



3 Kernsymptome der Depression

- Niedergeschlagenheit, Herabgestimmtsein
- Verlust von Freude und Interesse (Anhedonie)
- Antriebsstörung, erhöhte Ermüdbarkeit

Zusatzsymptome der Depression

- verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
- vermindertes Selbstwertgefühl / Selbstvertrauen
- Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit
- negative und pessimistische Zukunftssicht
- Suizidgedanken /-handlungen
- Schlafstörungen
- Appetitmangel

- Deutlicher Libidoverlust
- Deutlicher Appetitverlust
- Gewichtsverlust
- Psychomotorische Hemmung oder Agitiertheit
- Fröhliches Erwachen
- Mangelnde Fähigkeit, auf eine freundliche Umgebung emotional zu reagieren

Inhaltl. Denkstörungen („stimmungskongruent“):

- hypochondrischer Wahn
- (religiöser) Schuldwahn
- nihilistischer Wahn
- Verarmungswahn

- Major Depression ((MDD: leicht, mittel, schwer)
- MDD mit psychotischen Merkmalen
- MDD mit somatischen Symptomen
- rezidivierende depressive Störung
- Dysthymie
- atypische Depression
- saisonale Depression (SAD)
- „recurrent brief depression“ (RBD)

- gehemmte Depression
- ängstlich-agitiert D. (> „Jammerdepression“)
- „larvierte“ (vegetative, maskierte) Depression
- Alterdepression
- primäre vs. sekundäre Depression

Punktprävalenz depressiver Episoden: 3 – 7 %

Lebenszeitrisiko: 0,8 - 1 %

Alter bei der Erstmanifestation:

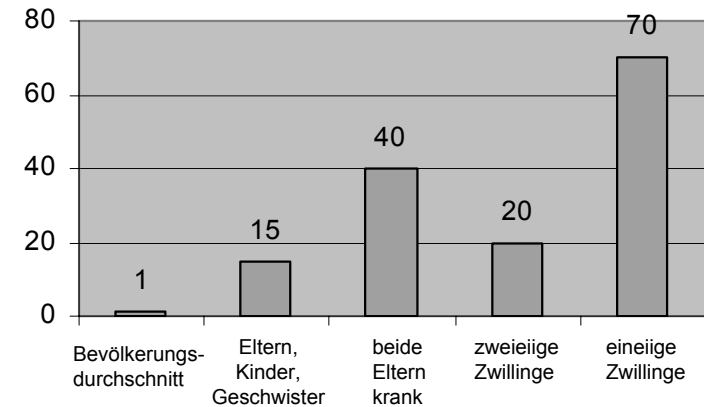
2 Häufigkeitsgipfel:

- 20 – 30 Jahre

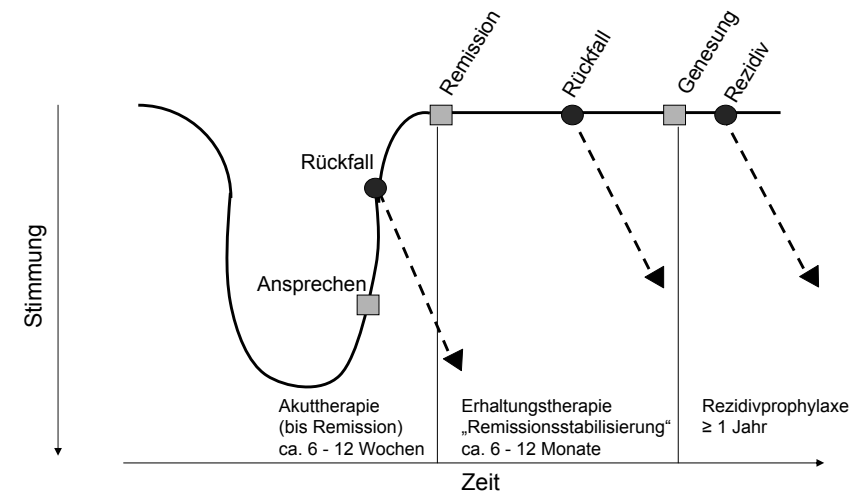
- 50 – 60 Jahre

- Unipolare Depressionen beginnen später als bipolare Erkrankungen (mittl. Alter 40 Jahre)

