

DER ARZNEIMITTELBRIEF

Primär antidepressive Kombinationstherapie bei schwerer Depression? [CME]

Zusammenfassung: Eine große aktuelle Metaanalyse kommt zu dem Ergebnis, dass bei akuter schwerer Depression eine primäre Therapie mit zwei Antidepressiva wirksamer ist als eine Monotherapie nach Dosissteigerung bzw. nach Wechsel auf ein anderes Antidepressivum wegen unzureichender Wirksamkeit des ersten Antidepressivums (1). Die Kombinationstherapie war gleich gut verträglich und auch die Abbruchrate etwa gleich hoch. Als wirksamste Therapie erwiesen sich Kombinationen eines Nichtselektiven oder Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmers oder eines Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmers mit einem Alpha2-Rezeptor-Antagonisten. Kombinationen mit Bupropion waren in dieser Metaanalyse nicht wirksamer als eine Monotherapie. Gemäß der Konsolidierungsfassung für die neue deutsche Leitlinie Depression darf bei Behandlung der schweren Depression die Präferenz des Patienten berücksichtigt werden, ob eine Monotherapie mit einem weiteren Antidepressivum oder mit Psychotherapie verbunden werden soll (vgl. 2).

Unklar ist, ob sich der Vorteil einer medikamentösen Kombinationstherapie in unabhängigen größeren, randomisierten, kontrollierten Einzelstudien mit Verblindung reproduzieren lässt, ob er auch langfristig erhalten bleibt, wie häufig und schwer die Nebenwirkungen vergleichsweise sind, und ob es größere Schwierigkeiten beim Absetzen gibt. Wir haben uns zu dieser Problematik bereits früher geäußert (3). Die primäre Kombinationstherapie sollte daher unseres Erachtens nur nach eingehender Information und abgestimmt mit dem Patienten erfolgen, bei der auch die Unsicherheiten bzw. ein mögliches Serotonin-Syndrom offen erörtert werden (vgl. 4).

Für die Behandlung von Depressionen stehen zahlreiche Antidepressiva (AD) verschiedener Wirkstoffklassen zur Verfügung (s. Tab. 1, vgl. 5). Diese greifen u.a. in den Stoffwechsel wichtiger Neurotransmitter im Gehirn (Serotonin, Noradrenalin und Dopamin) ein, entweder durch Hemmung des Enzyms Monoaminoxidase (MAO-Inhibitoren = MAO-I), das für den Abbau dieser biogenen Amine zuständig ist, oder durch Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt in die Speicher („Reuptake“-Inhibitoren). Wichtig ist es, die AD ein- resp. ausschleichend zu verordnen und die medikamentöse Therapie bei manifesten Depressionen mit psychosozialen Behandlungsmaßnahmen bzw. Psychotherapie zu begleiten, wie es bereits die Konsolidierungsfassung der neuen Leitlinie empfiehlt (2, 5, 6); dies gilt auch für die schwere Depression. Der Grund dafür ist, dass entsprechend den Ergebnissen neuer Studien mit in-

Inhalt

Primär antidepressive Kombinationstherapie bei schwerer Depression?	41
Die Therapie mit Glukokortikosteroiden ist ein Risikofaktor für COVID-19-assoziierte pulmonale Aspergillosen bei intensivpflichtigen Patienten	43
Eine Supplementierung von Kalzium muss streng indiziert sein, besonders bei kardiovaskulären Risikopatienten	44
Mavacamten bei der obstruktiven Form der hypertrophen Kardiomyopathie	46
Leserbrief	47

Dosisangaben ohne Gewähr.

dividuellen Verlaufsdaten AD und Psychotherapie auch bei schwereren Depressionen etwa gleich gut wirken. Daher kann laut den neuen Leitlinien die Präferenz des Patienten berücksichtigt werden, d.h. ob eine Monotherapie mit einem zweiten AD oder mit Psychotherapie kombiniert werden soll. Leichte Depressionen klingen häufig auch ohne therapeutische Maßnahmen ab (7).

Für den Beginn einer medikamentösen Behandlung bei schwerer (unipolarer) Depression empfehlen die britische, amerikanische (8) und auch die deutsche Nationale Versorgungsleitlinie von 2015 (9; derzeit in Überarbeitung) eine Monotherapie mit einem der zahlreichen Nicht-MAO-I. Aber lediglich 60% der Patienten sprechen auf eine initiale Monotherapie an, und nur ca. 40% erreichen nach 12-24 Wochen eine volle Remission, also Symptombefreiheit (10). Bei einem Nichtansprechen auf die initiale Therapie nach 3-4 Wochen (bei Älteren nach 6 Wochen; „Nonresponder“) wird üblicherweise auf ein anderes AD gewechselt oder – sofern verträglich – die Dosierung gesteigert (allerdings nicht bei SSRI wegen nachteiliger Effekte; 11), bzw. Lithium als Wirkverstärker hinzugesetzt („Lithiumaugmentation“) oder eine Kombinationstherapie (KT) mit zwei AD eingeleitet (8, 12). Dieses Vorgehen wird jedoch kontrovers beurteilt (13, 14, 15). Eine zweite Monotherapie erwies sich beispielsweise bei „Non-Respondern“ ähnlich erfolgreich wie die vorherige Monotherapie (16).

Die durchschnittliche Wirksamkeit einer Monotherapie wird üblicherweise gemessen als standardisierte mittlere Differenz (SMD) der Wirksamkeit. Die SMD ist die Differenz zwischen zwei Mittelwerten, geteilt durch eine Schätzung der Standardabweichung innerhalb der Gruppe. Für die Monotherapie liegt die SMD unter der typischen Grenze der klinischen Signifikanz von ca. 0,5 (17, 18). Wenn die Effektstärke einer Monotherapie im Vergleich zu Placebo bei ca. SMD 0,3 liegt und man einen vollen additiven Effekt der KT annimmt, dann wäre eine SMD von 0,6 erwartbar, so-