

# Pharmakotherapie der Depression

Benjamin Ochs, Tom Bschor



Schlosspark-Klinik Berlin  
Psychiatrische Abteilung



## Angaben über Beziehungen zur Industrie

Ich erkläre hiermit, dass ich seit dem 1. Juni 2014 geschäftliche, persönliche oder materielle Beziehungen zu den folgenden Industrieunternehmen unterhalten habe oder gegenwärtig unterhalte:

➔ Name des Unternehmens // Art der Beziehung

## Disclosure Information

*I hereby declare that I have had business or personal interests in the following industrial enterprises since 1st June 2014*

➔ *Name of the enterprise // Nature of the interest*

keine finanziellen Beziehungen zu pharmazeutischen  
Industrieunternehmen

DGPPN  
 BÄK, KBV, AWMF  
 AkdÄ, BpTK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW



Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde



Bundesärztekammer



Kassenärztliche Bundesvereinigung



Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften



Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranker (BApK)



Bundespsychotherapeutenkammer (beratend) (BpTK)



Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAGSHG)



Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)



Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM)



Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs)



Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)

# S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression

Langfassung

2. Auflage, Version 1  
 November 2015  
 AWMF-Register-Nr.: nvl-005

## Am Konsensprozess beteiligt und mitgetragen von



Bundesdirektorenkonferenz psychiatrischer Krankenhäuser (und Arbeitskreis Depressionsstationen) (BDK)



Berufsverband Deutscher Psychologinnen und Psychologen (BDP)



Berufsverband der Fachärzte für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie Deutschlands (BPM)



Berufsverband Deutscher Nervenärzte (BVDN)



Berufsverband Deutscher Psychiater (BVDP)



Bundesverband der Vertragspsychotherapeuten (BVVP)



Chefärztkonferenz psychosomatisch-psychotherapeutischer Krankenhäuser und Abteilungen



Deutsche Ärztliche Gesellschaft für Verhaltenstherapie (DÄVT)



Deutsche Fachgesellschaft für tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie (DFT)



Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie (DGGPP)



Deutsche Gesellschaft für Psychoanalyse, Psychotherapie, Psychosomatik und Tiefenpsychologie (DGPT)



Deutsche Gesellschaft für Verhaltenstherapie (DGVT)



Deutsche Psychoanalytische Gesellschaft (DPG)



Deutsche Psychoanalytische Vereinigung (DPV)



Deutsche Psychotherapeutenvereinigung (DPTV)



Deutscher Fachverband für Verhaltenstherapie (DVT)



Deutscher Hausärzterverband



Gesellschaft für wissenschaftliche Gesprächspsychotherapie (GwG)



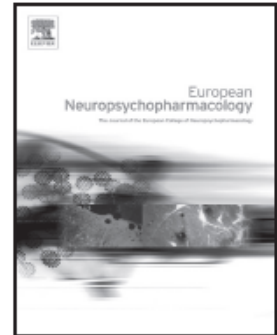
Kompetenznetz Depression, Suizidalität (KND)

**Häufigkeit?**



ELSEVIER

[www.elsevier.com/locate/euroneuro](http://www.elsevier.com/locate/euroneuro)