Frauen erkranken **häufiger** als Männer (ca. 2 : 1)



- Monoamin-Mangelhypothese (v.a. Noradrenalin, Serotonin)
- Hypersensitivität zentraler noradrenerger β -Rezeptoren
- cholinerg-aminerge Imbalance-Hypothese
- Störungen intrazellulärer Signaltransduktion
- Genregulationsstörung
- Störung der Neurogenese



Indikationen Depressive Störungen

- Major Depression (DSM-IV), depressive Episode (ICD-10) bei
 - rezidivierender depressiver Störung (inkl. Recurrent brief depr.)
 - bipolarer Depression (unter Vorbehalt)
 - saisonal abhängiger affektiver Störung (SAD, Winterdepression)
 - Schizophrenie
 - körperlichen Erkrankungen (z.B. kardiovaskulär, Diabetes, dermatologischen E., „Post-Stroke-Depression“)
 - neurodegenerativen Erkrankungen (z.B. Alzheimer-Demenz, Morbus Parkinson)

Indikationen Angststörungen (1)

- Panikstörung mit / ohne Agoraphobie
 - gut untersucht: Imipramin, Clomipramin, SSRI, Tranylcypromin
 - 1. Wahl aufgrund guter Verträglichkeit: SSRI, Venlafaxin, Duloxetin
 - Dosierung einschleichend: z. B. *Citalopram 10 mg* (Zieldosis 20-40 mg innerhalb von 2 – 4 Wochen); *Venlafaxin 37,5 mg* (Zieldosis 75-150 mg)
 - normale antidepressive Wirklatenz: 2 - 4 Wochen
 - Behandlungsdauer: 1 – 2 Jahre

Indikationen Angststörungen (2)

- Generalisierte Angststörung
 - zugelassen: Escitalopram 10 mg / Paroxetin 40 mg / Venlafaxin 75+ mg
 - Alternativen: Pregabalin (neu zugelassen), Buspiron, Benzodiazepine (unter Vorbehalt)
 - Antipsychotika sind nicht primär indiziert
 - keine β -Blocker
- Phobische Störungen
 - Mittel der 1. Wahl: SSRI, Venlafaxin (z.T. lange Wirklatenz!)
 - Zulassung für soziale Phobie: Escitalopram, Paroxetin, Venlafaxin sowie Moclobemid (MAO-Hemmer) und Clomipramin (TZA)
 - Alternative für soziale Phobie: β -Blocker

Indikationen sonstige (1)

- Zwangsstörung
 - Wirksamkeitsnachweise v.a. bei AD mit überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmehemmung (*Clomipramin, SSRI, SNRI*)
 - 1. Wahl: SSRI
 - oftmals höhere Dosen als in der Depressionsbehandlung
 - lange Wirklatenz (Monate!), meistens nur graduelle Besserung
 - lange Erhaltungstherapie erforderlich (12-24 Monate)
 - bei Therapieresistenz: Add-on-Therapie SSRI+Risperidon oder Quetiapin; Augmentation SSRI+Lithium oder Buspiron (cave Serotoninsyndrom!)

