



„Therapieresistente Depression“

Klinik und Behandlungsoptionen

Konsensus-Statement – State of the art 2017

Aktualisiert von: Dr. Lucie Bartova, Dr. med. Markus Dold, Univ.-Prof. Dr. Richard Frey, O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer, Dr. Alexander Kautzky, Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Claudia Klier, Dr. Anastasios Konstantinidis, MSc, Priv.-Doz. Mag. Dr. Georg Kranz, Dr. Christoph Kraus, Prof. Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer, Ao. Univ.-Prof. Dr. Gabriele-Maria Sachs, Prim. Priv.-Doz. Dr. Alexandra Schosser

Editorial Board: Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring, Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann, Prim. Dr. Helmut Jelem, Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Rupert Lanzenberger, Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner, Prim. Mag. Dr. Herwig Oberlerchner, MAS, Univ.-Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder, Chefarzt Dr. Georg Psota, Prim. Dr. Christa Rados, Leo Silberbauer, CM, Dr. Marie Spies, Prim. Dr. Elmar Windhager, Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Dietmar Winkler, Prim. Dr. Margit Wrobel

Vorsitz: O. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper
Prof. Priv.-Doz. 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
Universitätsklinik für Psychiatrie
und Psychotherapie, Wien



Prof. Priv.-Doz. Dr.
Michael Bach
APR – Ambulante Psychosoziale
Rehabilitation Salzburg



Österreichische
Gesellschaft für
Neuropsychophar-
makologie und Biolo-
gische Psychiatrie

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

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

Prof. Priv.-Doz. Dr. Michael Bach

Zitierung der Arbeit wie folgt: Kasper S, Bach M, Bartova L, Dold M, Frey R, Geretsegger C, Haring C, Hausmann A, Jelem H, Kapfhammer H-P, Kautzky A, Klier C, Konstantinidis A, Kranz GS, Kraus C, Lanzenberger R, Lehofer M, Marksteiner J, Oberlerchner H, Praschak-Rieder N, Psota G, Rados C, Rainer M, Sachs G-M, Schosser A, Silberbauer L, Spies M, Windhager E, Winkler D, Wrobel M (2017), Therapieresistente Depression. Konsensus-Statement – State of the art 2017. *CliniCum neuropsy Sonderausgabe* November 2017



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

Inhalt

1. Einleitung	3
2. Definitionen	3
3. Ist die komplexe TRD eine eigenständige Krankheitsentität?	5
4. Genetik und Epigenetik	5
4.1. Kandidatengenuntersuchungen	
4.2. Genomweite Assoziationsstudien	
4.3. Epigenetik	
4.4. Multifaktorielle Genuntersuchungen	
5. Plasmaspiegel und Arzneimittelinteraktionen	7
6. State of the Art in der Psychopharmakotherapie der therapieresistenten Depression	8
6.1. Psychopharmakotherapie mit Antidepressiva	
6.2. Augmentationstherapie mit Antipsychotika der zweiten Generation und Lithium	
6.2.1. Augmentationstherapie mit Antipsychotika der zweiten Generation	
6.2.2. Augmentationstherapie mit Lithium	
6.3. Kombinationstherapie	
6.4. Dosisescalation	
6.5. Switching	
6.6. Weitere Add-on-Strategien bei TRD	
6.7. Benzodiazepine bei TRD	
6.8. Off-Label-Use von Ketamin	
7. Nicht pharmakologische, biologisch orientierte Interventionen	11
7.1. Elektrokonvulsionstherapie	
7.2. Transkranielle Magnetstimulation	
7.3. Vagusnervstimulation (VNS)	
7.4. Deep Brain Stimulation	
8. Psychotherapie bei therapieresistenter Depression	17
9. Behandlungsalgorithmus	17
10. TRD bei älteren Patienten	18
11. Behandlungsresistente Depression im Kindes- und Jugendalter	19
12. Zusammenfassung	20

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 „therapieresistente 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 beschäftigt. Laut zahlreicher Studien (Dold and Kasper, 2017) 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
- Nicht-Diagnose 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 60% aller Patienten, die an einer Depression erkrankt sind, sprechen nicht oder nur unzureichend auf die initiale antidepressive Medikation an (Dold and Kasper, 2017). Allerdings kann nicht immer von einer „therapieresistenten“ Depression gesprochen werden. Im Falle eines unzureichenden Therapieansprechens sollte als allererster Schritt die sogenannte „Pseudoresistenz“ ausgeschlossen werden (Dold and Kasper, 2017).

Pseudoresistenz beschreibt einen mangelnden Behandlungserfolg, welcher meistens durch ungenügende Dosierung oder Behandlungsdauer verursacht wird. Außerdem können Non-Adhärenz, unzureichende Plasmaspiegel, Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen, aktuelle psychosoziale Belastungen sowie relevante

und ev. nicht entsprechend behandelte psychiatrische und/oder somatische Komorbiditäten auf eine Pseudoresistenz hinweisend sein (Dold and Kasper, 2017). In diesem Zusammenhang ist die wichtige Rolle der genauen psychiatrischen Exploration zu erwähnen. Weiters können durch Medikamentenspiegelbestimmungen im Blut (Therapeutic Drug Monitoring = TDM) (Hiemke et al., 2017) mögliche Abweichungen in der Metabolisierung aufgrund von Enzymvarianten (v.a. im Cytochrom-P450-System der Leber) aufgedeckt werden, welche mit insuffizienten Plasmaspiegeln einhergehen können. Die Evaluierungsschritte einer Pseudoresistenz sind in Tabelle 4 auf Seite 14 dargestellt.

Bei Ausbleiben eines Behandlungserfolgs und nach Ausschluss einer Pseudoresistenz sollte das Ausmaß des unzureichenden Therapieansprechens genau exploriert werden. Ein praktischer Ansatz für die Beurteilung einer insuffizienten Therapiereponse wurde im Jahr 2013 beschrieben (Kasper and Akimova, 2013), wobei vier Begriffe genauer unterschieden werden (Tabelle 1):

Tabelle 1
Definitionen für die Beurteilung von ungenügendem Therapieansprechen

Inadäquate Response	Ungenügendes Ansprechen auf eine adäquate antidepressive Therapie
Non-Response	Ungenügendes Ansprechen auf zwei adäquate antidepressive Therapien
Therapierefraktäre Depression	Ungenügendes Ansprechen auf mehrere adäquate antidepressive Therapien
Chronische Depression	Depressive Episode mit Dauer über 2 Jahre

Adaptiert nach: Bartova et al., 2017, Die behandlungsresistente Depression, *Clinicum neuropsy*

• **Inadäquate Response**

Patient spricht auf eine adäquate antidepressive Therapie nur ungenügend an. Eine adäquate antidepressive Therapie ist durch eine ausreichende Tagesdosis (Tabelle 5) und eine ausreichende Behandlungsdauer des verordneten Antidepressivums (mindestens 4 Wochen) definiert.

• **Therapieresistenz**

Patient spricht auf zwei adäquate antidepressive Therapien mit gleich oder unterschiedlich wirkenden Antidepressiva nur ungenügend an.

• **Therapierefraktäre Depression**

Patient spricht nur ungenügend auf mehrere unterschiedliche adäquate antidepressive Therapieoptionen, inklusive Elektrokonvulsionstherapie, an.

• **Chronische Depression**

Patient leidet trotz adäquater therapeutischer Interventionen seit mindestens zwei Jahren unter einer depressiven Episode, wobei mindestens an der Hälfte aller Tage die Symptomatik einer Major Depression vorhanden sein muss.

Bei einer chronifizierten Depression sollten weiters folgende differenzialdiagnostische Begriffe unterschieden werden:

1. **Dysthymie**

(Mindestens zwei Jahre milde bis mittelgradige depressive Symptome)

2. **Double-Depression**

(Dysthymie mit zusätzlichen depressiven Episoden)

3. **Chronische schwere depressive Störung**

(Kriterien einer schweren depressiven Episode durchgängig erfüllt über zwei Jahre)

4. **Rezidivierende schwere depressive Episoden ohne vollständige Remission.**

Alle vier Begriffe (Tabelle 1) werden in der Praxis häufig unter dem Terminus „therapieresistente Depression“ (TRD) 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.

In den von internationalen psychiatrischen Fachgesellschaften wie der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) erstellten Kriterien (Bauer et al., 2017) für Therapieansprechen finden die Montgomery-Åsberg-Depressionsskala (MADRS) (Montgomery and Åsberg, 1979) oder die Hamilton-Depressionsskala (HAMD) (Hamilton, 1960) Verwendung. Hierbei wird von einer Remission gesprochen, wenn der HAMD-Gesamtscore einen Wert von ≤ 7 erreicht hat. Eine Response wird als eine Reduktion der Symptomsevere von $\geq 50\%$ charakterisiert, eine partielle Response als eine Reduktion der depressiven Symptomatik von 26–49%. Eine Non-Response wird als eine Symptomreduktion von $\leq 25\%$ bezeichnet.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass der Begriff „Therapieresistenz“ im Regelfall nach dem Scheitern von zwei adäquaten Therapieversuchen verwendet wird. Historisch gesehen wurde eine Therapieresistenz anhand der Anzahl von gescheiterten Medikationsversuchen mit Antidepressiva aus verschiedenen Substanzklassen definiert, was indirekt eine Art Hierarchie hinsichtlich deren Wirksamkeit impliziert (Thase & Rush, 1997). Die

Vorsitz

Aktualisiert von:



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



Prof. Priv.-Doz. Dr. Michael Bach
APR – Ambulante Psychosoziale Rehabilitationsambulanz Salzburg



Dr. Lucie Bartova
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien



Dr. med. Markus Dold
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien



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



O. Univ.-Prof. DDR. Hans-Peter Kapfhammer
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin, Graz

fünf Level von Therapieresistenz nach Thase and Rush (1997) z.B. suggerieren, dass Monoamin-Oxidase-Hemmer prinzipiell effektiver sind als trizyklische Antidepressiva, welche wiederum wirksamer als SSRIs sind (Thase & Rush, 1997). 1999 wurde vom europäischen Forschungskonsortium „European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD)“ ein Staging-Modell implementiert, demzufolge ein Patient als therapieresistent angesehen werden kann, der auf mindestens zwei hintereinanderfolgende adäquate pharmakologische Behandlungsmaßnahmen nicht ausreichend angesprochen hat; und zwar unabhängig von der Substanzgruppe des verschriebenen Antidepressivums (Souery et al., 1999). Die verschiedenen Unterstufen der Therapieresistenz entsprechen dabei der Anzahl verabreichter antidepressiver Substanzklassen (Souery et al., 1999).

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. Die komplexe therapieresistente Depression ist – beachtet man die vorhandene Datenlage – ein häufiges Phänomen und kann als eigenständiges 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 (Souery et al., 2007) die 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
- Suizidrisiko

- Schwere der Erkrankung
- Anzahl der Hospitalisierungen
- Wiederkehrende Episoden
- Früher Krankheitsbeginn (18 vs. 45 Jahre)
- Nichtansprechen auf die erste antidepressive Therapie

4. Genetik und Epigenetik

Die maßgebliche Beteiligung genetischer Faktoren an der Depression sowie dem Ansprechen auf Psychopharmaka gilt nach zahlreichen grundlagenwissenschaftlichen, Tiermodell-, klinischen sowie Familien- und Zwillingsstudien als erwiesen. Zudem scheint die Genetik eine nicht unwesentliche Rolle im Auftreten von Nebenwirkungen bzw. durch Arzneimittel hervorgerufene unerwünschte Ereignisse (Adverse Drug Reactions, ADRs) zu spielen. Genetische Merkmale wurden auch wiederholt als prädiktive Biomarker zur Erleichterung der Diagnostik und Verlaufsprognose der depressiven Störung vorgeschlagen. Die meisten bisherigen Studien zur genetischen Grundlage der depressiven Störung erfolgten dabei hypothesenbasiert und untersuchten die Rolle vorab definierter „Kandidatengene“, während genomweite, hypothesenunabhängige Untersuchungen erst in den letzten Jahrzehnten mittels „Microarrays“ möglich wurden. Einen Überblick über bisherige pharmakogenetische Forschungsarbeiten zu antidepressivem Therapieansprechen bei Depressionen bietet die Abbildung 1 auf Seite 6.

