

# Leitliniengerechte Therapie der Depression

**Tom Bschor**

bschor@schlosspark-klinik.de



**Arzneimittelkommission der deutschen  
Ärzteschaft**  
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Schlosspark-Klinik Berlin**  
**Abteilung für Psychiatrie**

**Angaben über Beziehungen  
zur Industrie**

*Disclosure  
Information*

keine finanziellen Beziehungen zu pharmazeutischen  
Industrieunternehmen

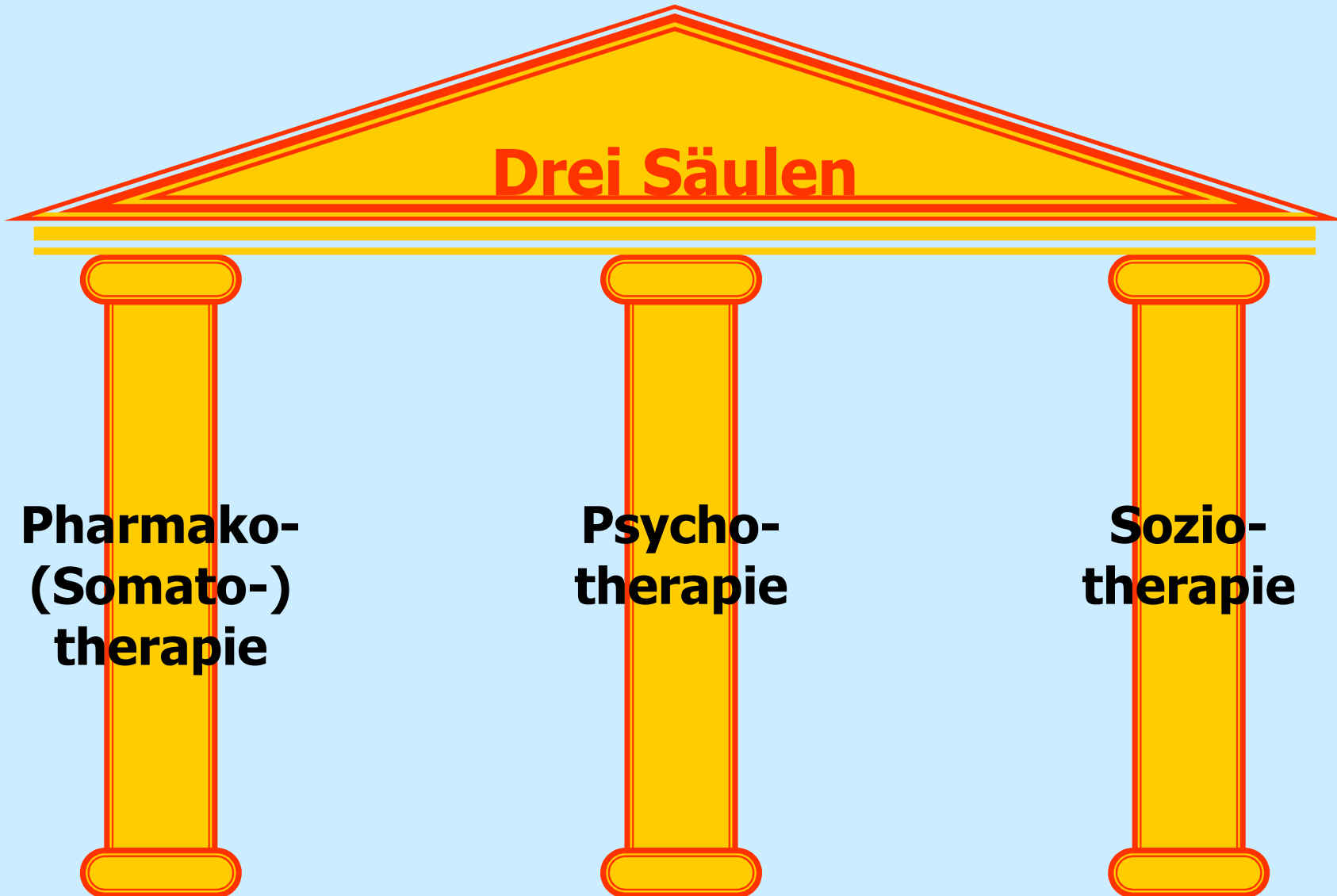
# Psychiatrische Therapie

## Drei Säulen

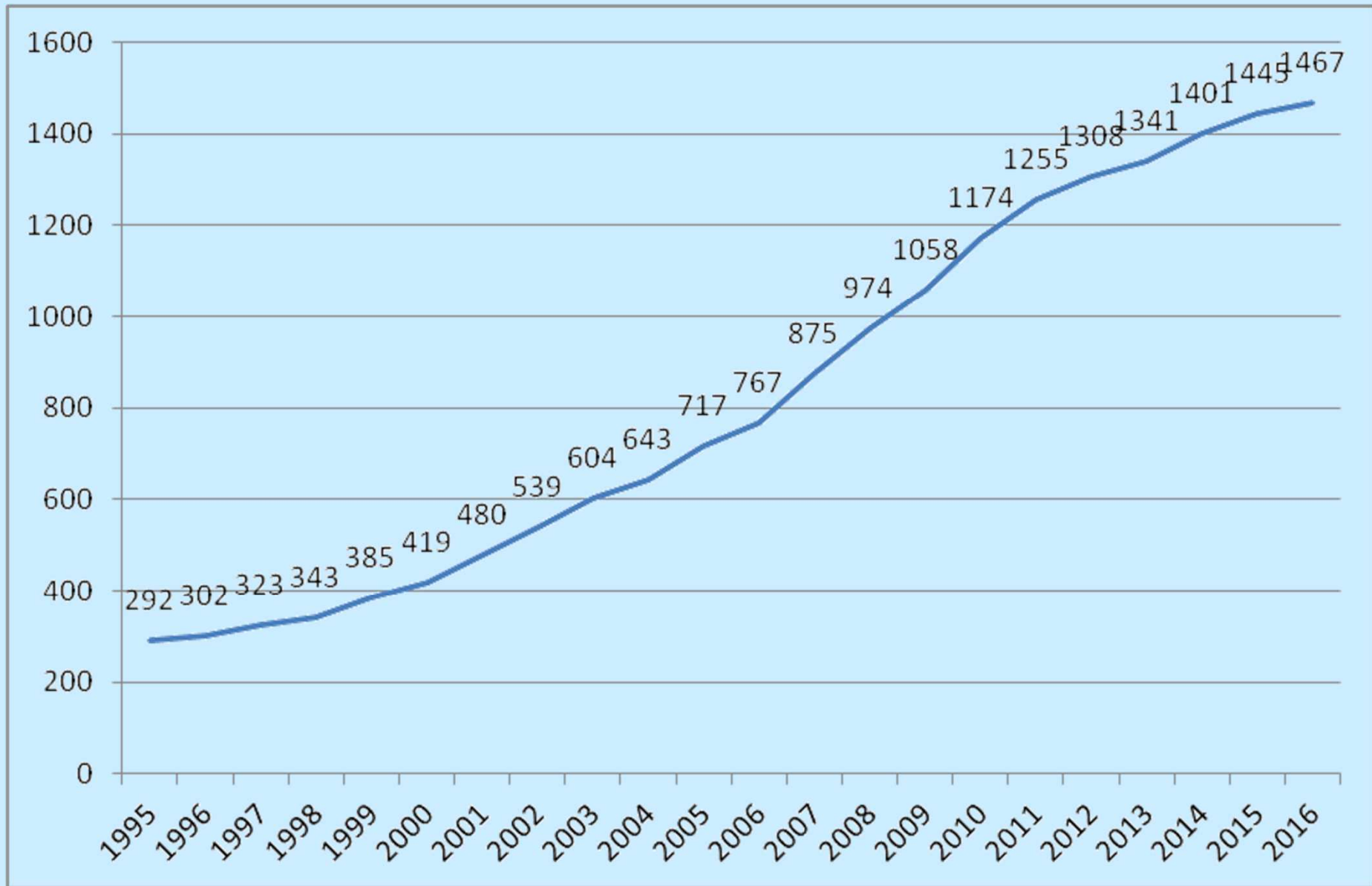
**Pharmako-  
(Somato-)  
therapie**

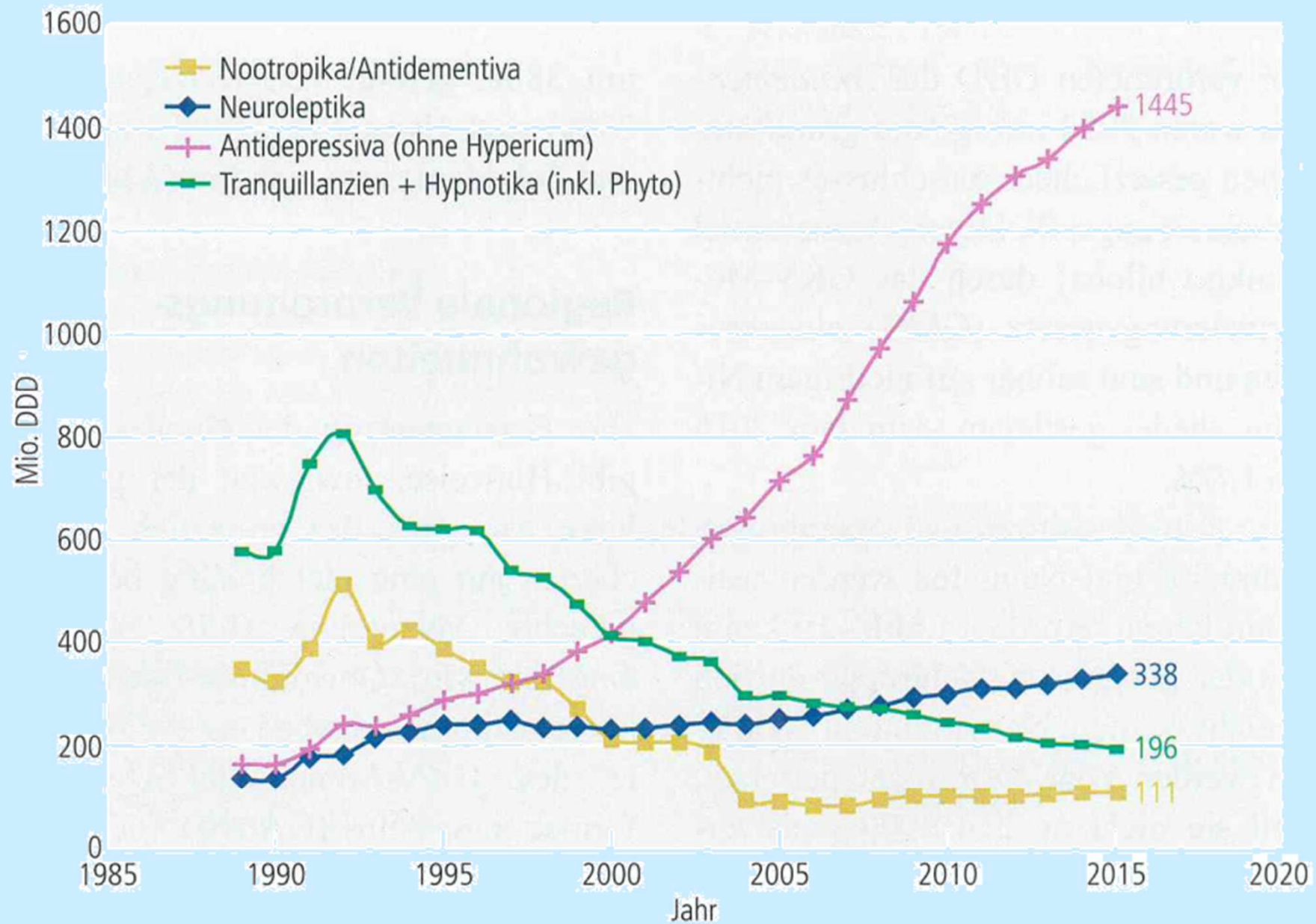
**Psycho-  
therapie**

**Sozio-  
therapie**



# Antidepressiva-Verordnungen in DtInd. in Mio DDD





**Abb. 1. Verordnungen (DDD) von Psychopharmaka zulasten der GKV**

[Arzneiverordnungsreport 1995–2016]

Schwabe und Paffrath (Hg.), nach Fritze, PPT 2017 (3):119-121

**Antidepressiva:**

**Indikation?**

# Depression – *wann* behandeln?

Hinweise auf die Behandlungsbedürftigkeit einer depressiven Episode in Abgrenzung zur adäquaten Trauer sind unter anderem:

- Dauer des depressiven Syndroms > 2 Wochen
- starrer Affekt, der auch nicht durch positive Erlebnisse auslenkbar ist
- Gefühl der Gefühllosigkeit (Patienten erleben sich nicht mehr als traurig, sondern als versteinert oder innerlich abgestorben)
- typische Tagesschwankungen mit Morgentief und abendlicher Besserung
- somatische Symptome ohne organische Ursache
- inadäquate Schuldgefühle oder sogar depressiver Wahn
- Suizidalität
- frühere schwere Depressionen
- schwere depressive Erkrankungen in der Familie.

