sonderausgabe november 2019

CliniCum neuropsy

DAS FACHMEDIUM FÜR PSYCHIATRIE UND NEUROLOGIE

Depression

Medikamentöse Therapie

Konsensus-Statement – State of the Art 2019

Aktualisiert von: Dr. Lucie Bartova, Dr. Markus Dold, Prim. Priv.-Doz. Dr. Andreas Erfurth, Ao.Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann, Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer, Dr. Alexander Kautzky, Assoc.Prof. Dr. Claudia Klier, Dr. Christoph Kraus, Univ.-Prof. DDr. Paul Plener, MHBA, Ao.Univ.-Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder, Prim. Dr. Christa Rados, Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer, Ao.Univ.-Prof. Dr. Matthäus Willeit, Assoc.Prof. Priv.-Doz. Dr. Dietmar Winkler

Editorial Board: Univ.-Prof. Dr. Stephan Doering, Ao.Univ.-Prof. Dr. Richard Frey, Prim. Dr. Ralf Gößler, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring, Prim. Mag. Dr. Herwig Oberlerchner, Prim. Dr. Georg Psota, Assoc.Prof. Priv.-Doz. Dr. Eva Reininghaus, Univ.-Prof. Dr. Hans-Bernd Rothenhäusler, Dr. Marie Spies, Prim. Dr. Elmar Windhager, Dr. Margit Wrobel, Prim. Dr. Christian Wunsch

Vorsitz: O.Univ.-Prof. Dr.h.c.mult. Dr. Siegfried Kasper
Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer
Ao.Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs

Unter der Patronanz:

ÖGPB

Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie

Vorwort

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

Prim. Univ.-Prof. DDr.
Michael Lehofer
Landeskrankenhaus
Graz Süd-West

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

Die Behandlung depressiver Störungen ist eine zentrale Herausforderung für das Fach Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin. In der Diagnostik, Behandlung und dem Verständnis depressiver Erkrankungen haben sich in den vergangenen Jahren verschiedene Neuerungen ergeben, sodass nun die vierte revidierte Fassung des ursprünglich im Jahr 2001 erstmals herausgegebenen ÖGPB-Konsensus-Statements zur Depression, das in den Jahren 2007 und 2012 revidiert wurde, vorliegt. Wie zuvor wurde dieses Konsensus-Statement sowohl im persönlichen Gespräch als auch im schriftlichen Austausch mit den teilnehmenden Kolleginnen und Kollegen erarbeitet.

Nach wie vor zählen Depressionen nicht nur zu den häufigsten Erkrankungen der Psychiatrie, sondern werden auch bei verschiedenen organmedizinischen Erkrankungen, z.B. kardiovaskulären Erkrankungen, neuroendokrinologischen Erkrankungen, rheumatischen Erkrankungen und in der Onkologie beobachtet. Das Krankheitsmodell der Depressionen umfasst biopsychosoziale Gesichtspunkte, ohne deren Beachtung sich kein adäquater Behandlungserfolg einstellt. Der moderne Umgang mit Depressionen trägt zur Entmystifizierung depressiver Erkrankungen bei und im Sinne der Adhärenz werden die Patientinnen und Patienten in einem partnerschaftlichen Umgang über Entstehung, Verlauf und verschiedene Therapiemöglichkeiten aufgeklärt. Dies ist insbesondere für die meist notwendige Langzeittherapie wichtig.

Heute stehen eine Reihe von neuen Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Insbesondere hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils haben sich dabei deutliche Fortschritte ergeben. Zusätzlich wurden weitere syndromspezifische, psychotherapeutische und biologisch fundierte Therapiemethoden zur Depressionsbehandlung entwickelt, die als komplementär anzusehen sind. Eine besondere pharmakologische Innovation stellt die Entwicklung des nicht-kompetitiven NMDA-Antagonisten Esketamin dar, der in der Indikation „Therapie-resistente Depression" von der US-amerikanischen „Food and Drug Administration" (FDA) als erstes Antidepressivum einer neuen (nicht primär die monoaminerge Transmission beeinflussenden) Substanz-Klasse zugelassen wurde. Die in diesem Konsensus-Statement festgehaltenen Grundzüge der Diagnose und Therapiemöglichkeiten depressiver Erkrankungen sollen nicht nur einen Anhalt für die tägliche Praxis geben, sondern auch entsprechenden politischen Gremien als Ausgangspunkt für einen effektiven und kostengünstigen Umgang mit Depressionen dienen.

Wir danken für die finanzielle Unterstützung von Unternehmen der Arzneimittelindustrie, die am Umschlag angeführt sind. An dieser Stelle möchten wir auch Medizin Medien Austria GmbH für die ausgezeichnete Zusammenarbeit danken.

Wir hoffen sehr, dass Ihnen das Konsensus-Dokument Depression für die Behandlung und das Verständnis depressiver Erkrankungen nützlich ist.

In diesem Sinne zeichnen

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

Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer

Ao.Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs

Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie

Liebe Leserin, lieber Leser! Aus Gründen der besseren Lesbarkeit verzichten wir auf das Binnen-I und auf die gesonderte weibliche und männliche Form.

Coverbild: Christoph Burgstedt/GettyImages; Fotos: MedUniWien/Matern, Barbara Krobath, MedUniWien

Depression

Inhalt

1. Einleitung 4
- 1.1. Depression als besondere medizinische Herausforderung
- 1.2. Biopsychosoziale Genese der Depression
- 1.3. Geschlechtsspezifische Aspekte in der Prävalenz der Depression
- 1.4. Biologische Korrelate bei Depression

2. Diagnostik 7
- 2.1. Anamnese
- 2.2. Diagnostisches Vorgehen in der Praxis
- 2.3. Kognitive Störungen bei Depression
- 2.4. Sozialanamnese

3. Medikamentöse Behandlung 10
- 3.1. Antidepressiver Therapiealgorithmus
- 3.2. Stationäres Setting
- 3.3. Einflussgrößen auf die Therapie
- 3.4. Auswahlkriterien für ein Psychopharmakotherapeutikum
- 3.4.1. Antidepressiva: Therapie heute und in Zukunft
- 3.4.2. Rückfallschutz Phasenprophylaxe, Langzeittherapie
- 3.4.3. Wirkprofil
- 3.4.4. Nebenwirkungsprofil
- 3.4.5. Rezeptorprofil
- 3.4.6. Metabolismus der Substanz
- 3.4.7. Dosierungsmöglichkeiten
- 3.4.8. Therapeutic Drug Monitoring (=TDM)
- 3.4.9. Sedierung
- 3.4.10. Depressionen bei perimenopausalem Syndrom
- 3.4.11. Post-partum Depression

4. Depression und Angst 18

5. Depression und Suizidalität 18

6. Depression und Burn-out 18

7. Depressionsbehandlung bei älteren und multimorbiden Patienten 19

8. Depression in der Schwangerschaft 19
- 8.1. Antidepressiva während der Schwangerschaft
- 8.2. Antidepressiva während der Stillperiode

9. Depressionen bei Kindern und Jugendlichen 20

10. Antidepressiva bei somatischen Erkrankungen 21
- 10.1. Wirksamkeit von Antidepressiva bei somatischen Erkrankungen
- 10.2. Antidepressiva-induziertes metabolisches Syndrom
- 10.2.1. Diabetes mellitus Typ II
- 10.2.2. Adipositas
- 10.3. Antidepressiva bei Bluthochdruck
- 10.4. Antidepressiva bei kardiovaskulären Erkrankungen

11. „Therapieresistente Depression“ (TRD) 22
- 11.1. Definitionen
- 11.2. Empfohlene Maßnahmen bei Therapieresistenz
- 11.2.1. Ausschluss einer Pseudoresistenz
- 11.2.2. Add-on-Strategien mit Antipsychotika der zweiten Generation und Lithium
- 11.2.3. Kombinationstherapie mit mehreren Antidepressiva
- 11.2.4. Dosiseskalation und Wechsel des Antidepressivums
- 11.2.5. Weitere Therapieoptionen bei Behandlungsresistenz
- 11.3. Sequenzielles Therapieschema für unipolare Depression

12. Compliance und Adhärenz 24

13. Psychotherapeutische Maßnahmen 25
- 13.1. Allgemeine ärztliche Psychotherapie
- 13.2. Psychoedukation und Beratung
- 13.3. Krisenintervention
- 13.4. Psychotherapeutische Verfahren

14. Nicht medikamentöse, biologisch fundierte therapeutische Maßnahmen 26
- 14.1. Schlafentzugsbehandlung (SE)
- 14.2. Lichttherapie (LT)
- 14.3. Elektrokonvulsionstherapie (EKT)
- 14.4. Repetitive transkranielle Magnetstimulation (r-TMS)
- 14.5. Vagusnervstimulation (VNS)
- 14.6. Tiefe Hirnstimulation (THS)

15. Therapieevaluation 27

16. Langzeittherapie 27
- 16.1. Langzeittherapie der unipolaren Depression
- 16.2. Langzeittherapie der bipolaren Depression

Weiterführende Literatur 29

Abkürzungsverzeichnis 30

Einwilligungserklärung – Ketaminbehandlung 31

Zitierung der Arbeit wie folgt:
Kasper K, Lehofer M, Sachs GM, Bartova L, Dold M, Erfurth A, Hausmann A, Kapfhammer HP, Kautzky A, Klier C, Kraus C, Plener P, Praschak-Rieder N, Rados C, Rainer M, Willeit M, Winkler D. Depression – Medikamentöse Therapie. Konsensus-Statement – State of the Art 2019. CliniCum neuropsy. Sonderausgabe November 2019

1. Einleitung

1.1. Depression als besondere medizinische Herausforderung

Die sozialmedizinische und die epidemiologische Forschung gehen von einem kontinuierlichen Ansteigen der Depressionsinzidenz aus. Es wird daher damit gerechnet, dass diese Erkrankung in nicht allzu langer Zeit insgesamt die häufigste sein wird. Depressive Erkrankungen treten bei Menschen aller sozialen Schichten, Kulturen und Nationalitäten auf. Weltweit sind depressive Erkrankungen die führende Ursache für Erwerbsunfähigkeit. In der Epidemiologie wird die Belastung durch einzelne Erkrankungen in Form von Disability Adjusted Life Years (DALYs) berechnet. Diese Maßzahl setzt sich zusammen aus den durch vorzeitigen Tod verlorenen Jahren (Years of life lost, YLLs) sowie den Lebensjahren, die mit krankheitsbedingter Beeinträchtigung gelebt wurden (Years lived with disability, YLDs). Bezüglich DALYs steht die unipolare Depression in den WHO-Statistiken der zurückliegenden Jahre weltweit an dritter Stelle, in den Industrienationen sogar an erster Stelle.

Dennoch wird nur ein geringer Prozentsatz der Patienten in der Allgemeinbevölkerung, die an einer depressiven Erkrankung leiden, medikamentös mit einer adäquaten antidepressiven Therapie nachhaltig behandelt (Abbildung 1).

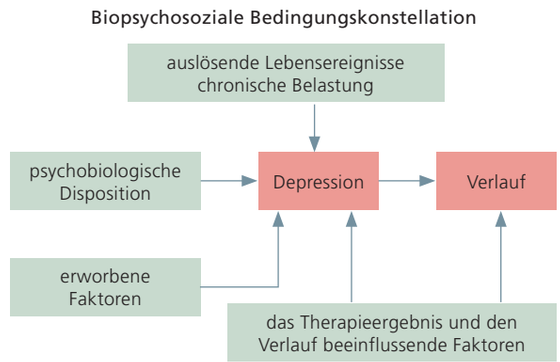
1.2. Biopsychosoziale Genese der Depression

Die Frage nach Ursachen depressiver Erkrankungen wird heute mit dem Konzept der multifaktoriellen Ätiologie beantwortet. Ausschließlich biologische, psychologische oder soziale Erklärungsansätze werden als obsolet angesehen. Das bedeutet nicht, dass man in einzelnen Fällen einen organischen Faktor (z.B. Enzephalitis oder Hypothyreose), einen sogenannten „psychobiologischen Faktor" (Gehirnstoffwechsel, einschließlich dysfunktioneller Schaltkreise bzw. genetischer Komponenten) bzw. einen entwicklungsgeschichtlich situativ-psychologischen Faktor in das Zentrum ursächlicher Betrachtung stellen kann.

In empirischen Untersuchungen wurden im Wesentlichen folgende Faktoren als Ursachen für depressive Erkrankungen identifiziert: genetische Faktoren, Störungen der Neurotransmission und der neurohormonalen Regulation (insbesondere von Monoaminen, wobei den glutamatergen und GABAergen Systemen zunehmend Bedeutung zugeschrieben wird), neuroendokrinologische Störungen (insbesondere der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse), immunologische (inflammatorische), chronobiologische, psychophysiologische, soziale und psychologische Faktoren, wie z.B. plötzlicher unerwarteter oder chronischer Stress bzw. Traumata. Diese Faktoren zeigen untereinander Wechselwirkungen, so können genetische Faktoren die Auswirkungen von Umweltbedingungen modulieren, was als Gen-Umwelt-Interaktion bezeichnet wird.

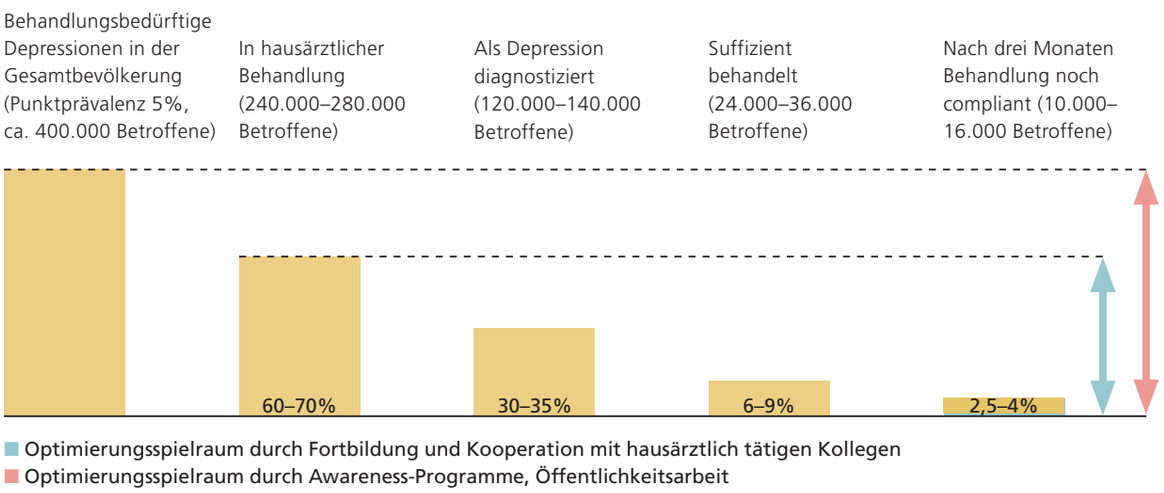
Psychologische Betrachtungsweisen haben häufig einen psychodynamischen oder einen lerntheoretisch orientierten Ansatz als Grundlage für Modellvorstellungen. Aus psychodynamischer Sicht sind frühe Verlusterlebnisse und ein in der frühen Kindheit wurzelnder Autonomie-Dependenz-Konflikt mit Schwierigkeiten, aggressive Gefühle auszudrücken, als Disposition zur depressiven Persönlichkeit bzw. zur Depression anzusehen. Traumatischen Erfahrungen in der frühen Individualentwicklung kommen sowohl für

Abbildung 2
Ätiologie der Depression



Quelle: Kasper et al., Depression – Medikamentöse Therapie. Konsensus-Statement – State of the Art 2012. CliniCum neuropsy Sonderausgabe, November 2012

Abbildung 1
Behandlungsbedürftigkeit versus tatsächliche Behandlung (Zahl der Betroffenen auf Österreich adaptiert)



Quelle: nach Henkel et al. 2001

psychologische als auch für neurobiologische Dispositionen bzw. Vulnerabilitäten eine besondere Bedeutung zu.
Kognitiv-behaviorale Modellvorstellungen gehen von unterschiedlichen psychologischen Theorien aus. Nach dem derzeitigen Stand der Forschung wird ein multifaktorieller Ansatz der Depressionsentstehung am ehesten gerecht. Die Modellvorstellungen umfassen unter anderem das Depressionsmodell dysfunktionaler Schemata, das Verstärker-Verlust-Modell sowie das Modell der erlernten Hilflosigkeit.

In Abbildung 2 sind die biopsychosozialen Bedingungen für die Entstehung und den Verlauf einer depressiven Erkrankung skizziert. Dabei ist das multifaktorielle Modell erkennbar, das sowohl konstitutionelle Dispositionen, im weiteren Leben erworbene Vulnerabilitätsfaktoren als auch auslösende chronische Belastungen bzw. Lebensereignisse für die akute Episode, aber auch für das Therapieergebnis und den Verlauf beeinflussende Faktoren berücksichtigt. Aus diesem Modell ist ableitbar, dass die antidepressive Wirkung ein Resultat unterschiedlichster therapeutischer Interventionen ist, seien sie biologisch, sozial oder psychologisch. Es ist ein agonistisches bzw. antagonistisches Zusammenwirken im Einzelfall denkbar.

Eine Monopsychotherapie ohne eine begleitende medikamentöse Therapie ist bei Vorliegen entsprechenden Leidensdrucks in der Pragmatik des klinischen Alltags nicht sinnvoll. Häufig ist eine psychopharmakologische Basisbehandlung Voraussetzung für die Psychotherapie. Umgekehrt bedeutet eine Pharmakotherapie ohne eine begleitende psychotherapeutische Maßnahme (siehe Kapitel 12), dass eine zusätzliche nachgewiesenermaßen effektive Therapieoption nicht genützt wird. Pharmakologisch-psychotherapeutische Kombinationsbehandlungen sind daher das Mittel der Wahl. Den jeweiligen Schwerpunkt, abhängig vom Verlauf der Erkrankung, zu finden, ist eine therapeutische Herausforderung. In unterschiedlichen Regionen sind Möglichkeiten für angezeigte psychopharmakologische und psychotherapeutische Kombinationsbehandlungen leider häufig in einem zu geringen Ausmaß verfügbar. Ländliche Bezirke sind hiervon stärker betroffen.

Tabelle 1 stellt eine Übersicht zu Substanzen und somatischen Erkrankungen dar, die ebenfalls zu einer Depression führen können.

1.3. Geschlechtsspezifische Aspekte in der Prävalenz der Depression

Die Jahresprävalenz für eine Major Depression liegt laut der Weltgesundheitsorganisation zwischen drei und sechs Prozent. Kessler et al. beschrieben 1993, dass Frauen die Kriterien einer depressiven Episode etwa doppelt so häufig erfüllen wie Männer. So lag das Morbiditätsrisiko für eine Major Depression in dieser Arbeit für Frauen zwischen zehn und 25 Prozent, für Männer dagegen „nur" zwischen fünf und zwölf Prozent. Dabei ergaben sich die höchsten Prävalenzraten bei Männern zwischen 18 und 44 Jahren und bei Frauen zwischen 35 und 45 Jahren.
Auch im German Health Interview and Examination Survey (GHS) aus 2004 (Jacobi et al.) wurde für Frauen eine Lebenszeitprävalenz für Major Depression von 23,3 Prozent errechnet, für Männer dagegen lag sie bei 11,1 Prozent. Die Folgestudie nach zahn Jahren kam zu sehr ähnlichen geschlechterdifferenziellen Zahlen (Jacobi et al. 2014).
Als Erklärungsmodell wird dafür ein multifaktorieller Ansatz herangezogen. Neben biologischen Faktoren, wie einer Dysfunktion des serotonergen und dopaminergen Neurotransmittersystems, endokrinologischen und zyklischen Veränderungen sowie genetischen Faktoren

Tabelle 1
Orientierende Auswahl psychotroper Substanzen und Erkrankungen, die zu depressiven Symptomen führen können

Endokrine Störungen
- Morbus Addison
- Morbus Cushing
- Hypopituitarismus
- Hypothyreoidismus

Infektionen
- Enzephalitis
- Epstein-Barr-Virus
- Hepatitis
- HIV
- Pneumonie
- Postinfluenza
- Tertiäre Syphilis

Medikamente und psychotrope Substanzen
- Amphetamin-Entzug
- Antihypertensiva: Methyldopa, Clonidin, Guanethidin, Reserpin
- Barbiturate
- Benzodiazepine
- Chemotherapeutika: Vinblastin, Vincristin, Procarbazin, L-Asparaginase, Interferon-alpha
- GnRH-Agonisten
- Interferon-alpha-2
- Interleukin
- Kokain-Entzug
- Kortikosteroide
- Metoclopramid
- Opiate
- Progesteron-freisetzende implantierte Kontrazeptiva

Neurologische Störungen
- Demenz (insb. subkortikal)
- Epilepsie (insb. Temporallappenepilepsie)
- Insult
- Morbus Huntington
- Morbus Parkinson
- Multiple Sklerose
- Postkommotionelles Syndrom
- Progressive supranukleäre Blickparese
- Schlafapnoe
- Subarrachnoidalblutung
- Zerebrovaskuläre Erkrankungen

Tumore
- Zentralnervensystem
- Lunge
- Pankreas

Verschiedenes
- Alkoholabhängigkeit
- Anämie
- Hyperkalzämie
- Hypermagnesämie
- Hypokalzämie
- Schwermetall-Intoxikation
- Systemischer Lupus erythematodes

Quelle: Philbrick et al. 2012

tragen auch psychosoziale Faktoren zu den unterschiedlichen Prävalenzraten zwischen Frauen und Männern bei.
Neuere Forschungen haben jedoch ergeben, dass sich die männliche Depression durch ein anderes Depressionssysndrom auszeich-

Tabelle 2
Diagnostische Charakteristika der Depression beim Mann

Depression beim Mann zeichnet sich häufiger aus durch:
- geringe Stresstoleranz
- erhöhte Risikobereitschaft
- Ausagieren, d.h. Aktionen setzen
- geringe Impulskontrolle
- antisoziales Verhalten
- Irritabilität, Unruhe, Unzufriedenheit
- depressive Denkinhalte
- Substanzmissbrauch
- Genetik: Depression, Suizid, Alkoholismus
- Aggressivität (Ärgerattacken)

Quelle: Kasper et al., Depression – Medikamentöse Therapie. Konsensus-Statement – State of the art 2012. CliniCum neuropsy Sonderausgabe, November 2012; nach Rutz et al. 1997

net, das lange Zeit nicht ausreichend charakterisiert wurde. Bei Männern bestehen einerseits eine deutliche Unterdiagnostizierung sowie ein mangelndes Hilfesuchverhalten. Die von Rutz und Kollegen durchgeführte sogenannte Gotland-Studie hat die Charakteristika der Depression beim Mann zusammengefasst, wobei die erhöhte Suizidalität, die geringe Stresstoleranz sowie der Substanzmissbrauch besonders hervorhebenswert sind (siehe Tabelle 2, Seite 5). Darüber hinaus weisen Männer auch häufiger sogenannte „Ärger-Attacken" auf als Frauen (Winkler et al. 2005).

