

Chronische und therapieresistente Depression

Diagnostik und Stufentherapie

Tom Bschor, Michael Bauer, Mazda Adli



ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Die 12-Monats-Prävalenz der Depression beträgt in Europa etwa 7 %; bei 15–25 % der Erkrankten kommt es zu einer Chronifizierung. Ein Drittel bis die Hälfte spricht nach der ersten mehrwöchigen Behandlung nicht auf die Medikation an.

Methoden: Selektive Literaturrecherche sowie Berücksichtigung der Nationalen Versorgungsleitlinie Unipolare Depression

Ergebnisse: Nach initialer, meist vierwöchiger Behandlungsdauer mit einem Antidepressivum muss die Wirksamkeit systematisch überprüft werden. Bei Non-Response haben sich folgende Optionen bewährt: Serumspiegelbestimmung, Dosisescalation (nicht bei selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern [SSRI]), Lithiumaugmentation, Augmentation mit Antipsychotika der 2. Generation (atypische Neuroleptika) oder einige definierte Antidepressiva-Kombinationen. Keine empirische Evidenz gibt es für den Wechsel auf ein anderes Antidepressivum. Die Elektrokrampftherapie ist das wirksamste Verfahren bei therapieresistenter Depression. In der Depressionsbehandlung haben sich kognitive Verhaltenstherapie, interpersonelle Psychotherapie und Psychoanalyse/tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie bewährt. Speziell für die Therapie der chronischen Depressionen wurde das Cognitive Behavioral-Analysis System of Psychotherapy entwickelt.

Schlussfolgerung: Die strukturierte Anwendung der wissenschaftlich belegten Verfahren im Rahmen eines Stufenplans unter gleichrangiger Berücksichtigung von Psycho- und Pharmakotherapie ist der Königsweg zur Vermeidung und Überwindung von Therapieresistenz und Chronifizierung.

► Zitierweise

Bschor T, Bauer M, Adli M: Chronic and treatment resistant depression—diagnosis and stepwise therapy. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 766–76.
DOI: 10.3238/arztebl.2014.0766

Schlosspark-Klinik, Abteilung Psychiatrie, Berlin: Prof. Dr. med. Bschor

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden: Prof. Dr. med. Bschor, Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Dipl.-Biol. Bauer

Fliedner Klinik Berlin und Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, Berlin: PD Dr. med. Adli

Depressionen sind nicht nur häufig, sondern verlaufen auch häufig chronisch oder therapieresistent (*Kasten 1*). Nach der größten und methodisch hochwertigsten Untersuchung liegt in Europa die 12-Monats-Prävalenz der Depression bei 6,9 % (1). Die Depression gehört zu den häufigsten Erkrankungen überhaupt. Zu einem Anstieg der Prävalenz kam es in den letzten Jahren aber nicht (1). Wenngleich der Verlauf von Depressionen klassischerweise episodisch ist, kommt es bei 15–25 % der Erkrankten zur Chronifizierung (2). In einer Langzeitstudie waren 50 % der depressiven Patienten nach einem halben Jahr gesundet (e1), 7 % befanden sich aber nach zehn Jahren immer noch in der Depression (e2). Auch Therapieresistenz ist häufig: In den Zulassungs- und Wirksamkeitsstudien der verschiedenen Antidepressiva spricht ein Drittel bis die Hälfte der Patienten nicht auf eine mehrwöchige Behandlung an (2–4). In der größten Depression-Behandlungsstudie, der US-amerikanischen STAR*D-Studie (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) mit über 4 000 Teilnehmern, hatten nach einer ersten zwölfwöchigen Behandlungsstufe (Citalopram) nur 37 % der Studienteilnehmer eine Remission erreicht. Nach vier durchlaufenen Behandlungsstufen betrug die Rate insgesamt 67 % (5).

Lernziele

Der Beitrag soll folgende Fragen beantworten:

- Wie kann echte Therapieresistenz von Pseudoherapieresistenz unterschieden werden?
- Welche pharmakotherapeutischen, psychotherapeutischen und sonstigen Behandlungsmöglichkeiten existieren, um Therapieresistenz und Chronifizierung zu vermeiden und zu überwinden?
- Wie ist die wissenschaftliche Fundierung und die praktische Anwendung dieser Behandlungsstrategien?

Teilnahme nur im Internet möglich: arzteblatt.de/cme

Prävalenz

Nach der größten und methodisch hochwertigsten Untersuchung liegt in Europa die 12-Monats-Prävalenz der Depression bei 6,9 %. Die Depression gehört also zu den häufigsten Erkrankungen überhaupt.

Methodik

Grundlage dieses Artikels ist eine selektive Literaturrecherche, ausgehend von der Expertise der Autoren, sowie die aktuellste deutschsprachige Leitlinie zur Depressionsbehandlung, die S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression (6). Dieser liegt eine umfassende, systematische Literaturrecherche zugrunde.

Diagnostik

Häufig spricht die Erkrankung nur scheinbar nicht auf die Behandlung an, weil Diagnostik oder Therapie nicht adäquat durchgeführt wurden. In diesen Fällen spricht man von Pseudotherapieresistenz, mögliche Ursachen finden sich in *Kasten 2*.

Aufgrund der Vielzahl der möglichen somatischen und psychiatrischen Komorbiditäten und Differenzialdiagnosen (9) bietet nur ein systematisches diagnostisches Vorgehen ausreichende Sicherheit. Im Sinne einer rationalen und rationellen Medizin sollte das diagnostische Prozedere gestuft erfolgen (10). Eine Basisdiagnostik vor Einleitung einer Behandlung sollte zum Ausschluss von Pseudotherapieresistenz um eine erweiterte Diagnostikstufe ergänzt werden, wenn der Patient auf zwei adäquat durchgeführte Behandlungsstufen nicht angesprochen hat (*Grafik 1*). Etliche Behandlungsverfahren erfordern aus Sicherheitsgründen zusätzliche diagnostische Maßnahmen vor Behandlungsbeginn (zum Beispiel EKG vor Behandlung mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmer [SSRI] oder trizyklischen Antidepressiva [TZA]).

Die Anzahl der potenziell depressiogenen Pharmaka ist sehr hoch (*eKasten 2*). Der Verdacht auf eine pharmakogen verursachte Depression lässt sich am besten durch die zeitliche Korrelation zwischen Beginn der Pharmakotherapie und Beginn der depressiven Symptomatik erhärten und sollte, wenn immer möglich, durch einen Auslass- oder Umsetzversuch überprüft werden.

Pharmakotherapie

Erste Stufe

Schlüssel für eine erfolgreiche Depressionsbehandlung sind:

- Vorgehen nach einem klaren Konzept,
- ein angemessener Zeitrahmen der Behandlung
- systematische Überprüfung der Wirksamkeit zu vorher festgelegten Zeitpunkten.

Therapieresistenz

„Therapieresistenz“ bedeutet nicht unbehaltbare Depression, sondern eine auf Standardtherapieverfahren nicht unmittelbar ansprechende Depression.

KASTEN 1

Definitionen: Chronische und therapieresistente Depression, Dysthymie

- „Chronisch“ bedeutet, dass das depressive Syndrom über einen langen Zeitraum besteht, ungeachtet der Frage, ob in diesem Zeitraum Behandlungsversuche stattfanden. Letztlich relativ willkürlich wurde dieser Zeitraum mit zwei Jahren definiert. Informationen über Chronifizierungsfaktoren siehe *eSupplement und eKasten 1*.
- „Therapieresistenz“ bedeutet nicht unbehaltbare Depression, sondern eine auf Standardtherapieverfahren nicht unmittelbar ansprechende Depression. Eine verbreitete Definition orientiert sich an der Pharmakotherapie, wenngleich die medikamentöse Behandlung nur eine von mehreren Behandlungsstrategien ist. Hiernach besteht Therapieresistenz, wenn zwei pharmakologische Behandlungsversuche von adäquater Dauer und Dosis erfolglos blieben. Da auch dies letztlich willkürlich ist, graduieren differenziertere Definitionen die Therapieresistenz nach der Anzahl der gescheiterten Therapieversuche in Stadien.
- Als „Dysthymie“ wird in den ICD-10-Codes eine mehrere Jahre währende Zeitspanne mit depressiver Symptomatik bezeichnet. Das depressive Syndrom ist aber weniger schwer ausgeprägt als bei der (chronischen) Depression, die in Abgrenzung zu leichteren Formen (wie der Dysthymie) auch als „majore“ Depression bezeichnet wird. In der im Mai 2013 erschienenen fünften Auflage des US-amerikanischen Klassifikationssystems für psychische Erkrankungen DSM-5 wurden die vormals getrennten Diagnosen Dysthymie und chronische majore Depression zu der Diagnose „anhaltende depressive Störung“ zusammengefasst, weil die Autoren zu dem Schluss kamen, dass die diagnostischen und therapeutischen Unterschiede der beiden Kategorien von zu geringer Relevanz waren.