Indikationen sonstige (2)

- Posttraumatische Belastungsstörung (PTSD)
 - 1. Wahl: SSRI, meiste Studien zu Paroxetin und Sertralin (zugelassen) sowie *Mirtazapin* und *Venlafaxin*
 - bei Psychose-ähnlichen Störungen mit Aggressivität zusätzlich *atypische Antipsychotika*, evtl. *Valproinsäure*
 - frühzeitiger Einsatz möglicherweise vorbeugend hinsichtlich Chronifizierung
- Somatoforme Störungen
 - bisher kaum methodisch einwandfreie Studien
 - antidepressive Behandlung (SSRI) v. a. bei depressiver Komorbidität
 - *körperdysmorphe Störung*: evtl. SSRI (Fluoxetin)

Indikationen sonstige (3)

- Schmerzsyndrome
 - gut belegte Wirksamkeit
 - 1. Wahl: TZA und duale Substanzen (Venlafaxin, Duloxetin, Mirtazapin), weniger gut sind SSRI
 - Dosierung oft niedriger als bei primär antidepressiver Therapie
 - mögliche Indikationen: Kopfschmerzen, neuropathische Schmerzen, Lumbago, Krebs-, rheumatische Erkrankungen, Thalamusschmerz
- Chronic fatigue- und Fibromyalgie-Syndrom
 - umstritten, da diagnostisch unscharfe Störungen
 - Berichte von guter Wirksamkeit niedriger Dosen von TZA, SSRI, Duloxetin

Indikationen sonstige (4)

- Prämenstruell-dysphorisches Syndrom (PMDS)
 - 1. Wahl: SSRI, z.B. Fluoxetin
 - Wirksamkeit in vielen Studien belegt
 - Dauertherapie oder intermittierend (Lutealphase bis Ende Menstruation)
 - meistens keine Wirklatenz (!), Wirkung schon im 1. Zyklus
 - Therapiedauer zunächst über 6 Zyklen
 - häufig Rezidive nach Absetzen
- Klimakterische Beschwerden (Flushsyndrome)
 - im Vordergrund Abklärung der Indikation für Hormontherapie.
 - ggf. *Paroxetin* (10 mg) oder *Venlafaxin* (37,5-75 mg)

Indikationen sonstige (5)

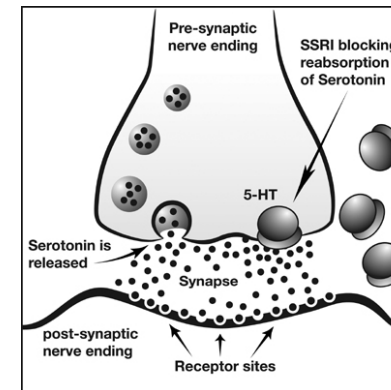
- Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigkeit
 - Senkung der Rückfallrate bei ängstlich-depressiver Komorbidität
 - bisher keine Evidenz für alleinige Rückfallprophylaxe
 - keine alleinige medikamentöse Behandlung
- Essstörungen
 - kein Wirksamkeitsnachweis bei *Anorexia nervosa*
 - Wirksamkeit bei *Bulimie* (*Fluoxetin* zugelassen) und „*Binge-eating-Störung*“

Indikationen sonstige (6)

- Schlafstörungen

- u. U. Indikation für AD mit 5-HT₂- und H₁-antagonistischer Wirkung (TZA), auch Mirtazapin
- **Dosierung:** Amitriptylin 25-50 mg; Trimipramin 25-50 mg; Mirtazapin 15 mg
- CAVE gleichzeitige SSRI-Behandlung: 5-HT-Syndrom, Delir
- Indikation v.a. bei abhängigkeitsgefährdeten Patienten
- Therapie der Wahl sonst: „Non-Benzodiazepine“ Zopiclon 7,5 mg, Zolpidem 10 mg

Monoamin-Rückaufnahme



„Trizyklische AD“ (TZA)

Wirkstoffe	Anfangsdosis [mg/Tag]	Standarddosis [mg/Tag]	Hochdosis [mg/Tag]	Plasmaspiegel [ng/ml]	Grad der Empfehlung für TDM
Nichtselektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (NSSNRI)					
Amitriptylin (plus Nortriptylin) ^a	25–50	150	300	80–200	1
Clomipramin (plus Norclomipramin) ^a	25–50	150	250	175–450	1
Desipramin	25–50	150	250	100–300	2
Doxepin (plus Nordoxepin)	25–50	150	300	50–150	3
Imipramin (plus Desipramin)	25–50	150	300	175–300	1
Maprotilin	25–50	150	225	125–200	3
Nortriptylin	25–50	150	200	70–170	1
Trimipramin	25–50	150	300	150–350	3

