

STADA Diagnostik

Antidepressiva Schulungsunterlagen



STADA Diagnostik Antidepressiva

Beschreibung

Labortest für die individuell optimierte Therapieplanung bei Depressionen – zur Anwendung in der ärztlichen Praxis

DNA-diagnostisches Testsystem zur Bestimmung, welches Antidepressivum in welcher Dosierung den individuell besten Therapieerfolg erzielen kann.

Name

STADA Diagnostik Antidepressiva

Indikation des Tests

Patientinnen/Patienten, die bereits eine Therapie mit einem Antidepressivum erhalten oder erhalten sollen.

Wissenschaftlicher Hintergrund

Grundlagen¹

Zur Behandlung von depressiven Erkrankungen werden in vielen Fällen Antidepressiva eingesetzt. Dabei handelt es sich um eine Gruppe von Wirkstoffen, die das Gleichgewicht der Neurotransmitter im Gehirn beeinflussen und dadurch die Weiterleitung der Nervenimpulse verbessern.

Zur Behandlung einer Depression steht eine große Zahl zugelassener Arzneistoffe zur Verfügung, die je nach ihrem Wirkmechanismus in verschiedene Klassen unterteilt werden und in ihrer Wirksamkeit grundsätzlich vergleichbar sind. Hingegen unterscheiden sich die Wirkstoffe in ihrem Nebenwirkungsprofil erheblich. Mehr als die Hälfte der behandelten Patienten klagt über unerwünschte Nebenwirkungen. So treten unter der Behandlung häufig Übelkeit, Verdauungsbeschwerden oder Mundtrockenheit auf. Oft kommt es zu sexuellen Funktionsstörungen, gelegentlich belasten auch Schwindel, Kopfschmerzen und Gewichtsveränderungen den Patienten.

Dazu kommt, dass einem beträchtlichen Teil der Patienten eine medikamentöse Therapie mit Antidepressiva nicht hilft. Die Response-Rate liegt zwischen 55 und 75 % und nur ein Drittel der adäquat Behandelten erreicht eine vollständige Remission.²

Nebenwirkungen und keine bzw. unzureichende Wirksamkeit beruhen auch auf zu hohen oder zu niedrigen Wirkstoffkonzentrationen im Blut. Ursächlich dafür können unterschiedliche Aktivitäten der für den Arzneistoff-Abbau in der Leber verantwortlichen Stoffwechsel-Enzyme (Cytochrom P450-Enzyme, abgekürzt CYP) sein.

Der individuelle Metabolismus ist wichtig^{3, 4}

Der individuelle Stoffwechsel eines Patienten ist entscheidend für die Verweildauer des Wirkstoffs im Körper. Je nach genetischer Ausstattung kann das kürzer oder länger sein.

Die CYP-Enzyme sind genetisch bedingt polymorph und daher unterschiedlich aktiv. Der Polymorphismus, vor allem der Enzyme CYP2D6, CYP2C9 und CYP2C19, ist der Grund für den individuell sehr unterschiedlichen Arzneimittel-Stoffwechsel. Allein mithilfe von CYP2D6 werden 25 % aller häufig verordneten Arzneistoffe, darunter viele Antidepressiva, metabolisiert.



Die große Variabilität der CYP-Gene führt zu stärker bzw. schwächer aktiven oder gänzlich funktionslosen Varianten der CYP-Enzyme. Aus den jeweils vorliegenden genetischen CYP-Varianten eines Patienten wiederum lässt sich sein sogenannter Metabolizer-Status ableiten, d. h. ob und in welcher Geschwindigkeit er pharmazeutische Wirkstoffe verstoffwechseln kann.

CYP2D6 wird durch ein Gen kodiert, von dem 130 Varianten in der Bevölkerung bekannt sind. Nicht alle dieser genetischen Varianten (Allele) liefern ein aktives Enzym. Es lassen sich vier Stoffwechselltypen unterscheiden, die durch die Zahl funktioneller CYP-Allele vorhersagbar sind:

Fast oder extensive Metabolizer besitzen zwei intakte CYP2D6-Allele und damit voll funktionsfähige Enzyme. Das ist der Normalfall (77 bis 92 % der Bevölkerung).

Slow oder poor Metabolizer haben aufgrund von zwei defekten Allelen des CYP2D6-Gens keine funktionstüchtigen Enzyme. Der Metabolismus verläuft extrem langsam (5 bis 10 % der Bevölkerung).

Intermediate Metabolizer besitzen ein defektes und ein eingeschränkt funktionsfähiges CYP2D6-Allel und somit Enzyme mit insgesamt geringer Aktivität (2 bis 11 % der Bevölkerung).

Bei den **ultrarapid Metabolizern** sind mehrere Kopien funktionsfähiger Gene vorhanden. Die Enzymaktivität ist insgesamt zu hoch (1 bis 2 % der Bevölkerung)⁵.

Die variable Funktionsfähigkeit der CYP-450-Enzyme ist eine mögliche Ursache dafür, dass bei gleicher Dosierung eines Medikaments Intensität und Dauer von Wirkung und Nebenwirkungen von Patient zu Patient, sehr unterschiedlich sein können.

Bei CYP2D6-langsam-Metabolizern besteht bereits bei der Standarddosierung von zum Beispiel Amitriptylin, Desipramin oder Venlafaxin die Gefahr von Nebenwirkungen, da sich der Wirkstoff anreichert.

Imipramin oder Sertralin werden durch das Enzym CYP2C19 abgebaut. Entsprechend haben CYP2C19-langsam-Metabolizer ein höheres Nebenwirkungsrisiko, wenn sie die Standarddosis einnehmen. In jedem Fall wird eine Dosisreduktion empfohlen.

Ein ultrarapid Metabolizer baut Arzneistoffe so schnell ab, dass trotz bestimmungsgemäßer Einnahme des Arzneistoffs keine therapeutisch wirksamen Serumkonzentrationen (Plasmaspiegel) erreicht werden. Beim betroffenen Patienten wirkt die Standarddosis nicht.

Der CYP-Polymorphismus wirkt sich somit direkt auf die Pharmakotherapie mit Antidepressiva aus – mit Konsequenzen für die Wirksamkeit und Verträglichkeit.



Genotypisierung

Genetische CYP-Polymorphismen sind mitverantwortlich für den von Mensch zu Mensch variablen Erfolg einer Antidepressiva-Therapie. Sie können die Wirkstoff-Pharmakokinetik verändern, was entweder Unwirksamkeit (bei zu schnellem Abbau) oder Unverträglichkeit (bei verzögertem Abbau) nach sich zieht. Bislang muss der behandelnde Arzt ausprobieren, ob ein Patient auf ein Antidepressivum anspricht. Da die Wirkung erst mit Verzögerung eintritt, ist das mitunter ein langwieriger Prozess.