## Therapie depressiver Erkrankungen

Tom Bschor, Mazda Adli

Deutsches Ärzteblatt | Jg. 105 | Heft 45 | 7. November 2008

# Studie eines englischen Forschungsteams bezwweifelt Wirkung von Anti-Depressiva

Justus Kliss, RBB  
[tagesthemen 23:00 Uhr, 03.04.2008]





# Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration

Irving Kirsch<sup>1\*</sup>, Brett J. Deacon<sup>2</sup>, Tania B. Huedo-Medina<sup>3</sup>, Alan Scoboria<sup>4</sup>, Thomas J. Moore<sup>5</sup>, Blair T. Johnson<sup>3</sup>

1 Department of Psychology, University of Hull, Hull, United Kingdom, 2 University of Wyoming, Laramie, Wyoming, United States of America, 3 Center for Health, Intervention, and Prevention, University of Connecticut, Storrs, Connecticut, United States of America, 4 Department of Psychology, University of Windsor, Windsor, Ontario, Canada, 5 Institute for Safe Medication Practices, Huntingdon Valley, Pennsylvania, United States of America

**Funding:** The authors received no specific funding for this study.

**Competing Interests:** IK has received consulting fees from Squibb and Pfizer. BJD, TBH, AS, TJM, and BTJ have no competing interests.

**Academic Editor:** Phillipa Hay, University of Western Sydney, Australia

**Citation:** Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, et al. (2008) Initial severity and antidepressant benefits: A meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 5(2): e45. doi:10.1371/journal.pmed.0050045

**Received:** January 23, 2007  
**Accepted:** January 4, 2008  
**Published:** February 26, 2008

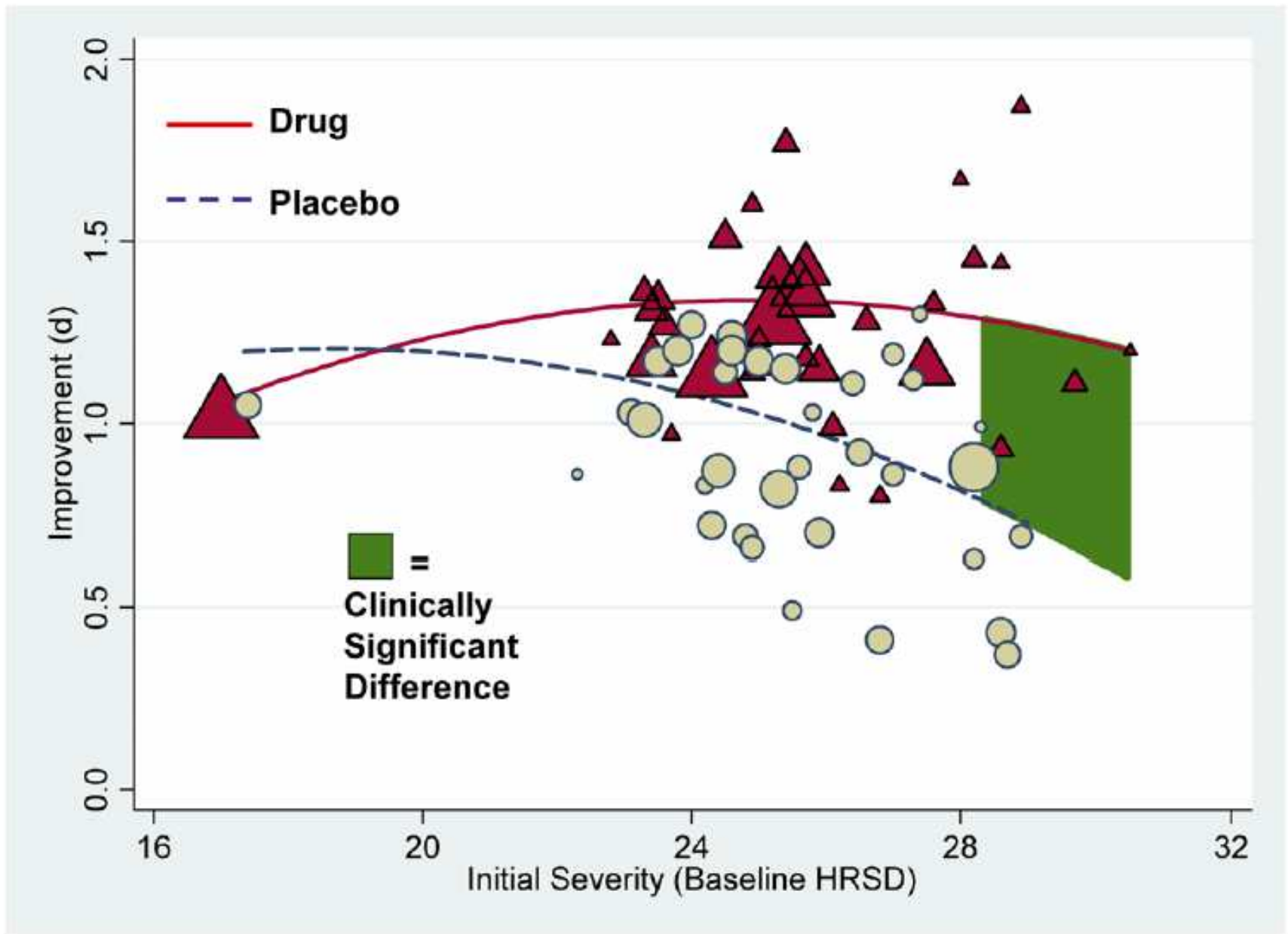
## ABSTRACT

### Background

Meta-analyses of antidepressant medications have reported only modest benefits over placebo treatment, and when unpublished trial data are included, the benefit falls below accepted criteria for clinical significance. Yet, the efficacy of the antidepressants may also depend on the severity of initial depression scores. The purpose of this analysis is to establish the relation of baseline severity and antidepressant efficacy using a relevant dataset of published and unpublished clinical trials.

### Methods and Findings

We obtained data on all clinical trials submitted to the US Food and Drug Administration (FDA) for the licensing of the four new-generation antidepressants for which full datasets were available. We then used meta-analytic techniques to assess linear and quadratic effects of initial severity on improvement scores for drug and placebo groups and on drug-placebo difference scores. Drug-placebo differences increased as a function of initial severity, rising from virtually no difference at moderate levels of initial depression to a relatively small difference for patients

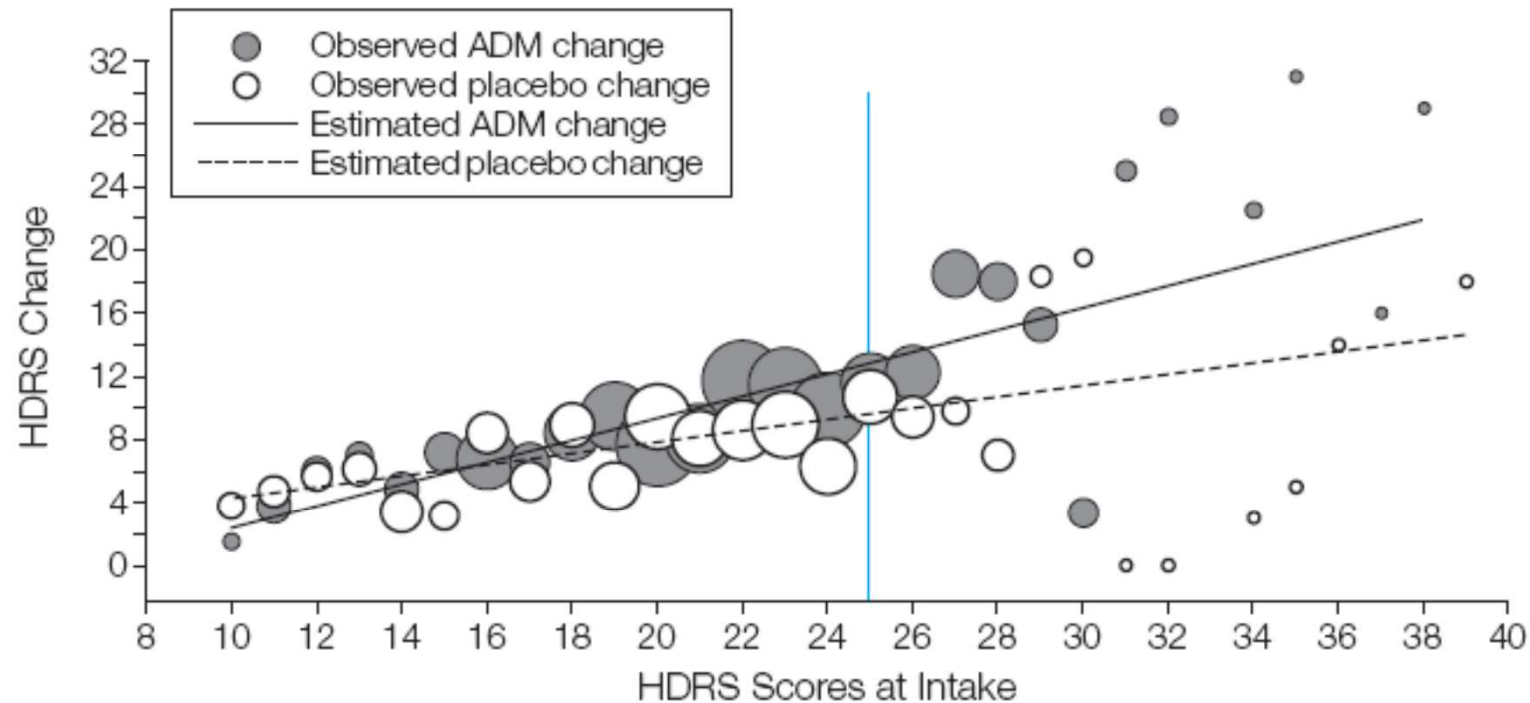


Kirsch et al. (2008) Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. PLoS Med 5:e45

**Figure 2.** Mean Standardized Improvement as a Function of Initial Severity and Treatment Group

**Figure 2.** Observed and Estimated Change in HDRS Scores Following Treatment With ADM and Placebo

Fournier et al. Antidepressant Drug Effects and Depression Severity: A Patient-Level Meta-analysis. *JAMA*. 2010;303:47-53



Circles represent observed (raw) mean change in depressive symptoms from intake to the end of treatment at each initial Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) score for both the antidepressant medication (ADM) and placebo conditions. The size (area) of the circles is proportional to the number of data points that contributed to each mean. Regression lines represent estimates of change in depression symptoms from intake to end of treatment for ADM and placebo conditions as a function of baseline symptom severity. These regression lines were estimated from a model of the baseline severity  $\times$  treatment interaction, controlling for the effects of the study from which the data originated. The National Institute for Clinical Excellence threshold for clinical significance (an HDRS point difference  $\geq 3$ ) was met for intake HDRS scores of 25 or greater, indicated by the blue line.

DGPPN

BÄK, KBV, AWMF

AkdÄ, BPTK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW

S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie

## **Unipolare Depression**

Langfassung

2. Auflage, Version 1

November 2015

AWMF-Register-Nr.: nvl-005

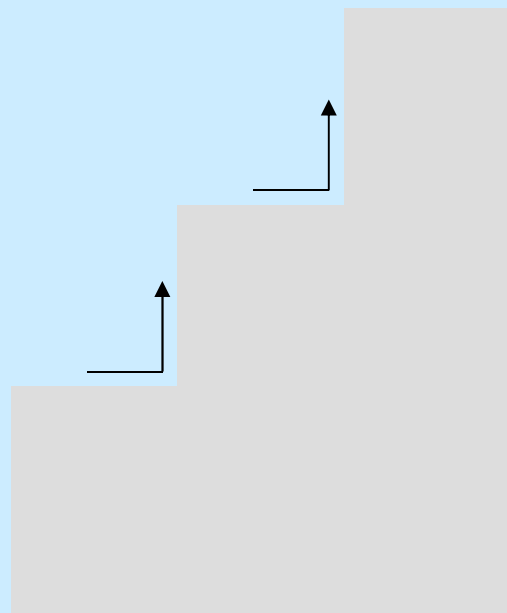
[www.depression.versorgungsleitlinien.de](http://www.depression.versorgungsleitlinien.de)

# Unipolare Depression

## Leitlinienentwicklung



### 3-Stufen-Prozess



S3: Leitlinie mit allen Elementen systematischer Entwicklung

S2: Formale Evidence-Recherche oder formale Konsensfindung

S1: Expertengruppe

## Unipolare Depression

**3-8**

Antidepressiva sollten nicht generell zur Erstbehandlung bei leichten depressiven Episoden eingesetzt werden, sondern allenfalls unter besonders kritischer Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses.

