

Jahrgang 10 Nr. 11 14. Juni 1988

Infusionstherapie mit Antidepressiva (T. Häberli).....	41
Intravenöse Behandlung – Orale Behandlung – Therapieresistenz – Clomipramin – Maprotilin – Kombinationen – Praktische Durchführung – Infusionssetting	
<i>Kommentare</i> (A. Gerig, R. Osterwalder; F.J. Ramseier).....	44

Übersicht

Infusionstherapie mit Antidepressiva

T. Häberli

Manuskript durchgesehen von H.U. Fisch, A. Gerig,
R. Osterwalder, F.J. Ramseier und B. Woggon

Die Antidepressiva-Infusionstherapie reicht mit ihren Anfängen in die 1960er Jahre zurück. Die meisten Publikationen über diese Behandlung datieren jedoch aus den letzten zwei Jahrzehnten.

Ursprünglich wurde die parenterale Verabreichung von Antidepressiva ausschliesslich für therapieresistente Depressionen verwendet.¹ Der Begriff der Therapieresistenz bei Depressionen wird allerdings nicht einheitlich verwendet: manche Autoren verwenden ihn synonym zu chronischer oder chronifizierter Depression, andere verstehen darunter die fehlende Ansprechbarkeit auf übliche Dosen oraler Antidepressiva. In der Praxis werden Antidepressiva oft unterdosiert; von Therapieresistenz sollte nur gesprochen werden, wenn adäquate Dosen erfolglos bleiben.

Klinische Studien

Praktisch zu allen bei uns gebräuchlichen Antidepressiva liegen offene Studien vor, welche die Wirksamkeit des jeweiligen Medikamentes bei intravenöser Verabreichung belegen. Ausgedehntere Ergebnisse finden sich jedoch nur für Clomipramin (Anafranil®), Dibenzepin (Noveril®), Maprotilin (Ludimil®) und Trimipramin (Surmontil®)

sowie die nicht-trizyklischen Antidepressiva Trazodon (Trittico®) und Viloxazin (in der Schweiz nicht erhältlich). Als Gesamtergebnis all dieser offenen Untersuchungen wird in der Literatur bei den therapieresistenten Depressionen eine «Erfolgsquote» von 59 bis 89% angegeben.² Früher wurde angenommen, endogene Depressionen sprächen auf Antidepressiva-Infusionen besser an als reaktive Formen; diese Meinung wird heute von vielen Autoren abgelehnt.

In den wenigen offenen Studien, bei deren Durchführung die intravenöse Verabreichungsform mit der oralen verglichen wurde (Clomipramin, Dibenzepin) trat die antidepressive Wirkung bei intravenöser Behandlung um einen bis mehrere Tage früher ein als bei oraler Behandlung.^{3,4} Aufgrund der Überlegenheit der Infusionstherapie bezüglich eines rascheren Wirkungseintritts wurden unter anderem die folgenden Indikationen postuliert: Akutbehandlung von ängstlich-agitierten Depressionen, akute Suizidalität und «therapieresistente» Depression.²

Doppelblinduntersuchungen existieren vor allem von Clomipramin, Maprotilin, der Kombination Clomipramin + Maprotilin sowie – vereinzelt – von Doxepin, Viloxazin und Nomifensin.

Clomipramin

Von Clomipramin (Anafranil®), welches in der Infusionstherapie wohl am meisten verwendet wird und diesbezüglich als Referenzsubstanz gilt, liegen 5 Doppelblindstudien vor. Die folgende Untersuchung kann stellvertretend für die übrigen stehen: Bei dieser Versuchsanordnung erhielten zehn endogen depressive Patienten zwei Wochen lang Clomipramin peroral (am ersten Tag 50 mg, dann jeden Tag 25 mg zusätzlich bis maximal 150 mg/Tag, vom 5. Tag an) sowie Placeboinfusionen.⁵ Die Vergleichs-

