

Affektive Störungen



1 Epidemiologie, Ätiologie, Diagnose

1

Affektive Störungen stellen für das Gesundheitswesen eine außerordentlich ins Gewicht fallende Krankheitsgruppe dar. Dabei sind Hausärzte oftmals diejenigen Fachpersonen, welche zuerst von Betroffenen konsultiert werden. Vor allem zwei prominente Störungen sind klinisch relevant: Die **unipolaren Depressionen**, welche sich meist durch mehrmalige depressive Phasen manifestieren, und die **bipolaren affektiven Störungen**, welche sich ebenfalls durch lange Phasen der Depression und zusätzlich auftretende manische Episoden äußern. In diesem Kapitel werden unipolare Depressionen und bipolare affektive Störungen abschnittsweise zusammen behandelt. Dem Leser bietet sich dadurch die Möglichkeit, beide Formen der affektiven Störungen zu vergleichen.

Therapien der affektiven Störungen umfassen psychotherapeutische Verfahren und Psychopharmakotherapie, aber auch nichtpharmakologische Strategien wie Schlafentzug, Lichttherapie, repetitive transkranielle Magnetstimulation oder Elektrokonvulsions-therapie.

Neben den Depressionen und den bipolaren Störungen werden unter Affektstörungen zwei weitere klinisch relevante Zustandsbilder in der ICD-10 genannt:

Zyklothymie: Eine Störung mit anhaltender Stimmungsinstabilität, mit Phasen von leichten Depressionen und leicht gehobener Stimmung (F34.0).

Dysthymie: Eine langdauernde depressive Verstimmung, welche nicht ausgeprägt genug ist, um die Kriterien für eine depressive Störung nach ICD-10 zu erfüllen (F34.1).

Die folgende Tabelle (■ Tab. 1.1) enthält Angaben zur **Epidemiologie** und **Ätiologie** der unipolaren Depressionen und der bipolaren affektiven Störungen.

- **SCHLAGLICHT** Für ein schnelles Screening einer möglichen unipolaren Depression bietet sich der „Zwei-Fragen-Test“ an (DEGAM Leitlinie S2e: Schutz vor Über- und Unterversorgung, 2018):
 - Fühlten Sie sich im letzten Monat häufig niedergeschlagen, traurig bedrückt oder hoffnungslos?
 - Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Lust und Freude an Dingen, die Sie sonst gerne tun?

Werden beide Fragen verneint, kann eine schwere Depression mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Werden jedoch eine oder sogar beide Fragen bejaht, müssen zusätzliche Symptome erfragt werden: siehe unter „Zusatzsymptome“ bei Depression in diesem Kapitel. Dazu muss auch nach vermehrtem oder verringertem Bewegungsdrang gefragt werden.

In der ICD-10 werden bei der **Depression** Haupt- und Zusatzsymptome unterschieden. **Hauptsymptome** einer depressiven Episode nach ICD-10 sind:

- depressive, gedrückte Stimmung,
- Interessenverlust und Freudlosigkeit,
- Verminderung des Antriebs mit erhöhter Ermüdbarkeit (oft selbst nach kleinen Anstrengungen) und Aktivitätseinschränkung.

Zusatzsymptome:

- verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit,
- vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen,
- Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit,
- negative und pessimistische Zukunftsperspektiven,
- Suizidgedanken, erfolgte Selbstverletzung oder Suizidhandlungen,
- Schlafstörungen,
- verminderter Appetit.

Für die Diagnose einer Depression wird in der ICD-10 eine Mindestsymptombdauer von zwei Wochen bei gleichzeitigem Vorliegen von mindestens zwei der drei Hauptsymptome gefordert. Es werden folgende Schweregrade einer depressiven Episode unterschieden:

- leichte depressive Episode (F32.0), mindestens 2 Haupt- und 2 Zusatzsymptome,
- mittelgradige depressive Episode (F32.1), mindestens 2, besser 3 Hauptsymptome und mindestens 3, besser 4 Zusatzsymptome,
- schwere depressive Episode (F32.2/F32.3), alle 3 Hauptsymptome und mindestens 4 besser 5 Zusatzsymptome.

Bei der leichten und mittelgradigen depressiven Episode kann zusätzlich ein **somatisches Syndrom** diagnostiziert werden, d. h. es treten zusätzliche Symptome von beeinträchtigten Körperfunktionen auf:

- Interessenverlust oder Verlust der Freude an normalerweise angenehmen Aktivitäten,
- mangelnde Fähigkeit, auf eine freundliche Umgebung oder freudige Ereignisse emotional zu reagieren,
- frühmorgendliches Erwachen, zwei oder mehr Stunden vor der gewohnten Zeit,
- Morgentief,
- der objektive Befund einer psychomotorischen Hemmung oder Agitiertheit,
- deutlicher Appetitverlust,
- Gewichtsverlust, häufig mehr als 5 % des Körpergewichts im vergangenen Monat,
- deutlicher Libidoverlust.

Nach der ICD-10 müssen wenigstens vier dieser Symptome vorhanden sein, um ein somatisches Syndrom zu diagnostizieren (leichte depressive Störung mit somatischem

■ **Tab. 1.1** Epidemiologie und Ätiologie der unipolaren Depressionen und der bipolaren affektiven Störungen

