

Elektrokonvulsionstherapie, repetitive transkranielle Magnetstimulation und Esketamin

Behandlungsoptionen bei schwer behandelbarer Depression und Therapieresistenz

Maxim Zavorotnyy^{a,b}, Annette Brühl^c, Wolfram Kawohl^{d,e}, Erich Seifritz^d

^a Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychiatrische Dienste Aargau AG, Lehrspital der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich, Windisch;

^b Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Philipps-Universität Marburg, Marburg (Deutschland); ^c Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel, Universität Basel, Basel; ^d Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, Zürich; ^e Clenia Schlössli AG, Lehrspital der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich, Oetwil am See

Summary

Electroconvulsive therapy, repeated transcranial magnetic stimulation and esketamine for difficult-to-treat depression and treatment resistance

Difficult-to-treat depression (DTD) or treatment-resistant depression (TRD) represent a complex clinical challenge with high socio-economic relevance. Adequate treatment and care require a multidimensional approach and a broad range of therapeutic options. Reflecting recent research, we summarise the evidence that electroconvulsive therapy and novel methods such as repeated transcranial magnetic stimulation and ketamine/s-ketamine are effective and safe in DTD and TRD. However, costs for these treatments are currently not fully covered by the Swiss medical insurance system, which prevents many patients from receiving efficacious therapies. Considering the enormous personal and economic burdens of disease to individuals and to society, this should be revised.

Einleitung

Depression ist eine schwere psychische Erkrankung, an welcher in der Schweiz über 600 000 Personen pro Jahr leiden (7,8% der Männer und 9,5% der Frauen; Stand 2017) [1]. Unter anderem durch ein höheres Risiko chronischer komorbider Erkrankungen, schlechtere Prognosen nach operativen Eingriffen [2–5] und Suizidalität verkürzen depressive Erkrankungen die durchschnittliche Lebenserwartung um fünf bis zehn Jahre [6]. Darüber hinaus verschlechtert eine komorbide Depression den Verlauf bei somatischen Erkrankungen wie beispielsweise kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse [7, 8]. Eine optimale Therapie verbessert den klinischen Verlauf und senkt somit sowohl die Behandlungskosten der Depression [10–12] als auch die der somatischen Begleiterkrankungen [13]. Daher ist eine wirksame Depressionsbehandlung sowohl für die Betroffenen aber auch für die Allgemeinheit notwendig.

Neben verbesserter Aufklärung der Bevölkerung und differenzierter Diagnostik ist eine konsequente Um-

setzung der aktuellen Leitlinien und Behandlungsempfehlungen wichtig, um eine optimale Versorgung depressiver Störungen zu erreichen [14]. Gemäss der Schweizer Behandlungsempfehlungen wird als Standardtherapie die Kombination aus konventioneller antidepressiver Medikation und Psychotherapie vorgeschlagen. Bei unzureichendem Ansprechen auf eine Standardtherapie stehen pharmakologische Optimierungen sowie weitere Behandlungsverfahren wie Elektrokonvulsionstherapie (EKT), repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) und Behandlung mit glutamatergen Substanzen wie Ketamin und Esketamin zur Auswahl. Obwohl interventionelle Verfahren aufgrund ihrer Wirksamkeit und Sicherheit in Fachkreisen und bei den Betroffenen immer mehr an Relevanz gewinnen, werden diese vergleichsweise selten beansprucht. Mit der aktuellen Übersicht möchten wir zu einem höheren Bekanntheitsgrad interventioneller Methoden beitragen und die Herausforderungen bei ihrer Implementierung in der Schweiz diskutieren.

«Therapieresistente Depression» – Definition, Epidemiologie, Leitlinien

Wenn Patient:innen auf «zwei Behandlungsversuche mit verschiedenen Antidepressiva in ausreichender Dosis und Dauer» nicht ansprechen, wird von sogenannter «therapieresistenter Depression» (TRD) ausgegangen [15–17]. International erfüllen etwa 15–30% der



Maxim Zavorotnyy

Abkürzungen

ADM – antidepressive Medikation; DLPFC – dorsolateraler präfrontaler Kortex; DTD – difficult-to-treat depression, schwer behandelbare Depression; EKT – Elektrokonvulsionstherapie; GABA – Gammaaminobuttersäure; NMDA – N-Methyl-D-Aspartat; rTMS – repetitive transkranielle Magnetstimulation; TRD – treatment-resistant depression, therapieresistente Depression.

