

Therapieresistente Depression:

Was ist zu tun, wenn scheinbar nichts mehr hilft?

Bis zu ein Drittel der depressiven Störungen nimmt einen ungünstigen und langwierigen Verlauf, der klinisch mit den verwandten Begriffen der therapieresistenten beziehungsweise chronischen Depression bezeichnet wird. Aufgrund der Schwere, der Häufigkeit und der sozialen Folgen bedeutet sie eine grosse Herausforderung nicht nur für die Betroffenen, sondern auch für das Gesundheitswesen und die Gesellschaft.

Steffen Straub



Nach epidemiologischen Schätzungen werden Depressionen bis zum Jahr 2020 bei den Leben beeinträchtigenden oder verkürzenden Volkskrankheiten hinter der koronaren Herzkrankheit weltweit an zweiter Stelle stehen (1). Trotz der grossen Verbesserungen der Behandlungsmöglichkeiten sowie der Versorgungssituation verläuft weiterhin bis zu etwa ein Drittel der unipolaren depressiven Störungen ohne ausreichendes Ansprechen (Response) beziehungsweise ohne vollständige Symptomfreiheit (Remission). Es verbleiben erhebliche Restsymptome mit einem erniedrigten Funktionsniveau und einer schlechteren Prognose. Dieses klinische Phänomen wird üblicherweise mit der Diagnose der therapieresistenten Depression (TRD) belegt, von der es bisher keine international unumstritten akzeptierte Definition gibt.

Im klinischen Alltag wird Therapieresistenz am häufigsten wie folgt definiert:

- keine Besserung der Depression nach mindestens zwei adäquaten Behandlungen mit zwei verschiedenen Antidepressiva aus verschiedenen Substanzklassen.

Unterschieden werden Remission (vollständige Abwesenheit von Symptomen), Response ($\geq 50\%$ -ige Reduktion der Symptomschwere), partielle Response (25- bis 49%-ige Besserung) und Non-Response ($\leq 24\%$ -ige Besserung).

Von der TRD abzugrenzen ist die chronische Depression mit einer fortbestehenden depressiven Symptomatik über mindestens zwei Jahre und folgenden Formen:

- Dysthymie: milde bis mittelgradige depressive Symptome, Beginn meist in der Adoleszenz
- Double Depression: Dysthymie und zusätzlich aufgelagerte Major Depression
- chronische mittel-/schwergradige depressive Störung
- rezidivierende depressive Störung mit einzelnen depressiven Episoden ohne vollständige Remissionen im Intervall und erheblicher Restsymptomatik (Zeitraumen jeweils mindestens 2 Jahre) (3).

Diagnostik

Zur Eingangsdiagnostik wie auch zur Verlaufsbeurteilung sind psychometrische Untersuchungsinstrumente empfehlenswert (z.B. Hamilton-Depressionsskala [HAMD], Montgomery-Asperg-Depressionsskala [MADRS], Beck-Depressionsinventar [BDI]). Die Diagnostik muss die Möglichkeit einer Pseudothepieresistenz beachten. Diese bezieht sich zum einen auf die bisher durchgeführte Pharmakotherapie mit der Möglichkeit einer unzureichenden Dauer, Dosis oder Plasmakonzentration der medikamentösen Behandlung, zum anderen ist ein besonderes Augenmerk auf die Validierung der gestellten Diagnose einer depressiven Störung zu legen. Ferner sind auch komorbide psychische und/oder somatische Störungen ein grosser Risikofaktor für die Chronifizierung von Depressionen (Kasten 1).