Neue DNA-diagnostische Techniken erlauben heute eine schnelle Diagnose von metabolischen Varianten.⁶

Der neue DNA-Test STADA Diagnostik Antidepressiva analysiert den Patienten-Genotyp für CYP2D6 und CYP2C19. Das Ergebnis zeigt den Metabolisierungstyp auf und gibt dahin gehend Aufschluss über die individuell passenden Antidepressiva und deren Dosierung.

Für 16 derzeit oft verordnete Antidepressiva aus unterschiedlichen Wirkstoffklassen liefert dieser CYP-Genetest die Basis für eine individuelle Therapiefindung. Berücksichtigt werden folgende Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSNRI), Trizyklika (TZA) und Tetrazyklika:

- Amitriptylin (TZA)
- Citalopram (SSRI)
- Clomipramin (TZA)
- Doxepin (TZA)
- Escitalopram (SSRI)
- Fluoxetin (SSRI)
- Fluvoxamin (SSRI)
- Imipramin (TZA)
- Maprotilin (Tetrazyklikum)
- Mirtazapin (Tetrazyklikum)
- Nortriptylin (TZA)
- Opipramol (TZA)
- Paroxetin (SSRI)
- Sertralin (SSRI)
- Trimipramin (TZA)
- Venlafaxin (SSNRI)

Gentest ermöglicht individualisierte Therapie

Mithilfe des Gentests lässt sich die Frage, ob ein Antidepressivum von der Leber beschleunigt oder verzögert abgebaut wird, beantworten. Jeder Patient erhält sein individuelles Stoffwechsellenzym-Profil.

Der Arzt erhält eine detaillierte Aussage, welches Antidepressivum bei dem Patienten in welcher Dosis optimal wirken kann und gleichzeitig das geringste Nebenwirkungsrisiko hat.

Durch eine Genotypisierung im Vorfeld einer Antidepressiva-Therapie ist es möglich, dem Patienten eine individuelle Therapieempfehlung auszusprechen hinsichtlich der Art des Antidepressivums und der Dosierung.

Epidemiologie

Prävalenz und Inzidenz in Deutschland

Depressionen gehören zu den häufigsten psychischen Erkrankungen. In Deutschland erkranken 20 % der Bevölkerung einmal im Leben an einer Depression. Derzeit leiden ca. neun Millionen Deutsche an einer behandlungsbedürftigen Depression, unter ihnen sind mindestens 15 % schwer krank.⁷ Die Suizidrate ist sehr hoch. Sie liegt Schätzungen zufolge bei jährlich etwa 15.000 Suiziden. Das heißt, jeden Tag nehmen sich 30 bis 40 Menschen wegen ihrer Depression das Leben. Das sind dreimal mehr Menschen, als im Jahr 2009 bei Verkehrsunfällen ums Leben kamen.⁸



Häufigkeit in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung

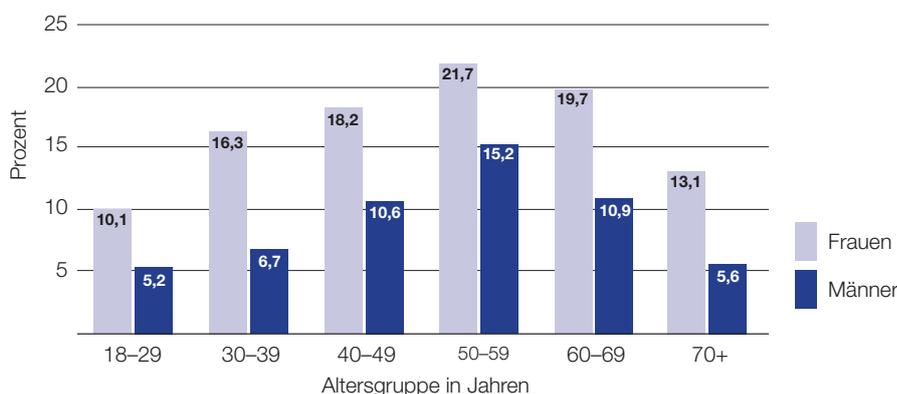
Im Zeitraum von einem Jahr leiden 12 % der Allgemeinbevölkerung im Alter von 18 bis 65 Jahren (das entspricht fast sechs Millionen Menschen) unter einer affektiven Störung (12-Monats-Prävalenz). Die Zahl derjenigen, die irgendwann im Laufe ihres Lebens an einer Depression erkranken, ist jedoch weitaus größer: Die Lebenszeitprävalenz liegt bei 19 % (Frauen: 25 %, Männer: 12 %).

Prävalenz nach Altersgruppen

Die Prävalenz für eine depressive Störung steigt kontinuierlich mit dem Alter und ist bei 50- bis 60-jährigen am größten. Erst im Rentenalter (70+) liegt der Wert niedriger. Altersunabhängig wird bei Frauen häufiger eine Depression diagnostiziert als bei Männern.

Anteil der jemals ärztlich oder therapeutisch festgestellten Depression in der ab 18-jährigen Bevölkerung

Quelle: GEDA09, www.gbe-bund.de



Entwicklung der Prävalenz^{9, 10}

Die Statistiken der Krankenkassen und Rentenversicherungsträger zeigen eine Zunahme an Krankheitstagen bzw. Frühverrentung aufgrund von Depressionen. Auch wenn dieser Befund nicht direkt mit epidemiologischen Untersuchungen übereinstimmt: Depressionen waren und sind häufig. Hinter den vor allem im mittleren Lebensalter hohen Prozentzahlen verbergen sich die heutigen Lebensumstände im Privat- und Berufsleben. Oft gehen dem Auftreten einer Depression Verlust, Trennungsängste oder Mobbing voraus. Eine chronisch überlastende Arbeitssituation, sozialer Druck und familiäre Probleme spielen neben endogenen Faktoren bei der Entstehung einer depressiven Erkrankung eine Rolle. Das Burn-out-Syndrom ist ein Beispiel dafür.

Hinter der Zunahme in den Statistiken dürfte auch die sehr wünschenswerte Entwicklung stehen, dass sich a) mehr Erkrankte professionelle Hilfe holen, b) Ärzte Depressionen besser erkennen und behandeln und c) Depression auch Depression genannt wird und nicht hinter weniger negativ besetzten Ausweichdiagnosen wie chronischer Rückenschmerz, Tinnitus, Fibromyalgie etc. versteckt bleibt. Hierfür spricht auch der beachtliche Rückgang der Suizide (Selbsttötungen) in Deutschland von jährlich ca. 18.000 Anfang der 80er-Jahre auf heute ca. 10.000. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) prognostiziert steigende Zahlen: Depressionen werden im Jahr 2020 weltweit zur zweithäufigsten Volkskrankheit gehören.