aus: Tadic & Lieb Nervenarzt 2008

TZA UAW und Kontraindikationen

- **anticholinerg:** Mundtrockenheit, Obstipation bis Ileus, Miktionsstörungen bis Harnverhalt, Tachykardie (peripher); Akkomodationsstörungen, Delir (zentral)
- **α₁-antagonistisch:** orthostatische Hypotonie (Stürze!)
- **antihistaminerg:** Müdigkeit, Gewichtszunahme
- **chinidinartig** (Na⁺-Kanal-Blockade): kardiale Erregungsleitungsverzögerungen, Arrhythmien

Kontraindikationen

- Harnverhalt, Engwinkelglaukom, Prostatahypertrophie, schwere Obstipation
- Kardiale Vorschädigung (v. a. Erregungsleitungsstörungen mit Blockbildern)
- Kognitive Störungen, Demenz
- Schwere Leber- und Niereninsuffizienz
- Intoxikationen, Bewusstseinsstörungen, „Gebrechlichkeit“

Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Hemmer (SSRI)

Wirkstoffe	Anfangsdosis [mg/Tag]	Standarddosis [mg/Tag]	Hochdosis [mg/Tag]	Plasmaspiegel [ng/ml]	Grad der Empfehlung für TDM
Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI)					
Citalopram	20	20–40		30–130	3
Escitalopram	10	10–20		15–80	4
Fluoxetin plus Norfluoxetin ^a	20	20–40		120–300	3
Fluvoxamin	50	50–150		150–300	4
Paroxetin	20	20–40		70–120	3
Sertralin	50	50–150		10–50	3

aus: Tadic & Lieb Nervenarzt 2008

SSRI und SSNRI UAW und Kontraindikationen

- **gastrointestinal:** Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Inappetenz
- **zentral serotonerg:** Unruhe bis Agitiertheit, Tremor, Kopfschmerzen
 - Extremform (sehr selten): zentrales 5-HT-Syndrom mit Fieber, neuromuskulären Symptomen, Delir
- sexuelle Dysfunktion
- SIADH, Hyponatriämie
- sehr selten: Blutungen (GI, urogenital, cerebral, perioperativ), v.a. bei Kombination mit NSAR
- **im ganzen sicher**

Kontraindikationen

- Behandlung mit MAO-Hemmern oder anderen serotonergen Pharmaka

Sonstige AD

Wirkstoffe	Anfangsdosis [mg/Tag]	Standarddosis [mg/Tag]	Hochdosis [mg/Tag]	Plasmaspiegel [ng/ml]	Grad der Empfehlung für TDM
Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSNRI)					
Venlafaxin (plus O-Desmethylvenlafaxin) ^a	37,5–75	75–225	375 (450)	195–400	2
Duloxetin	30–60	60	120	20–80	
Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SNRI)					
Reboxetin	4–8	8	12	10–100	4
Noradrenerg und spezifisch serotonerg wirksame Antidepressiva (NaSSA; α_2-Antagonisten)					
Mianserin	30	60–120	180	15–70	3
Mirtazapin	15	15–45	60	40–80	3
Monoaminoxidaseinhibitoren (MAO-Hemmer)					
Moclobemid	150	300–600	900	300–1000	4
Tranlycypromin	10	20–40	80	0–50	5

aus: Tadic & Lieb Nervenarzt 2008

MAO-Hemmer UAW und Kontraindikationen

- Bedeutung v.a. bei irreversiblen MAOH (Tranlycypromin)
- orthostatische Hypotonie
- Schwindel, Kopfschmerzen, Palpitationen, Übelkeit
- Unruhe bis Agitiertheit, Schlafstörungen
- **Hypertensive Krisen** (Tranlycypromin, tyraminhaltige Kost)