1.4. Biologische Korrelate bei Depression

Unter einem biologischen Aspekt werden Depressionen als heterogene systemische Erkrankungen von Netzwerken im zentralen Nervensystem angesehen, die darüber hinaus durch relevante systemische Beteiligung z.B. am Herz-Kreislauf-System, Gastrointestinalsystem oder neuroendokrinen- oder Immunsystem gekennzeichnet sind. Depressionen sind Erkrankungen des Gehirns mit Beeinträchtigung des Gesamtorganismus bis hin zu psychosozialen Funktionen.
Während frühe biologische Forschung methodenbedingt vorwiegend biochemische und neuroendokrinologische Ansätze verwendete, brachten in den letzten zwei Jahrzehnten bildgebende Verfahren und molekularbiologische Untersuchungen große Erkenntnisgewinne über die neurobiologische Pathophysiologie. Bevor die einzelnen Befunde referiert werden, sei festgehalten, dass derzeit – trotz intensiver Forschung – noch keine „biologischen Marker" bestehen, die abgerufen werden können, um Diagnose oder Verlaufsprognose einer Depression im klinischen Alltag zu erleichtern. Der psychopathologische und anamnestische Phänotyp ist nach wie vor aussagekräftiger als die neurobiologische Pathophysiologie, die in den vorhandenen wissenschaftlichen Untersuchungen jedoch eindeutig gezeigt werden kann.

Bei den erhobenen **biochemischen Variablen** konnte man z.B. nachweisen, dass die 5-Hydroxy-Indolessigsäure (5-HIES) im Liquor cerebrospinalis depressiver, suizidal impulsiver Patienten reduziert ist. Auch der Metabolit von Noradrenalin, das MHPG, wurde bei depressiven Patienten in einer reduzierten Konzentration gefunden.

Die Untersuchungen der **neuroendokrinologischen Parameter** haben sich meist auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) konzentriert. Es gilt als belegt, dass bei akut erkrankten depressiven Patienten verglichen zu gesunden Kontrollen und zu Patienten in Remission eine Überfunktion der HPA-Achse mit resultierendem Hyperkortisolismus im Tagesverlauf bestehen kann. Hierbei existieren auch Rückkoppelungsmechanismen zwischen psychosozialen Faktoren wie Stress und aversiven Ereignissen und individueller Vulnerabilität. Die Hypothalamus/Hypophysen-Schilddrüsen-Achse kann bei depressiven Patienten ebenso im Sinne einer Unterfunktion verändert sein. Aus den biochemischen und neuroendokrinologischen Parametern kann man jedoch nicht entnehmen, dass eine einmalige Messung von z.B. Cortisol im Blut eine Aussagekraft hinsichtlich der Diagnostik der Depression und der nachzufolgenden Behandlung hat. Veränderungen der HPA-Achse stehen in engem Zusammenhang mit der Neurodegenerations/Neuroplastizitätstheorie der depressiven Pathophysiologie.

An **bildgebenden Verfahren** stehen heute die strukturelle Magnetresonanztomographie (MRT), die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), die Positronenemissionstomographie (PET) sowie die Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (Single Photon Emission Computed Tomography = SPECT) und andere zur Verfügung. Den fMRT-Ergebnissen kann man z.B. entnehmen, dass es bei der Depression Gehirnregionen mit reduzierter neuronaler Aktiviät, wie z.B. im anterioren cingulären Cortex, aber auch Hyperaktivität, z.B. in den Mandelkernen, geben kann. Außerdem wird von einer gestörten funktionellen Konnektivität ausgegangen, vor allem von einer Hyperkonnektivität des zerebralen Ruhenetzwerkes. Durch standardisierte PET-Untersuchungen konnte dargestellt werden, dass das Verhältnis der Serotonin-Transporterdichte zwischen serotonergen Kern- und Assoziationsgebieten mit dem Ansprechen auf eine antidepressive serotonerge Medikation korreliert. In Zukunft werden Netzwerkanalysen der komplexen neuronalen Abläufe weiter zum Verständnis beitragen. Für die Depression haben neben dem Serotonin-Transporter auch weitere serotonerge Rezeptorstrukturen eine wichtige Bedeutung, z.B. der inhibitorische Serotonin-1A- und der exzitatorische Serotonin-2A-Rezeptor. Neue PET-Befunde zeigen auch neuronale Veränderungen im glutamatergen Neurotransmittersystem sowie die Relevanz der Neuroinflammation.

Die Rolle der **Genetik** bei Depressionen wird seit Jahren intensiv untersucht. Kausal scheint eine Beteiligung mehrerer Gene und deren Interaktion mit nicht genetischen Umweltfaktoren vorzuliegen, d.h., es besteht bei Depressionen eine multifaktorielle Genese. Genetische Untersuchungen haben aufgezeigt, dass im Gegensatz zu z.B. Autismus oder bipolaren Erkrankungen der Effekt von genetischen Veränderungen zwar deutlich schwächer, jedoch vorhanden ist. Dieses machte gepoolte Untersuchungen mit mehreren Hunderttausend Probanden notwendig, wobei die Ergebnisse auf multigenetische Veränderungen hindeuten, die zu einer Vulnerabilität für weitere pathophysiologische Prozesse führen. Einzelne Risikogene wurden ausführlich untersucht, was ebenso gezeigt hat, dass nur wenige Effekte auf einzelne Gene fallen und damit der Einsatz von genetischen Untersuchungen für die Pathohysiologie zurzeit noch limitiert ist. Da genomweite Sequenzierungstechniken immer effizienter und günstiger werden, kann in Zukunft auch an den Einsatz solcher Methoden zur wissenschaftlichen Untersuchung von Risiko- und Verlaufseinstufungen gedacht werden.

Die zurzeit durchgeführten Untersuchungen zur Bildgebung und Molekularbiologie lassen erhoffen, dass in den nächsten Jahren weitere Einsichten in die Pathophysiologie psychiatrischer Erkrankungen gewonnen werden mit dem Ziel, eine patientengerechte Charakterisierung und Individualisierung für das Ansprechen auf eine spezifische Therapie zur Verfügung zu haben.

In den letzten Jahren hat eine Anzahl von Studien die Rolle der **Entzündung** in der Ätiologie depressiver Störungen untersucht.

Aktualisiert von:

Dr. Lucie Bartova
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Dr. Markus Dold
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Prim. Priv.-Doz. Dr. Andreas Erfurth
1. Abt. für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin, Krankenhaus Hietzing, Wien

Zahlreiche Belege deuten auf eine Beziehung zwischen einer Deregulierung des Entzündungsprozesses und depressiven Symptomen hin. Einige Metaanalysen zeigen, dass bei Depressionen verschiedene Entzündungsmarker besonders die proinflammatorischen Zytokine (u.a. TNF-α, IL-1) erhöht sind. Eine verstärkte Entzündungsreaktion beeinflusst verschiedene Aspekte der Pathogenese der Depression, darunter die verminderte Produktion und Verfügbarkeit von Neurotransmittern und von Wachstumsfaktoren.
Vor diesem Hintergrund können Therapeutika, die die Entzündung regulieren, in Kombination mit vorhandenen Strategien besonders nützlich sein. Omega-3-Fettsäuren, die bei depressiven Patienten erniedrigt sind, verfügen unter anderem über antiinflammatorische Eigenschaften.
Mittlerweile mehren sich die Hinweise, dass die Omega-3-Gabe eine wirksame Komponente in der Depressionsbehandlung darstellen kann, insbesondere bei Supplementen mit einem Eicosapentaensäure (EPA)-Anteil ≥ 60 Prozent, bei Patienten mit schwerer Depression und Patienten, die bereits Antidepressiva einnehmen. Ferner konnte mittlerweile in mehreren Studien gezeigt werden, dass die Kombination aus Omega-3-Supplementierung und Antidepressiva einer Monotherapie überlegen ist. Omega-3-Fettsäuren sind in die Regulation entzündlicher Prozesse involviert und stellen einen gut verträglichen Ansatz für eine begleitende Supplementationstherapie bei einer Depression dar. (Hallahan et al. 2016)

2. Diagnostik

2.1. Anamnese

Wie bei jeder psychiatrischen Erkrankung, so ist auch bei Verdacht auf eine depressive Störung eine umfassende Anamnese Voraussetzung für die Diagnosestellung. Neben der spezifischen Symptomebene (psychopathologischer Befund) umfasst diese alle weiteren (auch somatischen) Symptome und Erkrankungen im Verlauf sowie alle psychiatrisch-psychotherapeutischen und somatischen Vorbehandlungen inklusive aktueller Medikation. Des Weiteren müssen folgende Faktoren erhoben werden: Suchtmittelkonsum, die aktuelle soziale und berufliche Lebenssituation (Auslösesituation, aktuelle Belastungsfaktoren) und wichtige Aspekte der Lebensgeschichte (Kindheit und Adoleszenz, phasenhafter Verlauf, Hinweise auf Traumatisierungen, Verlusterfahrungen, Vernachlässigung, Intoxikationen, Suizidversuche, etc.). Von Bedeutung ist die Familienanamnese (insbesondere affektive Störungen und Angststörungen, Suizide und Suizidversuche sowie Suchterkrankungen bei Angehörigen), wichtig ist die Möglichkeit anamnestische Angaben rasch durch Fremdanamnesen zu ergänzen.
Durch diese Informationen und durch eine lege artis durchgeführte organische Abklärung kann eine genaue Depressionsdiagnose erleichtert werden sowie frühzeitig ein Ausschluss anderer Diagnosen erfolgen (z.B. organisch bedingte Depression, bipo-

Tabelle 3
Die Kodierung verschiedener depressiver Erscheinungsbilder gemäß ICD-10

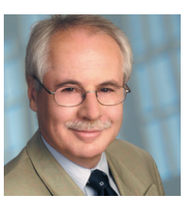
F00: Organische Störungen
F31: bipolare affektive Störungen
F32: Depressive Episode
F32.0: leichte depressive Episode
F32.1: mittelgradige depressive Episode
F32.2: schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
F32.3: schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen
F33: rezidivierende depressive Störung
F33.0: gegenwärtig leichte Episode
F33.1: gegenwärtig mittelgradige Episode
F33.2: gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
F33.3: gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen
F33.4: gegenwärtig remittiert
F34: anhaltende affektive Störungen
F34.0: Zyklothymie
F34.1: Dysthymie
F43: Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen
F43.2: depressive Anpassungsstörung

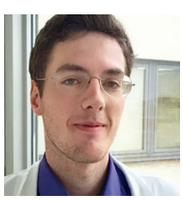
Tabelle 4
Kernsymptome der depressiven Erkrankung nach ICD-10

Hauptsymptome	andere häufige Symptome
1. gedrückte Stimmung	1. Konzentration ↓
2. Interesse-/Freudlosigkeit	2. Selbstwertgefühl ↓
3. Antriebsstörung/Müdigkeit	3. Schuldgefühle
	4. Hemmung/Unruhe
	5. Selbstbeschädigung
	6. Suizid
	7. Schlafstörung
	8. Appetitminderung
zwei oder drei Hauptsymptome müssen vorhanden sein	zwei bis vier andere Symptome müssen vorhanden sein

Dauer mindestens zwei Wochen

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


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


Dr. Alexander Kautzky
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Assoc.Prof Dr. Claudia Klier
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Wien

Dr. Christoph Kraus
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Univ.-Prof. DDr. Paul Plener, MHBA
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Wien

Tabelle 5

Depressive Störungen im DSM-5

Die depressiven Störungen im DSM-5 umfassen folgende Störungsdiagnosen:

- disruptive Affektregulationsstörung
- Major Depression
- persistierende depressive Störung (Dysthymie)
- prämenstruelle dysphorische Störung
- substanz-/medikamenteninduzierte depressive Störung
- depressive Störung aufgrund eines anderen medizinischen Krankheitsfaktors
- andere näher bezeichnete depressive Störung

lare Depression, affektiver Mischzustand, Depression bei Schizophrenie, Depression bei beginnender neurodegenerativer Erkrankung). Die diagnostische Einordnung ist von zentraler Bedeutung für die Durchführung der Therapie.

2.2. Diagnostisches Vorgehen in der Praxis

Um die Diagnose einer Depression zu stellen, müssen nach der zehnten Revision der ICD-Diagnostik (ICD-10) zumindest zwei der Grundsymptome über zumindest zwei Wochen vorhanden sein. Je nach Anzahl und Intensität dieser und der übrigen Symptome spricht man dann von einer leichten, mittelschweren oder schweren depressiven Episode. Darüber hinaus kann es auch zum Auftreten psychotischer Symptome kommen (ICD-10 33.3).
Die Kodierung verschiedener depressiver Erscheinungsbilder gemäß ICD-10 ist in Tabelle 3 (Seite 7) angeführt.
Oft steht bei depressiven Menschen nicht so sehr die gedrückte Stimmungslage im Vordergrund, sondern andere Symptome.

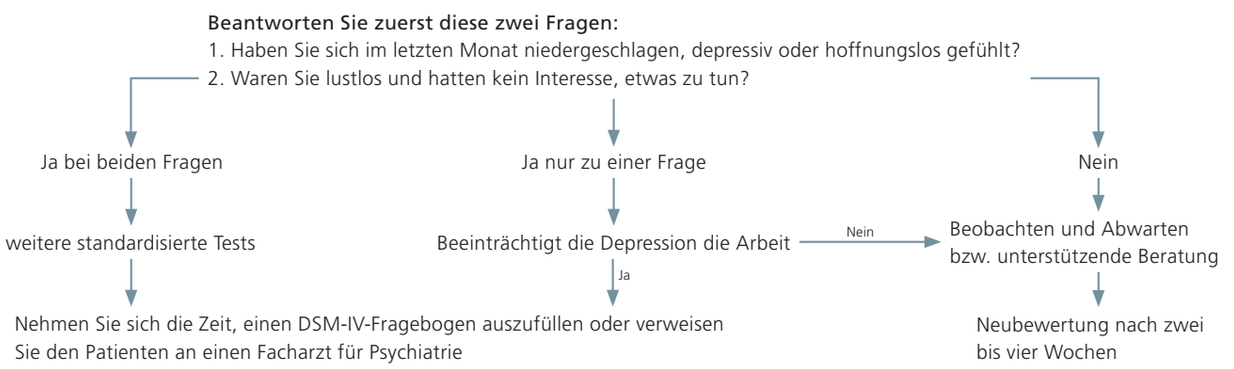
Gemäß ICD-10 ist eine depressive Verstimmung für die Diagnose nicht erforderlich: Auch beim Vorliegen der Symptome „Interesse-/Freudlosigkeit" und „Antriebsstörung" sind zwei der drei Hauptsymptome erfüllt.
Dieser Umstand und die Tatsache, dass Patienten oft andere Symptome als Hauptbeschwerde vorbringen (Schlaflosigkeit, somatische Beschwerden) macht die Diagnostik einer depressiven Episode mitunter schwierig. Interessanterweise wird häufiger eine Depression bei jenen Patienten mit psychosozialen als bei jenen mit körperlichen Problemen diagnostiziert (siehe Tabelle 4, Seite 7).
Einen Überblick über die depressiven Störungen gemäß dem Diagnostischen und Statistischen Manual 5 (DSM-5) bietet Tabelle 5.
In Abbildung 3 ist das praktische diagnostische Vorgehen mit nachfolgenden Handlungsschritten bei Verdacht einer Depression skizziert.
Als weitere Möglichkeit zur Abklärung des Vorliegens einer Depression kann der WHO-Fragebogen Verwendung finden (siehe Tabelle 6). Derartige Fragebögen können aber nur erste Hinweise auf das Vorhandensein einer Depression geben. Eine genaue Abklärung mit Erhebung der aktuellen Psychopathologie und der Anamnese sind die Voraussetzung für eine exakte Diagnose und die darauf folgende Behandlung.

2.3. Kognitive Störungen bei Depression

Kognitive Störungen treten im Rahmen einer Depression häufig auf (Sachs und Erfurth 2015). Das DSM-5 führt die Beeinträchtigung der Kognition (die verminderte Fähigkeit, zu denken oder sich zu konzentrieren oder eine verringerte Entscheidungsfähigkeit an fast allen Tagen, entweder nach subjektivem Bericht oder von anderen beobachtet) als A-Kriterium für die Diagnose einer

Abbildung 3

Fragenkatalog zur Diagnostik von Depressionen



Quelle: nach Hoffmann et Weiner 2007

Ao.Univ.-Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Prim. Dr. Christa Rados
Abteilung für Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin, Landeskrankenhaus Villach

Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer
Psychiatrische Abteilung, Sozialmedizinisches Zentrum Ost, Wien

Ao.Univ.-Prof. Dr. Matthäus Willeit
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

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

Tabelle 6

WHO-Fragebogen zum Wohlbefinden

Die folgenden Aussagen betreffen Ihr Wohlbefinden in den letzten zwei Wochen. Bitte markieren Sie bei jeder Aussage die Rubrik, die Ihrer Meinung nach am besten beschreibt, wie Sie sich in den letzten zwei Wochen gefühlt haben:

In den letzten zwei Wochen …	Die ganze Zeit	Meistens	Etwas mehr als die Hälfte der Zeit	Etwas weniger als die Hälfte der Zeit	Ab und zu	Zu keinem Zeitpunkt
… war ich froh und guter Laune	5	4	3	2	1	0
… habe ich mich ruhig und entspannt gefühlt	5	4	3	2	1	0
… habe ich mich energisch und aktiv gefühlt	5	4	3	2	1	0
… habe ich mich beim Aufwachen frisch und ausgeruht gefühlt	5	4	3	2	1	0
… war mein Alltag voller Dinge, die mich interessieren	5	4	3	2	1	0

Punktberechnung:
Der Rohwert kommt durch einfaches Addieren der Antworten zustande. Der Rohwert erstreckt sich von 0 bis 25, wobei 0 das geringste Wohlbefinden/die niedrigste Lebensqualität und 25 das größte Wohlbefinden/die höchste Lebensqualität bezeichnen. Den Prozentwert von 0–100 erhält man durch Multiplikation mit 4. Der Prozentwert 0 bezeichnet das schlechteste Befinden, 100 das beste.

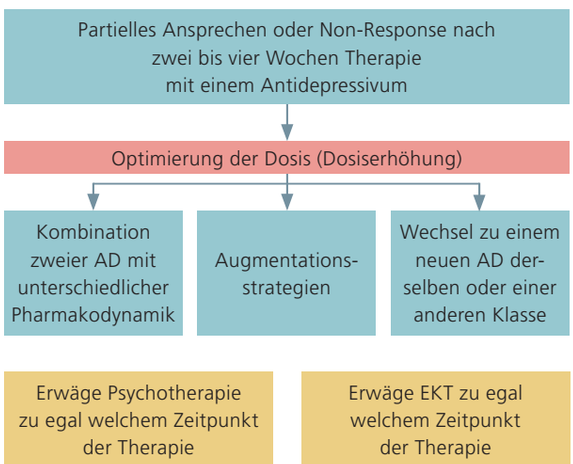
Quelle: Psychiatric Research Unit, WHO Collaborating Centre in Mental Health

Major Depression an. Die häufigsten kognitiven Beeinträchtigungen, die bei depressiven Patienten auftreten, sind Störungen in den exekutiven Funktionen, Informationsverarbeitungsstörungen, Beeinträchtigungen des Lernens und des Gedächtnisses, Konzentrationsstörungen und Aufmerksamkeitsstörungen. Die kognitiven Störungen beeinflussen die Alltagsaktivitäten und die Lebensqualität. Diese Beeinträchtigungen dauern an und können auch auslösend für erneute depressive Episoden gesehen werden. Eine Reihe von Studien zeigt, dass depressive Patienten auch in der Remissionsphase kognitive Störungen haben, vor allem in der Konzentration und Entscheidungsfindung.
Im Vergleich zu anderen psychischen Störungen, wie Schizophrenie oder bipolare Störung, wurde diesen Defiziten bei depressiven Störungen bisher weniger Beachtung geschenkt. Sie sind eine große Herausforderung in der Behandlung.

Verbesserungen in den kognitiven Funktionen können nachweislich durch Antidepressiva erreicht werden, vor allem von solchen mit einem multimodalen Wirkmechanismus. Neurobiologische Untersuchungen konnten feststellen, dass bei der Depression Veränderungen in den zentralen Neurotransmittersystemen eine

Abbildung 4

Therapiealgorithmus bei Depression



AD: Antidepressivum/a, EKT: Elektrokonvulsionstherapie

Quelle: nach Bauer et al., WFSBP-Guidelines 2007

Editorial Board

Univ.-Prof. Dr. Stephan Doering
Universitätsklinik für Psychoanalyse und Psychotherapie, Wien

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

Prim. Dr. Ralf Gößler
Kinder- und Jugendpsychiatrie Rosenhügel, Krankenhaus Hietzing, Wien

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

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

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

Rolle spielen. Studien deuten darauf hin, dass kognitive Veränderungen sich durch Effekte auf multiple monaminerge Systeme ergeben, die sich v.a. in einer Verbesserung von exekutiven Funktionen zeigten.