gruppe, elf endogen depressive Patienten, erhielt Clomipramin-Infusionen in entsprechender Dosierung sowie Placebotabletten. Das Resultat war erstaunlich: In der peroral behandelten Gruppe trat der Erfolg rascher ein und mehr Patienten besserten sich (4 von 10 in der peroralen, 2 von 11 in der Infusionsgruppe). In beiden Gruppen liessen sich die üblichen anticholinergen Nebenwirkungen beobachten; ein Therapieabbruch war nicht zu verzeichnen. Vergleichbare Ergebnisse fanden sich in den übrigen Studien; nur in einer Untersuchung trat der antidepressive Effekt in der Infusionsgruppe durchschnittlich 1 Tag früher ein, wobei aber auch die unerwünschten Wirkungen in dieser Gruppe häufiger waren.⁶

Maprotilin

Eine Infusionsstudie mit *Maprotilin* (Ludiomil®) umfasst 22 Patienten, welche doppelblind sieben Tage lang 150 mg des Wirkstoffes oral oder in Form einer Infusion erhielten. Auch diese Studie belegt eine bessere Wirkung der oralen Verabreichungsform, waren doch in der oralen Gruppe am Studienende 7 von 11 symptomfrei, in der Infusionsgruppe jedoch nur 4 von 11.⁷ Auch eine weitere Untersuchung an 28 Alterspatienten spricht nicht für eine Überlegenheit der Infusionsbehandlung.⁸

Andere Antidepressiva

Einzelne doppelblind durchgeführte Vergleichsstudien liegen auch für Doxepin (Sinquan®), Viloxazin und Nominfen (Alival®, nicht mehr im Handel) vor. Für alle diese Untersuchungen gilt, dass sich in der Infusionsgruppe weder ein schnellerer Wirkungseintritt noch eine intensivere Wirkung ergab. Amitriptylin (Saroten®, Laroxyl®), welches gelegentlich ebenfalls infundiert wird, scheint diesbezüglich nicht doppelblind untersucht worden zu sein.

Vergleiche verschiedener Antidepressiva

Verschiedene infundierbare Antidepressiva sind auch miteinander in ihrer Wirksamkeit verglichen worden: so beispielsweise Clomipramin mit Maprotilin, aber auch Clomipramin mit der Kombination Clomipramin + Maprotilin. In den beiden vorliegenden Doppelblindstudien schnitt die Monotherapie mit Clomipramin am günstigsten ab; in der einen Studie⁹ wurde die Wirksamkeit als ebenbürtig zu derjenigen der Kombination, in der anderen¹⁰ als dieser überlegen beurteilt. Im direkten doppelblinden Vergleich erwies sich Clomipramin bei gleicher Dosierung deutlich wirksamer als Maprotilin.^{10,11}

Vor- und Nachteile der Infusionstherapie

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Überlegungen lassen erwarten, dass Antidepressiva bei parenteraler Zufuhr rascher und intensiver als bei oraler Gabe

wirken sollten. Das infundierte Medikament ist zu 100% systemisch verfügbar und wird rascher im gesamten Körper verteilt als bei oraler Gabe. Auch die Tatsache, dass (dank Vermeiden der «ersten Leberpassage») bei der Infusion die unveränderte Substanz zur Wirkung kommt, lässt primär eine vergleichsweise stärkere antidepressive Aktivität vermuten.

Praktisch alle oben beschriebenen Untersuchungen sprechen jedoch nicht für eine Überlegenheit der intravenösen Applikation, sondern beschreiben eine bessere Wirkung bei denjenigen Patienten, welche die Substanz in oraler Form erhielten. Dieser Umstand lässt sogar bei einem Verfechter der Infusionsbehandlung «begründete Zweifel an der Bedeutung pharmakokinetischer Faktoren» aufkommen.²

Die *Vorteile* der Infusionsbehandlung liegen in der Kontrollierbarkeit der Medikamentenverabreichung («Compliance») und spezifischen psychologischen Faktoren bei der Durchführung in der psychiatrischen Klinik («Infusionssetting»). Über die Einnahmedisziplin von Antidepressiva in psychiatrischen Kliniken bestehen kaum Untersuchungen.

