

Die somatische Behandlung der unipolaren depressiven Störungen¹

2. Teil

Edith Holsboer-Trachsler^a, Josef Hättenschwiler^a, Johannes Beck^b, Serge Brand^b, Ulrich Michael Hemmeter^a, Martin Ekkehard Keck^a, Stefan Rennhard^a, Martin Hatzinger^b, Marco Merlo^c, Guido Bondolfi^a, Martin Preisig^a, Yvette Attinger Andreoli^c, Anouk Gehret^c, Daniel Bielinski^c, Erich Seifritz^a

Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe

Die vorliegenden Behandlungsempfehlungen für die Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe unipolarer depressiver Störungen orientieren sich an den Leitlinien der «World Federation of Societies of Biological Psychiatry» (WFSBP) [1] und an der S3-Leitlinie / Nationalen Versorgungsleitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) [2]. Bei der Behandlung depressiver Störungen sind kurz-, mittel- und langfristige Ziele zu beachten. Die Akutphase der Behandlung erstreckt sich von Beginn der Behandlung bis zur Remission, die als primäres Therapieziel gilt. Die Erhaltungsphase folgt der Akutphase und dient dem Erhalt und der Aufrechterhaltung der Remission. Dabei geht es darum, einem frühen Rückfall vorzubeugen, Residualsymptome zu beseitigen und das psychosoziale und berufliche Funktionsniveau wieder herzustellen. Die dritte Phase ist die Rezidivprophylaxe bzw. die Langzeittherapie. Ihr Ziel ist die Verhinderung einer erneuten depressiven Episode, eines Suizids und einer Chronifizierung. Die Dauer der Langzeittherapie orientiert sich an den Risikofaktoren und am bisherigen Verlauf.

Die Erläuterungen zu Evidenz- und Empfehlungsgraden sowie zur Methodenkritik, die gerade im Hinblick auf langdauernde psychische Erkrankungen und daraus folgende, notwendige Behandlungen zu berücksichtigen sind, finden sich im 1. Teil: *Die Akutbehandlung der depressiven Episoden*² sowie im Anhang 3 und 4 der oben erwähnten S3-Leitlinie [2].

Erhaltungsphase

Das Modell des typischen Verlaufes einer depressiven Episode und deren Behandlung ist in Abbildung 1 dargestellt [3]. Nach der Akutbehandlung (erste Phase) mit möglichst vollständiger Remission folgen die Erhaltungsphase und die Rezidivprophylaxe bzw. Langzeitbehandlung. Die Rezidivprophylaxe ist nicht für alle Patienten notwendig, sondern nur für jene mit erhöhtem Rückfallrisiko oder mit lebensgeschichtlich erworbenen ungünstigen Einflussfaktoren und verminderten Bewältigungsressourcen, welche die Krankheit unterhalten oder zur Auslösung weiterer Krisen oder Chronifizierung beitragen.

Ziel der Erhaltungstherapie der Depression ist es, die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls in die überwundene Depressionsphase zu verhindern. Die Erhaltungstherapie wird in der Regel über sechs und mehr Monate

unverändert durchgeführt. Bei Patienten mit längeren und/oder gehäuften depressiven Episoden in der Anamnese sollte die Erhaltungstherapie neun und mehr Monate dauern. Da Residualsymptome Prädiktoren für ein erhöhtes Rückfallrisiko sind, soll die medikamentöse Behandlung solange fortgesetzt werden, bis die Residualsymptome abgeklungen sind.

Die Auswahl der Medikation für die Erhaltungstherapie orientiert sich in der Regel an der Akuttherapie. Es wird empfohlen die Dosis, auf die der Patient in der Akutbehandlung angesprochen hat, beizubehalten (vgl. Behandlungsempfehlungen 1. Teil: *Die Akutbehandlung der depressiven Episoden*²). Bei Patienten ohne Rückfall in der Erhaltungsphase ist ein langsames Ausschleichen der antidepressiven Medikation angezeigt, wobei eine sorgfältige Beobachtung des Patienten notwendig ist, um die Stabilität der Remission zu evaluieren. Bei allfälligen Frühzeichen einer depressiven Sym-