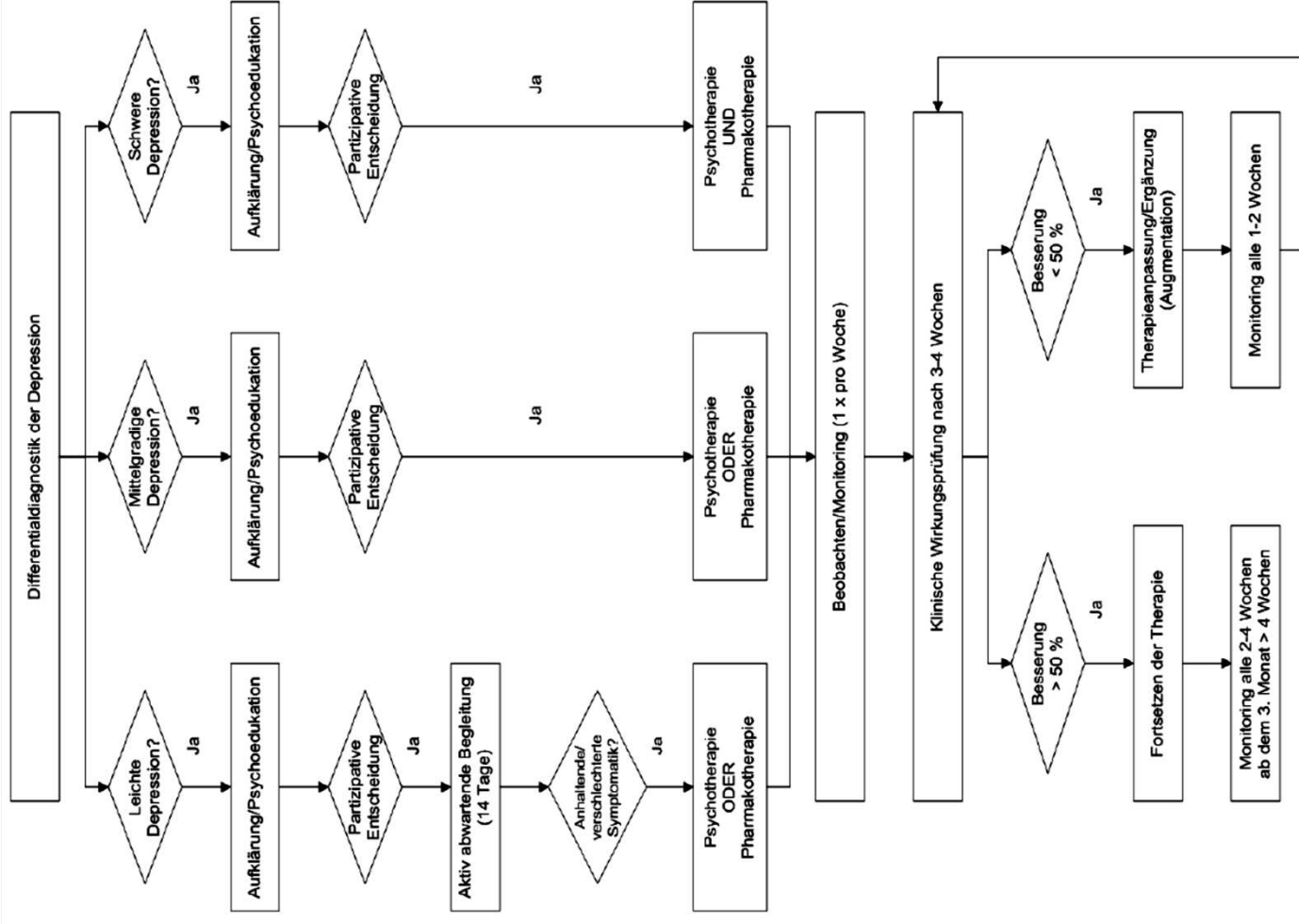
LoE: mehrere Metaanalysen

**B**

# Unipolare Depression

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p><b>3-6_mod_2015</b></p> <p>Bei einer leichten depressiven Episode kann, wenn anzunehmen ist, dass die Symptomatik auch ohne aktive Behandlung abklingt, im Sinne einer aktiv-abwartenden Begleitung zunächst von einer depressionsspezifischen Behandlung abgesehen werden.</p> <p>LoE: klinische Expertise, Referenzleitlinien</p>	<b>0</b>
<p><b>3-7_mod_2015</b></p> <p>Hält die Symptomatik einer leichten depressiven Episode nach einer Kontrolle nach spätestens 14 Tagen noch an oder hat sie sich verschlechtert, soll mit dem Patienten über eine Intensivierung der Behandlung gesprochen werden. Als Behandlungsmöglichkeiten stehen beispielsweise zur Verfügung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beratung (Counselling)</li> <li>• Psychoedukativ-supportive Gespräche</li> <li>• Qualifizierte angeleitete Selbsthilfe z.B. Selbsthilfebücher / Online-Programme</li> <li>• Problemlöseansätze (Problem-solving)</li> <li>• Psychiatrische bzw. psychosomatische Basisbehandlung</li> </ul> <p>LoE: klinische Expertise bis Metaanalysen, Referenzleitlinien</p>	<b>0</b>

# Unipolare Depression



Algorithmus 3: Therapie depressiver Störungen





**Welches?**

## Antidepressiva

Substanz	Handelsname (Bsp.)	Start-dosis (mg/d)	Standard-dosis (mg/d)	Hochdosis <sup>1</sup> (mg/d)	Sedierung, Gewichts-zunahme	anticholinerg <sup>2</sup>	Übelkeit	Schlafstörngen	Dysorthostase	pharmakologische Mechanismen
<b>Trizyklika</b>										
Amitriptylin	Saroten				+++	+++	0	0	+++	NA- und 5-HT- Wiederaufnahmehemmung
Clomipramin	Anafranil				+	+++	0	(+)	+++	auch:
Desipramin	Pertofran				(+)	+	0	(+)	++	Blockade von:
Doxepin	Aponal, Sinquan	25-50	150	300	+++	++	0	0	+++	muskarinergen ACh-Rez., Histamin <sub>1</sub> -Rez.,
Imipramin	Tofranil, Pryleugan				+	++	0	(+)	+++	α <sub>1</sub> -adrenergen Rez., (Dopamin <sub>2</sub> -Rez.)
Lofepramin	Gamonil				+	++	0	(+)	++	
Nortriptylin	Nortrilen				+	++	0	0	++	
Trimipramin	Stangyl, Herphonal				+++	++	0	0	+++	
Dibenzepin	Noveril	120-240	240-480	720	+	+	0	0	++	
Opipramol	Insidon	25-50	150	300	++	++	+	0	+	Sigma <sub>1+2</sub> -Rez.-Ligand, H <sub>1</sub> -Rez.-Blockade
<b>Tetrazyklikum</b>										
Maprotilin	Ludiomil, Deprelept	25-50	150	300	++	++	0	0	++	wie Trizyklika
<b>MAO-Hemmer</b>										
irreversibel:										
Tranylcypromin	Jatrosom	10	30	80	(+)	(+)	(+)	+	+	irreversible Hemmung von MAO A- und B
<small>Tyraminarme Diät erforderlich; Gefahr eines Serotoninsyndroms bei Kombination mit oder unzureichendem Sicherheitsabstand zu serotonergen Pharmaka</small>										
reversibel:										
Moclobemid	Aurorix	150	300-600	900	(+)	(+)	(+)	+	0	reversible MAO A- Hemmung
<b>SSRI</b>										
Citalopram	Cipramil, Sepram									5-HT- Wiederaufnahmehemmung
Fluoxetin	Fluctin	20	20-40							(z. T. auch Blockade von m-ACh-Rez.)
Paroxetin	Seroxat, Tagonis				(+)	(+)	+	+	0	
Escitalopram	Ciprallex	10	10-20							
Fluvoxamin	Fevarin	50	50-150							
Sertralin	Zoloft, Gladem									
<b>SNRI</b>										
Venlafaxin	Trevilor	75	150-225	375	(+)		+	+	0	NA- und 5-HT-WA-Hemmung
Milnacipran	Milaneurax	50	100				+			
Duloxetin	Cymbalta	60	60	120	(+)		+	(+)		
<b>Autorezeptor-Blocker</b>										
Mianserin	Tolvin	30	60-120	180	+++	(+)	0	0	+	α <sub>2</sub> -Autorez.-Blockade + 5-HT <sub>2+3</sub> -Rez.-
Mirtazapin	Remergil	15	15-45	80	+++	+	0	0	(+)	Blockade (H <sub>1</sub> - u. α <sub>1</sub> -Rez.-Blockade)
<b>andere</b>										
Trazodon	Thombran	50-100	200-400	600	+++	0	+	0	+++	5-HT <sub>2</sub> -Rez.-Blockade, α <sub>1</sub> - und α <sub>2</sub> -Rez.-
Bupropion	Elontril	150	150-300	450	0	0	(+)	+++	0	Blockade, mäßige 5-HT-WA-Hemmung
Agomelatine	Valdoxan	25	25-50		(+)		+			NA- und Dopamin-WA-Hemmung
Tianeptin	Tianeurax	37,5	37,5					++		5-HT <sub>2C(+2B)</sub> -Rez.-Blockade, MT <sub>-1+2</sub> -Rez.-
Reboxetin	Edronax, Solvex	8	8	10		+	(+)	++	++	Agonismus
										5-HT-WA-Verstärkung
										NA-WA-Hemmung

<sup>1</sup> Hochdosis erfordert engmaschigere und gegebenenfalls stationäre Überwachung; mit einer Zunahme der unerwünschten Wirkungen muss gerechnet werden.

<sup>2</sup> Anticholinerge Wirkungen: z. B. Mundtrockenheit, Obstipation, Akkommodationsstörung, Harnverhalt, Delir

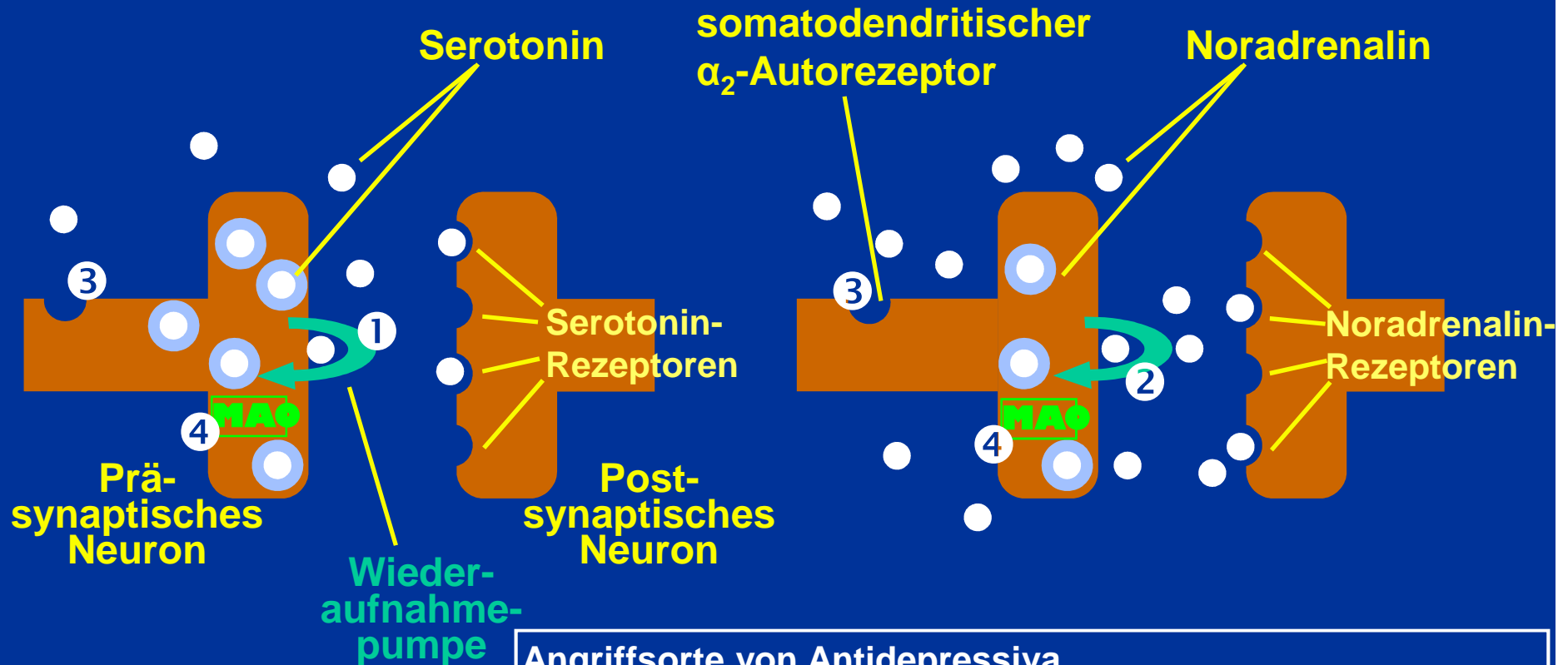
5-HT = Serotonin; NA = Noradrenalin; m-ACh = muskarinerg Acetylcholinrezeptor; H<sub>1</sub>-Rez. = Histamin<sub>1</sub>-Rezeptor; α<sub>1</sub>-Rez. = α<sub>1</sub>-adrenerger Rezeptor; MT = Melatonin

MAO = Monoaminoxidase; WA = Wiederaufnahme

# Antidepressiva: Wirkmechanismen

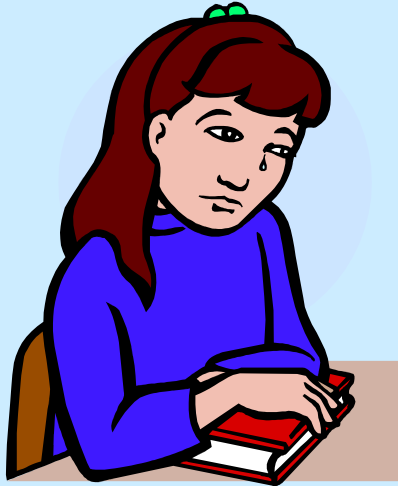
## Serotonerge Synapse

## Noradrenerge Synapse



### Angriffsorte von Antidepressiva

- tri- und tetrazyklische Antidepressiva, SNRI: ①, ②
- SSRI: ①
- Autorezeptor-Blocker (Mirtazapin, Mianserin, Trazodon): ③
- MAO-Hemmer: ④



# Antidepressiva

## typische Eigenschaften



- **verstärken Serotonin- u./o. Noradrenalin-Wirkung im Gehirn**
- **verzögerter Wirkungseintritt (> 14 Tage)**
- **Ansprechrate ca. 2/3**
- **unterschiedliche Nebenwirkungen, bei modernen Medikamenten zumeist wenige**
- **keine Abhängigkeit**
- **nach erfolgreicher Behandlung mindestens sechs Monate weiter nehmen**

