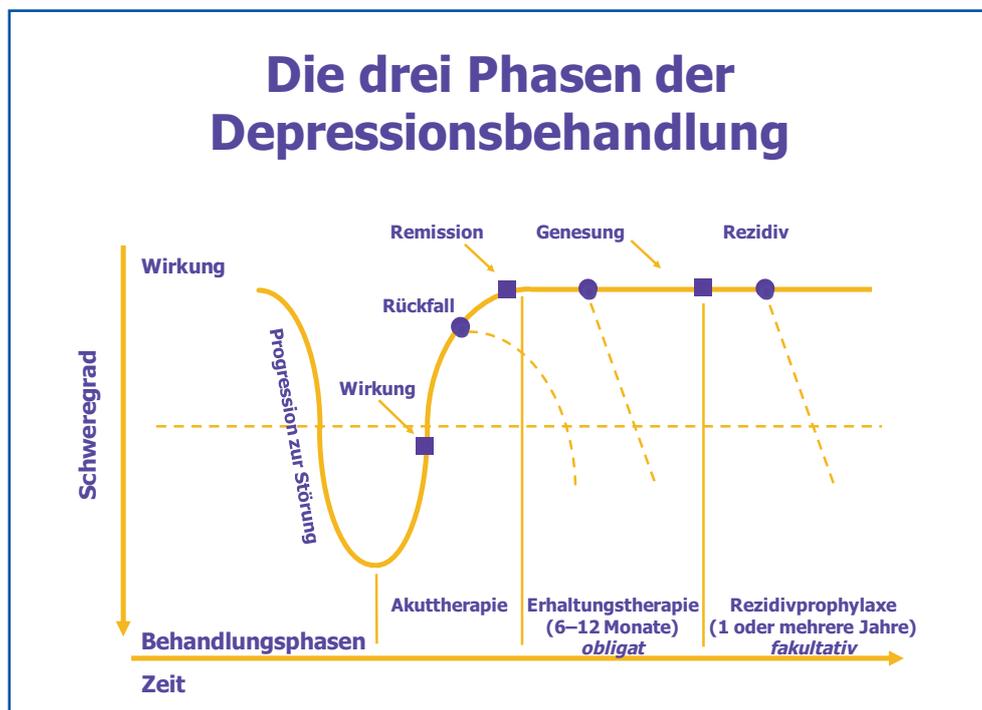


Verhinderung eines Frührezidivs in der Erhaltungstherapie einer Depression durch Addition eines weiteren Pharmakons

Phasenmodell der Depressionsbehandlung: Von Akuttherapie bis Rezidivprophylaxe

Bschor, T.

Die Behandlung der majoren Depression wird nach dem allgemein akzeptierten Standard in drei Phasen eingeteilt (Abbildung), von denen die Erhaltungstherapie die mittlere Phase darstellt. Diese Einteilung stammt primär aus der Pharmakotherapie der Depression, wird teilweise aber auch auf andere Behandlungsformen wie Psychotherapie übertragen.



© Eigene Abbildung (Bschor)

Abbildung 1: Die drei Phasen der (medikamentösen) Depressionsbehandlung.

Die erste Phase, die Akuttherapie, ist bei einem behandlungsbedürftigen akuten depressiven Syndrom im Rahmen einer majoren Depression indiziert. Sie zielt auf die Linderung und schließlich die weitgehende Beseitigung (Remission) der depressiven Symptomatik. Da sie erst endet, wenn die Remission erreicht ist, kann für die Akuttherapie kein bestimmter Zeitraum benannt werden. Aufgrund der hohen Nonresponse-Rate aller medikamentöser und nichtmedikamentöser Therapieverfahren sind in der Akuttherapie oft mehrere Behandlungsschritte erforderlich. Die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Unipolare Depression (1) empfiehlt eine medikamentöse Behandlung in der Akuttherapie ausschließlich bei schwer ausgeprägten depressiven Episoden als grundsätzlich indiziert. Bei mittelgradig ausgeprägten Depressionen stellt nach der NVL eine Pharmakotherapie eine gleichrangige Alternative zu einer Psychotherapie dar. Eine leichtgradige Depression soll hingegen in der Regel nicht medikamentös behandelt werden.

Literatur

1 Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Unipolare Depression – Langfassung. AWMF-Register-Nr.: nvl-005. Version 3.2. 2022. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-005>.