Unipolare Depressionen	Bipolare affektive Störungen
Epidemiologie	
■ Lebenszeit-Prävalenz von 13–26 %, ■ bei Frauen 1,5–3-mal häufiger als bei Männern, ■ Manifestation während der gesamten Lebensspanne, ■ bis zu 80 % mit Rezidiven, ■ gehäuft psychiatrische und somatische Komorbiditäten, ■ Depressionen gehäuft bei somatischen Leiden und umgekehrt, v. a. Herz-Kreislauf-erkrankungen, ■ Suizidrisiko: 30-mal so hoch wie in der Normalbevölkerung	■ Lebenszeit-Prävalenz von 4 %, ■ Frauen häufiger mit depressiven Symptomen i. R. der bipolaren Störung, ■ fast 100 % Wahrscheinlichkeit von Rezidiven, ■ gehäuft psychiatrische und somatische Komorbiditäten, im Mittel 10 Jahre vom Ausbruch der Erkrankung bis zur Diagnose, ■ hohes Suizidrisiko: Im Vergleich zu unipolaren Depressionen gleich bzw. zusätzlich erhöht
Ätiologie	
■ zahlreiche psychosoziale und biologische Faktoren sowie deren Interaktion, ■ Life-Events, ■ Monoamin-Hypothese (► Kap. 3.3), ■ genetisch mit ca. 50 %-igem Anteil	■ hoher genetischer Anteil von bis zu 80 %, ■ prädisponierende Faktoren: Depression im Jugendalter, Panikattacken mit frühem Beginn, generalisierte Angststörung, ADHS, Impulsivität, kriminelles Verhalten etc.

Syndrom: F32.01; mittelgradige depressive Störung mit somatischem Syndrom: F32.11). Ergänzend sollte bemerkt werden, dass sich eine Depression atypisch auch mit vermehrtem Schlafbedürfnis und Gewichtszunahme äußern kann.

Bei schweren depressiven Episoden können **psychotische Symptome** hinzukommen: Wahnhaftes Erleben, welches stimmungskongruent, also *synthym* ist (Schuldwahn, Verarmungswahn), Halluzinationen, depressiver Stupor: schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen (F32.3).

Bei Auftreten von mindestens zwei depressiven Episoden spricht man von rezidivierenden depressiven Störungen (F33). Diese können leicht (F33.0), mittelgradig (F33.1) oder schwer sein (ohne psychotische Symptome: F33.2; mit psychotischen Symptomen: F33.3).

Die **Diagnostik** der Depression ist häufig aus folgenden Gründen herausfordernd:

- potenziell besteht ein enger Zusammenhang mit somatischen Leiden, wie z.B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Tumorerkrankungen → somatische Komorbiditäten,
- Suchtleiden, zum Beispiel Alkohol- oder Kokainmissbrauch, aber auch Persönlichkeitsstörungen u. v. m., können zu einem komplexeren Verlauf einer Depression führen → psychiatrische Komorbiditäten,

- Erkrankungen des ZNS wie Multiple Sklerose, Schlaganfall usw. können eine depressive Symptomatik hervorrufen,
- hormonelle Umstellungen (postpartal, peri- oder menopausal) können eine Depression auslösen,
- Pharmaka können Depressionen verursachen, wie z. B. Corticosteroide, Betablocker, Immunologika, antiretrovirale Substanzen u. v. m.,
- etwa ein Viertel aller therapieresistenten Depressionen (Angst, 2013) erweist sich im Verlauf als Depression im Rahmen einer bipolaren Störung, eine sogenannte bipolare Depression. Sorgfältiges Erfragen der Anamnese und Ausschluss von stattgefundenen manischen oder hypomanischen Episoden kann sich hier als hilfreich erweisen,
- eine abgeklungene Depression muss sorgfältig überwacht werden, denn das Risiko eines Rückfalls ist hoch.

Wenn eine **bipolare affektive Störung** diagnostiziert wird, bedeutet dies, dass der Patient sowohl depressive als auch manische oder hypomanische Episoden aufweist. Die Diagnose erfolgt im Durchschnitt zehn Jahre nach Krankheitsausbruch. Oftmals werden diese Patienten vorher als Depressive behandelt.

Gemäß ICD-10 wird der **Schweregrad der Manie** (manische Episode: F30) folgendermaßen unterteilt:

- Hypomanie – eine leichte Ausprägung der Manie (F30.0),
- Manie ohne psychotische Symptome (F30.1),
- Manie mit psychotischen Symptomen (F30.2).

Die Manie kann folgende Symptome umfassen:

- gehobene Stimmung bis zu fast unkontrollierbarer Erregung,
- vermehrter Antrieb mit Rededrang bis zur Logorrhoe; vermindertes Schlafbedürfnis,
- soziale Enthemmung,
- ausgeprägte Ablenkbarkeit,
- verminderte Aufmerksamkeit,
- Vorhandensein von Größenideen,
- Wahrnehmungsstörungen.

Singuläre Manien sind selten und meistens ergibt sich eher die Diagnose einer bipolaren affektiven Störung (F31):

- bipolare affektive Störung, gegenwärtig hypomanische Episode (F31.0),
- bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode ohne psychotische Symptome (F31.1),
- bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Symptomen (F31.2),
- bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode (F31.3),
- bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome (F31.4),
- bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen (F31.5),
- bipolare affektive Störung, gegenwärtig gemischte Episode (F31.6).

Der Vollständigkeit halber hier erwähnt und ohne nähere Erläuterungen definiert das DSM-5, je nach Schweregrad und Ursache, folgende bipolare affektive Störungen: Bipolar-I-Störung, Bipolar-II-Störung, zylothyme Störung, substanz-/medikamenteninduzierte bipolare Störung, bipolare Störungen aufgrund eines anderen medizinischen Krankheitsfaktors und weitere.

■ **MERKE** Eine Depression kann sich mit unterschiedlichen Symptomen manifestieren und betrifft etwa ein Fünftel der Bevölkerung. Die Vielfalt der Symptome erklärt, warum nach dem heutigen Stand des Wissens die Ätiologie als multifaktoriell angenommen wird. Depressive Störungen besitzen ein relativ hohes Rückfallrisiko. Noch höher ist das Rezidivrisiko bei bipolaren affektiven Störungen, welche während der überwiegenden Zeit depressive Phasen aufweisen. Oftmals kann es bis zu zehn Jahre dauern, bis die Diagnose gestellt werden kann.

