

# Leitliniengerechte Pharmakotherapie der Depression

## Pharmacotherapy of depression according to guidelines

### Zusammenfassung

Bei depressiven Erkrankungen sind Antidepressiva grundsätzlich wirksam. Aufgrund des hohen Anteils an Placebowirkung und unspezifischer Effekte sowie marginaler Überlegenheit über Placebo bei leichtgradigeren Depressionen ist die generelle Indikation gemäß der S3-Leitlinie Unipolare Depression ausschließlich bei einer schweren Depression gegeben. Nahezu alle Antidepressiva wirken ähnlich. Sie erhöhen über verschiedene Mechanismen die intrasynaptische Serotonin- und/oder Noradrenalin-Konzentration. Nach erfolgreicher Akuttherapie folgt der obligate Übergang in die Erhaltungstherapie für mehrere Monate. Ist die Indikation gegeben, kann anschließend eine Rezidivprophylaxe für mehrere Jahre durchgeführt werden. Bei Non-Response auf die antidepressive Monotherapie trotz adäquater Dauer und Dosis kann zwischen verschiedenen Strategien zur Weiterbehandlung gewählt werden: Absetzen, therapeutisches Drug Monitoring, Dosiserhöhung (nicht bei SSRI), Kombination spezifischer Antidepressiva, Augmentation mit Lithium oder einem Antipsychotikum der zweiten Generation. Für den Erfolg der Pharmakotherapie ist das Vorgehen nach einem antidepressiven Stufenplan (Therapiealgorithmus) von großer Bedeutung.

Gehrisch, J.

Nagel, L.-T.

Bschor, T.

### Abstract

Principally, antidepressants are effective for the treatment of depressive disorders. Due to a large extent of placebo and unspecific effects and because of an only marginal superiority over placebo in mild to moderate depressions the use of antidepressants is recommended only for the treatment of severe episodes (according to the German National S3 Guideline). Nearly all antidepressants share a similar mode of action, namely to increase the intrasynaptic concentration of serotonin and/or norepinephrine. After a successful acute treatment, antidepressants should be continued for maintenance therapy for several months. If indicated, prophylactic treatment for several years can be added. In case of non-response different treatment strategies exist: stopping medication, therapeutic drug monitoring, dose increase (not with SSRI), combination of certain antidepressants, and augmentation with lithium or second generation antipsychotics. For a successful pharmacotherapy treatment should be conducted in accordance with a therapy algorithm.

Depressionen sind häufig. In der EU beträgt die Ein-Jahres-Prävalenz für Depression 6,9 % der Bevölkerung (1). Bei 15–25 % der Betroffenen ist der Verlauf chronisch (d. h. länger als zwei Jahre) (2), und alle psychiatrischen Maßnahmen haben eine hohe Non-Responder-Quote (3). Seit 1995 ist eine Verfünffachung der Antidepressiva-Verordnungen in Deutschland zu beobachten (4), allerdings gibt es keine Zunahme der Erkrankungen, d. h. die Prävalenzraten sind gleichbleibend (1).

Die Therapie der Depression fußt auf drei Säulen: der Pharmakotherapie, der Psychotherapie und bei chronischen Verläufen auch der Psychotherapie. Die Pharmakotherapie der Depression soll in der folgenden Übersicht anschaulich und in Anlehnung an die S3-Leitlinie Unipolare Depression (5) dargestellt werden. Der Artikel befasst sich ausschließlich mit depressiven Episoden, die als Einzelepisoden oder im Rahmen eines unipolar rezidivierenden Verlaufs vorkommen, nicht aber mit Depressionen im Rahmen bipolar affektiver Erkrankungen (sogenannte bipolare Depressionen).

[www.leitlinien.de/nvl/depression](http://www.leitlinien.de/nvl/depression)

### A – Indikation

Antidepressiva sind wirksame Medikamente gegen Depressionen. Allerdings zeigt sich konsistent, dass 50–75 % der Wirkung auf Placebo- und unspezifische Effekte zurückgehen (6). Antidepressiva haben keine schützende Wirkung vor Suiziden und Suizidversuchen (7).