4.1. Kandidatengenuntersuchungen

Zahlreiche Gene waren durch ihre Beteiligung in Neurotransmittersystemen oder als krankheitsrelevant vermuteten Prozessen wie Neuroplastizität naheliegende „Kandidaten“ für psychopharmakologische Assoziationsstudien. Insbesondere genetische Polymorphismen des serotonergen Systems wie der Längenpolymorphismus des Serotonintransportergens (5-HTTLPR in SLC6A4) oder ein funktionaler Polymorphismus des Serotoninrezeptor-1A-Gens (rs6295 in 5HTR1A), welcher für die Regulierung prä- und postsynaptischer Rezeptoraktivität verantwortlich sein soll, sowie für den Serotoninabbau verantwortliche Gene wie COMT wurden intensiv untersucht. Unter den für Neuroplastizität und Transkriptionsregulierung verantwortlichen Genen wurden insbesondere BDNF, CREB1 und MAPK1 häufig mit Depression assoziiert, in den letzten Jahren haben ausgedehnte Kandidatengenuntersuchungen und „Pathway“-Analysen der assoziierten Rezeptorkaskaden in Hinblick auf die TRD auch erstmalig die Beteiligung anderer solcher Gene wie PPP3CC, ST8SIA2 oder CHL1 zeigen können. Andere naheliegende Kandidaten, wie beispielsweise die für den Abbau zahlreicher Psychopharmaka verantwortlichen Cytochrom-P450-Enzyme, konnten bislang nicht eindeutig mit dem Ansprechen auf psychopharmakologische Therapie der TRD assoziiert werden (Schosser et al., 2012).



Dr. Alexander Kautzky
Universitätsklinik für
Psychiatrie und Psycho-
therapie, Wien



Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr.
Claudia Klier
Universitätsklinik für
Kinder- und Jugendheil-
kunde, Wien



Dr. Anastasios
Konstantinidis, MSc
Universitätsklinik für
Psychiatrie und Psycho-
therapie, Wien



Priv.-Doz. Mag. Dr.
Georg Kranz
Universitätsklinik für
Psychiatrie und Psycho-
therapie, Wien



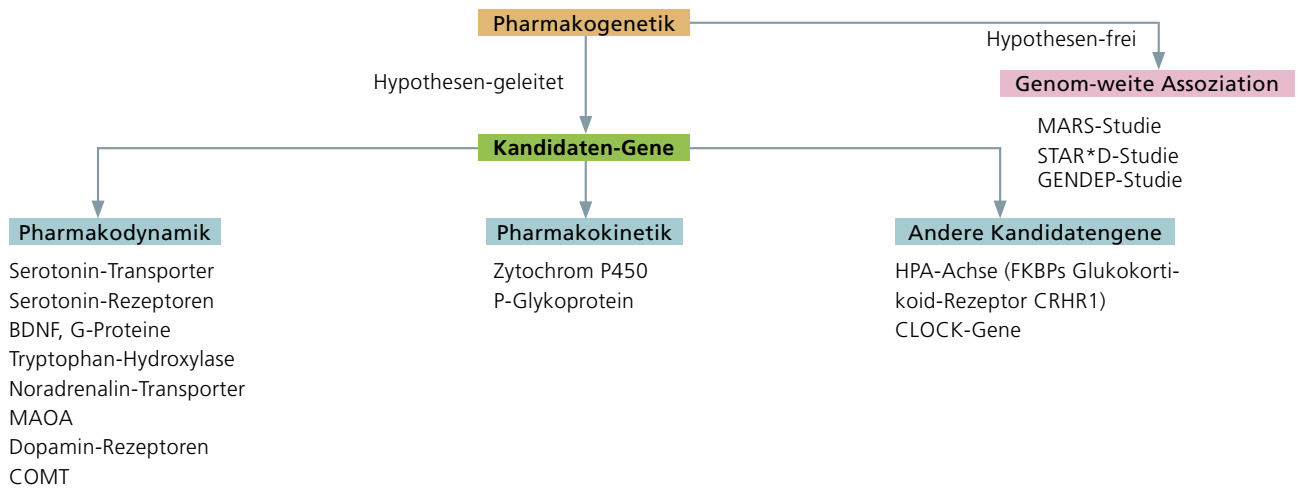
Dr. Christoph Kraus
Universitätsklinik für
Psychiatrie und Psycho-
therapie, Wien



Prof. Priv.-Doz. Dr.
Michael Rainer
Donauspital im SMZ
Ost, Karl-Landsteiner-
Institut, Wien

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.



Quelle: Alexandra Schosser

4.2. Genomweite Assoziationsstudien

Während die hypothesenbasierten Genanalysen zahlreiche Assoziationen genetischer Marker mit der depressiven Störung lieferten, blieb die Suche nach einem verlässlichen Biomarker bislang weitgehend erfolglos. Aufgrund der komplexen, multifaktoriellen Natur der TRD wird der Einfluss einzelner genetischer Polymorphismen auf Krankheitsentwicklung und -verlauf als gering eingeschätzt. In Hinblick auf diese Limitation erlaubte die Entwicklung der sogenannten Microarray-Technologien das Screening genetischer Variationen über das gesamte Genom eines Individuums. Durch diese genomweiten Assoziationsstudien konnte das menschliche Genom im Gegensatz zu den Kandidatengenanalysen erstmals hypothesenfrei und auf eine exponentiell größere Anzahl genetischer Marker 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 bislang nur im Rahmen von internationalen Kooperationen wie STAR*D, GENDEP, MARS und aktuell durch das europäische Forschungskonsortium der GSRD bewerkstelligt werden konnte. Erste Auswertungen solcher genomweiten Assoziationsstudien erbrachten oft widersprüchliche Resultate, wobei überraschenderweise bisher unbekannte, nicht in die hypothesenbasierte Forschungsarbeit integrierte Gene die vielversprechendsten Ergebnisse lieferten. 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 TRD festzuschreiben.

4.3. Epigenetik

In den letzten Jahren konnten Forschungsergebnisse den Einfluss epigenetischer Faktoren deutlich machen. Die Miteinbeziehung der DNA-Methylierung, also des Aktivitätsstatus einzelner Gene, könnte bisherige widersprüchliche Resultate genetischer Assoziationsstudien erklären und einen maßgeblichen Gewinn in Präzision und Reproduzierbarkeit solcher Studien bedeuten. Allerdings wurde die Methylierung in Hinblick auf die TRD bislang kaum untersucht, und die Einbeziehung in genomweite Genanalysen wird Aufgabe der Forschung der näheren Zukunft sein.

4.4. Multifaktorielle Genuntersuchungen

Eine weitere Limitation der Kandidatengen- als auch genomweiten Untersuchungen ist, dass die Assoziation einzelner Gene mit der TRD und dem Therapieansprechen das vermutlich entscheidende Zusammenspiel einer Vielzahl genetischer und anderer epigenetischer oder klinischer und soziodemografischer Faktoren außer Acht lässt. In den letzten Jahren wurde daher ein Forschungsschwerpunkt auf multifaktorielle Modelle gesetzt, welche genetisch

Editorial Board



Ao. Univ.-Prof. Dr. Gabriele-Maria Sachs
 Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien



Prim. Priv.-Doz. Dr. Alexandra Schosser
 Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Zentren für Seelische Gesundheit, Wien



Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger
 Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin, Salzburg



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



Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann
 Department für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Medizinische Universität Innsbruck



Prim. Dr. Helmut Jelem
 Landeskrankenhaus Neunkirchen

sche und andere Prädiktoren in ein komplementäres System integrieren und Interaktionen besser berücksichtigen sollen. Gleichzeitig erlaubten sogenannte Pathway-Analysen über kandidatenbasierte Assoziationen hinausgehende Untersuchungen der vor- und nachgeschalteten Rezeptorkaskaden und ermöglichten so tiefergehende Rückschlüsse über die Beteiligung komplexer Systemabläufe an der TRD.

In Zusammenschau ist die Charakterisierung genetischer Marker der TRD nach wie vor ein notwendiger Schwerpunkt der Depressionsforschung. Erste Ergebnisse genomweiter und multifaktorieller Studien lassen jedoch auf das Potenzial genetischer Marker für Präzessionsdiagnostik und Therapievorhersage hoffen.

5. Plasmaspiegel und Arzneimittelinteraktionen

Besonders bei TRD-Patienten empfiehlt es sich, Dosisoptimierungen, durch Quantifizierung von Medikamentenkonzentrationen im Blutserum oder -plasma, durchzuführen und somit ein aktives therapeutisches Drug Monitoring und eine individualisierte Psychopharmakotherapie auszuüben (Hiemke et al., 2017).

Plasmaspiegelmessungen werden heutzutage für die meisten Psychopharmaka angeboten. Diese können auf eine mögliche Non-Adhärenz des Patienten verweisen, sowie auf das mögliche Vorliegen eines genetischen Polymorphismus oder einer relevanten pharmakokinetischen Interaktion. Weiters können diese ein unzureichendes Ansprechen auf die Medikation, oder eine schlechte Verträglichkeit der Medikation, erklären. Normalerweise werden hierfür Talspiegelmessungen, unter Steady-State-Bedingungen, verwendet. Praktisch bedeutet dies, dass bei den meisten Psychopharmaka eine Plasmaspiegelmessung, erst eine Woche nach Erreichen einer stabilen täglichen Dosierung und unmittelbar vor Einnahme der morgendlichen Dosis, stattfindet. Beim Vorkommen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) könnte eine Plasmaspiegelbestimmung zu jedem Zeitpunkt durchgeführt werden, wobei aber das Dosierungsschema für die Interpretation der Ergebnisse von Bedeutung wäre (Hiemke et al., 2012).

Bei jeglicher Kombination von Medikamenten kann es zu Interaktionen zwischen den einzelnen Substanzen kommen. Die Anzahl von möglichen Interaktionen steigt exponentiell zur Anzahl der eingenommenen Arzneimittel. Somit kann es bei einer Kombinationsbehandlung mit fünf Medikamenten, zu zehn möglichen Interaktionen kommen; während bei zehn Medikamenten, 45 Interaktionen möglich sind. Trotzdem haben mehrere Untersuchungen aufgezeigt, dass nicht alle potenziellen Arzneimittelinteraktionen auch klinisch relevant wären.

Pharmakodynamische Interaktionen sind Prozesse, bei denen ein Medikament durch ein anderes Medikament in seiner Wirkung (synergistisch oder antagonistisch) unmittelbar beeinflusst wird. Relevante Phänomene, welche auf einer möglichen pharmakodynamischen Interaktion beruhen können, sind in der Psychiatrie u.a. folgende: Hypertonie/hypertensive Krisen; Serotonin-Syndrom; Sedierung; extrapyramidale Symptomatik; Arrhythmien oder QTc-Zeitverlängerung (Gören und Tewksbury, 2013).

Pharmakokinetische Interaktionen sind Prozesse, bei denen sich zwei gleichzeitig eingenommene Medikamente gegenseitig in ihrer Aufnahme, Verteilung, Metabolisierung oder Ausscheidung so beeinflussen, dass es zu einer Veränderung der Konzentration von einem der beiden Medikamente kommt (Cascorbi, 2012). Veränderungen der Konzentration eines Medikamentes können zu Verlust der Wirkung oder auch zu UAW führen.