**Wie?**

**Antidepressivum**  
**adäquate Dauer, adäquate Dosis**

## Antidepressiva

Substanz	Handelsname (Bsp.)	Start-dosis (mg/d)	Standard-dosis (mg/d)	Hochdosis <sup>1</sup> (mg/d)	Sedierung, Gewichts-zunahme	anticholinerg <sup>2</sup>	Übelkeit	Schlafstörngen	Dysorthostase	pharmakologische Mechanismen
<b>Trizyklika</b>										
Amitriptylin	Saroten				+++	+++	0	0	+++	NA- und 5-HT- Wiederaufnahmehemmung
Clomipramin	Anafranil				+	+++	0	(+)	+++	auch:
Desipramin	Pertofran				(+)	+	0	(+)	++	Blockade von:
Doxepin	Aponal, Sinquan	25-50	150	300	+++	++	0	0	+++	muskarinergen ACh-Rez., Histamin <sub>1</sub> -Rez.,
Imipramin	Tofranil, Pryleugan				+	++	0	(+)	+++	$\alpha_1$ -adrenergen Rez., (Dopamin <sub>2</sub> -Rez.)
Lofepramin	Gamonil				+	++	0	(+)	++	
Nortriptylin	Nortrilen				+	++	0	0	++	
Trimipramin	Stangyl, Herphonal				+++	++	0	0	+++	
Dibenzepin	Noveril	120-240	240-480	720	+	+	0	0	++	
Opipramol	Insidon	25-50	150	300	++	++	+	0	+	Sigma <sub>1+2</sub> -Rez.-Ligand, H <sub>1</sub> -Rez.-Blockade
<b>Tetrazyklikum</b>										
Maprotilin	Ludiomil, Deprelept	25-50	150	300	++	++	0	0	++	wie Trizyklika
<b>MAO-Hemmer</b>										
irreversibel:										
Tranylcypromin	Jatrosom	10	30	80	(+)	(+)	(+)	+	+	irreversible Hemmung von MAO A- und B
Tyraminarme Diät erforderlich; Gefahr eines Serotoninsyndroms bei Kombination mit oder unzureichendem Sicherheitsabstand zu serotonergen Pharmaka										
reversibel:										
Moclobemid	Aurorix	150	300-600	900	(+)	(+)	(+)	+	0	reversible MAO A- Hemmung
<b>SSRI</b>										
Citalopram	Cipramil, Sepram									5-HT- Wiederaufnahmehemmung
Fluoxetin	Fluctin	20	20-40							(z. T. auch Blockade von m-ACh-Rez.)
Paroxetin	Seroxat, Tagonis				(+)	(+)	+	+	0	
Escitalopram	Ciprallex	10	10-20							
Fluvoxamin	Fevarin	50	50-150							
Sertralin	Zoloft, Gladem									
<b>SNRI</b>										
Venlafaxin	Trevilor	75	150-225	375	(+)		+	+	0	NA- und 5-HT-WA-Hemmung
Milnacipran	Milaneurax	50	100				+			
Duloxetin	Cymbalta	60	60	120	(+)		+	(+)		
<b>Autorezeptor-Blocker</b>										
Mianserin	Tolvin	30	60-120	180	+++	(+)	0	0	+	$\alpha_2$ -Autorez.-Blockade + 5-HT <sub>2+3</sub> -Rez.-
Mirtazapin	Remergil	15	15-45	80	+++	+	0	0	(+)	Blockade (H <sub>1</sub> - u. $\alpha_1$ -Rez.-Blockade)
<b>andere</b>										
Trazodon	Thombran	50-100	200-400	600	+++	0	+	0	+++	5-HT <sub>2</sub> -Rez.-Blockade, $\alpha_1$ - und $\alpha_2$ -Rez.-
Bupropion	Elontril	150	150-300	450	0	0	(+)	+++	0	Blockade, mäßige 5-HT-WA-Hemmung
Agomelatine	Valdoxan	25	25-50		(+)		+			NA- und Dopamin-WA-Hemmung
Tianeptin	Tianeurax	37,5	37,5					++		5-HT <sub>2C(+2B)</sub> -Rez.-Blockade, MT <sub>-1+2</sub> -Rez.-
Reboxetin	Edronax, Solvex	8	8	10		+	(+)	++	++	Agonismus
										5-HT-WA-Verstärkung
										NA-WA-Hemmung

<sup>1</sup> Hochdosis erfordert engmaschigere und gegebenenfalls stationäre Überwachung; mit einer Zunahme der unerwünschten Wirkungen muss gerechnet werden.

<sup>2</sup> Anticholinerge Wirkungen: z. B. Mundtrockenheit, Obstipation, Akkommodationsstörung, Harnverhalt, Delir

5-HT = Serotonin; NA = Noradrenalin; m-ACh = muskarinerg Acetylcholinrezeptor; H<sub>1</sub>-Rez. = Histamin<sub>1</sub>-Rezeptor;  $\alpha_1$ -Rez. =  $\alpha_1$ -adrenerger Rezeptor; MT = Melatonin

MAO = Monoaminoxidase; WA = Wiederaufnahme



# Zeitlicher Ablauf einer antidepressiven Pharmakotherapie (1. Behandlungsstufe [Akuttherapie])

## Chronische und therapieresistente Depression

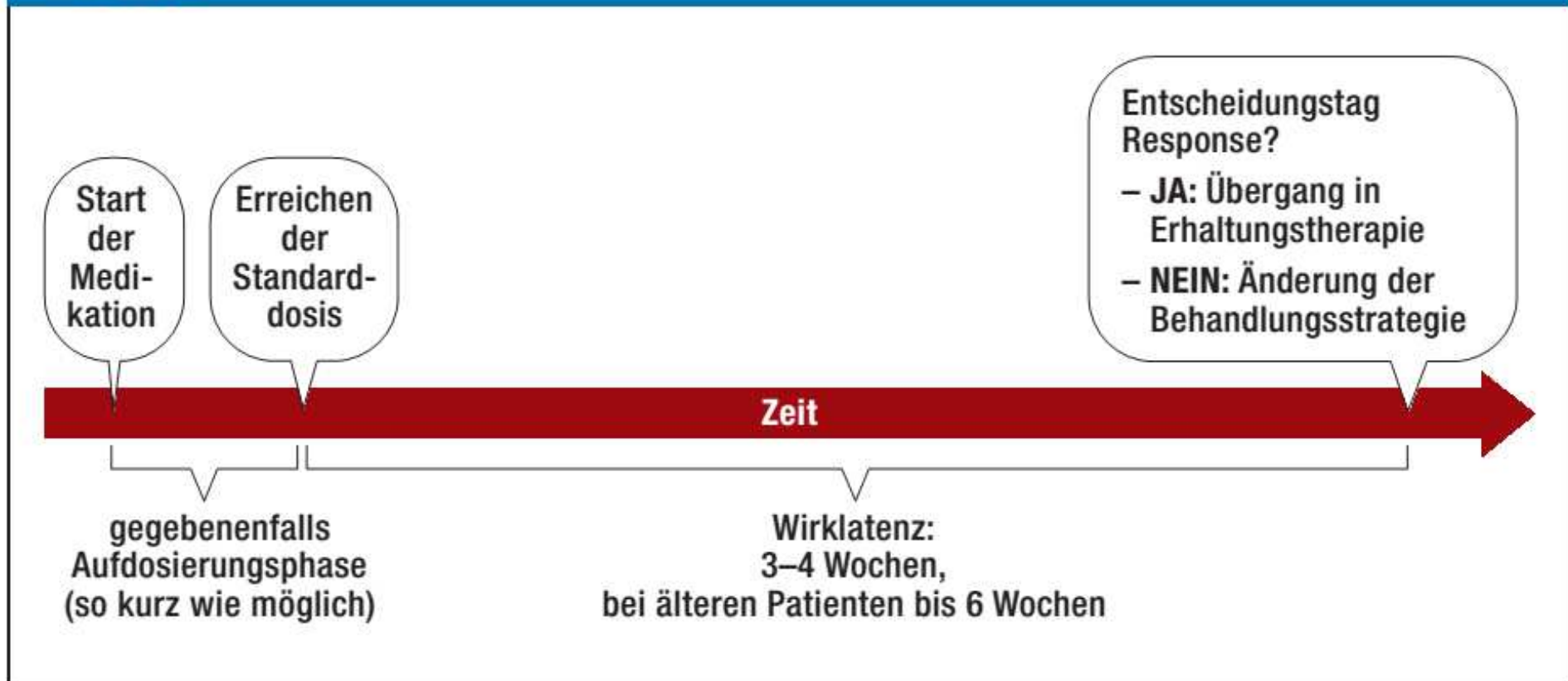
Diagnostik und Stufentherapie

Tom Bschor, Michael Bauer, Mazda Adli

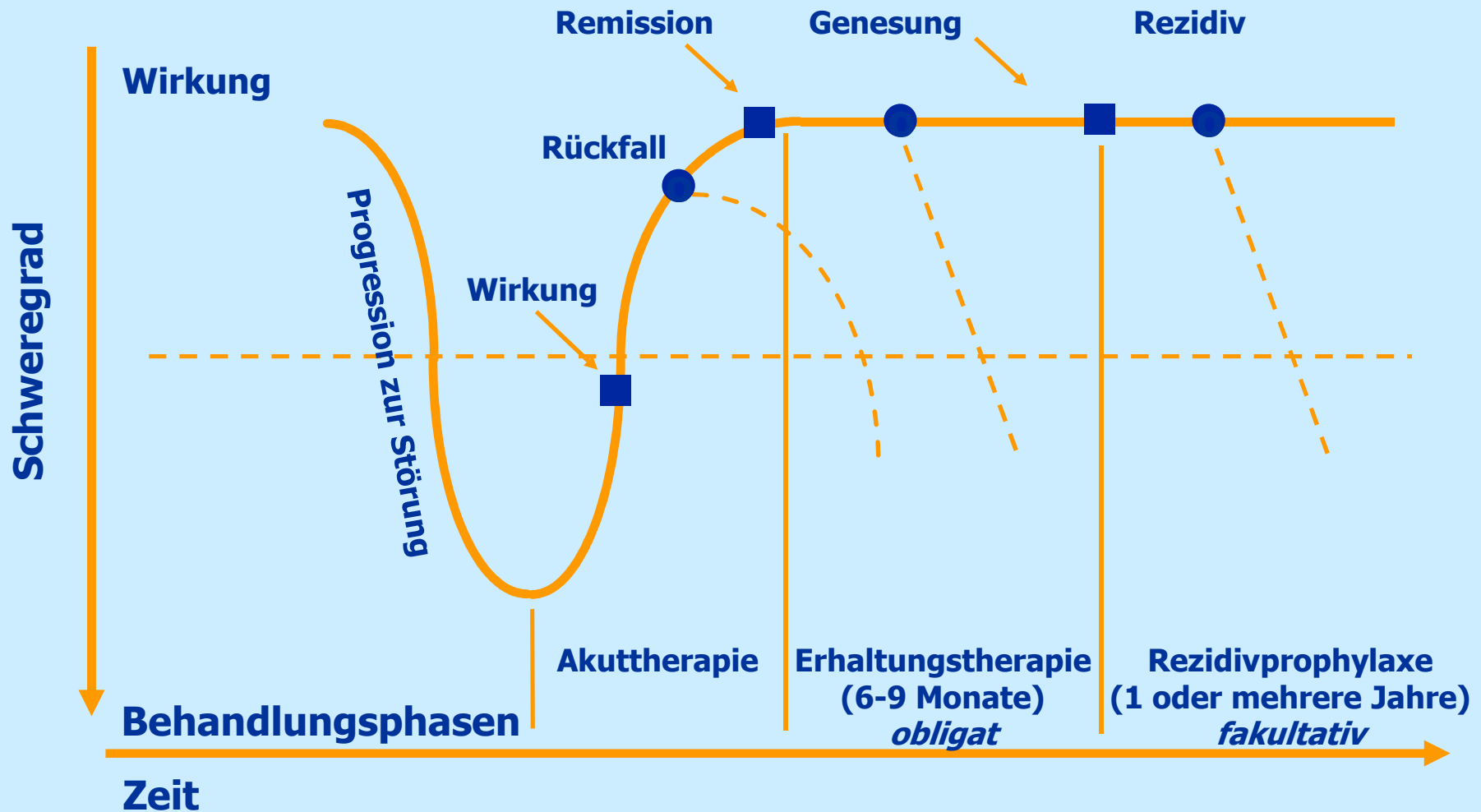
Deutsches Ärzteblatt | Jg. 111 | Heft 45 | 7. November 2014

Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 766–76.