Die Überlegenheit über Placebo ist umso größer, je schwerer die Depression ist (8;9). Aus diesem Grunde werden von der S3-Leitlinie Unipolare Depression (5) Antidepressiva für mittelgradige depressive Episoden als eine gleichberechtigte Alternative zu einer psychotherapeutischen Behandlung empfohlen, während für schwere depressive Episoden eine generelle Empfehlung für Antidepressiva (in Kombination mit einer Psychotherapie) ausgesprochen wird. Für leichte depressive Episoden allerdings sollten Antidepressiva nicht generell zur Erstbehandlung eingesetzt werden (5). In diesem Fall ist eine aktiv abwägende Begleitung/Beratung des Patienten aufgrund der relevanten Spontanremissionsrate indiziert. Die Schweregradeinteilung depressiver Episoden richtet sich gemäß ICD-10 nach der Anzahl der Symptome (Tabelle 1).

**Tabelle 1: Schweregradeinteilung depressiver Episoden nach ICD-10**

<b>Hauptsymptome</b>	• depressive, gedrückte Stimmung
	• Interessenverlust und Freudlosigkeit
	• Verminderung des Antriebs mit erhöhter Ermüdbarkeit (oft selbst nach kleinen Anstrengungen) und Aktivitätseinschränkung
<b>Zusatzsymptome</b>	• 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
<b>Über mindestens zwei Wochen</b>	<b>Leichte depressive Episode:</b> zwei Hauptsymptome plus zwei Zusatzsymptome
	<b>Mittelgradige depressive Episode:</b> zwei Hauptsymptome plus drei bis vier Zusatzsymptome
	<b>Schwere depressive Episode:</b> alle drei Hauptsymptome plus mindestens vier Zusatzsymptome

### B – Wahl des Antidepressivums

Nahezu alle 30 in Deutschland zugelassenen Antidepressiva bewirken eine Erhöhung der intrasynaptischen Serotonin- und/oder Noradrenalin-Konzentration im synaptischen Spalt, wenn auch über verschiedene Mechanismen. Es bestehen allerdings erhebliche Zweifel, dass diese intrasynaptische Beeinflussung mit der antidepressiven Wirkung in Zusammenhang steht, da diese Theorie verschiedene Widersprüche aufweist (6;10). So konnte bei depressiven Patienten kein Serotonin- oder Noradrenalin-Defizit (das durch

Antidepressiva zu korrigieren wäre) festgestellt werden. Die intrasynaptischen Veränderungen treten innerhalb von Stunden nach der Einnahme eines Antidepressivums auf, womit unerklärt bleibt, warum die klinische Wirkung eine mehrwöchige Verzögerung aufweist. Schließlich haben auch Antidepressiva ohne (Bupropion) oder mit einem gegenteiligen (Tianeptin) Effekt auf die intrasynaptische Serotoninkonzentration einen gleichstarken antidepressiven Effekt.

Auch klinisch sind sich die circa 30 Antidepressiva ähnlich. So ist der Wirkungseintritt um circa drei Wochen verzögert und die Ansprechrate liegt nur zwischen 50 und 70 %, wobei hiervon etwa die Hälfte der Patienten nur eine Partialresponse und keine vollständige Remission erlebt (6). Allerdings sind deutliche Unterschiede im Nebenwirkungsprofil zu nennen, sodass die Wahl des Antidepressivums überwiegend hiervon abhängig ist (11).

### C – Anwendung

Die pharmakologische Depressionsbehandlung gliedert sich in drei Behandlungsphasen (Abbildung 1).

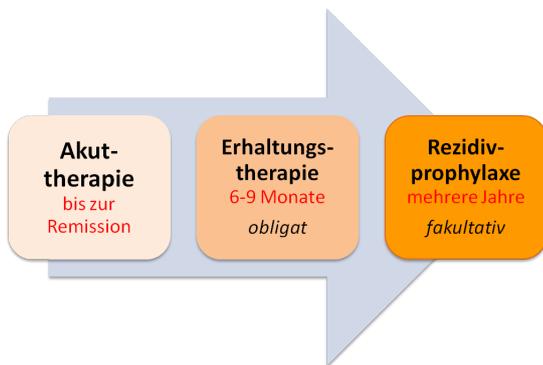


Abbildung 1: Die drei Phasen der Depressionsbehandlung (11)