Grundsätzlich erfolgt die Katalysierung der meisten Psychopharmaka durch Isoenzyme des Cytochrom-P450(CYP450)-Systems. Veränderungen in dieser Metabolisierung, durch pharmakokinetische Interaktionen, führen zu einer Veränderung des Plasmaspiegels der jeweiligen Substanz. In Tabelle 2 sind alle sechs möglich vorkommenden Szenarien einer pharmakokinetischen Interaktion in Bezug auf das CYP-450-Enzymsystem aufgelistet. Die wichtigsten CYP450-Isoenzyme sind folgende: CYP1A2; CYP2B6; CYP2C8; CYP2C9; CYP2C19; CYP2D6; CYP2E1 und CYP 3A4/5 (Hiemke et al., 2017). Duloxetine, Fluoxetine (und Norfluoxetine) sowie Paroxetin sind starke Inhibitoren für CYP2D6. Dagegen ist Johanniskraut ein Induktor für CYP2C19, CYP3A4; und Carbamazepin ist ein Induktor für CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 sowie CYP3A4. In Tabelle 3 sind einige Psychopharmaka sowie deren Metabolisierung ersichtlich.

Zusätzlich können genetisch bedingte Polymorphismen zu einer großen Variabilität in der Ausstattung und Leistungsfähigkeit der CYP-Enzyme bei den einzelnen Personen führen. In diesem Zusammenhang werden auch die Begriffe „poor“, „ultrarapid“ oder „extensive metabolizer“ benutzt (Greiner, 2009). Pharmakogenetische Testungen können über das Vorliegen von möglichen Polymorphismen Auskunft geben. „Poor metabolizer“ für ein bestimmtes Isoenzym weisen höhere Plasmaspiegel für Substrate des betroffenen Isoenzym auf, während „ultrarapid metabolizer“ einen niedrigen Plasmaspiegel für Substrate des betroffenen Isoenzym aufweisen.

Allgemein kann es im Laufe des Lebens zu Veränderungen der Enzymaktivität kommen, wie z.B. aufgrund von Alter (im Alter sinkende Enzymaktivität) oder aufgrund von Nieren- oder Lebererkrankungen. Auch Rauchen oder die Einnahme von Phytopharmaka kann zu relevanten Interaktionen führen. Rauchen wirkt als Induk-



Assoc. Prof. Priv.-Doz.
Dr. Rupert Lanzenberger
Universitätsklinik für
Psychiatrie und Psycho-
therapie, Wien



Prim. Univ.-Prof. DDR.
Michael Lehofer
LKH Graz Süd-West,
Standort Süd



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



Prim. Mag. Dr.
Herwig Oberlerchner,
MAS
Klinikum Klagenfurt am
Wörthersee



Univ.-Prof. Dr.
Nicole Praschak-Rieder
Universitätsklinik für
Psychiatrie und Psycho-
therapie, Wien



Chefarzt Dr.
Georg Psota
Psychosoziale Dienste
(PSD) in Wien

Tabelle 2

Mögliche Szenarien für eine medikamentöse Interaktion im CYP-450-Enzymsystem

Inhibitor wird zu einem Substrat addiert	Erhöhung des Plasmaspiegels des Substrates (dadurch kann es bei geringem therapeutischen Index des Substrates zur Toxizität kommen).
Substrat wird zum Inhibitor zugefügt	Trotz Auftretens des Substrates, nach üblichem Therapieplan, kommt es zu rascher deutlicher Steigerung des Plasmaspiegels des Substrates .
Induktor wird zu einem Substrat verordnet	Verminderung des Plasmaspiegels des Substrates . Dadurch eventuell Wirkverlust des Substrates.
Substrat wird zu einem Induktor addiert	Trotz Befolgung des üblichen Aufdosierungsschemas kommt es zu nur einem geringen oder keinem therapeutischen Effekt, da der Plasmaspiegel vom Substrat niedrig ist.
Entfall eines Inhibitors	Das betroffene Isoenzym erlangt seine Normalfunktion; dadurch kommt es zu einer Reduktion des Plasmaspiegels eines Substrates für dieses Isoenzym und gleichzeitig zu einer Erhöhung der Metaboliten des Substrates .
Entfall eines Induktors	Das betroffene Isoenzym wird in seiner Funktion gedrosselt. Dadurch kommt es zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels des Substrates , aber zu einer Reduktion des Metaboliten des Substrates .
Wichtige Begriffe:	Substrat: Substanz, welche durch das jeweilige Isoenzym metabolisiert wird Inhibitor: Substanz, welche das jeweilige Isoenzym in seiner Funktion behindert/ blockiert Induktor: Substanz, welche das jeweilige Isoenzym in seiner Funktion fördert

Quelle: nach Sandson, 2003

tor für CYP1A2-Isoenzym. Die Isoenzymaktivität steigt bei 1–5, 6–10 bzw. über zehn Zigaretten jeweils um das 1,2-, 1,5- bzw. 1,7-fache (Hiemke et al., 2012). Dadurch kommt es beim Rauchen bei Medikamenten, welche als Substrat für dieses Isoenzym fungieren, zu einer Reduktion dessen Plasmaspiegel (z.B. Clozapin, Duloxetin oder Olanzapin). (Tabelle 2 und 3)

6. State of the Art in der Psychopharmakotherapie der therapieresistenten Depression

Die TRD ist eine Herausforderung für die Behandelnden. Die optimale Behandlung sollte entsprechend der individuellen Bedürfnisse der Betroffenen neben der Psychopharmakotherapie auch weitere nicht pharmakologische und soziale Interventionen miteinbeziehen, auf welche in den folgenden Kapiteln eingegangen wird. Während des gesamten Therapieprozesses ist der hohe Stellenwert von Psychoedukation sowie einer funktionierenden Arzt-Patienten-Beziehung zu beachten, welche sich positiv auf die Aufrechterhaltung von Therapieadhärenz und somit auch auf den Therapieerfolg auswirken und daher von essenzieller Bedeutung sind (Bartova et al., 2017).

Um den gesamten Behandlungsprozess möglichst effektiv zu gestalten und das Therapieansprechen zu optimieren, wurde in den letzten Jahren intensiv geforscht, wobei von internationalen psychi-

atrischen Fachgesellschaften wie der WFSBP (Bauer et al., 2017) sowie zahlreichen internationalen Forschungskonsortien wie z.B. der GSRD (Schosser et al., 2012) Therapiealgorithmen erarbeitet wurden (Souery et al., 2007; Kasper et al., 2012; Dold and Kasper 2017). Die derzeit empfohlenen Behandlungsschritte in der medikamentösen Therapie der unipolaren Depression sind in Tabelle 4 auf Seite 14 angeführt.

Im Rahmen der Psychopharmakotherapie sollte die Evaluierung der Effektivität der initialen antidepressiven Behandlung in der Regel zwei bis vier Wochen nach Erreichen der Zieldosis erfolgen (Kasper et al., 2012; DGPPN, BÄK et al., 2015; Bauer et al., 2017). Da jedoch ein Nichtansprechen bereits nach zwei Wochen einen hohen negativen prädiktiven Wert aufzuweisen scheint, wird daher eine Anpassung der antidepressiven Therapie bereits nach zwei Wochen empfohlen (Bauer et al., 2017).

Nach Ausschluss der im Kapitel 2 beschriebenen Pseudoresistenz sollte bei insuffizientem Therapieansprechen im ersten Schritt immer (1.) Optimierung der bestehenden antidepressiven Behandlung erfolgen. Als eine weitere Behandlungsoption hat sich (2.) Augmentationstherapie (Verabreichung einer zusätzlichen Substanz zur laufenden antidepressiven Therapie) mit Antipsychotika der zweiten Generation bzw. Lithium als sehr effektiv erwiesen (DGPPN, BÄK et al., 2015; Bauer et al., 2017; Dold and Kasper, 2017). Außerdem wird



Prim. Dr.
Christa Rados
Landeskrankenhaus Villach



Leo Silberbauer, CM
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien



Dr. Marie Spies
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien



Prim. Dr.
Elmar Windhager
Klinikum Wels-Grieskirchen



Assoc. Prof. Priv.-Doz.
Dr. Dietmar Winkler
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien



Prim. Dr.
Margit Wrobel
Fachärztin für Psychiatrie und Neurologie, Prim. i.R., Wien

Tabelle 3
CYP450-Isoenzym-Beteiligung und therapeutischer Bereich einiger Psychopharmaka

Substanz	CYP450-Metabolisierung	Therapeutischer Referenzbereich
Agomelatin	CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4	7–300ng/ml (1–2h nach Einnahme von 50mg)
Aripiprazol	CYP2D6, CYP3A4	100–350ng/ml
Bupropion	CYP2B6, CYP2C19	10–100ng/ml
Citalopram	CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	50–110ng/ml
Duloxetin	CYP1A2, CYP2D6	30–120ng/ml
Escitalopram	CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	15–80ng/ml
Fluoxetin (plus Norfluoxetin)	CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6	120–500ng/ml
Mirtazapin	CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6	30–80ng/ml
Olanzapin	CYP1A2, CYP2D6	20–80ng/ml
Paroxetin	CYP2D6, CYP3A4	20–65ng/ml
Quetiapin	CYP3A4, CYP2D6	100–500ng/ml
Risperidon (und Hydroxyrisperidon)	CYP2D6, CYP3A4	20–60ng/ml
Sertralin	CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4	10–150ng/ml
Trazodon	CYP3A4, CYP2D6	700–1000ng/ml
Venlafaxin (und O-Desmethylvenlafaxin)	CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	100–400ng/ml
Ziprasidon	CYP3A4	50–200ng/ml

Quelle: nach Hiemke et al., 2017, Konsensus TDM

Bei der Auswahl des Antidepressivums sollten die klinische Symptomatik, Komorbiditäten und die Nebenwirkungsprofile der jeweiligen Substanzen sowie die bisherige Therapieerfahrung der Patienten (Ansprechen, Verträglichkeit) berücksichtigt werden (Bauer et al., 2017).

Aufgrund ihrer mehrfach nachgewiesenen Effektivität und guten Verträglichkeit werden SSRIs als Antidepressiva der ersten Wahl betrachtet. Für Patienten mit Ein- und Durchschlafstörungen sind Antidepressiva mit sedierenden Eigenschaften wie z.B. das NaSSA Mirtazapin oder das SARI Trazodon geeignet. Bei Patienten mit einer ausgeprägten Antriebslosigkeit stellen wiederum Antidepressiva mit einem noradrenergen Wirkmechanismus wie z.B. die SNRIs Venlafaxin, Milnacipran oder Duloxetin eine sinnvolle Therapieoption dar. Duloxetin hat sich sehr gut als ein duales Antidepressivum etabliert. Komorbide Symptome wie Angst oder depressionsassoziierte Schmerzen können mit Duloxetin, welches auch für die Behandlung älterer Patienten gut geeignet ist, besonders wirksam behandelt werden. Agomelatin verfügt als ein MT₁-, MT₂-Rezeptoragonist und ein 5-HT_{2c}-Rezeptorantagonist über gute antidepressive Effekte und wirkt sich sehr positiv auf die Schlafqualität aus.

(3.) Kombinationstherapie von Antidepressiva mit verschiedenen Wirkungsmechanismen (z.B. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) bzw. Serotonin-Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer (SNRIs) in Kombination mit Mirtazapin bzw. Trazodon) als eine effektive Behandlungsmethode bei Nichtansprechen empfohlen. Hingegen können weitere in der klinischen Routine häufig angewendete Therapieansätze, wie zum Beispiel (4.) Dosisescalation (= Hochdosistherapie) oder (5.) Switching (= Umstellung eines Antidepressivums auf ein anderes, im Rahmen einer antidepressiven Monotherapie) generell nicht als evidenzbasierte Strategien für die Behandlung der TRD angesehen werden (Souery, et al., 2011; Dold et al., 2017; Dold and Kasper, 2017).

6.1. Psychopharmakotherapie mit Antidepressiva

Antidepressiva stellen die Therapieoption der ersten Wahl in der Behandlung der unipolaren Depression dar (DGPPN, BÄK et al.; 2015; Holsboer-Trachsler et al., 2016; Bauer et al., 2017; Dold and Kasper, 2017). Die Effektivität konnte in einer Vielzahl von international durchgeführten klinischen Studien und Metaanalysen gezeigt werden. Derzeit werden in Europa und in den USA am häufigsten Antidepressiva aus der Substanzgruppe der SSRIs verordnet, gefolgt von SNRIs, noradrenergen und spezifisch serotonergen Antidepressiva (NaSSAs), Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmern (NDRIs), Serotonin-Wiederaufnahmehemmern und Rezeptorantagonisten (SARIs), Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (NARIs), reversiblen und irreversiblen Monoamin-Oxidase-Hemmern (MAO-I), Trizyklika (TZAs) sowie melatonergen Antidepressiva und dem multimodalen Serotoninmodulator Vortioxetin.

