non-Adhärenz) umschlagen könnten.

Die World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) hat 2007 den in Abbildung 2 auf Seite 12 dargestellten Behandlungsalgorithmus erarbeitet. Dieser Algorithmus kann nach wie vor als aktuell angesehen werden, lediglich der Wechsel zu einem anderen Wirkmechanismus muss aufgrund der vorliegenden Datenlage infrage gestellt werden.

8.1. Dosisoptimierung

Grundsätzlich sollte als erster Schritt bei fehlendem Ansprechen auf eine antidepressive Medikation nach ausreichend langer Verabreichungsdauer eine Dosisoptimierung unter Plasmaspiegelbestimmung erwogen werden. Dieses Vorgehen ist allerdings aufgrund zahlreicher Aspekte (therapeutisches Setting, Verfügbarkeit von Plasmaspiegelbestimmungen etc.) limitiert. Eine prinzipielle Hochdosistherapie zeigte jedoch in mehreren Studien aufgrund pharmakokinetischer Eigenschaften keinen nachweisbaren überlegenen therapeutischen Effekt.

8.2. Augmentationsstrategien

8.2.1. Augmentationsstrategien der ersten Wahl

Augmentationen mit atypischen Antipsychotika wurden in mehreren Studien untersucht. Eine Kombination von SSRI bzw. SNRI mit Quetiapin XR, Aripiprazol bzw. Olanzapin zeigte hierbei die höchsten Ansprechraten. Aufgrund dieser Datenlage wird nunmehr die Kombinationstherapie aus SSRI/SNRI und atypischen Antipsychotika als Strategie erster Wahl in der Augmentationstherapie bei komplexer (therapieresistenter) Depression empfohlen.

8.2.2. Augmentationsstrategien der zweiten Wahl

Bei einem ungenügenden Ansprechen auf eine Mono- oder Kombinationstherapie verschiedener Klassen von Antidepressiva hat sich über viele Jahre die Augmentationstherapie mit Lithium (Plasmaspiegel 0,6 bis 0,8mVal/l) bewährt. Deshalb galt diese Therapie bei komplexer Depression lange Zeit als Mittel der ersten Wahl. Die Ansprechraten betragen bis zu 50 Prozent. In der Regel ist die Effektivität nach zwei Wochen bereits beurteilbar.

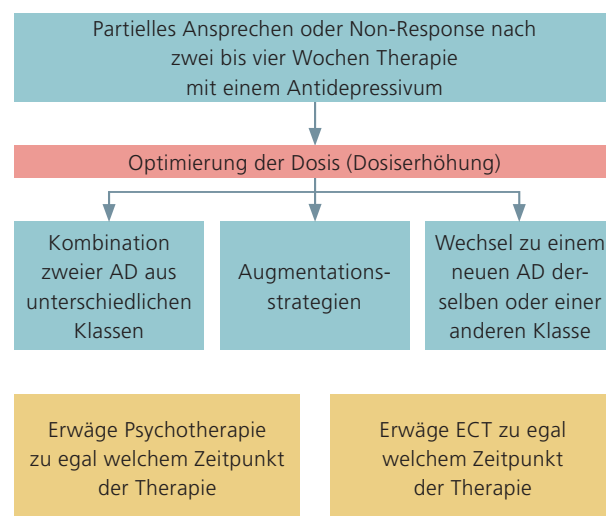
Die vorliegenden Daten zeigen eine deutliche Wirksamkeit für die Add-on-Gabe von Lithium bei den Trizyklika. Die Effekte bei den SSRI sind hingegen deutlich geringer. Klinisch ist unklar, wann, wie oder ob überhaupt Lithium wieder ausgeschlichen werden sollte. Zu bedenken sind natürlich in diesem Fall auch die Langzeitnebenwirkungen von Lithium auf die Niere sowie auf die Schilddrüse.