Für den ambulanten Bereich hat aber beispielsweise eine Studie mittels Urinalysen eine Non-Compliance bei 44% der Patienten nachgewiesen.¹²

Psychodynamische Überlegungen, welche unter anderem die ausgeprägte Placebowirkung der Infusion miteinbeziehen, lassen annehmen, dass diese Form der Wirkstoffzufuhr dem Patienten eine besonders rasche Regression ermöglicht.¹³

Der *Nachteil* der Infusionstherapie liegt am augenscheinlichsten in deren Kosten: So kosten beispielsweise bei Clomipramin 10 Ampullen Anafrani® zu 25 mg Fr. 26.70, 10 Dragées zu 25 mg dagegen Fr. 4.45; bei Maprotilin kosten 10 Ampullen Ludiomil® zu 25 mg Fr. 23.65, 10 Tabletten zu 25 mg nur Fr. 5.10. Lediglich bei Amitriptylin sind die Unterschiede klein: 10 Ampullen Saroten® zu 20 mg kosten Fr. 6.60, 10 Kapseln Saroten® retard zu 25 mg kosten Fr. 3.10. Das Infusionszubehör und der intensive Personalaufwand sind in diesen Preisen natürlich noch nicht berücksichtigt.

Als weitere mögliche Nachteile der Infusionsbehandlung werden genannt: Thrombosen oder thromboembolische Komplikationen infolge venöser Stase in den unteren Extremitäten (bei «Liegekuren») oder infolge der mechanischen Verletzung der Venenwand durch die Infusionsnadel, Phlebitiden und Umstellungsschwierigkeiten beim Übergang auf die orale Medikation («Abnabelung»).

Praktische Durchführung der Infusionsbehandlung

Seit der Einführung der Antidepressiva-Infusionen ist eine Vielzahl von Dosierungsschemen propagiert worden. Den meisten ist ein schrittweiser Dosisanstieg bis zu einer Maximaldosis, gefolgt von einer schrittweisen Dosisreduktion bei gleichzeitig überlappend verabreichter oraler

Medikamentenzugabe gemeinsam. Es ist jedoch unklar, ob diese Überlappung (ähnlich der Überlappungsphase bei der Umstellung von Heparin auf orale Antikoagulantien) überhaupt Vorteile bringt. Tatsächlich beruhen die verwendeten Dosierungsanweisungen auf rein empirisch-klinischer Grundlage.

Manche Autoren pflegen die auf die Infusion folgende orale Antidepressivadosis zu verdoppeln¹⁴ oder schalten – wie oben dargelegt – zumindest eine Überlappungsphase mit intravenöser *und* oraler Medikation dazwischen. Die Überprüfung eines einfachen Dosierungsschemas *ohne* diese Massnahmen hat aber kaum Nachteile gezeigt: Bei 38 Patienten (11 mit Clomipramin, 15 mit Maprotilin und 12 mit Clomipramin + Maprotilin) wurden unter offenen Bedingungen in definierten Abständen Schweregrad der Erkrankung, Wirksamkeit der Behandlung und Beurteilung aufgrund einer Depressionsskala vorgenommen. Dabei zeigte sich, dass die Besserung der Clomipraminpatienten über die Umstellung auf orale Medikation hinaus anhielt; in den beiden anderen Patientengruppen blieb das Befinden im grossen und ganzen nach der Umstellung konstant.¹⁵ Andere Autoren bestätigen diese Erfahrung.⁵

«Infusionssetting»