Auch die Möglichkeit einer Fehldiagnose (z.B. bipolare affektive Störung statt unipolare Depression) ist zu prüfen. Mögliche somatische Erkrankungen als Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf einer Depression sind insbesondere kardio-/zerebrovaskuläre Leiden, bösartige Neubildungen sowie chronische, invalidisierende Schmerzsyndrome. Lebensstilfaktoren wie mangelnde sportliche Betätigung oder körperliche Inaktivität

Kasten 1:

Häufige komorbide psychische Achse-I-Störungen:

- Angst-, Zwangs- oder posttraumatische Belastungsstörung
- Substanzmissbrauch oder -abhängigkeit
- Essstörung
- somatoforme Störung

Häufige komorbide psychische Achse-II-Störungen:

- Persönlichkeitsstörungen, insbesondere vom Cluster-B- (histrionisch, emotional instabil, narzisstisch) oder Cluster-C-Typ (selbstunsicher, dependent, zwanghaft)

Kasten 2:**Empfohlene erste Massnahmen bei Ausbleiben eines therapeutischen Ansprechens nach 3 bis 4 Wochen pharmakotherapeutischer Behandlung:**

- Serumspiegel-Bestimmung des Therapeutikums
- mögliche Dosiserhöhung (unter Berücksichtigung von Verträglichkeit und der von den Herstellern empfohlenen zugelassenen Maximaldosen)
- Überprüfung der Mitarbeit des Patienten, ob er die Medikamente zuverlässig einnimmt (Adhärenz) (2, 4, 5).

vität sind als Risikofaktoren für eine mögliche Aufrechterhaltung einer psychischen Störung zu beachten, ebenso wie Interaktionen von somatischen Medikamenten mit potenziell depressogenen Nebenwirkungen (u.a. Glukokortikoide, Zytostatika, Digitalis, Beta-blocker, Methyl-Dopa).

Pharmakotherapie bei Therapieresistenz

Die im Folgenden gegebenen Therapieempfehlungen orientieren sich an internationalen Leitlinien, insbesondere an der Nationalen Versorgungsleitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) sowie der in Zusammenarbeit mit der Schweizerischen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie (SGPP) veröffentlichten Behandlungsempfehlung (4, 5).

Vor Beginn einer antidepressiven Pharmakotherapie ist grosse Aufmerksamkeit auf eine auf den Patienten eingehende, auf die individuelle Situation des Patienten abgestimmte und ihn einbeziehende Psychoedukation zu richten. Mögliche Schwierigkeiten einer antidepressiven Pharmakotherapie bezüglich verzögerter oder auch ungenügender Wirkung und unerwünschter Arzneimittelwirkungen sollten angemessen berücksichtigt und ernst genommen werden (Kasten 2).

Kasten 3:**Besonderheiten bei älteren Patienten:**

- keine nachgewiesenen Wirksamkeitsunterschiede zwischen den bekannten Antidepressivagruppen
- Auswahl der Substanz orientiert sich vorwiegend am Neben- und Wechselwirkungspotenzial; das Risiko für Nebenwirkungen erhöht sich durch Polypharmazie
- erniedrigte Dosis insbesondere zu Behandlungsbeginn, Zieldosis bis zu 50% unter der Dosisempfehlung für < 65-Jährige
- Substanzen ohne oder mit möglichst geringen anticholinergen Nebenwirkungen sind aufgrund der möglichen Verstärkung kognitiver Beeinträchtigungen zu bevorzugen.

Bezüglich der Dosissteigerung des Pharmakons ist zu beachten, dass gemäss Studienlage eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehungen nur für trizyklische Antidepressiva, Venlafaxin sowie den in der Schweiz nicht zugelassenen irreversiblen MAO-Hemmer (Monoaminoxidasehemmer) Tranylcypromin dokumentiert sind und nicht für SSRI (Serotonin-Wiederaufnahmehemmer). Empfohlene Massnahmen bei weiterem Ausbleiben eines therapeutischen Ansprechens:

- Augmentationsbehandlung: 1. Wahl: Lithium
- Spiegelkontrollen: zu Beginn wöchentlich
- Therapieevaluation: nach Medikation über zwei bis vier Wochen.

Spricht der Patient nicht auf Lithium an, sollte es wieder abgesetzt werden, im anderen Fall soll die Therapie für mindestens sechs Monate fortgesetzt werden.