Von zentraler Bedeutung für eine pharmakologische Behandlung der Depression sind Antidepressiva. In Deutschland sind etwa 30 Wirkstoffe zugelassen. Sie ähneln sich in verschiedener Hinsicht: Die Non-Responder-Quote ist bei allen Antidepressiva vergleichbar. Kein Antidepressivum wirkt sofort; aus klinisch-pragmatischer Sicht sollten drei bis vier Wochen bis zur Wirksamkeit abgewartet werden, bei älteren Patienten auch bis zu sechs Wochen (6). Von wenigen Ausnahmen abgesehen zielen alle Antidepressiva darauf ab, die intrasynaptische Konzentration von Serotonin und/oder Noradrenalin im Zentralnervensystem (ZNS) zu erhöhen, lediglich der Mechanismus, mit dem dies erreicht wird, unterscheidet sich (Hemmung der Wiederaufnahmepumpe bei SSRI, Serotonin-Noradrenalin-Wieder-

Pseudotherapieresistenz

Scheinbares Nicht-Ansprechen auf die Behandlung (Pseudotherapieresistenz) liegt vor, wenn Diagnostik oder Therapie inadäquat waren.

KASTEN 2

Potenzielle Ursachen von Pseudotherapieresistenz

- inadäquat durchgeführte antidepressive Behandlung
- Non-Compliance des Patienten
- zu großer sekundärer Krankheitsgewinn des Patienten
- unerkannte psychosoziale Faktoren, die die Depression verursachen oder aufrechterhalten
- unerkannte somatische Komorbidität oder Verkennen einer somatischen Erkrankung als Depression
- unerkannte psychiatrische Komorbidität oder Verkennen einer anderen psychiatrischen Erkrankung als Depression
- pharmakogen verursachte Depression (siehe eKasten 2)

aufnahmehemmern [SNRI] und TZA; Monoaminoxidase-[MAO-]Hemmung; Blockade des präsynaptischen α_2 -Rezeptors bei Mirtazapin und Mianserin). Deutliche Unterschiede bestehen hingegen im Nebenwirkungsspektrum.

In der ersten Behandlungsstufe sollte anhand von individuellen Vorerfahrungen des Patienten, dem Nebenwirkungsprofil, der Beachtung möglicher Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka des Patienten und der Erfahrung des Arztes ein Antidepressivum ausgewählt und in Standarddosierung verabreicht werden. Die Standarddosierung, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen sind in geeigneten Übersichten nachzuschlagen (frei zugänglich zum Beispiel: [6, 11]).

Nicht bei allen Präparaten (zum Beispiel TZA, Venlafaxin) kann unmittelbar mit der Standarddosierung begonnen werden. Die Eindosierungsphasen ist zur Sicherung von Verträglichkeit und Compliance erforderlich, sollte aber so kurz wie möglich gehalten werden. Erst wenn die Standarddosierung erreicht ist, beginnt die Wirklatenz. Es sollte bereits zu Beginn der Pharmakotherapie der Zeitpunkt („Entscheidungstag“) vereinbart werden, an dem gemeinsam mit dem Patienten die Wirksamkeitsbeurteilung erfolgt (Grafik 2). Um am Entscheidungstag das Ansprechen sicher beurteilen zu können, ist es unerlässlich vor Therapiebeginn eine sorgfältige Doku-

mentation der Symptome vorzunehmen (psychopathologischer Befund und/oder standardisierte Depressions-Fremdbeurteilungsskalen wie zum Beispiel die Hamilton-Skala („Hamilton rating scale for depression“) [e4] oder Selbst-Beurteilungsskalen wie zum Beispiel das Beck-Depressions-Inventar [e5]).

Im Falle des Ansprechens erfolgt der Übergang in die so genannte Erhaltungstherapie. Dieser Begriff bezeichnet den Zeitraum von sechs bis zwölf Monaten ab Remission der Symptomatik. Da durch Studien gut belegt ist, dass in diesem Zeitraum ein sehr hohes Frührezidivrisiko besteht, ist dem Patienten grundsätzlich eine Fortführung der Antidepressiva-Medikation, möglichst in unveränderter Dosierung, zu empfehlen (e6). Eine noch längere, zeitlich unbefristete Gabe ist bei Patienten mit rezidivierendem Krankheitsverlauf zur Rezidivprophylaxe angezeigt (Orientierungshilfe: zwei oder mehr Episoden in den letzten fünf Jahren oder drei oder mehr Episoden überhaupt).

Im Falle eines unzureichenden Ansprechens am Entscheidungstag sollte die Pharmakotherapie auf eine Strategie der zweiten Behandlungsstufe geändert werden.

Zweite Stufe

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) – Für die meisten Antidepressiva existieren heute ausreichende Kenntnisse über den Serumspiegelbereich für eine optimale klinische Wirksamkeit. Hier ist im Falle von Non-Response eine Serumspiegelbestimmung ratsam, um gegebenenfalls eine Dosisanpassung (nach oben oder nach unten) durchzuführen. Die umfassendste Übersicht über die empfohlenen Serumspiegel liefern die Konsensus-Leitlinien für therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) (12).

Lediglich für folgende Antidepressiva ist aufgrund unzureichender Kenntnisse oder prinzipieller pharmakologischer Gründe eine Serumspiegelbestimmung nicht sinnvoll: Agomelatin, Bupropion, Moclobemid, Paroxetin und Tranylcypromin.

Die Blutabnahme muss als Talspiegel, das heißt vor der Einnahme der Medikation erfolgen. Liegt der Serumspiegel trotz Standarddosierung nicht im therapeutischen Bereich, kann dies neben Non-Compliance und seltenen Fällen von Resorptionsstörungen auf genetisch bedingter unterschiedlicher Aktivität des Cytochrom-P₄₅₀-Systems beruhen, das die meisten Antidepressiva abbaut. Auch eine Hemmung (zum Beispiel durch Fluoxetin, Fluvoxamin oder Paroxetin) oder Sti-

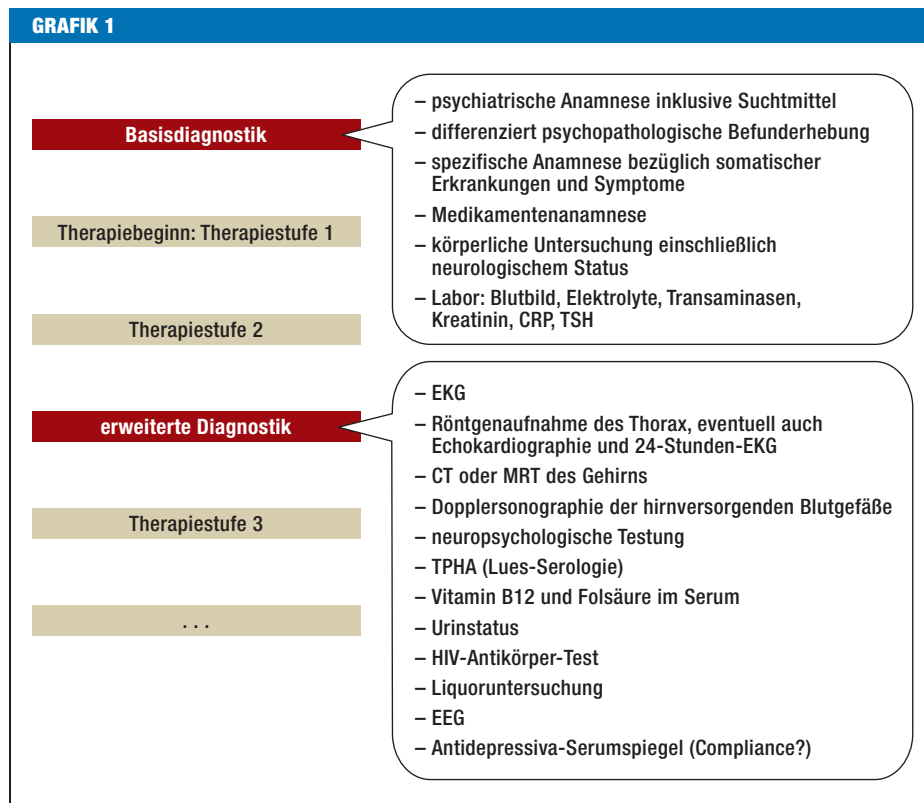
Überprüfung der Wirksamkeit

Die systematische Überprüfung der Wirksamkeit einer antidepressiven Therapie zu einem vorher festgelegten Zeitpunkt (zumeist nach etwa vier Wochen) ist unerlässlich.