^a Schweizerische Gesellschaft für Angst und Depression (SGAD)

^b Schweizerische Gesellschaft für Biologische Psychiatrie (SGBP)

^c Schweizerische Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie (SGPP)

1 Behandlungsempfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Angst und Depression (SGAD), der Schweizerischen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie (SGBP), in Zusammenarbeit mit der Schweizerischen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie (SGPP) und auf der Grundlage der Leitlinien der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP 2008) [1] sowie der S3-Leitlinie / Nationalen Versorgungsleitlinie «Unipolare Depression» der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) 2009 [2].

2 Der 1. Teil «Die somatische Behandlung der unipolaren depressiven Störungen» erschien in Heft 46 am 17.11.2010. Schauen Sie auch unter www.medicalforum.ch/d/set_archiv.html.

Disclaimer: Die SGPP entwickelt zur Hilfestellung für ihre Mitglieder und im Rahmen ihrer Bemühungen um Qualitätssicherung in der psychiatrisch-psychotherapeutischen Behandlung Behandlungs- und

andere Empfehlungen zu praktisch wichtigen Fragestellungen. Diese beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren. Im Einzelfall können auch andere Behandlungsarten und -vorgehen zum Ziel führen. Die Empfehlungen der SGPP werden regelmässig auf ihre Gültigkeit überprüft. Die SGPP publiziert die Empfehlungen mit grösster Sorgfalt in der

für die Mitglieder und allenfalls andere Interessierte geeigneter Form. Die Befolgung oder Nichtbefolgung dieser Empfehlungen hat für den Arzt oder die Ärztin weder haftungsbefreiende noch haftungsbegründende Wirkung.



Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

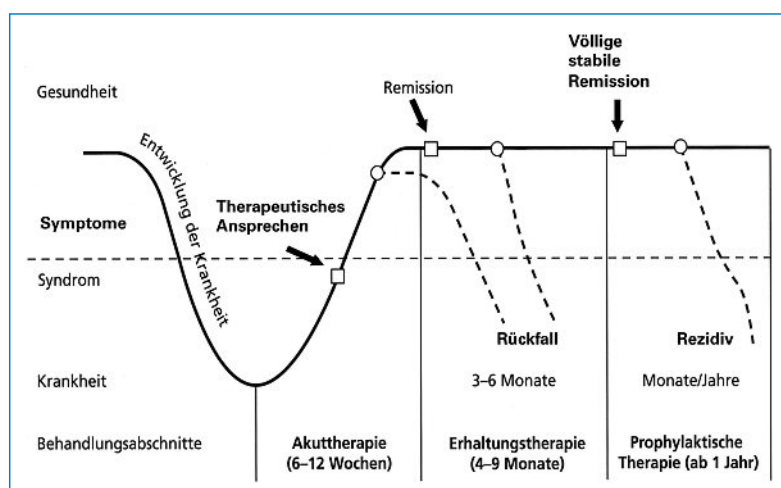


Abbildung 1
Modell des typischen Verlaufes einer depressiven Störung und deren Behandlung (nach Kupfer [3]).

ptomatik sollte die Behandlung vor einem neuerlichen Absetzversuch in der ursprünglichen Dosierung für mindestens sechs weitere Monate fortgesetzt werden. Nach einer erfolgreichen Lithium-Augmentation in der Akutphase ist die weitere kombinierte Behandlung eines Antidepressivums mit Lithium in der Erhaltungstherapie wirksamer als die Monotherapie. Bei suizidgefährdeten Patienten soll die Rezidivprophylaxe mit Lithium zur Reduktion von suizidalen Handlungen in Betracht gezogen werden.