Die erste Behandlungsstufe der Akuttherapie (Abbildung 2) beinhaltet den Start der medikamentösen Depressionsbehandlung. Eine gegebenenfalls nötige Aufdosierungsphase sollte so kurz wie möglich gehalten werden. Ziel ist, die Standarddosis zu erreichen, da nur für sie eine Wirksamkeit ausreichend gut belegt ist. Nach Erreichen der Standarddosis muss eine Wirklatenz von drei bis vier Wochen (bei älteren Patienten bis zu sechs Wochen) abgewartet werden, um am Entscheidungstag die Wirksamkeit des Medikaments beurteilen zu können.

Eine dichotome Entscheidung (Ansprechen = Response: ja/nein) ist erforderlich. Um dies zu ermöglichen, ist es unumgänglich, vor Beginn der Medikation in geeigneter Form die Symptomatik des Patienten oder der Patientin zu dokumentieren, was zum Beispiel in Form des psychopathologischen Befundes, einer Fremdbeurteilungsskala oder einer Selbstbeurteilungsskala erfolgen kann. Bei der Beurteilung lediglich aus der Erinnerung des Arztes oder des Patienten heraus werden in dem häufigen Fall, dass der Patient noch keine Vollremission, aber sehr wohl eine Response (Ansprechen) erreicht hat, die Teilbesserungen leicht übersehen (Beispiel: Die Stimmung ist unverändert gedrückt, aber das Grübeln hat sich auf nur noch zwei Stunden am Morgen reduziert.).

**Vorgehen bei Response (Ansprechen) auf das Antidepressivum**

Spricht der Patient auf die Medikation an, so erfolgen die Weiterbehandlung bis zur Remission und der obligate Übergang in die Erhaltungstherapie für sechs bis neun Monate zur Vorbeugung eines Frührezidivs. Die Medikation sollte, auch bezüglich der Dosis, unverändert fortgeführt werden.

Nach Ablauf der Erhaltungstherapie stellt sich die Frage, ob dem Patienten darüber hinaus eine zeitlich unbefristete Rezidivprophylaxe empfohlen werden soll. Diese wird – gute Verträglichkeit vorausgesetzt – zumeist weiterhin mit demselben Antidepressivum durchgeführt. Die Indikation zur Rezidivprophylaxe richtet sich nach dem individuellen Rezidivrisiko, das aus dem bisherigen Verlauf abzuschätzen ist. Hatte ein Patient eine erste depressive Phase, oder die vorherige depressive Phase liegt viele Jahre zurück, ist in der Regel keine langfristige Psychopharmakotherapie indiziert. Hatte der Patient hingegen in den letzten fünf Jahren zum Beispiel bereits drei depressive Phasen, ist eine baldige erneute Phase wahrscheinlich und eine langfristige Rezidivprophylaxe zu empfehlen.