Erhaltungstherapie

Im Falle des Ansprechens erfolgt der Übergang in die sogenannte Erhaltungstherapie. Dieser Begriff bezeichnet den Zeitraum von sechs bis zwölf Monaten ab Remission der Symptomatik.

GRAFIK 1



Diagnostikstufen im Rahmen eines gestuften Behandlungsvorgehens.

Die Empfehlungen dienen dem Ausschluss somatischer Krankheitsursachen. Sie beinhalten keine Untersuchungen, die im Rahmen einer speziellen Therapie erforderlich werden (zum Beispiel EKG vor Behandlung mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern oder trizyklischen Antidepressiva). Sofern spezielle Argumente bei einem individuellen Patienten keine pathologischen Ergebnisse in einer der erwähnten Untersuchungen erwarten lassen, kann hierauf verzichtet werden.

- CRP, C-reaktives Protein
- CT, Computertomographie
- MRT, Magnetresonanztomographie
- TSH, Thyroidea-stimulierendes Hormon
- EEG, Elektroenzephalographie
- TPHA, Treponema-pallidum-Hämagglutinations-Assay

mulation (zum Beispiel durch Carbamazepin) durch Komedikation ist häufig (weitere Informationen siehe: www.drug-interactions.com).

Wechsel des Antidepressivums – Die mutmaßlich am häufigsten eingesetzte Strategie ist, auf ein anderes Antidepressivum zu wechseln. Auch wenn die Wirksamkeit aller zugelassenen Antidepressiva in placebo-kontrollierten Studien belegt ist, muss zusätzlich gefordert werden, auch die Wirksamkeit der Strategie „Wechsel des Antidepressivums“, wissenschaftlich zu belegen. Die Gründe sind, dass in den Zulassungsstudien nicht gezielt Patienten untersucht werden, die bereits auf ein vorausgegangenes Antidepressivum nicht angesprochen hatten und dass die verfügbaren Antidepressiva trotz ihrer Vielzahl große Ähnlichkeiten haben.

Um zu überprüfen, ob eine mögliche Symptombesserung nicht lediglich an einer verlängerten Behandlungsdauer liegt, erfordert ein geeignetes Studiendesign, dass Non-Responder auf eine initiale Antidepressiva-Monotherapie randomisiert und möglichst doppelblind mit einem anderen Antidepressivum oder aber lediglich mit der Fortführung des bislang unwirksamen Medikamentes weiter behandelt werden.

Eine systematische, computergestützte Suche fand lediglich drei Studien, die dieses Design aufwiesen. In keiner der Studien (und auch nicht in der Metaanalyse) war die Strategie „Wechsel des Antidepressivums“ dem bloßen Fortführen des bisherigen Antidepressivums überlegen (13). Zwei kürzlich erschienene weitere Studien zeigen ebenfalls keinen Unterschied (e7), beziehungsweise sogar eine signifikant schlechteres Abschneiden der Patienten, die das Antidepressivum wechselten (e8).

Das bedeutet, dass die Häufigkeit der Anwendung dieser Strategie in Gegensatz zu ihrer wissenschaftlichen Fundierung steht und weitere Studien benötigt werden. Solange diese nicht vorliegen, sollte auf Aneinanderreihungen immer neuer Antidepressiva verzichtet werden.

Das bedeutet, dass die Häufigkeit der Anwendung dieser Strategie in Gegensatz zu ihrer wissenschaftlichen Fundierung steht und weitere Studien benötigt werden. Solange diese nicht vorliegen, sollte auf Aneinanderreihungen immer neuer Antidepressiva verzichtet werden.

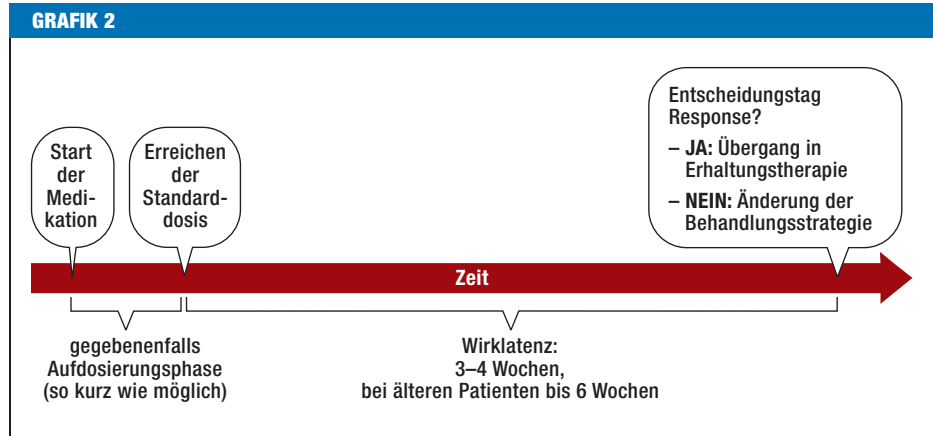
Serumspiegelbestimmung

Bei Non-Response auf ein Antidepressivum ermöglicht die Serumspiegelbestimmung, Non-Compliance sowie genetische oder durch Komedikation bedingte Metabolisierungsabweichungen zu erkennen.

Wissenschaftlich nicht belegt

Der Wechsel des Antidepressivums ist eine häufig angewandte, aber nicht wissenschaftlich belegte Strategie, weswegen sie im Behandlungsverlauf nicht mehr als ein Mal eingesetzt werden sollte.

Zeitlicher Ablauf einer antidepressiven Pharmakotherapie (1. Behandlungsstufe)



Lithiumaugmentation – Die Lithiumaugmentation wurde speziell für die Behandlung therapieresistenter Depressionen entwickelt. Sie wird bei Patienten eingesetzt, die auf mindestens eine Antidepressiva-Monotherapie nicht ansprechen (14–16). Lithiumaugmentation ist die Hinzugabe von Lithium zu einem Antidepressivum, das nach ausreichend langer Dauer alleine keine Wirksamkeit entfaltet hat, um hiermit doch noch ein Ansprechen zu erzielen. Zehn doppelblinde, randomisierte Studien zeigten, dass die Chance, auf eine Lithiumaugmentation anzusprechen, mehr als doppelt so groß ist, wie auf eine Placebo-Augmentation (Odds Ratio: 3,1; 95%-KI [Konfidenzintervall]: 1,8–5,4; NNT [„number needed to treat“]: 5) (17). Möglicherweise ist die Lithiumaugmentation von Antidepressiva ohne serotonerge Komponente nicht erfolgversprechend (e9, e10). Unter Beachtung der erforderlichen Voruntersuchungen und Kontraindikationen (6, 18) wird Lithium zum Zwecke der Augmentation eher rasch aufdosiert und unter regelmäßigen Lithium-Serumspiegelkontrollen ein üblicher therapeutischer Spiegel im Bereich von 0,6–0,9 mmol/L angestrebt. Unter diesem Spiegel sollte die Wirkung zwei Wochen lang beobachtet und im Falle der Non-Response die Lithiumbehandlung auch wieder beendet werden, sofern keine weitere Indikation für Lithium besteht. Im Falle der Response hingegen ist die Kombination aus Lithium und Antidepressivum im Sinne der Erhaltungstherapie für sechs bis zwölf Monate fortzuführen (19, 20).

Besondere Argumente für die Wahl der Lithiumaugmentation sind, dass das bisherige Antidepressivum gut vertragen wurde und nicht abgesetzt werden soll,

dass aufgrund eines rezidivierenden Verlaufs eine prophylaktische Lithiumbehandlung ohnehin indiziert ist, oder dass der Patient unter rezidivierender Suizidalität leidet (21). Die eigenständige antisuizidale Wirkung von Lithium ist inzwischen nicht nur übereinstimmend in zahlreichen Analysen vorhandener Wirksamkeitsstudien (22), sondern erstmals auch durch eine prospektive, kontrollierte Studie mit dem primären Ziel der Suizidalitätsreduktion belegt (e11).

Augmentation mit Antipsychotika der 2. Generation – In jüngerer Zeit konnten kontrollierte Studien auch die Wirksamkeit einer Augmentation mit Antipsychotika der 2. Generation (auch als atypische Neuroleptika bezeichnet) zeigen. Eine Metaanalyse errechnete eine Odds Ratio von 1,69 (95%-KI: 1,46–1,95; NNT: 9) im Vergleich zu Placebo (23). Nur Quetiapin ist in Deutschland für diese Indikation zugelassen. Häufige Nebenwirkung ist Gewichtszunahme mit Gefahr eines metabolischen Syndroms. In einer vom Quetiapin-Hersteller finanzierten randomisierten Vergleichsstudie von Lithium- und Quetiapin-Augmentation zeigten beide Verfahren eine vergleichbare Wirkung (24).