Rezidivprophylaktische Behandlung der depressiven Störung: Langzeitbehandlung

Die Hauptziele der Rezidivprophylaxe bestehen darin, einem Rezidiv, einem möglichen Suizid und einer Chronifizierung der Erkrankung vorzubeugen. Mit Rezidiv ist gemeint: Depressive Symptome treten nach einer vollständig symptomfreien Periode von mindestens sechs und mehr Monaten (Remission) wieder auf. Folgender Algorithmus wird für den Beginn einer Rezidivprophylaxe empfohlen: 1. Liegen ein oder mehrere Faktoren für ein erhöhtes Rückfallrisiko vor? Hiermit ist gemeint: Je mehr von den in Tabelle 1 aufgelisteten Faktoren vorhanden sind, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls (Rezidiv). 2. Wie hoch ist der Schweregrad der funktionellen Einschränkungen und der Nebenwirkungen, die im Rahmen der medikamentösen Erhaltungstherapie aufgetreten sind? 3. Liegen lebensgeschichtlich erworbene ungünstige, die Störung unterhaltende Einflussfaktoren und verminderte Bewältigungsressourcen vor, die weitere Krisen auslösen oder zur Chronifizierung beitragen könnten?

Durchführung der Rezidivprophylaxe

Die Langzeitbehandlung von Patienten mit rezidivierenden depressiven Störungen beinhaltet 1. die Psychoedukation, 2. die Pharmakotherapie, 3. das Monitoring der Medikamentencompliance sowie 4. die Psychotherapie.

Ergänzend zu den somatischen Behandlungsempfehlungen werden im Auftrag der SGPP auch Empfehlungen für Psychotherapie und weitere therapeutische Massnahmen bei chronischer Depression vorbereitet.

Psychoedukation

Da die Rezidivprophylaxe eine gute Compliance für die Pharmakotherapie voraussetzt, sind Aufklärung und ein enges therapeutisches Bündnis mit dem Patienten und seinen Angehörigen von grosser Bedeutung. Die Information von Patienten und ihren Angehörigen vor einer Rezidivprophylaxe/Langzeitbehandlung sollte folgende Themen beinhalten: Charakteristika und Verlauf der Erkrankung, Behandlungsmöglichkeiten, Wirksamkeit der Medikamente und unerwünschte Nebenwirkungen, (täglich) Gebrauch von Selbstbeurteilungsinstrumenten der Stimmung, um Frühwarnzeichen für einen drohenden Rückfall oder ein Rezidiv zu erkennen, die Langzeitprognose sowie das voraussichtliche Behandlungsende. Es ist wichtig, den Patienten darüber aufzuklären, dass evtl. mehrere Behandlungsvarianten ausprobiert werden müssen, bevor die individuell beste Behandlungsform gefunden wird.

Die Häufigkeit der Arztbesuche zur psychiatrischen Beurteilung und dem Monitoring der Medikation (z.B. Beurteilung von Nebenwirkungen, Medikamentenblutspiegel oder diskreten Restsymptomen) kann bei stabilen Patienten von monatlichen Konsultationen bis zu Terminen alle drei bis sechs Monate variieren. Bei instabilen Patienten sind häufigere Termine notwendig. Falls der Patient während der Langzeitbehandlung eine körperliche Erkrankung entwickelt, sollten mögliche Wechselwirkungen zwischen Medikamenten bedacht werden. Eine enge Zusammenarbeit zwischen somatisch behandelndem Arzt und psychiatrischem Facharzt ist notwendig. Die Abgabe eines Medikamentenpasses kann die interdisziplinäre Zusammenarbeit erleichtern. Patienten und Angehörige sollten aufgeklärt werden, dass sie ihren behandelnden Arzt informieren, wenn erste Zeichen einer erneuten Depression auftreten.

Pharmakotherapie

Medikamente erster Wahl zur Rezidivprophylaxe von unipolaren Depressionen sind entweder das Antidepressivum, mit dem in der Akut- und Erhaltungstherapie eine Remission erreicht wurde, oder Lithium. Die Dosis des Antidepressivums, das in der Akut- und Erhaltungsphase erfolgreich eingesetzt wurde, sollte im Rahmen der Rezidivprophylaxe unverändert belassen werden. Bei der Wahl des Medikaments empfiehlt es sich, die Erfahrungen (Wirkungen, Nebenwirkungen) des Patienten zu berücksichtigen. Bei anamnestisch bekannten Nebenwirkungen unter trizyklischen und tetrazyklischen Antidepressiva können diese durch neuere Antidepressiva ersetzt werden. Die Anwendung von Lithium in der Langzeittherapie auch von rezidivierenden unipolaren Depressionen, nicht nur von bipolaren Verlaufsformen, ist weltweit gut belegt. Die langfristige Lithiumprophylaxe senkt das Suizidrisiko und scheint die hohe Mortalitätsrate von Depressionen zu normalisieren.

