



Pseudotherapieresistente Depression – eine Kasuistik

Einleitung

Bis zu 40% der depressiven Patienten sprechen gar nicht oder nur unzureichend auf eine erste antidepressive Pharmakotherapie an. Ein Teil dieser Patienten entwickelt einen chronischen Krankheitsverlauf. Die Ursache(n) dieses hohen Prozentsatzes an primärem Therapieversagen bleibt in vielen Fällen unklar. Thase u. Rush [1] definieren Therapieresistenz bei Depression als Nichtansprechen auf zwei Behandlungsversuche mit Antidepressiva verschiedener Wirkklassen, in jeweils adäquater Dosis und Dauer. Als adäquate Dauer wird in der Regel ein Zeitraum von 4–6 Wochen angesehen.

» 40 % der depressiven Patienten sprechen nur unzureichend auf antidepressive Pharmakotherapie an

Der Begriff der therapieresistenten Depression wird weder im ICD 10 noch im DSM 5 erwähnt. Entsprechend aktueller Kriterien nach zum Beispiel Bartova et al. [2] sind bei fehlendem Ansprechen auf eine ausreichend dosierte Behandlung mit einem Antidepressivum der Wechsel des Antidepressivums und dann auch Kombinationsstrategien (Kombination zweier Antidepressiva unterschiedlicher Klassen), Augmentationsstrategien (Augmentation mit Stimmungsstabilisatoren wie Lithium, atypischen Antipsychotika, Schilddrüsenhormonen) und/oder additive Behandlungen mit Ketamin, Tranquilizern und Anxiolytika in konsensueller Nutzen-Risiko-Abwägung (vor allem bei Off-Label-Behandlungen) anzuwenden. Individuelle

pharmakologische und pharmakokinetische Interaktionen sind natürlich zu beachten. Medikamentenspiegelbestimmungen im Serum sowie Genanalysen (CYP 450 System, ABC, etc.) sind wichtige Entscheidungshilfen bei Verdacht auf inadäquate Serumspiegelkonzentrationen durch Hyper-/Hypometabolisierung oder Non-Compliance.

Nichtpharmakologische Therapiemaßnahmen umfassen vor allem die immer notwendige Psychotherapie, Lichttherapie, Wochentherapie und Hirnstimulationsverfahren. Informationen hinsichtlich einer ausreichenden Behandlungsdauer, Dosierung unter Einbeziehung von Serumspiegeln, eine Evaluierung der Therapieadhärenz und ausführliche Anamnese der bisher eingenommenen Medikamente (Behandlungsdauer, Maximaldosis), Nebenwirkungen und psychosozialen Belastungen sind zum Ausschluss einer Pseudoresistenz notwendig. Auch Komorbiditäten in Form von Angsterkrankungen, Substanzmissbrauch/-abhängigkeit, Persönlichkeitsstörungen und somatischen Begleiterkrankungen sind zu beachten.

» Nichtpharmakologische Therapie umfasst vor allem die immer notwendige Psychotherapie

Mit jedem erfolglosen medikamentösen Behandlungsversuch nimmt die Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen auf ein weiteres Antidepressivum (AD) um 15–20% ab. Des Weiteren begünstigen die Schwere der Erkrankung, häufige Anzahl von Hospitalisierungen, ein früher Erkrankungsbeginn, wiederkehrende

Episoden und ein Nichtansprechen auf die erste antidepressive Behandlung die Entwicklung einer therapieresistenten Depression. Neben einer ausführlichen Exploration ist eine intensive Beziehungsarbeit grundlegende Voraussetzung der Behandlung. Zur Förderung der Adhärenz ist es essenziell, stets individuell auf die Bedürfnisse, Ängste und Sorgen der Patienten einzugehen und gemeinsam mit dem Patienten ein Behandlungskonzept zu erarbeiten.

Kasuistik

Im März 2016 erscheint eine 72-jährige Patientin in Begleitung des Ehemanns in der Ambulanz. Sie hätte ihren Mann, einen pensionierten Steuerberater, während des Studiums kennengelernt und nach der Geburt des Sohns nie fertig studiert und wäre auch nie berufstätig gewesen. Der Sohn führt nun die Steuerberatungskanzlei. Sie sei nach eigenen Angaben und Angaben des Ehemannes immer eine sehr aktive, freudvolle Persönlichkeit gewesen, die viele Einladungen bei sich veranstaltet hätte und die gemeinsam mit dem Ehemann fast alle Länder und Gegenden dieser Welt bereist hätte. Einige Tage vor dem 70. Geburtstag wäre es erstmals nach einigen Tagen mit körperlichen Beschwerden vonseiten des Gastrointestinaltrakts sowie Herzklopfen und Engegefühl des Brustkorbes zu einer Reduktion der Aktivität, allgemeiner Freudlosigkeit, Interesselosigkeit, Schlafstörung, Appetitlosigkeit und Todessehnsucht, gelegentlich auch Selbstmordgedanken gekommen. Diese Beschwerden bestünden nun ohne wesentliche Besserung seit 19 Monaten.

