

Nervenarzt 2024 · 95:405–406
<https://doi.org/10.1007/s00115-024-01645-1>
Angenommen: 1. März 2024

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2024



Herausforderung Therapieresistenz

René Hurlemann¹ · Katharina Domschke^{2,3}

¹Universitätsklinik für Psychiatrie & Psychotherapie, Fakultät VI Medizin & Gesundheitswissenschaften, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Oldenburg, Deutschland

²Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland

³Standort Berlin, Deutsches Zentrum für Psychische Gesundheit (DZPG), Berlin, Deutschland

Ein für die Qualität der interdisziplinären und multiprofessionellen Versorgung von Menschen mit psychischen Erkrankungen in Deutschland bedrohliches Szenario sowohl im ambulanten als auch im stationären Sektor ist der zunehmende Fachkräftemangel [5]. Beispielsweise geht aus dem Auswertungsbericht 2022–2 des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) hervor, dass über die Hälfte der psychiatrischen Einrichtungen die geforderte Mindestpersonalausstattung in den therapeutischen Berufsgruppen nicht erfüllen kann [11]. Aufgrund des Zusammenhangs zwischen Personalausstattung und Versorgungsqualität [3, 9] ist zu befürchten, dass eine infolge fehlender Therapieeinheiten geringere Behandlungsintensität nicht ohne Konsequenzen bleibt, insbesondere für die vulnerablen Patientengruppen, die aufgrund therapieresistenter Erkrankungsverläufe besonders hohen Ressourcenbedarf haben, Unterstützung durch erfahrenes Fachpersonal benötigen und auf die leitliniengerechte Umsetzung therapeutischer Innovationen angewiesen sind. Gerade die von Therapieresistenz Betroffenen fühlen sich häufig stigmatisiert: Nicht die Behandlung habe „versagt“, sondern sie selbst. Da Therapieresistenz fälschlicherweise auf die Betroffenen bezogen verstanden werden kann, wurden alternative Konzepte vorgeschlagen, darunter z. B. die „schwierig zu behandelnde Depression“ („difficult-to-treat depression“ [DTD]; [7]). Neben den individuellen Belastungen stellt Therapieresistenz schließlich auch auf gesamtgesellschaftlicher und sozioökonomischer Ebene eine

erhebliche Herausforderung dar [13]. Aus den genannten Gründen erscheint eine Auseinandersetzung mit dem Thema Therapieresistenz dringlich.

Der erste Schritt zu einer verbesserten Qualität der Versorgung von Betroffenen mit therapieresistenten psychischen Erkrankungen ist eine Konsensdefinition derselben [8]. Zumindest in Bezug auf die „therapieresistente Depression“ (TRD) mangelt es nicht an Bemühungen. Fast 150 Definitionsversuche – zuletzt eine auf einem Delphi-Verfahren basierende Konsensdefinition [10] – sind im Umlauf; für andere psychische Erkrankungen existieren international konsentierten Definitionen noch gar nicht [7]. Dabei sollte grundsätzlich das Konzept der Pharmakoresistenz als alleinige Grundlage der Definition von Therapieresistenz infrage gestellt werden [12]. Denn dem biopsychosozialen Modell folgend könnten auch psychosoziale Faktoren zu Therapieresistenz führen. In psychiatriehistorischer Rückschau erscheint es vielleicht verständlich, dass aufgrund methodischer Schwächen initial gezögert wurde, Psychotherapie in die Definition von Therapieresistenz aufzunehmen. Doch in den vergangenen 30 Jahren wurden stark standardisierte, zeitlich definierte und hochspezialisierte Psychotherapien entwickelt und in großen RCTs wissenschaftlich validiert. Zudem kam es zu einer Evolution der Therapieformate bis hin zu den heutigen digitalen Konzepten. In der Folge haben evidenzbasierte Psychotherapien in zahlreiche Behandlungsleitlinien psychischer Erkrankungen Eingang gefunden. Und: Psychotherapie kann über die therapeutische Allianz pharmakothe-



**Prof. Dr.
Dr. René
Hurlemann,
MBA**



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

rapeutischer Inadhärenz entgegenwirken [12]. Höchste Zeit also, nach dem Vorbild der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Depression [6] auch international Psychotherapie in die Definition von Therapieresistenz einzubeziehen.