Kontraindikationen

- Behandlung mit serotonergen Pharmaka (SSRI, Triptane)
- Instabile Herz-/ Kreislaufkrankungen

Agomelatin

- **Wirkmechanismus:** Melatoninrezeptor-Agonist: MT₁- und MT₂-Rezeptor
- **Dosierung:** 25 mg in abendlicher Einzeldosis, ggf. Erhöhung auf 50 mg
- **Nebenwirkungen:** sehr günstiges UAW-Profil, gute Verträglichkeit
- insbesondere keine Tagesmüdigkeit, keine sexuellen Funktionsstörungen, keine Absetzsymptome, Erhalt der Schlafarchitektur
- Überlegenheit ggü. anderen AD bis jetzt nicht belegt

Antidepressiva Auswahlkriterien - Differentialindikation

- Verträglichkeit / individuelles Interaktionspotential
- Überdosierungssicherheit
- Ansprechen in einer früheren Krankheitsepisode
- Handhabbarkeit (Dosierungsschema, Kontrolluntersuchungen)
- Anwendungserfahrung
- Komorbidität und Komedikation
- Patientenpräferenzen
- €€€€ (last but not least)

Auswahlkriterien für AD Behandlungsplanung

	NSMRI	SSRI	SSNRI (Venlafaxin, Duloxetine)	Alpha ₂ - Antagonist (Mirtazapin)	MAO-A- Inhibitor (Moclobemid)
Überdosierungssicherheit	-	+	+	+	+
Sedierung	+	-	-	+	-
Lange Anwendungserfahrung	+	+/-	-	-	+/-
Leichte Handhabbarkeit	-	+	+	+	+

aus: Therapieempfehlungen der AKdÄ
2. Auflage 2006

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

Wann?

- insbesondere bei TZA
- Hochdosisbehandlung
- schlechte Verträglichkeit
- Multimorbidität / Polypharmazie
- Nichtansprechen
- Zweifel an Compliance
- **nur im Steady state** (ca. 5 Tage nach letzter Aufdosierung oder Therapiebeginn)



Laux et al. J Neural Transm 2007

Compliance-reduzierende Faktoren



nach: Angheliescu 2008

	Vorher		Monate						Viertel- jährlich	Halb- jährlich
			1	2	3	4	5	6		
Trizyklische Antidepressiva										
Blutbild	+	++	++	++	++	+	+	+	-	
Kreatinin	+	+	-	+	-	-	+		+	
Leberenzyme	+	+	+	+	-	-	+	+	-	
Natrium	+	+	+ ^a	+ ^a	-	-	+ ^a	+ ^a	-	
EKG	+	+	-	-	-	-	+		+ ^{ad}	
EEG	+	(+)	-	-	-	-	-	-	-	
RR, Puls	+	+	+	+	-	-	+	+	-	