Im psychopathologischen Status präsentiert sich die Patientin weinerlich, ver-

zweifelt, freudlos, appetitlos, hilf- und hoffnungslos. Der Gewichtsverlust in den letzten 2,5 Jahren beträgt über 10 kg. Sie schlafe eher schlecht ein und schlecht bis kaum durch, liege manchmal die ganze Nacht wach und grübele in der Nacht. Dabei hätte sie häufig Herzklopfen, auch Herzrasen und es ginge ihr in den späten Nacht- und frühen Morgenstunden körperlich am schlechtesten. Nichts könne sie ablenken oder gar freuen. Sie hätte das Gefühl zu verdummen. Sie könne nichts mehr lesen, weil die Konzentration so schlecht sei. Sie gibt Lebensüberdruss im Sinne einer Todessehnsucht an, meint jedoch, so erzogen zu sein, dass ein Selbstmord für sie nicht infrage käme. Eine kurze kognitive Untersuchung zeigt unauffällige Testleistungen des episodischen Gedächtnisses und einen Mini-Mental-State von 30.

Anamnestisch und bestätigt durch den Ehemann hätte diese depressive Symptomatik nun seit über 2 Jahren bestanden. Einen Suizidversuch hätte es nie gegeben. Der Ehemann betont den körperlichen Verfall der Patientin, die auch immer schlechter geht und eigentlich rund um die Uhr von ihm gepflegt werden müsse. Auch bringt der Ehemann eine detaillierte Liste mit Therapien seiner Ehefrau in den letzten 2,5 Jahren zum Erstkontakt mit. Nachdem in den ersten 9 Monaten ambulante Therapieversuche nicht erfolgreich waren, war die Patientin 5 Wochen an der Psychiatrie des AKH stationär. Sie hätten diesen Aufenthalt ohne Besserung abgebrochen. In der Liste der Therapien, die der Ehemann beibringt, finden sich unzählige antidepressive Therapieversuche, so u. a. mit allen 5 zugelassenen Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren (SSRI's) mit den 3 zugelassenen Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitoren (SNRI's) und mit dem trizyklischen Antidepressivum Amitriptylin. Als antipsychotische Begleitmedikation wurde lediglich Haloperidol und Sulpirid noch nicht ausprobiert. Unter einer Quetiapin-Neueinstellung stürzte die Patientin 2014 und wurde noch vor der Aufnahme wegen einer Schenkelhalsfraktur operiert. An Antidepressiva sind in der detaillierten Auflistung lediglich Clomipramin, Maprotilin, Moclobemid und

Vortioxetin nicht angeführt, auch hat die Patientin zwar Lamotrigin, Topiramate und Pregabalin, jedoch noch nie Lithium erhalten.

Die Patientin wird mit der Diagnose einer chronischen schweren Depression (ICD 10:F32.2) auf der psychotherapeutischen Subakutstation aufgenommen. Eine Magnetresonanztomographie zeigt altersentsprechende, leicht überdurchschnittliche periventriculäre und in der Tiefe der weißen Substanz gelegene Hyperintensitäten ohne lakunäre Defekte bei fehlender Atrophie. In einem Dopaminaufnahmetransporter (DAT)-Scan wird bei vollkommen normaler Bindung des Tracers eine dopaminerge nigrostriatale Degeneration ausgeschlossen.

Therapie

Die Patientin wird vorsichtig mit Clomipramininfusionen (1 Woche 0,5 Ampullen = 12,5 mg tgl. und nach einer Woche 25 mg tgl.) infundiert. Unter dieser Therapie kommt es zu einer mind. 50–60%igen Besserung der depressiven Symptomatik. Die Patientin wird mit niedrig dosierter Lithiumprophylaxe (Spiegel 0,5 mmol/l) und 75 mg Clomipramin retard entlassen.