Auch nicht-pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten, wie kognitive Remediation, können zur Therapie kognitiver Störungen bei Depression ergänzend zur Psychopharmakotherapie hilfreich sein.

2.4. Sozialanamnese

Bei jedem Patienten in der Psychiatrie und Psychotherapeutischen Medizin ist es unabdingbar, sich vor Beginn der Behandlung ein Bild von dessen sozialer Situation zu machen. Dies dient zum einen dazu, Informationen über potenzielle psychosoziale Belastungen zu gewinnen, die mit auslösend oder verlaufsbestimmend für die Depression sein können, und zum anderen dazu, die therapeutische Beziehung zu festigen.

Folgende Lebensbereiche sollten exploriert werden:

1. Familiäre Situation: Gibt es Partnerschaft/Familie? Wer sind die Familienmitglieder? Wie ist die Qualität der Beziehungen? Liegen familiäre oder partnerschaftliche Belastungen vor?
2. Berufliche Situation: Ist der Patient berufstätig? Wenn ja, was tut er? Ist die Tätigkeit zufriedenstellend? Gibt es berufliche Belastungen?
3. Soziales Umfeld: Gibt es freundschaftliche Beziehungen oder Engagement in Gruppen/Vereinen etc.? Welche Hobbys und Freizeitbeschäftigungen gibt es? Ist der Patient sozial isoliert? Gibt es Belastungen, die aus dem sozialen Umfeld herrühren?

Des Weiteren ist es wichtig, sich einen Überblick über die Biografie des Patienten zu verschaffen: Wie waren die Beziehungen in der Herkunftsfamilie? Gab es Traumatisierungen? Wie war die schulische/berufliche Entwicklung? Wie war die partnerschaftliche/familiäre Entwicklung? Wie hat der Patient auf „Schwellen"-Situationen reagiert (z.B. Einschulung, Matura, Auszug aus dem Elternhaus, erste Berufstätigkeit, etc.). Aus der Zusammenschau der biografischen und aktuellen sozialen Informationen lassen sich Hypothesen über das Grundtemperament und die Persönlichkeit des Patienten ableiten. Der erhobene psychopathologische Befund wird auf dem Hintergrund dieses Persönlichkeitsbildes verständlicher: Es wird deutlich, wo der Patient nach einer Remission wieder „hin möchte". Die Planung der medikamentösen und psychotherapeutischen Maßnahmen zur Rückfallprophylaxe ist mit den Ergebnissen der Sozialanamnese verknüpft (z.B. Beginn eines Sportprogramms, das Erlernen von Entspannungsverfahren, einzel- oder gruppenpsychotherapeutische Maßnahmen, Paartherapie, Therapie der Impulskontrollstörung, etc.).

3. Medikamentöse Behandlung

3.1. Antidepressiver Therapiealgorithmus

Nach sorgfältiger Diagnose, insbesondere dem Ausschluss anderer Pathologien, welche einen unterschiedlichen therapeutischen Zugang erforderlich machen würden (Dysthymie, bipolare Depression, Angststörung, somatoforme Störung, schizodepressive Episode, depressives Syndrom bei Schizophrenie, depressives Syndrom bei organischer Erkrankung oder Suchterkrankung), dient das aufklärende, verständnisvolle, stützende ärztliche Gespräch zur Erstellung eines optimalen Gesamtbehandlungsplanes.

Der Schwerpunkt der Therapiemaßnahmen orientiert sich zum einen am syndromalen klinischen Zustandsbild, zum anderen am Subtyp der Depression (im Sinne der DSM-5 Specifier). Nach korrekter Diagnosestellung kann nach dem in Abbildung 4 (Seite 9) dargestellten Diagramm vorgegangen werden. Abweichungen von dieser Vorgangsweise sollten nur mit ausreichender klinischer Argumentation geschehen.

Nach der Akutbehandlung einer ersten depressiven Episode sollte die weitere medikamentöse Behandlungsdauer im Sinne eines Rückfallschutzes mindestens sechs Monate ab dem Zeitpunkt der Remission betragen. Hierbei kann die antidepressive Therapie in der Regel in jener Tagesdosis, welche zur Remission führte, fortgesetzt werden. Wenn keine Indikation für eine prophylaktische Therapie besteht (siehe Abbildung 5) und weiterhin keine Anzeichen von depressiver Symptomatik gegeben sind, kann nach Ablauf von mindestens 6 Monaten ein langsames Ausschleichen des Antidepressivums erwogen werden. Der Zeitpunkt der optimalen Länge eines Rückfallschutzes wurde z.B. bereits von Reimherr et al. 1998 systematisch untersucht. Die Autoren fanden, dass bei Patienten, die in zwölf bis 14 Wochen unter Fluoxetin remittiert waren, eine weitere 38-wöchige Behandlung mit Fluoxetin einer 14-wöchigen Therapie signifikant überlegen war. Rezentere Studien zur Erhaltungstherapie mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRIs) und Reboxetin zeigten ähnliche Ergebnisse.

3.2. Stationäres Setting

Bei Vorliegen einer mittelschweren oder schweren Depression (insbesondere mit folgenden Risikofaktoren: Suizidgefahr, psychotische Symptomatik, Impulsivität bzw. starke innere Unruhe mit Agitation, Therapieresistenz, signifikante psychosoziale Belastungen) ist vorzugsweise eine stationäre Behandlung indiziert. Dies gilt ebenso bei nachfolgenden Komorbiditäten: Suchterkrankungen, andere psychiatrische Erkrankungen und relevante somatische Erkrankungen.
Auch die Art der Behandlung kann eine Indikation zur stationären Aufnahme darstellen (z.B. bei Elektrokonvulsionstherapie oder Initiierung einer antidepressiven und antisuizidalen Therapie mit Ketamin).

Assoc.Prof. Priv.-Doz. Dr. Eva Reininghaus
Universitätsklinik für Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin, Graz

Univ.-Prof. Dr. Hans-Bernd Rothenhäusler
Universitätsklinik für Psychiatrie, Graz

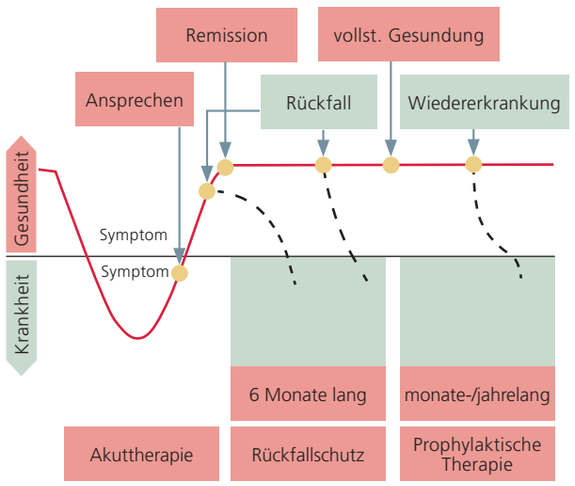
Dr. Marie Spies
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Prim. Dr. Elmar Windhager
Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin, Klinikum Wels

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

Prim. Dr. Christian Wunsch
Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin, Landesklinikum Neunkirchen

Abbildung 5
Verlaufsstadien der Depression



Quelle: nach Bauer et al., WFSBP-Guidelines 2007

3.3. Einflussgrößen auf die Therapie

- tragfähige Arzt-Patienten-Beziehung
- Kompetenz und Professionalität der Ärzte
- Psychoedukation
- Therapieadhärenz
- Einbeziehen der Angehörigen
- soziale Unterstützung

3.4. Auswahlkriterien für ein Psychopharmakotherapeutikum

3.4.1. Antidepressiva: Therapie heute und in Zukunft. Antidepressiva, die sich als klinisch effektiv erwiesen haben (und von der österreichischen Zulassungsbehörde für die Indikation „Depression" zugelassen sind), sind in Tabelle 7 (Seite 12) aufgelistet.
Johanniskrautpräparate eignen sich nur zur Behandlung leichter bis mittelschwerer Depressionen. Prinzipiell sollten bei suizidalen Patienten wegen der bestehenden Toxizität möglichst keine tri- oder tetrazyklischen Antidepressiva gegeben werden.

Die Auswahl des Antidepressivums erfolgt nach:

- syndromalen Kriterien, dem Nebenwirkungsprofil und möglichen Wechselwirkungen
- der individuellen Verträglichkeit (Alter, Komorbidität, Verkehrstauglichkeit, vorhandene organische Erkrankungen)
- dem bisherigen Therapieansprechen
- den Vorerfahrungen und Erwartungen der Patienten
- „Evidence based"-Daten
- Vorerfahrungen der Ärzte
- Applikationsform (Saft, i.v. etc.)

Die Monotherapie mit einer antidepressiven Substanz ist zu Beginn einer Behandlung grundsätzlich einer Kombinationsbehandlung vorzuziehen. Wenn mit einer Monotherapie kein Erfolg erzielt werden kann, erscheint die Kombination zweier Antidepressiva mit unterschiedlichem Wirkmechanismus aufgrund der vorliegenden Daten günstiger als der Wechsel auf ein anderes Antidepressivum. Hochselektive 5-HT2A-Rezeptorantagonisten wie z.B. Trazodon oder Mirtazapin tragen zu einer Verbesserung der antidepressiven Wirksamkeit bei einer gleichzeitigen Gabe von SSRIs bei (Maes et al. 1996, Dold et al. 2016, Bauer et al. 2017, Dold und Kasper 2017).

Bei Bestehen von psychotischen Symptomen ist die Kombination eines Antidepressivums mit einem atypischen Antipsychotikum zu empfehlen. Bei akuter Suizidalität kann die Off-Label-Verabreichung von Ketamin rasche und sehr günstige Effekte zeigen (siehe Kapitel „Off-Label-Behandlung mit Ketamin"). Patienten mit einer schweren Depression mit psychotischen Symptomen oder Suizidalität sollten ausnahmslos fachärztlich-psychiatrisch behandelt werden, vorzugsweise in einem stationären Setting.

Was bringt die Zukunft? Die Beeinflussung glutamaterger Strukturen wird zurzeit intensiv untersucht, ein Wirkmechanismus, der uns von der bereits erhältlichen Substanz Tianeptin bekannt ist. Die Blockade von NMDA-Rezeptoren, wie durch Ketamin, ist in präklinischen, aber auch in klinischen Studien durch eine robuste und schnell wirksame antidepressive Wirksamkeit gekennzeichnet.
Derzeit werden mehrere Verabreichungsmethoden (intravenös, oral, intranasal) untersucht (Kraus et al. 2017, Rosenblat et al. 2019). Während in früheren kleineren Studien zur intravenösen Verabreichung von Ketamin großteils seine razemische Formulation untersucht wurde, konnte für die intranasale Applikation von Esketamin bereits ein vollständiges Zulassungsprogramm mit einer großen Patientenzahl durchgeführt werden.
In den USA ist die intranasale Anwendung von Esketamin von der Food and Drug Administration (FDA) am 5.3.2019 für die Behandlung der therapieresistenten Depression (TRD) zugelassen worden.
Der Ausschuss für Humanarzneimittel der Europäischen Zulassungsbehörde (CHMP) hat am 17.10.2019 die Zulassung von intranasalem Esketamin (Handelsname Spravato®, der Firma Janssen-Cilag International N.V.) in Kombination mit einem SSRI oder SNRI zur Behandlung der therapieresistenten Major Depression bei Erwachsenen, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben, empfohlen.
Um die rasch einsetzende antidepressive Wirksamkeit von Ketamin mit einer lang anhaltenden Wirkdauer zu verbinden, werden derzeit weitere vielversprechende NMDA-Rezeptor-Modulatoren wie z.B. Apimostinel, R-Ketamin, Hydroxynorketamin (HNK), Lachgas, bzw. Xenongas untersucht.
Außerdem zählen die sogenannten AMPA-kine sowie nicht glutamaterge Strategien, wie die Modulation des Endocannabinoidsystems zu den neuen pharmakotherapeutischen Strategien bei affektiven Erkrankungen.
Weiters wird die Wirkstoffkombination aus Buprenorphin und Samidorphan (κ-Opioid-Rezeptorantagonist) derzeit unter der Bezeichnung ALKS5461 als Ergänzung zur antidepressiven Basistherapie bei der TRD untersucht.
Das als Halluzinogen bekannte Psilocybin konnte ebenfalls eine im Vergleich zu Placebo überlegene antidepressive Wirksamkeit zeigen. Diese wurde mit neurobiologischen Befunden korreliert und kann eventuell über die dopaminerge Modulation im Belohnungssystem erklärt werden.
Das als Nervengift bekannte Botulinumtoxin, welches eine innovative lokale antidepressive Therapieoption darstellt, hemmt die Signalübertragung zwischen Neuronen und Muskelzellen, sodass eine Muskellähmung resultiert. Während Botulinumtoxin bei neurologischen Erkrankungen, wie z.B. unerwünschten Spasmen effektiv ist, wird es nun auf seine potenzielle antidepressive Wirkung getestet, wobei es in die Glabella im frontalen Gesichtsbereich appliziert wird (Bartova und Winkler 2019).

Off-Label-Behandlung mit Ketamin. Unter anderem an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Wien wird Ketamin derzeit bei Patienten, welche an einer unipolaren und bipolaren Depression leiden und eine suizidale Symptomatik aufweisen bzw. bei denen die bisher angewendeten konventionellen Behandlungsoptionen zu einer unzureichenden klinischen Wirksamkeit führten, off-label angewendet. Erste positive Erfahrungen konnten fallweise auch bei Patienten mit einer postpsychotischen Depression gesammelt werden.

Die Rechtslage verlangt, dass die Aufklärung und das Einverständnis der Patienten im Rahmen einer schriftlichen Einverständniserklärung, welche sowohl von den Patienten als auch von den behan-

Tabelle 7

Klinisch effektive Antidepressiva bei der Behandlung der Depression (Auswahl von in Österreich zugelassenen Substanzen)

Antidepressiva		Dosis mg/Tag		
Freiname	Handelsname	Start	Bereich	Standardtagesdosis
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmeinhibitoren (SSRIs)				
Citalopram	Seropram® div. Generika	20	20–40	20
Fluoxetin	Fluctine® div. Generika	20	20–60	20
Fluvoxamin	Floxyfral®	50	100–300	100
Paroxetin	Seroxat® div. Generika	20	20–50	20
Sertralin	Gladem® Tresleen® div. Generika	50	50–200	50
Allosterischer Serotonin-Wiederaufnahmeinhibitor (ASRI)				
Escitalopram	Cipralex®, div. Generika	10	10–20	10
Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmeinhibitoren (SNRIs)				
Milnacipran	Ixel®	50	100	100
Venlafaxin	Efectin®, div. Generika	50	75–375	100
Duloxetin	Cymbalta®, div. Generika	60	60–120	60
Glutamat-Modulator (GM)				
Tianeptin	Stablon®	37,5	37,5	37,5
Noradrenalin- und Serotonin-spezifisches Antidepressivum (NaSSA)				
Mirtazapin	Remeron® div. Generika	30	15–45	30
Noradrenalin-Wiederaufnahmeinhibitor (NARI)				
Reboxetin	Edronax®	4	8–10	8
Reversibler Monoaminooxidase-A-Hemmer (RIMA)				
Moclobemid	Aurorix®	300	300–600	300
Phytopharmakon				
Johanniskraut	z.B. Jarsin®	900	900	900
Serotonin-5-HT$_2$-Antagonist und Wiederaufnahmeinhibitor (SARI)				
Trazodon	Trittico®	50	75–600	200
Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmeinhibitor (NDRI)				
Bupropion	Wellbutrin®	150	150–300	150
Andere Antidepressiva				
Agomelatin	Valdoxan®	25	25–50	25
Mianserin	Tolvon®	30	30–90	60
Vortioxetin	Brintellix®	10	5–20	10
Trizyklika	z.B. Saroten®(Amitriptylin), Anafranil® (Clomipramin)	50, 25	50–150, 50–250	100–150

Quelle: Arzneispezialitätenregister (https://aspregister.basg.gv.at), Austria Codex (https://medonline.at/arzneimittelsuche-index) und Hersteller-Fachinformationen

delnden Ärzten unterschrieben wird, festgehalten wird. Neben sorgfältiger psychiatrischer Untersuchung, internistischem Status, Routine-Labor, Harnlabor und EKG empfiehlt sich in der Vorbereitung die Vorlage von Depressionsskalen (Hamilton Depression Rating Scale [HAMD], Montgomery Åsberg Depression Rating Scale [MADRS], Beck Depression Inventary [BDI]).
Im Einklang mit der internationalen Datenlage wird derzeit Ketamin in einer subanästhetischen Dosierung (0,5mg/kg Körpergewicht für die intravenöse Verabreichung und 1mg/kg für die orale Anwendung) verabreicht. Die Behandlung sollte in einem stationär- oder zumindest tagesklinisch-psychiatrischen Setting stattfinden; eine ambulante Therapie ist aufgrund potenzieller Vigilanzminderung nach Ketamingabe aktuell nicht empfehlenswert. Bei der Verabreichung ist auf ein angenehmes und ruhiges, wenn möglich ungestörtes Setting und ausreichende Vorbereitung durch die behandelnden Ärzte zu achten, sodass ein eventuell negatives Erleben der Patienten minimiert wird. Vor sowie auch während der Behandlung sollten Vitalparameter (RR, sO2, HF) dokumentiert werden, sodass bei einem klinisch relevanten Blutdruckanstieg die Behandlung mit Ketamin entweder auf einen späteren Zeitpunkt verschoben bzw. rechtzeitig unterbrochen werden kann. Signifikante Sauerstoffsättigungsabfälle sind nicht zu erwarten, da Ketamin kaum atemdepressiv wirkt.
Bei klinischem Ansprechen, d.h. bei zumindest 50-prozentiger Reduktion des Basiswerts einer Depressionsskala, gemessen z.B. am Abend oder darauffolgenden Tag nach Ketamingabe, kann eine Wiederholung zwei- bis dreiwöchentlich bis zur vollständigen Remission erwogen werden.
Insgesamt sollte bei Nichtansprechen eine vorsichtige Dosiserhöhung erwogen werden, jedenfalls sollten bei Nichtansprechen nicht mehr als drei bis maximal fünf Therapieversuche durchgeführt werden.
Als Nebenwirkungen während der Ketamingabe sind Schwindel, Akkommodationsstörungen, Unruhe, Übelkeit, Kopfschmerz, phobische Reaktionen sowie Konzentrationsstörungen als auch Illusionen, Pseudohalluzinationen, oneiroidartige Zustände sowie andere Symptome (z.B. Depersonalisation) bekannt. Diese Nebenwirkungen sind meist völlig reversibel.
Als mögliche Langzeitnebenwirkungen wurden bei wiederholten Verabreichungen bei Suchtpatienten Zystitiden beschrieben. Daher werden regelmäßige Harnkontrollen bei wiederholter Ketamingabe empfohlen. Außerdem wurde Ketaminabhängigkeit in Fallberichten dokumentiert, weshalb eine sorgfältige Indikationsstellung (z.B. Exploration einer Suchtanamnese) unentbehrlich ist und von einer ungerechtfertigten prolongierten Verschreibung unbedingt Abstand genommen werden soll.
Absolute Kontraindikationen für eine Ketamintherapie sind derzeit instabile und unbehandelte Hypertonie, instabile koronare Herzerkrankungen sowie vaskuläre Erkrankungen wie Aneurysmen und Gefäßmalformationen, erhöhter Hirndruck, Schwangerschaft/Stillen sowie schwere Leber- bzw. Nierenfunktionsstörungen. Eine gleichzeitige Verordnung von Sympathomimetika und CYP3A4-Inhibitoren sollte aufgrund des Interaktionspotenzials gründlich erwogen werden.
Für die off-label intravenöse Applikation im Krankenhaussetting könnte die an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie verwendete Einverständniserklärung (nach evtl. lokaler Adaptierung) als Vorschlag genutzt werden.

3.4.2. Rückfallschutz, Phasenprophylaxe, Langzeittherapie. **Rückfallschutz.** Bei unipolaren Depressionen soll nach dem Abklingen der depressiven Symptomatik die antidepressive Psychopharmakotherapie im Sinne eines Rückfallschutzes für mindestens sechs Monate fortgeführt werden. Die Dosis soll in der Regel jener der Akutbehandlung entsprechen. Bei Patienten mit langen depressiven Episoden in ihrer Vorgeschichte sollte die Erhaltungstherapie mindestens neun Monate betragen.
Bei dem Rückfallschutz nach bipolaren Depressionen ist die alleinige Gabe von Antidepressiva nicht geeignet. Hier sollten in jedem Fall als Basisbehandlung Stimmungsstabilisierer („Mood Stabilizer") wie Lithium, Lamotrigin bzw. Valproinsäure oder Carbamazepin zum Einsatz kommen. Auch einige moderne atypische Antipsychotika wie Quetiapin, Lurasidon bzw. die Kombination von Olanzapin und Fluoxetin sind für eine Rückfallprävention bei bipolar depressiven Patienten zur Anwendung gekommen.
Bei jeder Psychopharmakotherapie und besonders bei einer Augmentations- bzw. Kombinationstherapie sollten eventuelle Interaktionen im Cytochrom-P450-System sowie andere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Gewichtszunahme, sexuelle Dysfunktion, Hyponatriämie, Leberfunktionsstörungen, Agranulozytose) beachtet werden.