1.1 Symptome und Behandlungsziele

1.1.1 Depressionen

Bei der **unipolaren Depression** stehen gedrückte Stimmung und ein verminderter Antrieb in sehr vielen Fällen im Vordergrund, oft mit einem Morgentief: Der Patient berichtet in der Sprechstunde über eine schlechte Stimmung und Antriebsmangel beim Aufwachen und in den Morgenstunden – im Tagesverlauf ergibt sich dann eine Besserung. Damit einhergehend findet sich oftmals eine quälende Grübelneigung. Schlafstörungen sind in diesen Fällen meistens vorhanden und zwar als verfrühtes Aufwachen, aber auch als Ein- und Durchschlafstörungen. Die Patienten teilen mit, sie seien bereits um 3 oder 4 Uhr morgens wach, könnten nicht wieder einschlafen, hätten quälende Gedanken und eine innere Unruhe. Dieses Erleben kann derart im Vordergrund stehen, dass normale alltägliche Aktivitäten wie Haushaltsführung, essen und sich pflegen nicht mehr möglich sind. Folglich muss der Kliniker sein Augenmerk auch auf den Allgemein- und Ernährungszustand des Patienten richten und nach einer Veränderung des Gewichts und dessen Umfang in der letzten Zeit fragen (► Kap. 1 „Diagnose“). In ◉ Abb. 1.1 sind die Symptome einer unipolaren Depression nach ICD-10 dargestellt.

Eine unipolare Depression kann sich aber auch völlig anders äußern – zum Beispiel mit einer somatischen Symptomatik wie Schmerzen im Brustkorb. Beim Ausschluss einer somatischen Ursache muss dann an eine Depression gedacht werden.

Suizidalität ist bei unipolaren Depressionen regelmäßig aktiv und empathisch zu erfragen. Das Suizidrisiko tritt bei dieser Erkrankung bis zu 30-mal häufiger auf als in der Normalbevölkerung. Bei akuten depressiven Episoden haben mehr als zwei Drittel aller Patienten Suizidgedanken. Aus der klinischen Erfahrung erleben Patienten das Erfragen der Suizidalität unterschiedlich, viele fühlen sich aber entlastet, wenn sie darüber berichten können. **Der Hausarzt ist wegen seiner Schlüsselrolle im Medizinsystem von essenzieller Bedeutung bei der Versorgung suizidaler Patienten** (► Kap. 2, Faktenblatt ①).

Nach klinischer Erfahrung kann es vorkommen, dass sich Suizidalität in wechselnder Intensität manifestiert. Es ist wohl der Krankheit geschuldet, dass Suizidalität nicht etwas Konstantes ist, sondern eine dynamische Qualität aufweist – u. U. kann nach einer Phase

Risiko eines sogenannten „Switch-Phänomens“ als Folge einer medikamentösen antidepressiven Therapie, also die klinische feststellbare Änderung von einem depressiven in einen manischen Zustand, wird unterschiedlich beurteilt. Nach Literatur ist dies bei trizyklischen Antidepressiva und SNRIs vom Typ Venlafaxin gegenüber anderen Antidepressiva erhöht.

Faktenblatt ④



Lithium: Indikation, Kontraindikation und Abklärungen

Indikation

Rezidivprophylaxe bei bipolar affektiven Störungen, schizoaffektiven Störungen, antimaniale Therapie, Prophylaxe von Rezidiven schwerer Depressionen.

Kontraindikation

Absolute Kontraindikationen: Akutes Nierenversagen, akuter Myokardinfarkt.

Relative Kontraindikationen: Nierenfunktionseinschränkungen, Herzrhythmusstörungen, Psoriasis, M. Addison, Myasthenia gravis, zerebelläre Erkrankungen, myeloische Leukämie, Schwangerschaft im 1. Trimenon, kochsalzarme Diät, Operation, Anästhesie, ausgeprägte Hyponatriämie, Lithiumhypersensitivitätssyndrom.

Zurückhaltung: Ungenügende Adhärenz durch psychiatrische Komorbiditäten, kognitive Defizite, fehlende soziale Unterstützung, Adipositas, Schilddrüsenerkrankungen, Wunsch nach Bergsteigen/Leistungssport, Saunagängen oder extensivem Sonnenbaden, Schwangerschaft.

Aufklärung/Befragung

Aufklärung über die Notwendigkeit einer Dauertherapie über Jahre/vereinzelt auch lebenslang, über Wirkungen und, v. a. die Niere betreffend, bei gebärfähigen Frauen Aufklärung über UAW in der Schwangerschaft.

Anamnese psychiatrischer und somatischer Erkrankungen, Medikamenten-Anamnese (Substanzen, auch rezeptfrei erhältliche Medikamente, UAW).

Untersuchungen

Vor Beginn der Lithium-Therapie: Körperliche Untersuchung, insbesondere Neurostatus, Körpergewicht/-größe, Halsumfang, EKG, arterieller Blutdruck, Puls, Labor: Kleines Blutbild, Na, K, Ca, Serumkreatinin, eGFR, Nüchtern-Glucose, HbA1c, TSH, Parathormon, bei Frauen im gebärfähigen Alter Schwangerschaftstest.

Während der Lithium-Therapie: Aktuelle Anamnese, psychopathologischer Befund, Überprüfung der Adhärenz, neue Komorbiditäten? Ist die Therapie mit Lithium suffizient? Muss die lange Wirklatenz des Lithiums mit einem Antipsychotikum der 2. Generation überbrückt werden? Werden andere Medikamente mit Interaktionspotenzial mit Lithium eingenommen (■ Tab. 4.5)? Körperliche Untersuchung, Gewicht, Halsumfang, Parathormon und EKG jährlich, übrige Untersuchungen ca. halbjährlich, je nach klinischer Verträglichkeit. Lithium-Spiegel in den ersten 4 Wochen wöchentlich, dann für 6 Monate monatlich, danach vierteljährlich, periodische Schwangerschaftstests bei Frauen im gebärfähigen Alter (■ Tab. 2.4).