Antidepressiva-Hochdosistherapie – Wie eine systematische Übersichtsarbeit (25) zeigt, gilt die Annahme „viel hilft viel“ nur für einen Teil der Antidepressiva. Studien zeigen konsistent, dass eine Hochdosisbehandlung bei SSRI nicht zu einer zusätzlichen Wirkung führt. Die Dosisescalation von SSRI bei Non-Response auf die Standarddosis ist daher nicht sinnvoll. Eine SPECT-Untersuchung zeigte, dass bereits unter der

Lithiumaugmentation

Eine speziell für die Behandlung bei Non-Response auf ein Antidepressivum entwickelte Strategie ist die Lithiumaugmentation. Analysen zeigen, dass Patienten dreimal so häufig auf eine Lithium-, wie auf eine Placeboaugmentation ansprechen.

Aufdosierung von Lithium

Unter Beachtung der erforderlichen Voruntersuchungen und Kontraindikationen wird Lithium zum Zwecke der Augmentation eher rasch aufdosiert unter regelmäßigen Lithium-Serumspiegelkontrollen.

Standarddosis des SSRI Paroxetin von 20 mg/d circa 80 % der Serotonintransporter im ZNS blockiert waren, und dass in der Hochdosis-Gruppe (durchschnittlich 47 mg/d) ebenfalls nur etwa 80 % der Serotonintransporter durch Paroxetin blockiert waren (e12).

Für TZA, Tranylcypromin und Venlafaxin hingegen zeigte sich, dass eine hochtherapeutische Dosierung wirksamer ist als eine niedrigtherapeutische, so dass hier eine Hochdosisbehandlung durchaus ein rationaler nächster Behandlungsschritt sein kann (25).

Die Entscheidung für diesen Behandlungsschritt liegt nahe, wenn der Patient eines der genannten Antidepressiva erhält, die Standarddosis bisher gut verträgt und eine positive Einstellung zur Substanz hat.

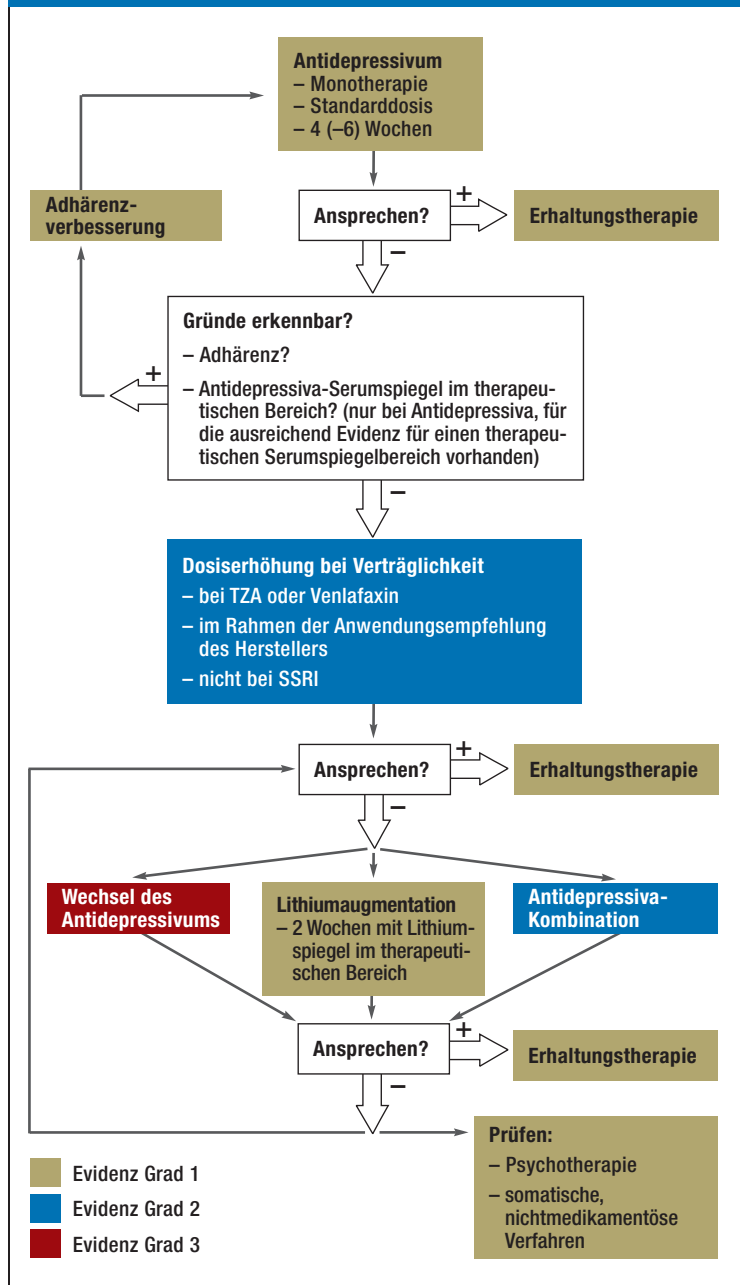
Kombination zweier Antidepressiva – Positive Wirksamkeitsstudien, in denen randomisiert eine Antidepressiva-Kombination mit einer Antidepressiva-Monotherapie (+ Placebo) verglichen wurde, liegen nur für die Kombination eines Wiederaufnahmehemmers (SSRI, SNRI oder TZA) einerseits mit einem Blocker des präsynaptischen Autorezeptors (Mianserin, Mirtazapin oder Trazodon) andererseits vor (26). Die Kombination aus Wiederaufnahmehemmer und Blocker der präsynaptischen Autorezeptoren ist besonders gut untersucht, weil hier in spezieller Weise ein Synergismus erwartet wird. Mit lediglich einer Ausnahme zeigten alle Studien eine Überlegenheit dieser Kombination, so dass es sich hierbei um eine empfehlenswerte Strategie handelt (6). Auch klinisch werden SSRI gerne mit Mirtazapin, Mianserin oder Trazodon kombiniert, weil diese im Unterschied zu den SSRI eine sedierende Wirkung haben und am Abend gegeben werden können.

Auf der Basis der vorhandenen Datenlage ist nicht sicher zu entscheiden, ob beide Kombinationspartner in den üblichen Dosierungen verabreicht werden müssen, oder ob niedrigere Dosen genügen. Vermutlich führen Standarddosierungen zu einer größeren Wirksamkeit. Hinzuweisen ist auf die Kontraindikation, MAO-Hemmer mit serotonergen Antidepressiva zu kombinieren, sowie auf die hemmende Wirkung von Fluoxetin, Fluvoxamin und Paroxetin auf das Cytochrom-P₄₅₀-System.

Dritte Stufe

Irreversible MAO-Hemmer – Den irreversiblen MAO-Hemmern (in Deutschland: Tranylcypromin) kommt (im Unterschied zum reversiblen MAO-Hemmer Moclobemid) vermutlich eine besondere Wirksamkeit bei therapieresistenten Depressionen

GRAFIK 3



Algorithmus: Medikamentöse Behandlung der therapieresistenten Depression.

Aus: S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression (6). Die Dauer jeder Behandlungsstufe sollte vier, bei älteren Patienten sechs Wochen betragen. Die Kastenfarbe symbolisiert, wie gut die jeweilige Behandlungsstrategie durch kontrollierte Studien in ihrer Wirksamkeit belegt ist. TZA, trizyklische Antidepressiva; SSRI, Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Hochdosistherapie

Bei SSRI ist eine Dosissteigerung nach Non-Response auf eine Standarddosis kein sinnvolles Vorgehen.

Kombinationstherapie

Nur für die Kombination eines Wiederaufnahmehemmers (SSRI oder TZA) einerseits mit Mianserin, Mirtazapin oder Trazodon andererseits konnte gezeigt werden, dass die Kombination wirksamer ist als eine Monotherapie.

zu, so dass dies die heutige Hauptindikation darstellt (27). Diese Annahme beruht vor allem auf älteren Studien, die nicht heutigen methodischen Erfordernissen genügen. Gleichwohl sind die meisten Experten hiervon überzeugt, was sich unter anderem darin niederschlägt, dass die Behandlung mit einem irreversiblen MAO-Hemmer in den gängigen antidepressiven Stufenplänen eine eigene Behandlungsstufe darstellt.