Andere pharmakologische Optionen

Der Wechsel des Antidepressivums bei mangelndem therapeutischem Ansprechen bedeutet grundsätzlich nicht die Behandlungsalternative erster Wahl. Andere, klinisch weitverbreitete und auch zum Teil bewährte Augmentationsstrategien (u.a. mit Carbamazepin, Lamotrigin, Valproat, Psychostimulanzien, atypischen Antipsychotika, Schilddrüsenhormonen oder Dopaminagonisten) werden von den internationalen Leitlinien zum Routineinsatz bei therapieresistenter Depression nicht empfohlen. Für diese therapeutischen Alternativen gibt es neben der klinischen Beobachtung vereinzelt klinische Studien, die jedoch nicht den aktuell als Goldstandard geltenden Evidenzgrad von randomisierten, kontrollierten Studien erfüllen. Im Einzelfall sind entsprechende Therapieversuche mögliche Optionen, insbesondere bei Therapieversagen, Kontraindikationen und/oder unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen bei einer Augmentation mit Lithium. In der klinischen Praxis wird denn auch nicht selten ein atypisches Antipsychotikum (z.B. Seroquel®, Zyprexa®) zur Augmentation verwendet.

Zur Kombination zweier antidepressiver Substanzklassen ist in randomisierten Studien allein für den Einsatz von Mianserin oder Mirtazapin mit einem SSRI einerseits oder trizyklischen Antidepressivum andererseits eine erhöhte Wirksamkeit gegenüber einer Monotherapie mit nur einem der Wirkstoffe nachgewiesen worden.

Bei einem Wechsel der Antidepressiva wird wegen möglichen Wechselwirkungen eine schrittweise Aufdosierung des neuen beziehungsweise ein ausschleichendes Absetzen des vormaligen Antidepressivums empfohlen (Kasten 3).

Alternative somatische Therapieverfahren

Mit Remissionsraten von 60 bis 80 Prozent besteht für die *Elektrokrampftherapie (EKT)* gemäss Studien eine hohe Wirksamkeit. Insbesondere dann, wenn frühere Krankheitsepisoden auf EKT positiv reagierten oder eine psychotische Symptomatik begleitend auftritt, kann sie, gemäss den Leitlinien bei schweren, therapieresistenten Depressionen, als Alternative empfohlen werden (Weiteres zur EKT, siehe Artikel Dr. Martin Hansen, S. 9).

Eine *Wachtherapie* kann begleitend zu einer bestehenden antidepressiven Pharmakotherapie durchgeführt werden. Da die meisten Patienten nach einer Nacht normalen Schlafs einen erneuten Rückfall in die depressive Symptomatik erfahren, empfiehlt sich die Durchführung einer wiederholten Wachtherapie und/oder die Kombination aus antidepressiver Pharmako- und Wachtherapie zur Stabilisierung.

Die *Lichttherapie* ist die Behandlung der ersten Wahl bei der saisonal depressiven Störung, bei der die depressive Symptomatik typischerweise rezidivierend in den

Wintermonaten auftritt. Die Lichttherapie kann auch adjuvant zu einer bestehenden Pharmakotherapie mit SSRI durchgeführt werden. Ihre Wirksamkeit ist bei der nicht saisonal verlaufenden Depression nicht belegt, bei entsprechendem Interesse von Patienten hierfür bestehen aber keine Kontraindikationen.

Körperliches Training beziehungsweise Sport hat auch in Studien eine positive Wirkung auf die Stimmung gezeigt und kann zur Augmentation eingesetzt werden, ohne aber *an Stelle* einer antidepressiven Pharmakotherapie treten zu können.