8.2.3. Augmentationsstrategien der dritten Wahl

Ebenfalls sinnvoll erscheint nach wie vor der Einsatz von Trijodthyronine (T3). Trijodthyronine sind gut verträglich, für den Einsatz sprechen auch die Einmalgabe pro Tag und geringe Kosten. Von Nachteil sind die inkonsistente Datenlage, wenige Studien mit neuen AD und mögliche Langzeitfolgen (Osteoporose), die noch nicht sicher beurteilbar sind. Besonders empfehlenswert ist der Einsatz von T3 für Patienten mit subklinischer Hypothyreose. T3 zusätzlich zu einer TCA-Therapie ist in zwei von drei Studien Placebo überlegen.

In einer Metaanalyse ohne signifikanten Unterschied bezüglich der Wirksamkeit zeigt T3 allerdings eine deutlich bessere Verträglichkeit mit signifikant mehr Abbrüchen unter Lithium. Die Lichttherapie kann ebenfalls als Augmentationstherapie herangezogen werden, wobei die besten Ergebnisse bei den saisonal abhängigen Depressionen vorliegen. Eine alternative Strategie ist die Augmentation mit Omega-3-Fettsäuren, wie Publikationen von Peet et al. 2002 oder Lesperance et al. 2011 aufzeigen. Von Vorteil sind die Sicherheit und die Tatsache, dass es kaum unerwünschte Arzneimittelwirkungen gibt. Omega-3-Fettsäuren sind sehr akzeptiert, der Wunsch nach „alternativer“ (Selbst-)Medikation kann damit in geordnete Bahnen gelenkt werden.

Abbildung 2
Therapie-Algorithmus bei Depression:
WFSBP-Guidelines



nach: Bauer et al 2007, World Fed. of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)

Tabelle 3

Die Behandlung nach Algorithmen in wichtigen Guidelines in Europa und den USA

Organisation	URL	Publikation	Zielgruppe	Erkrankung
American Psychiatric Association (APA)	http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/pracguide/Topic_7.aspx	2000; teilweiser Update 2005; Revision 2010	Psychiater	Depression Dysthymie Saisonale Depression
British Association for Psychopharmacology (BAP)	http://www.bap.org.uk/docsbycategory.php?docCatID=2	2008	Psychiater, Ärzte für Allgemeinmedizin	Depression Subklinische Depression
Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)	http://www.bap.org.uk/docsbycategory.php?docCatID=2	2009	Psychiater	Depression
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	http://guidance.nice.org.uk/CG90	2009	Psychiater, Ärzte für Allgemeinmedizin	Depression Dysthymie Leichte Depression
Texas Medication Algorithm Project (TMAP)	http://www.dshs.state.tx.us/mhprograms/TIMA.shtm	2008	Psychiater, Ärzte für Allgemeinmedizin	Depression
World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)	http://www.wfsbp.org/treatment-guidelines/unipolar-depressive-disorder.html	2002; Primary Care-Version 2007	Psychiater, Ärzte für Allgemeinmedizin	Depression Dysthymia

- *Clinical Practice Recommendations for Depression (2009) (Malhi et al. Acta Psychiatr Scand 2009)*
- *Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Healthcare Guideline for Major Depression in Adults in Primary Care (Institute for Clinical System Improvement 2010)*
- *S3 Guidelines (Deutschland 2009)*

Quelle: Armand Hausmann

8.2.4. Nicht zu empfehlende Augmentationsstrategien

Nicht empfehlenswert in der Augmentationstherapie sind Psychostimulanzien, Pindolol und Bupiron.

- Bupiron: Trotz früher durchgeführten offenen Studien gibt es bisher keine positive RCT.
- Pindolol: Derzeit gibt es keine gut kontrollierten Daten, die beweisen, dass eine Augmentation mit Pindolol die antidepressive Wirksamkeit bei therapieresistenter Depression verstärkt.
- Psychostimulanzien: Mangelnde Evidenz für Stimulanzien wie Methylphenidat und Amphetamine sowie Modafinil.
- Hormonsubstitution: Sowohl die Testosteronaugmentation bei Männern als auch die Östrogenaugmentation bei Frauen haben nicht konsistente Daten. Evidenz zum Einsatz bei komplexer Depression fehlt gänzlich, und von einem Einsatz in dieser Indikation ist daher abzuraten.