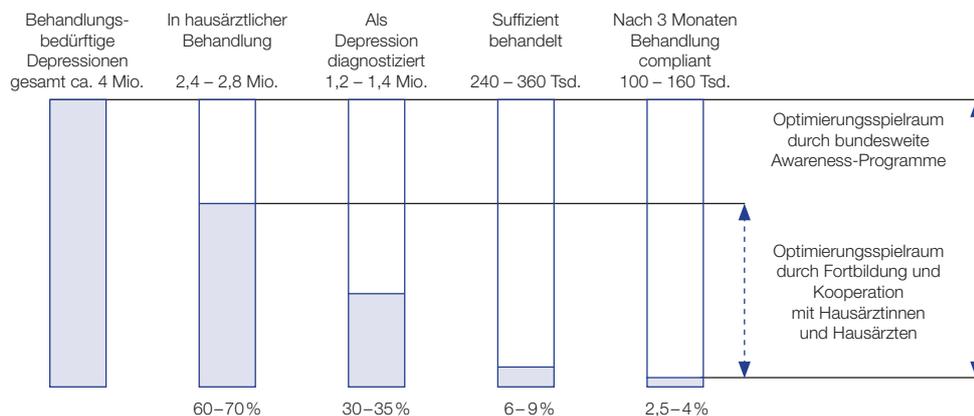
Medizinische Versorgungslage

Dem Barmer GEK Arzneimittelreport 2012 zufolge werden Antidepressiva häufiger verordnet als Blutdrucksenker, Cholesterinsenker oder Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe). Dabei erhalten Frauen dreimal häufiger ein Antidepressivum als Männer.

Nur ein geringer Teil von depressiv Kranken wird in optimaler Weise versorgt, unter anderem da Depressionen an sich oder in ihrer Schwere nicht erkannt werden. Die Abbildung zeigt, dass weniger als 10 % der behandlungsbedürftigen Depressionen auch ausreichend behandelt werden. Dazu kommt eine sehr geringe Compliance: Der Prozentsatz derer, die ihre Therapie länger als drei Monate vorschriftsmäßig durchführen, liegt bei nur 4 %. Behandlungsquote und Compliance liegen weit auseinander. In jenen Fällen, in denen die korrekte Diagnose gestellt wurde, erhielten die Patientinnen und Patienten mitunter keine sachgerechte Behandlung.

Schätzung der diagnostischen und therapeutischen Defizite

Quelle: www.gbe-bund.de



Patienten mit schwerer Depression bedürfen einer stationären Behandlung. Die durchschnittliche Verweildauer in entsprechenden Fachkliniken liegt zwischen 3 und 7 Wochen.

Krankenhäuser mit psychiatrischer, psychotherapeutischer bzw. neurologischer Versorgung in Deutschland, 2008

	Anzahl	Anzahl der Betten	Verweildauer in Tagen
Krankenhäuser mit psychiatrischen Fachabteilungen			
Kinder- und Jugendpsychiatrie, -psychotherapie	133	5.168	41,4
Psychiatrie und Psychotherapie	412	53.061	23,2
Psychotherapeutische Medizin	158	6.228	40,0
Krankenhäuser mit Fachabteilung			
Neurologie	396	21.010	8,4
Sonstige Krankenhäuser			
Krankenhäuser mit ausschließlich psychiatrischen, psychotherapeutischen oder psychiatrischen, psychotherapeutischen und neurologischen Betten	302	39.072	24,9

Quelle: Statistisches Bundesamt (2009), Gesundheit. Grunddaten der Krankenhäuser 2008. Fachserie 12 Reihe 6.1.1. Wiesbaden.

Die angemessene Behandlung von schweren Depressionen besteht aus einer Kombination von Psychotherapie und der Einnahme von Antidepressiva. Doch nur ein Viertel der Betroffenen wird laut Faktencheck Gesundheit auf diese Weise behandelt. Viele Schwerkranke bekommen ausschließlich Medikamente. Der Großteil der Patienten erhält keine oder eine zu kurze Therapie.

Volkswirtschaftliche Bedeutung

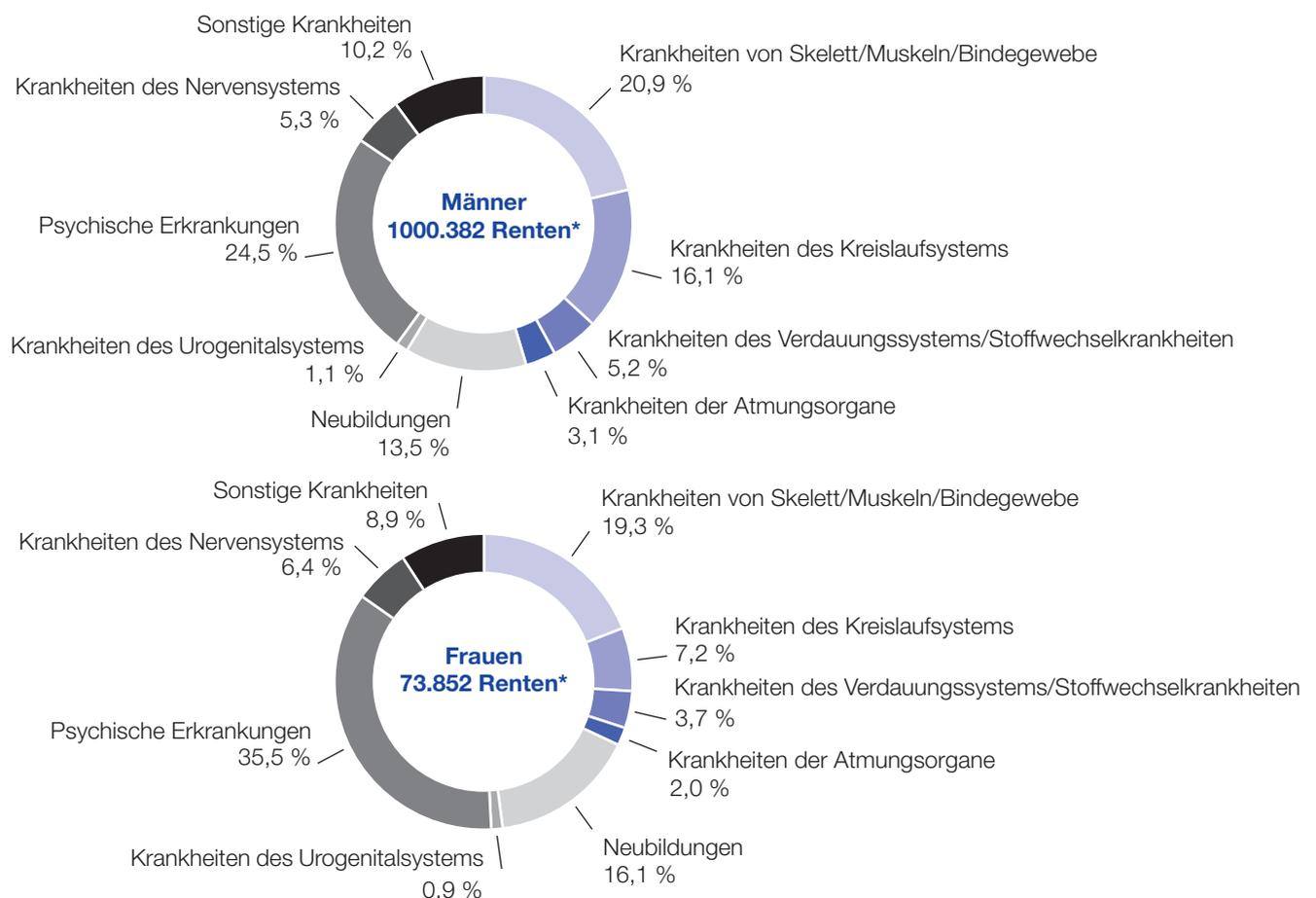
Aufgrund der hohen Prävalenz sowie der Tatsache, dass die Depression oft nicht diagnostiziert und häufig unzureichend behandelt wird, stellt diese Krankheit eine schwere Belastung nicht nur für die Patienten, sondern auch für die Gesellschaft dar.