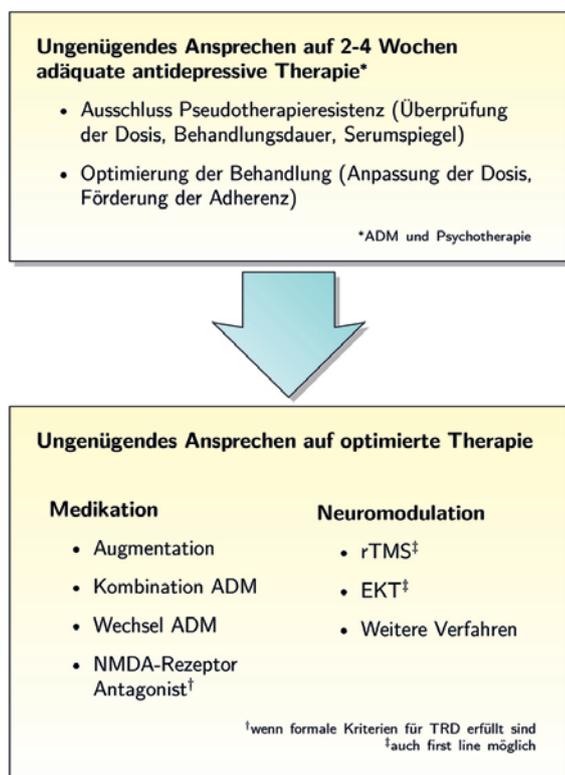


Abbildung 1: Vorgehen bei therapieresistenter Depression, abgeleitet von aktuellen Behandlungsempfehlungen und Leitlinien.

Patient:innen mit Depressionen dieses Kriterium [18]. Der Begriff «behandlungsresistent» steht momentan in der Kritik, da hiermit eine kategoriale beziehungsweise absolute Einheit («Resistenz») impliziert wird. Zudem ist die Therapieresistenz im Detail nicht einheitlich definiert und psychotherapeutische und interventionelle Behandlungsmethoden sind nicht berücksichtigt [19–25]. In den letzten Jahren wird daher zunehmend der Begriff «schwer behandelbare Depression», beziehungsweise «difficult-to-treat depression» (DTD) verwendet [26, 27]. Diese wird definiert als Depression, die trotz üblicher Therapieanstrengungen keine volle Remission erreicht und eine fortgesetzte signifikante Krankheitslast verursacht («depression that continues to cause significant burden despite usual treatment efforts») [27]. Der Begriff DTD impliziert, im Gegensatz zur TRD, einen Prozess und nicht einen Endzustand. Dieser Paradigmenwechsel ist relevant für die Therapieplanung. Eine optimale Behandlung dieser Patientengruppe ist besonders wichtig. Im Vergleich zu depressiven Störungen, welche auf Standardtherapie ansprechen, sind die direkten und indirekten Gesundheitskosten bei DTD nochmals deutlich höher und die Lebensqualität der Betroffenen ist erheblich eingeschränkt [28]. Auch ist das Risiko für Suizidversuche

mindestens doppelt so hoch (30%) [29]. Chronifizierte depressive Erkrankungen sind zudem ein relevanter Risikofaktor für demenzielle Entwicklungen [30].

Die Behandlungen dieser Patientengruppe sind oft herausfordernd. Gemäss internationaler und Schweizer Behandlungsempfehlungen sollten die Therapieziele (Symptomkontrolle, Rückfallprävention, psychosoziales Funktionsniveau) zusammen mit den Patient:innen evaluiert und festgelegt und die Therapieansätze daraufhin ausgerichtet werden. Dazu gehören eine Optimierung der antidepressiven Pharmakotherapie sowie die zusätzliche Anwendung pharmakologischer, interventioneller und psychotherapeutischer Therapiemassnahmen [16, 17, 27]. Zudem sollten gemäss internationalem Konsens die drei Dimensionen

1. Patient:in;
2. Erkrankung inkl. Komorbiditäten und Differenzialdiagnosen;
3. Behandlungsanamnese

berücksichtigt werden [27]. Gemäss der Schweizer Behandlungsempfehlungen [15] besteht die *pharmakologische* weiterführende Behandlung bei ungenügender oder fehlender klinischer Wirksamkeit von Standardtherapien beziehungsweise bei formellem Vorliegen einer Therapieresistenz

- a) in einer Augmentation der bestehenden Antidepressiva-Therapie mit Antipsychotika der zweiten Generation oder Lithium,
- b) in der Kombination des bestehenden mit einem zusätzlichen Antidepressivum oder
- c) in einem Wechsel des Antidepressivums.