Irreversible MAO-Hemmer sind heute nicht mehr erste Wahl, da sie die Einhaltung einer tyraminarmen Diät erfordert, um den Patienten nicht dem Risiko einer Bluthochdruckkrise auszusetzen (28). Die Erfahrungen zeigen, dass die Patienten zumeist gut mit der tyraminarmen Diät zurechtkommen. Auch wurde gemutmaßt, dass die Diät den Placeboeffekt verstärkt. In der Behandlung therapieresistenter Depressionen wird aufgrund der vorhandenen Dosis-Wirkungs-Beziehung bei Tranylcypromin zumeist eine höhere Dosis von etwa 60 mg/d (einschleichend aufzudosieren und auf eine morgendliche und mittägliche Gabe zu verteilen) angestrebt (29). Irreversible MAO-Hemmer dürfen nicht mit serotonergen Medikamenten (zum Beispiel SSRI, SNRI, Clomipramin) kombiniert oder in zu engem zeitlichem Abstand mit diesen gegeben werden.

Elektrokrampftherapie (EKT) – Mit einer Responderate zwischen 50 und 85 % und von immer noch 50 bis 75 % bei Patienten, die zuvor auf eine Antidepressivabehandlung nicht angesprochen hatten, ist die Elektrokrampftherapie das wirksamste antidepressive Behandlungsverfahren (30). Die moderne Anwendung minimiert Risiken und Nebenwirkungen: Vollnarkose und medikamentöse Muskelrelaxation durch einen Anästhesisten verhindern Verletzungen durch die tonisch-klonischen Entäußerungen, die Sauerstoffbeatmung verhindert eine Hypoxie und die zerebrale Reizung in Form intermittierender Rechteckimpulse vermindert die zur Auslösung des Grand-Mal-Anfalls erforderliche Energiemenge (31).

Relativ häufige Nebenwirkungen der Elektrokrampftherapie (EKT) sind kognitive Einschränkungen (vor allem Kurzzeitgedächtnisstörungen). Diese sind aber vorübergehend, und schon vier Tage nach Ende einer EKT-Serie nicht mehr nachweisbar (e13). Das klinische Hauptproblem der EKT ist die hohe Frührezidivrate nach Ende einer erfolgreichen EKT-Serie von bis zu 80 % in den ersten sechs Monaten (ohne Anschlussbehandlung). Eine konsequente, sich anschlie-

ßende Pharmakotherapie kann das Rezidivrisiko deutlich reduzieren. Die methodisch hochwertigste Studie zu dieser Fragestellung zeigte, dass eine Nortriptylin-Lithium-Kombination einer alleinigen Nortriptylin-Behandlung und diese einer Placebobehandlung signifikant überlegen war (e14).

Antidepressiver Therapiealgorithmus

Aufgrund der Vielzahl der dargestellten Behandlungsoptionen stellt sich die Frage nach einer sinnvollen Abfolge der therapeutischen Schritte im Sinne eines antidepressiven Stufenplanes oder Therapiealgorithmus. Die wahllose Aneinanderreihung inadäquat und unkontrolliert durchgeführter Behandlungsversuche wird als eine wichtige Ursache für die Entstehung von Therapieresistenz angesehen (32). Dies soll durch Therapiealgorithmen verhindert werden, in denen nach vorab festgelegten Intervallen standardisiert die Besserung des depressiven Syndroms gemessen und hiervon der Übergang in die nächste Behandlungsstufe abhängig gemacht wird. Derartige Algorithmen existieren für die Pharmakotherapie (inklusive EKT), wenngleich sie prinzipiell auch für die psychotherapeutische Behandlung sinnvoll wären. *Grafik 3* zeigt den Algorithmus der S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression (6).

Große, randomisierte, kontrollierte Studien zeigen wiederholt, dass ein Therapiealgorithmus häufiger und schneller zur Response führt, als eine Therapie nach freier Arztentscheidung (33, 34); so erreichten in einer Studie die Patienten in der Stufenplan-Gruppe im Durchschnitt nach 7,0 Wochen die Remission, in der Kontrollgruppe erst nach 12,3 Wochen (33). Die stufenplanbehandelten Patienten erhielten hierbei weniger Pharmaka und seltener einen Strategiewechsel, so dass geschlossen werden kann, dass ein Therapiealgorithmus unnötiger Polypragmasie und einem vorschnellen Wechsel der therapeutischen Maßnahmen entgegensteht (33).

Psychotherapie

Die Wirksamkeit bei nichttherapieresistenten und nichtchronischen Depressionen ist in kontrollierten Studien belegt für die interpersonelle Psychotherapie (IPT), die Verhaltenstherapie und die kognitive Therapie. Für tiefenpsychologisch fundierte Kurzzeittherapie oder psychoanalytische Behandlungen liegen Wirksamkeitsbelege aus großen Beobachtungsstudien oder aus diagnostisch gemischten Gruppen vor. Die Wirk-

Irreversible MAO-Hemmer

Irreversible MAO-Hemmer wie Tranylcypromin haben vermutlich eine besondere Wirksamkeit bei therapieresistenten Depressionen.

Elektrokrampftherapie

Die Elektrokrampftherapie ist das wirksamste antidepressive Behandlungsverfahren.

samkeit psychotherapeutischer Verfahren speziell bei therapieresistenten Depressionen ist kaum untersucht. Allerdings gibt es Ansätze, die speziell auf chronifizierte Depressionen zielen. Ein Vorteil von Psychotherapie im Vergleich zur Pharmakotherapie scheint in ausgeprägteren überdauernden Therapieeffekten nach Behandlungsende zu liegen (35) (e15). Psychotherapie verbessert die Compliance für Pharmakotherapie und entfaltet bei kombinierten behandelten Patienten auch hierüber Wirksamkeit.

Kognitive Verhaltenstherapie (KVT)

Die kognitive Verhaltenstherapie (KVT) führt zum Bewusstwerden und Abbau von krankmachenden, depressiv-negativen Sichtweisen und automatischen Gedanken des depressiven Patienten. Die KVT geht von der Grundannahme aus, dass dysfunktionale Kognitionen zu Störungen von Gefühlen und Verhalten führen können. Bedeutsame Therapiestrategien bei chronifizierter Depression sind die Überwindung des Mangels an positiver Verstärkung, des sozialen Rückzugs und der Grundannahme der eigenen Hilflosigkeit. Die KVT zielt auf die Korrektur dieser dysfunktionalen Kognitionen. Speziell für die Behandlung chronischer Depressionen wurde ein KVT-Manual in zehn Phasen konzipiert, das zum Ziel hat, den speziellen Charakteristika chronisch Depressiver gerecht zu werden (36).

Interpersonelle Psychotherapie (IPT)

Bei der IPT handelt es sich um eine speziell für Patienten mit akuter Depression entwickelte Kurzzeittherapie, die davon ausgeht, dass sich die meisten Depressionen in einem interpersonellen oder psychosozialen Kontext entwickeln. Angesetzt wird daher an den aktuellen Lebensbezügen (zumeist aus den vier Problembereichen Rollenwechsel, zwischenmenschliche Konflikte, soziale Defizite oder Trauer) (37).

Adaptationen der IPT für chronische Verlaufsformen werden gegenwärtig entwickelt und erprobt. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Bezüge zu aktuellen Lebensereignissen bei chronischen Verläufen an Bedeutung verlieren. Infolge einer langjährigen Depression bestehen bei den Patienten oft negative Behandlungserwartungen, ein schwach ausgeprägtes soziales Netz und chronifizierte zwischenmenschliche Konflikte. Hier setzen die Weiterentwicklungen der IPT für chronische Depressionen an.

Tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie

Die Therapeut-Patienten-Beziehung dient bei der tiefenpsychologisch fundierten Psychotherapie als Möglichkeit, in einem geschützten Rahmen ungünstige Beziehungserfahrungen aus früheren Lebensabschnitten emotional neu zu durchleben. Die Behandlung der therapieresistenten Depression lässt sich zunächst als „Umweltfürsorge“ charakterisieren: Grundlage der für den depressiv Erkrankten bedeutsamen empathischen Begleitung und einer erlebbaren emotionalen Resonanz ist eine den depressiv Erkrankten akzeptierende und stets auch die eigene Gegenübertragung berücksichtigende psychotherapeutische Haltung.

Gesprächspsychotherapie (GPT)

Die GPT, die aus der humanistischen Psychologie entwickelt wurde, geht davon aus, dass jedem Patienten, der psychotherapeutische Hilfe in Anspruch nimmt, prinzipiell die Fähigkeit zur Selbstheilung gegeben ist. Die Psychotherapie zielt also darauf ab, die hierfür erforderlichen Voraussetzungen zu schaffen. Hierzu muss der Therapeut verstehen, was in seinem Patienten vorgeht (Empathie), und sich konsequent aufrichtig (Kongruenz) und zugewandt (bedingungslose Wertschätzung) verhalten.

Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP)

Das einzige speziell für die Behandlung chronischer Depressionen entwickelte Psychotherapieverfahren lautet leider auf den sperrigen Namen CBASP (38). CBASP ist manualgestützt und integriert behaviorale, kognitive und interpersonelle Strategien. Es berücksichtigt, dass bei chronisch depressiven Patienten häufig frühe psychische Traumatisierungen vorliegen. Als Ziele werden das Erkennen der Konsequenzen des eigenen Verhaltens, der Erwerb von Empathie, das Erlernen von Problemlöse-Fertigkeiten und Bewältigungsstrategien und ein interpersoneller Heilungsprozess bezüglich früherer Traumata definiert. Als Haupttechniken werden in CBASP die sogenannte Situationsanalyse und spezielle interpersonelle Strategien eingesetzt. Größere randomisierte Studien konnten die Wirksamkeit von CBASP teilweise belegen (39), teilweise aber auch nicht (40).

Fazit

Therapieresistente Depressionen sind nicht unheilbare Erkrankungen. Angesichts von Heterogenität depressiver Symptomatik, depressiver Verläufe und Chronifizierungsfaktoren ist nicht von einem oder we-

Interpersonelle Psychotherapie

Die interpersonelle Psychotherapie (IPT) ist eine Kurzzeittherapie speziell zur Depressionsbehandlung.

Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP)

CBASP ist die einzige spezifisch zur Behandlung chronischer Depressionen entwickelte Psychotherapieform.

nigen Methoden die Überwindung von Therapieresistenz und Chronifizierung zu erwarten, sondern von der strukturierten Anwendung der wissenschaftlich belegten Behandlungsoptionen, sowie von einer gleichrangigen Beachtung der psycho- und pharmakotherapeutischen Möglichkeiten.

Interessenkonflikt

Prof. Bschor erhielt Erstattung von Teilnahmegebühren für Kongresse sowie Reise- und Übernachtungskosten von Lundbeck und AstraZeneca. Für Vorträge auf wissenschaftlichen Fortbildungsveranstaltungen wurde er honoriert von Lilly, BMS, esparma (Aristo), Servier, AstraZeneca, Sanofi und Lundbeck. Prof. Bschor ist ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft und dort Sprecher der Arbeitsgemeinschaft Psychiatrie, Vorstandsmitglied von IGSLI sowie Vorsitzender der Berliner Gesellschaft für Psychiatrie und Neurologie.

Prof. Bauer erhielt Honorare für Beratertätigkeit von Alkermes, AstraZeneca, BristolMyersSquibb, Ferrer Internacional, Janssen, Lilly, Lundbeck, Otsuka, Servier und Takeda. Für die Autorenschaft im Rahmen einer Publikationen, bei der ein Bezug zum Thema besteht, wurde er honoriert vom UNI MED Verlag, Elsevier, Kohlhammer und Springer. Teilnahmegebühren für einen Kongress wurden ihm von Servier erstattet.

Für die Vorbereitung von wissenschaftlichen Fortbildungsveranstaltungen wurde er honoriert von AstraZeneca, BristolMyers Squibb, Ferrer Internacional, Lilly, Lundbeck, Otsuka, Pfizer und Servier.

Für die Durchführung von klinischen Auftragsstudien erhielt er als Verantwortlicher Honorare von Lilly, Servier und AstraZeneca.

PD Adli erhielt Honorare für Beratertätigkeit von Lundbeck, esparma (Aristo) und Merz. Ihm wurden Teilnahmegebühren für Kongresse, Reise- und Übernachtungskosten erstattet von Lundbeck und Servier. Für die Vorbereitung von wissenschaftlichen Tagungen wurde er honoriert von Lundbeck, Servier und esparma (Aristo).

Manuskriptdaten

eingereicht: 30. 5. 2014, revidierte Fassung angenommen: 13. 8. 2014

LITERATUR

1. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, et al.: The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21: 655–79.
2. Bschor T: Definition, klinisches Bild und Epidemiologie. In: Bschor T (ed.): *Behandlungsmanual therapieresistente Depression. Pharmakotherapie – Somatische Therapieverfahren – Psychotherapie.* Stuttgart: Kohlhammer Verlag 2008; 11–6.
3. Bauer M, Bschor T, Pfennig A, et al.: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care. *World J Biol Psychiatry* 2007; 8: 67–104.
4. Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller HJ: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry* 2013; 14: 334–85.
5. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al.: Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1905–17.

6. DGPPN B, KBV, AWMF, AkdÄ, BPTK, BApK, et al. (eds.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression: S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression-Langfassung. Berlin, Düsseldorf DGPPN, ÄZQ, AWMF 2009. Last accessed on 25 August 2014.
7. Hölzel L, Härter M, Reese C, Kriston L: Risk factors for chronic depression—a systematic review. *J Affect Disord* 2011; 129: 1–13.
8. Wolfersdorf M, Heindl A, Schuh B, Kornacher J, Rupprecht U, Keller F: Psychosoziale Faktoren. In: Bauer M, Berghöfer A, Adli M (eds.): *Akute und therapieresistente Depressionen.* Berlin: Springer 2005; 445–55.
9. Rudolf S, Bermejo I, Schweiger U, Hohagen F, Härter M: Diagnostik depressiver Störungen. *Dtsch Arztebl* 2006; 103: A 1754–62.
10. Bschor T: *Affektive Störungen XXS pocket.* Grünwald: Börm Bruckmeier Verlag 2009.
11. Bschor T, Adli M: Treatment of depressive disorders. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105: 782–92.
12. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al.: AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44: 195–235. www.ppt-online.de/archiv/artikel/2012/03/732.html (last accessed on 28 August 2014)
13. Bschor T, Baethge C: No evidence for switching the antidepressant: systematic review and meta-analysis of RCTs of a common therapeutic strategy. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 121: 174–9.
14. Bschor T, Bauer M: Efficacy and mechanisms of action of lithium augmentation in refractory major depression. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 2985–92.
15. Bauer M, Crossley NA, Gerber S, Bschor T: The acute antidepressive effects of lithium: from monotherapy to augmentation therapy in major depression. In: Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen B (eds.): *Lithium in neuropsychiatry The comprehensive guide.* London: Informa Healthcare 2006; 109–27.
16. Bauer M, Adli M, Ricken R, Severus E, Pilhatsch M: Role of lithium augmentation in the management of major depressive disorder. *CNS Drugs* 2014; 28: 331–42.
17. Crossley NA, Bauer M: Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 935–40.
18. Bschor T: Lithium in the treatment of major depressive disorder. *Drugs* 2014; 74: 855–62.
19. Bauer M, Bschor T, Kunz D, Berghöfer A, Ströhle A, Müller-Oerlinghausen B: Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1429–35.
20. Bschor T, Berghöfer A, Ströhle A, et al.: How long should the lithium augmentation strategy be maintained? A 1-year follow-up of a placebo-controlled study in unipolar refractory major depression. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 427–30.
21. Lewitzka U, Bauer M, Felber W, Müller-Oerlinghausen B: Suizidprophylaktische Wirkung von Lithium. *Nervenarzt* 2013; 84: 294–306.
22. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR: Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 346: f3646.