Sie setzt danach wegen der Nebenwirkungen Schwindel, Übelkeit, Herzklopfen, sowie „unerträglichem“ Fingertremor die Clomipraminmedikation bereits einige Wochen nach der Entlassung wieder ab und wird wiederum einige Wochen später schwer depressiv gesehen. Nach ambulanten Therapieversuchen mit 25 mg Clomipramin per oral, die jeweils nur einige Tage durchgehalten werden (Übelkeit), kommt es im Dezember 2016 zu einer zweiten 4-wöchigen stationären Aufnahme, wobei wiederum mit Clomipramin infundiert wird und peroral nunmehr 150 mg Clomipramin retard gegeben werden. Die Patientin gibt nun nach 14 Tagen eine 100%ige Besserung ihrer depressiven Symptomatik an und wird vom Stationspersonal teilweise sogar als stimmungsmäßig überdreht (hypoman?), fröhlich und extrovertiert geschildert. Sie schläft nun 8 h durch und isst und trinkt normal. Sie drängt bei Entlassung vehement auf das Absetzen der Clomipraminmedikation we-

psychopraxis.neuropraxis
<https://doi.org/10.1007/s00739-019-0577-4>
 © Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von Springer Nature 2019

P. Fischer · B. Wally · S. P. Hanak

Pseudotherapieresistente Depression – eine Kasuistik

Zusammenfassung

Eine genaue Prüfung von Fällen mit therapieresistenter Depression zeigt immer wieder, dass die per definitionem notwendigen antidepressiven Therapien nicht ausreichend lange oder zum Beispiel wegen Nebenwirkungen nicht ausreichend dosiert verabreicht worden waren. In diesen Fällen liegt eine Pseudotherapieresistenz vor. Die Arbeit schildert eine solche Patientin und deren erfolgreiche Therapie trotz initial heftiger serotonerger Nebenwirkungen der Antidepressiva.

Schlüsselwörter

Depression · Therapieresistenz · Antidepressiva · Nebenwirkungen · Kasuistik

Pseudo-Therapy-Resistant Depression—A Case Report

Abstract

Close examination of cases reporting therapy-resistant depression shows that in some instances antidepressive therapies were not prescribed for a sufficient amount of time or in adequate dosage, often due to side effects. This may be called pseudo-resistance. Here we describe such a patient and her successful treatment despite initially severe serotonergic side effects of various antidepressants.

Keywords

Depression · Depressive disorder, treatment-resistant · Antidepressive agents · Drug-related side effects and adverse reactions · Case report

gen des störenden Fingertremors. Diesem Wunsch wird vom Oberarzt schweren Herzens nachgegeben. Der Patientin geht es dann über Weihnachten und Neujahr recht gut, jedoch kommt es etwa 8 Wochen nach Absetzen der Clomipraminmedikation trotz Lithiumtherapie zu einem schweren depressiven Rückfall. Danach scheitern Therapieversuche ambulant mit Moclobemid und später einer mit Maprotilin jeweils nach wenigen

Tagen. Die Patientin öffnet sich in 40 psychotherapeutischen Sitzungen kaum, sodass es schlussendlich vonseiten der Psychotherapeutin und vonseiten der Patientin keine Vermutungen gibt, woher Belastungen kommen könnten. Ein neuerlicher ambulanter Clomipraminversuch wird von der Patientin nach 3 Tagen abgebrochen, eine Elektrokonvulsionstherapie im AKH wird mit der Patientin vorbereitend angesprochen. Nach zwei weiteren Terminen, in denen sich die Patientin als sehr schwer depressiv mit auch starker Todessehnsucht äußert, gibt die Patientin an, dass sie der Meinung sei, dass die Depression durch das Lithium verursacht sei und sie dieses Medikament eigentlich schon vor einigen Monaten abgesetzt hätte.

Neuerliche Aufnahme nach sechs Monaten

Sechs Monate später kommt die Patientin in einem schwer depressiven präsuizidalen Syndrom zur neuerlichen Aufnahme an die Abteilung. Sie wird als schwere Depression wieder aufgenommen, hat nun weitere 7 kg Körpergewicht verloren, geht nur mit Hilfe bzw. einem Rollator, wirkt insgesamt vergeist. Sie verlässt das Bett tagsüber und nachts kaum mehr, ist klagsam, jammernd und ganz auf körperliche Beschwerden fokussiert. Hierbei bestehen Oberbauch- und Unterbauchbeschwerden, tachykarde Attacken und Schwindel bei niedrigerem Blutdruck (systolisch kaum je über 100 mmHg). Die Patientin isst und trinkt zu wenig und nimmt seit Monaten lediglich Mirtazapin 30 mg abends.

Ein genaues Studium stattgefundener Therapieversuche zeigt, dass außer der einmal erfolgreichen, aber leider sehr nebenwirkungsbehafteten Clomipramintherapie noch nie ein Antidepressivum bei dieser Patientin ausreichend dosiert, ausreichend lange (wenigstens zwei Wochen ausreichend dosiert) getragen oder gegeben wurde. Dementsprechend wird mit der Patientin ein weiterer Therapieversuch besprochen, in den sie schließlich einwilligt. Sie wird unter stationären Bedingungen hochdosiert mit Diazepam (Tagesdosis initial 24 mg in 4 Einzeldosen als Tropfen mit erster