Phasenprophylaxe. Eine prophylaktische Langzeittherapie über Jahre (oder lebensbegleitend) zur Verhinderung neuer depressiver Episoden kann bei Patienten mit komplexen Verläufen angezeigt sein. Von anticholinerg wirkenden Substanzen wie z.B. Trizyklika (TZA) ist abzuraten, da gerade in der Langzeitbehandlung die individuelle Verträglichkeit, einfache Dosierung und die Arzneimittelsicherheit (Toxizität, Interaktionen u.a.) eine wesentliche Rolle spielen. In dieser Hinsicht entsprechen die älteren Substanzen nicht mehr den modernen Anforderungen.

3.4.3. Wirkprofil. Grundsätzlich sind Antidepressiva, unabhängig von ihrem klinischen Wirkprofil, für alle Formen der „Major Depression" zugelassen. In der klinischen Praxis hat sich die Wahl eines Antidepressivums gemäß der syndromalen Anforderungen der Therapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Nebenwirkungsprofils bewährt. So sollte z.B. eine atypische Depression mit relevanter Hyperphagie und Hypersomnie nicht primär mit einer antihistaminergen (d.h. zusätzlich schlafinduzierenden, appetitsteigernden und damit meist gewichtssteigernden) Substanz behandelt werden.
Im Zusammenhang mit dem multimodalen Antidepressivum Vortioxetin, welches 2013 auf den Markt kam, allerdings derzeit in Österreich nicht allgemein rückerstattet wird, legen einige Studien nahe, dass die Substanz bezüglich kognitiver Störungen bei depressiven Patienten positive Wirkungen aufweisen kann. Das Wirkspektrum von Vortioxetin umfasst neben der klassischen Serotonin-Transporterinhibition auch die Beeinflussung verschiedener serotonergen Rezeptoren (Agonismus an 5-HT1A, partieller Agonismus an 5-HT1B, Antagonismus an 5-HT1D, 5-HT3, 5-HT7) und neben seiner guten antidepressiven Wirksamkeit wurde in klinischen Studien auch das niedrige Risiko einer sexuellen Dysfunktion hervorgehoben.
Begleitende Symptome wie z.B. schwere Agitation oder psychomotorische Hemmung können bei stationärer Behandlung die kurzfristige zusätzliche Gabe eines Benzodiazepins (z.B. Lorazepam, auch i.v.) notwendig erscheinen lassen.
Psychotische Symptome führen in der Regel zur Indikation der zusätzlichen Gabe von atypischen Antipsychotika, vor allem aus dem Gedanken heraus, dass ein depressiver Wahn die Suizidalität erhöht.
Ausgeprägte Schlafstörungen können zur zusätzlichen Verordnung eines Hypnotikums (z.B. Zolpidem) führen.
Zur Behandlung von komorbiden Schmerzen sind die klinisch relevanten positiven Effekte von SNRIs hervorzuheben. Hierbei zeigte

z.B. Duloxetin bei der Behandlung einer diabetischen Polyneuropathie eine sehr gute Wirksamkeit. Bzgl. einer detailierten Information verweisen wir auf das Konsensuspapier der ÖGPB „Schmerz bei psychiatrischen Erkrankungen".

3.4.4. Nebenwirkungsprofil. Die wesentlichsten Nebenwirkungsprofile der modernen Antidepressiva können der Überblickstabelle im Mittelaufschlag entnommen werden. Ältere Antidepressiva wie z.B. Trizyklika weisen wesentlich mehr und schwerwiegendere Nebenwirkungen als moderne Antidepressiva auf. Nachdem die Indikationsstellung für den Einsatz eines bestimmten Präparats nach wie vor u.a. nebenwirkungsprofilgeleitet sein muss, ergibt sich die sehr geringe Bedeutung der „alten" Substanzen in der klinischen Praxis.

3.4.5. Rezeptorprofil. Die wesentlichen Rezeptorprofile können ebenfalls der Übersichtstabelle im Mittelaufschlag entnommen werden und sind insofern von klinischer Relevanz, da sie auf ein spezifisches Wirkprofil, aber auch auf mögliche Nebenwirkungen hinweisen.

Den folgenden Neurotransmittersystemen werden differenzierte Wirkungen zugeordnet:
- Serotonin (5-HT): vor allem Regulation von Stimmung, Appetit und Schlaf, Vorteile bei komorbiden Angst- und Zwangssymptomen, Impulskontrolle
- Serotonin-2-Blockade (5-HT2): Sedierung
- Noradrenalin (NA): Regulation von Aktivität, Antrieb, Aufmerksamkeit
- Dopamin (DA): Regulation von Motivation, Antrieb, Kognition, Vorteile bei sexueller Dysfunktion
- Histamin (H): Regulation von Appetit, Schlaf
- Melatonin (MT): Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus

Die Nebenwirkungen stehen in folgendem Zusammenhang:
- Serotonin (5-HT): gastrointestinale Beschwerden, innere Unruhe, Agitation, sexuelle Störungen
- Noradrenalin (NA): Unruhe, Tremor, Tachykardie, Hypertonie, Hyperhidrosis, Mydriasis, Harnverhalt
- Dopamin (DA): eventuell prokonvulsives Potenzial
- Antagonismus an muskarinen Acetylcholin (mACH)-Rezeptoren: Delir, kognitive Störungen, Prostatahypertrophie, Glaukom, Herzleistungsstörungen, Mundtrockenheit, Miktionsbeschwerden, verschwommenes Sehen, Sedierung, Obstipation
- Antagonismus an Histamin (H)-Rezeptoren: Gewichtszunahme, Sedierung
- α1-Blockade: orthostatische Hypotension, Schwindel

3.4.6. Metabolismus der Substanz. Ein Großteil der Antidepressiva wird sehr stark hepatisch metabolisiert, d.h., sie werden in eine möglichst hydrophile Substanz übergeführt, um über die Niere ausgeschieden zu werden.
Diese Biotransformation von Arznei- und Fremdstoffen in der Leber umfasst Reaktionen der Phase I, wie Oxidation, Hydrolyse, Reduktion sowie Reaktionen der Phase II, die sich als Konjugationsreaktionen mit körpereigenen Liganden wie Glucuronsäure, Schwefelsäure oder einer Aminosäure in der Regel an einen Metabolisierungsschritt der Phase I anschließen. Bei der Phase I kann es auch zur Bildung aktiver Metabolite kommen, die wesentlich die klinische Wirkung, aber auch die Nebenwirkung einer Substanz mitbestimmen können.

Die Cytochrom-P-450-Isoenzyme (CYP-Enzyme) sind als mikrosomale Oxygenasen für die Oxidation von Pharmaka (Phase I) von Bedeutung. Beim Metabolismus von Antidepressiva sind v.a. die Isoenzyme CYP3A4, 2D6, 2C19, 1A2 von Bedeutung: Für das Auftreten von klinisch relevanten Wechselwirkungen ist entscheidend,

Tabelle 8
Beeinflussung von Cytochrom-P-450-Isoenzymen durch moderne Antidepressiva

Antidepressiva		Cytochrom-P-450-Substrat					Cytochrom-P-450-Inhibitor				
Substanz[1]	Handelsname	1A2	3A4	2D6	2C19	2C9	1A2	3A4	2D6	2C19	2C9
Agomelatin	Valdoxan®	+++	0	0	+	+	0	0	0	0	0
Bupropion	Wellbutrin®	+	+	0	0	+	0	0	++	0	0
Citalopram	Seropram® + Generika	0	+	0	++	0	0	0	+	0	0
Duloxetin	Cymbalta® + Generika	++	0	+	0	0	0	0	+	0	0
Escitalopram	Cipralex® + Generika	0	+	0	++	0	0	0	+	0	0
Fluoxetin	Fluctine® + Generika	0	0	+	0	0	+	++	+++	++	++
Fluvoxamin	Floxyfral®	0	0	0	0	0	+++	++	+	++	++
Milnacipran	Ixel®	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mirtazapin	Remeron® + Generika	+	+	+	0	+	0	0	0	0	0
Paroxetin	Seroxat® + Generika	0	0	+	0	0	+	+	+++	+	0
Reboxetin	Edronax®	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sertralin	Gladem®, Tresleen® + Generika	0	++	0	0	0	0	+	+	0	0
Tianeptin	Stablon®	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Trazodon	Trittico retard®	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0
Venlafaxin	Efectin® ER + Generika	0	0	++	0	+	0	0	+	0	0
Vortioxetin	Brintellix®	0	+	++	0	+	0	0	0	0	0

[1] *in alphabetischer Reihenfolge*
Legende: 0 = keine Beeinflussung, kein Metabolismus, + = schwache Beeinflussung, ++ = moderate Beeinflussung, +++ = starke Beeinflussung

Quelle: nach Kasper et al., Depression – Medikamentöse Therapie. Konsensus-Statement – State of the Art 2012. CliniCum neuropsy Sonderausgabe, November 2012

ob ein Pharmakon nur als Substrat eines Cytochroms ab- bzw. umgebaut wird oder ob es dieses auch hemmt (Inhibitoren) oder induziert (Induktoren).
So bewirkt z.B. die gleichzeitige Verabreichung von Fluoxetin, einem sehr starken Inhibitor von CYP2D6, und des TZA Amitriptylin eine massive Steigerung des Plasmaspiegels des Trizyklikums. Mit einem verstärkten Auftreten von anticholinergen, sedierenden und kardiotoxischen Nebenwirkungen muss gerechnet werden. Auch Paroxetin hemmt sehr stark CYP2D6 und in Kombinationen mit Betablockern ist auf Bradykardien zu achten.
Wenn auch viele Vertreter der modernen Antidepressiva nur Substrate sind, so ist doch bei der gleichzeitigen Verabreichung von Induktoren wie Phenytoin, Carbamazepin oder Hypericin (Johanniskraut) auf unzureichende Wirkkonzentrationen zu achten. In der Kombination eines neueren Antidepressivums mit Inhibitoren wie Clarithromycin, Ketokonazol, Verapamil, Cimetidin oder Omeprazol ist dagegen auf eine Erhöhung der Plasmaspiegel bis in den toxischen Bereich (Kumulierung) und ein verstärktes Auftreten von klinisch sichtbaren unerwünschten Arzneimittelwirkungen das Augenmerk zu legen. Auch Nahrungsmittel können das Enzymsystem blockieren. So ist etwa Grapefruitsaft ein starker CYP3A4-, aber auch CYP1A2-Inhibitor und sollte genauso wie Rotwein (CYP1A2-, 3A4-Inhibitor) nicht mit entsprechenden Arzneimitteln kombiniert werden. Für einige CYP-Enzyme existieren genetisch bedingte Aktivitätsunterschiede.

Tianeptin und Milnacipran werden nicht über die CYP-Enzyme metabolisiert und haben daher ein geringeres Wechselwirkungspotenzial mit anderen Pharmaka.
Da Milnacipran über die Niere ausgeschieden wird, sollte bei eingeschränkter Nierenfunktion eine Dosisreduktion vorgenommen werden. Im Umkehrschluss erscheint Milnacipran als sinnvolle Therapieoption bei Patienten mit eingeschränkter hepatischer Funktion.

3.4.7. Dosierungsmöglichkeiten. Welche Dosis man wie, wann und wie oft verabreicht, hängt von der jeweiligen Indikationsstellung, der Phase der Therapie (Therapiebeginn, Ausschleichen), der durch entsprechende präklinische und klinische Prüfungen eruierten optimalen Verabreichungsform und der Halbwertszeit ab. Bei Antidepressiva kann der Wirkungseintritt mit einer Latenzzeit erwartet werden. Es empfiehlt sich daher, am Beginn der Therapie eine Standarddosis zu verwenden. Das ist jene Dosis, die bei einer großen Zahl von Patienten eine Wirksamkeit gezeigt und dabei zu möglichst wenigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen geführt hat (optimale Wirkungs-Nebenwirkungs-Relation).
Bei einigen Substanzen wird eine Dosis-Wirkungsbeziehung diskutiert wie z.B. bei TZA, Monoamin-Oxidase-Hemmern (MAO-I) sowie Venlafaxin und teilweise auch SSRIs. Auch angesichts der nicht irrelevanten Prozentsätze an „poor" und „ultrarapid metabolizern" sind bei insuffizientem Therapieansprechen und bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen Medikamentenspiegelbestimmungen (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) wünschenswert, wobei die Konzentration von Psychopharmakotherapeutika im Blutplasma bestimmt wird (Hiemke et al. 2011).

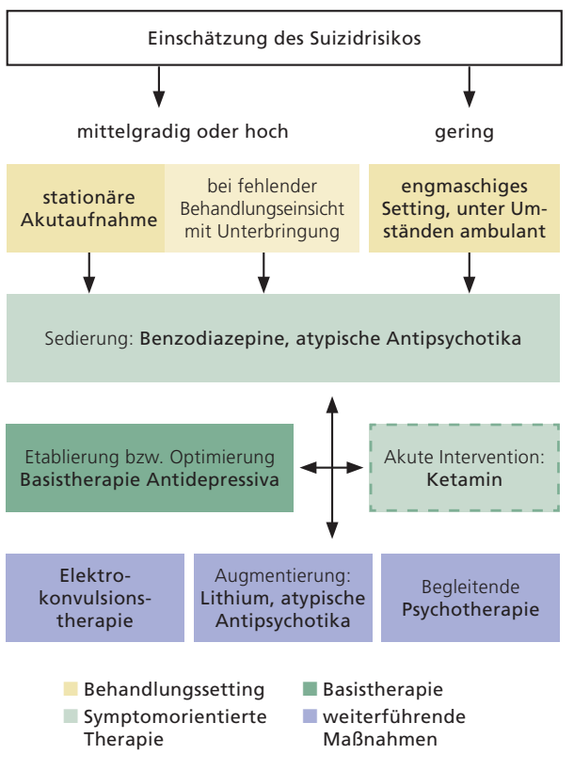
3.4.8. Therapeutic Drug Monitoring (=TDM). Die Plasmaspiegel von Psychopharmakotherapeutika variieren häufig stark. Wirksame Metabolite müssen in die Analysen miteinbezogen werden. Plasmaspiegel lassen allerdings nicht immer einen Schluss auf die Konzentration einer Substanz im Zentralnervensystem zu, sind also nur ein mittelbarer Hinweis auf deren Präsenz am Wirkort.

3.4.9. Sedierung. Da die Sedierung hauptsächlich auf einer Blockade der 5-HT2-, α1-adrenergen und Histamin-H1-Rezeptoren beruht, ist diese bei den meisten der neuen Antidepressiva wie den SSRIs nicht gegeben, vielmehr kann es sogar zu Schlafstörungen (Insomnie) kommen. Ist eine sedierende/schlaffördernde Wirkung gewünscht, kommen Mirtazapin und Trazodon aus der Gruppe der neueren Antidepressiva infrage.

Bei Mirtazapin ist eine initial sedierende Wirkung, die allerdings nach einer etwa zweiwöchigen Gabe abnimmt (Adaptationseffekt), bekannt. Der Sedierungseffekt dieser Substanz ist wegen der sequenziellen dosisgebundenen Rezeptorbindung bei niedriger Dosierung deutlicher als bei höherer. Auch bei Trazodon nimmt die sedierende, aber nicht die schlaffördernde Wirkung nach der Anfangsphase (ca. 14 Tage) ab (Ceskova 2012) und kann durch die empfohlene langsame initiale Dosissteigerung minimiert werden. Im Unterschied zu Mirtazapin kommt es bei Trazodon zu keiner Gewichtszunahme oder Appetitsteigerung (Watanabe et al. 2010).

Weiters konnte gezeigt werden, dass Trazodon über die Inhibition von Serotonin-2-Rezeptoren die durch SSRI-induzierte sexuelle Dysfunktionen vermindern kann. Unter Mirtazapin wurde ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung bzw. Verstärkung eines Restless-Legs-Syndroms beobachtet. Insgesamt zählt jedoch Mirtazapin wegen seiner antidepressiven Effektivität und einer gleichzeitigen schlaffördernden Wirkung sowie auch der positiven Effekte im Rahmen der Behandlung von Depressionen mit komorbiden Schmerzsyndromen weltweit zu den am häufigsten verordneten Antidepressiva. Die verwandte Substanz Mianserin weist ebenfalls eine schlaffördernde Wirkung sowie günstige Effekte bei Hyperhidrosis auf, jedoch besteht hier ein erhöhtes Risiko einer Agranulozytose.

Abbildung 6
Therapieschema bei Suizidalität



Quellen: Erstellt von Alexander Kautzky nach Bobo et al. 2016; Fink et al. 2014; Tundo et al. 2015

Antidepressiva*

Substanzgruppen	ASRI	SSRI				SNRI			
Wirkstoffe	Escitalopram	Citalopram	Fluoxetin	Paroxetin	Sertralin	Duloxetin	Milnacipran	Venlafaxin retard	
Pharmakodynamik									
Serotonin (5-HT)	+++[1]	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
Noradrenalin (NA)	0	0	0	0	0	+++	+++	+++	
Monoaminooxidase (MAO)	0	0	0	0	0	0	0	0	
Anticholinerg (mACH)	0	0	0	+	0	0	0	0	
Antihistaminerg (H_1)	0	0	0	0	0	0	0	0	
Serotonin-2-Rezeptorblocker (5-HT_2)	0	0	0	0	0	0	0	+	
Dopamin (DA)	0	0	0	0	+	0	0	+	
α_1-Blocker (α_1)	0	0	0	0	0	0	0	0	
α_2-Blocker (α_2)	0	0	0	0	0	0	0	0	
Glutamat	–	–	–	–	–	–	–	–	
Melatonin (MT_1, MT_2)	–	–	–	–	–	–	–	–	
Pharmakokinetik									
Metabolit	Desmethyl-Escitalopram	Didemethyl-Citalopram	Norfluoxetin	Paroxetin-Metaboliten I-III	N-Desmethyl-Sertralin	4-Hydroxy-Dul., 5-Hydroxy-6-Methoxy-Duloxetin (beide inaktiv)	–	O-Desmethyl-Venlafaxin (ODV)	n
Halbwertszeit (h)	30	35	96	24	22–36	12	8–10	15	
Bioverfügbarkeit (%)	80	80	85	65	88	50	85	45	
Plasmaeiweißbindung (%)	80	80	75	95	98	96	13	27	
Dosierung (mg/Tag)[5]									
Soziale Phobie	10–20	–	–	20–50	25–200	–	–	75–225	
Panikstörung	5–20	10–40	–	10–60	25–200	–	–	–	
Zwangsstörungen	10–20	20–40	10–80	20–60	50–200	–	–	–	
Zwangsstörungen Kinder	–	–	–	–	50 (25–200)[9]	–	–	–	
Posttraumat. Belastungsstörungen	–	–	–	20–50	25–200	–	–	–	
Generalisierte Angststörung	10–20	–	–	20–50	–	30–120	–	75–225	
Depression	10–20	20–40	10–80	20–50	50–200	60–120	25–100 aufgeteilt in 2 Einzelgaben	75–375	
Nebenwirkungen									
Anticholinerge Wirkung	0	0	0	+	0	0[3]	0[3]	0[3]	
Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe	++	++	++	++	++	++	+	++	
Sedierung	0	0	0	0	0	0	0	0	
Agitation, Schlafstörungen	+	+	++	+	++	+	+	+	
Sexuelle Funktionsstörungen	+	+	++	++	+	0	0	+	
Orthostatische Hypotonie	0	0	0	0	0	0	0	0	
Gewichtszunahme	0	0	0	0/+	0	0	0	0	
Thrombozytenaggregationshemmung	++	++	++	++	++	0	0	0	

** Auswahl von in Österreich zugelassenen Antidepressiva: Die Angaben beziehen sich auf mögliche Anfangsdosierung bei Einstellung der Patienten bis zur maximal empfohlenen Tagesdosis*

Fußnoten:

1) *Selektive allosterische Bindung*
2) *Nur in Depressionsstudien mit Kapseln, bei anderen Indikationen und Tabletten nicht vorgekommen*
3) *Pseudoanticholinerge, noradrenerge Wirkung wie z.B. Mundtrockenheit, Obstipation, Schwitzen*
4) *Klinisch wahrscheinlich unbedeutsame Serotonin-Wiederaufnahmevermehrung*
5) *Dosierungen beziehen sich auf die „Indikation"*
6) *Antagonistische Wirkung auf 5-HT2C-Rezeptoren*
7) *Stationär bis 600mg*
8) *Stationär bis 600mg, ab 75mg für geriatrische Patienten*
9) *25–200mg beziehen sich auf das Alter 6–12 Jahre, 50mg initial auf 13–17 Jahre*
10) *Zusätzliche Indikation: Chronischer Schmerz*
11) *Transaminasenkontrollen sind laut Fachinformation erforderlich.*
12) *Vortioxetin ist ein mittelstarker Hemmer des Serotonin-Transporters, ein starker Agonist am 5-HT1A-Rezeptor, ein mittelstarker Agonist am 5-HT1B-Rezeptor, ein starker Antagonist an 5-HT1D-, 5-HT3- und 5-HT7-Rezeptoren. Vortioxetin ist in Österreich in der No-Box, nicht in den Erstattungskodex aufgenommen.*

GM	NaSSA	SARI	NARI	NDRI	RIMA	Andere			Trizyklika
Tianeptin	Mirtazapin	Trazodon retard	Reboxetin	Bupropion	Moclobemid	Vortioxetin	Agomelatin[11]	Quetiapin XR	z.B. Amitriptylin
++[4]	+++	+	+	0	0	++[12]	+++[6]	+	++
0	++	–	+++	++	0	0	0	++	++
0	0	0	0	0	++	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	+++
0	++	+	0	0	0	0	0	++	+
–	++	+++	0	0	0	0	0	++	0
0	0	–	0	++	0	0	0	+	0
0	0	++	0	0	0	0	0	++	0
–	+++	+	0	0	0	0	0	+	0
+++	–	–	–	–	–	0	0	–	0
–	–	–	–	–	–	0	+++	–	0
extensiv metabolisiert, 2 Haupt-metaboliten	Desmethyl-Mirtazapin	Metachloro-phenyl-Piperazin	O-Desethyl-reboxetin	Hydroxybupropion, Threohydrobupropion, Erythrohydrobupropion	geringe Nach-weisbarkeit pharm. aktiver Metaboliten	–	hydroxyliertes und demethyliertes Agomelatin (beide inaktiv)	Norquetiapin	Nortriptylin
2,5–7,2	20–40	9,1	13	Bupropion 20, Hydroxybupropion 20, Threohydrobupropion 37, Erythrohydrobupropion 33	2–4	57	1–2	7–12	25
99	50	100	60	–	50–80	75	<5	–	50
95	85	85–95	92–97	Bupropion 84, Hydroxybupropion 77, Threohydrobupropion 42	50	98–99	95	83	95
–	–	–	–	–	600	–	–	–	–
–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
–	–	150–300[7]	–	–	–	–	–	–	–
–	–	150–300[7]	–	–	–	–	–	–	–
3x12,5	15–45	150–300[8]	8–12 aufgeteilt in 2 Einzelgaben	150–300	300–600 aufgeteilt in 2 Einzelgaben	10–20	25–50	150–300	20–150[10]
0	0	0	0[3]	0	0	0	0	0	+++
+	0	+	+	0	0	+	+	0	++
0	++	++	0	0	0	0	0	+	++
0	0	0	++	++	+	+	0	+	++
0	0	0	+	0	0	0	0	0	++
0	+	+	++	0	0	0	0	+	++
0	++	0	0	0	0	0	0	+	+++
0	0	0	0	0	0	+	0	0	0

Abkürzungen:
ASRI: Allosterischer Serotonin-Wiederaufnahmeinhibitor
SSRI: Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmeinhibitor
SNRI: Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmeinhibitor
GM: Glutamat-Modulator

NaSSA: Noradrenalin- und Serotonin-spezifisches Antidepressivum
SARI: Serotoninantagonist und Wiederaufnahmeinhibitor
NARI: Noradrenalin-Wiederaufnahmeinhibitor
NDRI: Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahme-Hemmer
RIMA: Reversibler Monoaminooxidase-A-Inhibitor

Legende:
– keine Daten verfügbar bzw. keine Indikation
0 keine Wirkung
+ geringe Wirkung
++ moderate Wirkung
+++ starke Wirkung

Stand November 2019

Das melatonerge Antidepressivum Agomelatin kann aufgrund seiner Wirkungen an den MT1/MT2- und 5-HT2C-Rezeptoren zu einer Wiederherstellung des Wach-Schlaf-Rhythmus führen. Für Agomelatin wurden mehrfach in Studien eine rasche Verbesserung der Schlafqualität, eine Zunahme der Tiefschlafphasen und keine Beeinflussung des Leichtschlafes bei gleichzeitiger Verbesserung der Tageswachsamkeit gezeigt.