Wichtig ist, dass eine sogenannte Pseudotherapieresistenz – damit ist die Folge einer inadäquaten Behandlung gemeint – ausgeschlossen wird. Hierzu sind Überprüfung der Dosis, Behandlungsdauer und Serumspiegel sowie die Klärung der Compliance der Patient:innen nötig. Basierend auf neuerer Evidenz sollten mit den Patient:innen neben der Möglichkeit der Elektrokonvulsionstherapie (EKT) auch die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) sowie die weiterführende medikamentöse Augmentations-therapie zum Beispiel mit einem NMDA-Rezeptorantagonisten wie Esketamin intranasal oder Off-label mit Ketamin-Razemat oder -Enantiomer intravenös besprochen werden [31, 32]. Adjuvant können auch weitere Therapien (wie Lichttherapie, chronotherapeutische Massnahmen und Schlafregulation, sowie körperliche Aktivität) angeboten werden. Zur Vollständigkeit ist zu erwähnen, dass weitere (auch invasive) Stimulationsverfahren wie zum Beispiel Vagus-Nerv-Stimulation und tiefe Hirnstimulation sowie andere neuromodulatorische Techniken wie Gleichstromstimulation (DCS, direct current stimulation) ebenfalls als mögliche The-

rapieoptionen bei TRD/DTD wissenschaftlich evaluiert werden. Diese könnten zwar in der Zukunft ebenfalls an Bedeutung gewinnen, sind aber nicht Gegenstand der aktuellen Übersicht.

Abbildung 1 fasst das Vorgehen bei therapieresistenter Depression zusammen. Im Folgenden wird auf die derzeit am häufigsten klinisch eingesetzten interventionellen Methoden (EKT, rTMS und Ketamin/Esketamin) näher eingegangen.

Elektrokonvulsionstherapie

Die EKT ist eine der ältesten psychiatrischen Therapieformen, die aufgrund ihrer hervorragenden Wirksamkeit immer noch von grosser Bedeutung in der Behandlung schwerer psychischer Erkrankungen ist. Die heilsame Wirkung eines epileptischen Anfalls war bereits im Mittelalter bekannt. Seit dem ersten Einsatz elektrischer Stimulation zur Anfallsprovokation durch Cerletti und Bini (1938) wurde die EKT kontinuierlich modifiziert und optimiert [33]. Zu den Meilensteinen dieser Entwicklung zählen Kurznarkosen und Muskelrelaxierung, das elektroenzephalografische (EEG) Monitoring, verschiedene, unter anderem unilaterale, Elektrodenpositionierungen, Präoxygenierung sowie Rechteck- und Kurzimpuls-Technik. Essenziell sind heutzutage eine präzise klinische Indikationsstellung und die umfassende Aufklärung der Patient:innen und ihrer Angehörigen. Die technische und medizinische Optimierung der Therapie führte zu einer deutlichen Reduktion von Nebenwirkungen, einer erheblichen Steigerung ihrer Sicherheit und dadurch zu einer besseren Akzeptanz auch in der Gesellschaft [34].

In der aktuellen Form ist das Risiko für lebensbedrohliche Komplikationen bei EKT vergleichbar mit demjenigen einer üblichen Kurznarkose [34, 35]. An uner-

wünschten Wirkungen sind neben medikamentös gut kontrollierbaren Kopfschmerzen, Myalgien und Übelkeit (akut innert 48 Stunden nach einer Behandlung) vergleichsweise häufige kognitive Einschränkungen, insbesondere Lern- und Kurzzeitgedächtnisstörungen, zu nennen (bis zu 40%) [36]. Diese sind vorübergehend und bilden sich in der Regel innert weniger Wochen nach der Beendigung der EKT-Serie zurück [37]. Im Längsschnitt kommt es sogar zur Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit, bedingt durch den Rückgang der depressionsbedingten kognitiven Defizite. Spannend sind in diesem Kontext die Ergebnisse einer dänischen Kohortenstudie, die zeigt, dass EKT zu keiner Steigerung des Demenz-Risikos im Alter führt. Im Gegenteil wird dieses Risiko bei älteren Patient:innen (>69-jährige) sogar leicht gesenkt [38].

Klinische Effekte der EKT sind vielfältig: sie wirkt antidepressiv, aber auch antimanisch, antipsychotisch und antikatatton (zu Indikationen und Kontraindikationen der EKT bei der Behandlung von depressiven Störungen siehe Tab. 1 und 2). Bei schweren, psychotischen oder stuporösen Depressionen sind Response- und Remissionsraten von über 80% bekannt, bei schwer behandelbaren und chronifizierten Depressionen ist die Remissionsrate mit 60% etwas geringer [39, 40]. Wichtig ist, dass eine lange Dauer der Depression die Wahrscheinlichkeit des Therapieerfolgs reduziert. Aus diesem Grund raten internationale Behandlungsempfehlungen davon ab, EKT erst als Ultima Ratio einzusetzen. Im Gegenteil, es wird empfohlen, Betroffene eher frühzeitig über diese Behandlungsoption zu informieren [31]. In der letzten Version der deutschen S3-Leitlinie zur Behandlung der unipolaren Depression (Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychosomatik und Nervenheilkunde; DGPPN) hat EKT den höchsten Empfehlungsgrad A bei schweren und therapieresistenten depressiven

Tabelle 1: Indikationen der weiterführenden Behandlungsmethoden der Depression.