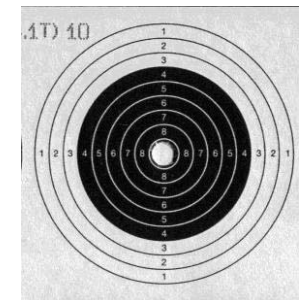
aus: Angheliescu 2008

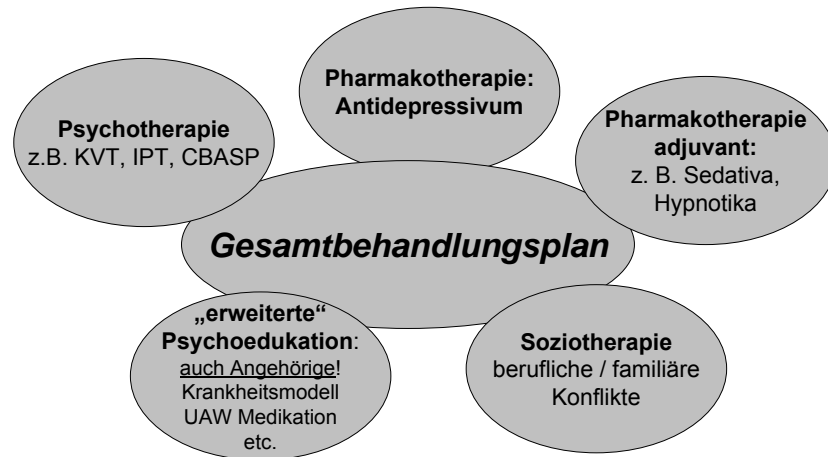
	Vorher		Monate						Viertel- jährlich	Halb- jährlich
			1	2	3	4	5	6		
Trizyklische Antidepressiva										
Blutbild	+	++	++	++	++	+	+	+	-	
Kreatinin	+	+	-	+	-	-	+		+	
Leberenzyme	+	+	+	+	-	-	+	+	-	
Natrium	+	+	+ ^a	+ ^a	-	-	+ ^a	+ ^a	-	
EKG	+	+	-	-	-	-	+		+ ^{ad}	
EEG	+	(+)	-	-	-	-	-	-	-	
RR, Puls	+	+	+	+	-	-	+	+	-	
Andere Antidepressiva										
Blutbild ^c	+	+	-	-	-	-	+	-	+ ^e	
Kreatinin	+	+	-	-	-	-	+	-	+ ^e	
Natrium	+	+	+ ^a	+ ^a	+ ^a	+ ^a	+ ^a	+ ^a	-	
Leberenzyme	+	+	-	-	-	-	+	-	+ ^e	
EKG	+ ^d	+ ^d	-	-	-	-	-	-	-	
RR ^b , Puls	+	-	-	+	-	-	+	+ ^f	-	

-aus: Angheliescu 2008

Therapieziele

- Akute Linderung von Angst, Unruhe, Schlafstörungen, Suizidalität
- Beendigung / Verkürzung der depressiven Episode
- Remissionsstabilisierung
- Rückfallverhütung (Rezidivprophylaxe)
- Suizidprävention (mittel- und langfristig)
- Sicherung der Teilhabe am familiären, sozialen und beruflichen Leben





„antriebsmindernd“

„antriebssteigernd“

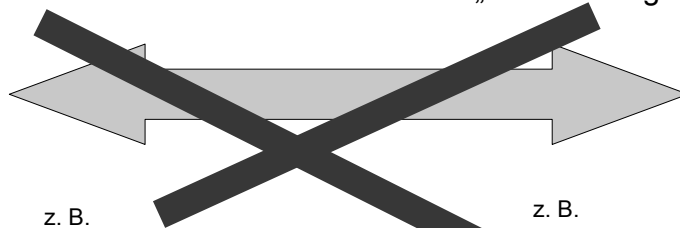


z. B.
Amitriptylin
Trimipramin
Mirtazapin

z. B.
Clomipramin
Nortriptylin
SSRI
Venlafaxin

„antriebsmindernd“

„antriebssteigernd“



z. B.
Amitriptylin
Trimipramin
Mirtazapin

z. B.
Clomipramin
Nortriptylin
SSRI
Venlafaxin

- fehlende Besserung bei Therapiebeginn: Bestätigung der Hoffnungslosigkeit
- Nebenwirkungen der AD als Auslöser
- Antriebssteigerung als Folge der Behandlung befähigt zur Umsetzung von vorhandenen Suizidgedanken



AD und Suizidalität

Gibt es einen Zusammenhang bei neueren AD?