Zusammenfassend kann gesagt werden:

- Die Augmentation mit Quetiapin XR und Aripiprazol (hat jedoch in Europa in dieser Indikation keine Zulassung) wird aufgrund der guten Datenlage als Strategie der ersten Wahl empfohlen.
- Lithium und T3 sind in der Augmentation der TZA zu empfehlen, wenn auch nur als Mittel der zweiten Wahl. Lithium kann auch neuere Antidepressiva augmentieren, obschon qualitative Studien für diese Strategien immer noch fehlen.
- Psychostimulanzien zur Augmentation sind aufgrund mangelnder Datenlage nicht zu empfehlen. Weiters können weder Pindolol noch Bupiron für die Augmentation empfohlen werden.

8.3. Wechsel auf ein anderes Antidepressivum

Der Wechsel auf ein anderes AD ist dann empfehlenswert, wenn Patienten intolerable Nebenwirkungen aufweisen, wie z.B. Schlafstörungen, psychomotorische Agitation, Schmerzen, sexuelle Funktionsstörung. Die beschränkte Datenlage lässt lediglich den Wechsel auf ein SNRI nach Non-Response auf ein SSRI als Therapiemöglichkeit als sinnvoll erscheinen.

Prinzipiell sei angemerkt, dass der Wechsel von einem Antidepressivum zu einem anderen einerseits mit Absetzphänomenen verbunden sein kann, die z.B. bei TZA, aber auch Paroxetin und Venlafaxin bei abruptem Absetzen sehr ausgeprägt sein können. Meist werden diese Absetzerscheinungen dann als Nebenwirkung dem neuen Antidepressivum zugerechnet. Weiterhin kann es durch die unterschiedliche Beeinflussung der Cytochrome zu klinisch relevanten Interaktionen kommen. Schließlich ist bei Wechsel von einem zum anderen antidepressiven Wirkmechanismus erneut mit einer Latenzzeit bis zum Auftreten des antidepressiven Effektes zu rechnen.

8.4. Kombination zweier AD aus unterschiedlichen Klassen

Die Kombination zweier Antidepressiva mit unterschiedlichem Wirkmechanismus erscheint aufgrund der vorliegenden Daten günstiger als der Wechsel auf ein anderes Antidepressivum. Die gleichzeitige Gabe von neueren Antidepressiva und Mirtazapin etwa verbessert das Ansprechen auf die Therapie deutlich, was durch eine gute Datenlage gestützt wird (bewährte Substanzen, hilfreich bei Schlafstörungen durch Depression oder Therapie). Nachteilig sind jedoch Gewichtszunahme, Sedierung, seltene, aber potenziell bedrohliche hämatologische UAW zu bewerten. In zwei von drei Studien ist diese Kombinationstherapie statistisch signifikant besser als SSRI-Monotherapie. In zwei weiteren Studien schneidet Mirtazapin add on besser ab als Plazebo oder Monotherapie. In der doppelblinden Studie von Blier et al. 2010 zeigte die Kombination von Fluoxetin (20mg/Tag) mit der therapeutischen Dosis von Mirtazapin (30mg/Tag), Bupropion (150mg/Tag) und Venlafaxin (225mg/Tag) versus Fluoxetin

Tabelle 4
Augmentationsstrategien in der
Depressionstherapie (WFSBP-Empfehlungen)

Substanz	Evidenz-Level
Lithium	A
Atypische Antipsychotika (Quetiapin XR)	A
Schilddrüsenhormon (Trijodthyronin T3)	B
Schilddrüsenhormon (L-Thyroxin)	C
Antikonvulsiva (Lamotrigin, Valproat)	C
MAO-Inhibitor Hochdosistherapie	C
Östrogen (F) – Testosteron (M)	C
Dopaminagonisten (Prampipexol)	C
Psychostimulanzien (Methylphenidat)	C