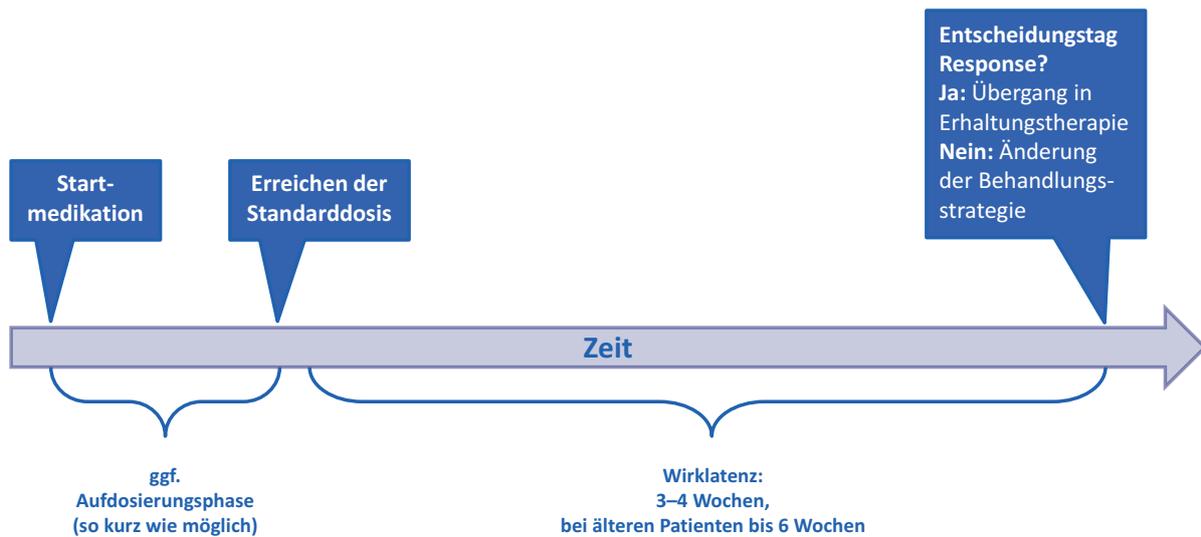


Abbildung 2: Zeitlicher Ablauf der Akuttherapie (3)

### Vorgehen bei Non-Response auf das Antidepressivum

Bei Non-Response auf die Antidepressiva-Monotherapie trotz adäquater Dauer und Dosis gibt es verschiedene Strategien, wie weiter verfahren werden kann (Abbildung 3).



**Abbildung 3: Strategien bei Non-Response auf eine Antidepressiva-Monotherapie**

#### a – Pharmakotherapie beenden

Dies ist eine wichtige und zu selten eingesetzte Strategie, vor allem bei den häufigen leichten und mittleren Schweregraden. Angesichts der Ähnlichkeit aller Antidepressiva (siehe oben) kann Non-Response auf ein Antidepressivum auch als Hinweis auf eine generell geringe pharmakotherapeutische Behandelbarkeit angesehen werden. Die Weiterbehandlung kann durch hausärztliche supportive Gespräche, Tagesstrukturierung, gezielte Planung positiver Erlebnisse, angeleitete Selbsthilfe (Bücher, online), Sport, Wachtherapie (Schlafentzugstherapie) oder spezifische Psychotherapie erfolgen.

#### b – Blutspiegel des Antidepressivums kontrollieren

Die Serumspiegelbestimmung und die anschließende Dosisanpassung (Therapeutisches Drug Monitoring, TDM) ist bei Non-Response sinnvoll (12). Eine umfassende Übersicht zu den therapeutischen Serumspiegelbereichen und dem Grad der wissenschaftlichen Evidenz wurde von der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) erstellt ((13); nachzulesen auch in der S3-Leitlinie Unipolare Depression). Nicht für alle Antidepressiva existieren gesicherte Erkenntnisse über den Zusammenhang von therapeutischem Serumspiegel und klinischer Wirksamkeit (insbesondere nicht für Tranylcypromin und Agomelatin).

#### c – Antidepressivum aufdosieren

Als weitere Option kann die Aufdosierung des bisher nicht wirksamen Antidepressivums über die Standarddosis hinaus in Betracht gezogen werden. Eine Indikation hierfür besteht für trizyklische Antidepressiva, Venlafaxin und Tranylcypromin, für die Vergleichsstudien eine bessere Wirksamkeit einer höheren Dosis belegen. Keine Dosissteigerung ist jedoch bei SSRI indiziert, da Vergleichsstudien einheitlich keine bessere Wirksamkeit in hoher Dosis als in Standarddosis zeigen (14;15). Aus diesem Grunde rät die S3-Leitlinie Unipolare Depression vom Aufdosieren von SSRI ab (5).

#### **d – Antidepressivum wechseln**

Nach der aktuellen S3-Leitlinie Unipolare Depression ist der Wechsel des Antidepressivums bei Non-Response nicht die Behandlungsstrategie erster Wahl, da keine Überlegenheit des Wechsels gegenüber dem bloßen Fortführen der Behandlung mit dem bisher nicht wirksamen Antidepressivum besteht. Dies wurde aktuell durch eine systematische Übersicht und Metaanalyse bestätigt (10). Ein eventuell beobachtbarer Effekt geht nicht über den hierdurch erreichten Zeitgewinn hinaus. Dies liegt mutmaßlich an der oben diskutierten prinzipiellen Ähnlichkeit aller Antidepressiva, sodass (im Unterschied z. B. zu einer Augmentation mit Lithium) durch ein neues Antidepressivum keine echte neue Therapiestrategie etabliert wird.