Unter den krankheitsbezogenen Ursachen für eine Frühberentung stehen psychische Erkrankungen mit fast 25 % an erster Stelle. Erst danach folgen Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes mit 20,9 %.



Ursache der Frühberentung 2003 – Rentenzugang wegen verminderter Erwerbsfähigkeit, Rentenversicherung insgesamt

Quelle: VDR-Statistik Rentenzugang



* Ohne Renten für Bergleute wegen Vollendung des 50. Lebensjahres und ohne Fälle mit nicht erfasster 1. Diagnose, Verschlüsselung nach ICD-10

Die Deutsche Rentenversicherung registrierte 2008 etwa 20.000 Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit infolge der Diagnose einer Depression (bipolare Störung, depressive Episode, rezidivierende depressive Störung). Die folgende Tabelle zeigt die Renteneintritte aufgrund einer Krankheit: Bei fast jeder zweiten Frau und jedem dritten Mann ist der Grund eine psychische Erkrankung, meist eine Depression.

Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbstätigkeit im Jahr 2008

	Frauen	Männer	Gesamt
Alle Diagnosen/Behandlungsanlässe	74.816	86.449	161.265
Psychische und Verhaltensstörungen (F00 bis F99)	31.123	26.286	57.409
Affektive Störungen (F30 bis F39)	13.398	7.117	20.515
Bipolare affektive Störung (F31)	773	517	1.290
Depression (F32)	5.575	3.248	8.823
Rezidivierende depressive Störung (F33)	6.104	2.864	8.968

Quelle: Statistisches Bundesamt (2010), Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit in der gesetzlichen Rentenversicherung ab 2000 (Stand: 25.03.2010), www.gbe-bund.de

Durch die verminderte/fehlende Arbeitsfähigkeit depressiver Arbeitnehmer sinkt die Erwerbstätigkeit. Für Deutschland wurde für das Jahr 2006 ein Verlust an 158.000 Erwerbstätigkeitsjahren allein aufgrund von Depressionen berechnet.

Verlorene Erwerbstätigkeitsjahre in 1.000 Jahren für Deutschland 2006

	Frauen	Männer	Gesamt
Alle Diagnosen	1.348	2.625	3.973
Alle Krankheiten und Folgen äußerer Ursachen (A00 bis T98)	1.338	2.616	3.954
Psychische und Verhaltensstörungen (F00 bis F99)	260	378	638
Affektive Störungen (F30 bis F39)	91	80	171
Depression (F32 bis F34)	85	73	158

Quelle: Statistisches Bundesamt (2010), verlorene Erwerbstätigkeitsjahre (Stand: 25.03.2010), www.gbe-bund.de

Leitliniengerechte Therapie der Depression^{1, 11}

Therapieziele

Depressive Erkrankungen sind grundsätzlich gut behandelbar, wenn die Erkrankung rechtzeitig erkannt wird und eine auf aktuellen Leitlinien ausgerichtete Therapie erfolgt.

Nach den S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) sind für Patienten mit depressiven Störungen die **allgemeinen Behandlungsziele** folgende:

- die Symptome der depressiven Störung zu vermindern und letztlich eine vollständige Remission (Genesung) zu erreichen;
- die Mortalität, insbesondere durch Suizid zu verringern;
- die berufliche und psychosoziale Leistungsfähigkeit wiederherzustellen;
- das seelische Gleichgewicht wieder zu erreichen sowie
- die Wahrscheinlichkeit für einen direkten Rückfall (Relaps) oder eine spätere Wiedererkrankung (Rezidiv) zu reduzieren.



Therapieoptionen

Welche Behandlung geeignet ist, hängt vom Schweregrad der Erkrankung (leicht, mittel, schwer) und vom bisherigen Krankheitsverlauf (einmalig, rezidivierend, chronisch) sowie von den persönlichen Vorstellungen des Patienten ab.

Grundsätzlich gibt es vier primäre Behandlungsstrategien:^{1, 11}

- **Die aktiv abwartende Begleitung („watchful waiting“)**
Bei einer leichten Depression ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass die Symptome auch ohne Behandlung wieder verschwinden. Zunächst kann abgewartet werden. Wenn sich nach spätestens zwei Wochen keine Besserung oder eine Verschlechterung zeigt, sollte über den Beginn einer Behandlung entschieden werden.
- **Die Psychotherapie**
Es gibt mehrere anerkannte, etablierte Verfahren, unter anderem die kognitive Verhaltenstherapie und psychoanalytisch begründete Verfahren. Im besten Fall begreift der Patient im Verlauf der Therapie, wie und

warum die Depression seinen Alltag belastet, und lernt, welchen Weg er nehmen muss, um wieder aktiver zu werden.

- **Die medikamentöse Therapie**

Es steht eine Vielzahl unterschiedlicher Antidepressiva zur Verfügung. Je schwerer eine Depression ist, desto eher ist die Behandlung mit einem Antidepressivum wirksam.

- **Die Kombinationstherapie**

Wenn eine Behandlung allein nicht wirkt, werden Antidepressiva und Psychotherapie gemeinsam eingesetzt. Bei schweren Depressionen wird eine Psychotherapie erst möglich, wenn die Beschwerden durch Medikamente gebessert werden konnten.

Weitere Therapieverfahren, zum Beispiel Elektrokrampftherapie, Lichttherapie oder Wachtherapie, Sport- und Bewegungstherapie bzw. Ergotherapie, ergänzen die Behandlungsmöglichkeiten. Darüber hinaus kommen Verfahren wie künstlerische Therapien zum Einsatz.