Ausserordentliches Gewicht wird von den meisten Fachleuten den psychologischen Faktoren, zusammengefasst in der Bezeichnung *Infusionssetting*, beigemessen: Dabei stellen die sorgfältige Durchführung, genügend Zeit und ein störungsfreier Raum die Mindestanforderungen dar. Mehrere Autoren empfehlen, bei ängstlich-erregten Patienten einige Tage vor Antidepressiva-Infusionen Neuroleptika (z.B. Clotiapin = Entumin[®]) intramuskulär zu verabreichen.¹⁶ Unmittelbar vor der Infusion kann ein Benzodiazepin per os gegeben werden.¹⁶ Die Überwachung während der Infusionskur kann sich im allgemeinen auf den klinischen Aspekt, Blutdruck- und Pulsmessung beschränken. Um dem Patienten unangenehme orthostatische Reaktionen zu ersparen, sollte er nach der Infusion eine Zeitlang liegen bleiben.²

Voruntersuchungen

Als *Voruntersuchungen* reichen üblicherweise ein internistischer und neurologischer Status mit Routinelaboruntersuchungen, welche je nach somatischen Problemen des Patienten erweitert werden können. Eine genaue Voruntersuchung bzw. Kontrolle mittels EKG ist lediglich bei älteren Patienten, bei Patienten mit Herzerkrankungen, Hypertonie, zerebralen Durchblutungsstörungen und Thrombophlebitiden angezeigt. Diesbezüglich wie auch betreffs Kontraindikationen und unerwünschte Wirkungen gelten grundsätzlich dieselben Vorsichtsmassnahmen wie bei einer oralen Antidepressivatherapie.

Die wichtigsten *absoluten Kontraindikationen* stellen die ersten 8 Wochen nach einem *Myokardinfarkt* dar, ferner akute Intoxikationen, ein Engwinkelglaukom oder ein

Prostataadenom; ein höhergradiger AV-Block, ein Schenkelblock oder eine floride Myokarditis verunmöglichen eine Medikation mit Antidepressiva ebenfalls.¹⁷ Als relative Kontraindikationen gelten Herz- oder Kreislaufinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen sowie schwere Leber- und Nierenschäden.²

Unerwünschte Wirkungen

Die unerwünschten Wirkungen einer Infusionsbehandlung mit Antidepressiva entsprechen in Ausprägung und Häufigkeit etwa denjenigen einer oralen Behandlung; genaue Zahlen sind jedoch nicht bekannt. Meist beschränken sie sich auf vegetativ-anticholinergische Symptome (Mundtrockenheit, Akkommodationsstörungen u.ä.), orthostatische Probleme oder auf harmlose EKG-Veränderungen. Beschwerden von seiten des Magen-Darmtraktes scheinen bei der parenteralen Verabreichung selten zu sein.

Antidepressiva können die Krampfschwelle senken; besonders unter Maprotilin sind schon wiederholt Konvulsionen beobachtet worden. Maprotilin scheint auch relativ häufig Exantheme zu verursachen. Andere unerwünschte Wirkungen (Miktionsstörungen, Gewichtszunahme) sind ebenfalls rar. Verschiedene Autoren warnen vor der Verabreichung von Antidepressiva an manisch-depressive Patienten wegen des drohenden «Umschlagens» in eine manische Phase. Pharmakogene Delirien und Verwirrheitszustände sollen in 3-7% aller Infusionstherapien auftreten.¹⁸

Zusammenfassung

Die Antidepressiva-Infusionstherapie hat die in sie gesetzten Hoffnungen (raschere und intensivere Wirkung) nicht erfüllt. Dadurch ist die Anwendbarkeit bei fraglicher Patientencompliance und zur Demonstration der Schwere der Krankheit gegenüber dem depressiven Patienten in den Vordergrund gerückt.

Antidepressiva-Infusionen eignen sich deshalb vorzugsweise zur Anwendung in der psychiatrischen Klinik. Bei der Durchführung ist ein einfaches Dosierungsschema zu empfehlen, eine mit der oralen Medikation überlappende Behandlung oder eine Verdoppelung der nachfolgenden oralen Dosierung bringt wahrscheinlich keine Vorteile.