- **unstrittig:** AD-Behandlung kann v.a. initial Suizidalität bei einzelnen, besonders vulnerablen Patienten fördern

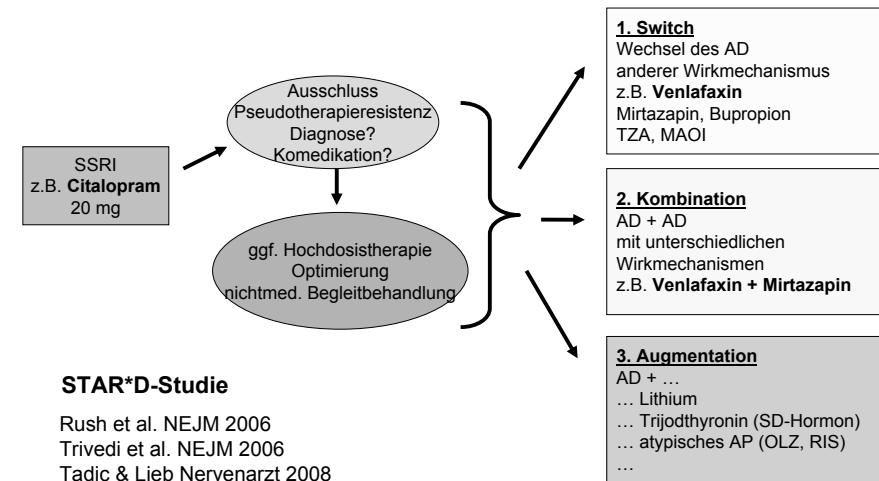
ABER

- Koinzidenz zwischen Rückgang von Suizidraten und Zunahme von Verschreibung von AD (Lohse et al., in: Arzneverordnungsreport 2004)
- lineare Beziehung Suizidrückgang – AD-Verschreibung (Isaacson Acta Psychiatr Scand 2000)
- Metaanalyse : Suizidraten unter Placebo, SSRI, TZA nicht signifikant verschieden (Khan et al. Am J Psychiatry 2003)
- Personengruppen mit dem stärksten Anstieg der AD-Verschreibungen zeigen stärksten Rückgang der Suizidrate (Hall et al. BMJ 2003)

Fazit:

- An die Möglichkeit erhöhter Suizidalität v.a. zu Beginn einer AD-Therapie denken
- Vermittlung eines (biologischen) Krankheits- und Therapiemodells ist essenziell
- Nutzen-Risiko-Analyse der med. Behandlung zu jeder Zeit!

Stufenbehandlung bei Nichtansprechen

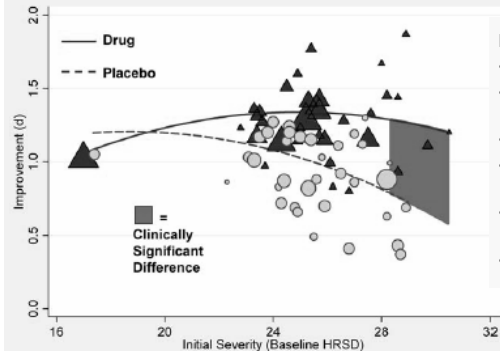


Antidepressiva in der Kritik (1)

OPEN ACCESS freely available online PLOS MEDICINE

Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration

Ivring Kirsch^{1*}, Brett J. Deacon², Tania R. Huo³, Alan Scobaria⁴, Thomas J. Moore⁵, Blair T. Johnson⁶
1 Department of Psychology, University of Hull, United Kingdom, 2 University of Wyoming, Laramie, Wyoming, United States of America, 3 Center for Health, Prevention, and Practice, University of Connecticut, Storrs, Connecticut, United States of America, 4 Department of Psychology, University of Windsor, Windsor, Ontario, Canada, 5 Institute for Life Medication Practice, Washington Valley, Pennsylvania, United States of America



- AD sind Placebo nur bei sehr schwerer Depression überlegen
- Effekt resultiert v. a. aus nachlassender Wirksamkeit von Placebo

Kommentar

- Erkenntnis nicht neu
- bei leichter und mittelgradiger Depression Psychotherapie im Vordergrund
- nur eine kleine Auswahl von AD und RCTs
- mittlere Besserungsrate geeignetes Maß für Therapieerfolg?
- **alternativ:** z.B. NNT= 5-10 für 6-Wochen-Remission!
- Placeboanteil kommt Pat. auch zu Gute!