Die Behandlung einer Depression, insbesondere wenn es sich um eine rezidivierende Depression handelt, gliedert sich in drei Phasen:

die **Akuttherapie**, die **Erhaltungstherapie** (bei alleiniger Pharmakotherapie vier bis neun Monate nach Remission, bei alleiniger Psychotherapie acht bis zwölf Monate nach Remission) und die **Langzeit- bzw. Rezidivprophylaxe**. Eine Rezidivprophylaxe ist nicht für alle Patienten erforderlich, sondern nur für jene, die ein erhöhtes Risiko für ein Wiederauftreten der Depression aufweisen und/oder bei denen lebensgeschichtlich erworbene ungünstige, die Störung unterhaltende Einflussfaktoren und verminderte Bewältigungsressourcen vorliegen, die zur Auslösung weiterer Krisen oder zur Chronifizierung beitragen können.

Die medikamentöse Therapie mit Antidepressiva

Bei einer Depression ist das Gleichgewicht der Neurotransmitter (Botenstoffe) im Gehirn-Stoffwechsel gestört. Mit gezielt auf die Neurotransmitter wirkenden Medikamenten lässt sich dieses Gleichgewicht wieder zurückgewinnen.

Wirkstoffklassen

Trizyklische (und tetrazyklische) Antidepressiva (TZA)

Trizyklische Antidepressiva wirken auf mehrere Botenstoffe im Gehirn, darunter Serotonin und Noradrenalin. Die Bandbreite der Wirkungen ist deshalb größer. Allerdings treten wegen der fehlenden Selektivität vielfältige Nebenwirkungen auf (Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Übelkeit, Blutdruckabsenkung, Müdigkeit u. a.). Die Trizyklika sind am längsten auf dem Markt. Ihre Wirksamkeit ist gut belegt.

Tetrazyklische Antidepressiva sind eine Weiterentwicklung der Trizyklika, denen sie pharmakologisch ähneln.

Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Hemmer (SSRI)

SSRI beheben den Mangel an Serotonin im synaptischen Spalt zwischen zwei Nervenzellen. Sie verhindern den Rücktransport von Serotonin in die Nervenzelle, aus der es freigesetzt wurde. Dadurch steigt die Konzentration des Neurotransmitters in den Synapsen und er kann ausreichend wirken.

SSRI zählen im Vergleich zu den TZA zu den Jungen unter den Antidepressiva. Studien belegen eine gute Wirksamkeit für alle Schweregrade der Depression. Sie gelten als nebenwirkungsarm und werden am häufigsten verschrieben.

Selektive Noradrenalin-Rückaufnahme-Hemmer (SNRI)

SNRI beheben den Mangel an Noradrenalin, indem sie den Rücktransport in die freisetzende Nervenzelle verhindern. Sie verbessern die Noradrenalin-vermittelte Reizleitung im Gehirn.

Durch ihre selektive Wirkweise auf nur einen Neurotransmitter sind SNRI nebenwirkungsarm.



Selektive Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahme-Hemmer (SSNRI)

SSNRI verbessern sowohl die serotonin- als auch an noradrenalinvermittelte Nervenimpuls-Weiterleitung.

Mit der kombinierten Wirkung verfolgt man einen besseren Therapieerfolg bei gleichzeitig weniger Nebenwirkungen im Vergleich zu den unspezifischen TZA.

MAO-Hemmer

MAO-Hemmer blockieren das Enzym Monoaminoxidase (MAO), das für den Neurotransmitter-Abbau im Gehirn verantwortlich ist. Dadurch steigt die Botenstoff-Konzentration.

Um schwerwiegenden Nebenwirkungen vorzubeugen, gelten strenge Einnahme-Vorschriften im Hinblick auf Begleitmedikation und Ernährung.

Johanniskraut-Präparate werden bei leichten Formen eingesetzt. Sie wirken an verschiedenen Orten im Gehirn, auch an jenen der synthetischen Antidepressiva. Daher hat auch dieser pflanzliche Wirkstoff zahlreiche Nebenwirkungen.

Lithiumsalze sind Mittel der Wahl zur Behandlung manischer Episoden zur Phasenprophylaxe der bipolaren Störung. Wegen zum Teil erheblicher Nebenwirkungen und Vergiftungsgefahr werden diese heute seltener gegeben.

Darüber hinaus werden alpha-2-Rezeptor-Antagonisten, der selektive Noradrenalin-Dopamin-Rückaufnahme-Inhibitor Bupropion, Melatonin-Rezeptor-Agonist und Serotonin-5-HT_{2C}-Rezeptor-Antagonist (Agomelatin) sowie weitere Psychopharmaka in besonderen Situationen eingesetzt.

Behandlungserfolg (Response)

Die Response-Raten für jeden einzelnen Wirkstoff liegen bei etwa 50 %. Klinische Studien zeigen ein differenziertes Bild je nach Schwere der Erkrankung: Bei leichten Depressionen sind die Unterschiede zwischen Placebo und Antidepressiva statistisch nicht nachweisbar.

Bei mittelschweren bis schweren Depressionen zeigt sich die Wirksamkeit eines Antidepressivums im Vergleich zu Placebo deutlich. Bei den schwersten Krankheitsformen profitieren bis zu 30 % der behandelten Patienten über die Placebo-Rate hinaus vom Antidepressivum.

Ein Antidepressivum bessert die Symptome einer Depression nicht schneller als ein Placebo. Antidepressiva stoßen jedoch den Heilungsprozess bei wesentlich mehr Patienten an als Placebo (zusätzliche 10 bis 30 % bei mittelschweren bis schweren Depressionen). Bei adäquater Dosierung setzt die Wirkung der Antidepressiva rasch ein: bei 70 % aller Patienten innerhalb der ersten beiden Therapiewochen. Beobachtet man in diesem Zeitraum keinerlei Zeichen einer Besserung, so sinkt die Wahrscheinlichkeit eines therapeutischen Ansprechens auf unter 15 %. Nach drei Wochen ohne Besserung liegt diese Wahrscheinlichkeit bereits unter 10 %.

Maßnahmen bei Nichtansprechen (Non-Response)

Zunächst erfolgen eine Serumspiegelbestimmung und therapeutisches Drug-Monitoring.

Unterschiede in der Metabolisierung/Enzymaktivität können dafür verantwortlich sein, dass trotz bestimmungsgemäßer Einnahme keine therapeutisch wirksamen Serumkonzentrationen (Plasmaspiegel) erreicht werden.

Spricht ein Patient nach 3 bis 4 Wochen nicht auf eine Monotherapie an, sollten zunächst Ursachen für diesen Verlauf evaluiert werden. Zu diesen Ursachen gehören gegebenenfalls die mangelnde Mitarbeit des Patienten, eine nicht angemessene Dosis und ein zu niedriger Serumspiegel.