Bezüglich Vorsichtsmassnahmen, Kontraindikationen und unerwünschten Wirkungen besteht kein wesentlicher Unterschied zwischen den Verabreichungsarten. Die Infusionsbehandlung ist wesentlich teurer als eine orale Behandlung.

Kommentare

Sowohl in der Ambulanz wie in der Klinik haben wir Erfahrungen mit der Infusionstherapie gesammelt. Wir möchten die Möglichkeit dieser Therapie-Art nicht mehr missen. Die Indikationsstellung beruht einerseits auf biologisch-physiologischen Überlegungen, bezieht aber andere Faktoren des gesamten Behandlungssettings wie Zuwendung, Ermöglichung einer befristeten Regression mit ein. Oft ist es für Therapeut und Patient wohltuend, bei schweren Depressionen, die unbefriedigend auf orale Medikamente ansprechen, einige Tage die Infusionstherapie durchzuführen. Der Patient wird dabei in seiner Krankheit ernst genommen, das Pflegepersonal kann über viel pflegerische Aktivität dem Patienten nahe sein, die Situation ist momentan entspannt.

Bei der Indikationsstellung muss aber gründlich überlegt werden, wie weit die Ermöglichung der Regression für den Patienten günstig oder auch ungünstig sein kann. In der Regel lohnt es sich, die Anwendungsdauer der Infusionen zu limitieren und den Patienten darauf vorzubereiten, dass eine zeitliche Begrenzung vorgesehen ist.

Die eigenen Erfahrungen mit der Infusionstherapie sind günstig. Statistisch haben wir sie nicht ausgewertet.

A. Gerig und R. Osterwalder

Die **Indikationen** der Infusionstherapie werden nicht von allen Klinikern gleich umschrieben. Während sich *eigentliche Erregungszustände* kaum für eine Infusionstherapie eignen, wird diese oft auch bei *chronischen Schmerzzuständen* und *Zwangskrankheiten* empfohlen. Letztere Indikationen beruhen auf klinischer Erfahrung; kritisch dokumentiert sind sie allerdings nicht.

Die **Überlegenheit von Clomipramin** (im Vergleich mit Maprotilin) dürfte darauf beruhen, dass Clomipramin sowohl auf das serotonerge, als auch (mit seinem Metaboliten) auf das noradrenerge System einwirkt.

Der Wirkungsmechanismus einer **Vorbehandlung mit Neuroleptika** (z.B. mit Clotiapin) ist umstritten. Auf der einen Seite wird argumentiert, die neuroleptische Vorbehandlung führe zu einer Sensibilisierung der Serotoninrezeptoren, andererseits hat man oft den Eindruck, die optimale Entspannung des Patienten und seine damit verbundene Regression stelle die Grundlage für eine erfolgreiche Behandlung dar.

Kontraindikationen müssen individuell festgelegt werden: Wenn ein schweres psychiatrisches Krankheitsbild vorliegt, sind auch Zustände, die sonst eine Behandlung mit anticholinergischer Wirkung verbieten (Engwinkel-Glaukom, Prostatahyperplasie), keine absoluten Kontraindikationen.

Gesamthaft werte ich die Antidepressiva-Infusionen – besonders zusammen mit der neuroleptischen Vorbehandlung – deutlich positiver als der Autor. Der Kliniker ist immer wieder dankbar, dass ihm diese besondere Behandlungsform zur Verfügung steht.