GRAFIK 2



# Die drei Phasen der Depressionsbehandlung



**Antidepressivum**  
**adäquate Dauer, adäquate Dosis**

**Non-Response**

**?**



# nach Non-Response auf Antidepressiva-Monotherapie...

pharmakologische Strategien des 2. Schritts:

- Antidepressivum aufdosieren
- Antidepressivum wechseln
- zwei Antidepressiva kombinieren
- Blutspiegel des Antidepressivum kontrollieren
- Augmentation  
(mit Lithium oder atypischem Neuroleptikum)



# nach Non-Response auf Antidepressiva-Monotherapie...

pharmakologische Strategien des 2. Schritts:

- Antidepressivum aufdosieren
- Antidepressivum wechseln
- zwei Antidepressiva kombinieren
- **Blutspiegel des Antidepressivum kontrollieren**
- Augmentation  
(mit Lithium oder atypischem Neuroleptikum)



# Serumspiegelempfehlungen für Antidepressiva

Drugs and active metabolites	Therapeutic reference range/recommended drug concentration	Level of recommendation to use TDM (consensus)	Levels of recommendation	
<b>Antidepressant drugs</b>			1 = Strongly recommended 2 = Recommended 3 = Useful 4 = Potentially useful	
Agomelatine	7–300 ng/mL 1–2 h after 50 mg	4	Fluoxetine plus norfluoxetine	120–500 ng/mL 2
Amitriptyline plus nortriptyline	80–200 ng/mL	1	Fluvoxamine	60–230 ng/mL 2
Bupropion plus hydroxybupropion	225–1 500 ng/mL	3	Imipramine plus desipramine	175–300 ng/mL 1
Citalopram	50–110 ng/mL	2	Maprotiline	75–130 ng/mL 2
Clomipramine plus nortclomipramine	230–450 ng/mL	1	Mianserine	15–70 ng/mL 3
Desipramine	100–300 ng/mL	2	Milnacipran	50–110 ng/mL 2
Desvenlafaxine	100–400 ng/mL	2	Mirtazapine	30–80 ng/mL 2
Dosulepin = Dothiepin	45–100 ng/mL	2	Moclobemide	300–1 000 ng/mL 3
Doxepin plus nordoxepin	50–150 ng/mL	2	Nortriptyline	70–170 ng/mL 1
Duloxetine	30–120 ng/mL	2	Paroxetine	30–120 ng/mL 3
Escitalopram	15–80 ng/mL	2	Reboxetine	60–350 ng/mL 3
			Sertraline	10–150 ng/mL 2
			Tranlycypromin	≤ 50 ng/mL 4
			Trazodone	700–1 000 ng/mL 2
			Trimipramine	150–300 ng/mL 2
			Venlafaxine plus O-desmethylvenlafaxine	100–400 ng/mL 2

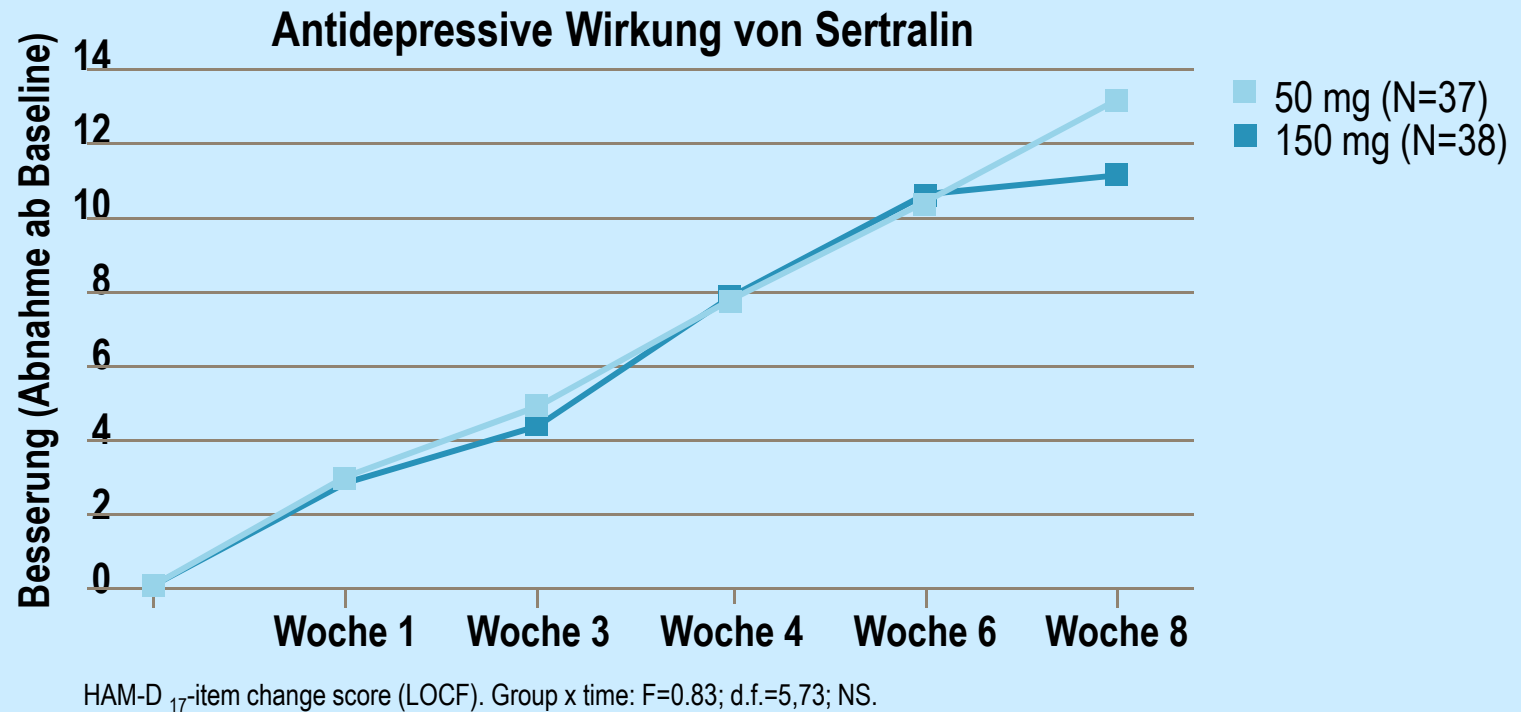
# nach Non-Response auf Antidepressiva-Monotherapie...

pharmakologische Strategien des 2. Schritts:

- Antidepressivum aufdosieren
- Antidepressivum wechseln
- zwei Antidepressiva kombinieren
- Blutspiegel des Antidepressivum kontrollieren
- Augmentation  
(mit Lithium oder atypischem Neuroleptikum)



99 depressive Patienten ( $HAMD_{17} \geq 18$ ) wurden über 3 Wochen ambulant mit 50 mg/Tag Sertralin behandelt. 11 Patienten remittierten ( $HAMD_{17} \leq 8$ ). Die übrigen ( $N=75$ ) wurden blind randomisiert und erhielten 50 oder 150 mg/Tag über 8 Wochen. Am Ende dieser Zeitspanne waren 40% dieser Patienten in Remission. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.<sup>1</sup>



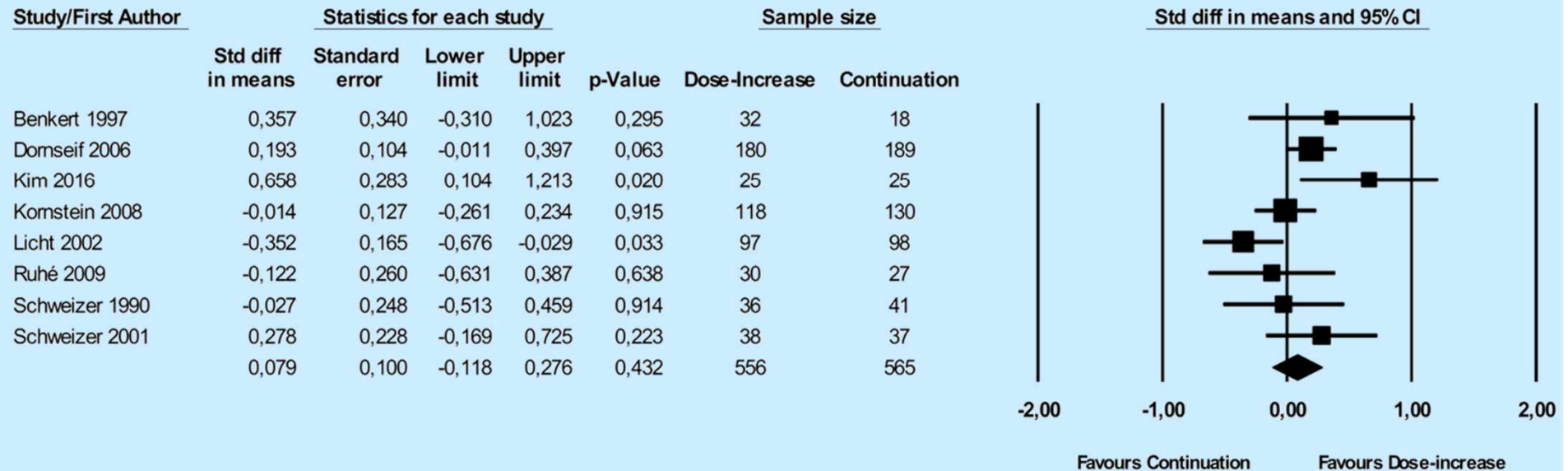
1. Schweizer E et al. *Int Clin Psychopharm* 2001;16:137-143



# Antidepressiva: Hochdosisbehandlung nach erfolgloser Standarddosis

Rink L, Braun C, Bschor T, Henssler J, Franklin J, Baethge C  
J Clin Psychiatr 2017 (im Druck)

## B. Adults, major depression, SSRI



# Therapieresistente Depression: Hochdosisbehandlung

	Tri-/Tetracyclic Antidepressants	SSRI	MAO Inhibitors	Other
Dose-efficacy relationships				
Comments	<p>Evidence for the effectiveness of high-dose treatment mainly from comparative dose studies and therapeutic drug monitoring (TDM) studies.</p>	<p>High dose treatment <math>\Rightarrow</math> more side effects without increase of efficacy</p> <p>TDM <math>\Rightarrow</math> reduction of dosage without loss of efficacy [59]</p>	<p>Ultra-high dose treatment of <i>tranylcypromine</i> <math>\Rightarrow</math> sympathomimetic (amphetaminergic) effect compensates sympatholytic side effects</p>	<p>Positive dose-response relationship suggested for <i>venlafaxine</i> mainly from comparative dose studies</p>

## Unipolare Depression

<b>Dosiserhöhung</b>	
<b>3-24</b>	Bei zahlreichen Antidepressiva (z. B. 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.
	<b>0</b>

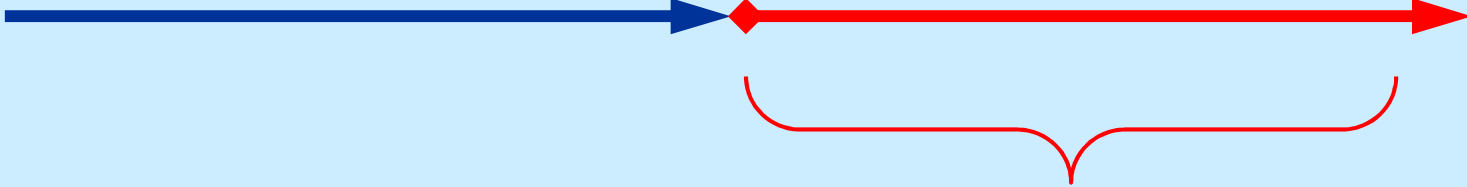
# nach Non-Response auf Antidepressiva-Monotherapie...

pharmakologische Strategien des 2. Schritts:

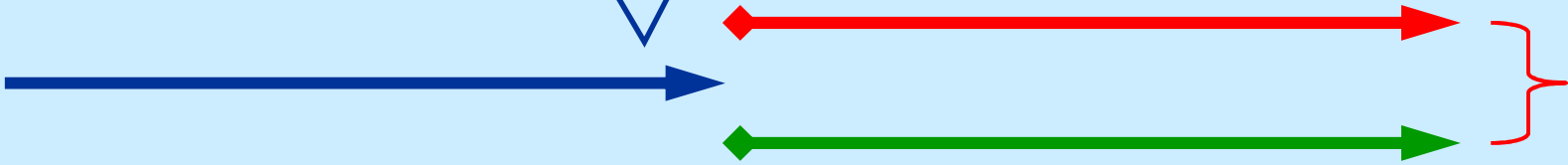
- Antidepressivum aufdosieren
- Antidepressivum wechseln
- zwei Antidepressiva kombinieren
- Blutspiegel des Antidepressivum kontrollieren
- Augmentation  
(mit Lithium oder atypischem Neuroleptikum)