3.4.10. Depressionen bei perimenopausalem Syndrom. Für die Behandlung einer Depression in diesem Lebensabschnitt gilt grundsätzlich keine besondere Richtlinie. Eine Behandlung der depressiven Erkrankung mit Hormonen ist nicht zielführend und wissenschaftlich nicht belegt.

3.4.11. Post-partum Depression. In den USA wurde rezent von der FDA für die Behandlung der Post-partum Depression Brexanolon zugelassen. Brexanolon ist ein Neurosteroid, welches intravenös bei erwachsenen Frauen verabreicht werden kann und somit das erste Psychopharmakotherapeutikum darstellt, welches in dieser speziellen Indikation in den USA verfügbar ist.

4. Depression und Angst

Angsterkrankungen zählen gemeinsam mit Depressionen zu den häufigsten Erkrankungen auf dem Gebiet der Psychiatrie und stellen auch in anderen organmedizinischen Bereichen z.B. der inneren Medizin einen bedeutsamen Faktor dar. Eine Komorbidität von Depression und Angsterkrankung bedeutet meistens eine schwerere Verlaufsform der Erkrankung mit einer langsameren Genesung und einer erhöhten Suizidrate. Die Daten der europäischen Verbundstudie zur behandlungsresistenten Depression haben ergeben, dass über 60 Prozent der Patienten mit einer behandlungsresistenten Depression auch eine Angsterkrankung aufweisen. Da die Angsterkrankung im Verlauf meist vor der Depression auftritt, ist eine frühzeitige Behandlung von Bedeutung, um einen weiteren ungünstigen Verlauf möglichst hintanzuhalten. Für die Behandlung der komorbiden Angsterkrankungen bei Depressionen stehen die Medikamente aus der Antidepessiva-Reihe vorwiegend mit einem serotonergen Wirkmechanismus zur Verfügung.
Von den Phytopharmaka wurde die anxiolytische Wirkung von Silexan, einem Lavendelöl-Präparat, bei Angsterkrankungen in klinischen Studien dargestellt. Da kein Interaktionspotenzial bekannt ist, kann auch die Kombination von Silexan mit einem Antidepressivum durchgeführt werden.

Tabelle 9
Besonderheiten der antidepressiven Therapie bei älteren Patienten

- Arzneimittelinteraktionen beachten
- Koordination der Therapie (wenn verschiedene Kollegen behandeln)
- Berücksichtigung altersabhängiger, pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Besonderheiten
- Syndromdiagnose mit nosologischer Zuordnung
- körperliche Durchuntersuchung (EKG, Echo etc.)
- besondere Berücksichtigung der QTc-Zeit
- Gesamtbehandlungskonzept (antidepressive Therapie, Psychotherapie, Milieutherapie, internistische Versorgung)
- sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse (klinischer Erfolg und Verträglichkeit früherer antidepressiver Therapie, Nebenwirkungsprofil, individuelle Risikofaktoren)
- Aufklärung über den Wirkungseintritt und mögliche Nebenwirkungen
- Einbindung von Familienangehörigen
- einfaches Dosiskonzept (wenn möglich, psychopharmakologische Monotherapie)
- einschleichende Dosierung
- bei manchen Medikamenten geringere maximale Dosishöhe (ca. 50% der Dosis jüngerer Patienten)
- sorgfältige Suizidalitätsevaluierung
- regelmäßige Therapieüberprüfungen

Quelle: Kasper et al., Depression – Medikamentöse Therapie. Konsensus-Statement – State of the Art 2012. CliniCum neuropsy Sonderausgabe, November 2012

5. Depression und Suizidalität

Laut WHO stellt Suizid die zweithäufigste Todesursache bei jungen Menschen zwischen 15 und 29 Jahren weltweit dar. Insbesondere bei langjähriger Erkrankung und unzureichendem Ansprechen auf die antidepressive Therapie ist bei depressiven Patienten allgemein ein hohes Mortalitätsrisiko durch Suizid gegeben. Suizidprävention ist somit weiterhin eine der größten Herausforderungen in der Behandlung der Depression. Diese therapeutische Herausforderung wurde auch in einem österreichischen Konsensus-Statement zur Suizidalität (2011) ausführlich dargestellt.

Bei drohender Suizidalität kommt der Auswahl des Behandlungssettings besondere Bedeutung zu. Bei hohem Suizirisiko ist eine stationäre Behandlung, gegebenenfalls auch nach Unterbringungsgesetz erforderlich.
Neben dieser strukturellen Maßnahme ist die kurzfristige psychopharmakologische Intervention wesentlich. Zusätzlich zur antidepressiven Standardtherapie ist in Hinblick auf das besonders hohe Suizidrisiko von agitierten Patienten mit Suizidgedanken eine Sedierung durch Benzodiazepin-Tranquilizer oftmals von akuter Bedeutung.
Neben diesen unmittelbaren Interventionen ist die Optimierung der oralen antidepressiven Therapie zur akuten, jedoch vor allem auch zur längerfristigen Suizidbehandlung essenziell. Angesichts des etwa vierfach erhöhten Suizidrisikos bei therapieresistenter Depression (TRD) sind die Richtlinien zur Behandlung der TRD besonders hervorzuheben. Die frühzeitige Augmentierung mit Lithium ist zu erwägen. Insbesondere hat sich die Elektrokonvulsionstherapie als effektive Behandlung bei TRD und auch bei Suizidalität erwiesen.
Eine neue und besonders vielversprechende Behandlungsmethode bei akut suizidalen Patienten ist die Therapie mit Ketamin. Ketamin konnte in Studien eine kurzfristig wirksame Reduktion der Suizidalität bewirken. Ketamin bei Suizidalität wird derzeit auch in weniger invasiven Anwendungsformen intensiv beforscht. (Siehe Off-Label-Behandlung mit Ketamin, Kapitel 3.4.1).
Einen Überblick über das therapeutische Vorgehen bei Suizidalität bietet Abbildung 6 (Seite 15).

6. Depression und Burn-out

In den letzten Jahren wird für die Konzeptualisierung zahlreicher depressiver Verstimmungen in der ärztlichen Praxis sehr häufig das Alternativkonzept des Burn-outs verwendet. Diese Bezeichnung (laut ICD-10 jedoch keine medizinische Erkrankung) wird von Patienten infolge eines geringer ausgeprägten Stigmas in der öffentlichen Wahrnehmung bereitwilliger angenommen. Dies könnte einerseits dazu führen, dass betroffene Personen leichter ohne größere Hemmungen ihren Ärzten über vorliegende seelische und körperliche Symptome berichten; die vorschnelle und ungeprüfte Übernahme dieses Konzeptes kann andererseits aber dazu beitragen, dass eine zugrunde liegende depressive Verstim-

mung nicht thematisiert wird und zu unangebrachten Behandlungsempfehlungen führen kann. Burn-out nimmt derzeit nicht den Status einer psychiatrischen Diagnose ein und wird in ICD-10 in der Z-Kategorie kodiert.

Burn-out beschreibt ein arbeitspsychologisches Konstrukt, das arbeitsplatzbezogen stressbedingte Erlebens- und Verhaltensveränderungen abbildet, die aus einem Missverhältnis von beruflichen Anforderungen und eigenen Bewältigungsmöglichkeiten resultieren. Das Burn-out wird in drei Clustern beschrieben, welche eine zentrale Erschöpfung/Müdigkeit, eine zunehmende emotionale Distanzierung in den interpersonalen Beziehungen am Arbeitsplatz sowie eine reduzierte persönliche Leistungsfähigkeit erfassen. Bei Übersetzung in die diagnostische Terminologie liegt am ehesten eine längerfristige Anpassungsstörung vor, die letztendlich in eine Depression münden kann. Differenzialdiagnostisch ist auf der einen Seite eine Abgrenzung zu depressiven Angst- und somatoformen Störungen vorzunehmen, auf der anderen Seite sind auch wichtige somatisch-medizinische Erkrankungen auszuschließen. Eine Persönlichkeitsdiagnostik ist ebenso empfehlenswert. Hilfreich kann auch sein, den Patienten, der über ein „Burn-out" klagt, über den „Burn" zu befragen, also die Determinanten der subjektiv beobachteten vorausgegangenen Übererregung zu thematisieren. Hier können eventuell nach ausführlicher Anamnese behandlungsbedürftige Syndrome erfasst werden (Insomnie, generalisierte Angststörung, Hypomanie, etc.), die für die Therapieplanung der eventuell diagnostizierten Depression bedeutsam sind.

7. Depressionsbehandlung bei älteren und multimorbiden Patienten

Die Depression ist eine Erkrankung, die in einem hohen Prozentsatz gemeinsam mit anderen somatischen Krankheiten auftritt. Folgende Häufigkeiten sind bei wichtigen internistischen Krankheiten zu finden: koronare Herzkrankheit 18 bis 22 Prozent, Diabetes mellitus 8,5 bis 27,3 Prozent, Krebserkrankungen vier bis 38 Prozent und chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD) 18 bis 42 Prozent. Ähnliche Zahlen liegen auch für neurologische Erkrankungen (v.a. nach Schlaganfällen und bei Demenz), rheumatoide Arthritis etc. vor. Depressionen können ein Prodromalstadium einer Demenzentwicklung sein, komorbid bei Demenzen auftreten und Depressionen im Erwachsenenalter sind ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung einer Alzheimer'schen Erkrankung. Die Herausforderung besteht einerseits darin, die vielen depressiven Patienten, die in den nicht psychiatrischen Fächern wegen ihrer somatischen Erkrankung therapiert werden, zu identifizieren und sie einer adäquaten Behandlung zuzuführen, andererseits bei der Wahl des Antidepressivums die somatischen Erkrankungen, die nicht psychiatrische Pharmakotherapie, allfällige Interaktionen und potenzielle Nebenwirkungen mit zu berücksichtigen. Ein besonderes CAVE gilt hier den anticholinergen Nebenwirkungen älterer trizyklischer Antidepressiva. Die Behandlung des zusätzlich zur depressiven Symptomatik vorliegenden Grundleidens kann eine wichtige antidepressive Maßnahme darstellen (siehe Tabelle 9).

Ein anderer Faktor, der bei Multimorbidität Beachtung finden muss, ist die „Nebenwirkung Depressivität", die bei Gabe zahlreicher Pharmaka auftreten kann (siehe Tabelle 1, Seite 5). Bei multimorbiden, älteren Patienten ist aufgrund der veränderten Physiologie vermehrt auf pharmakodynamische und pharmakokinetische Wechselwirkungen zu achten. Viele Patienten zeigen gleichzeitig mehrere psychiatrische Erkrankungen. Viele depressive Patienten leiden etwa auch unter einer Abhängigkeitserkrankung und umgekehrt viele Suchtpatienten unter einer affektiven Erkrankung. Werden komorbid auftretende Erkrankungen nicht diagnostiziert und behandelt, besteht die Gefahr der Chronifizierung sowie einer ungünstigeren Prognose.

Tabelle 10 bietet einen Überblick zu Dosierungen der wichtigsten neuen Antidepressiva im Alter.

Vor Beginn einer antidepressiven Therapie beim älteren Patienten müssen alle anderen Medikationen abgefragt werden. Bei Verordnung von Substanzen mit serotonerger Wirkung und gleichzeitiger Einnahme von Johanniskraut, Tramadol oder einem anderen SSRI kann es zu einer serotonergen Reaktion bis zum serotonergen Syndrom kommen. Dabei treten sowohl autonome und neuromotorische als auch kognitive Störungen und Verhaltensänderungen auf. Neben der Therapie mit Antidepressiva sollten evidenzbasierte psychotherapeutische und psychosozialen Maßnahmen in einem individuellen Gesamtbehandlungsplan zum Einsatz kommen.

Tabelle 10
Dosierungen ausgewählter Antidepressiva im Alter[1]

Medikament	Wirk-mechanismus	Anfangs-dosis in mg	Tages-dosis in mg
Citalopram	5-HT	10–20	20–30
Escitalopram	5-HT	5–10	10–20
Fluoxetin	5-HT	10	20
Fluvoxamin	5-HT	25–100	100–200
Paroxetin	5-HT	10–20	20–30
Sertralin	5-HT	25–50	50–100
Buproprion	NA/DA	75	75–300
Mianserin	Alpha2	30	30–90
Milnacipran	NA+/5-HT+	25	100
Mirtazapin	Alpha2/5-HT_2	7,5–15	15–30
Moclobemid	RIMA	300	300–400
Duloxetin	NA+/5-HT++	20	20–60
Trazodon	5-HT_2/5-HT	50	150–300
Venlafaxin	NA+/5-HT+++	25–75	75–200

5-HT=5-Hydroxytryptamin=Serotonin,
5-HT2=Serotonin-2-Rezeptor, NA=Noradrenalin, DA=Dopamin,
RIMA=Reversible Monoaminooxidase-A-Inhibitor
[1]Die Dosierung der wichtigsten Antidepressiva sollte generell niedriger beginnen, aber konsequent bis zur Remission weiter gesteigert werden.

Quelle: nach Baldwin 2002

Tabelle 11
Auswirkungen einer Depression bei werdenden Müttern

Depression der Mutter führt zu

Intrauterin
- ev. direkter Einfluss auf die Kindesentwicklung in utero
- Versäumen von Mutter-Kind-Pass-Untersuchungen
- Frühgeburtlichkeit und vermindertes Geburtsgewicht
- Suizidalität

Post partum
- gestörte Mutter-Kind-Beziehung
- Vernachlässigung
- geringe Förderung des Kindes
- Verminderung der funktionellen Konnektivität gemessen mittels rs-fMRI in depressionsrelevanten Gehirnarealen

Quelle: nach Muzik et al. 2009 und diversen Fachinformationen

Tabelle 12
Risikoeinschätzung von Psychopharmaka in der Schwangerschaft[1]

Geringes Risiko	Mittleres Risiko	Hohes Risiko	Unbekanntes Risiko
SSRIs	Benzodiazepine	Kombinationstherapie, v.a. wenn Antiepileptika involviert	Alle neuen Substanzen
Mirtazapin	Lithium	Valproinsäure	
Venlafaxin	Lamotrigin >300mg	Carbamazepin	
Trazodon		Oxcarbamazepin	
Bupropion			
Trizyklika			
Lamotrigin <300mg			
Atypische Antipsychotika (insb. Quetiapin und Risperidon)			

[1] *Die Risikoeinschätzung umfasst Teratogenität, Auswirkungen auf den Schwangerschaftsverlauf und die postpartale Anpassung.*

Quelle: nach www.embryotox.de und Vigod et al. 2015

8. Depression in der Schwangerschaft

Die Einnahme von Antidepressiva in der Schwangerschaft kann dann indiziert sein, wenn sich während der Schwangerschaft eine schwere Depression entwickelt oder wenn eine Erhaltungstherapie aufgrund von anamnestisch zu erwartenden Rückfällen nach dem Absetzen unbedingt notwendig ist (siehe Tabelle 11). Eine generell sehr hilfreiche Internet-Seite zu diesem Thema ist www.embryotox.de, die es inzwischen als App gibt.

8.1. Antidepressiva während der Schwangerschaft

In den ersten 20 Tagen nach Konzeption ist keine pharmakologische Beeinflussung des Embryos durch die Medikamenteneinnahme der Mutter zu erwarten. Die meisten Antidepressiva sind im ersten Trimenon als relativ sicher anzusehen (siehe Tabelle 12, Seite 20). Werden Antidepressiva in der Schwangerschaft reduziert oder abgesetzt, erhöht dies das Rückfallrisiko um bis zu 70 Prozent. Aufgrund der Induktion des CYP2D6-Isoenzyms, einer größeren Volumenverteilung, veränderter Proteinbindung und gastrointestinaler Resorption sowie einer Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate werden Plasmaspiegelbestimmungen in jedem Trimenon zur Dosisanpassung empfohlen.

Zur Verhinderung peripartaler Anpassungsschwierigkeiten können Antidepressiva bei stabilen Patientinnen zwei Wochen vor der Geburt reduziert werden (v.a. Atemschwierigkeiten, Zittern, Hypotonus, Hypoglykämie und Krampfanfälle sind beschrieben, die Häufigkeit dieser passageren Probleme beim Neugeborenen wird mit 20 bis 30 Prozent angegeben) – deshalb sollte die Geburt immer in einem Spital mit angeschlossener Neonatologie geplant werden! Neu auf dem Markt befindliche Pharmaka sollten nicht eingesetzt werden. Wurde aus zwingendem Grund eine weniger gut untersuchte Substanz verordnet oder versehentlich in eine Frühschwangerschaft hinein behandelt, ist ein Schwangerschaftsabbruch oder eine plötzliche Umstellung nicht erforderlich, allerdings ist dann eine Untersuchung mit hochauflösendem Ultraschall zur Bestätigung einer unauffälligen fetalen Entwicklung indiziert. Als Option bei sehr schweren psychiatrischen Zustandsbildern bietet sich die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) an.

8.2. Antidepressiva während der Stillperiode

Es besteht keine absolute Kontraindikation gegen die Einnahme von Antidepressiva während des Stillens. Alle Antidepressiva treten zwar in geringen Konzentrationen in die Muttermilch über, wobei aber die pharmakologische Belastung wesentlich geringer ist als intrauterin. Bei früh geborenen oder beeinträchtigten Babys sollte die Entscheidung gemeinsam mit dem Kinderarzt getroffen werden. Im Einzelfall wird eine Nutzen-Risiko-Abwägung zur Entscheidung führen, ob das Antidepressivum während des Stillens weiter verabreicht werden soll oder das Abstillen für Mutter und Kind die bessere Lösung darstellt.

9. Depressionen bei Kindern und Jugendlichen

Untersuchungen zur antidepressiven Therapie bei Kindern und Jugendlichen liegen nun deutlich zahlreicher vor. Einige SSRIs weisen auch bei dieser Gruppe eine Überlegenheit gegenüber Placebo auf, wenngleich darauf hingewiesen werden muss, dass das Risiko für suizidales Verhalten in der Altersgruppe der unter 25-jährigen unter Einnahme von SSRIs erhöht ist.

Ein psychopharmakologischer Nihilismus im Sinne einer Nicht-Behandlung einer depressiven Erkrankung kann jedoch nicht empfohlen werden, da auch Befunde auf Länderebene vorliegen, die einen Zusammenhang zwischen einer abnehmenden Verschreibung von SSRIs und einer Zunahme der Suizidrate beschreiben. Das Ausweichen auf ältere, trizyklische Antidepressiva ist ebenfalls nicht zu empfehlen, da diese in der Behandlung der Depression im Kindesalter keinen Stellenwert besitzen. In der Behandlung der Depression haben psychotherapeutische Maßnahmen (wie die kognitive Verhaltenstherapie oder die interpersonellen Psychotherapie) eine zentrale Rolle.