Monitoring der Medikamentencompliance


Die Wichtigkeit der regelmässigen Medikamenteneinnahme gemäss ärztlicher Verordnung ist mit dem Patienten eingehend und gegebenenfalls wiederholt zu besprechen. Während der Langzeitanwendung von Lithium sind regelmässige Plasmaspiegelbestimmungen empfohlen: drei- bis viermal pro Jahr, bzw. häufiger bei Veränderungen der Schilddrüsen- und/oder Nierenfunktionen sowie im Rahmen von körperlichen Erkrankungen (z.B. akuter Diarrhoe, Medikamenteninteraktionen). Eine regelmässige Spiegelbestimmung erlaubt sowohl die Objektivierung der Medikamentencompliance als auch die notwendige Anpassung der Dosierung bei Unter- oder Überdosierung.

Psychotherapie

Siehe separate Behandlungsempfehlungen SGPP.

Behandlung bei Symptomverschlechterung und Rezidiv

Kurze, leichte depressive Symptome treten im Rahmen der Rezidivprophylaxe recht häufig auf. Sie sind gewöhnlich selbstlimitierend und verlangen in der Regel im Gegensatz zu Rezidiven (wieder auftretende Episoden) keine spezifische Behandlung oder Änderung des Behandlungsschemas. In der Regel ist das psychiatrische Management hilfreich und ausreichend. Damit sind z.B. Dosisanpassung, Beruhigung des Patienten mittels Gesprächen und/oder mit sedierenden Medikamenten zur Regulierung der Schlaf- und/oder Angstzustände und/oder psychotherapeutische Interventionen mit Fokus auf akute psychosoziale Stressoren und Konfliktsituationen gemeint. Tritt trotz dieser Massnahmen ein Rezidiv auf, kann eine Frühintervention die Episodenlänge verkürzen. Empfehlenswert ist eine erneute differentialdiagnostische Abklärung hinsichtlich psychosozialer Veränderungen, Stressoren sowie Substanzmissbrauch und anderer komorbider Krankheiten wie der häufig ebenfalls vorliegenden Angst- oder weiterer Störungen. Mögliche Massnahmen zur

Behandlungsoptimierung sind: Erhöhung des Serumspiegels in den oberen Bereich des therapeutischen Fensters, «Add-on»-Therapie mit Lithium, zusätzliche psychotherapeutische Interventionen und häufigere Arztbesuche. Tritt trotz Behandlungsoptimierung keine Besserung ein, sollte eine erneute Akutbehandlung mit anschliessender Erhaltungstherapie begonnen werden. Abbildung 2  stellt einen Algorithmus zur Rezidivprophylaxe einer depressiven Episode dar. Die Behandlungsmöglichkeiten umfassen die Kombination eines Antidepressivums mit Lithium, die Kombination von Lithium und Carbamazepin, die Kombination zweier Antidepressiva verschiedener Klassen sowie die Elektrokrampftherapie (EKT). Diese wird für Patienten empfohlen, welche bereits in der Akuttherapie auf EKT remittiert sind, insbesondere, wenn eine Erhaltungsmedikation nicht durchführbar oder ungenügend wirksam ist. Dabei werden ein bis zwei EKT-Behandlungen pro Monat empfohlen. Es gibt keine kontrollierten Studien zu den Wirkungen einer Langzeit-EKT-Behandlung, daher sind die Langzeitriskien nicht bekannt.