Dosiserhöhung

Empfehlung/Statement Empfehlungsgrad 3–24

Bei zahlreichen Antidepressiva, zum Beispiel TZA, Venlafaxin, Tranylcypromin kann eine sinnvolle Maßnahme bei Non-Response im Aufdosieren der Substanz im Einklang mit den Anwendungsempfehlungen des Herstellers bestehen. Dies gilt nicht für SSRI.

Andere Strategien^{11, 12}

Falls das Aufdosieren der Substanz allein nicht ausreichen sollte, ist eine der folgenden Strategien zu erwägen:

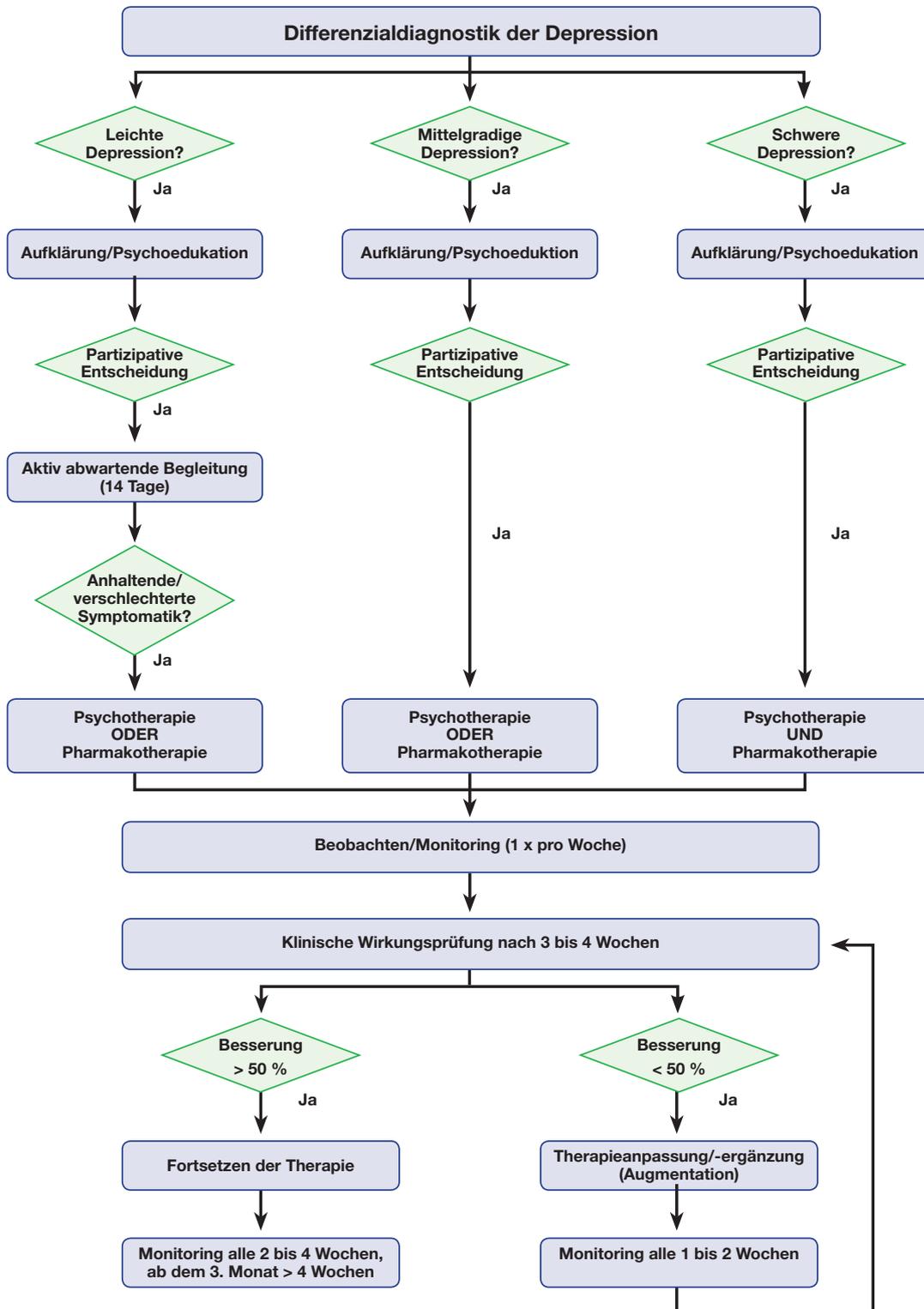
- Augmentation, d. h. die Wirkung eines gegebenen Antidepressivums durch die Gabe eines Wirkstoffs, der kein Antidepressivum ist, zu verstärken.
- Switching, d. h. von einem Antidepressivum auf ein anderes Antidepressivum wechseln.

- Kombination, d. h. , zu einer bestehenden, aber nicht ausreichenden Medikation mit einem Antidepressivum wird zusätzlich ein weiteres Antidepressivum gegeben.
- Kombination mit einer Psychotherapie bzw. Wechsel zur Psychotherapie.

Nach Non-Response erfolgt meist Wechsel des Antidepressivums

Der Wechsel des Antidepressivums nach Non-Response auf eine Antidepressivatherapie wird am häufigsten durchgeführt, obwohl die Wirksamkeit der Switch-Strategie durch Studien nicht gut belegt ist. Überwiegend wird empfohlen, beim Wechsel des Antidepressivums auch die Substanzklasse zu wechseln. Beim Wechsel auf ein anderes Antidepressivum (egal, ob aus derselben oder einer anderen Wirkstoffgruppe) sollte immer zunächst eine andere Einzelsubstanz verordnet werden.