Faktenblatt ⑤



Lithium: Dosierung, klinische Fragestellungen

Dosierung

- Empfohlen wird grundsätzlich eine retardierte Form von Lithium (z.B. Quilonum retard, Lithiofor),
- UAW wie feinschlägiger Tremor, Polyurie, Polydipsie und Übelkeit korrelieren mit dem Lithium-Spiegel,
- anzustreben ist ein stabiler Lithium-Spiegel,
- Aufdosierungsphase: 300–900 mg Lithium/Tag, Alter und Nierenfunktion berücksichtigen, langsames Aufdosieren, Lithium-Spiegelbestimmung nach ca. 1 Woche (12 h nach der letzten Gabe). Cave: Lithium-Spiegel bei Einmalgabe etwa um 0,2 mmol/l höher als bei zweimaliger Verabreichung,
- Erhaltungsphase: Lithium-Spiegel von 0,6–0,8 mmol/l (ein Lithium-Spiegel von 0,6 mmol/l sollte nicht unterschritten werden), antimanische Behandlung bis zu 1,2 mmol/l.

Klinische Problemstellungen

- Beginnende/manifeste Polydipsie: Kontrolle der Nierenwerte und niederschwelliger Beizug des Facharztes für Nephrologie. Cave: Diabetes insipidus,
- Fortführen der Lithium-Therapie trotz reduzierter renaler Clearance? Bei GFR-Werten unter 60 ml/min engmaschigere Kontrollen, bei jährlichem GFR-Abfall > 4 ml/min Hinzuziehen eines Nephrologen. Im interdisziplinären Austausch zwischen dem Psychiater, Hausarzt und Nephrologen Entscheidung, ob Lithium abgesetzt wird oder nicht,
- Cave: Gefahr der Lithium-Intoxikation bei Durchfall (► Kap. 2.2.1), z.B. im Rahmen eines Infekts,
- Unverträglichkeit oder Absetzen von Lithium. Cave: Anstieg der Suizidalität. Substitution mit z. B. Valproat/Quetiapin, schwierige Verläufe (klinische Erfahrung).

- **MERKE** Bei der Akuttherapie der bipolaren Depression muss stets auf eine potenzielle Suizidalität geachtet werden. Die medikamentöse antidepressive Therapie kann mit einem Sedativum oder mit einem Antipsychotikum der zweiten Generation augmentiert werden.

2.2.3 Erhaltungstherapie

Bei der **unipolaren Depression** sollte nach der Akutphase mit Remission der Symptomatik die Erhaltungstherapie folgen, welche eine Dauer von etwa vier bis neun Monaten aufweist, u. U. auch länger. Danach kann die antidepressive Medikation langsam ausgeschlichen werden, wenn keine Indikation für eine Dauertherapie/Rezidivprophylaxe besteht. In der Erhaltungstherapie werden in der Regel die Medikation und die Dosis der Akutphase beibehalten. Nach Ablauf dieses Zeitfensters und sofern der Patient keinen Rückfall erlitten hat, kann in der Folge die antidepressive Medikation langsam ausgeschlichen werden. Dies ist dringend zu empfehlen, damit sich kein **Absetzsyndrom** (► Kap. 2.2.1) entwickeln kann.

Bei der **bipolaren Störung** wird der Begriff der Erhaltungstherapie für etwa den gleichen Zeitraum verwendet wie bei der unipolaren Depression, also vier bis neun Monate.

Analog zur unipolaren Depression soll die Therapie der Akutphase in der Erhaltungphase fortgesetzt werden, nach Möglichkeit mit gleicher Medikation und gleicher Dosis.

- **MERKE** Die Erhaltungstherapie der unipolaren Depression schließt sich an die Akutphase an und dauert in der Regel vier bis neun Monate. Art und Dosis der Medikation sollten beibehalten werden. Nach Abschluss wird ein langsames Ausschleichen der antidepressiven Medikation empfohlen.

2.2.4 Rezidivprophylaxe

Bei der **unipolaren Depression** ist nach aktueller Datenlage die Kombination aus Pharmako- und Psychotherapie die effizienteste Methode, was Symptomverbesserung und Rückfallrisiko betrifft. Laut Behandlungsleitlinien weist die Dauertherapie mit einem Antidepressivum gegenüber Placebo bezüglich Rückfallwahrscheinlichkeit Vorteile auf. Die Dauer der antidepressiven Medikation sollte vom Schweregrad der Depression, dem bisherigen Verlauf mit der Anzahl von Rückfällen, Komorbiditäten und den Prädiktoren für einen guten oder komplexeren Verlauf abhängig gemacht werden. Die Erfahrungen des Therapeuten und des Patienten, allenfalls dessen Umfeld, können weitere relevante Faktoren sein. Die bei der Erhaltungstherapie bewährte Medikation sollte beibehalten werden, nach dem Grundsatz: „Was vorher nützte, wird sich wahrscheinlich auch in Zukunft bewähren.“ Bei Patienten mit erhöhtem Rückfallrisiko (▣ Tab. 1.2) wird eine Empfehlung für zwei bis fünf Jahre ausgesprochen. Bei suizidgefährdeten Patienten wird der Einsatz von Lithium empfohlen.