EKT	rTMS	(Es)Ketamin
<p>1. Notfallindikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Akute Suizidalität oder andere vital bedrohliche Zustände (z.B. Nahrungsverweigerung) bei schweren affektiven Erkrankungen b. Schwere affektive Syndrome in Schwangerschaft und Postpartalzeit <p>2. Weitere Indikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Schwere wahnhafte Depression, depressiver Stupor b. Therapieresistente Depression c. Gutes Ansprechen auf EKT in der Anamnese d. Kontraindikationen für andere Behandlungen (höheres Risiko, Nebenwirkungen) e. Expliziter Wunsch des/der Patient:in 	<p>Eine hochfrequente repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) kann bei Patient:innen eingesetzt werden, die primär nicht auf eine antidepressive Pharmakotherapie angesprochen haben.</p>	<p>Patient:innen mit therapieresistenten/schwer behandelbaren Depressionen, gegenwärtig mittelgradiger oder schwerer Episode und fehlendem Ansprechen, in Kombination mit einem oralen Antidepressivum.</p>

Episoden [41]; gemäss Schweizer Behandlungsempfehlung soll die EKT zu jedem Zeitpunkt erwogen werden [15].

Inzwischen existieren zahlreiche wissenschaftliche Daten, die einen Einblick in die komplexen neurobiologischen Wirkmechanismen der EKT ermöglichen. Diese umfassen korrigierende Einflüsse auf Monoamine und Endorphine, GABA und Glutamat sowie auf Neuropeptide. Darüber hinaus hat sie Einfluss auf neuroendokrinologische Prozesse (vor allem die Stresshormon-Achse) sowie auf die Neuroplastizität [42]. Neben präklinischen Daten zeigten mehrere neuere Bildgebungsstudien signifikante neuroproliferative Effekte auf die Strukturen des limbischen Systems und auch des Frontalkortex [43–45]. Mit diesen Studien konnte zudem widerlegt werden, dass die EKT einen schädlichen Effekt auf Hirngewebe hat. Im Gegenteil, es wurde gezeigt, dass Hirnregionen, die im Rahmen anhaltender depressiver Episoden an Volumen verlieren, durch die EKT wieder regenerieren. Bemerkenswert ist auch eine normalisierende Wirkung der EKT auf die funktionelle Konnektivität von in der Emotionsregulation beteiligten Hirnstrukturen [46–48]. Vereinfacht kann postuliert werden, dass die EKT durch wiederholte elektrisch induzierte epileptische Anfälle zu einer umfassenden Reorganisation der emotionsregulierenden Regelkreise führt. Es gibt Hinweise, dass es sich hierbei um eine Art Trainingseffekt handeln könnte.

Daher sollte eine erfolgreiche EKT nicht abrupt beendet, sondern in Form einer Erhaltungstherapie nach der initialen Serie, die meist zwölf Einzelbehandlungen innerhalb von vier bis sechs Wochen umfasst, fortgesetzt werden [49].

Zur EKT kann festgehalten werden, dass es sich hierbei um eine sehr wirksame und sehr sichere Therapieform handelt. Dies gilt auch für ältere Patient:innen, weswegen sie von der Schweizerischen Gesellschaft für Alterspsychiatrie und Psychotherapie empfohlen wird [50]. Die Anwender:innen der EKT können einerseits auf jahrzehntelange Erfahrung und andererseits auf eine breite wissenschaftliche Basis betreffend ihrer hervorragenden Wirksamkeit, Sicherheit und neurobiologischen Grundlagen zurückgreifen. Fachgesellschaften weltweit empfehlen den Einsatz der EKT insbesondere bei schwer kranken beziehungsweise schwer behandelbaren Patient:innen mit Depression.

Leider ist die tarifliche Abbildung und Entschädigung der EKT in der Schweiz nicht adäquat und kostendeckend geregelt. Mit Einführung von Zusatzentgelten im TARPSY konnte immerhin für die stationär durchgeführte EKT ein gewisser Fortschritt erzielt werden. Für den ambulanten Bereich müssen hingegen die TARMED- (und Tardoc-) Tarifpositionen erst definiert und dann auch entsprechend verhandelt werden.

Tabelle 2: Kontraindikationen der weiterführenden Behandlungsmethoden.