Im Vergleich zu den moderneren Substanzen wie z.B. SSRIs, SNRIs, NaSSAs, NDRIs, SARIs sowie Agomelatin und Vortioxetin, welche über ein günstiges Nebenwirkungsprofil verfügen, weisen TZAs wesentlich mehr unerwünschte Wirkungen auf (Spindelegger et al., 2014), wobei das cholinerge Spektrum besonders erwähnenswert ist. Daher stellen TZAs eine „Second-line“-Therapieoption dar. Im Rahmen einer antidepressiven Behandlung mit dem irreversiblen MAO-I Tranylcypromin ist auf die Einhaltung einer Tyramin-armen Diät seitens der Patienten sowie auf das Risiko eines Serotonin-Syndroms im Falle einer Kombination mit Antidepressiva, die ihre Wirksamkeit über eine Monoamin-Wiederaufnahmehemmung ausüben, hinzuweisen. Tranylcypromin sollte daher vorzugsweise als ein sogenanntes Reserve-Antidepressivum eingesetzt werden (Dold and Kasper, 2017).

Hinsichtlich antidepressiver Wirksamkeit konnte in Metaanalysen gezeigt werden, dass sich SSRIs von TZAs nicht wesentlich unterscheiden (Bauer et al., 2017). Aufgrund der günstigeren Nebenwirkungsprofile und der besseren Tolerabilität der SSRIs, welche mit einer besseren Therapieadhärenz und weniger Therapieabbrüchen einhergehen, sollten diese bevorzugt verordnet werden.

Die empfohlenen Start- und Zieldosierungen für die am häufigsten verordneten Antidepressiva sind in Tabelle 5 auf Seite 15 dargestellt. Hierbei ist zu beachten, dass bei älteren Patienten oder bei Vorhandensein somatischer Komorbiditäten eine Dosisadaptierung ev. notwendig ist (Bauer et al., 2017; Dold and Kasper, 2017). Zur Dosisoptimierung kann TDM herangezogen werden. Erwähnenswert ist jedoch, dass für die meisten Antidepressiva keine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung nachgewiesen werden konnte. Eine Dosis-

titration nach medikamentösen Spiegeln im Blut wird gegenwärtig am ehesten für TZAs empfohlen (Hiemke et al., 2011). Die auf den Konsensus-Richtlinien der „Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP)“ basierenden Empfehlungsgrade für die Anwendung von TDM (Hiemke et al., 2017) sind ebenfalls in Tabelle 5 angeführt.

6.2. Augmentationstherapie mit Antipsychotika der zweiten Generation und Lithium

Die Wirksamkeit beider Behandlungsstrategien konnte in zahlreichen klinischen Studien und Metaanalysen bestätigt werden. Auch wenn sich die Effektstärken sowie das Nebenwirkungsprofil für Antipsychotika- und Lithium-Augmentation als vergleichbar zeigten, sollte beachtet werden, dass insgesamt mehr Augmentationsstudien mit Antipsychotika durchgeführt worden sind, wobei vordergründig modernere Antidepressiva (v.a. SSRIs/SNRIs) augmentiert wurden (Nelson and Papakostas, 2009), während Lithium vorwiegend in Kombination mit TZAs untersucht wurde (Crossley and Bauer, 2007).

Bezüglich der Wahl einer geeigneten Augmentationstherapie empfehlen die internationalen Therapierichtlinien einen individuellen Behandlungsansatz. Bei Patienten mit zusätzlichen psychotischen Symptomen erscheint der Einsatz von Antipsychotika der zweiten Generation besonders sinnvoll, während bei Patienten mit einer bipolaren Depression wiederum von Lithium eine hohe Effektivität zu erwarten ist (Bauer et al., 2017, Dold and Kasper, 2017). Darüber hinaus verfügt Lithium über eine sehr gute antisuizidale Wirksamkeit, welche unabhängig von der Grunderkrankung beobachtet werden konnte. Außerdem sind bei der Wahl einer optimalen Augmentationstherapie ev. Wechselwirkungen sowie die jeweiligen Nebenwirkungsspektren zu berücksichtigen.

6.2.1 Augmentationstherapie mit Antipsychotika der zweiten Generation

Im Rahmen einer Augmentationstherapie verstärken Antipsychotika der zweiten Generation, die als Add-on zusätzlich zu Antidepressiva verabreicht werden, die antidepressive Wirksamkeit. Die meisten Daten existieren hierbei für Quetiapin, Aripiprazol, Olanzapin und Risperidon (Bauer et al., 2017). Während in den USA von der FDA (= Food and Drug Administration) eine Indikation für Quetiapin XR, Aripiprazol und Olanzapin in Kombination mit Fluoxetin erteilt wurde, liegt für Europa durch die EMA (= European Medicines Agency) lediglich diese Indikation für Quetiapin XR vor. Die nicht retardierte Variante von Quetiapin hat für die unipolare Depression derzeit 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.

Im Rahmen einer Augmentationstherapie mit Antipsychotika der zweiten Generation sind in der Regel geringere Dosierungen notwendig (z.B. Quetiapin XR 50–300mg tgl., Aripiprazol 2,5–10mg tgl., Olanzapin 2,5–10mg tgl.) als in der Behandlung schizophrener Erkrankungen (Kasper et al., 2011). Es sollte jedoch auf die höhere Vulnerabilität für das Auftreten von ev. Nebenwirkungen (metabolische Veränderungen, extrapyramidal-motorische Symptomatik) geachtet werden (Bauer et al., 2017; Dold and Kasper, 2017).

6.2.2 Augmentationstherapie mit Lithium

Vorteile einer Augmentationstherapie mit Lithium bestehen u.a. in seiner nachgewiesenen antisuizidalen Wirkung, welche unabhän-

gig von den antidepressiven Effekten auftritt (Bauer et al., 2017, Dold and Kasper, 2017).

Im Rahmen einer Augmentationstherapie mit Lithium empfehlen die meisten Behandlungsleitlinien einen niedrigeren Lithium-Spiegel als in der Behandlung einer akuten Manie, welcher im Zielbereich von 0,6–0,8mmol/l liegen sollte. Mit einem Behandlungseffekt kann nach etwa zwei bis vier Wochen in der erwünschten Zieldosis gerechnet werden und bei guter Wirksamkeit wird eine Fortführung dieser Add-on-Therapie für mindestens zwölf Monate empfohlen (Bauer et al., 2017). Aufgrund einer engen therapeutischen Breite von Lithium sollten im Therapieverlauf regelmäßige Plasmaspiegelkontrollen durchgeführt werden. Bei einer langfristigen Einnahme von Lithium sollte das ev. Risiko für eine Hypothyreose sowie für eine Nierenschädigung beachtet werden (McKnight et al., 2012).

6.3 Kombinationstherapie

Die antidepressive Wirksamkeit einer Kombinationstherapie mit zwei oder mehreren gleichzeitig verordneten Antidepressiva wird derzeit kontrovers diskutiert. Die internationalen Therapierichtlinien empfehlen eine Kombinationstherapie nur dann, wenn zwei antidepressive Substanzen mit verschiedenen Wirkungsprofilen (z.B. SSRIs bzw. SNRIs in Kombination mit Mirtazapin bzw. Trazodon) kombiniert werden. Im Falle einer Kombinationstherapie sollte ein höheres Risiko für das Auftreten von ev. unerwünschten Nebenwirkungen berücksichtigt werden (Bauer et al., 2017; Dold and Kasper, 2017).

6.4 Dosis Eskalation

Dosis Eskalation wird derzeit ebenfalls kontrovers diskutiert und von den aktuellen internationalen Therapierichtlinien nicht als eine evidenzbasierte Behandlungsstrategie der TRD empfohlen. Die Effektivität einer Dosis Eskalation scheint von der jeweiligen Substanzklasse der Antidepressiva abzuhängen (Bauer et al., 2017, Dold and Kasper, 2017). Während eine rezent durchgeführte Metaanalyse für Monoamin-Wiederaufnahme-Hemmer keinen Wirksamkeitsnachweis für eine Dosissteigerung aufzeigen konnte (Dold et al., 2017), existieren positive Studienergebnisse für TZAs und MAO-I (Adli et al., 2005) sowie Venlafaxin (Bauer et al., 2017). Darüber hinaus kann eine Hochdosisstherapie bei Patienten mit nachgewiesenen Polymorphismen im Cytochrom-P450-Enzymsystem (rapid bzw. ultra-rapid Metabolisierung) indiziert sein (Bartova et al., 2017).

6.5 Switching

Die Umstellung eines Antidepressivums auf ein anderes im Rahmen einer antidepressiven Monotherapie kann (derzeit) nicht als evidenzbasierte Therapieoption bei TRD angesehen werden. Laut aktueller internationaler Therapierichtlinien sollte Switching nur bei absoluter Non-Response bzw. bei Auftreten von nicht tolerablen Nebenwirkungen angewendet werden (DGPPN, BÄK et al., 2015).

Die Umstellung von einem SSRI auf ein anderes SSRI wird derzeit kontrovers beurteilt. Laut aktueller Untersuchungen kann die Unverträglichkeit oder das Nichtansprechen auf ein SSRI nicht als Prädiktor für ein schlechtes Ansprechen auf ein anderes SSRI gesehen werden, da die verschiedenen SSRIs eine unterschiedliche Pharmakodynamik und Pharmakokinetik aufweisen. Bei einer Umstellung von einem SSRI oder SNRI auf Tranylcypromin sollte auf die Wash-out-Periode geachtet werden (Dold and Kasper, 2017).

6.6. Weitere Add-on-Strategien bei TRD

Im Rahmen der konventionellen medikamentösen Behandlung der TRD wurden insgesamt mehrere Substanzen wie z.B. Lamotrigin, Schilddrüsenhormone, Buspiron oder Pindolol als Add-on zur laufenden antidepressiven Monotherapie untersucht, wobei die Evidenz bezüglich ihrer therapeutischen Wirksamkeit derzeit inkonklusiv ist (Dold and Kasper, 2017). Die meisten Daten existieren hierbei für die Augmentationstherapie mit Schilddrüsenhormonen, welche von den WFSBP-Guidelines als legitim erachtet wird, wenn die initiale antidepressive Monotherapie nicht den erwünschten therapeutischen Effekt erbringen konnte. Im Falle einer Augmentations-therapie mit Schilddrüsenhormonen empfehlen die WFSBP-Guidelines jedoch die Beachtung potenzieller unerwünschter Nebenwirkungen (Bauer et al., 2017).

6.7 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. Hierbei ist einerseits zu bedenken, dass eine nicht ausreichende Behandlung der komorbiden Angststörung ein bedeutsamer Prädiktor für Chronizität und Therapieresistenz ist (Silberman u. Weiss, 2016, Dold, Bartova et al., 2017). Andererseits wird diskutiert, ob ein prolongierter Einsatz von Benzodiazepinen selbst zur Therapieresistenz der Depression beitragen kann (Parker u. Graham, 2015). Daher muss die Indikation von Benzodiazepinen hinsichtlich möglicher Risiken (z.B. Sedierung, kognitive Beeinträchtigung, Abhängigkeit) geprüft werden. Eine Anwendung sollte nur kurzfristig, d.h. unter vier Wochen, erfolgen und keinesfalls als Dauermedikation dienen (Bauer et al., 2017). Die Verordnung von Benzodiazepinen sollte grundsätzlich nur im Rahmen einer regelmäßigen fachärztlich-psychiatrischen Betreuung erfolgen um ev. nicht indizierte Weiterverordnungen zu vermeiden.