Bei der **bipolaren affektiven Störung** stellt die Rezidivprophylaxe die entscheidende Behandlungsphase dar, um eine längerfristige Stabilisierung zu erreichen. Die Dauer einer solchen Therapie sollte langfristig, über Jahre, ausgelegt sein. Lithium wird bei den Behandlungsleitlinien durchgehend im ersten Rang favorisiert. Den bereits beschriebenen fundamental wichtigen Eigenschaften von Lithium (stimmungsstabilisierend, anti-suizidal, als Rückfallprophylaxe) stehen langfristig unerwünschte Arzneimittelwirkungen gegenüber (v. a. chronische Niereninsuffizienz mit u. U. Dialysepflicht). Eine Neueinstellung auf Lithium ist also weit entfernt davon, eine triviale ärztliche Entscheidung zu sein. Stimmungsstabilisatoren vom Typ Valproat oder Carbamazepin werden nachrangig ebenso empfohlen wie Antipsychotika der zweiten Generation. Hinzu kommen Kombinationstherapien. Wie in ► Kap. 2.2.2 bereits erwähnt, darf Valproat bei Frauen im gebärfähigen Alter nur unter strengen Auflagen und bei verlässlicher Antikonzption verordnet werden. Valproat weist ein deutlich erhöhtes teratogenes Risiko auf (schriftliche Aufklärung) (► Kap. 4.7).

- **MERKE** Eine Rezidivprophylaxe muss sich am depressiven Patienten und an seinen individuellen Voraussetzungen orientieren, welche die Risiken für einen Rückfall erhöhen oder vermindern können. Suizidalität sollte dabei stets im Fokus der diagnostischen und therapeutischen Bestrebungen stehen. Bei Patienten mit bipolarer Störung ist die Rückfallwahrscheinlichkeit sehr hoch und die Pharmakotherapie sollte nach Möglichkeit immer eine Rezidivprophylaxe für einen längerfristigen/jahrelangen Zeitabschnitt umfassen.

2.2.5 Therapieresistenz

Nach Angaben der deutschen Behandlungsleitlinie Depression (DGPPN, 2015) spricht etwa ein Drittel aller Patienten mit **unipolarer Depression** nicht auf die medikamentöse antidepressive Therapie an. Die österreichische Behandlungsleitlinie Depression unterscheidet folgende Begrifflichkeiten:

- unzureichendes Ansprechen: Ungenügendes Ansprechen auf eine Therapieoption,
- Therapieresistenz als ungenügendes Ansprechen auf zwei Therapieoptionen mit unterschiedlichem Wirkmechanismus,
- Therapierefraktär: Ungenügendes Ansprechen auf mehrere Therapieoptionen,
- chronische Depression als Depression, welche mehr als zwei Jahre dauert.

Klinisch beachtenswert ist, dass sich etwa ein Viertel bis ein Drittel der therapieresistenten Depressionen als bipolare affektive Störung entpuppt.

Bei Vorliegen einer therapieresistenten Depression sind folgende Faktoren zu berücksichtigen:

- Dosierung,
- Plasmaspiegel und damit Adhärenz,
- pharmakokinetische und/oder pharmakodynamische Interaktionen,
- Diagnose,
- Komorbiditäten,
- bisheriger Krankheitsverlauf und Ansprechen auf Therapien,
- psychosoziale Belastungsfaktoren,
- sekundärer Krankheitsgewinn.

Vorgehen bei Therapieresistenz aus fachärztlicher Sicht (in Anlehnung an die DGPPN Behandlungsleitlinie Depression ► Kap. 2.3):

- Wenn keine oder eine ungenügende Wirkung des Antidepressivums vorhanden ist, sollten nach 4–6 Wochen Dauer die Adhärenz oder andere Gründe für das Nichtansprechen überprüft werden, z. B. zu niedrige Serumspiegel bei ausreichender Adhärenz oder, häufig, Komorbiditäten.
- Im Fall einer problematischen Adhärenz sollte diese mit therapeutischen Maßnahmen verbessert werden.
- Im Fall zu niedriger Serumspiegel sollte die Antidepressiva-Dosis bei guter Verträglichkeit erhöht werden.
- Sofern diese Maßnahmen zu keiner verbesserten Wirkung des Antidepressivums führen, bestehen verschiedene Therapieoptionen: a) Augmentation mit Lithium, b) Augmentation mit einem Antipsychotikum, c) Kombination mit einem anderen Antidepressivum, d) Wechsel des Antidepressivums (► Kap. 2.2.2 und ► Kap. 2.3).
- Wenn diese Therapieoptionen ohne Wirkung bleiben, sollten psychotherapeutische oder nicht medikamentöse Verfahren wie Elektrokonvulsionstherapie erwogen werden.

Die Rolle der Ethnie ist zu beachten: Patienten aus Ostafrika oder der Arabischen Halbinsel sind u. U. Rapid Metabolizer (u. a. CYP2D6) und erzielen somit keinen therapeutisch wirksamen Spiegel.

In der DGPPN Behandlungsleitlinie Depression findet sich ein Flussdiagramm zur medikamentösen Behandlung einer therapieresistenten Depression. Die Therapie-Dauer

wird mit einem Antidepressivum als Monotherapie mit vier bis sechs Wochen angegeben, danach sollten bei unzureichendem Ansprechen andere Therapieoptionen (s. oben: Vorgehen bei Therapieresistenz) folgen.

Das Ketaminderivat **Esketamin** hat in Österreich ganz aktuell die Zulassung zur ausschließlich nasalen Anwendung bei therapieresistenter Depression in Kombination mit einem SSRI oder SNRI erhalten. Wegen möglicher Übelkeit und Erbrechen sollte 2 Stunden vor Anwendung nichts gegessen und mind. 30 Minuten vorher nichts getrunken werden. Die Anwendung darf nur unter direkter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal erfolgen. Zurückhaltung ist bei Patienten mit kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen und bei solchen mit Suchtleiden angezeigt. Mit anderen Worten: Für sehr viele depressive Patienten mit somatischen oder psychiatrischen Komorbiditäten kommt diese Substanz nicht in Frage. Für die hausärztliche Praxis wird Esketamin eher eine untergeordnete Rolle spielen.