Behandlungsmonitoring und medizinische Versorgung

Insbesondere während der Akutbehandlung und/oder des Einsatzes eines neuen Therapieverfahrens empfiehlt sich eine wöchentliche ärztliche Beurteilung im Sinne eines Monitoring. Ist nach drei bis vier Wochen keine Besserung der Depressivität eingetreten, sollte das gewählte Vorgehen nicht unverändert fortgesetzt werden. Für die Überweisung oder die Zusammenarbeit mit Fachärzten für Psychiatrie und Psychotherapie sind gemäss den Leitlinien folgende Kriterien relevant:

- schwere Symptomatik
- Therapieresistenz
- schwierige psychiatrische Differenzialdiagnostik
- Komorbidität mit anderen psychischen oder körperlichen Erkrankungen
- Probleme bei der Pharmako- und/oder Psychotherapie
- akute Selbst- und/oder Fremdgefährdung
- psychotische Symptome
- Interaktionen bei pharmakologischer Kombinationstherapie.

Hier ist auch die Indikation zur psychiatrisch-psychotherapeutischen stationären Behandlung zu prüfen, insbesondere bei zunehmender depressiver Isolation mit der Gefahr der weiteren Chronifizierung.

Psychotherapie bei chronischer Depression

Gerade bei der therapieresistenten Depression ist eine Kombination der Pharmakotherapie mit einer psychotherapeutischen Behandlung sehr zu empfehlen (4, 5). Denn zur Vermeidung eines weiteren Rückzugs mit Verstärkung der Negativspirale im Rahmen der Chronifizierung ist die Förderung von Ressourcen besonders wichtig. Therapieresistente und chronisch depressive Menschen neigen dazu, bei anhaltendem Verlauf ihre Erkrankung zunehmend *als zu ihrer Persönlichkeit gehörend* zu erleben mit Verstärkung der Hoffnungslosigkeit im Hinblick auf eine mögliche Besserung (6).

Bezüglich der Psychotherapieverfahren sind die anerkannten Verfahren der kognitiven Verhaltenstherapie, der systemischen Therapie sowie psychoanalytisch orientierte Therapieverfahren empfehlenswert. Verschiedene spezifische Psychotherapieverfahren haben in den vergangenen Jahren besonders auf der Bedeutung von verinnerlichteten Mustern, Schemata und Rollenübernahmen fokussiert. Hierzu zählen unter anderem folgende störungsspezifische Psychotherapieformen:

- kognitive Verhaltenstherapie (KVT)
- interpersonelle Psychotherapie (IPT)

- kognitives Verhaltensanalyzesystem (Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy, CBASP)
- MBSR (Mindfulness Based Stress Reduction) (7)
- emotionsfokussierte Psychotherapie (8).

Diesen verschiedenen Psychotherapieformen gemein ist die konzeptuelle Annahme, dass die Betroffenen nur wenig neue Erfahrungen machen. Häufig ist eine sich vereinfachende, situativ-reaktive Ausrichtung des Denkens vorherrschend. Soziale Kompetenz und interpersonelle Funktionsfähigkeit nehmen ab und sind im Verlauf zunehmend von einem feindselig-dominanten oder submissiven Verhalten gekennzeichnet (3). Die therapeutischen Interventionen haben die Verbesserung der interpersonellen Fähigkeiten, den Aufbau positiver Aktivitäten, die Identifikation und Modifikation automatisierter dysfunktionaler Kognitionen sowie den Aufbau neuer, angemessener Verhaltensweisen im Sinne einer verbesserten Emotions- und Selbstwertregulation zum Ziel. Bezüglich der Wirksamkeit dieser störungsspezifischen Psychotherapieverfahren konnte in Studien die Evidenz für die KVT, die IPT sowie die CBASP nachgewiesen werden (6).

Das Fallbeispiel (*Kasten 4*) unterstreicht, wie eine alleinige Ausrichtung auf dysfunktionale persönliche Muster mit der Gefahr einhergehen kann, die «biologischen Bedingungen» einer chronifizierten Depression nicht

Kasten 4:

Fallbeispiel einer 49-jährigen Frau

Belastungsfaktoren: chronisch: problematische Ehesituation, ungewollte Kinderlosigkeit, erfüllende, aber belastende berufliche Tätigkeit; akut: rheumatologische Problematik

Psychiatrische Vorgeschichte: langjährig kompensierte Bulimie, seit 2006 erstmalige schwere depressive Episode, mehrmonatige psychiatrisch-psychotherapeutische Hospitalisationen, teilstationäre Tagesklinik, ambulante psychiatrische-psychotherapeutische Behandlung