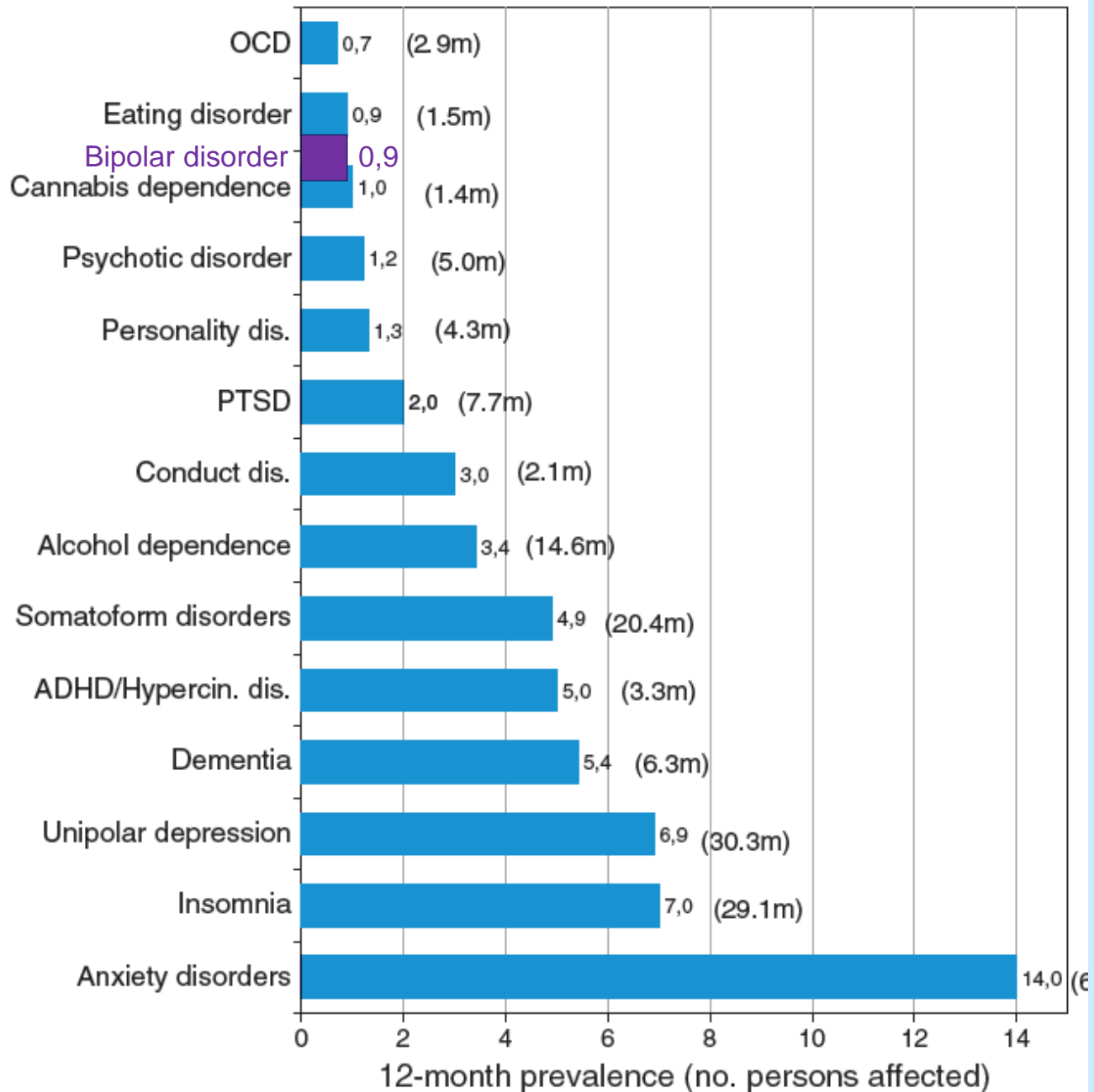
ECNP/EBC REPORT 2011

# The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010

H.U. Wittchen<sup>a,\*</sup>, F. Jacobi<sup>a, 1, 2</sup>, J. Rehm<sup>a, b</sup>, A. Gustavsson<sup>c</sup>,  
M. Svensson<sup>d</sup>, B. Jönsson<sup>e</sup>, J. Olesen<sup>f</sup>, C. Allgulander<sup>g</sup>,  
J. Alonso<sup>h</sup>, C. Faravelli<sup>i</sup>, L. Fratiglioni<sup>j</sup>, P. Jennum<sup>k</sup>, R. Lieb<sup>l</sup>,  
A. Maercker<sup>m</sup>, J. van Os<sup>n</sup>, M. Preisig<sup>o</sup>, L. Salvador-Carulla<sup>p</sup>,  
R. Simon<sup>q</sup>, H.-C. Steinhausen<sup>l, r, s</sup>

[http://www.ecnp.eu/en/publications/reports/~/\\_media/Files/ecnp/communication/reports/ECNP%20EBC%20Report.ashx](http://www.ecnp.eu/en/publications/reports/~/_media/Files/ecnp/communication/reports/ECNP%20EBC%20Report.ashx)