Bei bipolaren Störungen ist die Definition der Therapieresistenz schwieriger, weil sich die Krankheit sehr unterschiedlich manifestiert. Das sogenannte „Rapid Cycling“ ist herausfordernd: Lithium und Stimmungsstabilisatoren sind eine Option ebenso wie Antipsychotika der zweiten Generation. Ein Zusammenhang mit antidepressiver Medikation wird nicht ausgeschlossen.

■ **MERKE** Therapieresistenz stellt eine Herausforderung dar. Bei der unipolaren Depression sollte eine sorgfältige diagnostische Evaluation vor einer Medikamentenumstellung stattfinden. Bei der bipolaren Störung ist wegen des breiten Spektrums der Erkrankung Therapieresistenz schwieriger zu definieren.

2.3 Kombinationstherapien

Kombinationstherapien sind sowohl bei unipolaren als auch bipolaren Störungen weit verbreitet; teilweise werden sie in den Behandlungsleitlinien besprochen. Sie können einen Benefit für den Patienten darstellen, wenn die Symptomatik nicht durch eine Monotherapie abgedeckt werden kann: Z. B. gedrückte Stimmung (Pharmakotherapie mit einem Antidepressivum) und wahnhaftes Schulerleben (Pharmakotherapie mit einem Antipsychotikum). In der Regel ist bei ungenügender Response auf eine antidepressive Therapie eine Kombination mit einer anderen empfohlenen Substanz dem Wechsel auf ein neues Antidepressivum vorzuziehen.

Prinzipiell gelten für Kombinationstherapien sehr ähnliche Überlegungen wie im entsprechenden Kapitel der Schizophrenien (► Kap. 6.3). Bezüglich **Antidepressiva** und Kombinationstherapie sollte man auf einige Besonderheiten hinweisen:

- Die **Kombination von mehreren Antidepressiva** mit unterschiedlichem Wirkmechanismus ist eine Möglichkeit, auf ein Nichtansprechen der Therapie zu reagieren. Aus klinischer Erfahrung hat sich die Kombination aus Venlafaxin und Mirtazapin bewährt.
- Die **Augmentation eines Antidepressivums mit einem Antipsychotikum** der zweiten Generation kann zu einer deutlichen Zustandsverbesserung führen. Aus klinischer

Erfahrung hat sich die Gabe von Duloxetin und Quetiapin oder Sertralin und Quetiapin bewährt, v. a. wenn deutliche Schlafstörungen bestehen, zusammen mit Stimmungseinbruch und Schuldgedanken. Auf UAW des Antipsychotikums achten, inkl. EKG-Kontrolle!

- Die **Augmentation eines Antidepressivums mit Lithium** kann bei schwerem depressivem Verlauf mit oder ohne Suizidalität zu einer deutlichen Zustandsverbesserung führen.
- Die **Augmentation mit Lamotrigin** kann nützlich sein, obwohl Lamotrigin primär bei bipolaren Depressionen einen Stellenwert hat.
- Bei Patientinnen in der Prä- oder Perimenopause kann eventuell die Hinzugabe eines **Hormonpflasters** nützlich sein, obwohl die Studienlage einen Nutzen nicht eindeutig beweist. Im Falle einer Anwendung unbedingt die Zusammenarbeit mit dem Gynäkologen und auch dem Endokrinologen suchen und die Patientin auf die Risiken einer Hormonbehandlung aufmerksam machen – Karzinomrisiko.
- Eine Augmentation eines Antidepressivums mit **Thyroidhormonen** kann für Patienten auch nach den aktuellen Behandlungsleitlinien von Nutzen sein.
- Die klinisch sehr häufige Gabe von **Lorazepam** zu einem Antidepressivum kann zu einer raschen Kontrolle der akuten Symptomatik führen. Wegen des Abhängigkeitspotenzials von Benzodiazepinen und deren ungünstigem Einfluss auf das Schlafmuster sollte diese Augmentationsstrategie nur für einige wenige Tage durchgeführt werden. Falls deutliche Schlafstörungen bestehen, hat sich die Augmentation eines Antidepressivums mit einem Antipsychotikum der zweiten Generation als zuverlässiger erwiesen.
- Die Zugabe von **Omega-3 Fettsäuren** (in Deutschland z. B. Omacor®) soll helfen, Symptome einer unipolaren Depression zu reduzieren.

Problembehaftete Kombinationen werden in ► Kap. 3.8 und ► Kap. 4.8 behandelt.

Die **Stimmungsstabilisierer** werden aus klinischer Erfahrung sehr häufig augmentiert, sei es mit Antidepressiva oder Antipsychotika. Dies trifft auch auf Lithium zu, das wegen seiner renalen Elimination weniger problematisch zu kombinieren ist. Ein besonderes Augenmerk gilt der Leberfunktion bei Verabreichung von Carbamazepin (Cave: Carbamazepin ist ein potenter Induktor von Stoffwechselprozessen, Kombinationen also sorgfältig prüfen) und auch von Valproat. Die Kombination von Valproat und Lamotrigin ist problematisch und darf nur unter sehr niedriger Dosis von Lamotrigin (12,5 mg/d) begonnen werden. Valproat hemmt den Abbau von Lamotrigin und es kann zu schweren Hautreaktionen kommen. Ein langsames, zweiwöchentliches Aufdosieren von Lamotrigin unter engmaschiger klinischer Kontrolle (dermatologische und neurologische UAW) ist unabdingbar.

Wie erwähnt ist die Kombination von Lithium mit anderen Substanzen möglich, es sind allerdings einige potenziell problematische Interaktionen zu beachten (► Kap. 4.8).

- **MERKE** Die medikamentösen Kombinationstherapien sind bei affektiven Störungen häufig und stellen den behandelnden Arzt und den Patienten vor Herausforderungen. Richtig eingesetzt und überwacht können sie für Patienten sinnvoll sein.