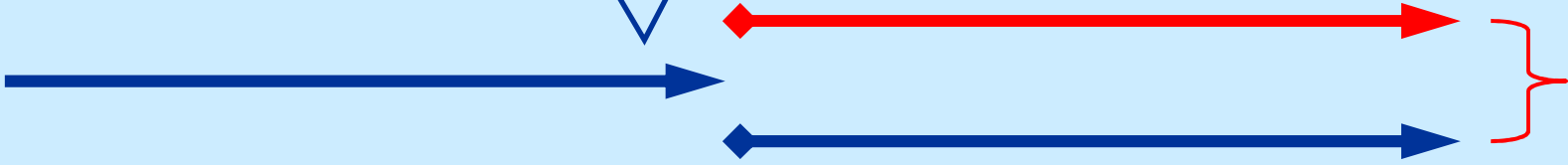
Non-Response



Non-Response

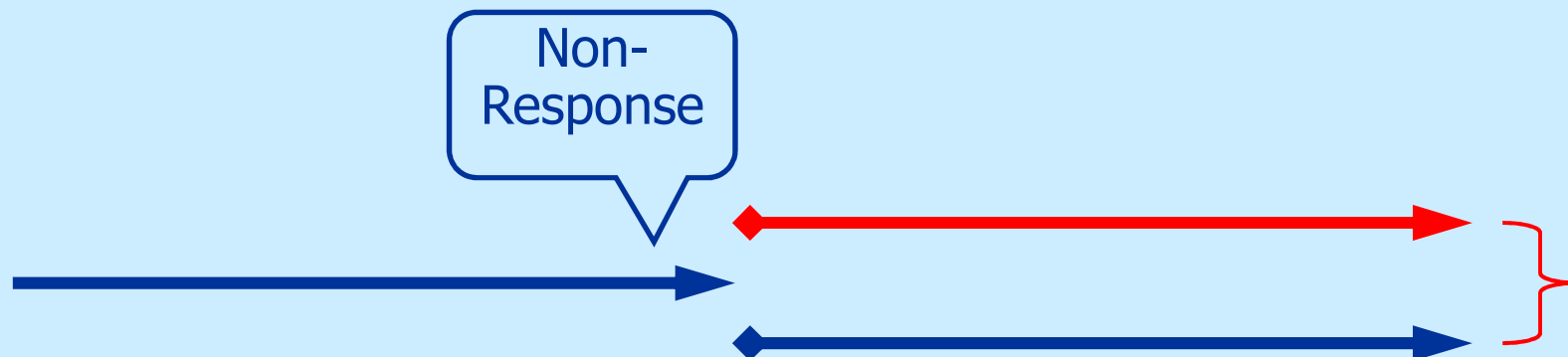


Non-Response

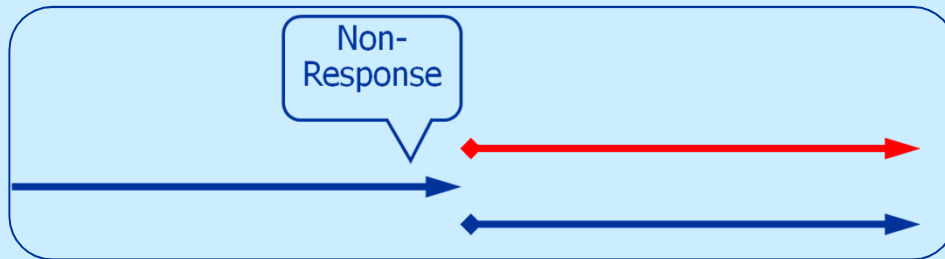


(depress\* or dysthymi\* or adjustment disorder\* or mood disorder\* or affective disorder or affective symptoms)  
AND  
(agomelatin\* or amineptin\* or amitriptylin\* or amoxapin\* or bupropion\* or butriptylin\* or chlorimipramin\* or citalopram\* or clomipramin\* or desipramin\* or desvenlafaxin\* or dibenzepin\* or dosulepin\* or dothiepin\* or doxepin\* or duloxetine\* or escitalopram\* or fluoxetine\* or fluvoxamin\* or imipramin\* or isocarboxazid\* or lofepramin\* or maprotilin\* or mianserin\* or milnacipran\* or mirtazapin\* or moclobemid\* or nefazodon\* or nortriptylin\* or paroxetine\* or phenelzin\* or protriptylin\* or reboxetin\* or selegilin\* or sertraline\* or setiptilin\* or tianeptin\* or tranlycypromin\* or trazodon\* or trimipramin\* or venlafaxin\* or viloxazin\*)  
AND  
(switch\* or crossover or cross-over or crossed-over or change\* or changing or remain\* or stay\* or continu\*)  
AND  
(respond\* or remiss\* or remit\* or resistant\* or improv\*)

## MEDLINE, EMBASE, PsychINFO, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL): **3047 Treffer** → **4 Studien**

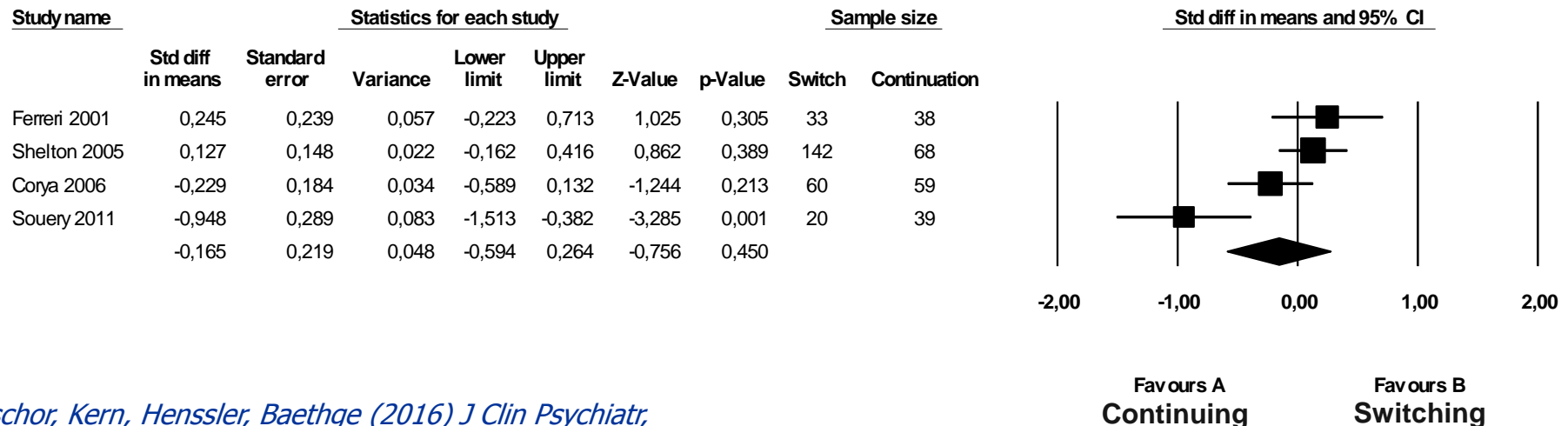


# nach Non-Response auf ein Antidepressivum: Fortsetzen des bisherigen Antidepressivums versus Wechsel



strikte Einschlusskriterien

## Meta Analysis



## Unipolare Depression

**3-30**

Der Wechsel des Antidepressivums ist bei Nichtansprechen nicht die Behandlungsalternative erster Wahl. Jeder Wechsel sollte daher sorgfältig geprüft werden.

**B**



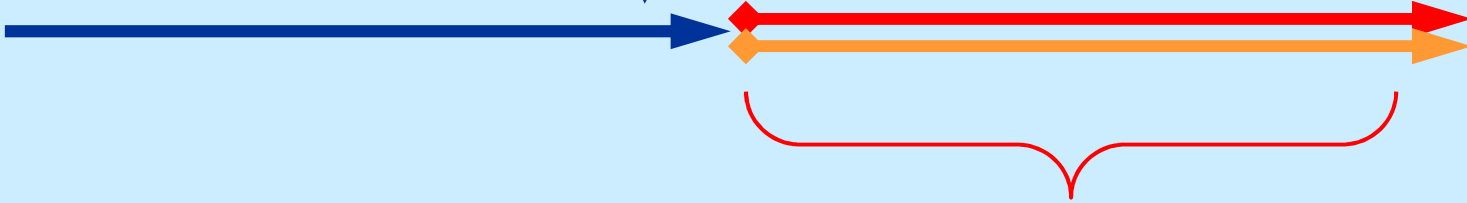
# nach Non-Response auf Antidepressiva-Monotherapie...

pharmakologische Strategien des 2. Schritts:

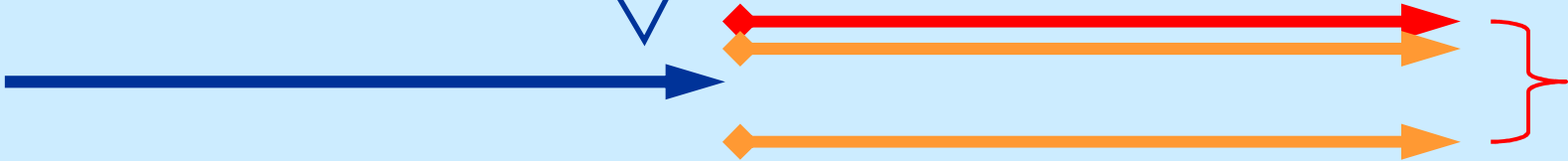
- Antidepressivum aufdosieren
- Antidepressivum wechseln
- zwei Antidepressiva kombinieren
- Blutspiegel des Antidepressivum kontrollieren
- Augmentation  
(mit Lithium oder atypischem Neuroleptikum)