## Mental Disorders by prevalence (and estimated number of persons affected in millions)



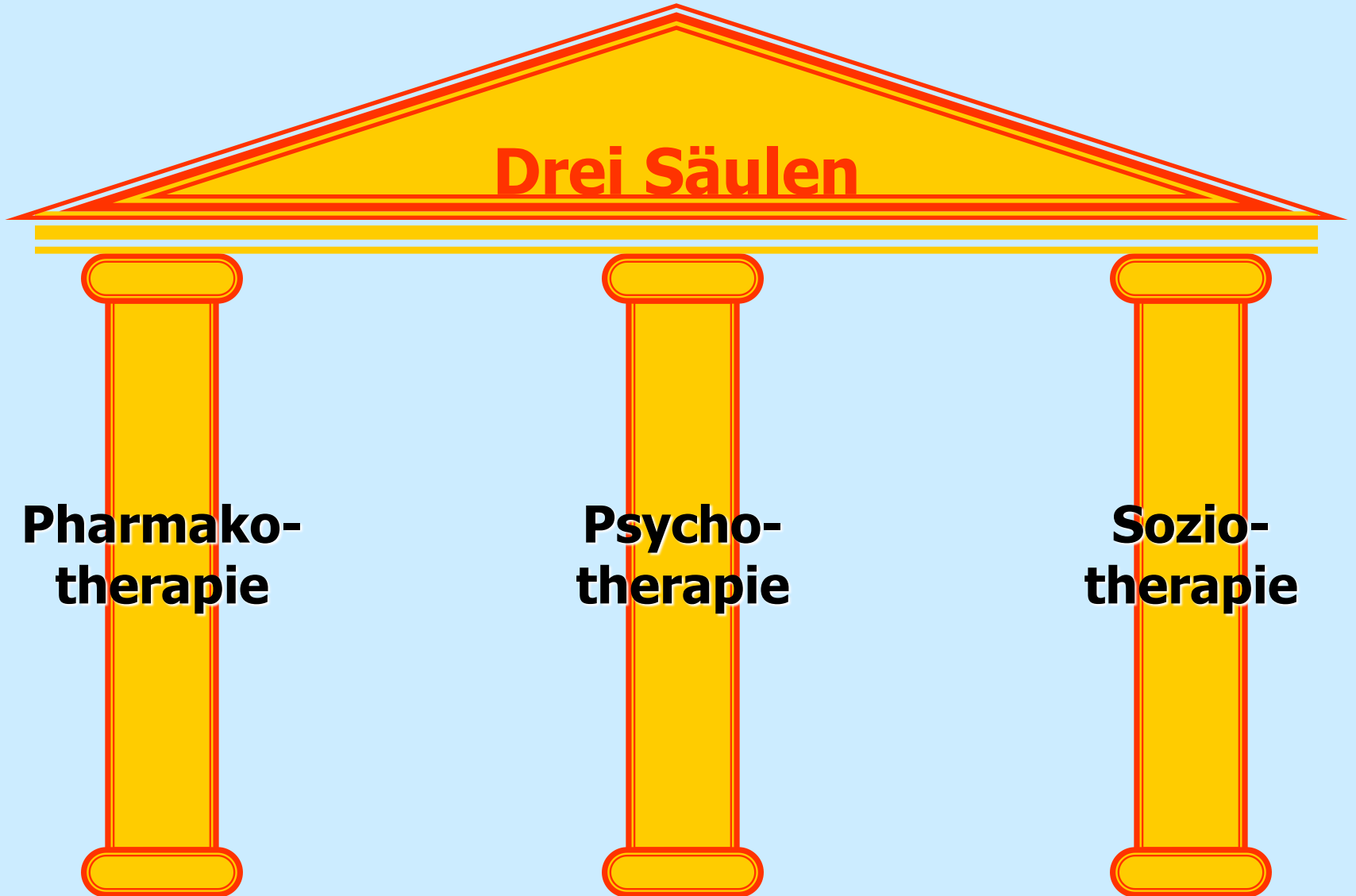
# Psychiatrische Therapie

## Drei Säulen

**Pharmako-  
therapie**

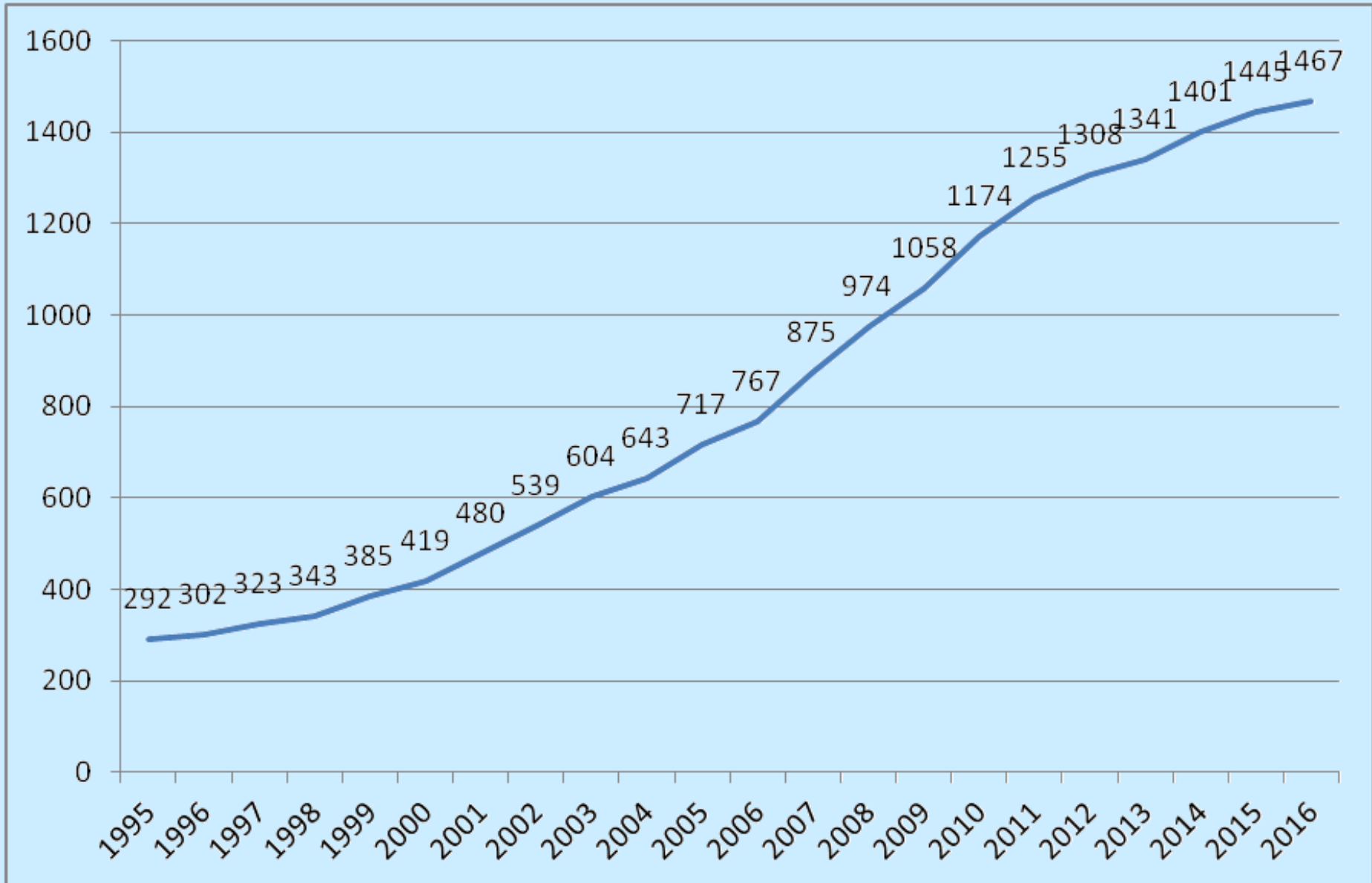
**Psycho-  
therapie**

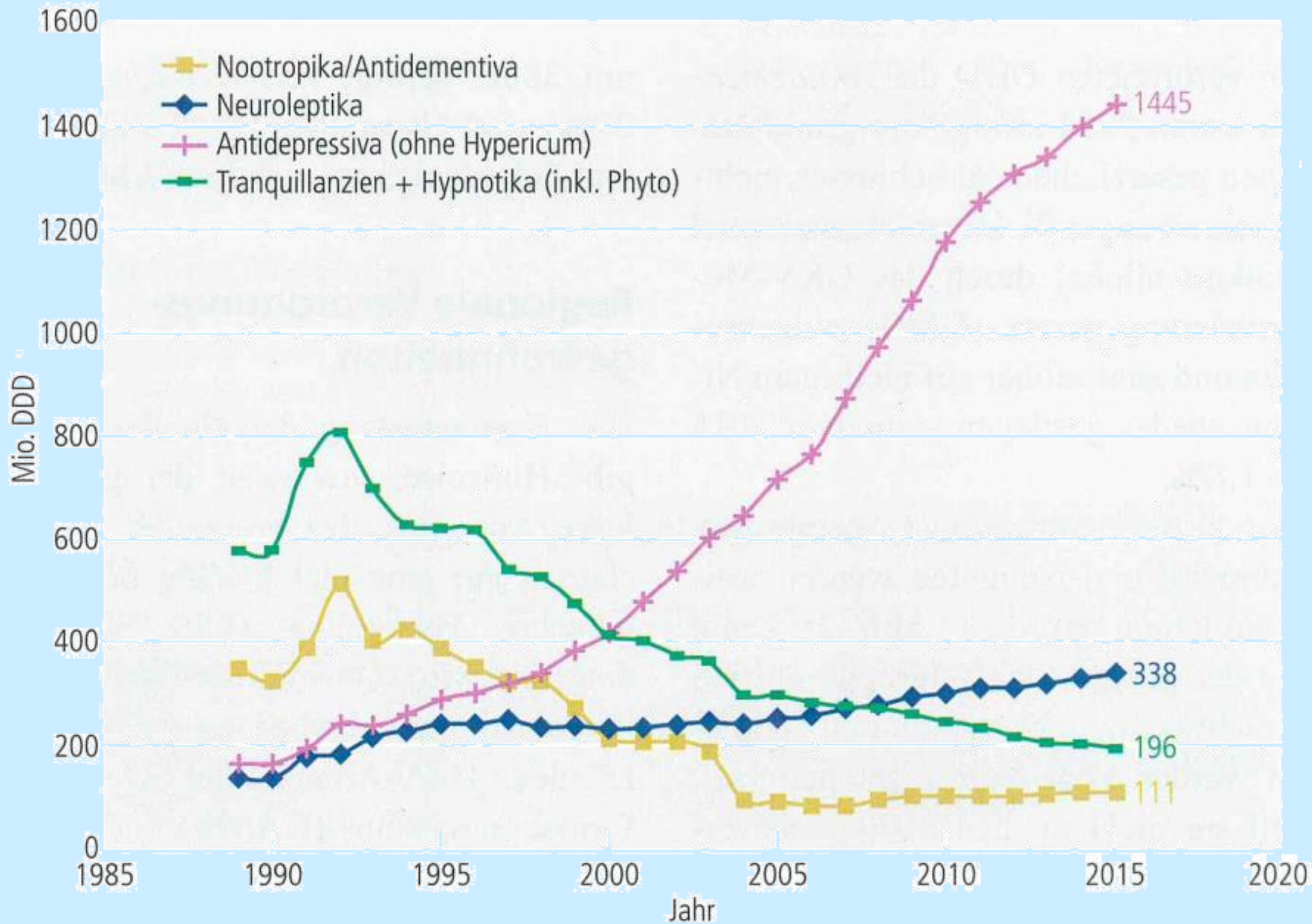