Legende: A=Höchste Evidenz; C=Niedrigste Evidenz

Quelle: nach: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder (2002). Bauer, Whybrow, Angst, Versiani, Möller World J Biol Psychiatr 2: 59-69

Mono (20mg/Tag) eine höhere Wirksamkeit als die Monotherapie. Auch eine andere kontrollierte Studie von Blier et al. 2009 erbrachte bei guter Verträglichkeit eine bessere klinische Wirksamkeit durch die Kombination von Mirtazapin (30mg/Tag) plus Paroxetin (20mg/Tag) im Vergleich zur jeweiligen Monotherapie. Ob diese Kombinationen auch eine gute Option in der therapieresistenten Depression darstellen, wurde bisher nicht untersucht.

Mirtazapin blockiert die 5-HT₂- und α -adrenergen Rezeptoren, was eine Erklärung für das bessere Therapieansprechen liefern kann. Hochselektive 5-HT_{2a}-Rezeptorantagonisten wie z.B. Trazodon tragen zu einer Verbesserung der antidepressiven Eigenschaften bei einer gleichzeitigen Gabe mit SSRI bei (Maes et al. 1996). Depressive Patienten, die mit dem SNRI Venlafaxin behandelt wurden und eine Insomnie und innere Anspannung/Angst entwickelten, sprachen auf die Kombinationstherapie mit dem SARI Trazodon gut an. Trazodon ist daher nicht nur gegen die durch Venlafaxin induzierte Schlafstörung, sondern auch gegen die innere Anspannung/Angst geeignet. Einschränkend sei zur Kombinationstherapie angeführt, dass die offene geführte und methodisch zu hinterfragende nordamerikanische CO-MED-Studie zeigte, dass die Gruppe der mit der Kombination Venlafaxin und Mirtazapin behandelten Patienten eine höhere Nebenwirkungsrate hatte als die Gruppe der mit Escitalopram und Plazebo behandelten Patienten, weiters gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Remissions- und Responderraten zwischen den beiden Gruppen.

Die Kombination von SSRI bzw. TZA und MAO-Hemmern ist aufgrund der Gefahr der Induzierung eines Serotonin-Syndroms durch Hemmung beider Eliminationswege von Serotonin aus dem synaptischen Spalt kontraindiziert.

9. TRD bei älteren Menschen

Leider herrscht bezüglich Depression im Alter immer noch die Hypothese vor, diese sei „reaktiv“, eine Folge der Begleitumstände des Alterungsprozesses und zudem – etwa im Gegensatz zu Betroffenen, die im Erwerbsleben stehen – mit einer schlechteren Prognose versehen. Eine Remission sei daher aufgrund der altersbedingten Veränderungen des individuellen somatischen Systems bei älteren Menschen nicht zu erreichen. Diese Annahmen entsprechen nicht der Realität. Auch Depressionen bei älteren Menschen sind behandelbar, eine Remission ist – eine lege artis durchgeführte Therapie

vorausgesetzt – auch im höheren Lebensalter erreichbar und daher nachdrücklich anzustreben. Dazu müssen allerdings vier typische Fehleinschätzungen korrigiert werden:

- Depression ist keine „medizinische“ Erkrankung
- Angst vor der Abhängigkeit von Antidepressiva
- Antidepressiva verhindern „natürliche“ Traurigkeit
- frühere negative Erfahrungen mit Antidepressiva

Eines der größten Probleme in der Behandlung von komplexen (therapieresistenten) Depressionen im höheren Lebensalter ist die Adhärenz. Eine Überblicksarbeit von Lingham and Scott 2002, die 97 Studien eingeschlossen hat, kam zu wenig ermutigenden Zahlen. Weniger als 50 Prozent der Patienten nehmen die ihnen verordneten Medikamente regelmäßig ein (Adhärenz-Rate 47 Prozent). Werden die Betroffenen allerdings in Studien betreut, steigt die Adhärenz deutlich auf Werte zwischen 65 und 79 Prozent an, liegt jedoch interessanterweise auch in diesem strikten Setting deutlich von völliger Adhärenz entfernt.