Laut Behandlungsempfehlungen sollte eine antidepressive Medikation einem Kind oder Jugendlichen mit mittelgradiger bis schwerer

Tabelle 13
Zulassung und Indikation von ausgewählten antidepressiv wirksamen Substanzen für Kinder und Jugendliche in Österreich

Substanz	Zulassung ab (Alter in Jahren)	Indikation
Clomipramin	5	Zwangsstörungen
Fluoxetin	8	mittelgradige/schwere Depression
Johanniskraut	12	leichte/mittelschwere Depression; CAVE: nicht alle Dosierungen zugelassen
Sertralin	6	Zwangsstörungen
Fluvoxamin	8	Zwangsstörungen

Quelle: nach Arzneispezialitätenregister (https://aspregister.basg.gv.at)

Depression nur in Kombination mit einer gleichzeitigen Psychotherapie angeboten werden. Bei Pharmakotherapie sollten das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen gut beobachtet und die empfohlenen Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden.

Tabelle 13 bietet eine Übersicht über in Österreich für Kinder verschiedener Altersgruppen zugelassene Antidepressiva.
Einen schnellen Einblick in alle relevanten Informationen zu den jeweiligen Substanzen gibt eine App, die man gratis über den iOS App Store oder Google Play Store bekommt: NbN c&a (Neuroscience based Nomenclature child and adolescent), welche 2013 vom European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) entwickelt wurde (Caraci et al. 2017). Diese Informationen erleichtern den Einsatz der Substanzen im Einklang mit der Wirkweise auf Transmitterebene, und nicht nach der Nomenklatur und gibt Information über Zulassungsstand der Substanzen.
Die erste Wahl ist Fluoxetin mit den besten Wirksamkeitsdaten. Fluoxetin ist auch der einzige SSRI, der in der Indikation Depression bei Kindern ab dem achten Lebensjahr zugelassen ist. Bei Unwirksamkeit zeigt eine Studie, dass zuerst ein Wechsel auf ein anderes SSRI erwogen werden kann. In Bezug auf die Sicherheit der SSRIs bei Kindern und Jugendlichen muss neben der bereits erwähnten Verhaltensaktivierung, die sich auch in suizidalen Verhaltensweisen manifestieren kann, eine mögliche Wachstumsverzögerung, Absetzprobleme und sexuelle Funktionsstörungen in Betracht gezogen werden. Bei Adoleszenten ist eine bipolare Störung als Grund für eine depressive Erstmanifestation häufiger anzunehmen als bei älteren Erwachsenen: Dieser Aspekt ist bei der Diagnosestellung und bei der Therapie zu berücksichtigen.
Das Informationsgespräch mit den Eltern der Kinder über den Nutzen und die Risiken ist sehr ausführlich zu gestalten, zu dokumentieren und eine unterschriebene Einverständniserklärung der Eltern einzuholen. Dies gilt umso mehr dann, wenn eine Off-Label-Verschreibung vorgenommen wird, was (abgesehen von Fluoxetin) in der Altersgrupe der Minderjährigen häufig vorkommen kann.
Die Verordnung von Antidepressiva bei Kindern und Jugendlichen sollte den behandelnden Arzt veranlassen, bei Beginn einer medikamentösen Therapie regelmäßige und engmaschige Termine mit dem Patienten und deren Eltern zu vereinbaren, v.a. in der ersten und zweiten Woche nach Verschreibungsbeginn. Auch bei Jugendlichen sollten Themen wie Alkohol und Drogenkonsum, mögliche Gewichtszunahme und sexuelle Funktionsstörungen, Sedierung und Fahrtauglichkeit bei Führerscheinwunsch besprochen werden.
Die Off-Label-Verordnung von Antidepressiva bei Kindern und Jugendlichen birgt folgende Probleme: Wegen mangelnder Studien ist das Risiko einer unwirksamen Pharmakotherapie und das Risiko für möglicherweise noch unbekannte unerwünschte Nebenwirkungen größer. Das therapeutische Drug Monitoring ist bei Kindern und Jugendlichen ausdrücklich empfohlen. Die medizinische Abklärung vor der Verschreibung sollte eine Routineblutuntersuchung (inklusive Schilddrüsenparameter und Prolaktin), ein EKG und eine eingehende klinische Untersuchung beinhalten.

Tabelle 14
Somatische Erkrankungen mit Prävalenz komorbider depressiver Erkrankungen

Erkrankungen	Autoren	Prävalenz
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	Rudisch et Nemeroff 2003	17–27%
Post Myokardinfarkt	Thombs et al. 2006	19,8–31,1%
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	Feng et al. 2019	28,7%
Diabetes	Anderson et al. 2001	9–26%
Metabolisches Syndrom	Vancafort et al. 2014	30,5%
Krebserkrankungen	Mitchell et al. 2011	16,3%
Chronische Nierenerkrankung	Palmer et al. 2013	20,3%
COPD	Zhang et al. 2011	27,6%
Morbus Alzheimer	Lee et Lyketsos 2003	30–50%
Morbus Parkinson	McDonald et al. 2003	4–75%
Schmerz	Campbell et al. 2003	30–54%
Epilepsie	Fiest et al. 2013	23,1%

Tabelle 15
Antidepressiva und Diabetes-Typ-II-Risiko

Antidepressiva	Odds Ratio
Amitriptylin	1,31
Duloxetin	1,15
Escitalopram	1,15
Mirtazapin	1,33
Paroxetin	1,15
Sertralin	1,23–1,47
Trazodon	1,20
Venlafaxin	1,15

Zur Interpretation der Daten: Die Odds Ratio ist bei kleinen Werten fast deckungsgleich mit dem relativen Risiko.

Quelle: Siafis et Papazisis 2018; Nguyen et al. 2018

10. Antidepressiva bei somatischen Erkrankungen

Bei Depression mit somatischen Komorbiditäten kann von einer komplexen sich gegenseitig bedingenden Gesamtmorbidität mit erhöhten Mortalitätsrisiken gesprochen werden (Kapfhammer et al. 2017). In Tabelle 14 sind somatische Erkrankungen mit der entsprechenden Prävalenz komorbider depressiver Erkrankungen aufgelistet.

10.1. Wirksamkeit von Antidepressiva bei somatischen Erkrankungen

Die Evidenz zur Sicherheit und Wirksamkeit von Antidepressiva bei depressiven Patienten mit unterschiedlichen somatischen Erkrankungen beruht auf vielen kontrollierten Studien.
Die Mehrzahl dieser empirischen Untersuchungen belegt, dass Antidepressiva unter dieser speziellen Indikationsstellung relativ sicher und wirksam eingesetzt werden können, dass sie nicht nur die depressive und/oder Angstsymptomatik gut bessern, sondern sich auch vorteilhaft auf den somatischen Krankheitsprozess auswirken können. Ausführliche Informationen hierzu befinden sich im Konsensus „Antidepressive Therapie bei somatischen Erkrankungen" (Kasper et al. 2010).

10.2. Antidepressiva-induziertes metabolisches Syndrom

Depression stellt einen unabhängigen Faktor zur Entwicklung eines metabolischen Syndroms dar. Das metabolische Syndrom ist ein Cluster aus fünf verschiedenen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und Typ-II-Diabetes. Diese sind: erhöhter Blutdruck, erhöhtes Taille-Hüft-Verhältnis, Hyperglyzeridämie, Low-Density-Hypercholesterinämie und erhöhte Glukose-Nüchternwerte. In ihrer Metaanalyse mit 18 eingeschlossenen Studien und 5.531 Patienten

kamen Forscher zur Schlussfolgerung, dass Depression ein Risikofaktor für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms darstellt, der sich unabhängig von Alter, Geschlecht, Rauchgewohnheit oder anderen Komorbiditäten oder der Einnahme von Antidepressiva gestaltet (Vancamfort et al. 2014).

10.2.1 Diabetes mellitus Typ II. Depression ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko einen Diabetes mellitus Typ II (Joseph und Golden 2017), eine Adipositas oder ein metabolisches Syndrom (Pan et al. 2012) zu entwickeln. Neben diesen krankheitsimmanenten Risikofaktoren bestehen durch die Gabe von Antidepressiva zusätzliche Risiken, einen Diabetes zu entwickeln. Tabelle 15 bietet einen Überblick über das Diabetes-Risiko unter einigen gebräuchlichen Antidepressiva. Die kausale Assoziation zwischen Einnahme von Antidepressiva und der Entstehung von Typ-II-Diabetes ist allerdings Gegenstand langjähriger kontroversieller Diskussionen.

10.2.2 Adipositas. Wie eine Metaanalyse erheben konnte, besteht zwischen Depression und Adipositas eine enge Assoziation, die unabhängig ist von psychologischen und Lifestyle-Faktoren, biologischen Variablen und der Einnahme von Antidepressiva (Paans et al. 2017). Auch hier besteht eine bidirektionale Abhängigkeit. Antidepressiva, können aber ebenfalls eine Adipositas induzieren. Dies betrifft auch Antidepressiva neuerer Generationen. Zu diesem Schluss kommen mehrere Übersichtsarbeiten und Metaanalysen.

10.3. Antidepressiva bei Bluthochdruck

Erhöhter Puls und/oder erhöhter Blutdruck, sowie trockener Mund als Nebenwirkungen adrenerg wirksamer Antidepressiva wurden vielfach beschrieben.
Das duale Antidepressivum Venlafaxin bewirkt klinisch relevante diastolische Blutdrucksteigerungen von bis zu 15mmHg, wobei das Risiko bei einer Dosierung von unter 200mg/Tag niedriger ist (Whiskey und Taylor 2013). Ein anderes duales Antidepressivum, Duloxetin kann sowohl diastolische wie auch systolische Blutdruckerhöhungen bewirken, wobei die klinische Signifikanz nicht besonders groß sein dürfte. Dies betrifft auch Milnacipran und den Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer Reboxetin.
Viele Patienten mit Bluthochdruck werden mit Antihypertensiva behandelt. In diesem Kontext ist es auch wichtig, die potenziell additive blutdrucksenkende Wirksamkeit von verschiedenen Antidepressiva ins klinische Kalkül zu ziehen.
Aufgrund ihrer α1-adrenergischen Rezeptoraktivität können Trizyklika eine Hypotension mit Benommenheit und Symptomen der Kreislaufdysregulation bewirken. Aber auch SSRIs können mit niedrigen Blutdruckwerten besonders bei älteren Patienten einhergehen. Paroxetin ist der SSRI mit den meisten berichteten Fällen von orthostatischer Hypotension. Auch Fluoxetin wurde in diesem Kontext genannt. Der erhöhte anticholinerge Effekt, besonders bei Älteren, scheint bei beiden Medikamenten eine Rolle zu spielen. Bupropion als dualer Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahme-Hemmer dürfte eine Ausnahme bilden.

10.4. Antidepressiva bei kardiovaskulären Erkrankungen

Die kausalen Daten zu Antidepressiva und Risikofaktoren eines MACE (major adverse cardiac event) waren bisher inkonsistent. In einer allerdings retrospektiven Untersuchung fand sich eine positive Korrelation zwischen der Einnahme von Antidepressiva und erhöhter Mortalität nach Herzinfarkt mit einer Odds Ratio von 1,75 (Cocchio et al. 2019).
Daher wurde eine prospektive Studie mit 2.385 konsekutiv eingeschlossenen Patienten, die zum Kardio-Stress-Test zugewiesen wurden, initiiert. Ein Follow-up erfolgte nach 8,8 Jahren. 41 Prozent (n = 916) hatten anamnestisch eine zerebrovaskuläre Erkrankung und 38,7 Prozent (n = 921) litten zu Beginn der Studie an einer Depression. Als Resultat fanden die Autoren, dass eine Therapie mit Antidepressiva assoziiert ist mit einer 30-prozentigen Risikoreduktion eines MACE. Eine 46-prozentige Risikoreduktion unter Antidepressiva war bei Patienten mit vorbestehender cerebrovaskulärer Erkrankung zu sehen (Lavoie et al. 2018).
Die Reduktion des Myokardinfarkt Risikos unter Antidepressiva konnte auch in einer Registerstudie gezeigt werden. Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer reduzieren die Thrombozyten-Aktivierung und die Aggregation und können daher das Myokardinfarktrisiko senken. SSRIs hatten das niedrigste Risiko (Noordam et al. 2016).
Im Alter nehmen die QTc-Verlängerungen zu und breite Evidenz attestiert Antidepressiva ein Risiko zur additiven Verlängerung des QT-Intervalls. Trizyklika und Citalopram haben diesbezüglich das größte Risiko. Monitoring-Empfehlungen der American Heart Association sehen vor, bei Implementierung eines Antidepressivums mit QT-Risiko, bei Auftreten einer Bradyarrythmie, einer schweren Hypokaliämie oder Hypomagnesämie oder Überdosierung ein EKG durchzuführen und die QT-Zeit zu überprüfen (Rochester et al. 2018). Hämodialyse-Patienten haben aufgrund der häufigen Polypharmazie und der oft wiederkehrenden Elektrolyt-Schwankungen, ein besonders hohes Risiko, eine QT-Verlängerung mit eventuell akutem Herztod zu erleiden (Assimon et al 2019).

Bei Trizyklika, Trazodon und MAO-Hemmern ist eine orthostatische Hypotension am ausgeprägtesten. Blutdruckwerte können bei SNRIs und MAO-Hemmern erhöht sein.
SSRIs aber auch SNRIs sind relativ sicher im Einsatz bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Bei Patienten mit ventrikulärer Arrhythmie scheint Bupropion wegen der geringen Auswirkung auf eine QT-Verlängerung das sicherste Antidepressivum zu sein. Trizyklika und MAO-Hemmer sollten bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung vermieden werden (Teply et al. 2016).

11. „Therapieresistente Depression" (TRD)

Das folgende Kapitel stellt einen kurzen Überblick zu diesem Thema dar. An dieser Stelle möchten wir auf das gleichnamige Konsensus-Statement der ÖGPB aus dem Jahr 2017 hinweisen.

11.1. Definitionen

Während man früher alle Patienten, die nicht ausreichend auf ein Medikament angesprochen haben, als therapieresistent bezeichnet hat, sollte man nach der heutigen Kenntnis zwischen vier Begriffen unterscheiden:

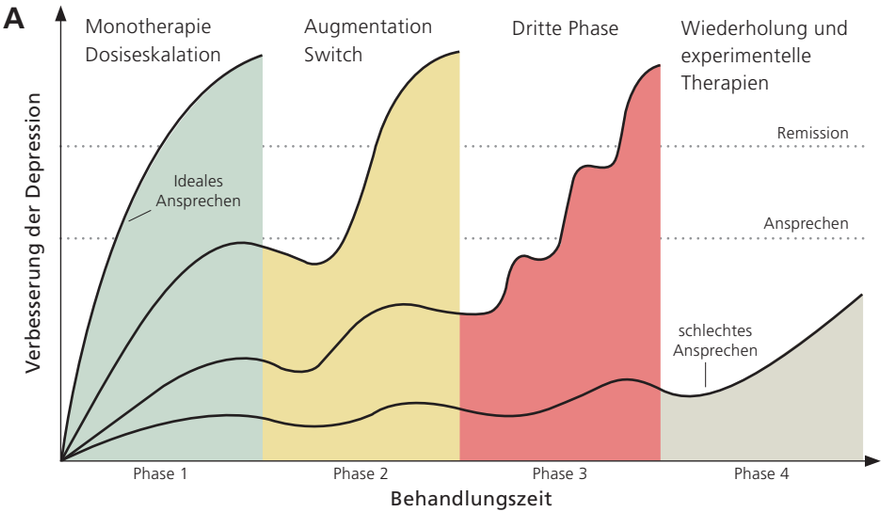
- unzureichendes Ansprechen: ungenügendes Ansprechen auf einen Therapiezyklus (=Medikament in ausreichender Länge und Dosierung)
- therapieresistent: ungenügendes Ansprechen auf mindestens zwei Therapieoptionen unabhängig vom Wirkmechanismus
- therapierefraktär: ungenügendes Ansprechen auf mehrere Therapiezyklen inklusive Elektrokonvulsionstherapie (EKT)
- chronische Depression: eine Depression, die bereits über zwei Jahre andauert

Die vier genannten Begriffe werden sowohl in der klinischen Praxis als auch zum Teil in der verfügbaren Literatur oft als Gesamtgruppe „Behandlungsresistente Depression" (Treatment Resistant Depression) zusammengefasst und von der GSRD (Group for the Study of Resistant Depression) (Bartova et al. 2019) ausführlich untersucht.

Abbildung 7

Sequenzielles Therapieschema

A



B

Behandlungszeit

Phase 1 – Monotherapie/Dosiseskalation
- Wiederaufnahmehemmer (SERT, NET, DAT) – z.B. Escitalopram, Sertralin, Bupropion
- Rezeptorantagonist (α-2, 5-HT2, 5-HT3) – Mirtazapin
- Wiederaufnahmehemmer (SERT und NET), Rezeptorantagonist (5-HT2) – Amitriptylin
- Wiederaufnahmehemmer (SERT), partieller Agonist (5-HT1A), Rezeptorantagonist (5-HT3) – Vortioxetin
- Wiederaufnahmehemmer (SERT), Rezeptoragonist (5-HT1A), Rezeptorantagonist (5-HT2) – Trazodon
- Rezeptorantagonist (5-HT2 und D2) – Trimipramin
- Rezeptoragonist (MT1, MT2), Rezeptorantagonist (5-HT2B, 5-HT2C) – Agomelatin

Phase 2 – Augmentation/Switch
- Augmentation
  - Rezeptorantagonist (D2,5-HT2) – Quetiapin, Olanzapin
  - partieller Agonist (D2, 5-HT1A) – Aripiprazol
  - Enzym-Wechselwirkungen – Lithium
- Kombination zweier Medikamentenklassen aus Phase 1
- Switch innerhalb derselben Klasse von Wiederaufnahmehemmern
- EKT in wiederkehrenden/schweren Episoden und Suizidkrisen
- Esketamin/Ketamin in wiederkehrenden/schweren Episoden und Suizidkrisen
- Non-invasive Gehirnstimulation – r-TMS, TBS

Phase 3
- MAO-Inhibitoren – Tranylcypromin
- EKT
- Esketamin/Ketamin
- Non-invasive Gehirnstimulation – r-TMS, TBS
- Vagusnervstimulation

Phase 4 – Wiederholung und experimentelle Therapien
- Wiederholung von vorhergehenden Therapien
- experimentelle Therapiemethoden (DBS)
- Augmentation (Buprenorphin)
- klinische Studien an spezialisierten Zentren

A) Vier häufige Phasen des Therapieansprechens in der Behandlung von Depression: Die verschiedenen Verlaufsformen betonen die Wichtigkeit einer sequenziellen Anwendung unterschiedlich wirkstarker Therapiemethoden.

B) Auflistung der Therapiemethoden nach neurowissenschaftlicher Klassifikation ('Neuroscience-based Nomenclature'): 5-HT1A und ähnliche Serotonin-Rezeptoren; DBS: deep brain stimulation; DAT: Dopamin-Transporter; D2: Dopamin-Rezeptor D2; EKT: Elektrokonvulsionstherapie; MAO: Monoaminoxidase; NET: Noradrenalin-Transporter; SERT: Serotonin-Transporter; TBS: Theta-burst Stimulation; r-TMS: repetitive transkranielle Magnetstimulation; DA: Dopamin; NE: Norepinephrin

Quelle: nach Kraus et al. 2019

Checkliste bei unzureichendem Ansprechen auf Medikation:
- Dosierung?
- Plasmaspiegel?
- Medikamenteninteraktion?
- Diagnose(n)?
- zusätzliche psychiatrische Diagnosen?
- Persönlichkeitsstörung?
- Abhängigkeitserkrankung?
- Somatische Erkrankung?
- Psychosoziale Belastung?
- Compliance?
- Krankheitsgewinn?

Der Schweregrad einer TRD kann u.a. auch mithilfe von Staging Methoden, (z.B. der Maudsley Staging Method) erfasst werden.

11.2. Empfohlene Maßnahmen bei Therapieresistenz

11.2.1 Ausschluss einer Pseudoresistenz. Bei insuffizientem Ansprechen auf eine Monotherapie mit einem Antidepressivum sollte zunächst eine sogenannte Pseudoresistenz ausgeschlossen werden, welche zum Beispiel durch eine unzureichende Behandlungsdauer oder eine unzureichende Dosierung des verordneten Antidepressivums hervorgerufen wird (weitere mögliche Ursachen sind in der oben stehenden Checkliste angeführt) (Dold und Kasper 2017). Durch Therapeutic Drug Monitoring können mögliche Metabolisierungsstörungen aufgrund von Enzymdefekten (v.a. im Cytochrom-P450-System der Leber) aufgedeckt werden, die zu unzureichenden Plasmaspiegeln des verordneten Antidepressivums führen können.

11.2.2. Add-on-Strategien mit Antipsychotika der zweiten Generation und Lithium. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann bei unzureichendem Ansprechen auf eine Monotherapie mit einem Antidepressivum sowohl eine Add-on-Therapie mit einem Antipsychotikum der zweiten Generation als auch mit dem Stimmungsstabilisierer Lithium als evidenzbasiert angesehen werden (Bauer et al. 2017; Dold und Kasper 2017).
Auch wenn in Metaanalysen die Effektstärken für die zusätzliche Therapie mit Antipsychotika und Lithium vergleichbar waren, muss kritisch darauf hingewiesen werden, dass insgesamt mehr Add-on-Studien mit Antipsychotika durchgeführt worden sind und in diesen vorwiegend neuere Antidepressiva (v.a. SSRIs/SNRIs) augmentiert worden sind (Nelson und Papakostas 2009). Lithium hingegen wurde mehrheitlich in Kombination mit TZA untersucht (Crossley und Bauer 2007). Des Weiteren sollte beachtet werden, dass einige Antipsychotika der zweiten Generation auch offiziell in dieser Indikation als Add-on-Medikation zu Antidepressiva zugelassen sind (Quetiapin XR in Europa und den USA, Aripiprazol in den USA, Olanzapin zusammen mit Fluoxetin in den USA).
Wenn Antipsychotika bei therapieresistenter Depression verschrieben werden, sind in der Regel geringere Dosierungen notwendig (z.B. Aripiprazol 2,5–10mg tgl., Quetiapin XR 50–300mg tgl., Olanzapin 5–10mg tgl.) als in der Behandlung schizophrener Erkrankungen. Hierbei sollte auch eine höhere Vulnerabilität für das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (insbesondere extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen) bei depressiven Patienten beachtet werden. Insbesondere bei einer Depression mit zusätzlicher psychotischer Symptomatik erscheint der Einsatz von Antipsychotika geeignet (Dold et al. 2019).
Im Rahmen einer Add-on-Therapie mit Lithium empfehlen die meisten Behandlungsleitlinien einen Lithium-Spiegel im Zielbereich von 0,6–0,8mmol/l. Da Lithium grundsätzlich eine enge therapeutische Breite aufweist, sollten im Therapieverlauf regelmäßig Plasmaspiegelkontrollen durchgeführt werden. Vorteile einer Medikation mit Lithium bestehen unter anderem in seiner nachgewiesen antisuizidalen Wirkung, die unabhängig von den antidepressiven Effekten auftritt (Bauer et al. 2017). Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils muss das Risiko für eine Hypothyreose sowie für eine Nierenschädigung bei langfristiger Einnahme von Lithium beachtet werden (McKnight et al. 2012).