**Sozio-  
therapie**





# 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

**Indikation?**

# Studie eines englischen Forschungsteams bezweifelt 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

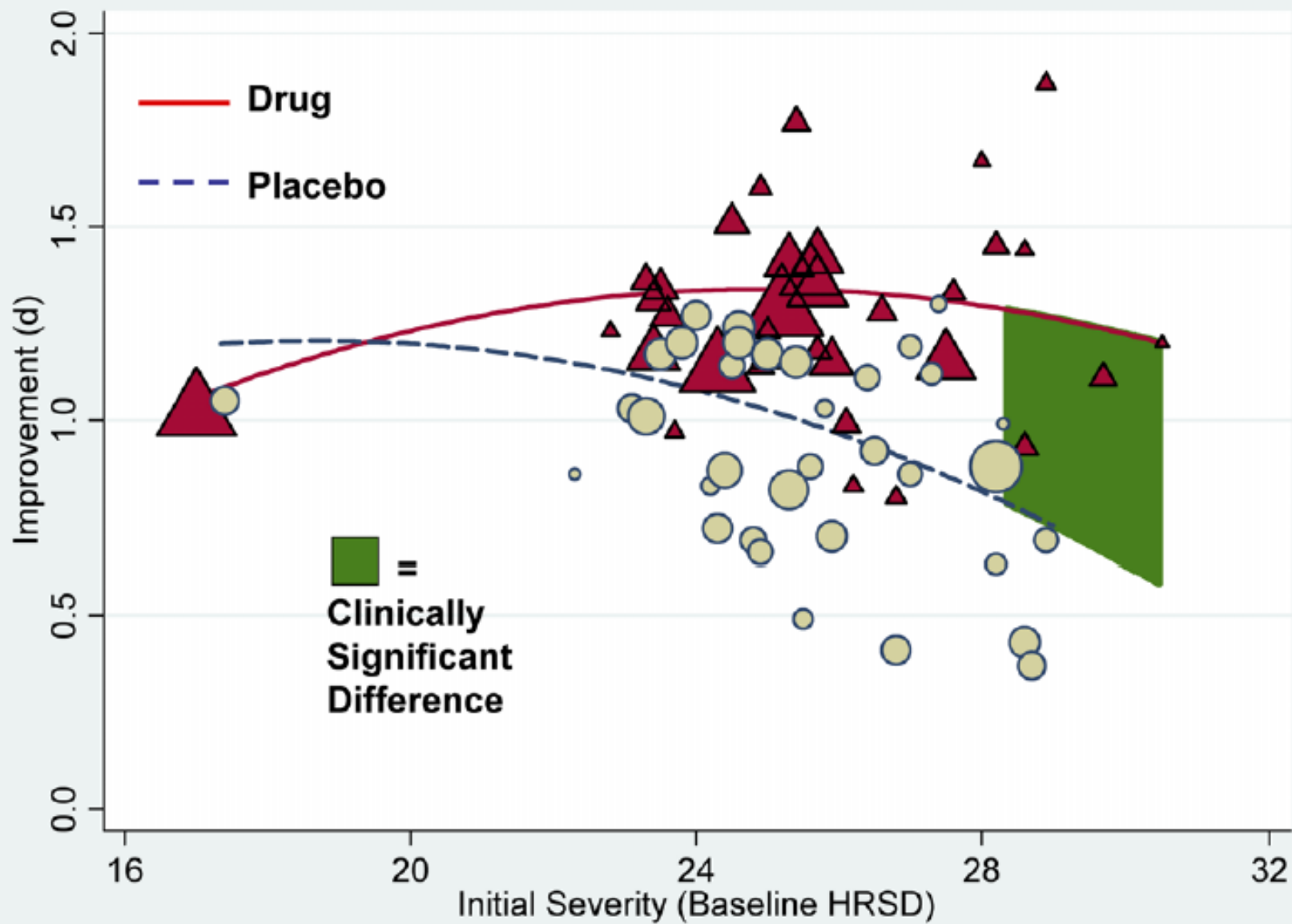
## ABSTRACT

### 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