» Offene Fragen hinsichtlich der Definition therapieresistenter psychischer Erkrankungen

Neben diesen offenen Fragen hinsichtlich der Definition therapieresistenter psychischer Erkrankungen mangelt es weiterhin – sogar in vielen aktuellen Leitlinien – an Empfehlungen zu stratifizierten Behandlungsstrategien und an explizit für diese Indikation zugelassenen Wirkstoffen. Vor diesem Hintergrund widmet sich das vorliegende Leitthemenheft einer Übersicht zum aktuellen Stand der Definition von Therapieresistenz und entsprechenden Therapieempfehlungen am Beispiel ausgewählter psychischer Störungen wie Angsterkrankungen (*Domschke et al.*), Depression (*Baune et al.*), Schizophrenie (*Wagner et al.*) und Zwangsstörungen (*Endres et al.*). Ergänzt wird diese Zusammenstellung durch einen Artikel zum Nichtansprechen auf Psychotherapie im Allgemeinen (*Hoyer und Plag*).

Zukünftige wissenschaftliche und klinische Bemühungen um therapieresistente psychische Erkrankungen sollten zunächst eine genauere Definition von Therapieresistenz umfassen. So könnte die Konstruktvalidität über eine Erfassung der Multidimensionalität (z. B. Life Events, Komorbiditäten, Maße für Teilhabe und Lebensqualität, „patient-reported outcome measures“ [PROMs], „ecological momentary assessments“ [EMA]) und den Einbezug einer Perspektive auf die Lebensspanne erhöht werden. Ein zur Psychotherapie vergleichbares Maß an Personalisierung konnte für die Pharmakotherapie psychischer Erkrankungen bisher im klinischen Alltag noch nicht erreicht werden, hier dominiert immer noch das „One-size-fits-all“-Prinzip das therapeutische Regime. Licht am Horizont versprechen z. B. Fortschritte in der Biomarkerforschung [1], Pharmakogenetik [4] und in der Entwicklung innovativer pharmakotherapeutischer Ansätze (*Baune et al.*). Ergänzende Behandlungsformen für therapieresistente psychische Erkran-

kungen könnten auch optimierte Hirnstimulationsverfahren darstellen, die nicht die anatomische Struktur an sich, sondern die individuelle Konnektivität des Gehirns für die Zielerfassung nutzen [2].

R. Hurlermann, K. Domschke

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. René Hurlermann, MBA

Universitätsklinik für Psychiatrie & Psychotherapie, Fakultät VI Medizin & Gesundheitswissenschaften, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg
Ammerländer Heerstraße 114–118,
26129 Oldenburg, Deutschland
rene.hurlermann@uni-oldenburg.de

Interessenkonflikt. R. Hurlermann erhielt in den letzten drei Jahren Beratungs- und Referentenhonore von Boehringer Ingelheim International GmbH, Janssen-Cilag GmbH und ROVI GmbH. K. Domschke war in den letzten drei Jahren Mitglied im „Steering Committee Neurosciences“ der Janssen-Cilag GmbH und hat Referentenhonore von Janssen-Cilag GmbH erhalten, sie ist Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), des Anxiety Disorders Research Network (ADRN) des European College of Neuropsychopharmacology (ECNP), der Gesellschaft für Angstforschung (GAF) und des Freiburger Ausbildungsinstituts für Verhaltenstherapie (FAVT).