■ **Tab. 3.17** Antidepressiva mit deutlichem Inhibitions- bzw. Induktionspotenzial

CYP-Isoenzym	Inhibitoren	Induktoren
CYP1A2	Fluvoxamin (+++)	Keine Antidepressiva
CYP2C19	Fluvoxamin (+++)	Johanniskraut (++)
	Fluoxetin (++)	
CYP2D6	Fluoxetin (+++)	Keine Antidepressiva
	Paroxetin (+++)	
	Bupropion (++)	
	Duloxetin (++)	
	Venlafaxin (+)	
CYP3A4	Keine Antidepressiva	Johanniskraut (+++)

+ gering, ++ mäßig, +++ stark

Therapie engmaschig zu überwachen und es ist auf mögliche Symptome einer beginnenden Hyponatriämie zu achten (u. a. Übelkeit, Kopfschmerzen, Lethargie, Verwirrtheit).

Kombination von Arzneimitteln mit deutlich sedierenden Eigenschaften

Generell besteht bei der Kombination von Antidepressiva mit anderen zentral dämpfenden Arzneistoffen (u. a. Antihistaminika, Benzodiazepine, Hypnotika, Antipsychotika) und Alkohol ein erhöhtes Risiko für verstärkte Sedierung und Dämpfung des ZNS. Folge dieser Interaktion kann eine verstärkte Sturzneigung vor allem bei älteren Patienten sein. Besonders betroffen sind Antidepressiva mit deutlich sedierendem Wirkprofil wie u. a. Amitriptylin, Doxepin, Trimipramin oder Mirtazapin. Grundsätzlich empfiehlt sich für diese Substanzen ein abendlicher Dosisschwerpunkt.

3.8.2 Pharmakokinetische Interaktionen

Pharmakokinetische Interaktionen sind in der Gruppe der Antidepressiva von besonderer klinischer Bedeutung, da einige Substanzen potente Inhibitoren des CYP-Enzym-Systems sind und zusätzlich Johanniskraut als starker Induktor bewertet wird. ■ Tab. 3.17 zeigt das Hemm- und Induktionspotenzial verschiedener Antidepressiva für die wichtigsten CYP-Isoenzyme.

■ **MERKE** Johanniskraut ist ein potenter CYP-Induktor. Grundsätzlich sollte bei Kombination dieser Substanz mit anderen Medikamenten ein Interaktions-Check stattfinden.

Potente Inhibitoren bzw. Induktoren des CYP-Systems können mit kombinierten Substanzen zu einer Erhöhung bzw. Verminderung von deren Plasmaspiegel führen. Für die einzelnen CYP-Isoenzyme ist bei folgenden Kombinationen im Zusammenhang mit Antidepressiva besondere Vorsicht angebracht:

CYP1A2

Fluvoxamin + Clozapin bzw. + Olanzapin: Wegen der starken inhibitorischen Eigenschaften von Fluvoxamin kann es zu deutlich erhöhten Plasmaspiegeln bei Clozapin bzw. Olanzapin kommen. Vor allem bei Clozapin sind unbedingt Kontrollen durch TDM durchzuführen. Duloxetin und Agomelatin sind ebenfalls Substrate von CYP1A2. Vorsicht auch bei Kombination mit Inhibitoren wie Ciprofloxacin wegen möglicher Plasmaspiegelerhöhungen.

CYP2C19

Vorsicht bei Kombination von Citalopram oder Escitalopram mit Inhibitoren wie Fluvoxamin, Cimetidin oder Omeprazol. Das Risiko einer QT-Zeit-Verlängerung durch Citalopram bzw. Escitalopram ist diesem Fall erhöht. Die Dosis von Citalopram sollte maximal 20 mg bzw. bei Escitalopram 10 mg betragen.

CYP2D6

Fluoxetin und Paroxetin sind besonders starke Inhibitoren von CYP2D6, auch Bupropion und Duloxetin gelten noch als mäßig starke Hemmer dieses CYP-Isoenzym. Vorsicht ist geboten bei der Kombination mit TZA, verschiedenen Betablockern wie Metoprolol, Atomoxetin oder Antipsychotika wie Risperidon oder Aripiprazol. Es kann zu deutlichem Plasmaspiegelanstieg und insbesondere bei TZA zu toxischen Spiegeln führen. Kontraindiziert ist die Gabe von Fluoxetin oder Paroxetin mit dem Antiestrogen-Präparat Tamoxifen. Die Antidepressiva inhibieren den Metabolismus des Prodrugs Tamoxifen in seine eigentlich wirksame Form Endoxifen. Zu dieser Interaktion gab es unter Paroxetintherapie verschiedene Fallberichte über eine erhöhte Brustkrebs-Rezidivrate. Neuere Untersuchungen aus dem Jahr 2016 scheinen dieses Risiko zu entkräften, da sich die Interaktion nicht in einer erhöhten Mortalitätsrate niederschlagen soll. Allerdings sind die Datenlage und auch die Interpretation der Studienergebnisse noch unklar, sodass bis auf weiteres trotzdem besondere Vorsicht bei dieser Kombination anzuraten ist.

Das Interaktionsrisiko von Fluoxetin hält wegen der langen Halbwertszeit des Hauptmetaboliten Norfluoxetin noch zwei bis acht Wochen nach Absetzen der Substanz an.

Bei CYP2D6 gibt es einen gewissen Prozentsatz der Bevölkerung, der dieses Enzym nur unvollständig bis gar nicht bzw. übermäßig exprimiert (sog. „poor metabolizer“ bzw. „fast metabolizer“). Hierdurch kann es bei gemeinsamer Gabe von Medikamenten, die beide über CYP2D6 metabolisiert werden, zu verstärkten unerwünschten Wirkungen kommen. Bei Substanzen, die erst in eine aktive Form metabolisiert werden müssen (sog. Prodrugs), kann es durch die Inhibition zu Wirkverlust kommen (► Kap. 3.9). Umgekehrt können „fast metabolizer“ keine ausreichenden Wirkspiegel aufbauen.