Non-Response

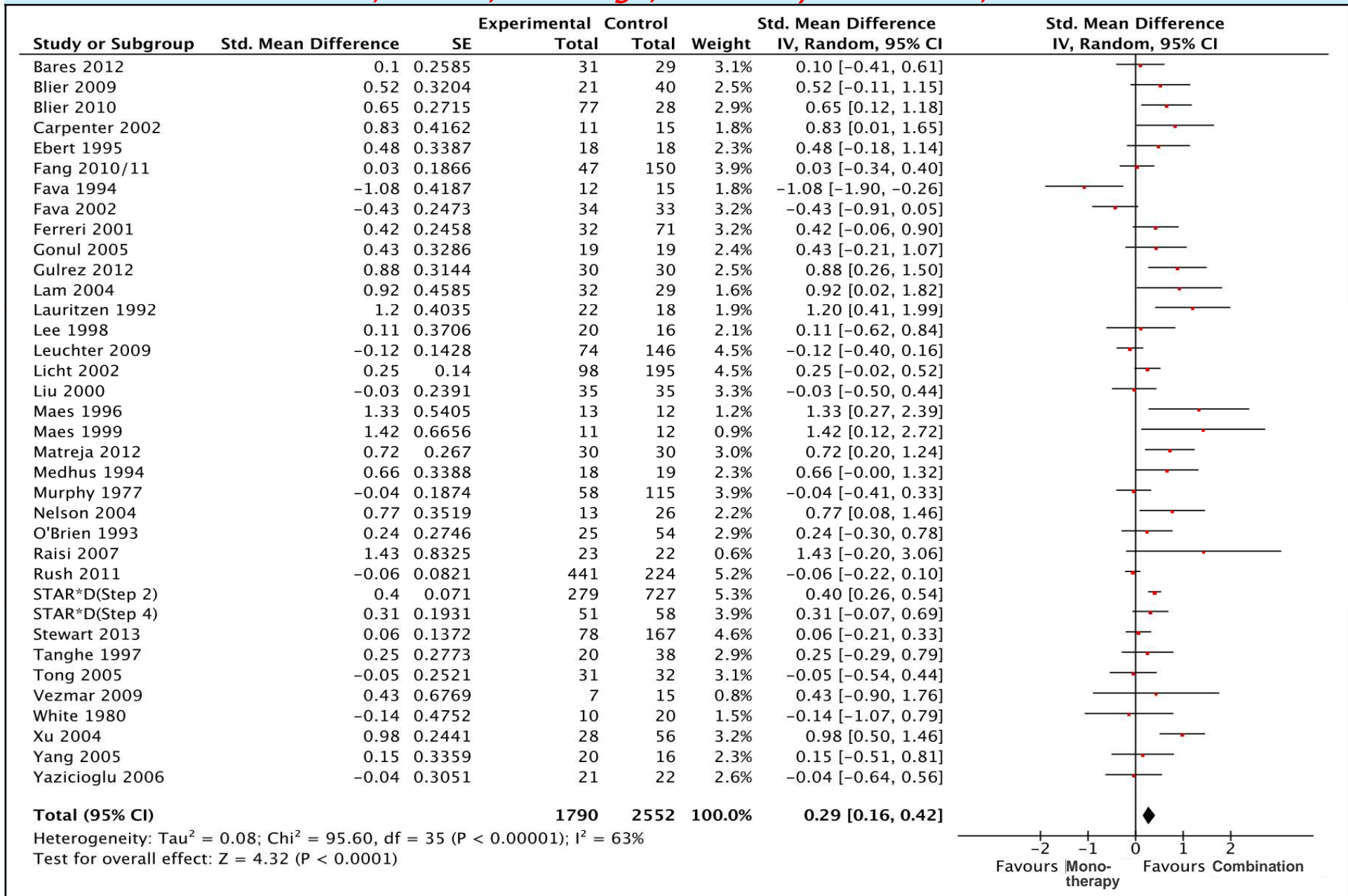


Non-Response

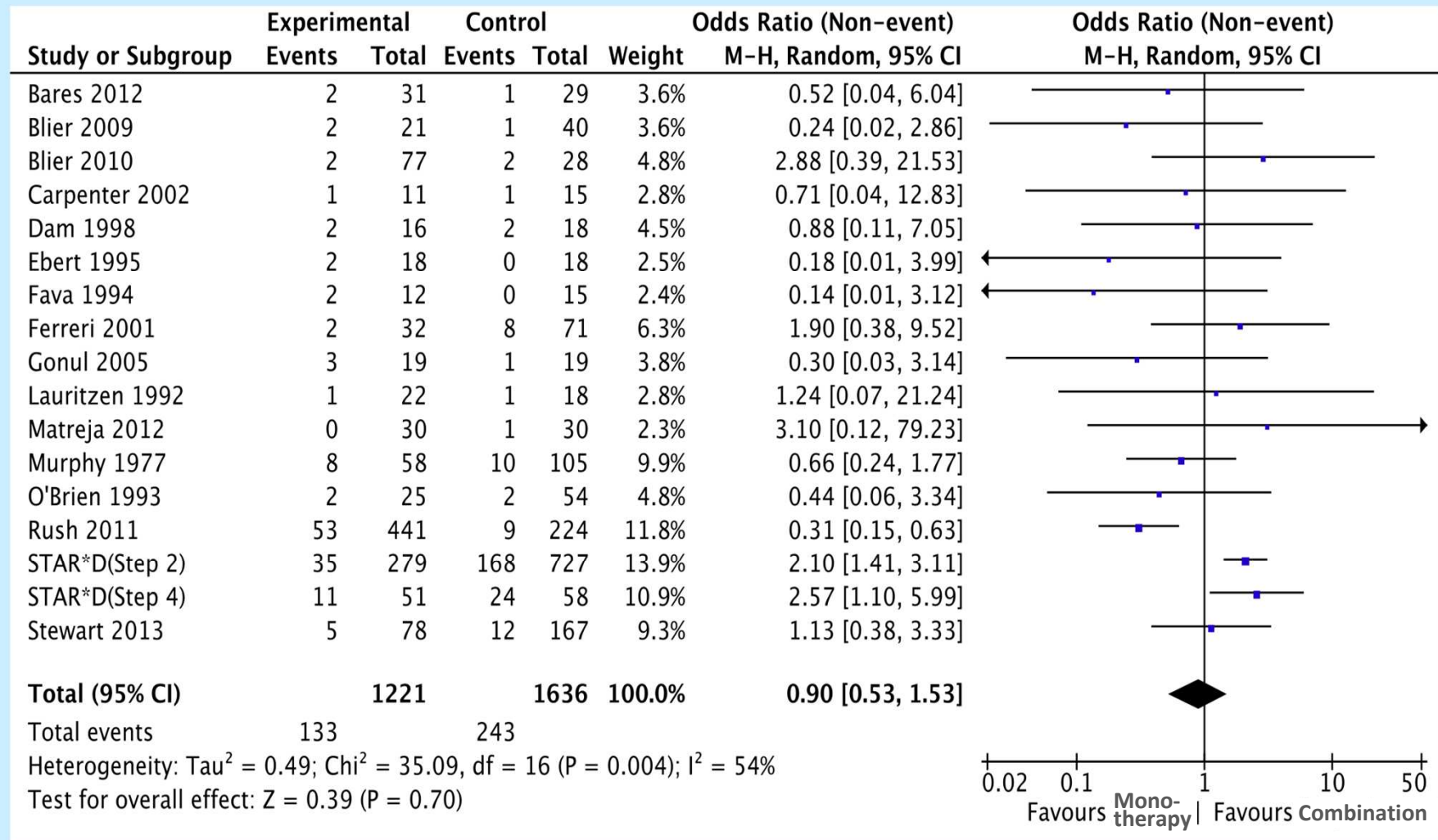


# Antidepressiva-Kombination versus Monotherapie

*Henssler\*, Bschor,\* Baethge, Can J Psychiatr 2016;61:29-43*



# Dropouts durch UAW



# Antidepressiva-Kombination: Vermutetes Wirkprinzip

**Ohne Pharmakon**

**Wiederaufnahme-Hemmer  
+ Autorezeptor-Blocker**

somatodendritischer  
5-HT<sub>1A</sub>-  
Autorezeptor

Serotonin

Autorezeptor-Blocker

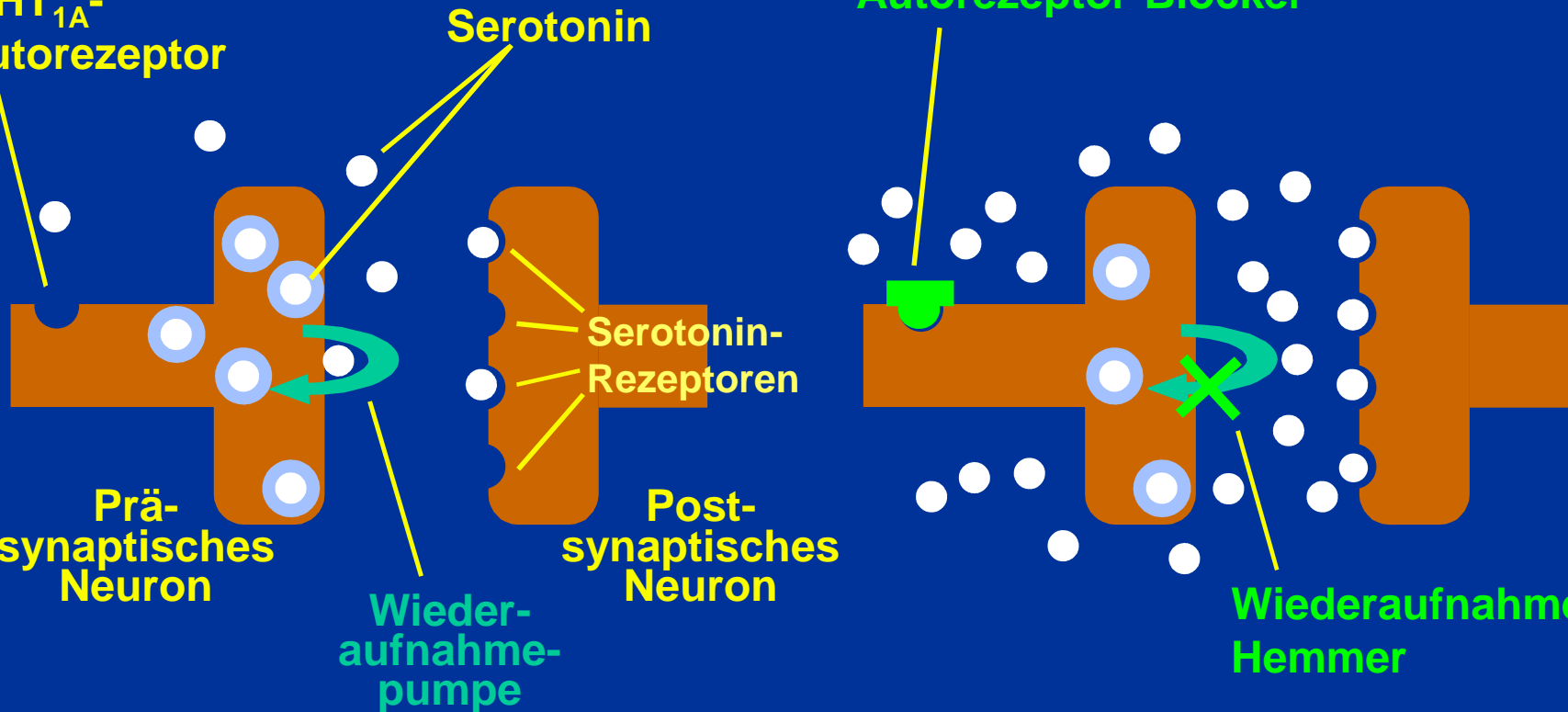
Prä-  
synaptisches  
Neuron

Wieder-  
aufnahme-  
pumpe

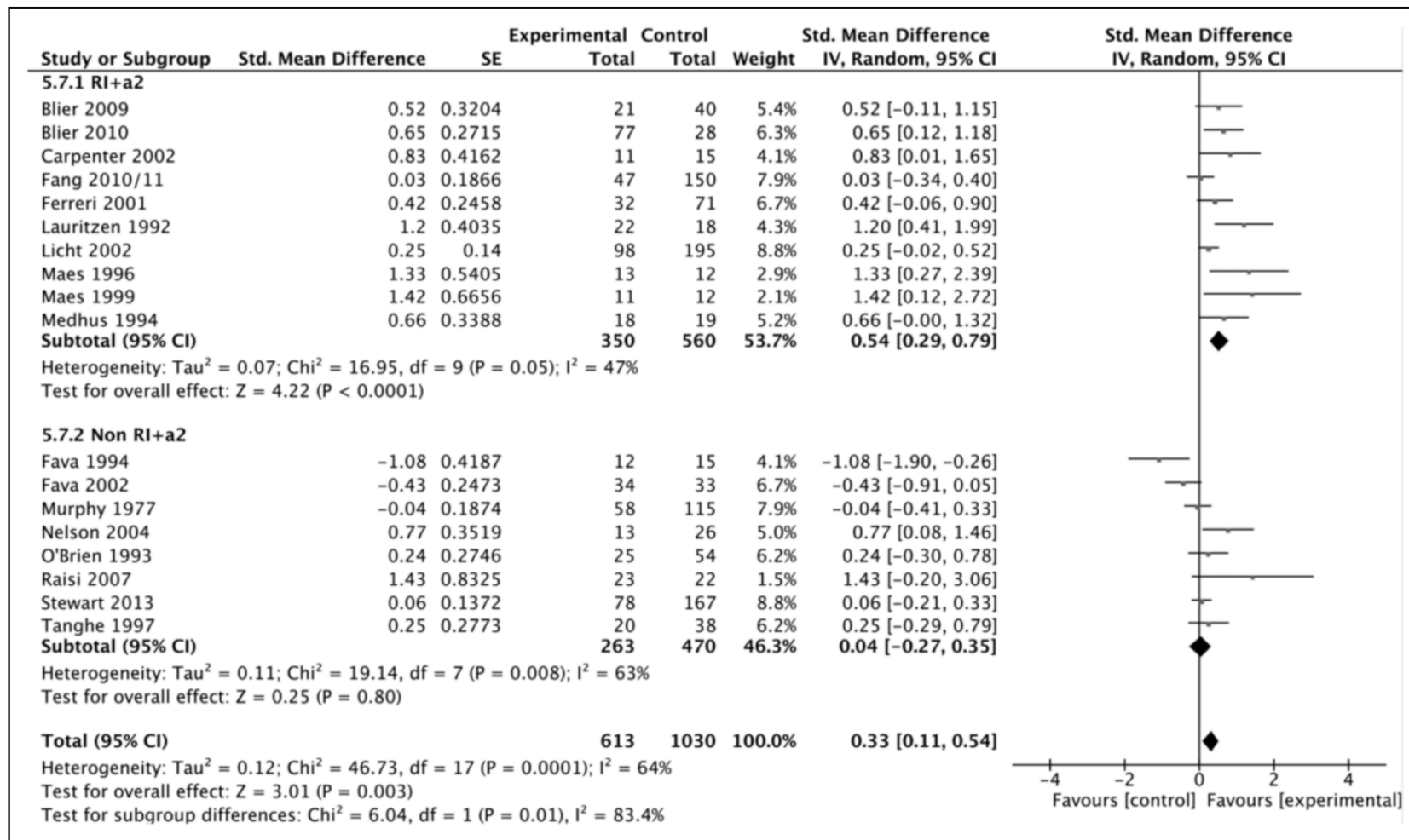
Serotonin-  
Rezeptoren

Post-  
synaptisches  
Neuron

Wiederaufnahme-  
Hemmer



# Wiederaufnahmehemmer + $\alpha$ 2-Blocker im Vergleich zu anderen Kombinationen



**Figure 3.** Primary outcome: treatment effect as measured in standardized mean difference (SMD) subgroup analysis: RI+ $\alpha$ 2 versus other pharmacologic combinations. Randomized, double-blind trials only weighted according to random effects analysis.

*Henssler\*, Bschor,\* Baethge, Can J Psychiatr 2016;61:29-43*

## Unipolare Depression

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p><b>3-35_mod_2015</b></p> <p>Bei einem Patienten, der auf eine Antidepressivamonotherapie nicht respondiert hat, kann als einzige Antidepressivakombination die Kombination von Mianserin (unter Berücksichtigung des Agranulozytoserisikos) oder Mirtazapin einerseits mit einem SSRI oder einem TZA andererseits empfohlen werden. Nur für diese Kombination wurde in mehreren randomisierten und doppelblinden Studien gezeigt, dass sie wirksamer ist als die Monotherapie mit nur einem der Wirkstoff.</p>	<b>KKP</b>

# nach Non-Response auf Antidepressiva-Monotherapie...

pharmakologische Strategien des 2. Schritts:

- Antidepressivum aufdosieren
- Antidepressivum wechseln
- zwei Antidepressiva kombinieren
- Blutspiegel des Antidepressivum kontrollieren
- **Augmentation**  
(mit Lithium oder atypischem Neuroleptikum)