#### **e – Zwei Antidepressiva kombinieren**

Bei der Kombination zweier Antidepressiva ist als einzige Möglichkeit die Gabe eines  $\alpha_2$ -Autorezeptor-Blockers wie Mianserin oder Mirtazapin einerseits mit einem Wiederaufnahmehemmer (SSRI, SNRI oder TZA = NSMRI [nichtselektiver Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitor]) andererseits zu empfehlen. Nur für diese Kombination konnte in systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen eine Überlegenheit gegenüber einer Monotherapie gezeigt werden (16). Diese empirische Erkenntnis deckt sich mit dem pharmakologischen Rational, wonach eine Wiederaufnahmehemmung über die erhöhte Neurotransmitterkonzentration via  $\alpha_2$ -Autorezeptor eine negative Rückkopplung bewirkt, was den erwünschten Effekt abschwächt. Die gleichzeitige Gabe eines  $\alpha_2$ -Autorezeptor-Blockers verhindert hiernach die negative Rückkopplung. Bei der Kombinationstherapie werden Wechsel- und potenzierte Nebenwirkungen befürchtet. Allerdings konnte keine höhere Abbruchrate von Patienten mit Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie verzeichnet werden (16).

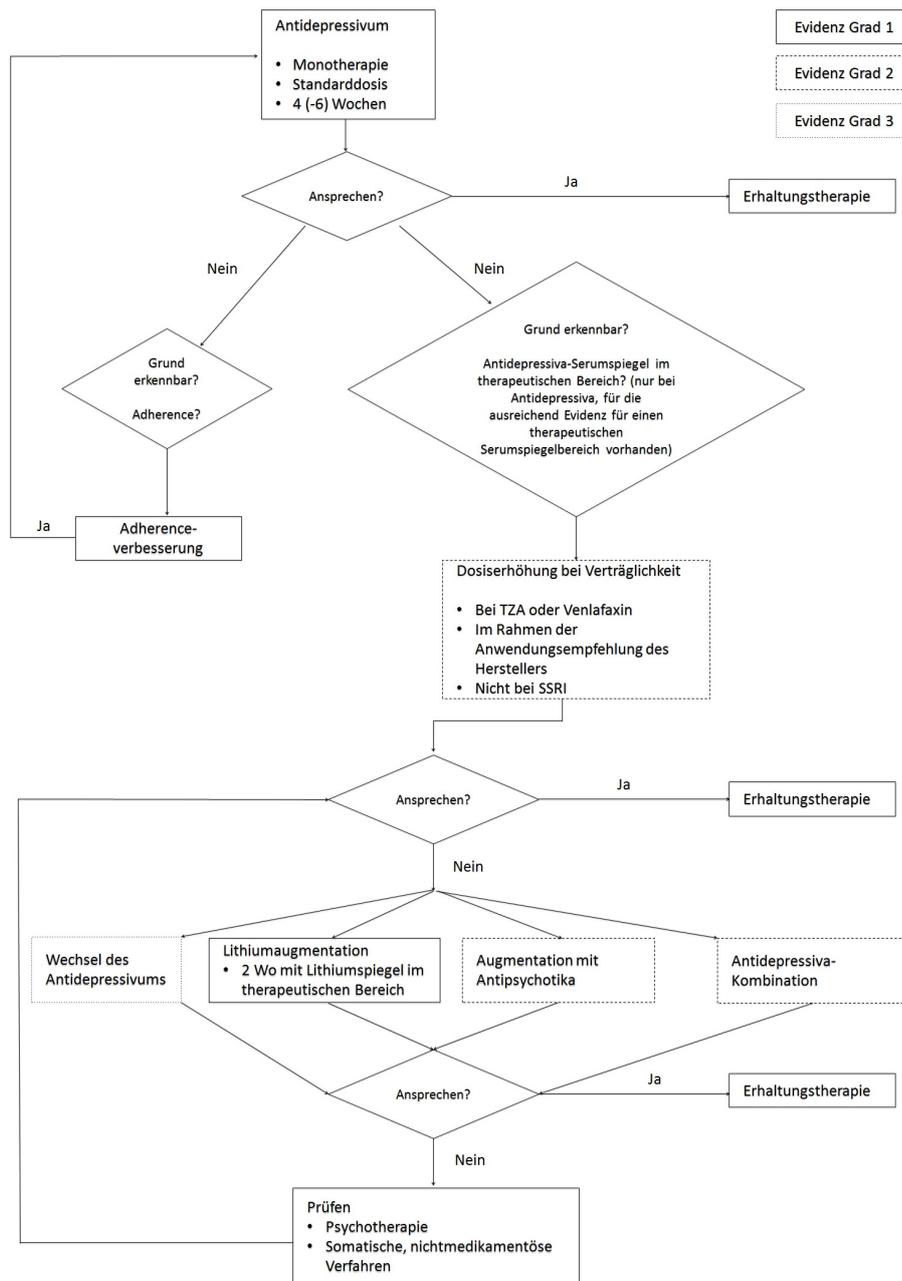
#### **f – Augmentation**

Die Augmentation (= Verstärkung) der antidepressiven Medikation mit Lithium nimmt einen zentralen Stellenwert in der leitliniengerechten Pharmakotherapie der unipolaren Depression ein, da sich das Wirkprinzip der Lithiumaugmentation von den sich ähnelnden Wirkmechanismen der Antidepressiva vollständig unterscheidet (17;18). Lithium wird in der Akutbehandlung der Depression nach Non-Response auf die antidepressive Monotherapie hinzugefügt. Es ist eine eher rasche Aufdosierung anzustreben, um einen Serumspiegel ähnlich dem der prophylaktischen Behandlung (0,6 bis 0,9 mmol/l) zu erreichen. Dieser Spiegel ist für mindestens zwei Wochen beizubehalten. Bei Response ist die Fortführung von Lithium und Antidepressivum für mindestens sechs Monate im Sinne einer Erhaltungstherapie (siehe oben) indiziert (19).