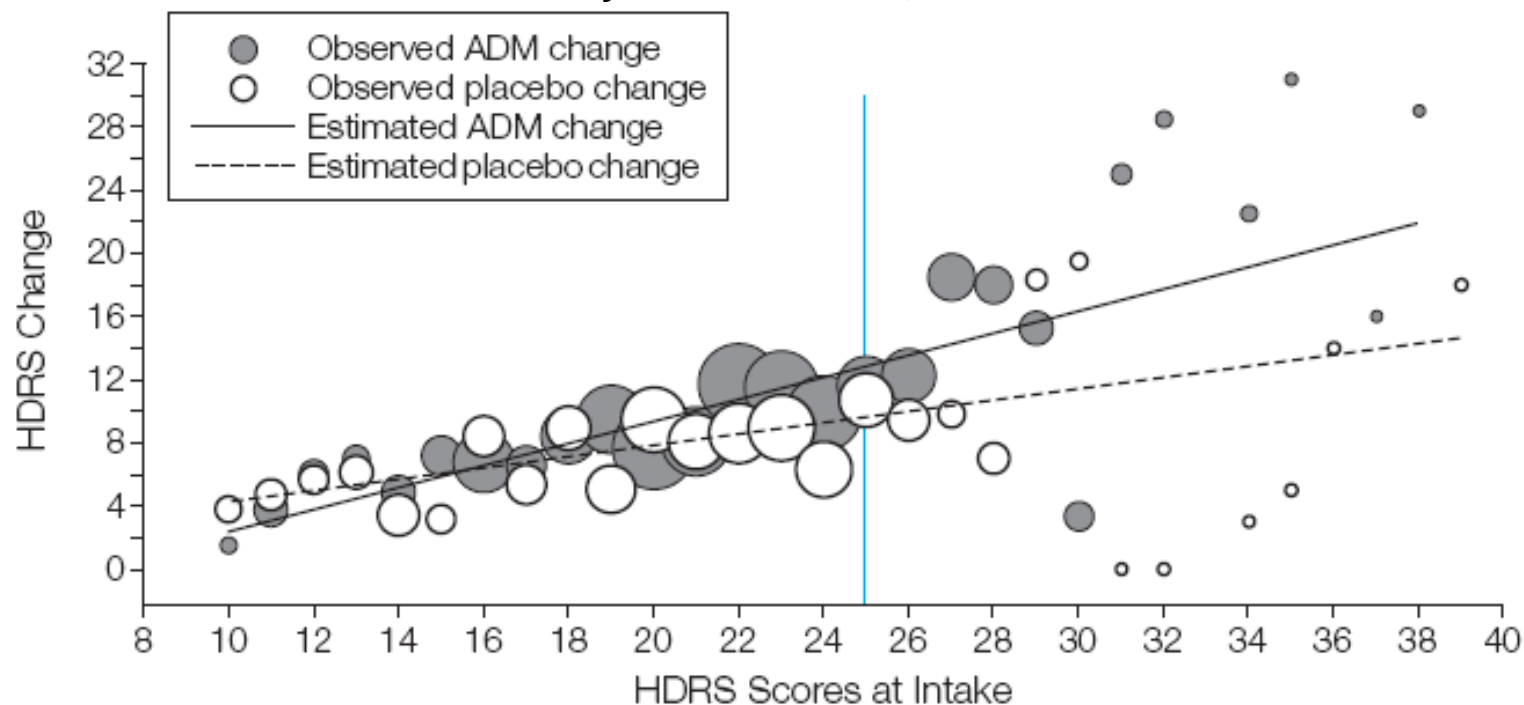


Kirsch et al. (2008) Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. PLoS Med 5:e45

**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.

# 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>	<p><b>0</b></p>
<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>	<p><b>0</b></p>

**Diagnostik?**

<b>F 32</b>	<b>Depressive Episode bzw. rezidiv. Depression</b>			
<b>bzw.</b>	leicht	2 Hauptsymptome +	2 Zusatzsymptome	≥ 2 Wo
<b>F 33</b>	mittelgradig	2 Hauptsymptome +	3-4 Zusatzsymptome	≥ 2 Wo
	schwer	3 Hauptsymptome +	4 Zusatzsymptome	≥ 2 Wo