11.2.3. Kombinationstherapie mit mehreren Antidepressiva. Neben den Add-on-Strategien mit Antipsychotika der zweiten Generation und Lithium wird in der klinischen Praxis häufig eine Kombinationstherapie mit zwei verschiedenen Antidepressiva durchgeführt. Diese Maßnahme kann nur dann als evidenzbasiert angesehen werden, wenn zwei Antidepressiva miteinander kombiniert werden, die durch einen unterschiedlichen Wirkmechanismus charakterisiert werden. So erscheint etwa die Kombination von Monoamin-Wiederaufnahme-Hemmern (z.B. SSRIs, SNRIs) mit präsynaptischen Autorezeptor-Inhibitoren wie z.B. dem NaSSA Mirtazapin bzw. dem SARI Trazodon sinnvoll, da sich synergistische antidepressive Effekte erwarten lassen (Bauer et al. 2017).

11.2.4. Dosiseskalation und Wechsel des Antidepressivums. Zu weiteren in der klinischen Routine häufig angewendeten Strategien bei Therapieresistenz zählen eine antidepressive Hochdosistherapie und ein Wechsel eines Antidepressivums auf ein anderes (im Rahmen einer antidepressiven Monotherapie). Beide Therapieoptionen können jedoch nicht generell als evidenzbasiert erachtet werden (Dold und Kasper 2017). Die Wirksamkeit einer Dosiseskalation scheint von der jeweiligen Substanzklasse abhängig zu sein: Während sich in einer Metaanalyse für Monoamin-Wiederaufnahme-Hemmer keine Effektivität einer Dosissteigerung fand (Dold et al. 2017), existieren positive Studienergebnisse für TZA und MAO-I (Adli et al. 2005).

11.2.5. Weitere Therapieoptionen bei Behandlungsresistenz. Neben den pharmakologischen Behandlungsstrategien können bei Therapieresistenz auch andere nicht-pharmakologische Methoden wie z.B. Elektrokonvulsionstherapie (EKT), Transkranielle Magnetstimulation (TMS) oder Vagusnervstimulation eingesetzt werden (Bauer et al. 2017). Bei akuter Suizidalität wird zunehmend auch eine Pharmakotherapie mit Ketamin angewendet, da diese Substanz eine rasche antisuizidale Effektivität aufweist (Kraus et al. 2017). In den USA ist die Anwendung von intranasalem Esketamin für die Behandlung der therapieresistenten Depression (TRD) zugelassen worden (siehe Off-Label-Behandlung mit Ketamin Kapitel 3.4.1).

11.3. Sequenzielles Therapieschema für unipolare Depression

Für die Behandlung der unipolaren Depression wurde kürzlich ein sequenzieller Behandlungsalgorithmus aller für Depression zugelassenen Therapiemethoden aus bestehenden Behandlungsguidelines erarbeitet (Abbildung 7, Seite 23). Dieses Schema ist sowohl für Patienten, die zum ersten Mal behandelt werden, als auch für Patienten nach mehreren Behandlungszyklen nützlich. Obwohl aktuelle Klassifikationen und Stagingmodelle variieren, ist allen gemein, dass Patienten mit komplizierteren Behandlungsverläufen erst für Therapien in Phase 2 und aufwärts geeignet sind. Dies gilt insbesonders auch für das neu zugelassene, rasch wirksame Antidepressivum Esketamin, das eine vorhergehende Behandlung (Phase 1) voraussetzt. Der Einsatz von Psychotherapie kann hierbei in jeder Phase erfolgen.

12. Compliance und Adhärenz

Die Non-Compliance, d.h. das Nichteinhalten eines Teils oder aller ärztlichen Empfehlungen, stellt ein großes Problem in der gesamten Medizin dar. Es ist bekannt, dass Kurzzeitmedikation zwar zu 70 bis 80 Prozent wie verschrieben eingenommen wird, Langzeitmedikation jedoch nur zu 40 bis 50 Prozent. Empfohlene Änderungen des Lebensstils werden nur von 20 bis 30 Prozent der Patienten umgesetzt.

Neben krankheitsimmanenten Faktoren beeinflusst die Qualität der Arzt-Patient-Beziehung die Compliance. Ein Patient, der gut über die Erkrankung und die Behandlung informiert ist und seine Krankheit als ernst, aber behandelbar ansieht, zeigt eine bessere Compliance. Von größter Bedeutung ist eine wertschätzende, respektvolle und emotional unterstützende therapeutische Beziehung, in der der Patient als gleichwertiger Partner gesehen wird. Dies bedeutet auch, dass man nach ausführlicher Information ein Übereinkommen trifft, mit dem beide Partner zufrieden sind. Aus diesem Grund kommt man auch zunehmend vom ursprünglichen Compliancebegriff wieder ab, welcher ja impliziert, dass der Arzt die Linie vorgibt und der Patient dieser Anordnung folgt. Der Begriff „Adhärenz" soll hingegen deutlich machen, dass es auf der Basis einer möglichst umfassenden Information einen Behandlungskonsens gibt, an den sich der Patient halten möchte. Der Arzt sollte in regelmäßigen Abständen Zufriedenheit und Adhärenz des Patienten erfragen.

In diesem Zusammenhang ist es aber auch wichtig, eine klare ärztliche Meinung zu vertreten und depressive Menschen nicht mit einer komplexen Entscheidungsfindung bei der Medikamentenwahl zu überfordern.

13. Psychotherapeutische Maßnahmen

Da es sich hier um ein Konsensus-Statement zur medikamentösen Therapie der Depression handelt, wird auf die Psychotherapie nur kursorisch eingegangen. Es sei festgehalten, dass die unterschiedlichen Formen der Psychotherapie (siehe weiter unten) abhängig von der Art und dem Stadium der Depression indiziert sind.

Im weiteren Sinn lässt sich die Psychotherapie in vier Bereiche aufteilen:

1. Allgemeine ärztliche Psychotherapie
2. Psychoedukation und Beratung
3. Krisenintervention
4. Psychotherapeutische Verfahren

13.1. Allgemeine ärztliche Psychotherapie

Hierbei handelt es sich um eine krankheitsspezifische Form der vertieften Gesprächsführung, des Aufbaus einer stützenden, empathischen Beziehung und des Eingehens auf die Probleme und Bedürfnisse des Patienten. Themenzentrierte Gespräche beziehen sich auf die Entlastung des Patienten, Aufklärung über die Erkrankung und die Behandlungsmöglichkeiten, Motivationsarbeit und Förderung der Compliance sowie gegebenenfalls Einbeziehung und Information von Angehörigen. Wenn Problembereiche des Patienten angesprochen werden, so geschieht dies nicht konflikt- oder lösungsorientiert, sondern eher stabilisierend. Ziel ist es, dem Patienten den Weg zu einer konsequenten Inanspruchnahme der indizierten Pharmako- und gegebenenfalls Psychotherapie zu bereiten. Dieses Vorgehen sollte von Ärzten aller Fachrichtungen genutzt werden und stellt eine wichtige Form der psychotherapeutischen Basisversorgung dar.

13.2. Psychoedukation und Beratung

Psychoedukation steht für eine vertiefte Information und Aufklärung über die Erkrankung, die Therapiemöglichkeiten und die Bewältigung der damit verbundenen Probleme. Es gibt inzwischen für die Depression strukturierte und manualisierte Psychoedukationsprogramme in Buchform (Pitschel – Walz et al. 2017, Schaub et al. 2013), die (aus ökonomischen Gründen) meist im Gruppensetting angeboten werden. Anhand der vorformulierten Inhalte und Arbeitsblätter können Fachärzte, zum Teil aber auch geschultes nicht ärztliches Personal diese Programme anbieten.

13.3. Krisenintervention

Die Krisenintervention kommt zum Tragen, wenn Patienten aufgrund äußerer Ereignisse (z.B. Traumatisierungen, Verlusterfahrungen, schwere psychosoziale Belastungen) und/oder krankheitsimmanenter Entwicklungen (z.B. akute Verschlechterung der Symptomatik, Suizidalität) in eine subjektiv ausweglose Situation geraten sind und schnelle Hilfe benötigen. Krisenintervention wird von ausgebildeten Fachärzten und Psychotherapeuten meist in spezialisierten Zentren durchgeführt. Die in der Regel kurzen Interventionen zielen auf eine Stabilisierung des Patienten und eine Überwindung der akuten Krise. Bei depressiven Patienten werden in der Regel anschließend Pharmako- und Psychotherapie eingeleitet bzw. fortgesetzt.

13.4. Psychotherapeutische Verfahren

Hierbei handelt es sich um die Psychotherapie im engeren Sinne, wie sie von eigens ausgebildeten Fachärzten für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin, Fachärzten mit ÖÄK-Diplom Psychotherapeutische Medizin (PSY-III) oder Fachärzten mit Eintragung in die Psychotherapeutenliste des Bundesministeriums für Gesundheit angeboten wird. In Österreich sind derzeit 23 verschiedene Psychotherapierichtungen anerkannt, die sich vier „Orientierungen" zuordnen lassen: (I) Tiefenpsychologisch-psychodynamisch, (II) Humanistisch-existenziell, (III) Systemisch und (IV) Verhaltenstherapeutisch.

Die verhaltenstherapeutischen Verfahren zielen auf ein Verständnis dysfunktionaler Kognitionen bzw. Schemata, die als psychosoziale Ursache der Depression angesehen werden. Ziel ist die Korrektur dieser Überzeugungen und das Erlernen neuer Verhaltensweisen. Die psychodynamisch-psychoanalytischen Verfahren haben eine Bearbeitung von unbewussten intrapsychischen Konflikten und Defiziten basaler Persönlichkeitsfunktionen zum Ziel. In kürzeren Therapien wird fokussiert und lösungsorientiert gearbeitet, in längeren Therapien wird ein grundlegendes Verständnis der Persönlichkeit und ihrer Entwicklung angestrebt, wobei den Manifestationen früherer Beziehungserfahrungen in der therapeutischen Beziehung (Übertragung – Gegenübertragung) besonderes Augenmerk geschenkt wird. Die Klientenzentrierte Psychotherapie orientiert sich an der Mobilisierung des jedem Menschen innewohnenden Entwicklungspotenzials, wobei der therapeutischen Beziehung besondere Bedeutung beigemessen wird.

Zur Behandlung der depressiven Episoden wurden vermehrt störungsspezifische Psychotherapien entwickelt, die in Therapiemanualen beschrieben werden. Darin sind spezielle Modifikationen und Spezifizierungen der jeweiligen Behandlungstechnik enthalten, die auf die Besonderheiten der Störung zugeschnitten sind.

Psychotherapeutische Verfahren haben bei depressiven Störungen gute Wirkungsnachweise erbracht. Kognitiv-verhaltenstherapeutische Verfahren (Beck et al. 1979; DeRubeis et al. 1999), Verfahren der Interpersonellen Psychotherapie (IPT) (Klerman et al. 1984; Markowitz 2003) und psychodynamisch-psychoanalytische Verfahren (Steinert et al. 2017) sind bisher am besten untersucht und können aufgrund der empirischen Datenlage derzeit als wirksam bei Depression angesehen werden. Weiters liegen auch Daten zur Effektivität der Mindfulness-based Cognitive Therapy (MBCT) in der

Rückfallprophylaxe (Segal et al. 2010) und dem Cognitive Behavioural Analysis System of Psychotherapy (CBASP) (McCullough 2003) vor. Auch Gruppenpsychotherapie kann bei depressiven Störungen eine gute Evidenz nachweisen.

Die Ergebnisse bisheriger Metaanalysen zeigten, dass psychotherapeutische Methoden als Monotherapie in der Behandlung leicht ausgeprägter depressiver Symptome effektiv sind, eine Kombinationstherapie von Antidepressiva mit Psychotherapie ist bei einer mittelgradigen bis schweren Depression zu empfehlen, es fand sich eine geringe Überlegenheit der Kombinationstherapie im Vergleich zu einer Einzeltherapie (Cuipers et al. 2013). Auch im Hinblick auf psychosoziale Funktionsfähigkeit und Lebensqualität konnte in einer rezenten Metaanalyse sowohl bei einer Kombination von Pharmakotherapie mit Psychotherapie als auch in der Anwendung der einzelnen Therapieoptionen Verbesserungen nachgewiesen werden (Kamenov et al. 2019).

Aufgrund der bestehenden methodischen Probleme in der Psychotherapieforschung (Hegerl et al 2011) sind weitere Vergleichsstudien gefordert. Unter Berücksichtigung spezifischer Outcomeparameter, Untersuchungsmethoden sollen weitere Daten spezifische Unterschiede zwischen den verschieden psychotherapeutischen Verfahren und Kombinationsoptionen mit Psychopharmakotherapie erhellen. Das Ziel weiterer Forschung liegt in der Möglichkeit, bessere individualisierte Therapieindikationen stellen zu können und den Therapieverlauf bei Patienten mit einer depressiven Störung zu optimieren.

14. Nicht medikamentöse, biologisch fundierte therapeutische Maßnahmen

Zu den nicht medikamentösen, biologisch fundierten therapeutischen Maßnahmen zählen (in aufsteigender Invasivität) die Schlafentzugsbehandlung (SE), die Lichttherapie (LT), die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS), die repetitive transkranielle Magnetstimulation (r-TMS) bzw. Theta-burst Stimulation (TBS), die Elektrokrampftherapie (EKT), die Vagusnervstimulation (VNS), die Tiefe Hirnstimulation (THS), wobei Letztere im neurologischen Bereich (Morbus Parkinson) weltweit etabliert ist. Die TMS, die VNS und die THS sind nach wie vor keine Standardverfahren und sind als mehr oder minder experimentell in der Behandlung der Depression einzustufen.

14.1. Schlafentzugsbehandlung (SE)

Die Schlafentzugsbehandlung ist eine schon lange in der Psychiatrie erfolgreich eingeführte Therapie. Sie versteht sich üblicherweise als additive Therapiemaßnahme.
Die Schlafentzugstherapie kann ein- bis zweimal in der Woche wiederholt werden. Sedierende Medikamente müssen während der Schlafentzugstherapie abgesetzt werden.

14.2. Lichttherapie (LT)

Verwendet werden Therapielampen, deren helles Licht im Tageslichtspektrum liegt. Dabei muss das Licht direkt auf die Netzhaut fallen, um die zentralnervösen Strukturen zu beeinflussen. Da sich bei depressiven Patienten, insbesondere bei Patienten mit saisonal abhängiger Depression, eine melatonerge Dysfunktion mit Phasenverschiebung der Ausschüttung und höheren Plasmaspiegeln nachweisen ließ, scheint die Wirkung der Lichttherapie gleich nach dem Aufstehen am wirkungsvollsten zu sein, wobei idealerweise Therapielampen mit 10.000 Lux verwendet werden sollten. Die Dauer der Behandlung beträgt zwischen 30 und 60 Minuten pro Sitzung.

Die Hauptindikation ist die saisonal abhängige Winterdepression (SAD), wobei eine Therapie beim Erstauftreten der typischen Symptome wie Hypersomnie und/oder Hyperphagie mit Kohlehydrat-Heißhunger begonnen werden soll.
Bei nicht saisonal abhängigen Depressionsformen erweist sich die Lichttherapie oft adjuvant zur psychopharmakologischen Therapie als hilfreich, auch sinnvoll ist die Anwendung im Anschluss an eine Schlafentzugstherapie.
Weitere Indikationen sind Jetlag, Schichtarbeit, das prämenstruelle Syndrom und Schlafstörungen. Bei Patienten mit Durchschlafstörungen erweist sich die abendliche Lichttherapie häufig als hilfreich.

14.3. Elektrokonvulsionstherapie (EKT)

Bei der EKT wird in Kurznarkose unter Muskelrelaxation durch einen kontrollierten Stromstoß ein zerebraler Krampfanfall ausgelöst. Die EKT ist seit den 50er-Jahren eine etablierte Therapie in der Psychiatrie. Allerdings nahm diese Art der Behandlung in den 70er-Jahren des 20. Jahrhunderts ab. Das lag zum einen an der Einführung neuer wirksamer Antidepressiva, zum anderen sprach sich die Antipsychiatriebewegung ohne Kenntniss der medizinische Datenlage gegen diese Art der Therapie aus. In den 80er-Jahren kam es zu einer Renaissance der EKT, insbesondere bei Depressionen, die nicht auf eine andere Art der Therapie ansprechen, konnten damit gute Erfolge erzielt werden.

Die Hauptindikation der EKT ist die therapieresistente bzw. therapierefraktäre Depression. Liegen jedoch Symptomkomplexe wie eine wahnhafte Depression, Suizidalität und ein gutes Ansprechen auf die EKT in der Vergangenheit vor, sollte bereits frühzeitig eine solche Behandlung in Erwägung gezogen werden. Auch in Fällen, wo eine völlige Remission durch antidepressive Medikation nicht erreicht werden kann, erweist sich die EKT häufig als zusätzlich wirksam, um eine Chronifizierung zu vermeiden. Eine weitere Indikation ist die behandlungsbedürftige Depression in der Schwangerschaft, in England ist die EKT in dieser Indikation die Therapie der ersten Wahl. Im Lichte mangelhaften Ansprechens auf die medikamentöse Langzeittherapie oder Unverträglichkeiten bzw. Interaktionen mit anderen Medikamenten gewinnt die ErhaltungsEKT immer mehr an Bedeutung, wenn ihr Anteil derzeit allerdings zahlenmäßig noch gering ist. Weitere Indikationsgebiete sind die akut febrile (lebensbedrohliche) Katatonie im Rahmen schizophrener und affektiver Erkrankungen (hier Methode erster Wahl), das maligne neuroleptische Syndrom und das Serotonin-Syndrom.

Durch die EKT kommt es u.a. zu einer im Vergleich zur medikamentösen antidepressiven Therapie stärkeren Expression des „Brain-derived neurotrophic factor" (BDNF) und somit zu einer vermehrten Synapto- und Neurogenese im Hippocampus. Ebenso verändert sich auch die Rezeptorempfindlichkeit verschiedener zentralnervöser Strukturen (Lanzenberger et al. 2012). V.a bei älteren Patienten sind als häufigste Nebenwirkungen kurz andauernde kognitive Störungen nach der EKT zu berichten. Gleichzeitig allerdings bessern sich die depressionsbedingten Einschränkungen durch eine erfolgreiche EKT sehr rasch. Die EKT ist mittlerweile durch nationale und internationale Konsensus-Statements abgesichert und standardisiert.

14.4. Repetitive transkranielle Magnetstimulation (r-TMS)

Die Magnetstimulation führt im Gehirn zur Auslösung von Aktionspotenzialen. Zahlreiche randomisierte kontrollierte Studien und auch einige Metaanalysen zeigen einen positiven Effekt der r-TMS auf die depressiven Symptome, eine nach den COCHRANE-

Kriterien durchgeführte Metaanalyse aus dem Jahr 2002 findet diesen Effekt jedoch nicht. Aufgrund der aktuellen klinischen Erfahrungen scheint die r-TMS als Zusatztherapie bei der Depression sinnvoll zu sein. Es wurde auch versucht, mittels r-TMS epileptische Anfälle auszulösen (analog der EKT). Die klinische Wirkung erreicht erfahrungsgemäß nicht das Ausmaß einer EKT, die Methode wird jedoch von den Patienten sehr gut angenommen.

14.5. Vagusnervstimulation (VNS)

Die Vagusnervstimulation ist in der Neurologie seit Längerem als adjuvante Therapie bei der refraktären Epilepsie im Einsatz und seit einigen Jahren auch in der Psychiatrie für die schwere therapieresistente Depression zugelassen. Patienten mit Depressionen haben einen verminderten Vagotonus. Durch die Stimulation afferenter Fasern im Halsbereich wird der zerebrale Blutfluss und Metabolismus ähnlich verändert wie unter Antidepressiva. Zudem werden verschiedene kortikale und subkortikale Areale beeinflusst, die bei der Affektregulation eine wichtige Rolle spielen. Außerdem inhibiert der Vagus die Produktion proinflammatorischer Zytokine. Dies spielt insofern eine Rolle, als depressive Patienten einen erhöhten Zytokinspiegel aufweisen. Es werden zwei Elektroden um den linken Vagusnerv im Halsbereich installiert und mit einem subklavikulär in der Brustwand implantierten Stimulator verbunden. Die Behandlung benötigt allerdings Geduld (signifikante therapeutische Effekte sind erst nach einem Jahr zu erwarten) und ist nach wie vor als exotisch zu klassifizieren.