Eine zweite Möglichkeit der Augmentation stellen Antipsychotika der 2. Generation dar. Obwohl vier Medikamente (Olanzapin, Risperidon, Aripiprazol, Quetiapin) eine größere Wirksamkeit als eine Placebo-Augmentation erzielten (20), ist in Deutschland nur Quetiapin für die Augmentation zugelassen.

### D – Therapiealgorithmus für die unipolare Depression

Die Pharmakotherapie der Depression ist besonders erfolgreich, wenn sie sich an einem Stufenplan (antidepressiver Therapiealgorithmus) orientiert. Dies haben randomisierte Studien im Vergleich zu einer Behandlung ohne Vorgaben wiederholt gezeigt (21). Die S3-Leitlinie Unipolare Depression gibt ein Beispiel nach aktuellem wissenschaftlichem Erkenntnisstand (5) (Abbildung 4). Das Vorgehen nach einem klaren Konzept, eine angemessene Dauer der Behandlungsstufen sowie die systematische Evaluation der Wirksamkeit jeweils am Stufenende stellen zentrale Elemente eines solchen Stufenplans dar (3).



**Abbildung 4: Algorithmus der medikamentösen Depressionsbehandlung der S3-Leitlinie Unipolare Depression (5)**

© ÄZQ, DGPPN, BÄK, KBV und AWMF 2015 (Quelle: DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5. 2015 [cited: 2018-06-13]. DOI: 10.6101/AZQ/000364. www.depression.versorgungsleitlinien.de.)

## Fazit für die Praxis

- Für Antidepressiva konnte nur für schwere depressive Episoden eine relevante Überlegenheit über Placebo gezeigt werden.
- Nach drei bis vier Wochen einer Antidepressiva-Medikation mit Standarddosis muss die Wirksamkeit überprüft werden.
- Im Falle von Non-Response ist das Absetzen des Antidepressivums eine rationale Strategie.
- Andere Strategien im Falle von Non-Response sind Serumspiegelbestimmung, Dosiserhöhung (nicht bei SSRI), Kombination spezifischer Antidepressiva oder Augmentation z. B. mit Lithium.