6.8 Off-Label-Use von Ketamin

Als Zielpopulation gelten therapieresistente unipolare bzw. bipolare depressive Patienten, bei denen die Depression die primäre Erkrankung darstellt und bisher versuchte „Ultima Ratio“-Behandlungsoptionen entweder ausgeschöpft oder nicht verfügbar sind (Kraus et al., 2017). Die Wirksamkeit bei Depression als Begleiterkrankung von Persönlichkeitsstörungen, Belastungsstörungen oder schizoaffektiver Depression ist nicht ausreichend untersucht.

Der antidepressive und antisuizidale Wirkeffekt tritt vorwiegend bei subanästhetischen Dosen von 0,5–1mg/kg i.v. KG in Kurzinfusion (100ml NaCl, 0.9%) über 40–60 min ein (Dosierung bezieht sich auf das Razemat, bei Verabreichung von Esketamin ist diese geringer). Höhere Dosen haben sich nicht als effektiver erwiesen. Das Behandlungssetting sollte jedenfalls in einem stationär psychiatrischen Krankenhaus stattfinden, eine ambulante Therapie ist aufgrund potenzieller Vigilanzminderung nach Ketamingabe aktuell nicht empfehlenswert. Neben sorgfältiger psychiatrischer Untersuchung, internistischem Status, Routine-Labor, Harnlabor und EKG empfiehlt sich in der Vorbereitung die Vorlage von Depressionsskalen (HAMD oder MADRS bzw. Beck-Depressions-Inventar). Bei klinischem Ansprechen, d.h. $\geq 50\%$ Reduktion des Basiswerts einer Skala gemessen z.B. am Abend oder darauffolgenden Tag der Ketamingabe, kann eine Wiederholung zweiwöchentlich bis zur vollständigen Remission erwogen werden. Typischerweise hält die Ketaminwirkung nur wenige Tage bis maximal eine Woche an. Bei Nicht-Ansprechen kann eine Dosiserhöhung auf 1mg/kg KG erfolgen, jedenfalls sollten bei Nichtansprechen nicht mehr als drei bis fünf Therapieversuche durchgeführt werden. Bei der Verabreichung

ist auf angenehmes und ruhiges, womöglich ungestörtes Setting und ausreichende Vorbereitung durch die Ärztin bzw. den Arzt zu achten, sodass negatives Erleben der Patienten minimiert wird. Patienten beschreiben den psychoseartigen Zustand unter Ketamin als Entspannung, depressive Gedanken und Anspannung würden kurzfristig verschwinden.

Die Rechtslage verlangt, dass Patienten vor Gabe über die Off-Label-Behandlung aufgeklärt werden müssen. Absolute Kontraindikationen für eine Ketamintherapie sind unbehandelte Hypertonie, instabile koronare Herzerkrankung, erhöhter Hirndruck, Schwangerschaft/Stillen sowie schwere Leber- bzw. Nierenfunktionsstörungen. Sympathomimetika, CYP3A4-Inhibitoren sollten nicht gleichzeitig verabreicht werden, Benzodiazepine, Antipsychotika und L-Thyroxin sollten unmittelbar vor Gabe pausiert werden. Vor Infusionsbeginn sowie ca. 10- bis 15-minütig währenddessen sollten Vitalwerte (RR, sO₂, HF) dokumentiert werden, sodass bei einem Blutdruckanstieg über 200mmHg die Ketamininfusion rechtzeitig gestoppt werden kann. Signifikante Sauerstoffsättigungsabfälle sind nicht zu erwarten, da Ketamin kaum atemdepressiv wirkt. Als weitere Nebenwirkungen während Ketamingabe neben hypertoner Auslenkung sind Schwindel, Akkommodationsstörungen, Unruhe, Übelkeit, Kopfschmerz, phobische Reaktionen sowie Konzentrationsstörungen bekannt. Ketamin besitzt einen psychotomimetischen Effekt, sodass es zu kurzfristigen Illusionen, (Pseudo-)Halluzinationen, oneroidartigen Zuständen sowie anderen Symptomen der Ich-Auflösung kommen kann. Diese Nebenwirkungen sind meist völlig reversibel. Als Langzeitnebenwirkungen bei wiederholter Einnahme sind Zystitiden bekannt, sodass regelmäßige Harnbefunde bei wiederholter Gabe notwendig sind. Nachwirkungen wie erhöhte Ängstlichkeit, Konzentrationsstörungen und Müdigkeit können bei wiederholter Gabe während einer Ketaminserie auftreten. Fallberichte dokumentierten Fälle von Ketaminabhängigkeit. Unsorgfältige Indikationsstellung (z.B. Suchtanamnese) oder ungerechtfertigte prolongierte Verschreibung lassen hier auch auf iatrogene Effekte schließen.

7. Nicht pharmakologische, biologisch fundierte Therapieverfahren

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 (EKT)
- Transkranielle Magnetstimulation (TMS)
- Vagusnervstimulation
- Deep Brain Stimulation

7.1. Elektrokonvulsionstherapie

Zu den in Österreich am häufigsten angewendeten nicht pharmakologischen Therapien zur Behandlung der TRD zählt die Elektrokonvulsionstherapie (= Elektrokampftherapie, EKT). Diese Behandlungsform wird derzeit an psychiatrischen Abteilungen mehrerer österreichischer Universitätskliniken und Krankenhäuser angeboten, nämlich: Medizinische Universität Wien, Medizinische Universität Graz, Medizinische Universität Innsbruck, Kepler Universitätsklinikum Neuromed Campus Linz, Uniklinikum Salzburg, Landeskrankenhaus Rankweil, Landeskrankenhaus Steyr, Landeskrankenhaus Villach, Privatklinik Villach, Salzkammergut-Klinikum Vöcklabruck,

Antidepressiva*

Substanzgruppen	ASRI	SSRI				SNRI			GM
Wirkstoffe	Escitalopram	Citalopram	Fluoxetin	Paroxetin	Sertralin	Duloxetin	Milnacipran	Venlafaxin (ret.)	Tianeptin
Pharmakodynamik									
Serotonin (5-HT)	+++ ¹	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++ ⁴
Noradrenalin (NA)	0	0	0	0	0	+++	+++	+++	0
Monoaminoxidase (MAO)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anticholinerg (mACh)	0	0	0	+	0	0	0	0	0
Antihistaminerg (H ₁)	0	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	+	0
α ₁ -Blocker (α ₁)	0	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 ₁ δ-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)	extensiv metabolisiert, 2 Hauptmetaboliten
Halbwertszeit (h)	30	35	96	24	22-36	12	8-10	15	2,5-7,2
Bioverfügbarkeit (%)	80	80	85	65	88	50	85	45	99
Plasmaeiweißbindung (%)	80	80	75	95	98	96	13	27	95
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	3x12,5
Nebenwirkungen									
Anticholinerge Wirkung	0	0	0	+	0	0 ³	0 ³	0 ³	0
Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe	++	++	++	++	++	++	+	++	+
Sedierung	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Agitation, Schlafstörungen	+	+	++	+	++	+	+	+	0
Sexuelle Funktionsstörungen	+	+	++	++	+	0	0	+	0
Orthostatische Hypotonie	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gewichtszunahme	0	0	0	0/+	0	0	0	0	0
EKG-Veränderungen	0	+	0	0	0	0	0	+ ²	0
Thrombozytenaggregationshemmung	++	++	++	++	++	0	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_{2A}-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

NaSSA	SARI	NARI	NDRI	RIMA	Andere			Trizyklika
Mirtazapin	Trazodon (ret.)	Reboxetin	Bupropion	Moclobemid	Agomelatin	Quetiapin XR	Vortioxetin	z.B. Amitriptylin (ret.)
+++	+	+	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
-	-	-	-	-	+++	-	0	0
-	-	-	-	-	-	-	0	-
Desmethyl-Mirtazapin	Metachloro-phenyl-Piperazin	-	Hydroxybupropion, Threohydrobupropion, Erythrohydrobupropion	geringe Nachweisbarkeit pharm. aktiver Metaboliten	hydroxyliertes und demethyliertes Agomelatin (beide inaktiv)	Norquetiapin	-	Nortriptylin
20-40	9,1	13	Bupropion 20, Hydroxybupropion 20, Threohydrobupropion 37, Erythrohydrobupropion 33	2-4	1-2	7-12	66	25
50	100	60	-	50-80	<5	-	75	50
85	85-95	92-97	Bupropion 84, Hydroxybupropion 77, Threohydrobupropion 42	50	95	83	98-99	95
-	-	-	-	600	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	150-300 ⁷	-	-	-	-	-	-	-
-	150-300 ⁷	-	-	-	-	-	-	-
15-45	150-300 ⁸	8-12 aufgeteilt in 2 Einzelgaben	150-300	300-600 aufgeteilt in 2 Einzelgaben	25-50	150-300	5-20	20-150 ¹⁰
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 (5-15mg)	++
+	+	++	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
 SARI: Serotonin-Antagonist und 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

Tabelle 4

Empfohlene Behandlungsschritte in der medikamentösen Therapie der unipolaren Depression

1. Optimierung der aktuellen antidepressiven Behandlung und Ausschluss einer Pseudoresistenz	Ausreichende Behandlungsdauer Ausreichende Dosierung Bestimmung der medikamentösen Plasmaspiegeln und ev. des Metabolisierungsstatus im Blut Evaluierung von Therapieadhärenz Exploration hinsichtlich ev. Nebenwirkungen, Komorbiditäten und psychosozialen Belastungen
2. Augmentationstherapie (Verabreichung einer zusätzlichen Substanz zur laufenden antidepressiven Therapie)	Antipsychotika der zweiten Generation Lithium
3. Kombinationstherapie (gleichzeitige Verordnung von zwei oder mehreren Antidepressiva)	Vorzugsweise 2 Antidepressiva mit verschiedenen Wirkungsprofilen (z.B. Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer bzw. Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer in Kombination mit Mirtazapin bzw. Trazodon)
4. Dosisescalation (Hochdosistherapie)	Ausschließlich bei Patienten mit nachgewiesenen Polymorphismen im Cytochrom-P450-Enzymsystem (rapid bzw. ultra-rapid Metabolisierung) Am ehesten für Trizyklika, Monoamin-Oxidase-Hemmer und Venlafaxin vertretbar
5. Switching (Umstellung eines Antidepressivums auf ein anderes im Rahmen einer Monotherapie)	Ausschließlich bei Auftreten von nicht tolerablen Nebenwirkungen bzw. bei absoluter Non-Response

Quelle: adaptiert nach: Bartova L., Dold M., Weidenauer A., Kasper S., 2017, Die behandlungsresistente Depression, *Clinicum neuropsy* 3/17: 28–24

Landesklinikum Waidhofen/Thaya, Klinikum Wels-Grieskirchen. Unter strenger Indikationsstellung wird die EKT in der klinischen Praxis stationär bei schwergradiger affektiver oder schizophrener Störung etwa 1.500- bis 2.000-mal pro Jahr in Österreich durchgeführt, in der Regel mit dem Einverständnis der Patienten, manchmal mit Genehmigung des Unterbringungsgerichts. Die hauptsächlichen Indikationen sind die schwergradige unipolare oder auch bipolare Depression, die TRD und die lebensbedrohliche Katatonie bei Schizophrenie.

Im Rahmen der EKT wird bei Patienten unter intravenöser Kurz-narkose (im Allgemeinen mit Maskenbeatmung, aber ohne Intubation) und Muskelrelaxierung durch Anlegen eines Stromflusses (Kurzimpulse in Rechteckschwingung) am frontotemporalen Gehirnschädel (rechts unilateral oder bilateral) ein generalisierter epileptischer Krampfanfall von 20 bis 60 Sekunden Dauer ausgelöst. Die Ansprechraten sind hoch: Bei Patienten mit TRD zeigen sich Response-Raten mit deutlicher klinischer Besserung zwischen 40 und 70 Prozent, bei Patienten mit schwerer unipolarer Depression, die die Kriterien einer Therapieresistenz nicht erfüllen, liegen die Ansprechraten sogar deutlich höher (75 bis 95 Prozent). Bei manchen Patienten ist eine EKT-Erhaltungstherapie (langfristig eine EKT im Monat) notwendig, um die erzielte Remission zu konsolidieren.