Wenn die Akuttherapie durch Erreichen der Remission endet, soll eine Pharmakotherapie nicht unmittelbar beendet werden, da ein Absetzen mit einem erhöhten Risiko für ein frühes Rezidiv der Depression einhergeht. Daher soll nach dem allgemein anerkannten Behandlungsstandard und den Empfehlungen der NVL grundsätzlich eine Erhaltungstherapie (zweite Phase) angeschlossen werden. Die NVL definiert hierfür einen Zeitraum von sechs bis zwölf Monaten; es finden sich aber auch Empfehlungen für vier bis neun Monate. Ist die Erhaltungstherapie ohne frühes Rezidiv überstanden, sollte in der Regel die Pharmakotherapie ausschleichend beendet werden – es sei denn, der Patient hat ein erhöhtes Rezidivrisiko.

Dieses lässt sich am ehesten aus dem bisherigen Verlauf der Erkrankung ableiten. Handelte es sich zum Beispiel um die erste depressive Episode oder lag eine Vorepisode 20 Jahre oder länger zurück, sollte in der Regel die Entscheidung für ein Ausschleichen der Pharmakotherapie fallen. Traten bei einem Patienten zum Beispiel innerhalb der letzten fünf Jahre bereits drei depressive Episoden auf, ist von einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das baldige Auftreten einer weiteren Episode auszugehen. In solchen Fällen sollte eine Überführung in die fakultative dritte Phase der Rezidivprophylaxe empfohlen werden, um einem Rückfall vorzubeugen. In der Rezidivprophylaxe wird die Pharmakotherapie zur längerfristigen Absenkung des Risikos eines erneuten Krankheitsrezidiv noch länger fortgeführt, wobei keine allgemeine empfohlene Zeitdauer benannt werden kann. Die Dauer der Rezidivprophylaxe erstreckt sich in der Regel über mindestens ein Jahr, häufig jedoch über mehrere Jahre oder auf unbestimmte Zeit. Während die Erhaltungstherapie im Anschluss an eine erfolgreiche Akuttherapie also für jeden Patienten indiziert ist, besteht die Indikation zur Rezidivprophylaxe nur bei einem Teil der Patienten.

Pharmakologische Erhaltungstherapie: Zwischen empirischer Evidenz und methodischer Verzerrung

Der pharmakologische Standard in der ersten Phase der Akuttherapie besteht aus einer Medikation mit einem Antidepressivum. Für die anschließende Erhaltungstherapie spricht die NVL eine starke Empfehlung zur weiteren Einnahme des Antidepressivums in gleicher Dosierung für sechs bis zwölf Monate aus. Diese Empfehlung basiert auf eindeutigen metaanalytischen Ergebnissen, nach denen eine Fortführung der Antidepressiva-Medikation in der Erhaltungstherapie mit einem deutlich geringeren Risiko für ein frühes Rezidiv verbunden ist im Vergleich zum Absetzen bzw. Umsetzen auf Placebo. Während Antidepressiva in der ersten Phase der Akuttherapie nur eine kleine Effektstärke von 0,3 erreichen (2, 3), liegt die Effektstärke zur Verhütung eines Frührezidivs in der Erhaltungstherapie in mittlerer Größe, nämlich bei 0,54 (2). Bereits 2003 wurde in einer systematische Übersichtsarbeit festgestellt, dass sich die Rezidivrate während der Erhaltungstherapie mit 41 % zu 18 % relevant zwischen Placebo und Antidepressiva unterscheidet (4). Diese und auch weitere systematische Übersichtsarbeiten zeigten darüber hinaus, dass der präventive Effekt nicht auf die ersten sechs oder zwölf Monate beschränkt ist, sondern in kontrollierten Vergleichsstudien auch über Beobachtungszeiträume von bis zu 36 Monaten bestehen bleibt. Für längere Zeiträume nimmt die Zahl der auswertbaren Studien und Studienteilnehmer allerdings stark ab. Dieser Befund, wonach der Schutz vor einem Rezidiv umso länger besteht, je länger das Antidepressivum weiter genommen wird, stellt das

2 Huhn M, Tardy M, Spineli LM, Kissling W, Förstl H, Pitschel-Walz G et al. Efficacy of pharmacotherapy and psychotherapy for adult psychiatric disorders: a systematic overview of meta-analyses. *JAMA Psychiatry* 2014; 71(6):706–15. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.112.

3 Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* (London, England) 2018; 391(10128):1357–66. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7.

4 Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *The Lancet* 2003; 361(9358):653–61. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12599-8.