EKT	rTMS	(Es)Ketamin
<p>Absolute Kontraindikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> – Akuter Myokardinfarkt (<3 Monate) – Akuter zerebraler Insult (<1 Monat) – Rupturgefährdetes Aortenaneurysma – <14 Tage nach Coiling/Clipping eines zerebralen Aneurysmas – Schwere kardiopulmonale Funktionseinschränkung (keine Narkosefähigkeit) – Schwere arterieller Hypertonus (nicht einstellbar) <p>Relative Kontraindikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> – Koronare Herzerkrankung ohne schwere Funktionseinschränkung (entfällt ggf. nach kardiologischer Einschätzung) – Zerebrales Aneurysma/Gefässmissbildung (entfällt ggf. nach neuroradiologischer/neurochirurgischer Beurteilung) – Erhöhter Hirndruck, Hirnödem (entfällt nach entsprechender Behandlung) – Intrazerebrale Raumforderung mit deutlichem Ödem (entfällt nach entsprechender Behandlung) 	<p>Absolute Kontraindikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> – Ferromagnetische oder magnetisch empfindliche Metallgegenstände im Kopf- oder Halsbereich in unmittelbarer Nähe der Magnetfelder der TMS-Spule, z.B. Metallplatten, Clips, Elektroden, Chips, Pumpen, Stimulatoren, Cochlea-Implantate <p>Besondere Fälle</p> <ul style="list-style-type: none"> – Tiefenhirnstimulatoren (DBS) gilt derzeit als Kontraindikation (entfällt ggf. zukünftig, wenn entsprechende Sicherheitsberichte publiziert werden) – Tätowierungen und dauerhafte Piercings auf dem Kopf in unmittelbarer Nähe der rTMS-Spule (entfällt ggf. bei sicherem Nachweis, dass die verwendeten Farben/Materialien nicht ferromagnetisch sind) – Mögliche Metallsplitter im Kopf- und Nackenbereich (z.B. berufliches Risiko; entfällt ggf. nach radiologischem Ausschluss) <p>Begrenzte Sicherheitsdaten</p> <ul style="list-style-type: none"> – Vagusnervstimulatoren und Herzschrittmacher, deren Komponenten sich im Halsbereich und in der vorderen Brustwand befinden. Ggf. Konsultationen mit anderen Spezialisten erforderlich. 	<p>Absolute Kontraindikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> – Erkrankungen, bei denen ein Anstieg des Blutdrucks oder des intrakraniellen Drucks ein schwerwiegendes Risiko bedeutet, v.a. bekannte aneurysmatische Gefässerkrankung (intrakranielle, aortale, periphere arterielle Gefässe) – Bekannte Anamnese intrazerebraler Blutung – Akutes kardiovaskuläres Ereignis, v.a. Myokardinfarkt (<6 Wochen) – Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber (Es)Ketamin <p>Relative Kontraindikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> – Bestehende bzw. unzureichend behandelte arterielle Hypertonie – Akut Blutdruck >140 mm Hg systolisch (>150 mm Hg bei >65 Jahren) oder >90 mm Hg diastolisch – Instabile Arrhythmien (mit hämodynamischer Insuffizienz (inkl. COPD; Schlafapnoe mit krankhaftem Übergewicht, d.h. BMI ≥35); nicht kontrollierte Arrhythmien (mit hämodynamischer Instabilität), anamnestisch bekannter Myokardinfarkt (sollte vor Anwendung klinisch stabil und frei von kardialen Symptomen sein), hämodynamisch signifikante Herzklappenfehler, Herzinsuffizienz (NYHA III–IV)

Repetitive transkranielle Magnetstimulation

Die Entwicklung der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) begann Anfang des 19. Jahrhunderts mit Versuchen zur Erforschung der Neurophysiologie mit Hilfe von elektrischen und magnetischen Stimulationen. Mitte der 1980er Jahre gelang es der Arbeitsgruppe um A. Barker, ein Gerät zur kontaktlosen magnetischen Stimulation des Kortex zu entwickeln. In den Folgejahren wurde die Technik verbessert

Bei der EKT handelt es sich um eine sehr wirksame und sehr sichere Therapieform. Dies gilt auch für ältere Patient:innen, weswegen sie von der Schweizerischen Gesellschaft für Alterspsychiatrie und Psychotherapie empfohlen wird.

und breit in der Forschung sowie zur neurologischen Diagnostik eingesetzt. Mitte der 1990er Jahre wurde mit den ersten klinischen Studien zur antidepressiven Wirksamkeit der rTMS begonnen [51]. Die ersten grossen klinischen Studien führten 2008 zur US-amerikanischen Zulassung der 10-Hz-rTMS des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) bei primärer Non-Response auf antidepressive Medikation [52]. Inzwischen wurde rTMS in diverse Leitlinien weltweit aufgenommen; darunter in der letzten Fassung der DGPPN S3-Leitlinie Unipolare Depression, aber auch in der schweizerischen Behandlungsempfehlung [16, 41]. Die rTMS basiert auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion und kann aufgrund eines relativ hohen Gradienten des hierdurch erzeugten elektromagnetischen Feldes nur in kalottennahen Hirnregionen angewendet werden. Durch eine wiederholte elektromagnetische Stimulation wird mit rTMS die neurale Aktivität der damit beeinflussten Hirnareale gesteigert (bei einer Frequenz >5 Hz) oder gehemmt (bei 1–5 Hz) [53]. Der Wirkmechanismus der rTMS ist derzeit noch nicht gänzlich verstanden, es gibt aber Hinweise, dass hierdurch neuroplastische Prozesse im Gehirn angeregt werden [54, 55]. Zur Depressionsbehandlung werden kortikal gelegene Teile des emotionalen Netzwerks stimuliert, vor allem der DLPFC. Derzeit liegt die beste Evidenz (Level A) für die aktivierende 10-Hz-rTMS des linken DLPFC vor [56]. Alternativ kann eine inhibierende Stimulation (1 Hz) des rechten DLPFC (Level B) eingesetzt werden [56, 57].