Dauer und Ende einer Rezidivprophylaxe

Der optimale Zeitpunkt, eine Langzeitmedikation zu beenden, ist schwierig zu bestimmen. Nach Kupfer et al. [4] konnten die günstigsten Verläufe bei jenen Patienten beobachtet werden, welche über mindestens fünf Jahre die volle Medikamentendosis erhielten. Patienten mit zwei oder mehr depressiven Episoden und damit verbundenen bedeutsamen funktionellen Einschränkungen sollen das Antidepressivum mindestens zwei Jahre in der Dosierung der Akuttherapie zur Langzeitprophylaxe nehmen [2]. Bei suizidgefährdeten Patienten soll zur Reduzierung suizidaler Handlungen eine Lithiummedikation in Betracht gezogen werden. Eine dreijährige Rezidivprophylaxe wird routinemässig empfohlen, wenn der aktuellen Episode in den letzten fünf Jahren eine andere Episode voran ging oder wenn eine Remission nur schwer zu erreichen war [1]. Eine fünf- oder langjährige

Tabelle 1

Fragen zur Einschätzung des Rückfallrisikos in eine depressive Episode (nach [1]).

Hat der Patient schon drei oder mehr Episoden einer depressiven Störung erlitten?
War die Rückfallhäufigkeit hoch, d.h. traten innerhalb der letzten fünf Jahre zwei oder mehr depressive Episoden auf?
Trat die letzte depressive Episode innerhalb der letzten zwölf Monate auf?
Wurden Residualsymptome während der Erhaltungstherapie beobachtet?
Wurden subsyndromale Residualsymptome in der Remission beobachtet?
Liegt eine zusätzliche dysthyme Störung vor («Doppel-Depression» / «double depression»)?
Wurden während der letzten Episode psychotische Symptome und/oder Suizidalität beobachtet; handelte es sich also um eine schwere depressive Episode?
Dauerten die vorangegangenen Episoden lange (d.h. länger als 6 Monate)?
Ist der Rückfall aufgrund der fehlenden Einnahme der Medikamente eingetreten?
Besteht ein zusätzlicher Substanzmissbrauch?
Bestehen komorbide Angststörungen oder Angstsymptome?
Wurde eine depressive Episode auch bei Verwandten ersten Grades beobachtet?
Hat die depressive Erkrankung vor dem 30. Lebensjahr begonnen?
Ist der Patient aktuell 60 Jahre alt oder älter?

Rezidivprophylaxe wird bei Patienten mit einem grösseren Risiko empfohlen, besonders wenn 2 oder 3 Absetzversuche eine weitere Episode innerhalb eines Jahres zur Folge hatten [1]. In der klinischen Praxis müssen Antidepressiva nach einer Rezidivprophylaxe immer langsam ausgeschlichen werden, da sonst das Rezidivrisiko (Absetzdepression) erhöht wird. In diesem Zusammenhang heisst «langsam» eine Periode von vier bis sechs Monaten. Hiermit wird ein frühzeitiges Erkennen erneut auftretender Symptome ermöglicht und das Risiko von Absetzsymptomen minimiert. Absetzsymptome nach einem abrupten Absetzen der Medikation wurden für alle Antidepressivaklassen berichtet. Typische Absetzsymptome bei selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) sind Schwindel, Ataxie, gastrointestinale und grippeähnliche Symptome sowie Schlafstörungen. Auch bei Lithium scheint ein abruptes Absetzen zu einem erhöhten Rezidivrisiko zu führen. Nach Beendigung der Lithiumbehandlung ist das Risiko bei bipolaren Erkrankungen für unmittelbar neu auftretende manische und depressive Episoden erhöht [1]. Unklar ist, ob dies auch für unipolar depressive Patienten zutrifft.

Unabhängig von der Medikation sollte der Patient in dieser Phase engmaschiger betreut werden. Besondere Sorgfalt und Betreuung ist beim Ausschleichen der Medikamente bei jenen Patienten indiziert, welche nach den Kriterien aus Tabelle 1 ein erhöhtes Rezidivrisikoprofil aufweisen. Das engmaschige Monitoring muss über mindestens sechs Monate erfolgen. Manifestiert sich während der Ausschleichperiode eine neue vollständig depressive Episode, sollte erneut die volle therapeutische Dosis des Medikaments gegeben werden [1]. Wichtig ist, das Ausschleichen der Medikamente mit dem Patienten zu besprechen, die Vor- und Nachteile zu diskutieren und über frühe Warnzeichen eines Rezidivs aufzuklären.