23. Nelson JC, Papakostas GI: Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 980–91.
24. Bauer M, Dell'osso L, Kasper S, et al.: Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy and quetiapine XR or lithium as add-on to antidepressants in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Affect Disord* 2013; 151: 209–19.
25. Adli M, Baethge C, Heinz A, Langlitz N, Bauer M: Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255: 387–400.
26. Bschor T, Hartung HD: Antidepressiva-Kombinationsbehandlung. In: Bschor T (ed.): *Behandlungsmanual therapieresistente Depression. Pharmakotherapie – somatische Therapieverfahren – Psychotherapie*. Stuttgart: Kohlhammer 2008; 86–101.
27. Lewitzka U: Irreversible MAO-Hemmer. In: Bschor T (ed.): *Behandlungsmanual therapieresistente Depression. Pharmakotherapie – somatische Therapieverfahren – Psychotherapie*. Stuttgart: Kohlhammer Verlag 2008; 102–13.
28. Köhler S, Stöver LA, Bschor T: MAO-Hemmer als Behandlungsoption der therapieresistenten Depression: Anwendung, Wirksamkeit und Besonderheiten. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2014; 82: 228–36.
29. Adli M, Pilhatsch M, Bauer M, et al.: Safety of high-intensity treatment with the irreversible monoamine oxidase inhibitor tranylcypromine in patients with treatment-resistant depression. *Pharmacopsychiatry* 2008; 41: 252–7.
30. UK-ECT-Review-Group: Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 799–808.
31. Brakemeier EL, Bajbouj M: Elektrokonvulsionstherapie (EKT). In: Bschor T (ed.): *Behandlungsmanual therapieresistente Depression. Pharmakotherapie – somatische Therapieverfahren – Psychotherapie*. Stuttgart: Kohlhammer Verlag 2008; 197–239.
32. Adli M, Bauer M, Rush AJ: Algorithms and collaborative-care systems for depression: are they effective and why? A systematic review. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 1029–38.
33. Bauer M, Pfennig A, Linden M, Smolka MN, Neu P, Adli M: Efficacy of an algorithm-guided treatment compared with treatment as usual: a randomized, controlled study of inpatients with depression. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29: 327–33.
34. Wiethoff K, Bauer M, Baghai TC, et al.: Prevalence and treatment outcome in anxious versus nonanxious depression: results from the German Algorithm Project. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 1047–54.
35. Hollon SD, DeRubeis RJ, Shelton RC, et al.: Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 417–22.
36. Brakemeier EL, Hautzinger M: Kognitive Verhaltenstherapie. In: Bschor T (ed.): *Behandlungsmanual therapieresistente Depression. Pharmakotherapie – somatische Therapieverfahren – Psychotherapie*. Stuttgart: Kohlhammer 2008; 330–67.
37. Brakemeier EL, Frase L: Interpersonal psychotherapy (IPT) in major depressive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2012; 262: 117–21.
38. Brakemeier EL, Normann C: *Praxisbuch CBASP. Behandlung chronischer Depression*. Weinheim: Beltz Verlag 2012.
39. Keller MB, McCullough JP, Klein DN, et al.: A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med* 2000; 342: 1462–70.
40. Kocsis JH, Gelenberg AJ, Rothbaum BO, et al.: Cognitive behavioral analysis system of psychotherapy and brief supportive psychotherapy for augmentation of antidepressant nonresponse in chronic depression: the REVAMP Trial. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 1178–88.

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Tom Bschor
 Abteilung für Psychiatrie, Schlosspark-Klinik
 Heubnerweg 2, 14059 Berlin
 bschor@schlosspark-klinik.de

Zitierweise

Bschor T, Bauer M, Adli M: Chronic and treatment resistant depression—diagnosis and stepwise therapy. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 766–76.
 DOI: 10.3238/arztebl.2014.0766



Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit4514 oder über QR-Code



eSupplement:
www.aerzteblatt.de/14m0766 oder über QR-Code

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

Weitere Informationen zu cme

Dieser Beitrag wurde von der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung zertifiziert. Die erworbenen Fortbildungspunkte können mit Hilfe der Einheitlichen Fortbildungsnummer (EFN) verwaltet werden. Unter cme.aerzteblatt.de muss hierfür in der Rubrik „Persönliche Daten“ nach der Registrierung die EFN in das entsprechende Feld eingegeben werden und durch Bestätigen der Einverständniserklärung aktiviert werden. Die 15-stellige EFN steht auf dem Fortbildungsausweis.

Wichtiger Hinweis

Die Teilnahme an der zertifizierten Fortbildung ist ausschließlich über das Internet möglich: cme.aerzteblatt.de
 Einsendeschluss ist der 1. 2. 2015.
 Die Auflösung erfolgt am 2. 2. 2015.
 Anschließend ist die die Teilnahmebestätigung abrufbar. Bei hinterlegter EFN werden die Punkte an die Landesärztekammer automatisch übertragen.
 Einsendungen, die per Brief oder Fax erfolgen, können nicht berücksichtigt werden.
 Die Bearbeitungszeiten der folgenden cme-Einheiten sind:
 „Medizinische Diagnostik bei sexuellem Kindesmissbrauch“ (Heft 41/2014) bis zum 4. 1. 2015
 „Urinanalyse im Kindes- und Jugendalter“ (Heft 37/2014) bis zum 7. 12. 2014
 „Schwangerschaftsbedingte Veränderungen am Auge“ (Heft 33–34/2014) bis zum 9. 11. 2014

Bitte beantworten Sie folgende Fragen für die Teilnahme an der zertifizierten Fortbildung. Pro Frage ist nur eine Antwort möglich. Bitte entscheiden Sie sich für die am ehesten zutreffende Antwort.

Frage Nr. 1

Wie lautet eine verbreitete Definition von „therapieresistente Depression“?

- a) Depression, bei der zwei pharmakologische Behandlungsversuche von adäquater Dauer und Dosis erfolglos blieben
- b) Depression, die auf eine Elektrokrampftherapie nicht reagierte
- c) Depression, die seit mindestens zwei Jahren besteht
- d) depressive Episode bei nachweislichen hirnganischen Veränderungen
- e) mit evidenzbasierten Therapieoptionen unheilbare Depression

Frage Nr. 2

Was versteht man unter der Bezeichnung Dysthymie?

- a) Ersterkrankung an Depression
- b) eine mehrere Jahre währende Zeitspanne mit schwach ausgeprägter depressiver Symptomatik
- c) eine auf Standardverfahren nicht unmittelbar ansprechende Depression
- d) verringertes Selbstwertgefühl
- e) zertifizierte Überintelligenz

Frage Nr. 3

Welches ist eine potenzielle Ursache sogenannter Pseudotherapieresistenz?

- a) Fehldiagnose einer somatischen Erkrankung als Depression
- b) hohe Compliance des Patienten
- c) Non-Response auf eine Antidepressiva-Monotherapie über 2 Wochen in Standarddosis
- d) homöopathische Zusatztherapie
- e) familiäre Vorbelastung

Frage Nr. 4

Wodurch unterschied sich in klinischen Studien eine Depressionsbehandlung nach einem antidepressiven Stufenplan (Therapiealgorithmus) von einer üblichen Behandlung nach freier Arztentscheidung?

- a) Bei den stufenplanbehandelten Patienten trat die Remission im Mittel etwas langsamer ein.
- b) Bei den stufenplanbehandelten Patienten wurde die Behandlungsstrategie häufiger gewechselt.
- c) Die klinische Wirkung beruhte bei den stufenplanbehandelten Patienten besonders auf der Kombination verschiedener Antidepressiva.
- d) Die stufenplanbehandelten Patienten erreichten gleich häufig eine Response wie Patienten, die nach freier Arztentscheidung behandelt wurden.
- e) Die stufenplanbehandelten Patienten erhielten im Mittel weniger verschiedene Psychopharmaka.

Frage Nr. 5

Ein 44-jähriger Busfahrer, bei dem Sie eine depressive Episode diagnostiziert haben, hat auf eine vierwöchige Behandlung mit dem SSRI-Citalopram in der Standarddosis von 20 mg am Tag nicht reagiert. Welche der nachfolgend genannten weiterführenden Behandlungen gehört zu den empfehlenswerten Strategien?

- a) Augmentation mit Venlafaxin
- b) Dosiserhöhung auf 40 mg pro Tag
- c) Kombination mit Mirtazapin
- d) Umstellen auf ein Antipsychotikum
- e) Beigabe von Johanniskrautextrakten

Frage Nr. 6

Eine 53-jährige Filialleiterin, bei der Sie eine depressive Episode diagnostiziert haben, hat auf eine vierwöchige Behandlung mit dem trizyklischen Antidepressivum Amitriptylin in der Standarddosis von 150 mg am Tag nicht reagiert. Welche der nachfolgend genannten weiterführenden Behandlungen ist empfehlenswert und wissenschaftlich als wirksam belegt?

- a) Augmentation mit Lithium
- b) Kombination mit einem MAO-Hemmer
- c) Monotherapie mit dem Antipsychotikum der 2. Generation Amisulprid
- d) Wechsel auf den SSRI Sertralin
- e) Wechsel auf die Kombination aus Quetiapin und Lithium

Frage Nr. 7

Bei einem 32-jährigen Sachbearbeiter haben Sie eine schwere depressive Episode diagnostiziert und erwägen eine medikamentöse Behandlung mit Tranylcypromin. Welchen Aspekt müssen Sie hierbei besonders beachten?