Rund 16 Prozent der Patienten setzen die verordnete antidepressive Medikation nach einer Woche ab. Nach zwei Wochen steigt diese Zahl auf alarmierende 41 Prozent, 59 Prozent brechen die antidepressive Behandlung in der dritten Woche und 68 Prozent in der vierten Woche ab. Das ist extrem problematisch, erhöht doch ein vorzeitiges Absetzen der antidepressiven Medikation das Rückfallrisiko auf 77 Prozent.

Welche Therapieoptionen in der Behandlung der komplexen (therapieresistenten) Depression beim älteren Patienten sind also wirksam? Die Antwort auf diese Frage versuchte 2011 ein systematischer Review von Cooper et al. zu finden. Dafür wurden nach einer elektronischen Datenbankrecherche 14 Studien herausgefiltert. Fast alle Studien waren in einer offenen Untersuchungsanordnung durchgeführt worden, es fanden sich keine doppelblind randomisierten, plazebokontrollierten Arbeiten. Die Gesamtansprechräte

auf eine medikamentöse Therapie betrug 52 Prozent. Die wirksamste Augmentationstherapie war Lithium mit einer Responderate von 42 Prozent. In einzelnen randomisierten Studien zeigte sich Venlafaxin XR besser wirksam als Paroxetin. Eine Augmentation mit Lithium war besser wirksam als Phenelzine (in Österreich nicht verfügbar). Eine sequenzielle Behandlungsstrategie des älteren Patienten mit komplexer (therapieresistenter) Depression stellt eine erfolgversprechende Option dar, wie Studiendaten von z.B. Kok et al. 2009 belegen.

81 Patienten mit komplexer (therapieresistenter) Depression, die zuvor an einer zwölfwöchigen Vergleichsstudie (Venlafaxin vs. Nortriptylin) teilgenommen hatten, wurden zu einer Follow-up-Studie aufgefordert, die ein sequenzielles Behandlungsprotokoll vorgab. 32 Patienten, die in der Vergleichsstudie keine Remission erreicht hatten, erhielten in einem offenen Therapiearm nacheinander folgende Therapieoptionen: zusätzlich eine Augmentation mit Lithium, eine Umstellung auf einen MAO-Hemmer oder eine Elektrokonvulsionstherapie.

Das Ergebnis der Studie war vielversprechend: 84 Prozent der Studienteilnehmer erreichten mit einer der gewählten Therapieoptionen im Untersuchungszeitraum von drei Jahren eine Remission. Eine Augmentation mit Lithium an zuvor therapieresistente Patienten erbrachte eine Remissionsrate von immerhin fast 64 Prozent. Insgesamt ist allerdings die Studienlage zur Behandlung komplexer (therapieresistenter) Depressionen beim älteren Patienten eher als gering zu bezeichnen. Die Auswahl der antidepressiven Medikation sollte daher – neben der in Studien nachgewiesenen Wirksamkeit – vor allem nebenwirkungsgeleitet sein (siehe Tabelle 5).

Zum Einsatz von atypischen Antipsychotika zur Therapie der komplexen (therapieresistenten) Depression im höheren Lebensalter sind kaum Daten vorhanden. Ihr Einsatz sollte daher eher zurückhaltend und unter regelmäßiger Reevaluierung erfolgen. Bei der Anwendung von Quetiapin XR bei älteren depressiven Patienten wird eine

Tabelle 5
Relative Nebenwirkungsstärke selektiver Antidepressiva beim älteren Patienten