Strategien in der Therapie depressiver Störungen



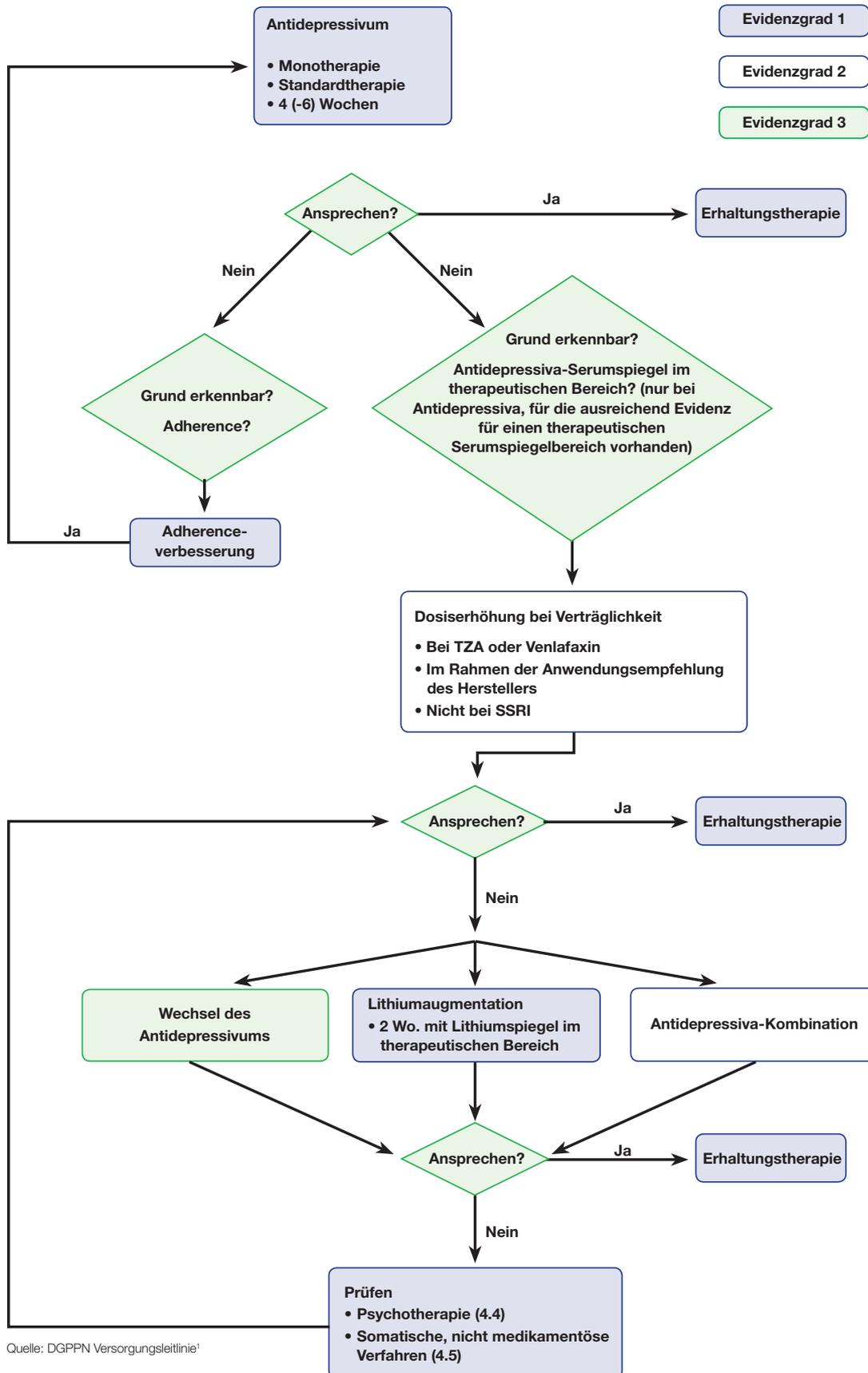
Quelle: S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression; Kurzfassung; Dezember 2009 Vers. 1.1.

Ein Problem der medikamentösen Therapie ist nach wie vor, das für den Patienten am besten passende Antidepressivum zu finden.

Die Behandlungsrichtlinien empfehlen, dass eine Erstbehandlung ausreichend lang sein sollte, um festzustellen, wie gut sie dem Patienten nützt. Durchschnittlich dauert es 4 Wochen, bis der Behandelte auf eine Therapie anspricht, und 6 Wochen, um mit einer SSRI-Therapie eine Remission zu erreichen. Allerdings kann eine vollständige Wiederherstellung auch 12 Wochen oder länger dauern. Weil die meisten Patienten mit dem ersten verschriebenen Antidepressivum nicht beschwerdefrei werden, beginnt für sie nicht selten eine Zeit des Ausprobierens von verschiedenen Medikationen. Es ist daher nicht erstaunlich, dass dieser „Versuch-und-Irrtum-Ansatz“ die Patienten-Compliance erheblich herabsetzt. Ein Viertel derer, die unter der ersten Behandlung keine Besserung erfahren, bricht die Einnahme des Antidepressivums in den ersten zwei Wochen ab und bis zu 42 % beenden sie innerhalb der ersten 30 Tage.

Im Allgemeinen spricht man von Therapieresistenz auf Antidepressiva erst dann, wenn zwei oder mehr aufeinanderfolgende Behandlungsversuche mit unterschiedlich wirkenden Substanzen in adäquater Dosierung und Dauer sowie gewährleistete Compliance keine oder nur eine ungenügende Besserung bewirken.

Algorithmus zur Behandlung der therapieresistenten Depression



Welches Antidepressivum ist das „richtige“?

Alle Antidepressiva gelten als vergleichbar gut wirksam. Bei der medikamentösen Behandlung der Depression kommt es darauf an, aus den vielfältigen Möglichkeiten den einen Wirkstoff zu finden, den der jeweilige Patient ohne Nebenwirkungen einnehmen kann und mit dem er vor allem auch eine Verbesserung spürt.

Erschwert wird die Suche dadurch, dass der individuelle Stoffwechsel bei der Wahl der Medikation normalerweise nicht berücksichtigt wird. Dieser ist jedoch entscheidend für die Verweildauer des Wirkstoffs im Körper. Wenn keine Wirkung spürbar ist oder starke Nebenwirkungen auftreten, ist der Wirkstoff entweder gänzlich ungeeignet oder der Patient braucht eine andere Dosierung.

Mit bloßem Ausprobieren vergeht oft viel Zeit, bis das richtige Antidepressivum in der richtigen Dosis gefunden ist. Verlorene Zeit, in der die eingenommenen Medikamente nicht als Hilfe, sondern als zusätzliche Belastung empfunden werden.

Als Entscheidungshilfe für die Therapie gibt es nun einen aussagekräftigen Gentest.

Gentest ermöglicht individualisierte Therapie

Der Gentest ist ein diagnostisches Testsystem zur Ermittlung des am besten zum Patienten passenden Antidepressivums, der optimalen Dosierung des Antidepressivums und möglicher Ausweichmedikationen, wenn das 1.-Wahl-Antidepressivum nicht einsetzbar ist. Dies kann der Fall sein bei Begleitmedikationen, Unverträglichkeit des Präparats oder wenn der Patient es nicht wünscht. Durch eine Genotypisierung im Vorfeld einer Antidepressiva-Therapie ist es möglich, dem Patienten hinsichtlich der Art des Antidepressivums und dessen Dosierung eine individuelle Therapieempfehlung zu geben.





Informationen über den Gentest

Diagnoseprinzip des Gentests

Der Test untersucht zwei für den Abbau von Antidepressiva wichtige Gene (CYP2D6- und CYP2C19-Gene). Der Genotyp gibt Auskunft über die Aktivität der CYP-Enzyme.

Das Stoffwechselprofil häufig eingesetzter Antidepressiva, abgestimmt auf die ermittelte individuelle Genausstattung, bildet die Grundlage für die Therapieempfehlung.