CYP3A4

Hier kommen vor allem die Interaktionen mit Johanniskraut zum Tragen. Der Inhaltsstoff Hyperforin ist ein potenter Induktor von CYP3A4, aber auch von CYP2C9 und CYP2C19. Die Substanz induziert auch den Effluxtransporter P-Glykoprotein. Johanniskraut besitzt deshalb ein hohes Interaktionspotenzial; einige Interaktionen haben relevante klinische Auswirkungen und sind potenziell gefährlich. Nach Absetzen von Johanniskraut-Präparaten dauert die De-Induktion ca. eine Woche. Dies kann zu einem deutlichen Anstieg der Wirkspiegel von CYP3A4-Substraten führen. ■ Tab. 3.18 zeigt einige klinisch relevante Interaktionen von Johanniskraut und deren mögliche Folgen.

■ **Tab. 3.18** Klinisch relevante Interaktionen von Johanniskraut und mögliche Folgen

Betroffene Substanz bzw. -gruppe	Interaktionsmechanismus	Mögliche klinische Folgen
Neuere orale Antikoagulanzen (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban)	Induktion des CYP3A4-Enzyms bzw. des P-gP-Transporters	Wirkungsabschwächung der Antikoagulanzen, Thrombosegefahr
Immunsuppressiva (Ciclosporin A, Sirolimus, Tacrolimus)	Induktion des CYP3A4-Enzyms	Abschwächung der immunsuppressiven Wirkung, Transplantat-Verlust
Orale Kontrazeptiva, „Pille danach“ (Pidana, Ellaone)	Durch Induktion bedingte Abschwächung der Estrogenwirkung	Zwischenblutungen, unsichere kontrazeptive Wirkung der „Pille“, „Pille danach“: bei Levonorgestrel (Pidana): Dosisverdoppelung notwendig, bei Ulipristal (Ellaone): keine ausreichende Wirkung!
Phenprocoumon (Marcumar)	Induktion des CYP3A4-Enzyms	Abschwächung der gerinnungshemmenden Wirkung, Re-Infarktgefahr, Thrombosegefahr
Protease-Inhibitoren (u. a. Indinavir)	Induktion des CYP3A4-Enzyms	Abschwächung der antiviralen Wirkung, akute HIV-Erkrankung

- **MERKE** Raten Sie immer von einer gemeinsamen Gabe von Johanniskrautpräparaten mit anderen Antidepressiva ab.
Empfehlen Sie, Johanniskraut vor einer Gabe von SSRI oder SNRI drei Tage vorher abzusetzen.

3.9 Fallschilderung 3

Patient: Weiblich, 42 Jahre

Diagnosen: Paranoide Schizophrenie, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Skoliose

Medikation: Aripiprazol Depot 400 mg/monatlich, Duloxetin 30 mg/d, Metformin 1000 mg/d, Glimepirid 2 mg/d, Candesartan/HCT 16/12,5 mg/d, Diclofenac 50 mg/d, Tramadol 50–150 mg je nach Bedarf

Fragestellung: Schizophrene Erkrankung mit Depotantipsychotikum stabil eingestellt, in letzter Zeit klagte die Patientin über Unruhe, Angstzustände und eine depressive Stimmungslage. Deshalb wurde vor vier Wochen Duloxetin eindosiert. Stimmung allerdings seither nicht gebessert, Schmerzen an der Wirbelsäule wieder stärker ausgeprägt.

Diskussion: Duloxetin ist ein moderater Inhibitor des CYP2D6-Isoenzyms. Dadurch kann es zu Plasmaspiegelerhöhungen einer Komedikation kommen, die gleichfalls über

dieses CYP-Enzym verstoffwechselt wird. Umgekehrt kann dies bei Arzneistoffen, die Prodrugs sind, zu deutlichen Wirkverlusten führen. Prodrugs werden erst durch den Metabolismus über das jeweilige CYP-Enzym in die eigentlich wirksame Form überführt. Bei Tramadol ist dies, CYP2D6-vermittelt, der aktive, analgetisch wirksame Hauptmetabolit O-Desmethyltramadol. Duloxetin kann möglicherweise bei dieser Patientin die analgetische Wirkung von Tramadol abgeschwächt und deshalb zu erneuten Schmerzen geführt haben. Zusätzlich problematisch ist die Tatsache, dass Tramadol auch serotonerge Wirkungen besitzt und in Kombination mit einem dual wirksamen Antidepressivum evtl. toxische Serotonineffekte auslösen kann. Ein weiterer Nachteil könnte die potenziell erhöhte Blutungsneigung sein, da serotonerge Substanzen in Kombination mit NSAR wie Diclofenac ein erhöhtes Risiko darstellen.

Klinisches Vorgehen: Duloxetin ist aus drei Gründen (CYP2D6-Inhibition, Serotonineffekt und Blutungsrisiko) keine geeignete Wahl für diese Patientin, die dauerhaft Analgetika einnehmen muss. Obwohl Mirtazapin wegen der möglichen Gewichtszunahme für diese Patientin sicherlich nicht die optimale Wahl darstellt, bietet sich der Wirkstoff trotzdem vorrangig an, da er keine ausgeprägten serotonergen Wirkungen besitzt und auch das CYP2D6-Isoenzym nicht maßgeblich inhibiert. Alternativ wäre, falls die Patientin mit Mirtazapin nicht einverstanden wäre, ein SSRI wie Sertralin eine Option. Allerdings bleiben hierunter das Blutungs- und das serotonerge Risiko bestehen und die Therapie müsste wegen möglicher Wechselwirkungen mit Tramadol bzw. Diclofenac entsprechend vorsichtig angegangen werden. Empfohlen wird ein Stopp der Duloxetin-Medikation und direkte Umstellung am nächsten Tag auf Mirtazapin mit abendlicher Dosierung.