## Literatur

- 1 Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J et al.: The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21: 655-679.
- 2 Bschor T: Definition, klinisches Bild und Epidemiologie. In: Bschor T (Hrsg.): *Behandlungsmanual therapieresistente Depression. Pharmakotherapie - Somatische Therapieverfahren - Psychotherapie*. Stuttgart: Kohlhammer Verlag, 2008; 6-11.
- 3 Bschor T, Bauer M, Adli M: Chronische und therapieresistente Depression. *Diagnostik und Stufentherapie*. *Dtsch Arztebl* 2014, 111: 766-776.
- 4 Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2015*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2015.
- 5 DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BpTK, BApK, DASGHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression: S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression – Langfassung. 2. Auflage, Version 5. 2015 [cited: 2018-06-13]. DOI: 10.6101/AZQ/000364. [www.depression.versorgungsleitlinien.de](http://www.depression.versorgungsleitlinien.de).
- 6 Bschor T, Kilarski LL: Are antidepressants effective? A debate on their efficacy for the treatment of major depression in adults. *Expert Rev Neurother* 2016; 16: 367-374.
- 7 Bschor T, Müller-Oerlinghausen, B: Antidepressiva verringern nicht das Risiko von Suiziden oder Suizidversuchen bei depressiven Patienten. Eine Entgegnung zur Presseerklärung der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN). *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)*, 2014, 41: 2-5.
- 8 Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB et al.: Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008; 5: e45.
- 9 Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD et al.: Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA* 2010; 303: 47-53.
- 10 Bschor T, Kern H, Henssler J, Baethge C: Switching the antidepressant after nonresponse in adults with major depression: a systematic literature search and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2016; 79: 16r10749.
- 11 Bschor, T, Adli, M: Therapie depressiver Erkrankungen. CME-zertifizierte Fortbildung. *Dtsch Arztebl* 2008, 105: 782-792.
- 12 Busche, M, Bschor, T: Leitliniengerechte Pharmakotherapie der therapieresistenten Depression. *DNP* 2017, 18 (5): 36-43.
- 13 Hiemke C, Baumann P, Bergemann N et al.: AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44: 195-235.
- 14 Ruhe HG, Huyser J, Swinkels JA, Schene AH: Dose escalation for insufficient response to standard-dose selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: systematic review. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 309-316.
- 15 Rink L, Braun C, Bschor T, Henssler J, Franklin J, Baethge C: Dose-increase versus un-changed continuation of antidepressants after initial antidepressant treatment failure in patients with major depressive disorder – a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatr* 2018 (im Druck).
- 16 Henssler J, Bschor T, Baethge C: Combining antidepressants in acute treatment of depression: a meta-analysis of 38 studies including 4511 patients. *Can J Psychiatry* 2016; 61: 29-43.
- 17 Gehrisch J, Bschor T: Lithium zur Behandlung affektiver Erkrankungen. *Info Neurologie & Psychiatrie* 2018, 20 (2): 28-34.
- 18 Ochs B, Bschor T: SOP Lithiumaugmentation. *Psych up2-date* 2017, 11: 293-297.
- 19 Bschor T: Lithium in the treatment of major depressive disorder. *Drugs* 2014; 74: 855-862.
- 20 Nelson JC, Papakostas GI: Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 980-991.
- 21 Adli M, Berghofer A, Linden M et al.: Effectiveness and feasibility of a standardized stepwise drug treatment regimen algorithm for inpatients with depressive disorders: results of a 2-year observational algorithm study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 782-790.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

Johanna Gehrisch, M. Sc., Berlin

Lea-Teresa Nagel, Berlin

Prof. Dr. med. Tom Bschor, Berlin

[psychiatrie@schlosspark-klinik.de](mailto:psychiatrie@schlosspark-klinik.de)

## Anmerkung der Redaktion:

Der Artikel bezieht sich auf eine antidepressive Therapie bei Erwachsenen und gilt nicht für Kinder und Jugendliche.