Konzept eines abgrenzbaren Zeitraums der Erhaltungstherapie infrage. Der genannte Zeitraum von (vier) sechs bis zwölf Monaten resultiert also vorrangig aus der Länge der vorliegenden placebokontrollierten Studien und nicht aus einem wissenschaftlich definierbaren Zeitraum eines besonders stark erhöhten Rezidivrisikos im Anschluss an eine Remission. Dennoch ist das Konzept der Erhaltungstherapie unverändert in Leitlinien und Versorgungspraxis verbreitet.

Es ist ferner nicht unumstritten, ob sich in der vergleichsweise hohen Effektstärke der Antidepressiva in der Erhaltungstherapie tatsächlich eine besondere Wirksamkeit dieser Medikamentengruppe in diesem Therapieabschnitt ausdrückt (5). Denkbar ist auch, dass die Überlegenheit über Placebo durch das Studiendesign artifiziell erhöht wird. Es gilt als wissenschaftlich weitgehend gesichert, dass das Absetzen einer längeren Antidepressiva-Medikation (nach mindestens mehrwöchiger Einnahme) zu einer Erhöhung des Risikos für eine Wiederkehr der Depression, für eine Verkürzung des Zeitraums bis zum nächsten depressiven Rezidiv, für eine besonders starke Wiederkehr der depressiven Symptomatik oder für eine besonders behandlungsresistente neue depressive Episode führen kann – im Vergleich zu einer Remission ohne Pharmakotherapie. Diese durch die vorhergehende antidepressive Medikation bedingte Risikoerhöhung wird in dem Begriff der Rebound-Depression zusammengefasst und beruht höchstwahrscheinlich auf adaptiven Prozessen und Gegenregulation des Körpers auf den pharmakologischen Eingriff. Wird dieser dann beendet, bleibt die Gegenregulation bestehen und kann das Risiko einer Rebound-Depression begründen.

Die Studien zur Wirksamkeit von Antidepressiva in der Erhaltungstherapie sind regelhaft so aufgebaut, dass akut depressive Patienten eingeschlossen werden. In der Akuttherapie wird zunächst das gesamte Studienkollektiv medikamentös antidepressiv behandelt. An der eigentlichen Studie zur Wirksamkeit in der Erhaltungstherapie können dann nur Probanden teilnehmen, die in der Akuttherapie eine Remission erreicht hatten. Für die Phase der Erhaltungstherapie erfolgt eine randomisierte Zuteilung der Teilnehmenden entweder zur Fortsetzung der erfolgreichen Antidepressiva-Medikation oder zur Substitution durch ein Placebo. In der Placebo-Gruppe besteht durch das Absetzen des Antidepressivums das Risiko einer Rebound-Depression, sodass die Überlegenheit der Fortführung der Antidepressiva-Medikation artifiziell erhöht sein kann. Auf Grundlage der verfügbaren Daten kann nicht entschieden werden, welchen Anteil Rebound-Depressionen an der oben genannten Wirksamkeit von Antidepressiva in der Erhaltungstherapie haben.

Behandlungsstandard in der Erhaltungstherapie: Kontinuität statt Ergänzung

Der wissenschaftlich gesicherte Behandlungsstandard für die Erhaltungstherapie besteht – in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der NVL – in der Fortführung der Medikation, die in der Akuttherapie zur Remission geführt hat, für einen Zeitraum von vier bis zwölf Monaten. Dies entspricht auch der tatsächlichen Versorgungspraxis in Deutschland. Gute wissenschaftliche Evidenz besteht allerdings nur für den Fall, dass die Remission unter einer Antidepressiva-Monotherapie eintrat (siehe oben). Aufgrund einer circa 50-prozentigen Non-Responserate auf eine Antidepressiva-Monotherapie benötigen viele Patienten aber eine komplexere Pharmakotherapie. Die NVL rät hierbei in Übereinstimmung mit

⁵ Wie geht es weiter, wenn das Antidepressivum hilft? In: Bschor T. Antidepressiva: Wie man sie richtig anwendet und wer sie nicht nehmen sollte. 1. Auflage. München: Südwest; 2018. S. 185–8.

der wissenschaftlichen Evidenz vom sequenziellen Ausprobieren immer neuer Antidepressiva in Monotherapie ab und empfiehlt stattdessen bestimmte Kombinationen aus zwei Antidepressiva oder die Augmentation des unzureichend wirksamen Antidepressivums mit Lithium oder dem atypischen Neuroleptikum Quetiapin.