Substanzgruppe	Wirkstoff	Anticholinerge Wirkung	Sedierung	Insomnie/ Agitation	Orthostase	EKG-Veränderung	GIT-Störung	Gewichtszunahme	Sexualstörung
SSRI	Citalopram	0,5	0,5	0,5	0	0	1,5	0	2
	Fluoxetin	0	0,5	2	0	0,5	3	0	3
	Paroxetin	2	0,5	1	0	0,5	3	0–0,5	3
	Sertralin	0	0,5	1	0	0,5	3	0	2
ASRI	Escitalopram	0,5	0,5	0,5	0	0	1	0	2
SNRI	Duloxetin	0,5 ¹	0	2	0	0,5	2	0	1
	Milnacipran	0,5 ¹	0	2	0	0,5	2	0	0
	Venlafaxin retard	0,5 ¹	0,5	2	0	0,5	3	0	1
Andere	Agomelatin	0	0	0	0	0	2 ²	0	0
	Bupropion	0	0	2	0	0,5	1	0	0
	Mirtazapin	0,5–1	4	0,5	0,5	0	0	4	0
	Trazodon	0	3	0	2	1	1	0	0
	Venlafaxin	0,5	0,5	2	0	0,5	3	0	1
TCA	Amitriptylin	4	4	0,5	4	3	0,5	4	2
	Nortriptylin	1	2	0,5	1	2	0,5	2	2

1) Pseudocholinerge noradrenerge Wirkung (Mundtrockenheit, Obstipation, Schwitzen); 2) Transaminasenerhöhung
Legende: 0=nicht vorhanden; 0,5=minimal; 1=mäßig; 1,5=mittelmäßig; 2=signifikant; 3=mäßig erhöht; 4=hoch

Quelle: Rainer M, Anditsch M; nach: Pies RW „Antidepressants“, Handbook of Ess. Psychopharmacology, 2005

deutlich verlangsamte Auftitration in der Anfangsphase der Therapie empfohlen. Nach sechs Wochen sollte zudem ein Reduktions- bzw. Absetzversuch unternommen werden. Da bei einer Langzeitanwendung von atypischen Antipsychotika bei älteren Patienten, die an einer Demenz litten, zerebrovaskuläre Ereignisse aufgetreten waren, sollte die Indikation dazu regelmäßig überprüft werden.

10. Behandlungsresistente Depression im Kindes- und Jugendalter

Depressionen sind bei Kindern vor dem zehnten Lebensjahr sehr selten, die Prävalenz ist kleiner als zwei Prozent. Zwischen dem zehnten und 14. Lebensjahr liegt sie etwa bei zwei bis sechs Prozent, ab der Pubertät kommt es jedoch zu einer raschen Zunahme der Prävalenz etwa auf 14 Prozent, wobei das Verhältnis Mädchen zu Jungen 3:1 ist. Die Rezidivraten sind bei Jugendlichen sehr hoch und betragen zwölf Prozent nach einem Jahr, 54 Prozent nach drei Jahren und 79 Prozent nach sieben Jahren.

Mit der Einführung der SSRI erfolgte zunehmend eine pharmakologische Behandlung, die nach Berichten über eine mögliche Erhöhung von Suizidalität wieder zurückging. Die aktuellen Daten zeigen jedoch keine Suizidzunahme, und so ist diese Therapieoption wieder rehabilitiert. An psychotherapeutischen Verfahren stehen ebenso wirksame Verfahren zur Auswahl, die kognitiven verhaltenstherapeutischen Verfahren (CBT) und die interpersonelle Psychotherapie.

Der therapeutische Algorithmus ist bei depressiven Störungen im Kindes- und Jugendalter weniger gut empirisch abgesichert als im Erwachsenenalter. Medikamentöse First-line-Therapie ist Fluoxetin, in den USA ist nun auch Escitalopram zugelassen. Nur ca. 60 Prozent aller Jugendlichen remittieren beim Einsatz von SSRI. Bezüglich des additiven Effektes von CBT zu SSRI gibt es unterschiedliche Ergebnisse: Eine US-Studie fand dieses Vorgehen sinnvoll zur Reduktion von Suizidalität und schnellerem Ansprechen der Therapie, eine UK-Studie fand keinen Benefit.