Bestandteile des Gentests

Der Test kann **nicht** zu Hause durchgeführt werden. Zur Testauswertung muss eine Blutprobe in das humatrix Labor geschickt werden. Aus diesem Grund besteht der Test aus einem Probenversand-Karton.

Durchführung des Gentests

Der Test wird in der Apotheke verkauft, ist jedoch zur Durchführung in der ärztlichen Praxis bestimmt. Die Patientin/der Patient erfährt von ihrem /seinem Apotheker (oder Arzt) von dem Test, erwirbt diesen in der Apotheke und geht damit zum Arzt. Dieser entnimmt – nach erfolgter genetischer Beratung – eine Blutprobe (1 ml gerinnungsgehemmtes Blut aus der Vene) und sendet sie an das humatrix Labor. humatrix isoliert aus der Blutprobe die DNA und analysiert diese in verschiedenen Genen (CYP2D6- und CYP2C19-Gen). Das Analyseergebnis zeigt, zu welchem Metabolisierungstyp der Patient gehört. Das Wissen um das Antidepressiva-Profil und den Genotyp des Getesteten ermöglicht dem Arzt eine individualisierte Arzneistoffauswahl und -dosierung. Im Rahmen einer bestehenden Therapie kann er ggf. Ausweichmedikationen empfehlen und Dosisanpassungen vornehmen.

Für wen eignet sich der Gen-Test (Zielgruppe des Gentests)?

Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit einem der oben genannten Antidepressiva erhalten oder erhalten sollen.



In welcher Situation ist dieser Gentest angebracht?

Der Test kann jederzeit vor, aber auch während einer Therapie durchgeführt werden. Die Einnahme eines Antidepressivums hat keinen Einfluss auf das Ergebnis der Genanalyse.

Was passiert nach dem Gentest?

Die Therapie wird individuell optimal eingestellt. Eine bestehende Therapie wird eventuell angepasst.



Nutzen des DNA-Tests **STADA Diagnostik Antidepressiva**

Die Ermittlung des Metabolisierungstyps des Patienten und die Bestimmung des individuellen Wirkprofils ermöglichen:

- 
Optimierung der Wirkstoffauswahl zur effektiven Behandlung einer Depression
- 
Optimierung der Dosierung für maximale Wirkung und Vermeidung von Nebenwirkungen
- 
individuelle Therapieanpassung und Therapiesicherheit
- 
Steigerung der Compliance

Möglich wird dies, weil der Test Aussagen über die Aktivität von wichtigen Enzymen für den Arzneistoff-Metabolismus liefert.

Zudem enthält das Testergebnis eine konkrete Empfehlung, welches Antidepressivum in welcher Dosis optimal wirken kann und das geringste Nebenwirkungsprofil aufweist.

- 
Abstimmung der Antidepressiva-Therapie auf den individuellen DNA-Code

**STADA
Diagnostik** 
Antidepressiva **DNA**

PZN 10110497 395,49 € AVP

Laboranalyse und Kosten für Proben- und Ergebnisversand sind enthalten.
Individuelle Arztleistungen werden je nach Aufwand separat abgerechnet.



Sonstige Informationen

Leitlinien zur Behandlung von Depressionen

- **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2006)**
Empfehlungen zur Therapie der Depression. Arzneiverordnung in der Praxis 33
- **Härter M. Bermejo I. Schneider F. et al. (2003)** Versorgungsleitlinien zur Diagnostik und Therapie depressiver Störungen in der hausärztlichen Praxis. Z ärztl Fortbild Quallsich 97: 16 bis 35
- **de Jong-Meyer R. Hautzinger M. Kühner C. et al. (2007)** Evidenzbasierte Leitlinien zur Psychotherapie Affektiver Störungen. Hogrefe, Göttingen

Weblinks

- **Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde**
www.dgppn.de
- **Statistisches Bundesamt**
www.destatis.de
- **Das Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes**
www.gbe-bund.de/



Quellenverzeichnis

1. DGPPN, BÄK, KBV et al. (2009) Unipolare Depression – Langfassung. Version 1.1. S3-Leitlinie/nationale Versorgungs-Leitlinie www.versorgungsleitlinien.de/themen/depression/index_html (Stand: 25.03.2010). Sowie die Kurzfassung Version 1.3 (Stand: Januar 2012).
 2. Drago, De Ronchi and Serreti. Pharmacogenetics of antidepressant response: an update. *Hum. Genomics*, 2009; 3 (3); 257–274. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3500192/>
 3. Samer, Lorenzini, Rollason, Daali and Desmeules. Applications of CYP450 testing in the clinical setting. *Mol. Diagn. Ther.* 2013 Jun 17(3): 165–184.
 4. <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/?id=40909>
 5. J.K. Hicks et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Tricyclic Antidepressants *Clin Pharmacol Ther.* 2013; 93(5); 384–385*
- *Die Streuung in den Prozentangaben ergibt sich unter anderem aus der Verteilung in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen. Das illustriert der CYP2D6-Ultrarapid-Metabolizer besonders deutlich: In südlichen Ländern ist er häufiger als im Norden (Spanien, Sizilien 7 bis 10 % vs. Schweden 1 bis 2 %); die Prävalenz in Saudi-Arabien ist 20 %, Äthiopien 29 %.
6. deLeon, Susce, Murray-Carmichel. The AmpliChip CYP450 genotyping test: Integrating a new clinical tool. *Mol. Diagn. Ther.* 2006; 10(3): 135–151.
 7. <https://depression.faktencheck-gesundheit.de/detailansicht/artikel/schwere-depressionen-grosse-versorgungsdefizite-in-deutschland/>
 8. Allianz-Report Depression. Allianz Deutschland AG 2011 (urheberrechtlich geschützter Report).
 9. Barmer GEK Arzneimittelreport 2012; Quelle: <http://presse.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Presseportal/Subportal/Presseinformationen> : /Presseportal der Barmer GEK/Aus den Ländern/Hessen/Archiv Pressemitteilungen/Archiv 2010/01.10.2010 – Depressionen nicht unterschätzen
 10. deutsche-depressionshilfe.de/ 2. Dt. Patientenkongress 2013 in Leipzig
 11. http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/depression/pdf/s3_nvl_depression_kurz.pdf und <https://depression.faktencheck-gesundheit.de/tipps-fuer-betroffene/therapiekompass>
 12. Leitner, Bailer, Letmaier, Stastny, Aschauer, Kasper. Behandlungsmöglichkeiten der therapie-resistenten Depression. *J. Neurol. Neurochir. Psychiatr.* 1/2004, 28–39

Service



Patientenbroschüre STADA Diagnostik Antidepressiva



Patientenflyer Antidepressiva DNA

Artikelnr. 9703949 (1 = 20)