In der wissenschaftlichen Literatur finden sich mehrere Hypothesen bezüglich der antidepressiven und antipsychotischen Wirkweise der EKT, bei denen unter anderem von einer Veränderung verschiedener Neurotransmittersysteme ausgegangen wird, welche den therapeutischen Effekt dieser Stimulationsmethode erklären könnte (Lanzenberger et al., 2013; Baldinger et al., 2014). 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 TRD ist jedoch nach wie vor nicht 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. Interessanterweise steigt die Krampfschwelle wäh-

rend dieser Behandlungsserie, sodass die Stimulusdosis zumeist sukzessive gesteigert werden muss (max. 1000 milliCoulomb, mC, sind zugelassen).

Die Risiken einer lege artis durchgeführten Elektrokonvulsionstherapie sind als relativ gering einzustufen und entsprechen im Allgemeinen den Risiken einer wiederholten Kurz-narkose. Das Mortalitätsrisiko liegt im Narkosevorgang bei ca. 1:30.000. Während der Durchführung der EKT im Behandlungsraum kann es zur Zahnschädigung durch den unvermeidlichen Stimulus-induzierten Kieferschluss, zu hypertensiver Blutdruckauslenkung und zu 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 anterograden mnestischen Störungen, die innerhalb von weniger als zwei Monaten nach Behandlungsende remittieren. Ein Switch in eine manische Episode während einer Elektrokrampfbehandlung wurde in weniger als 15 Prozent der Fälle beobachtet.

7.2. Transkranielle Magnetstimulation

Seit 1993 wird die Transkranielle Magnetstimulation (TMS), ausgehend von der Arbeitsgruppe von Kasper und Möller in Bonn (Kolbinger et al., 1995), in der Behandlung der Depression bei verschiedenen Schweregraden sowie bei TRD 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 repetitiv 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.

Während Responder- und Remissionsraten in älteren Studien noch zwischen 24 und 30 bzw. 14 und 20 Prozent lagen (z.B. O'Reardon et al., 2007), zeigen rezente Studien deutlich höhere Werte von 38

Tabelle 5

Therapieleitlinien und Empfehlungsgrade für TDM laut WFSBP und AGNP

Antidepressive Wirkstoffklasse	Wirksubstanz	Empfohlene Startdosis (in mg tgl.)	Empfohlene Zieldosis (in mg tgl.)	Empfehlungsgrade für Therapy Drug Monitoring (TDM)
Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs)	Citalopram	20	20–40	2
	Escitalopram	10	10–20	2
	Fluoxetin	20	20–60	2
	Fluvoxamin	50	100–200	2
	Paroxetin	20	20–60	3
	Sertralin	50	50–150	2
Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRIs)	Duloxetin	30–60	60–120	2
	Milnacipran	50–100	100–200	2
	Venlafaxin	37,5–75	75–375	2
Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahme-Hemmer (NDRIs)	Bupropion	150	150–450	3
Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva (NaSSAs)	Mirtazapin	15	15–45	2
	Mianserin	30	60–120	3
Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer und Rezeptorantagonist (SARI)	Trazodon	50–100	200–600	2
Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (NARI)	Reboxetin	4–8	8–12	3
Monoamin-Oxidase-Hemmer (MAO-I)	Moclobemid	150	300–600	3
	Tranlycypromin	10	20–60	4
Trizyklika (TZAs)	Amitriptylin	25–50	100–300	1
	Clomipramin	25–50	100–250	1
	Desipramin	25–50	100–300	2
	Imipramin	25–50	100–300	1
	Nortriptylin	25–50	75–200	1
	Trimipramin	25–50	100–300	2
Andere Antidepressiva	Agomelatin	25	25–50	4
	Tianeptin	12,5	25–37,5	–
	Vortioxetin	5–10	10–20	–

Legende (TDM): 1 dringend empfohlen; 2 empfohlen; 3 nützlich; 4 potenziell nützlich; – nicht untersucht

Quelle: Bauer et al., 2017, World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP); Hiemke, Baumann et al., 2011, Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP)

Adaptiert nach: Bartova et al., 2017; Dold und Kasper, 2017

bis 50 bzw. 32 bis 38 Prozent (Levkovitz et al.; 2015; Bakker et al., 2015). Dieser Anstieg ist auf eine Reihe von Optimierungen in den Behandlungsprotokollen zurückzuführen. Mittlerweile werden regelmäßig internationale Konsensus-Statements und Guidelines veröffentlicht (z.B. Lefaucheur et al., 2014; Rossini et al., 2015; Perera et al., 2016), die den rasant wachsenden Wissensstand der TMS-Behandlung widerspiegeln und darauf basierende Behandlungsrichtlinien empfehlen. Eine TMS-Behandlung wird heute bei erwachsenen PatientInnen mit moderater bis schwerer therapieresistenter Depression in einer akuten depressiven Episode empfohlen. Die Behandlung kann dabei mit oder ohne begleitende Pharmakotherapie erfolgen. Die Behandlung sollte in einem klinischen Setting von einem geschulten Team und unter Supervision eines Psychiaters erfolgen. Die aktuelle Erkenntnis ist, dass tendenziell höhere Stimulationsintensitäten (z.B. 120% der motorischen Ruheschwelle) sowie längere Behandlungen (über mindestens vier Wochen, bei einmaliger Behandlung pro Tag) die Erfolgsrate steigern lassen. Eine anschließende Erhaltungs-TMS kann ebenfalls

empfohlen werden, wenn in der akuten Behandlungsphase ein zufriedenstellender Behandlungserfolg zu verzeichnen ist. Schließlich kann bei Rückfällen von PatientInnen, die bereits auf eine TMS-Behandlung angesprochen haben, eine erneute Behandlung empfohlen werden.

Obwohl eine Vielzahl an Neuentwicklungen von Spulen, Stimulationsparametern und Behandlungsprotokollen vorliegen und vielversprechend erscheinen, wird als Standard-Behandlungsprotokoll nach wie vor die hochfrequente rTMS (repetitive TMS) über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (lokalisiert etwa mithilfe des 10–20 Systems der Elektrodenapplikation) über vier bis sechs Wochen empfohlen. Weitere Empfehlungen für die Routinebehandlung sind die objektive Dokumentation des klinischen Effekts mit geeigneten psychometrischen Skalen.

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.

Trotzdem ist es essenziell, dass das TMS-Behandlungsteam auf den unwahrscheinlichen Fall eines Anfalls vorbereitet ist und Verhaltensrichtlinien beim Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen festgelegt und allen Beteiligten bewusst sind.

Obwohl eine tägliche präfrontale rTMS einen mit der pharmakologischen Behandlung vergleichbaren Effekt aufweist, ist festzuhalten, dass laut aktueller Studienlage und klinischer Evidenz die Elektrokonvulsionstherapie der TMS in Bezug auf die Ansprechraten überlegen erscheint.

7.3. Vagusnervstimulation (VNS)

Bei der Depression überwiegt die Parasympatikusaktivität (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 2009 ist die Vagusnervstimulation – eine Stimulationsmethode aus der Epilepsie-therapie – in einigen Ländern auch zur Behandlung der komplexen (therapieresistenten) Depression zugelassen, auch durch die FDA in den USA. Bei dieser Behandlung wird der linke Vagusnerv mittels eines implantierten Neurostimulators elektrisch stimuliert. Als Erklärungsmodell der antidepressiven Wirkung finden sich vorrangig zwei Hypothesen. Neben dem möglichen Einfluss auf die Cortisolsekretion 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 Neuronen herbeiführt, welche zu einer Vermehrung des Serotonins im synaptischen Spalt führt und somit die Grundlage der antidepressiven Wirkung bilden könnte.

In Studien wurden Response-Raten – abhängig von der Behandlungsdauer – zwischen 30 Prozent (Rush et al., 2000 und 2005) und max. 50 Prozent (Bajbouj et al., 2010) aufgezeigt. Die Remissionsraten wurden in diesen Studien – bei einer Behandlungsdauer zwischen drei und 24 Monaten – mit Werten zwischen 17 und 39 Prozent angegeben, die Remissionsraten liegen niedriger (Sackeim et al., 2000).

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.

7.4. Deep Brain Stimulation

Die sogenannte Deep Brain Stimulation (DBS) oder auch tiefe Hirnstimulation (THS), welche bisher eine hauptsächlich erfolgreiche klinische Anwendung in der Behandlung von Parkinson-Patienten fand, wird seit einigen Jahren auch experimentell bei Pati-

enten mit TRD angewandt. Bisher wurden weltweit erst etwa 100 bis 200 TRD-Patienten dieser hochinvasiven antidepressiven Behandlungsmethode unterzogen. Im Rahmen der DBS werden dem Patienten in einem neurochirurgischen Eingriff bilateral Elektroden in die Zielregion des Gehirns implantiert. Diese liegt bei TRD im subgenualen Gyrus cinguli oder im Nucleus accumbens/ventralen Striatum/in der Capsula interna. Die Response-Rate liegt bei 40 bis 70 Prozent (Schlaepfer et al., 2010; Höflich et al., 2013). Die positiven Studien haben Beobachtungszeiträume über zwölf Monate und mehr.

Ein Neurostimulator, platziert in einer Hauttasche unterhalb des Schlüsselbeins, stimuliert über vier Stimulationskontakte die implantierten Elektroden kontinuierlich in der 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.

Bisher wurden mehrere Zielregionen – Gehirnareale, welche eine zentrale Bedeutung im affektive Reize verarbeitenden System innehaben – in Studien untersucht: Die Stimulation des ventralen Striatums (dort liegt der Nucleus accumbens zwischen Nucleus caudatus und Putamen) mittels DBS ergab eine Response-Rate von 53 Prozent und eine Remissionsrate von 40 Prozent bei Patienten mit TRD (Malone et al., 2009). Weiters konnte bei Stimulation des Nucleus accumbens eine Response-Rate von 50 Prozent erzielt werden (Bewernick et al., 2010). Eine DBS des subgenualen cingulären Kortex brachte eine Response-Rate von 64 Prozent sowie eine Remissionsrate von 43 Prozent (Kennedy et al., 2011). Neben den hier erwähnten Studien finden sich auch Fall-darstellungen über Patienten, welche mittels DBS in anderen Gehirnregionen stimuliert wurden und ebenso ein deutliches Ansprechen und somit eine Reduktion der depressiven Symptomatik zeigten. Vielversprechend ist DBS in der lateralen Habenula (Sartorius et al., 2010).

Trotz der deutlichen Ansprechraten sollten die Nebenwirkungen sowie der experimentelle Charakter dieses invasiven Verfahrens nicht unbeachtet bleiben. Tatsächlich hat sich die DBS in den vergangenen fünf Jahren trotz der vielversprechenden Studienergebnisse nicht in der klinischen Routine etabliert. Bei der Implantation der Elektroden können sogenannte implantationsassoziierte Nebenwirkungen wie Blutungen (0,2 bis 5 Prozent) und Infektionen durch das Fremdmaterial (2 bis 25 Prozent) auftreten. Diese zu erwartende Komplikationsrate lässt sich für die psychiatrischen Patienten aufgrund der reichlichen Erfahrungen in der Neurologie (M. Parkinson) sicher abschätzen.

Durch die kontinuierliche Stimulation (die prinzipiell moduliert oder ausgeschaltet werden kann) kann es zu Parästhesien, Muskelkontraktionen, Dysarthrie, Diplopie und autonomen Dysfunktionen kommen. An psychiatrischen Nebenwirkungen wurden Agitation, Angst und Hypomanie beobachtet.

Es sei erwähnt, dass DBS auch in zwei anderen psychiatrischen Indikationen eine vielversprechende experimentelle Indikation hat. Bei Psychopharmaka-resistenten Zwangsstörungen liegt das Zielgebiet auch im ventralen Striatum und die Response-Raten liegen noch höher als bei TRD. Bei schweren motorischen Tic-Störungen (Tourette Syndrom) liegen vor allem Publikationen zur Stimulation thalamischer Kerngebiete mit gutem Ausgang vor (Höflich et al., 2013).