Für den Wechsel auf einen anderen SSRI gibt es noch wenig Evidenz bei Kindern und Jugendlichen; eine Studie fand einen Wechsel auf Paroxetin, Citalopram oder Fluoxetin in Kombination mit CBT erfolgreicher (54 Prozent Response Rate) als den Switch der Substanz alleine (40 Prozent Response Rate). Unter Venlafaxin gab es vermehrt Nebenwirkungen, deshalb wurde es nicht als Switch-Substanz empfohlen. Studien zur klassischen Therapieresistenz, d.h. Nichtansprechen nach zwei verschiedenen Substanzen, existieren für Kinder und Jugendliche nicht. Zu den bei Erwachsenen verwendeten Augmentationsstrategien sowie Kombination von AD aus zwei Klassen gibt es noch keine Daten für Kinder und Jugendliche, sie werden aber im klinischen Alltag als Strategie angewandt. Zukünftig könnten Lichttherapie, Add-on-Strategien oder verbesserte Psychotherapieverfahren, die für Kinder weiterentwickelt werden sollten, wie das Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASB), zum Einsatz kommen. Das größte Problem ist jedoch wie auch bei Erwachsenen die hohe Rate an unentdeckter und un behandelter Depression.

11. Zusammenfassung

Die komplexe TRD ist kein seltenes Phänomen und stellt Behandler wie Patienten vor eine ganze Reihe von Herausforderungen. Besonderes Augenmerk ist dabei auf die Adhärenz des Patienten, aber auch auf das offene Gespräch zwischen Behandler und Patient zu legen: Nur wenn die potenziellen Chancen einer Therapie offen kommuniziert werden, ist auch die Adhärenz gewährleistet.

Bewährt hat sich eine Behandlung mithilfe von Algorithmen, weil diese eine genaue Überwachung der Therapie ermöglichen und auf Grundlage von Studien sinnvolle Dosisoptimierungen, den Switch auf andere Medikamenten sowie mögliche Augmentationsstrategien aufzeigen. Nicht pharmakologische Therapieverfahren, wie etwa die Elektrokonvulsionstherapie, haben einen fixen Stellenwert in der Behandlung der komplexen (therapieresistenten) Depression. Zum Einsatz einer Psychotherapie bei diesem Erkrankungsbild zeigen die vorliegenden Studien, dass vor allem die kognitive Verhaltenstherapie und Weiterentwicklungen dieser Therapieform als Zusatz zu einer medikamentösen antidepressiven Therapie wirksam sein können. Zu anderen Psychotherapierichtungen bei therapieresistenter oder chronischer Depression fehlen bislang verlässliche Daten.

Beim älteren Patienten hat sich das Vorgehen nach einem sequenziellen Behandlungsschema als sinnvoll herausgestellt. Hier ist vor allem auf potenzielle Neben- und Wechselwirkungen der verordneten Psychopharmaka zu achten. ■

Weiterführende Literatur (in alphabetischer Reihenfolge):