Zur Wirksamkeit der rTMS bei der Behandlung der Depression ergab eine aktuelle Metaanalyse von 29 klinischen Studien zur hochfrequenten rTMS statistisch signifikante gepoolte Odds Ratios für Ansprechen und Remission von 3,3. Die daraus errechneten Numbers

Needed to Treat betragen sechs für Ansprechen und acht für Remission [58]. Parallel ergab eine weitere Metaanalyse eine statistisch signifikante Überlegenheit der aktiven Stimulation im Vergleich zu inaktiver Schein-rTMS [59]. Hinsichtlich der Behandlung der TRD beziehungsweise DTD ist anzumerken, dass rTMS – ähnlich wie alle anderen antidepressiven Behandlungsformen – diesbezüglich weniger effektiv ist. Dennoch sprechen viele aktuelle Daten dafür, dass die rTMS auch in dieser Indikation erfolgreich eingesetzt werden kann [60, 61]. Da ihre Wirksamkeit gegenüber der EKT geringer zu sein scheint [62], wird momentan vom Einsatz der rTMS bei Patienten mit höherer Symptomausprägung, psychotischen Symptomen und Suizidalität abgeraten [57].

Generell gilt rTMS als sichere und gut verträgliche Therapiemethode [57]. Zu ihren häufigen Nebenwirkungen zählen Missempfindungen/Schmerzen lokal an der Stelle der Stimulation. Weniger häufig werden Kopfschmerzen nach der Behandlung beobachtet, die aber gut kontrollierbar sind. Beschrieben, aber sehr selten, sind epileptische Anfälle und Synkopen. Aus diesem Grund wird ein ausführliches Screening zum Ausschluss von vorbekannter Epilepsie und potenzieller Veranlagung für Anfälle vor Beginn der rTMS vorgeschrieben. Besonders gefährdet dafür sind dabei Patient:innen mit vorbekannten neurologischen Erkrankungen, vor allem Epilepsie und Status nach Hirnverletzungen und -operationen. Zudem darf rTMS nicht eingesetzt werden, falls sich am und im Kopf ferromagnetische Implantate befinden [57]. Für weitere Kontraindikationen siehe Tabelle 2. Prioritär könnte rTMS für die Patient:innen angeboten werden, die keine Medikation wünschen oder diese nicht vertragen. Oft wird rTMS auch als Ergänzung zur bereits bestehenden optimierten Standardtherapie angeboten.

Um einen klinisch relevanten Effekt zu erzielen, erfolgt die rTMS – ähnlich wie die EKT – in Form einer Behandlungsreihe, die sich über vier bis sechs Wochen erstreckt. Den Patient:innen, die von einer rTMS-Behandlung profitiert haben, kann auch eine Erhaltungs-rTMS angeboten werden, wobei hierzu derzeit noch keine ausreichende Evidenzbasis vorliegt [57]. Wichtig ist auch zu erwähnen, dass inzwischen neuere rTMS-Protokolle und Behandlungsspulen getestet werden (zum Beispiel die H-Spule, eine grossflächige aufwendig geformte Spule, die eine Stimulation von tiefer gelegenen Hirnstrukturen ermöglicht) [63]. Als eine wichtige Neuerung ist die sogenannte Theta-Burst-Stimulation (TBS) zu nennen, bei der eine relevante Verkürzung der Stimulationszeit bei vergleichbarer Wirksamkeit und hoher Sicherheit erreicht wird [64]. Denkbar ist, dass dadurch rTMS für mehr Patient:innen

zugänglich wird. Zudem ermöglicht die TBS-Technik Behandlungsprotokolle, bei denen mehrere Stimulationen an einem Behandlungstag erfolgen. Diese Herangehensweise zeigte sich bereits in den ersten Pilotstudien als eine vielversprechende Option [63].