In Ermangelung eigener Studien zur Wirksamkeit von medikamentösen Kombinationen in der Erhaltungstherapie werden die Erkenntnisse aus den Studien mit Antidepressiva-Monotherapie (siehe oben) auf Kombinationsbehandlungen (Kombination aus zwei Antidepressiva oder Kombination eines Antidepressivums mit einem Augmentativum) übertragen, das heißt, es wird angeraten (und in der Versorgungspraxis auch umgesetzt), auch in der Erhaltungstherapie beide Medikamente in ursprünglicher Dosierung fortzuführen. Für die Lithiumaugmentation liegt eine kleine Studie zur Wirksamkeit in der Erhaltungstherapie vor, die zu einem sehr eindeutigen Ergebnis kam (6). Die Zuteilung erfolgte dabei wie folgt: 29 Lithiumaugmentationsresponder wurden für die Erhaltungstherapie randomisiert einer alleinigen Fortführung des Antidepressivums (und Umsetzen von Lithium auf Placebo) oder der Fortführung beider Medikamente zugeteilt. Während keiner der 14 kombiniert weiter behandelten Studienteilnehmer ein Rezidiv erlitt, wurde in der Antidepressivum + Placebo-Gruppe bei 7 von 15 Studienteilnehmern ein Rezidiv nachgewiesen. Aus diesem Grund spricht die NVL für Responder auf eine Lithiumaugmentation eine gesonderte einfache Empfehlung für die Fortführung beider Medikamente in der Erhaltungstherapie aus.

Die zusätzliche Gabe eines neuen Medikaments nur für die Erhaltungstherapie, also eines Medikaments, das bislang nicht in der Akuttherapie eingesetzt wurde, ist weder wissenschaftlich etabliert noch von der NVL empfohlen noch entspricht sie dem Behandlungsstandard in Deutschland. Es gibt Überlegungen für eine Medikation im Rahmen einer begleitenden Erhaltungstherapie. Dies bedeutet, dass nicht beabsichtigt ist, die in der Akuttherapie erfolgreich eingesetzte Medikation durch das neue Präparat zu ersetzen. Vielmehr soll dieses ergänzend zu einer bestehenden Standard-Pharmakotherapie verabreicht werden.

Die oben zitierte systematische Übersichtsarbeit von Geddes et al. (4) fand in der Gruppe, die die antidepressive Medikation im Rahmen der Erhaltungstherapie fortführte, eine Rezidivrate von 18 %. Sollte also gezielt für die Erhaltungstherapie ein weiteres Medikament addiert werden, wäre das Ziel, die Rate von 18 % weiter zu senken. Vor dem Hintergrund, dass die Fortführung der in der Akuttherapie erfolgreichen Medikation dem aktuellen Behandlungsstandard entspricht, wäre das geeignete Studiendesign, die Kombination aus bestehender Antidepressiva-Therapie und Placebo mit der Kombination aus bestehender Antidepressiva-Therapie und Studienmedikation zu vergleichen.

Empfehlung zur Fortführung der erfolgreichen Akutmedikation in der Erhaltungstherapie

Ein Abweichen von der allgemeinen Empfehlung, die in der Akuttherapie erfolgreiche Medikation (sei es eine Mono- oder eine Kombinationsbehandlung) in der Erhaltungstherapie für vier bis zwölf Monate fortzuführen, wird für keine Situation empfohlen. Bei der initialen Auswahl der Medikation für die Akuttherapie (erste Phase) sind angesichts der Vielzahl der zur Verfügung stehenden Antidepressiva verschiedene Auswahlkriterien und Kontra-

6 Bauer M, Bschor T, Kunz D, Berghöfer A, Ströhle A, Müller-Oerlinghausen B. Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157(9):1429–35. doi: 10.1176/appi.ajp.157.9.1429.

indikationen zu beachten. Beim hier diskutierten Übergang in die Erhaltungstherapie (zweite Phase) ist die Entscheidung für ein geeignetes Medikament aber bereits gefallen, sodass grundsätzlich die Fortführung zu empfehlen ist. Da die Frage einer Erhaltungstherapie ausschließlich bei guter Wirksamkeit der Medikation relevant wird, ist implizit belegt, dass unter der bisherigen Behandlung ein günstiger klinischer Verlauf erzielt wurde.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Prof. Dr. med. Tom Bschor