Konversion von einer unipolaren depressiven Störung zu einer bipolaren Störung

Bei rund 10% bis 20% der Patienten wird eine Diagnoseänderung von einer unipolaren depressiven Störung zu einer bipolaren Störung beobachtet. Falls unter Antidepressivabehandlung ein Switch in die Manie auftritt, sind eine rasche Dosisreduktion des Antidepressivums und eine gleichzeitige Behandlung der manischen Episode einzuleiten. Latente bipolare Störungen

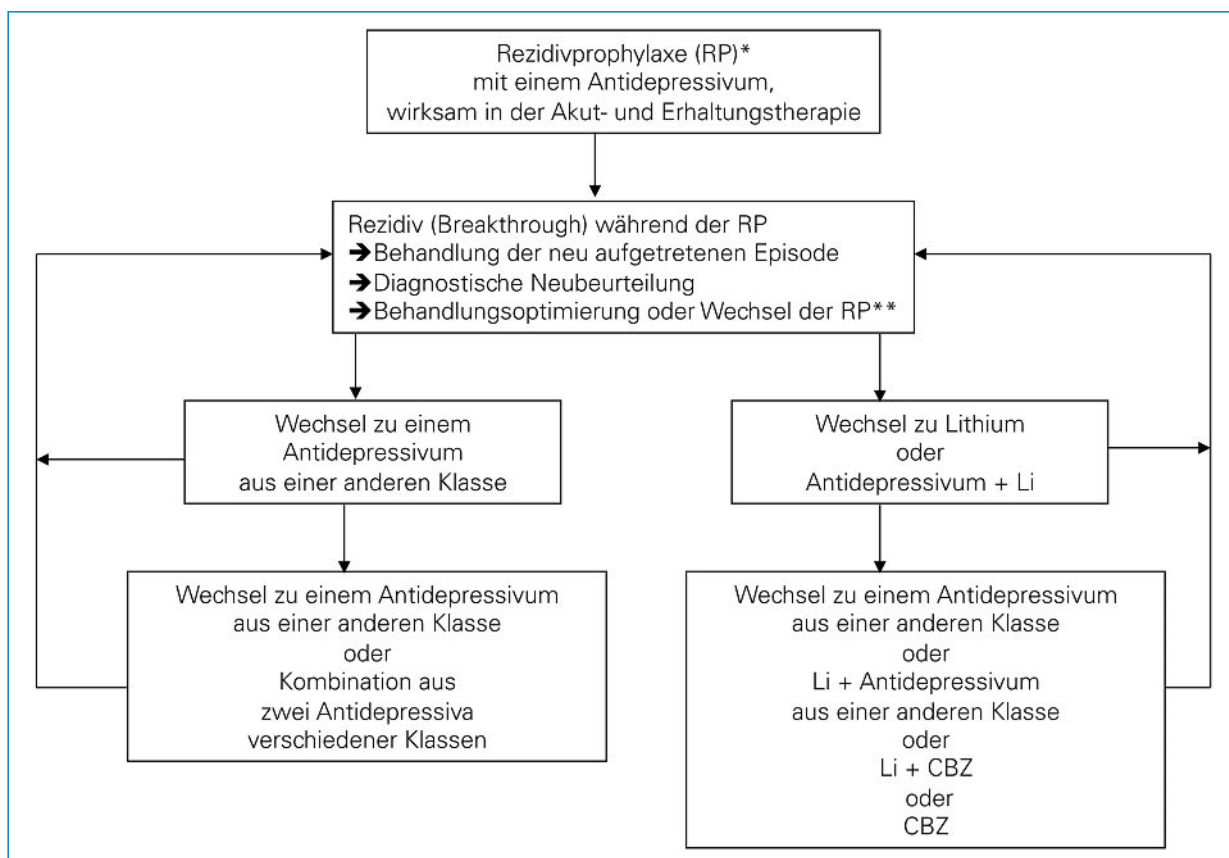


Abbildung 2

Flussdiagramm «Therapeutische Möglichkeiten für eine Rezidivprophylaxe einer depressiven Episode». Aus der Medikamentengruppe der Stimmungsstabilisierer sind für die Erhaltungstherapie der unipolaren Depression Lithium und Carbamazepin die am meisten untersuchten Substanzen (Evidenzgrad C). Andere Stimmungsstabilisierer (z.B. Valproinsäure, Lamotrigin oder atypische Neuroleptika) sind bisher nicht in plazebokontrollierten oder doppelblinden Vergleichsstudien für die Erhaltungstherapie der unipolaren Depression untersucht worden.

* Elektrokrampttherapie (EKT) ist eine Erhaltungstherapiemöglichkeit für Patienten, die in der akuten Phase der Behandlung auf EKT angesprochen haben oder bei denen zwei oder mehr rezidivprophylaktische Therapieversuche fehlgeschlagen sind.

** Die Indikation einer störungsspezifischen Psychotherapie sollte geprüft werden.

RP = Rezidivprophylaxe; Li = Lithium; CBZ = Carbamazepin.

werden oft nicht erkannt, wobei diese Patienten besonders gefährdet sind, einen Switch in eine Manie zu erleiden.

Kombination von medikamentöser Behandlung und Psychotherapie

Diese Behandlungsempfehlung konzentriert sich auf biologische Behandlungsmethoden. Deshalb werden psychotherapeutische Behandlungsmethoden nur kurz erwähnt. Innerhalb der Palette psychotherapeutischer Methoden liegen evidenzbasierte Daten vor, dass die kognitive Verhaltenstherapie (KVT) eine wirksame Behandlungsform ist, um Rezidive bei