14.6. Tiefe Hirnstimulation (THS)

Wie die VNS kommt die THS aus der Neurologie zur Behandlung verschiedener Bewegungsstörungen im Rahmen eines Morbus Parkinson und beim Cluster-Kopfschmerz. Es werden dabei unter stereotaktischem Neuroimaging zwei Elektroden implantiert (Capsula interna, Nucleus accumbens, Brodman area Cg 25), wobei sich verschiedene Forschergruppen jeweils auf eines dieser Areale spezialisiert haben. Es ist nach wie vor unklar, welches Areal stimuliert werden soll, weil es unterschiedliche Daten zur Wirksamkeit gibt. Die ersten durchaus erfolgreichen Studien konzentrierten sich auf die Indikation Depression, es zeigten sich jedoch nahezu bessere Ergebnisse bei der Behandlung von Zwangsstörungen und beim Alkoholabhängigkeitssyndrom. Die Anwendung beschränkt sich fast ausschließlich auf klinische Studien, von der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA ist die THS für die behandlungsrefaktäre Depression zugelassen.

Tabelle 16

Indikationen für eine Langzeittherapie der unipolaren Depression

- drei oder mehr Episoden (Lifetime)
- zwei Episoden (innerhalb von fünf Jahren)
- schlechtere Behandelbarkeit in der Erhaltungstherapie (residuale Symptome)
- depressiver Rückfall nach dem Absetzen der antidepressiven Medikation
- Schwere der Indexepisode (inklusive psychotische Symptome und Suizidalität)
- Komorbidität mit Dysthymie, Angsterkrankungen, Substanzabhängigkeit
- frühes Erkrankungsalter (unter 30 Jahre)
- spätes Erkrankungsalter (über 60 Jahre)
- positive Familienanamnese mit affektiven Erkrankungen bei erstgradig Verwandten

Quelle: nach Bauer et al., WFSBP-Guidelines 2015

Tabelle 17

Medikamente zur prophylaktischen Therapie bei bipolaren und ev. bei unipolaren Störungen

Stimmungsstabilisatoren

Wirksubstanz	Dosierung[1] mg/Tag	Blutspiegel
Lithiumcarbonat	400–800	0,6–1mmol/l
Lamotrigin	100–200	nicht notwendig
Carbamazepin	400–1200	4–10µg/ml
Valproinsäure Na-Valproat	750–1250	50–120µ/ml

[1] *Initialdosis deutlich geringer (einschleichend dosieren)*

Quelle: Kasper et al., Depression – Medikamentöse Therapie. Konsensus-Statement – State of the art 2012. CliniCum neuropsy Sonderausgabe, November 2012

15. Therapieevaluation

V.a. im Rahmen klinischer Studien, aber auch außerhalb derart spezieller Settings, erweist es sich als sinnvoll, den Therapiefortschritt mit standardisierten Methoden festzuhalten. Sowohl der therapeutische Effekt als auch Nebenwirkungen können auf diese Weise erfasst werden. Zur Evaluation des Therapieeffekts stehen sowohl Fremdbeurteilungs- als auch Selbstbeurteilungsskalen zur Verfügung.

Fremdbeurteilungsskalen:

- MADRS: Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (10 Items)
- HAMD: Hamilton Depression Rating Scale (17 bzw. 21 Items)

Selbstbeurteilungsskalen:

- BDI: Beck Depression Inventory (21 Items, Bearbeitungszeit ca. fünf bis zehn Minuten)
- WHO-5-Fragebögen zum Wohlbefinden (siehe Tabelle 6, Seite 9)
- HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) (14 Items, Bearbeitungszeit ca. fünf Minuten)

Eine sehr verkürzte Skala, die aber für eine orientierende Verlaufsdokumentation im klinischen Alltag geeignet ist, stellt die CGI (Clinical Global Impression) dar. Bei Patienten mit depressiven Störungen und Komorbidität mit somatischen Erkrankungen bieten die angeführten Fragebögen allerdings keine ausreichende Validität (unzureichende Trennschärfe einzelner Items). Hier wird speziell die PHQ (Patient Health Questionnaire 9-Item Depressionsmodul)-Skala empfohlen.

16. Langzeittherapie

16.1. Langzeittherapie der unipolaren Depression

Hinsichtlich der Langzeittherapie wurde von internationalen Expertengremien folgendes Drei-Phasen-Schema erarbeitet:

- Akuttherapie
- Erhaltungstherapie
- prophylaktische Therapie

Für den Zeitraum von sechs bis zwölf Monaten nach der Akuttherapie soll die antidepressive Medikation in jener Dosierung beibehalten werden, mit der die Remission erzielt wurde (bei der ersten depressiven Episode etwa sechs bis neun Monate). Bei Vorliegen spezieller Prädiktoren (siehe Tabelle 16) sollte an eine über mehrere Jahre andauernde prophylaktische Therapie gedacht werden. Empirische Studien haben ergeben, dass eine Dosisreduktion bzw. ein zu frühes Absetzen der antidepressiven Medikation jeweils mit einer Verschlechterung der Symptomatik bzw. mit einem Wiederauftreten der Depression verbunden war.

Die längerfristige Behandlung ist auch im Rahmen der Synapto- und der Neurogenese biologisch zu rechtfertigen, wie neuere Forschungsarbeiten ergeben haben. Entscheidend für das Gelingen einer Langzeittherapie sind der Aufbau einer vertrauensvollen Arzt-Patienten-Beziehung sowie die umfassende Information des Patienten über das Wesen seiner Erkrankung und die Möglichkeiten seines Krankheitsmanagements. Bei wiederholten depressiven Episoden ist eine Fortführung der antidepressiven Medikation über fünf bis zehn Jahre angezeigt. Studien zeigen, dass selbst nach guter symptomatischer Remission über mehrere Jahre hinweg ein Absetzen der Antidepressiva mit einem bedeutsamen Rückfallrisiko einhergeht. Störungsorientierte Psychotherapien können dieses Risiko vermutlich reduzieren. Die beabsichtigte Beendigung einer antidepressiven Pharmakotherapie ist stets differenziert in einem partnerschaftlichen Gespräch zwischen Arzt und Patient zu erörtern.

16.2. Langzeittherapie der bipolaren Störung

Bipolare Erkrankungen sind Thema eines anderen Konsensus-Statements der ÖGPB (Kasper et al. 2013). Die bipolare Störung bedarf als phasenhafte Erkrankung eventuell einer Phasenprophylaxe. Bei einer bipolaren Depression sollte als Basismedikation ein Stimmungsstabilisierer verordnet werden, um den Patienten – soweit möglich – vor einem „switch" in eine Hypomanie/ Manie und davon ausgehend vor der Entwicklung eines „rapid cycling" zu schützen. Ein Stimmungsstabilisierer kann entweder als Monotherapie oder – nach sorgfältiger Indikationsstellung – in Kombination mit einem Antidepressivum gegeben werden. Derzeit stehen die in Tabelle 17 (Seite 27) angeführten Medikamente für diese Indikation zur Verfügung.

Weiterführende Literatur (in alphabetischer Reihenfolge):

- Bartova L, Dold M, Kautzky A, Fabbri C, Spies M, Serretti A, Souery D, Mendlewicz J, Zohar J, Montgomery S, Schosser A, Kasper S. Results of the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD) — Basis for further research and clinical practice. World J Biol Psychiatry 2019; 20(6):427–448
- Bauer M, Severus E, Köhler S, Whybrow PC, Angst J, Möller HJ. WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders. Part 2: Maintenance Treatment of Major Depressive Disorder-Update 2015. World J Biol Psychiatry 2015; 16(2):76–95
- Bauer M, Severus E, Möller HJ, Young A.H., WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines. Int J Psychiatry Clin Pract 2017; 21(3):166–176
- Craighead WE, Dulop BW. Combination psychotherapy and antidepressant medication treatment for depression: for whom, when, and how. Annu Rev Psychol 2014; 65:267–300
- Cuipers P, van Straten A, Warmerdam L, Andersson G. Psychotherapy versus the combination of psychotherapie and pharmacotherapie in the treatment of depression: a meta-analysis. Depress Anxiety 2009; 26(3):279–288
- Dold M, Kasper S. Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression. Int J Psychiat Clin 2017; 21:13–23
- Dold M, Kautzky A, Bartova L, Rabl U, Souery D, Mendlewicz J, Porcelli S, Serretti A, Zohar J, Montgomery S, Kasper S, Pharmacological treatment strategies in unipolar depression in European tertiary psychiatric treatment centers – a pharmacoepidemiological cross-sectional multicenter study. Eur Neuropsychopharmacol 2016; 26:1960–1971
- Erfurth A, Perugi G. Rapid cycling. In: Handbook of Bipolar Disorder. Hrsg. Kasper S, Hirschfeld R, CRC Press 2005; 201–212
- Fink M, Kellner CH, McCall WV. The role of ECT in suicide prevention. J ECT 2014; 30(1):5–9
- GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional and national age-sex specific mortality for 282 causes of death, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2018; 392(10159):1736–1788
- Hallahan B, Ryan T, Hibbeln JR, Murray IT, Glynn S, Ramsden CE, SanGiovanni JP, Davis JM. Efficacy of omega-3 highly unsaturated fatty acids in the treatment of depression. Br J Psychiatry 2016; 209:192–201
- Jacobi F, Höfler M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, Busch MA, Maske U, Hapke U, Gaebel W, Maier W, Wagner M, Zielasek J, Wittchen HU. Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit (DEGS1-MH). Nervenarzt 85:77–87
- Kamenov K, Twomey C, Cabello M, Prina AM, Ayuso-Mateos JL. The efficacy of psychotherapy, pharmacotherapy and their combination on functioning and quality of life in depression: a meta-analysis. Psychol Med 2017; 47:414–425
- Kapfhammer H-P. Psychische Störungen bei somatischen Krankheiten. In: Möller H-J, Laux G, Kapfhammer H-P. Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie: Band 1: Allgemeine Psychiatrie, Band 2: Spezielle Psychiatrie. 5. erweiterte und neu bearbeitete Aufl., Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 2017
- Kasper S, Bach M, Bartova L, Dold M, Frey R, Geretsegger C, Haring C, Hausmann A, Jelem H, Kapfhammer H-P, Kautzky A, Klier C, Konstantinidis A, Kranz GS, Kraus C, Lanzenberger R, Lehofer M, Marksteiner J, Oberlerchner H, Praschak-Rieder N, Psota G, Rados C, Rainer M, Sachs G-M, Schosser A, Silberbauer L, Spies M, Windhager E, Winkler D, Wrobel M (2017), Therapieresistente Depression. Konsensus-Statement – State of the art 2017. CliniCum neuropsy Sonderausgabe November 2017
- Kasper S, Kapfhammer HP, Bach M, Butterfield-Meissl C, Erfurth A, Haring C, Hausmann A, Hofmann P, Kalousek M, Klier C, Marksteiner J, Mühlbacher M, Oberlerchner H, Psota G, Rados C, Sachs GM, Windhager E, Winkler J, Wrobel M. Bipolare Störungen. Konsensus-Statement – State of the art 2013. CliniCum neuropsy Sonderausgabe November 2013
- Kasper S, Lehofer M, Doering S, Geretsegger C, Frey R, Haring C, Hausmann A, Hofmann P, Jelem H, Kalousek M, Kapfhammer HP, Klier C, Oberlerchner H, Rados C, Rothenhäusler HB, Sachs GM, Praschak-Rieder N, Psota G, Rainer M, Windhager E, Winkler D, Wrobel M. Depression – Medikamentöse Therapie. CliniCum neuropsy. Sonderausgabe November 2012
- Kasper S, Psota G, Aigner M, Bach M, Fruhwürth G, Geretsegger C, Gößler R, Hausmann A, Hofmann P, Kapfhammer HP, Klier C, Lehofer M, Lentner S, Ludwig H, Musalek M, Praschak-Rieder N, Rainer M, Sachs GM, Schernthaner G, Toplak H, Wancata J, Windhager E, Wrobel M. Antidepressive Therapie bei somatischen Erkrankungen. Konsensus-Statement – State of the art 2010. CliniCum neuropsy Sonderausgabe November 2010
- Kraus C, Rabl U, Vanicek T, Carlberg L, Popovic A, Spies M, Bartova L, Gryglewski G, Papageorgiou K, Lanzenberger R, Willeit M, Winkler D, Rybakowski JK, Kasper S. Administration of ketamine for unipolar and bipolar depression. Int J Psychiatr Clin Pract 2017; doi: 10.1080/13651501.2016.1254802
- Kraus, C., Kadriu, B., Lanzenberger, R., Zarate, C.A., Jr., Kasper, S., 2019. Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. Transl Psychiatry 2019; 9(1):127
- Novak W, Sachs G, Erfurth A. Diagnostik und Therapie depressiver Störungen. 1. Teil. Psychopraxis. Neuropraxis 2017; 20(2): 60–65
- Novak W, Sachs G, Erfurth A. Diagnostik und Therapie depressiver Störungen. 2. Teil. Psychopraxis. Neuropraxis 2017; 20(3): 124–129
- Sachs G, Erfurth A. Kognition bei depressiven Störungen. Psychopraxis Neuropraxis 2015; 18(5):172–179
- Siafis S, Papazisis G. Detecting a potential safety signal of antidepressants and type 2 diabetes: a pharmacovigilance-pharmacodynamic study. Br J Clin Pharmacol 2018; 84(10):2405–2414
- Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, Olesen J, Allgulander C, Alonso J, Faravelli C, Fratiglioni L, Jennum P, Lieb R, Maercker A, van Os J, Preisig M, Salvador-Carulla L, Simon R, Steinhausen HC. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. Eur Neuropsychopharmacology 2011; 21(9):655–679

Weitere zitierte Literaturstellen finden Sie online unter:
http://oegpb.at/forschung/state-of-the-art-konsensus/

Depression – Medikamentöse Therapie: Abkürzungsverzeichnis

5-HIES: 5-Hydroxy-Indolessigsäure
5-HT: Serotonin (= 5-Hydroxytryptamin)
5-HT2-Rezeptor: Serotonin-Rezeptor-Typ 2
AD: Antidepressivum
AMPA: α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure
ASRI: allosterischer Serotonin-Wiederaufnahmeinhibitor (allosteric serotonin reuptake inhibitor)
BDI: Beck Depression Inventory
CBASP: cognitive behavioural analysis system of psychotherapy
CGI: Clinical Global Impression
COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (chronic obstructive pulmonary disease)
CYP: Cytochrom-P-450
D2: Dopamin-Rezeptor 2
DA: Dopamin
DALY: disability-adjusted life year
DAT: Dopamintransporter
DBS: deep brain stimulation
DSM-5: Diagnostisches und Statistisches Manual 5
ECNP: European College of Neuropsychopharmacology
EKG: Elektrokardiogramm
EKT: Elektrokonvulsionstherapie
EPA: Eicosapentaensäure
FDA: Food and Drug Administration der USA
fMRT: funktionelle Magnetresonanztomographie
GHS: German Health Interview and Examination Survey
GM: Glutamat-Modulator
GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon
H: Histamin
HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale
HAMD: Hamilton Depression Rating Scale
HF: Herzfrequenz
HIV: Humanes Immundefizienz-Virus
HNK: Hydroxynorketamin
HPA-Achse: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse
ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IL-1: Interleukin-1
IPT: Interpersonelle Psychotherapie
LT: Lichttherapie
MACE: major adverse cardiac event
mACH-Rezeptor: muskarinischer Acetylcholin-Rezeptor
MADRS: Montgomery Åsberg Depression Rating Scale
MAO-I: Monoamin-Oxidase-Hemmer
MBCT: Mindfulness-based Cognitive Therapy
MHPG: 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol
MRT: Magnetresonanztomographie
MT: Melatonin
MT1, MT2: Melatonin-Rezeptor 1, Melatonin-Rezeptor2
NA: Noradrenalin (= Norepinephrin, NE)
NARI: Noradrenalin-Wiederaufnahmeinhibitor
NaSSA: Noradrenalin- und Serotonin-spezifisches Antidepressivum
NDRI: Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmeinhibitor
NE: Norepinephrin (= Noradrenalin, NA)
NET: Noradrenalintransporter
NMDA: N-Methyl-D-Aspartat
ÖÄK: Österreichische Ärztekammer
ÖGPB: Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie
PET: Positronenemissionstomographie
PHQ: Patient Health Questionnaire
RIMA: Reversibler Inhibitor der Monoaminooxidase-A
RR: Ergebnis einer Blutdruckmessung nach Riva-Rocci
r-TMS: repetitive transkranielle Magnetstimulation
SAD: saisonal abhängige Winterdepression
SARI: Serotonin-5-HT2-Antagonist und Wiederaufnahmeinhibitor
SE: Schlafentzugsbehandlung
SERT: Serotonintransporter
SNRI: Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmeinhibitor
sO2: Sauerstoffsättigung im Blut
SPECT: Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (single photon emission computed tomography)
SSRI: Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmeinhibitor (selective serotonin reuptake inhibitor)
TBS: Theta-burst Stimulation
tDCS: transkranielle Gleichstromstimulation (transcranial direct current stimulation)
TDM: Therapeutic Drug Monitoring
THS: Tiefe Hirnstimulation
TNF-α: Tumornekrosefaktor-alpha
TRD: therapieresistente Depression
TZA: Trizyklika
VNS: Vagusnervstimulation
WHO: World Health Organization
YLDs: Years lived with disability
YLLs: Years of life lost

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

EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG
FÜR DIE BEHANDLUNG VON DEPRESSION MIT KETAMIN

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

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

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

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

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

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

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

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

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

Einwilligungserklärung

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

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

(Ort)	(Datum, Unterschrift und Name Patientin/Patient)
(Ort)	(Datum, Unterschrift und Name Ärztin/Arzt)

Mit freundlicher Unterstützung von:

ANGELINI

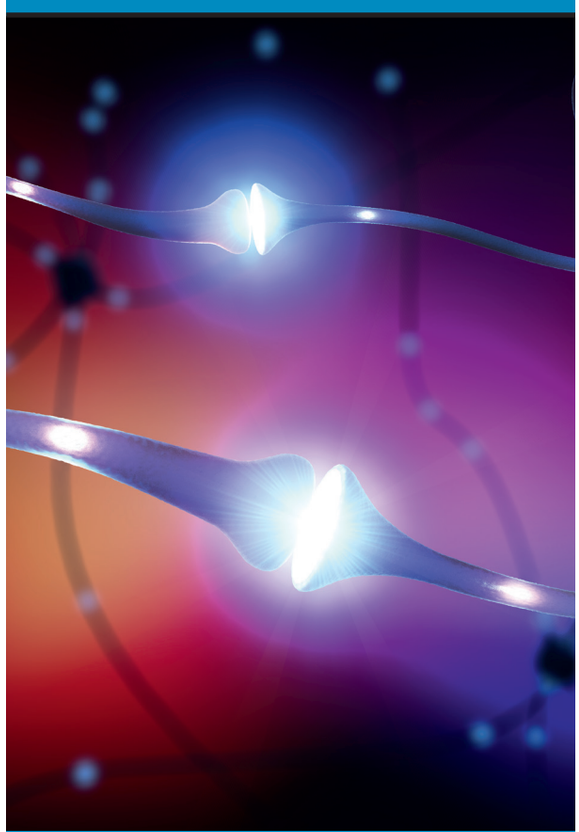
HEXAL

iXEL
GERMANIA PHARMAZEUTIKA

janssen Neuroscience
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

Lundbeck

SCHWABE
Schwabe Austria
From Nature. For Health.



Impressum

Verleger: Medizin Medien Austria GmbH DVR Nr.: 1042475 Verlags- und Redaktionsadresse: Grünbergstraße 15, 1120 Wien, Tel.: 01/546 00-0, Fax: DW 730, E-Mail: medizin@medizinmedien.at **Geschäftsführung:** Mag. Jean-Lou Cloos **Für den Inhalt verantwortlich:** O.Univ.-Prof. Dr.h.c.mult. Dr.med. Siegfried Kasper, Ao.Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs, Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer (Vorsitz), Dr. Lucie Bartova, Dr. Markus Dold, Prim. Priv.-Doz. Dr. Andreas Erfurth, Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann, Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer, Dr. Alexander Kautzky, Assoc.Prof Dr. Claudia Klier, Dr. Christoph Kraus, Univ.-Prof. DDr. Paul Plener, MHBA, Ao.Univ.-Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder, Prim. Dr. Christa Rados, Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer, Ao.Univ.-Prof. Dr. Matthäus Willeit, Assoc.Prof. Priv.-Doz. Dr. Dietmar Winkler, Univ.-Prof. Dr. Stephan Doering, Ao.Univ.-Prof. Dr. Richard Frey, Prim. Dr. Ralf Gößler, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring, Prim. Mag. Dr. Herwig Oberlerchner, Prim. Dr. Georg Psota, Assoc.Prof. Priv.-Doz Dr. Eva Reininghaus, Univ.-Prof. Dr. Hans-Bernd Rothenhäusler, Dr. Marie Spies, Prim. Dr. Elmar Windhager, Prim. Dr. Margit Wrobel, Prim. Dr. Christian Wunsch **Projektverantwortung:** Monika Tenze-Kunit, Maria Wurzer, Sarah Hartmann **Fotos:** Archiv (7), Privat (7), Barbara Krobath (5), Sissi Furgler (2), APP, BK, Foto Wilke/ Mediendienst.com, MedUniWien, www.weissphotography.eps **Lektorat:** Katharina Hexel **Art Direction:** Karl J. Kuba **Layout und DTP:** Siegfried Duft **Druck:** Friedrich Druck & Medien GmbH, 4020 Linz **Auflage:** 8.250.

Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Medizin Medien Austria GmbH.
Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird auf die unterschiedliche geschlechtsspezifische Schreibweise verzichtet. Die gewählte männliche Form ist in diesem Sinne geschlechtsneutral zu verstehen.

Mit freundlicher Unterstützung der Firmen Angelini, Germania, Hexal, Janssen, Lundbeck und Schwabe.

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