Literatur

1. Abi-Dargham A, Moeller SJ, Ali F, DeLorenzo C, Domschke K, Horga G, Jutla A, Kotov R, Paulus MP, Rubio JM, Sanacora G, Veenstra-VanderWeele J, Krystal JH (2023) Candidate biomarkers in psychiatric disorders: state of the field. *World Psychiatry* 22:236–262. <https://doi.org/10.1002/wps.21078>
2. Baldi S, Schuhmann T, Goossens L, Schruers KRJ (2024) Individualized, connectome-based, non-invasive stimulation of OCD deep-brain targets: A proof-of-concept. *Neuroimage* 288:120527. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2024.120527>
3. Blume A, Snellgrove B, Steinert T (2019) Personalbesetzung und patientenbezogene Outcomes: Systematische Literaturübersicht zur internationalen Evidenz. *Nervenarzt* 90:40–44. <https://doi.org/10.1007/s00115-018-0621-2> (Staffing levels and patient-related outcomes: Systematic literature review on international evidence)
4. Bousman CA, Maruf AA, Marques DF, Brown LC, Müller DJ (2023) The emergence, implementation, and future growth of pharmacogenomics in psychiatry: a narrative review. *Psychol Med* 53:7983–7993. <https://doi.org/10.1017/S0033291723002817>
5. Bramesfeld A (2023) Die Versorgung von Menschen mit psychischen Erkrankungen in Deutschland aus Perspektive des Gesundheits- und Sozialsystems: Aktuelle Entwicklungsbedarfe.

Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 66:363–370. <https://doi.org/10.1007/s00103-023-03671-x> (Services for persons with mental illness in Germany from the perspective of the health and social system: current needs for development)

6. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2022) Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression. <https://Leitlinien.de>
7. Demyttenaere K (2019) What is treatment resistance in psychiatry? A “difficult to treat” concept. *World Psychiatry* 18:354–355. <https://doi.org/10.1002/wps.20677>
8. Howes OD, Thase ME, Pillinger T (2022) Treatment resistance in psychiatry: state of the art and new directions. *Mol Psychiatry* 27:58–72. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01200-3>
9. Nienaber A, Heinz A, Rapp MA, Bempohl F, Schulz M, Behrens J, Löhr M (2018) Einfluss der Personalbesetzung auf Konflikte auf psychiatrischen Stationen. *Nervenarzt* 89:821–827. <https://doi.org/10.1007/s00115-018-0521-5> (Influence of staffing levels on conflicts in inpatient psychiatric care)
10. Sforzini L, Worrell C, Kose M, Anderson IM, Aouizerate B, Arolt V, Bauer M, Baune BT, Blier P, Cleare AJ, Cowen PJ, Dinan TG, Fagioli A, Ferrier IN, Hegerl U, Krystal AD, Leboyer M, McAllister-Williams RH, McIntyre RS, Meyer-Lindenberg A, Miller AH, Nemeroff CB, Normann C, Nutt D, Pallanti S, Pani L, Penninx B, Schatzberg AF, Shelton RC, Yatham LN, Young AH, Zahn R, Aislatner G, Butlen-Ducuing F, Fletcher C, Haberkamp M, Laughren T, Mantyla FL, Schruers K, Thomson A, Arteaga-Henriquez G, Benedetti F, Cash-Gibson L, Chae WR, De Smedt H, Gold SM, Hoogendijk WJG, Mondragon VJ, Maron E, Martynowicz J, Melloni E, Otte C, Perez-Fuentes G, Poletti S, Schmitt ME, van de Ketterij E, Woo K, Flossbach Y, Ramos-Quiroga JA, Savitz AJ, Pariante CM (2022) A Delphi-method-based consensus guideline for definition of treatment-resistant depression for clinical trials. *Mol Psychiatry* 27:1286–1299. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01381>
11. Watermann U, Stich AK, Neubert O, Raqué J (2023) Mindestpersonalvorgaben in der Psychiatrie: Erste Ergebnisse zur Personalausstattung veröffentlicht. *GuS* 3:20–31. <https://doi.org/10.5771/1611-5821-2023-3-20>
12. Weissman MM (2023) Does treatment-resistant depression need psychotherapy? *World Psychiatry* 22:417–418. <https://doi.org/10.1002/wps.21137>
13. Zhdanova M, Pilon D, Ghelerter I, Chow W, Joshi K, Lefebvre P, Sheehan JJ (2021) The Prevalence and National Burden of Treatment-Resistant Depression and Major Depressive Disorder in the United States. *J Clin Psychiatry*. <https://doi.org/10.4088/JCP.20m13699>

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