**Non-Response**



**Substanz 1**

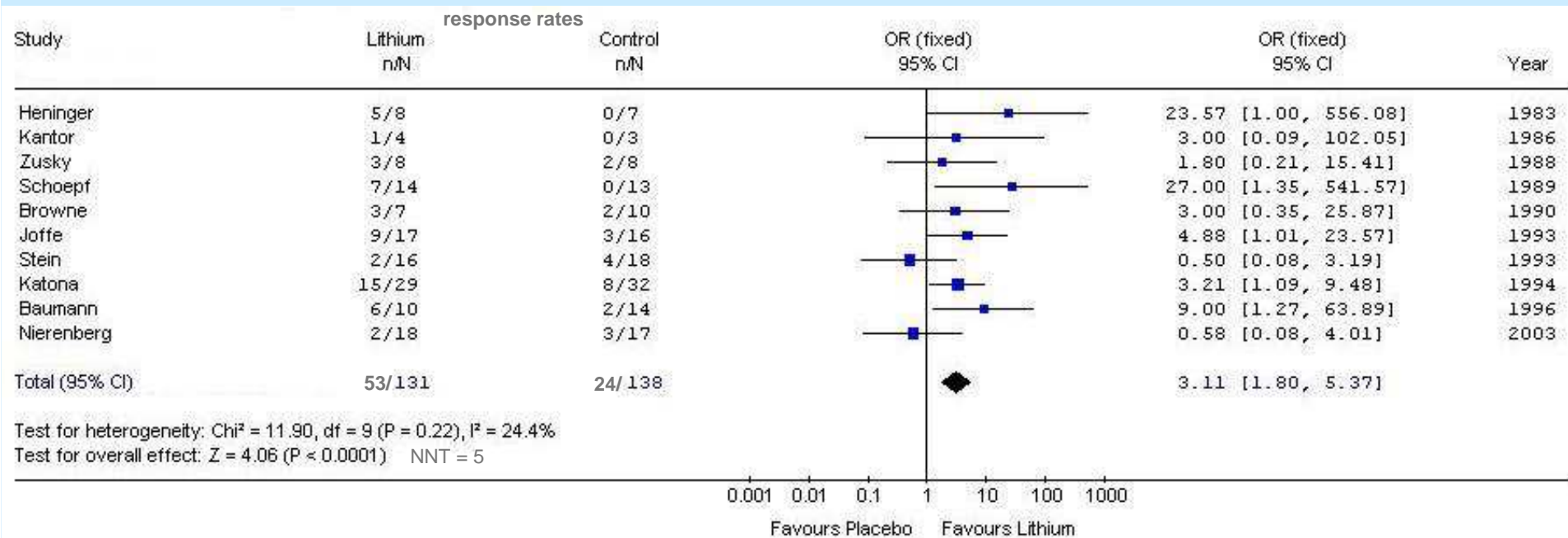


**Substanz 2**

**Augmentation**

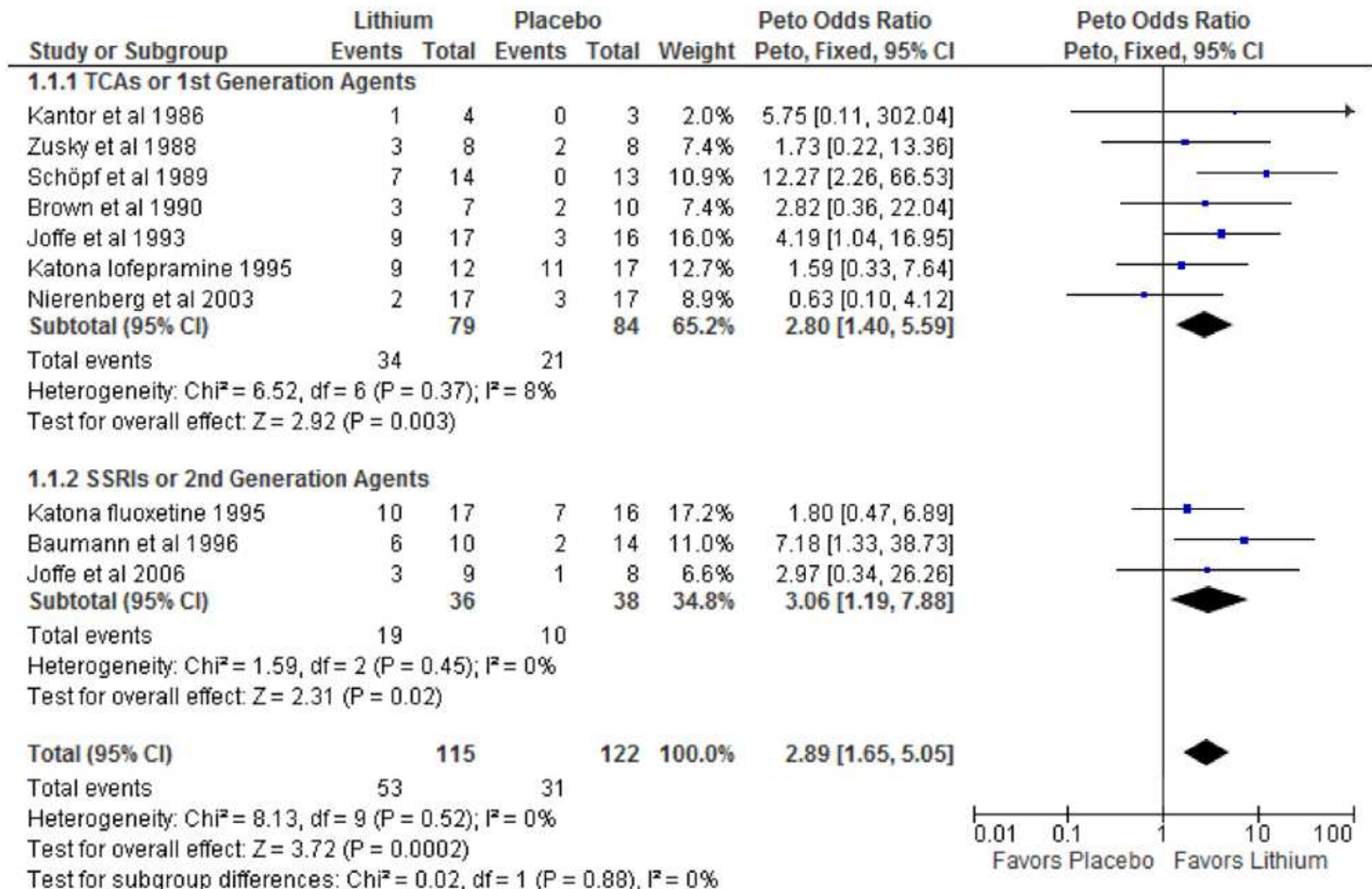
# Metaanalyse doppelblinder, plazebokontrollierter Studien zur Wirksamkeit einer Lithiumaugmentation (N = 10 Studien)

(Bauer M, Crossley NA, Gerber S, Bschor T 2006)



# Lithiumaugmentation: Metaanalyse doppelblinder, plazebokontrollierter Studien

J.C. Nelson et al. / Journal of Affective Disorders 168 (2014) 269–275



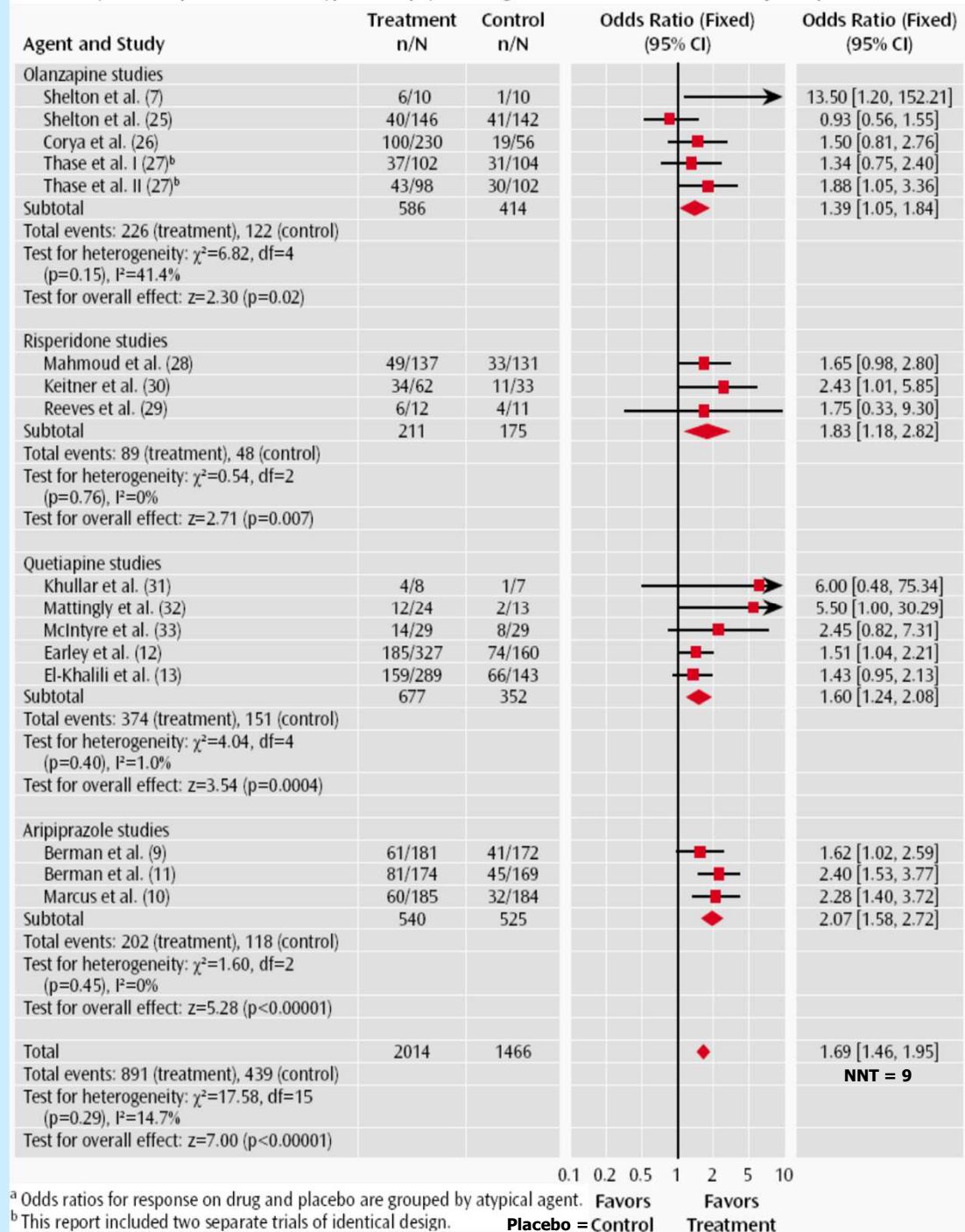
# Lithiumaugmentation: Durchführung



- additiv in der Akutbehandlung depressiver Syndrome, wenn mit Antidepressiva-Monotherapie keine Response erzielt werden konnte
- eher rasche Aufdosierung
- anzustrebende Serumspiegel: wie bei prophylaktischer Behandlung: 0,6 - 0,9mmol/l
- Mindestdauer: 2 Wochen
- bei Response: Lithium und Antidepressivum für mindestens 6 Monate fortführen

# Augmentation mit atypischen Neuroleptika

Meta-Analysis of Response Rates of Atypical Antipsychotic Agents in Treatment-Resistant Major Depressive Disorder<sup>a</sup>



J. Craig Nelson CJ, Papakostas GI:  
Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: A meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. Am J Psychiatr 2009 doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09030312

<sup>a</sup> Odds ratios for response on drug and placebo are grouped by atypical agent. **Favors**

<sup>b</sup> This report included two separate trials of identical design.

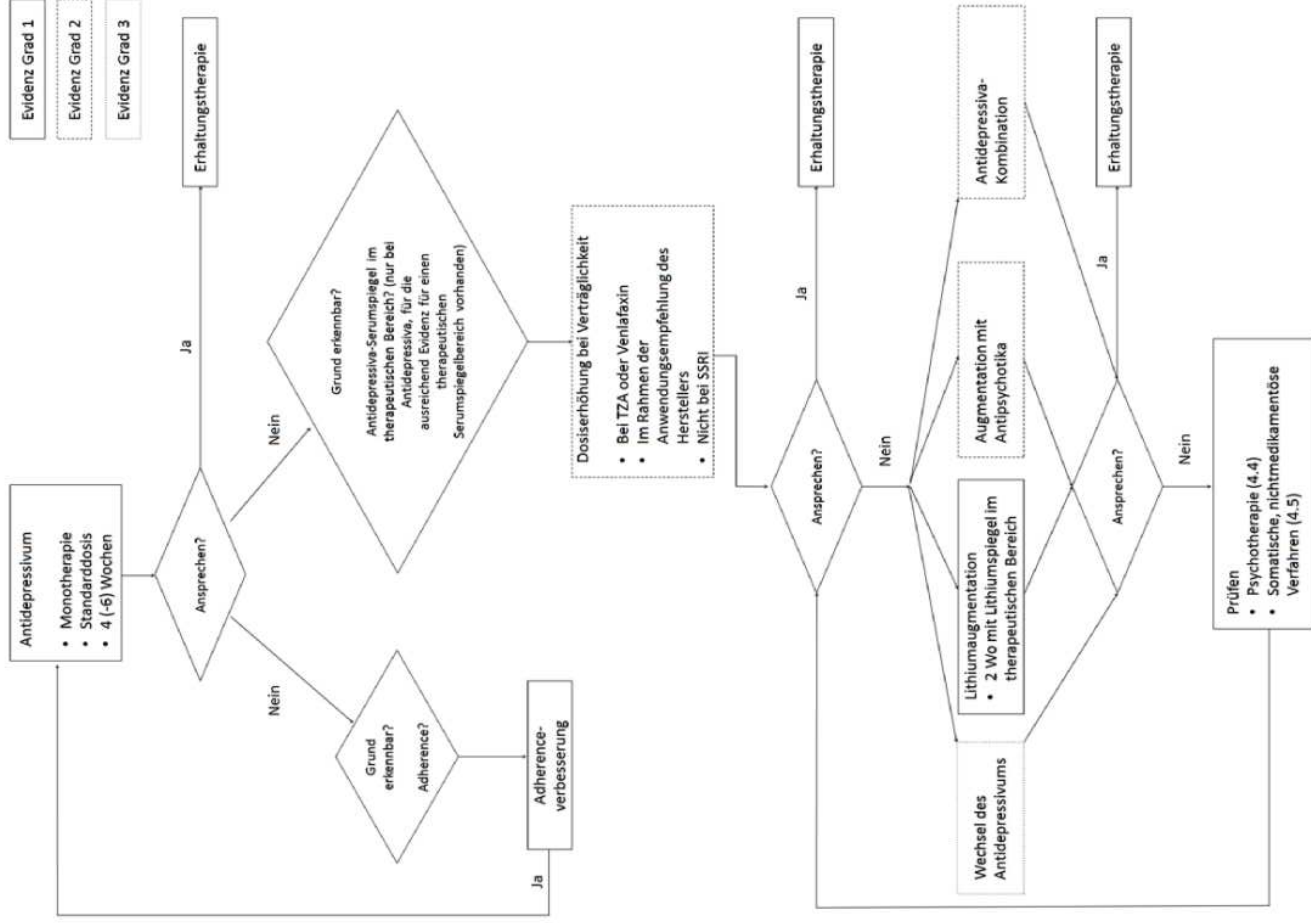
**Placebo = Control**      **Favors Treatment**

**NNT = 9**

# **Leitliniengerechte Therapie der Depression**

## **Therapiealgorithmen**

# Unipolare Depression



Algorithmus 4: Medikamentöse Behandlung der therapieresistenten Depression