Reduktion nach 5 Tagen) behandelt und willigt in diese sedierende Behandlung und dadurch bedingte Bettlägerigkeit ein. Zur Thromboseprophylaxe wird Enoxaparin 40 mg s.c. tgl. verabreicht und sie erhält 1000 ml Flüssigkeit tgl. infundiert. Die Patientin wird nun unter diesem Benzodiazepinschutz mit Duloxetin 30 mg oral behandelt, Mirtazapin wird belassen. Die Patientin klagt in den ersten Therapietagen über Übelkeit und innere Unruhe, jedoch legen sich diese Beschwerden bald bzw. werden verschlafen. Sie klagt schließlich nur mehr über die starke Sedierung und die „Verdummung“ unter dieser Medikation. Sie läutet für jeden Toilettengang dem Pflegepersonal und verlässt das Bett sonst nur bei dem tgl. Besuch des Ehemanns. Ab dem 12. Tag der Duloxetinmedikation beginnt sich die Affizierbarkeit und der Antrieb der Patientin leicht zu bessern. Nach Steigerung der Duloxetindosis auf 60 mg täglich (wegen eines grenzwertig niedrigen Duloxetinserumspiegels) kommt es vor dem 21. Tag der Therapie zu einer vollkommenen Remission der Depression.

Die Patientin ist nun fröhlich, heiter, ohne Nebenwirkungen und verträgt nun die Reduktion und das Absetzen der Psychopaxmedikation innerhalb von 10 Tagen. Sie kann infolge mit der Medikation von 60 mg Duloxetin, 30 mg Mirtazapin und als Einschlafhilfe bei Bedarf 5 mg Zolpidem abends entlassen werden. Bei den monatlich stattfindenden Kontrollen ist die Patientin nun bereits seit 2 Jahren in einem heiteren, ausgeglichenen und sehr aktiven Zustand erschienen. Es werden auch bereits wieder Einladungen getätigt und Auslandsreisen genossen. Die Duloxatinmedikation wird weiter empfohlen und auch eingenommen.

Diskussion

Diese Patientin litt nicht an einer therapieresistenten Depression. Wie der erfolgreiche Therapieversuch mit Clomipramininfusionen zeigte, war die depressive Symptomatik bei dieser Patientin psychopharmakologisch gut und vollständig behandelbar. Leider war es wegen der Nebenwirkungen und der mangelnden Adhärenz nicht möglich,

diese Depression im ambulanten Setting befriedigend zu behandeln. Diese primär chronische Depression war aus unklarer Ursache chronifiziert. Einerseits hat die Patientin in der Magnetresonanztomographie etwas überdurchschnittliche Läsionen des tiefen Marklagers gezeigt, die als chronifizierender organischer Faktor in Betracht kommen. Andererseits war es bei der sehr verschlossenen und wenig reflektierenden Patientin nicht möglich, psychotherapeutisch die Chronifizierung aufgrund von inneren Konflikten oder konflikthaften Beziehungen zu verstehen.

Fazit für die Praxis

- Nach unseren Erfahrungen ist ein wesentlicher Teil der Patienten mit sogenannter therapieresistenter Depression in Wirklichkeit pseudotherapieresistent, weil eine antidepressive Therapie in ausreichender Dauer und ausreichender Dosierung aus unterschiedlichen Ursachen eben nicht wirklich eingenommen wurde.
- Bei dieser überaus somatisierenden Patientin konnten nur unter stationären Bedingungen und massiver Benzodiazepingabe die Nebenwirkungen zu Beginn einer Therapie mit serotonergen Antidepressiva ertragen werden.
- Schlussendlich sprach die Patientin auf die Therapie mit einem dualen Antidepressivum ausgezeichnet und nachhaltig (seit 2 Jahren) an.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. Dr. Peter Fischer

Psychiatrische Abteilung, Donauspital Wien,
SMZ-Ost
Langobardenstr. 122, 1220 Wien, Österreich
p.fischer@wienkav.at

**Dr. Beate Wally**

Psychiatrische Abteilung,
Donauspital Wien, SMZ-Ost
Langobardenstr. 122,
1220 Wien, Österreich
beate.wally@wienkav.at

© Privat

**Dr. Sören Peter Hanak**

Psychiatrische Abteilung,
Donauspital Wien, SMZ-Ost
Langobardenstr. 122,
1220 Wien, Österreich
soeren.hanak@wienkav.at

© Privat

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. P. Fischer, B. Wally und S.P. Hanak geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Die Patientin und ihr Ehemann willigten in diese Kasuistik und ihre Publikation ein.

Literatur

1. Thase ME, Rush AJ (1995) Treatment-resistant depression. In: Bloom FE, Kupfer DJ (Hrsg) Psychopharmacology: the fourth generation of progress. Raven, New York, S 1081–1097
2. 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, KranzGS, 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. Medizin Medien Austria GmbH, Wien

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.