Zusammengefasst ist die rTMS eine Behandlungsform mit grossem technischem Entwicklungspotential. Sie eignet sich eher für Patient:innen mit leichteren bis mittelgradigen depressiven Störungen ohne psychotische Symptome und akute Suizidalität. Limitierend für eine breitere Anwendung der rTMS ist aktuell, dass die Behandlungskosten durch die Krankenversicherungen nicht übernommen werden und dass die Methode noch nicht genügend bekannt und verfügbar ist. Sie ist jedoch einfach anwendbar – insbesondere ist keine Narkose nötig –, sicher und nebenwirkungarm und dadurch gut akzeptiert bei den Patient:innen. Die klinische Evidenz verfestigt sich mit den neuen Optimierungen weiter, so dass die Bedeutung der rTMS in der modernen antidepressiven Behandlung in Zukunft zunehmen wird. Essenziell wichtig wäre allerdings, dass die rTMS in naher Zukunft durch Swissmedic als Behandlungsmethode bei Depression anerkannt wird. Dies wäre eine wichtige Basis für die Etablierung der Methode in der Schweiz und würde die Tür für die Einführung des rTMS-Zusatzentgelts im neuen TARPSY beziehungsweise für Tarifpositionen im TARMED/Tardoc öffnen.

Ketamin und Esketamin

Ketamin ist in der Anästhesie seit 1970 zugelassen [65] und wirkt vor allem durch eine Blockade des NMDA-Glutamat-Rezeptors. Ein antidepressiver Effekt wurde erstmals im Jahr 2000 beschrieben, wobei die Dosierung subanästhetisch war (0,5 mg/kg Körpergewicht versus 3–5 mg/kg Körpergewicht bei Anästhesie) [66].

Zusammengefasst ist die rTMS eine Behandlungsform mit grossem technischem Entwicklungspotential. Sie eignet sich eher für Patient:innen mit leichteren bis mittelgradigen depressiven Störungen ohne psychotische Symptome und akute Suizidalität.

Auffallend war die rasche Wirkung innert weniger Stunden mit einem Wirkmaximum circa 24 Stunden nach intravenöser Gabe bei Patienten mit TRD oder DTD. Dieser Effekt wurde seither in vielen Studien bestätigt [67–71]. Die antidepressive Wirkung zeigt sich bei ungefähr 66% der Patient:innen und hält nach einmaliger Infusion für etwa eine Woche, nach mehrfachen Infusionen für vier Wochen oder auch länger

an [72, 73]. Intravenöses Ketamin ist für die Therapie der TRD oder DTD bisher nicht zugelassen und wird nur als individueller Heilversuch in spezialisierten Zentren angeboten.

In der Anästhesie wird seit 1997 auch das S-Enantiomer Esketamin eingesetzt mit rund doppelt so starker Wirksamkeit wie das racemische Ketamin und drei- bis vierfach höherer Affinität zum NMDA-Rezeptor wie das R-Enantiomer. Das Wirkspektrum ist vergleichbar, wobei nur etwa die Hälfte der Substanzmenge benötigt wird. Esketamin als Nasenspray zur Behandlung von TRD wurde im April 2020 durch Swissmedic in der

Ketamin ist in der Anästhesie seit 1970 zugelassen. Ein antidepressiver Effekt wurde erstmals im Jahr 2000 beschrieben, wobei die Dosierung subanästhetisch war.

Schweiz zugelassen. Die Zulassungsstudien wurden in einem kombinierten Design zur Evaluation der Esketamin-Wirkung als augmentative Therapie durchgeführt, das heisst die Patient:innen wurden nach zwei gescheiterten Therapieversuchen mit konventionellen Antidepressiva auf ein neues Antidepressivum eingestellt und erhielten zusätzlich doppel-blind und randomisiert Esketamin oder Placebo intranasal [74]. Das Nasenspray wurde zweimal pro Woche verabreicht für vier Wochen [75]. In der Hauptstudie zeigte sich in der Esketamin-Gruppe eine deutliche Reduktion der Depressionsschwere (Montgomery-Åsberg-Depressionskala [MADRS]: durchschnittlich 21 Punkte), wobei die ersten positiven Effekte bereits ab dem zweiten Tag der Behandlung messbar waren. Das Ansprechen auf die Therapie (>50% Verbesserung gegenüber dem initialen MADRS-Wert) wurde bei 70% der Teilnehmenden der Esketamin-Gruppe und bei 52% in der Placebo-Gruppe beobachtet. Remissionen (MADRS <12 Punkte) zeigten sich bei >50% der Teilnehmenden der Esketamin- und bei 31% in der Placebo-Gruppe [75].

Nebenwirkungen in der Esketamin-Gruppe betrafen vor allem vorübergehende lokale Effekte wie Geschmacks- und Geruchsstörungen sowie vorübergehende generalisierte Effekte wie Schwindel, Übelkeit und Dissoziation (jeweils bei ungefähr 25% der Patient:innen). Gegenüber der intravenösen Gabe waren Blutdruckanstiege nur bei 10% der Patient:innen zu beobachten. Fast alle Nebenwirkungen, insbesondere die dissoziativen Phänomene sowie die Blutdruckanstiege, traten innerhalb der ersten 40 Minuten nach der Applikation auf und waren in der Regel nach einer bis anderthalb Stunden wieder verschwunden, so dass die Patient:innen nach zwei Stunden entlassbereit waren. Bei Patient:innen über 65 Jahren war die Wirkung schwächer [75].