## Hauptsymptome

ja    nein

**A**

1 Depressive Stimmung



2 Interesse- / Freudlosigkeit



3 Antriebsstörung / Energieverlust / Müdigkeit



## Zusatzsymptome

ja    nein

**B**

4 Verlust von Selbstwertgefühl / Selbstvertrauen / übertriebene Schuldgefühle



5 Todes- / Suizidgedanken



6 Denk- / Konzentrationsstörungen  
Entscheidungsunfähigkeit



7 Psychomotorische Unruhe oder Gehemmtsein

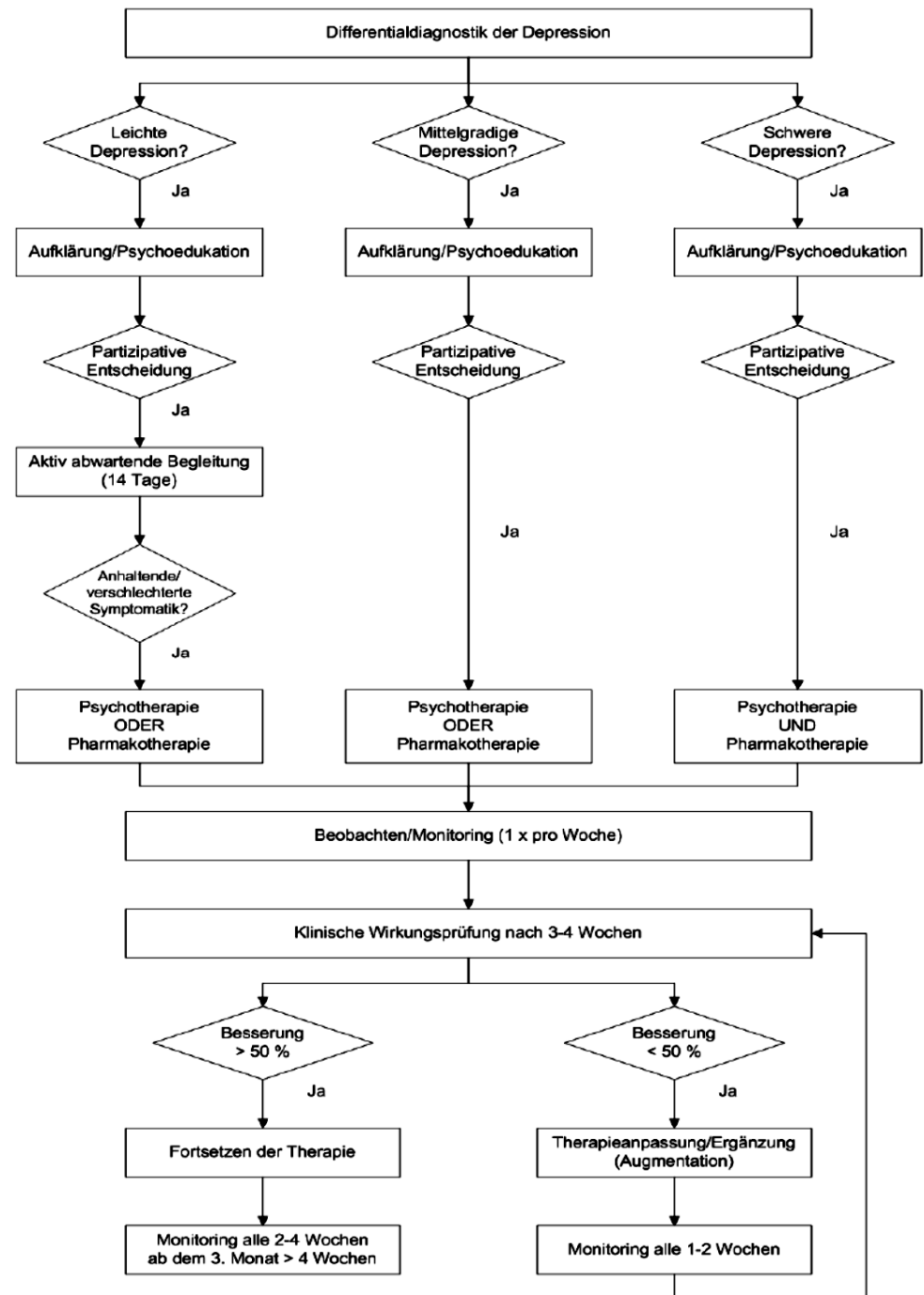


8 Schlafstörungen



9 Appetit- / Gewichtsverlust

# Unipolare Depression



Algorithmus 3: Therapie depressiver Störungen

# **Welches Antidepressivum?**

# Antidepressiva

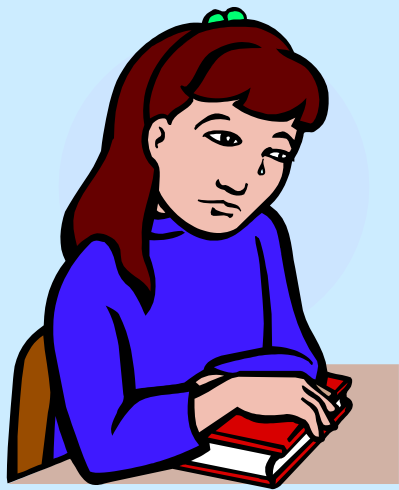
Substanz	Handelsname (Bsp.)	Start-dosis (mg/d)	Standard-dosis (mg/d)	Hochdosis <sup>1</sup> (mg/d)	Sedierung, Gewichts-zunahme	anticholinerg <sup>2</sup>	Übelkeit	Schlafstörungen	Dysorthostase	pharmakologische Mechanismen
<b>Trizyklika</b>										
Amitriptylin	Saroten				+++	+++	0	0	+++	NA- und 5-HT- Wiederaufnahmehemmung
Clomipramin	Anafranil				+	+++	0	(+)	+++	auch:
Desipramin	Pertofran				(+)	+	0	(+)	++	
Doxepin	Aponal, Sinquan	25-50	150	300	+++	++	0	0	+++	Blockade von: muskarinergen ACh-Rez., Histamin <sub>1</sub> -Rez., $\alpha_1$ - adrenergen Rez., (Dopamin <sub>2</sub> -Rez.)
Imipramin	Tofranil, Pryleugan				+	++	0	(+)	+++	
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, Deprilept	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 (z. T. auch Blockade von m-ACh-Rez.)
Fluoxetin	Fluctin	20	20-40							
Paroxetin	Seroxat, Tagonis				(+)	(+)	+	+	0	
Escitalopram	Cipralext	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	Milnaneurax	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.-Blockade
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.-Blockade, mäßige 5-HT-WA-Hemmung
Bupropion	Elontril	150	150-300	450	0	0	(+)	+++	0	NA- und Dopamin-WA-Hemmung
Agomelatin	Valdoxan	25	25-50		(+)		+			5-HT <sub>2C(+2B)</sub> -Rez.-Blockade, MT <sub>-1+2</sub> -Rez.-Agonismus
Tianeptin	Tianeurax	37,5	37,5					++		5-HT-WA-Verstärkung
Reboxetin	Edronax, Solvex	8	8	10		+	(+)	++		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 = muskarinerges Acetylcholinrezeptor; H<sub>1</sub>-Rez. = Histamin<sub>1</sub>-Rezeptor;  $\alpha_1$ -Rez. =  $\alpha_1$ -adrenerger Rezeptor; MT = Melatonin