- a) Bei einer Tranylcypromin-Behandlung muss Ihr Patient eine serotoninarme Diät einhalten.
- b) Sie dürfen Tranylcypromin bei Ihrem Patienten nicht mit serotonergen Medikamenten wie SSRI kombinieren.
- c) Sie können sich für die Dosisfindung am Serumspiegel orientieren, da für Tranylcypromin ein therapeutischer Serumspiegelbereich gut etabliert ist.
- d) Tranylcypromin gehört zu den trizyklischen Antidepressiva, so dass Sie die Kontraindikation Glaukom vor Behandlungsbeginn ausschließen müssen.
- e) Tranylcypromin ist ein Antidepressivum der ersten Wahl und kommt somit auch in Betracht, falls Ihr Patient noch nicht vorbehandelt ist.

Frage Nr. 8

Welches Psychotherapie-Verfahren wurde speziell für die Behandlung chronischer Depressionen entwickelt?

- a) Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP)
- b) Interpersonelle Psychotherapie (IPT)
- c) kognitive Verhaltenstherapie (KVT)
- d) Psychoanalyse
- e) tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie

Frage Nr. 9

Welches Psychotherapie-Verfahren wurde speziell zur Kurzzeittherapie von Patienten mit akuter Depression entwickelt?

- a) Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP)
- b) Gesprächspsychotherapie (GPT)
- c) interpersonelle Psychotherapie (IPT)
- d) kognitive Verhaltenstherapie (KVT)
- e) tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie

Frage Nr. 10

Was ist ein klinisches Hauptproblem der Elektrokrampftherapie (EKT)?

- a) äußere Verletzung durch die tonisch-klonischen Entäußerungen
- b) zerebrale Hypoxie
- c) geringe Responderate
- d) Halluzinationen
- e) hohe Frührezidivrate

Chronische und therapieresistente Depression

Diagnostik und Stufentherapie

Tom Bschor, Michael Bauer, Mazda Adli



Teilnahme nur im
Internet möglich:
aerzteblatt.de/cme

eKASTEN 2

Potenziell depressiogene Pharmaka

- Antihypertensiva, insbesondere Reserpin, Hydralazin
- Beta-Blocker wie Propranolol
- ACE-Hemmer wie Enalapril
- Ca⁺⁺-Kanalloker wie Verapamil, Clonidin, Thiazid-Diuretika
- α-Methyldopamin
- andere Kardiaka
- Digitalispräparate
- Lidocain
- Salbutamol
- Kortikosteroide
- Anabolika
- Baclofen
- Bromocriptin und Levodopamin
- hoch potente konventionelle Neuroleptika wie Haloperidol
- Metoclopramid
- Antibiotika, Virustatika und Antimykotika, z. B. Gyrasehemmer, Isoniazid, Aciclovir, Amantadin, Zidovudin, Amphotericin B
- Immunsuppressiva wie Azathioprin, Zytostatika, Interferon
- Analgetika und Antiphlogistika wie Indometacin, Ibuprofen, Opiate
- orale Kontrazeptiva
- Antihistaminika wie Cimetidin
- Antiepileptika wie Carbamazepin, Barbiturate, Phenytoin, Vigabatrin, Disulfiram, Isotretinoin (Vitamin-A-Derivat)

Chronische und therapieresistente Depression

Diagnostik und Stufentherapie

Tom Bschor, Michael Bauer, Mazda Adli



Risikofaktoren für Chronifizierung

Zahlreiche Faktoren aus unterschiedlichen Bereichen können dazu beitragen, dass eine depressive Episode nicht mehr abklingt und sich nur schwer behandeln lässt. Zumeist liegen mehrere Faktoren vor, die sich gegenseitig negativ beeinflussen. Eine aktuelle, umfangreiche systematische Übersichtsarbeit (7) schloss 25 Primärstudien zu Risikofaktoren für Chronifizierung von Depressionen ein. Als Risikofaktoren wurden nur Faktoren bezeichnet, bei denen eindeutig war, dass sie bereits vor der Chronifizierung der Depression bestanden. Hiervon abgegrenzt wurden assoziierte Faktoren, bei denen ein korrelativer Zusammenhang zu chronischen Depressionen nachweisbar war aber unklar blieb, ob sie Ursachen oder Folgen der Chronifizierung sind, oder ob assoziiertem Faktor und chronifizierter Depression gemeinsame dritte Ursachen zugrunde liegen (*eKasten 1*).

Zudem trägt eine chronifizierte depressive Symptomatik selbst in ungünstiger Weise zur weiteren Aufrechterhaltung der Psychopathologie bei, da das Leben von chronisch depressiven Menschen in der Regel durch soziale Isolation, einen Mangel an Aktivitäten und positiven Ereignissen und eine Fixierung auf die Krankenrolle (zum Beispiel durch Arztbesuche als wesentliche Tagesinhalte) gekennzeichnet ist (8). Die Symptomatik chronischer oder therapieresistenter Depression ist nicht grundsätzlich von der akuter Verläufe verschieden, jedoch treten insbesondere folgende Symptome in den Vordergrund: reduzierte affektive Schwingungsfähigkeit, Genussunfähigkeit, Antriebsmangel, sozialer Rückzug, Selbstentwertung, Hoffnungslosigkeit, Libidoverlust, Schlafstörungen, kognitive Einbußen und chronische Suizidalität (e3).

eKASTEN 1

Risikofaktoren für chronischen Verlauf einer Depression (nach [7])

Weitgehend übereinstimmende Evidenz

- Risikofaktoren
 - affektive Erkrankungen in der Familie
 - frühes Ersterkrankungsalter
 - längere Dauer der depressiven Episode
- assoziierte Faktoren
 - Komorbidität mit Angsterkrankungen
 - Komorbidität mit Persönlichkeitsstörungen
 - Komorbidität mit Substanzabhängigkeit oder -abusus
 - geringe soziale Integration
 - negative soziale Interaktion
 - schwächere depressive Symptomatik

Widersprüchliche Evidenz

- Risikofaktoren
 - weibliches Geschlecht
 - Substanzabhängigkeit oder -abusus in der Familie
 - größere Anzahl depressiver Episoden in der Vorgeschichte/mehr als drei depressive Episoden
- assoziierte Faktoren
 - niedriger sozioökonomischer Status
 - geringer Bildungsstatus
 - partnerlos (verwitwet, nie verheiratet, geschieden, getrennt, ohne Partner)
 - belastende Lebensereignisse
 - höheres Alter

Teilnahme nur im Internet möglich:
aerzteblatt.de/cme

Chronische und therapieresistente Depression

Diagnostik und Stufentherapie

Tom Bschor, Michael Bauer, Mazda Adli



Teilnahme nur im Internet möglich: aerzteblatt.de/cme

eLITERATUR

- e1. Keller MB, Klerman GL, Lavori PW, Coryell W, Endicott J, Taylor J: Long-term outcome of episodes of major depression. Clinical and public health significance. *JAMA* 1984; 252: 788–92.
- e2. Mueller TI, Keller MB, Leon AC, et al.: Recovery after 5 years of unremitting major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 794–9.
- e3. Klein DN, Santiago NJ: Dysthymia and chronic depression: introduction, classification, risk factors, and course. *J Clin Psychol* 2003; 59: 807–16.
- e4. Hamilton M: A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56–62.
- e5. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J: An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561–71.
- e6. Geddes JR, Carney SM, Davies C, et al.: Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 653–61.
- e7. Romera I, Perez V, Menchon JM, et al.: Early switch strategy in patients with major depressive disorder: a double-blind, randomized study. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32: 479–86.
- e8. Souery D, Serretti A, Calati R, et al.: Citalopram versus desipramine in treatment resistant depression: effect of continuation or switching strategies: a randomized open study. *World J Biol Psychiatry* 2011; 12: 364–75.
- e9. Nierenberg AA, Papakostas GI, Petersen T, et al.: Lithium augmentation of nortriptyline for subjects resistant to multiple antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 92–5.
- e10. Bschor T, Bauer M: Is successful lithium augmentation limited to serotonergic antidepressants? *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 240–1.
- e11. Lauterbach E, Felber W, Müller-Oerlinghausen B, et al.: Adjunctive lithium treatment in the prevention of suicidal behaviour in depressive disorders: a randomised, placebo-controlled, 1-year trial. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 118: 469–79.
- e12. Ruhe HG, Booij J, v Weert HC, et al.: Evidence why paroxetine dose escalation is not effective in major depressive disorder: a randomized controlled trial with assessment of serotonin transporter occupancy. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 999–1010.
- e13. Semkowska M, McLoughlin DM: Objective cognitive performance associated with electroconvulsive therapy for depression: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry*; 68: 568–77.
- e14. Sackeim HA, Haskett RF, Mulsant BH, et al.: Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1299–307.
- e15. Blackburn IM, Eunson KM, Bishop S: A two-year naturalistic follow-up of depressed patients treated with cognitive therapy, pharmacotherapy and a combination of both. *J Affect Disord* 1986; 10: 67–75.