8. Psychotherapie bei therapieresistenter Depression

Bezüglich der Wirksamkeit von Psychotherapie in der Behandlung der Depression liegen zahlreiche empirische Belege vor. Es gibt differenzierte evidenzbasierte Behandlungsempfehlungen für psychotherapeutische Behandlungsmaßnahmen. Die Wirksamkeit bei nicht therapieresistenten und nicht chronischen Depressionen ist in kontrollierten Studien vor allem für die kognitive Verhaltenstherapie (KVT) und die interpersonelle Psychotherapie (IPT) nachgewiesen.

Bei schwerer Depression wird nach den S3-Versorgungsleitlinien für „unipolare Depression“ (Evidenzbasierte Psychotherapie der Depression) eine Kombinationsbehandlung von Antidepressiva und Psychotherapie empfohlen (Klesse et al., 2010, S3-Leitlinie/Unipolare Depression 2015).

In eine systematische Übersichtsarbeit von Trivedi et al., 2011 wurden sieben Studien inkludiert, in denen Psychotherapie (hauptsächlich KVT) als Ergänzung zur medikamentösen Behandlung bei behandlungsresistenter Depression untersucht wurde. Es zeigte sich, dass Psychotherapie zusätzlich zur medikamentösen Behandlung hilfreich sein kann.

Die Methode der kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) wurde für Patienten mit chronischer bzw. therapieresistenter Depression inhaltlich modifiziert und beinhaltet Psychoedukation, den Aufbau positiver Aktivitäten, Veränderung von Kognitionen, Verbesserung sozialer Fertigkeiten sowie eine Rückfallprävention (Hautzinger et al., 2013). In einer randomisierten Studie von Hollon et al. (2014) wurde eine Kombinationsbehandlung von antidepressiver Therapie und KVT mit antidepressiver Therapie alleine verglichen. Im Hinblick auf die Recovery-Rate war die kombinierte Behandlung aus kognitiver Therapie und Pharmakotherapie effektiver als eine alleinige Pharmakotherapie, jedoch nur für Patienten mit schwerer depressiver Symptomatik (Hollon et al., 2014) und ohne Chronizität. Inzwischen existieren erste Ansätze zur stärkeren Spezifizierung von KVT-Konzepten für Patienten mit chronischer bzw. therapieresistenter Depression (Nakagawa et al., 2017).

Eine Studie zur Behandlung von langanhaltenden und therapieresistenten Depressionen unterstützt die Befunde zur langfristigen Wirksamkeit von psychoanalytischer Langzeitbehandlung (Fonagy et al., 2015).

Derzeit kommen bei komplexer (therapieresistenter) Depression vor allem Verfahren zum Einsatz, die sowohl störungsspezifisch als auch integrativ sind. Zu diesen Verfahren gehören zum Beispiel:

- Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP)
- Achtsamkeitsbasierte kognitive Verhaltenstherapie (MBCT)

Das „Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy“ (CBASP) ist das derzeit einzige Psychotherapieverfahren, das spezifisch zur Behandlung chronischer depressiver Episoden entwickelt wurde und kognitiv-verhaltenstherapeutische, interpersonelle und psychodynamische Elemente enthält. Bereits in der Studie von Keller et al., (2000) zu CBASP profitierten die Patienten am besten von der Kombinationsbehandlung. Die Kombination von CBASP mit Medikamenten war der Monotherapie mit einem Antidepressivum oder der Psychotherapie alleine überlegen. In der Arbeit von Wiersma et al. (2014) zeigt sich zudem, dass CBASP besonders im langfristigen Verlauf wirksamer ist als eine Behandlung mit KVT, IPT und TP (Tiefenpsychologie), jeweils in Kombination mit Antidepressiva. Insbesondere bei schwerer chronischer und

therapieresistenter Depression ist das stationäre CBASP-Programm eine wichtige neue Behandlungsoption. Erste Daten zur Wirksamkeit der stationären CBASP-Behandlung sind vielversprechend (Brakemeier et al., 2015).

Als eine weitere Ergänzung zur Pharmakotherapie bei therapieresistenter Depression kann auch die Achtsamkeitsbasierte kognitive Verhaltenstherapie (MBCT) angewandt werden. Dabei geht es um die kognitive Regulation der Emotionsverarbeitung. Intensivierung der selektiven Aufmerksamkeit und exekutiver Funktionen durch Meditation können zur Abnahme der Grübelneigung und dadurch zur Verbesserung der Depression beitragen (Barnhofer et al., 2009). Bei der therapieresistenten Depression konnte durch diese Methode ein besonders günstiger Effekt in der Rückfallprophylaxe gefunden werden (Eisendrath et al., 2016).

In den letzten Jahren kam vermehrt der sequenzielle Ansatz („sequential approach“, Dekker et al., 2013) bzw. das „Stepped care“-Modell (Van Straten et al., 2014) zur Anwendung. Es kommt dabei zu einem sequenziellen Einsatz verschiedener therapeutischer Strategien bzw. Settings in Abhängigkeit von der Symptomatik. Der sequenzielle Ansatz basiert auf der Annahme, dass Pharmakotherapie oder Psychotherapie bei schwer und chronisch depressiv Erkrankten nicht zur Remission der Symptome führen können. Es werden dabei spezifische Therapiestrategien und Settings mit unterschiedlicher Intensität nach genauer Analyse der Symptomatik und der Krankheitsphase ausgewählt (Dekker et al., 2013). Es gibt erste Hinweise für eine erfolgreiche sequenzielle Behandlung mit EKT und CBASP bei Patienten mit einer chronischen Depression (Köhler et al., 2015). Bisherige Untersuchungen legen nahe, dass „Stepped care“-Modelle die Behandlung der Depression optimieren können (Köhler et al., 2016). Weitere Forschung, insbesondere zu Kosten-Nutzen-Aspekten, ist noch notwendig (Van Straten et al., 2014).

Die gegenwärtige Datenlage macht deutlich, dass ein Bedarf an randomisiert-kontrollierten Studien zur Effektivität psychotherapeutischer Verfahren für Patienten mit behandlungsresistenter Depression vorliegt. Bei therapieresistenten Verläufen können als Ergänzung zur Pharmakotherapie auch psychotherapeutische Behandlungsformen mit deutlich erweiterten Behandlungskonzepten erforderlich sein, deren Effektivitätsprüfung bisher noch ausständig ist (Köhler et al., 2016).

9. 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 6).

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., 2009).

Tabelle 6

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	2016	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	2017	Psychiater, Ärzte für Allgemeinmedizin	Depression Dysthymie

- *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

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

1. **Arztfaktoren:**

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

2. **Patientenfaktoren:**

- Unterschätzung der biologischen Komplexität der Erkrankung
- Komorbiditäten (sowohl psychiatrisch als auch somatisch)
- Persönlichkeitsstörung

3. **Soziale und Interaktionsfaktoren:**

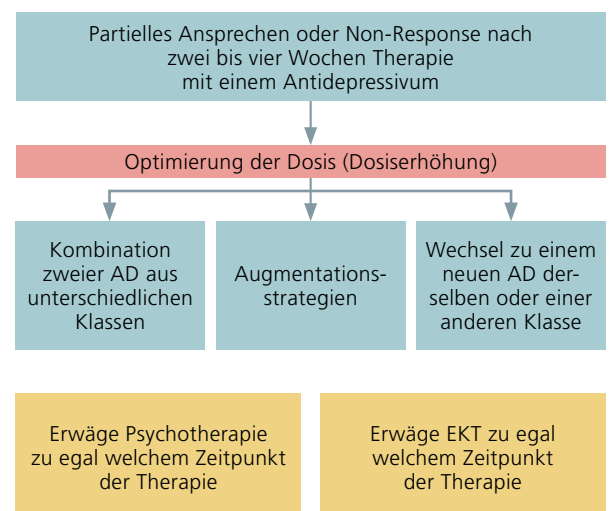
- Stressoren für den Patienten
- Interaktion mit dem Patienten
- Adhärenz

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 2017 den in Abbildung 2 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.

10. TRD bei älteren Patienten

Die Wirkbeurteilung bei älteren Patienten darf erst nach sechs Wochen erfolgen. Der Grundsatz „one must be patient with patient“ ist aus klinischer Sicht unbedingt zu beachten. Vor allem bei Alterspatienten wird die wahllose und inadäquat dosierte, unkontrollierte Aneinanderreihung von Antidepressiva für die TRD verantwortlich gemacht. Systematische Übersichtsarbeiten (Adlim et al., 2005) zeigen, dass eine Hochdosis-Therapie nur für einen Teil der Antidepressiva zutrifft, gerade bei den SSRIs jedoch keine zusätzliche Wirkung zu erwarten ist und nur wertvolle Zeit mit der Aufdosierung verloren wird (Bschor et al., 2014). SNRIs, MAO-Hemmer und TZA sind in hoch therapeutischen Dosierungen jedoch wirksam.

Abbildung 2
Therapie-Algorithmus bei Depression:
WFSBP-Guidelines

Quelle: Bauer et al., 2017

Tabelle 7

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 Hochdosisstherapie	C
Östrogen (F) – Testosteron (M)	C
Dopaminagonisten (Pramipexol)	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

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 Gesamtansprechrate auf eine medikamentöse Therapie betrug 52 Prozent. Die wirksamste Augmentationstherapie war Lithium mit einer Response-Rate 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 bei zuvor therapieresistenten 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 8).

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 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. (Tabelle 8 auf Seite 20)

11. Behandlungsresistente Depression im Kindes- und Jugendalter

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 (KVT) 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 40–60% der Kinder und Jugendlichen zeigen ein ausreichendes Ansprechen auf eine Behandlung mit einem SSRI. In der größten pharma-

Tabelle 8

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	0,5	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	0,5	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

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

industriunabhängigen Studie zur Therapieresistenz (TORDIA Studie N=334 Patienten) konnten folgende Erkenntnisse gewonnen werden (Therapieoptionen waren Switch auf andere SSRI, Fluoxetin, Escitalopram oder Venlafaxin mit oder ohne Kognitiver Verhaltenstherapie):

Schon nach sechs Wochen zeigte sich, ob ein Patient auf den Therapiewechsel reagierte, sodass die derzeit empfohlene Wartezeit von zwölf Wochen vor neuerlicher Therapieanpassung kritisch betrachtet werden muss. Jeweils 50% reagierten auf einen Switch auf SSRI oder andere Klasse (Venlafaxin), das jedoch durch ausgeprägtere Nebenwirkungen auffiel und nun nicht mehr empfohlen wird.

Positive Prädiktoren für Remission bei Therapieresistenz waren Patienten mit leichter Depression, weniger Hoffnungslosigkeit und Angststörung am Beginn der Studie, weniger Familienkonflikt und das Fehlen von Alkohol- und Drogenabusus im Verlauf der Behandlung.

Die kombinierte Behandlung von SSRI und Kognitiver Verhaltenstherapie brachte eine erhöhte Ansprechrate im Vergleich zur Medikationsmonotherapie, weniger Tage mit Depression, aber höhere Kosten. Das Ansprechen von Fluoxetin und Citalopram ist mit einem höheren Plasmaspiegel korreliert.

Zu den bei Erwachsenen verwendeten Augmentationsstrategien sowie Kombination von AD aus zwei Klassen gibt es noch keine Daten für Kinder und Jugendliche.

Zukünftig könnten Lichttherapie, Add-on-Strategien und verbesserte Psychotherieverfahren, die für Kinder weiterentwickelt werden sollten, wie z.B. 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.