Pharmakoanamnese: Therapieresistenz unter (alternativ und kombiniert) Sertralin 75 mg, Escitalopram 30 mg, Venlafloxin 225 mg, Fluoxetin (Dosis unbekannt), Zyprexa 10 mg, Truxal 45 mg

Klinische Diagnosen: rezidivierende, depressive Störung mit chronischem Verlauf, schwere Episode (ICD-10 F33.2), kombinierte Persönlichkeitsstörung, vorwiegend dependent, histrionisch (ICD-10 F61)

Aktuell: dritte psychiatrische Hospitalisation im Herbst 2010, multimodale Therapie, Schwerpunkt auf körper-/ausdrucksorientierten Einzel- und Gruppentherapien, emotionsfokussierte Psychotherapie, soziales Kompetenztraining, gute Introspektionsfähigkeit und Veränderungsmotivation; psychopathologisch weiterhin ausgeprägte Affektlabilität mit rascher Überforderung, depressiver Dekompensation und Selbstentwertung.

BDI beträgt bei Eintritt 45 Punkte, nach 6-wöchigem Behandlungsverlauf 35 Punkte; psychopharmakologisch erneuter Einsatz von Sertralin bis 150 mg (für Patientin ein vertrautes Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil), nach 6 Wochen Augmentation mit Lithium; Plasmaspiegel befindet sich im mittleren Bereich (0,5 bis 0,7 mmol/l), innerhalb der ersten 8 Tage deutliche Response, insbesondere Verbesserung der Affektstabilität und Unterbrechung depressionstypischer negativer Denkmuster; BDI beträgt nach 2 Wochen Lithiumaugmentation 25 Punkte (Patientin befindet sich in weiterer Behandlung).

ausreichend zu würdigen. Die sehr wichtige psychotherapeutische Arbeit ist nach der erzielten Teilresponse nun sehr viel anhaltender und wirksamer durchführbar.

Zusammenfassung

Die therapieresistente Depression verursacht beim Betroffenen schweres Leid und ist eine besondere Herausforderung für den Behandelnden. Hoffnungslosigkeit und ein verminderter therapeutischer Einsatz sind dabei ausdrücklich fehl am Platz. Vielmehr gilt es, die manchmal vorschnelle und unzutreffende Beschreibung der «Therapieresistenz» kritisch zu überprüfen und wichtige Faktoren wie Behandlungcompliance, Komorbidität sowie therapeutische Alternativen abzuklären. Heutzutage stehen zahlreiche Therapieangebote somatisch-pharmakologischer sowie psychotherapeutischer Art zur Verfügung. Die individuellen Entwicklungen der Patienten in unserer psychotherapeutisch-psychiatrischen Klinik beweisen den hohen Wert einer Kombination aus fachgerechter Psycho- und Pharmakotherapie in einem multimodalen Gesamtbehandlungsplan. Trotz eines ausbleibenden oder

ungenügenden Ansprechens auf eine medikamentöse Therapie in der Vorgeschichte gilt es, die Möglichkeit einer Optimierung immer wieder zu überprüfen. Psychotherapeutisch ist den bedeutsamen persönlichen Mustern in besonderem Masse Aufmerksamkeit zu schenken. Jeder Betroffene, der uns durch eine doch wirksame Behandlung «beweisen kann», dass es sich bei ihm nicht um einen therapieresistenten, gewissermassen hoffnungslosen Fall handelt, gibt uns in der täglichen Arbeit und anderen Betroffenen Hoffnung und Mut.

●
Korrespondenzadresse:

Dr. med. Steffen Straub

Leitender Arzt

Privatklinik Hoheneegg

Spezialklinik für Psychiatrie,

Psychotherapie und Psychosomatik

Hoheneegg 4

8706 Meilen

E-Mail: steffen.straub@hoheneegg.ch

Literatur unter: www.psychiatrie-neurologie.ch