- Bajbouj et al. *J of Clinical Psychopharm* 2010
- Bauer et al. *J Clin Psychopharmacol*. 2009; 29(4):327–333
- Berger M et al. *Nervenarzt* 2009. 540-555
- Bewernick et al. *Biol Psychiatry* 2010
- Blier et al. *European Neuropsychopharmacology* 2009; 19:457–465
- Blier et al. *Am J Psychiatry* 2010; 167:281–288
- Bschor T. *Depression*. In Linden M. Müller W.E. (Hrsg.), 2005 : *Rehabilitations-Psychopharmakotherapie*. Köln: Deutscher Ärzteverlag: 227–251
- Connolly KR, Thase ME. *Drugs*. 2011; 71:43–64
- Cooper C et al. *Am J Psychiatry*, March 31 2011
- Furukawa TA et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2
- Gedge et al. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2010: 501–508
- Hadley D et al. *J ECT* 2011 Mar;27(1):18–25
- Henkel V et al. *Psychiatry Res*. 2006;141(1):89–101
- Henry et al. *Neurology* 1999
- Kapfhammer HP. *Psychother. und Pharmakother*. In: Adler RA et al. (Hrsg) *Uexküll Psychosom. Med*. 2010. 7. Aufl., Urban & Fischer, München, Jena, 499–510
- Kennedy et al. *Am J Psychiatry* 2011
- Klesse C, Berger M et al. *Psychotherapeut* 2010. 247–263
- Kok RM et al. *Acta Psychiatr Scand*. 2009 April; 119(4):274–81
- Konstantinidis A et al. *Int J Neuropsychopharm*; epub ahead of print 17 May 2011
- Lespérance F et al. *J Clin Psychiatry* 2011
- Lingham and Scott, *Acta Psych Scand*. 2002; 105:164–173
- Malone et al. *Cleve Clin J Med* 2010
- Montgomery SA et al. *Int Clin Psychopharmacol* 2007 Nov; 22(6):323–9
- Moser U et al. *Zeitschrift „Der Mediziner“*. 9/2007; S 36–39
- Nierenberg AA, Amsterdam JD. *J Clin Psychiatry* 1990; (51):39–47
- O’Readon et al. *Biol Psychiatry* 2007, George et al. *Arch Gen Psychiatry* 2010, Avers et al. *Biol Psychiatry* 2006
- Peet M et al. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(10):913–919
- Rush et al. *Biol Psychiatry* 2000 und 2005
- Sackeim et al. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:425–434
- Schweiger U et al. *Nervenarzt* 2007; 78. 565–574
- Shelton RC, Papakostas GI. *Acta Psychiatr Scand*. 2008 Apr; 117(4):253–9
- Souery D, Kasper S, Zohar J et al. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68:7, 1062–70
- Souery D et al. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2011; 31(4):512–516
- Souery D et al. *World Journal of Biological Psychiatry* 2011; 12(5):364-375
- Tadic A, Lieb K. *Pharmakotherapie bei therapieresistenter Depression*. In: *Der Nervenarzt Suppl* 3, S.551–564. Springer Verlag 2007
- Thase ME, Rush AJ. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 Suppl 13:23–29
- Yoshino et al. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009; 63(5):652–657

Mit freundlicher Unterstützung von:



Impressum

Verleger: Medizin Medien Austria GmbH DVR Nr.: 1042475 **Verlags- und Redaktionsadresse:** Wiedner Hauptstraße 120-124, 1050 Wien, Tel.: 01/546 00-0, Fax: DW 730, E-Mail: medizin@medizin-medien.at **Geschäftsführung:** Thomas Zembacher **Für den Inhalt verantwortlich:** O. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper, Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Bach (Vorsitz), Univ.-Prof. Dr. Richard Frey, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring, Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann, Univ.-Prof. Dr. Peter Hofmann, Prim. Dr. Helmut Jelem, O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer, Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Claudia Klier, O.A. Dr. Anastasios Konstantinidis, Dr. Susanne Lentner, Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner, Prim. Mag. Dr. Herwig Oberlchner, Univ.-Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder, Chefarzt Prim. Dr. Georg Psota, Prim. Dr. Christa Rados, Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer, Ass.-Prof. Dr. Alexandra Schosser-Haupt, Dr. Christoph Spindelegger, Prim. Dr. Elmar Windhager, Univ.-Prof. Dr. Dietmar Winkler, Prim. Dr. Margit Wrobel **Medical Writer:** Sabine Fisch **Projektverantwortung:** Mag. Andrea Budin **Titelbild:** Mag. Andrea Budin **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Art Direction:** Karl J. Kuba **Layout und DTP:** Soyel Cemal, Johannes Spandl **Druck:** Friedrich VDV, 4020 Linz **Auflage:** 17.000. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Medizin Medien Austria GmbH. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden.

Mit freundlicher Unterstützung von AstraZeneca, CSC, Eli Lilly, GSK, Lundbeck und Servier.