Patienten mit einer depressiven Episode nach erfolgreicher Behandlung zu vermindern, oder auch, um Residualsymptomen vorzubeugen. Auch die interpersonelle Psychotherapie (IPT) wurde für Erhaltungstherapie untersucht (siehe hierzu ausführlich Hautzinger [5] und Grawe [6]). Die Anmerkungen zu Kriterien der evidenzbasierten Medizin sind im 1. Teil: *Die Akutbehandlung der depressiven Episoden*² aufgeführt.

Auch wenn zurzeit für die Erhaltungstherapie noch keine Langzeitstudien für die Kombination von Psychotherapie und Pharmakotherapie vorliegen, kann davon ausgegangen werden, dass die Kombinationsbehandlung den besten Schutz vor einem Rezidiv bietet.

Aktualisierung der Behandlungsempfehlungen

Diese Behandlungsempfehlungen werden in Abstimmung mit den WFSBP-Leitlinien sowie den Leitlinien S3 der DGPPN aktualisiert und auf der Website der SGAD (www.sgad.ch), der SGBP (www.ssbp.ch) und der SGPP (www.psychiatrie.ch) publiziert.

Korrespondenz:

Dr. med. Josef Hättenschwiler
Zentrum für Angst- und Depressionsbehandlung Zürich ZADZ
Dufourstrasse 161
CH-8008 Zürich
jhaettenschwiler@zadz.ch

Literatur

- 1 Bauer M, Bschor T, Pfennig A, et al. Biologische Behandlung unipolarer depressiver Störungen in der allgemeinärztlichen Versorgung. Leitlinien der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). *Psychopharmakotherapie*. 2008;15:239–64. Literaturverzeichnis: ppt-online.de
- 2 S3-Leitlinie / Nationale Versorgungsleitlinie «Unipolare Depression» der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) 2009 (<http://www.versorgungsleitlinien.de>).
- 3 Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry*. 1991;52(Suppl):28–34.
- 4 Kupfer DJ, Frank E, Perel JM, Cornes C, et al. Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49:769–73.
- 5 Hautzinger M. Kognitive Verhaltenstherapie bei Depressionen. 5. Auflage. Weinheim: BeltzPVU; 2000.
- 6 Grawe K. Neuropsychotherapie. Göttingen: Hogrefe; 2004.