Kirsch et al. PLoS Medicine 2008

Antidepressiva in der Kritik (2)

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

SPECIAL ARTICLE

Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy

Erick H. Turner, M.D., Annette M. Matthews, M.D., Eftihia Linardatos, B.S., Robert A. Tell, L.C.S.W., and Robert Rosenthal, Ph.D.

Table 1. Overall Publication Status of FDA-Registered Antidepressant Studies.

Publication Status	No. of Studies (%)	No. of Patients in Studies (%)
Published results agree with FDA decision	40 (54)	7,272 (58)
Published results conflict with FDA decision (published as positive)	11 (15)	1,843 (15)
Results not published	23 (31)	3,449 (27)
Total	74 (100)	12,564 (100)

- 31% der AD-Studien wurden nicht publiziert (negative Resultate)
- bei 15% der Studien wurden Ergebnisse tendenziös dargestellt

Kommentar

- Es existiert ein „Publication bias“ für RCTs bei AD
- Verzerrung von Aussagen hinsichtlich Effektivität von AD
- Publication bias in Zukunft reduziert, da Meldepflicht und Publikationspflicht (www.clinicaltrials.gov)

Turner et al. NEJM 2008

Fallvignette 1: Major Depression, schwer

- 44-jährige Krankenschwester, verheiratet, 2 Schulkinder
- Symptombeginn vor 4 Monaten
- Niedergeschlagenheit, Antriebslosigkeit, leichte Erschöpfbarkeit, Freudlosigkeit (Anhedonie)
- Schlafstörungen mit Früherwachen
- Appetitstörungen mit Gewichtsverlust (8 kg), häufige Übelkeit
- gelegentliche (noch inkonkrete) Suizidgedanken
- Therapiebeginn mit Citalopram

Fallvignette 2: Major Depression, mittelgradig

- 65-jähriger Lehrer, mit Lebensgefährtin zusammen lebend
- Symptombeginn vor 4 Wochen
- Schlafstörungen, innere Unruhe, leichte Reizbarkeit
- unbegründete Geld- und Zukunftssorgen
- „schlechter Partner“, Versagensgefühle
- Hausarzt hat Amitriptylin verschrieben, das Pat. nicht einnehmen möchte wg. Vorbehalten gg. „Psychopharmaka“
- Therapiebeginn mit Hypericum-Extrakt / Johanniskraut

Fallvignette 3: Generalisierte Angststörung

- 55-jähriger Manager, viel reisend
- Symptombeginn vor 6 Monaten
- zunehmende ängstliche Anspannung, Schreckhaftigkeit
- körperlich spürbare Unruhe
- Angst nicht situationsgebunden, keine konkreten Inhalte, abends muskuläre Verspannungen
- Hausarzt hat Diazepam verschrieben, wurde von Pat. abgesetzt, „Angst vor Abhängigkeit“
- Therapiebeginn mit Venlafaxin

Antidepressiva Zusammenfassung

- **AD sind zumindest in der Behandlung bei mittelschweren und v.a. schweren Depression unverzichtbar**
- **AD bereichern das therapeutische Arsenal auch bei verschiedenen anderen Störungen (Angststörungen, Zwangsstörung, PTSD etc.)**
- **Eine Therapie mit AD muss immer Teil eines Gesamtbehandlungsplans sein und erfordert individuelle Begleitung; wichtiger Teil der Behandlungsstrategie ist die Vermittlung eines biologischen Krankheits- und Therapiemodells unter Berücksichtigung von UAW und Wirksamkeit**
- **Auf mögliches Auftreten oder Akzentuierung von Suizidalität bei der Behandlung der schweren Depression ist immer zu achten; Nutzen überwiegen aber hier die Risiken**
- **Aufgrund der guten Verträglichkeit und Anwendungssicherheit sind SSRI meistens AD der 1. Wahl**
- **Therapeutische Strategien bei Therapieresistenz sind Umstellen, Kombinations- und Augmentationstherapien**
- **Unter Umständen ist therapeutisches Drug Monitoring (TDM) hilfreich**