Die Wirksamkeit einer Erhaltungsbehandlung mit intranasalem Esketamin wurde in einer weiteren Studie an 297 Patient:innen mit TRD, die von einer initial vierwöchigen Behandlung profitierten, untersucht [76]. Während der Laufzeit dieser Studie (92 Wochen) kam es bei 27% der Teilnehmenden der Esketamin-Gruppe zu Rückfällen. Unter Placebo betrug der Anteil hingegen 50%, sodass unter Esketamin fast eine Halbierung des Rückfallrisikos in dieser schwer zu behandelnden Patientenpopulation erreicht werden konnte. Bemerkenswert ist, dass nach der Beendigung der Therapie keine Entzugssymptome beobachtet wurde [76].

Bei der Anwendung von Esketamin und Ketamin sollen die Kontraindikationen (Tab. 2) beachtet werden. Für die Zulassung von intranasalem Esketamin werden von Swissmedic [77], basierend auf den Erfahrungen der bisherigen klinischen Studien [32, 78–80], folgende Vorsichtsmassnahmen verlangt:

- Die Patient:innen sollen nüchtern (zwei Stunden Nahrungskarenz) zur Behandlung erscheinen.
- Nach der Anwendung in einer ärztlichen Praxis oder einem psychiatrischen Ambulatorium müssen die Patient:innen für zwei Stunden unter medizinischer Aufsicht bleiben, wobei der arterielle Blutdruck und die Vigilanz überwacht werden.

Während der bisherigen psychiatrischen Anwendung von Ketamin (intravenös und intranasal) oder Esketamin (intranasal) kam es nie zu lebensbedrohlichen Kreislaufreaktionen; solche sind auch aus der jahrzehntelangen anästhesiologischen Anwendung nicht bekannt, wobei dort wesentlich höhere Dosierungen verwendet werden.

Die vorliegende klinische und wissenschaftliche Evidenz legt nahe, dass künftige Aktualisierungen der Behandlungsempfehlungen und -leitlinien für Depressionen, insbesondere diejenigen für TRD und DTD, dem (zugelassenen) intranasalen Esketamin den Stellenwert einer Augmentationsbehandlung zusprechen [17, 32]. In der derzeitigen klinischen Praxis ist die Anwendung von Esketamin deutlich limitiert, dies aufgrund der Tatsache, dass Esketamin-Behandlung als

Leistung der obligatorischen Krankenversicherung häufig nicht entschädigt wird, was zu aufwendigen und nicht einheitlich geregelten Kostengutspracheverfahren führt. Aufgrund der hohen Medikationskosten ist die Anwendung von Esketamin auf Eigenfinanzierung durch Patient:innen kaum möglich. Seitens der Hersteller wurde zwar signalisiert, dass entsprechende Bemühungen für die Verbesserung der Versorgungssituation vorgenommen werden, jedoch steht der Entscheid im Moment noch aus und ist frühestens für Mitte 2022 zu erwarten. Es ist zu hoffen, dass die aktuell vorhandenen Therapiemöglichkeiten für Patient:innen mit TRD oder DTD in der Schweiz in naher Zukunft zur Verfügung stehen werden.

Fazit

Schwer behandelbare Formen der Depression sind häufig, mit grossem persönlichem Leid verbunden und auch von sozioökonomischer Relevanz. Eine adäquate Versorgung der Betroffenen bedarf einer mehrdimensionalen Vorgehensweise und eines breiten Portfolios an therapeutischen Möglichkeiten. Die bewährte EKT sowie neuere Methoden wie rTMS und Augmentation mit Esketamin sind unter Berücksichtigung der aktuellen Studiendaten sicher und effektiv; sie erweitern klar und notwendigerweise das aktuelle Spektrum der Therapien von TRD/DTD. Die breitere Anwendung dieser Therapiemethoden wird aber momentan durch eine unzureichende Deckung der Behandlungskosten durch die obligatorische Krankenversicherung in der Schweiz deutlich limitiert. Diese Situation sollte aus unserer Sicht durch Überwindung bürokratischer Hürden verbessert werden. Es ist zu hoffen, dass diese Schwierigkeiten nicht einer diskriminierenden Betrachtung psychischer Erkrankungen entspringen.

References

You find the complete bibliography in the online version of the article at <http://doi.org/10.4414/sanp.2022.10075>.

Dr. med. Maxim Zavorotnyy,
MHBA
Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Psychiatrische Dienste
Aargau AG
Königsfelderstrasse 1
CH-5210 Windisch
[maxim.zavorotnyy\[at\]pdag.ch](mailto:maxim.zavorotnyy[at]pdag.ch)