F.J. Ramseier

Literatur

- 1 P. Kielholz in: P. Kielholz und C. Adams (Herausgeber): Tropfinfusionen in der Depressionsbehandlung, p. 1, Georg Thieme Stuttgart, 1984
- 2 G. Laux und V. Faust: Infusionstherapie bei Depressionen, Hippokrates Stuttgart, 1987
- 3 P. Kielholz et al.: Dtsch. Med. Wschr. 103: 241, 1978
- 4 E. Krause et al.: Med. Welt 24: 1909, 1973
- 5 G. Jungkunz et al. in: P. Kielholz und C. Adams (Herausgeber): Tropfinfusionen in der Depressionsbehandlung, p.38, Georg Thieme Stuttgart, 1984
- 6 J.I. Escobar et al.: Psychopharmacologia 33: 111, 1973
- 7 W. Kissling et al.: Pharmacopsychiat. 15: 96, 1985
- 8 M. Bergener et al. in: P. Kielholz und C. Adams (Herausgeber): Tropfinfusionen in der Depressionsbehandlung, p.76, Georg Thieme Stuttgart, 1984
- 9 M. Wolfersdorf et al.: Krankenhausarzt 55: 433, 1982
- 10 G. Laux: Weltkongress für Psychiatrie 1983, Wien, Abstract N° 643
- 11 F. Drago et al.: J. Int. Med. Res. 11: 78, 1983
- 12 P.R.C. Willcox et al.: Br. Med. J. 2: 790, 1965
- 13 B. Chauvot und G. Pascalis: Psychol. Méd. 11: 2003, 1979
- 14 P. Kielholz et al.: Schweiz. Med. Wschr. 112: 1090, 1982
- 15 M. Wolfersdorf et al. in: P. Kielholz und C. Adams (Herausgeber): Tropfinfusionen in der Depressionsbehandlung, p. 102, Georg Thieme Stuttgart, 1984
- 16 M. Gastpar in: P. Kielholz und C. Adams (Herausgeber): Tropfinfusionen in der Depressionsbehandlung, p. 129, Georg Thieme Stuttgart, 1984
- 17 A.H. Glassmann und J.T. Bigger: Arch. Gen. Psychiatry 38: 815, 1981
- 18 J. Böning: Fortschr. Neurol. Psychiat. 50: 35, 1982

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Dr. T. Häberli, Kantonale Psychiatrische Klinik, CH-9500 Wil
Prof. Dr. H.U. Fisch, Psychiatrische Universitätspoliklinik, CH-3010 Bern
Dr. Anna D. Gerig, Kantonale Psychiatrische Klinik, CH-9500 Wil
Dr. R. Osterwalder, Kantonale Psychiatrische Klinik, CH-9500 Wil
Dr. F. J. Ramseier, Psychiatrische Klinik Königsfelden, CH-5200 Windisch
PD Dr. Brigitte Woggon, Psychiatrische Universitätsklinik Burghölzli, CH-8029 Zürich 8

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)

Redaktionelle Mitarbeiter: B. Holzer (Thun), M.M. Kochen (München)
Redaktionsassistent: Ursperer Masche (Wil)
Verlagsmitarbeiter: Remo De Toffol, Susanne Schibenegg (Wil)
Übersetzungen: Verena Gysling-Looser (Wil)

Redaktionskommission:

W. Angehrn (St.Gallen), H. Bürgi (Solothurn), M. Eichelbaum (Stuttgart), F. Follath (Basel), P. Forrer (Chur), R. Fueter (Luzern), R. Gugler (Bonn), J.P. Guignard (Lausanne), F. Halter (Bern), G. Heimann (Aachen), J.H. Hengstmann (Berlin), E. Hochuli (Scherzingen), J. Kaufmann (Luzern), U. Klotz (Stuttgart), H.P. Ludin (Bern), P.J. Meier-Abt (Zürich), P. Möhr (Wädenswil), S. Mühlebach (Aarau), W. Pöldinger (Basel), R. Preisig (Bern), T.L. Vischer (Genf), K. Zürcher (Bern)

pharma-kritik erscheint zweimal monatlich

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 78.- (Studenten Fr. 39.-),
Zweijahresabonnement Fr. 136.-, Einzelnummer Fr. 6.-

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil, Telefon (073) 22 18 18
Druck: R.-P. Zehnder AG, Wil SG
© 1988 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.