12. 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 Medikamente 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):

- Bartova L, Dold M, Weidenauer A, Kasper S (2017) Die behandlungsresistente Depression. *CliniCum neuropsychy* 3: 28–34.
- Bauer M, Severus E, Möller HJ, Young A & WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders (Adli M, Akkaya C, Anderson I, Ayuso-Gutierrez J, Baldwin D, Bech P, Berk M, Bitter I, Bschor T, Cetkovich-Bakmas M, Cipriani A, Demyttenaere K, Dinan T, Fagiolini A, Geddes J, Grunze H, Hasler G, Höschl C, Holsboer-Trachsler E, Ising M, Kasper S, Kennedy S, Kessing LV, Kulhara P, Lam R, Licht R, Liu CY, Mitchell P, Möller HJ, Nolen WA, Paik P, Papakostas P, Park YC, Rush AJ, Rybakowski JK, Serretti A, Souery D, Thase M, Unützer J, Vieta E, Whybrow PC, Yamada K, Yaziki A) (2017) Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders in primary care: Summary of WFSBP guidelines. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, epub ahead of print 3 April 2017, DOI: 10.1080/13651501.2017.1306082.
- DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BpTK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs & DGRW (2015) S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung.
- Dold M, Kasper S (2017) Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 21: 13–23.
- Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, Eckermann G, Egberts K, Gerlach M, Greiner C, Gründer G, Haen E, Havemann-Reinecke U, Hefner G, Helmer R, Janssen G, Jaquenoud E, Laux G, Messer T, Mössner R, Müller M, Paulzen M, Pfuhlmann B22, Riederer P6, Saria A23, Schoppek B24, Schoretsanitis G25, Schwarz M26, Gracia MS, Stegmann B, Steimer W, Stingl JC, Uhr M, Ulrich S, Unterecker S, Waschgler R, Zernig G, Zurek G, Baumann P (2017) Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*, epub ahead of print 14 Sep 2017, DOI: 10.1055/s-0043-116492
- Holsboer-Trachsler, E., Haettenschwiler, J., Beck, J., Brand, S., Hemmeter, U., Keck, M., Rennhard, S., Hatzinger, M., Merlo, M., Bondolfi, G., Preisig, M., Gehret, A., Bielinski, D. & Seifritz, E. (2016) Die Akutbehandlung depressiver Episoden. *Swiss Medical Forum – Schweizerisches Medizin-Forum*, 16, 716–724.
- Kasper S, Montgomery S. 2013. *Treatment-resistant depression*. Chichester: Wiley-Blackwell.
- Kolbinger HM, Höflich G, Hufnagel A, Möller HJ, Kasper S (1995) Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in the Treatment of Major Depression – a Pilot Study. *Human Psychopharmacology* 10: 305–310
- Kraus C, Rabl U, Vanicek T, Carlberg L, Weidenauer A, Spies M, Bartova L, Gryglewski G, Papageorgiou K, Lanzenberger R, Willeit M, Winkler D, Rybakowski JK, Kasper S (2017) Administration of ketamine for unipolar and bipolar depression. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 21: 2–12
- Leucht, S., Hierl, S., Kissling, W., Dold, M. & Davis, J.M. (2012) Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: review of meta-analyses. *The British Journal of Psychiatry*, 200, 97–106.
- Schosser A, Serretti A, Souery D, Mendlewicz J, Montgomery S, Kasper S (2012) European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD) – where have we gone so far: review of clinical and genetic findings. *European Neuropsychopharmacology* 22 (7): 453–468.
- Souery D, Oswald P, Massat I, Bailer U, Bollen J, Demyttenaere K, Kasper S, Lecrubier Y, Montgomery S, Serretti A, Zohar J, Menlewicz J, 2007. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *J Clin Psychiatry* 68: 1062–1070.
- Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, Lecrubier Y, Montgomery S, Lipp O, Racagni G, Zohar J, Mendlewicz J, 1999. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol* 9: 83–91.
- Thase ME, Rush AJ. 1997. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry* 58 (Suppl 13): 23–9.

Weitere zitierte Literaturstellen finden Sie online unter:

<http://oegpb.at/forschung/state-of-the-art-konsensus/>

*Nebenstehend: Vorschlag für
eine Einverständniserklärung
zur Ketamintherapie
(nach Kraus et al., 2017)*

EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG FÜR DIE BEHANDLUNG VON DEPRESSION MIT KETAMIN

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie sind aufgrund einer Depression in stationärer Behandlung. Diese Erkrankung ist in den meisten Fällen gut therapierbar, jedoch gibt es einen gewissen Anteil an depressiven PatientInnen, der nicht ausreichend auf Standardtherapien anspricht. Dieses Nichtansprechen erfordert daher eine Änderung der Behandlungsstrategien.

Die antidepressive Wirksamkeit von Ketamin wurde in einer Vielzahl von klinischen Studien gezeigt. Die Substanz ist seit 40 Jahren für den Bereich der Anästhesie zugelassen, wo sie in der Notfallmedizin oder bei Kindern in höheren Dosen verabreicht wird.

Die antidepressive Wirkung von Ketamin setzt nach einer intravenösen Einzelgabe innerhalb von einigen Minuten ein. Diese Wirkung hält gewöhnlich für mehrere Tage an, jedoch können bei PatientInnen Rückfälle auftreten, so dass wiederholte Einzelgaben verabreicht werden können, bis es zu einer deutlichen Verbesserung kommt. Zum Beispiel kann Ketamin jeden Montag, Mittwoch und Freitag über einen Zeitraum von zwei Wochen verabreicht werden. Die Einwilligungserklärung wird nur vor der ersten Behandlung vorgelegt und kann selbstverständlich jederzeit zurückgezogen werden. Falls mehrere Ketamingaben keinen Erfolg zeigen sollten, wird die Behandlung nach der Einschätzung der behandelnden ÄrztInnen beendet.

Die aktuelle Forschung zeigt, dass die antidepressive Wirkung von Ketamin auf dem Neurotransmitter Glutamat basiert und Veränderungen in den Neurotransmitter-Systemen von Serotonin und Dopamin hervorruft. Diese Neurotransmitter sind nachweislich bei Depressionen verändert.

Während oder kurz nach einer Ketamininfusion können Schwindel, verschwommenes Sehen, Übelkeit, Kopfschmerzen, trockener Mund, Konzentrations- und Koordinationsprobleme, Schläfrigkeit oder auch Rastlosigkeit auftreten. Vereinzelt kann es auch zu einer durch Ketamin verursachten nicht-bakteriellen Blasenreizung kommen, die sich jedoch nach Absetzen von Ketamin zurückbildet. Gelegentlich kann ein Gefühl von Befremdung oder erhöhter Angst, Herzrasen, Zittern, erhöhtes Schwitzen oder Erschöpfung auftreten. In seltenen Fällen wurden Hautausschläge oder allergische Reaktionen beobachtet.

Weiters können lokale Hautreizungen oder Blutergüsse an der Einstichstelle auftreten. Aufgrund von möglichen Blutdruck- und Herzfrequenz-Anstiegen (oder auch Schwankungen) sowie seltenen Abfällen der Sauerstoffsättigung erfolgt eine apparative und personelle Überwachung als Sicherheitsmaßnahme. Am Tag der Ketamingabe dürfen PatientInnen kein Auto fahren oder schwere Maschinen bedienen. Alle diese möglichen Nebenwirkungen klingen gewöhnlich nach Absetzen von Ketamin ab und bedürfen keiner weiteren Maßnahmen. Obwohl Ketamin als Freizeitdroge verwendet wird, ist die Wahrscheinlichkeit einer Abhängigkeit bei PatientInnen, die Ketamin erhalten, gering. In einzelnen Studien wurde berichtet, dass unkontrollierte Langzeitanwendungen von Ketamin Nervenschäden verursachen können.

Nach Abwägung dieser Vor- und Nachteile können Ihre behandelnden ÄrztInnen die Behandlung mit Ketamin empfehlen. Ketamin ist zurzeit als Antidepressivum von den Bundesagenturen nicht zugelassen. Die Anwendung erfolgt daher außerhalb des von den Behörden zugelassenen Gebrauchs.

Die Ketamindosis, die Sie erhalten werden, richtet sich nach Ihrem Körpergewicht und beträgt ca. 0,2 bis 0,5 mg/kg (Dosierung bezieht sich auf das Razemat, bei Verabreichung von Esketamin ist diese geringer). Dies entspricht bei Erwachsenen einer Dosierung von 25 bis 50 mg, die in einer physiologischen Salzlösung verdünnt wird. Die Infusion wird über einen Zeitraum von 40 Minuten intravenös verabreicht. Während dieser Zeit werden Herzfrequenz, Blutdruck und Sauerstoffsättigung gemessen.

Einwilligungserklärung

Ich wurde über den Gebrauch von Ketamin als Heilversuch mit zulassungsüberschreitender Anwendung von Dr. informiert. Ich wurde von der behandelnden Ärztin/dem behandelnden Arzt sowohl über Ziele, Dauer und Behandlungsablauf als auch über den Nutzen und die Risiken einer intravenösen Ketaminbehandlung informiert.

Ich willige hiermit zu einem Heilversuch mit zulassungsüberschreitender Anwendung ein. Ich wurde ausführlich über die Wirkungen und Nebenwirkungen und die Art der Anwendung informiert. Alle meine Fragen betreffend der Ketaminbehandlung wurden beantwortet. Unklarheiten wurden geklärt und ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

(Ort)

(Datum, Unterschrift und Name Patientin/Patient)

(Ort)

(Datum, Unterschrift und Name Ärztin/Arzt)

Mit freundlicher Unterstützung von:



Impressum

Verleger: Medizin Medien Austria GmbH DVR Nr.: 4007613 **Verlags- und Redaktionsadresse:** Grünbergstraße 15, 1120 Wien, Tel.: 01/546 00-0, Fax: DW 50-550, E-Mail: office@medizin-medien.at
Unternehmensgegenstand: Herausgabe, Verlag, Druck und Vertrieb von Zeitungen und Zeitschriften sowie sonstigen periodischen Druckschriften **Blattlinie:** Fortbildungs- und Informationsmedium für alle niedergelassenen Allgemeinmediziner, Fachärzte für Psychiatrie, Neurologie sowie Krankenhauspsychologen und Mitglieder der ÖGPB. **Geschäftsführung:** Thomas Zembacher **Beteiligung:** Alleinige Gesellschafterin der Medizin Medien Austria GmbH ist die Süddeutscher Verlag Hüthig GmbH. Gesellschafter der Süddeutscher Verlag Hüthig GmbH sind die Süddeutscher Verlag GmbH mit 91,98%, Herr Holger Hüthig mit 7,02%, Frau Ruth Hüthig mit 0,45%, Frau Beatrice Hüthig mit 0,28% und Herr Sebastian Hüthig mit 0,28%. **Für den Inhalt verantwortlich:** O.Univ.-Prof. Dr.h.c.mult. Dr. Siegfried Kasper, Prof. Priv.-Doz. Dr. Michael Bach (Vorsitz), Dr. Lucie Bartova, Dr. Markus Dold, Univ.-Prof. Dr. Richard Frey, Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring, Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann, Prim. Dr. Helmut Jelem, O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer, Dr. Alexander Kautzky, Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Claudia Klier, Dr. Anastasios Konstantinidis, MSc, Priv.-Doz. Mag. Dr. Georg Kranz, Dr. Christoph Kraus, Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Rupert Lanzemberger, Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner, Prim. Mag. Dr. Herwig Oberlerchner, MAS, Univ.-Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder, Chefarzt Dr. Georg Psota, Prim. Dr. Christa Rados, Prof. Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer, Ao. Univ.-Prof. Dr. Gabriele Maria Sachs, Prim. Priv.-Doz. Dr. Alexandra Schosser, Leo Silberbauer, CM, Dr. Marie Spies, Prim. Dr. Elmar Windhager, Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Dietmar Winkler, Prim. Dr. Margit Wrobel **Projektverantwortung:** Martina Tschapka **Titelbild:** Martina Tschapka **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Art Direction:** Karl J. Kuba **Druck:** Friedrich VDV, 4020 Linz **Auflage:** 8.000. 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 Actavis, Angelini, Glaxo SmithKline, Janssen-Cilag, Lundbeck und TEVA/ratiopharm

Die unterstützenden Firmen hatten keinen Einfluss auf den Inhalt dieses Konsensus-Statements.