MAO = Monoaminoxidase; WA = Wiederaufnahme



# Antidepressiva

## typische Eigenschaften

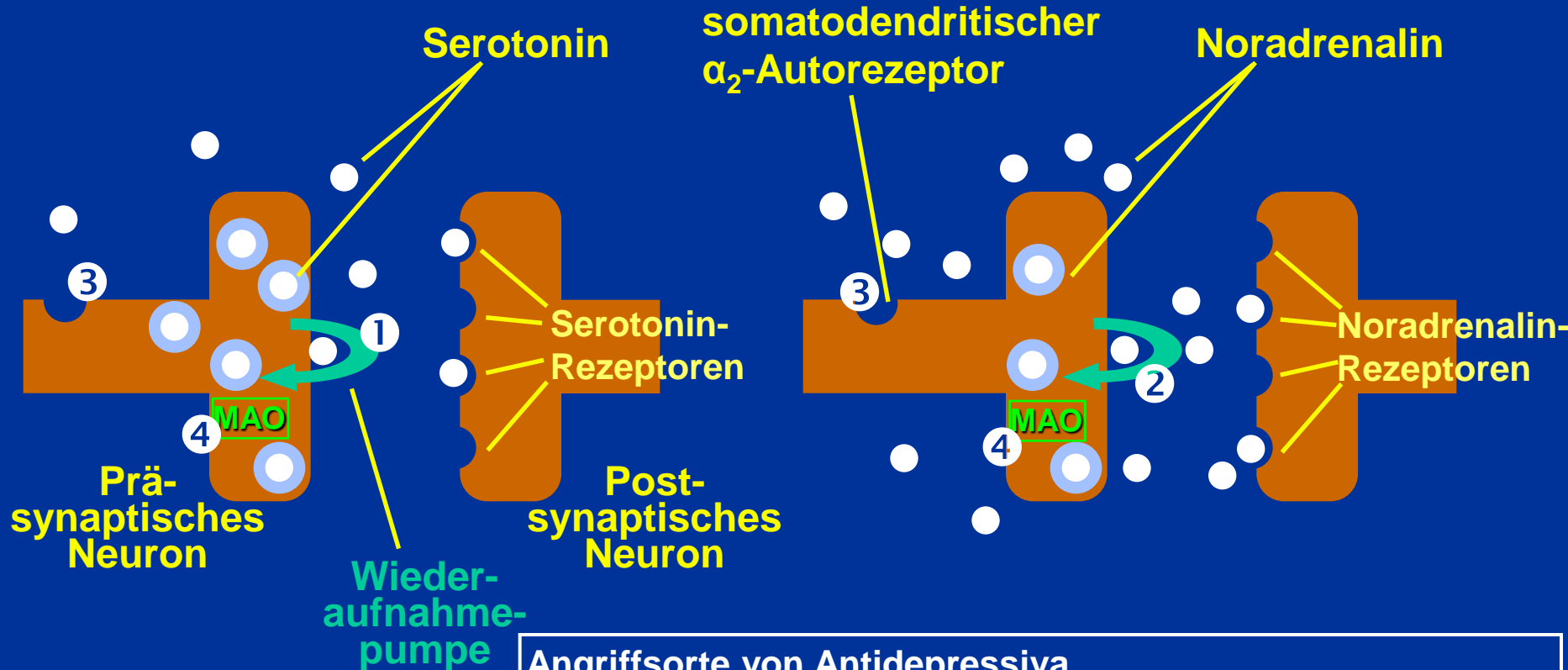


- **verstärken Serotonin- u./o. Noradrenalin-Wirkung im Gehirn**
- **verzögerter Wirkungseintritt (3-4 Wo.)**
- **Ansprechrate ca. 2/3**
- **unterschiedliche Nebenwirkungen, bei modernen Medikamenten zumeist wenige**
- **keine Abhängigkeit**
- **nach erfolgreicher Behandlung mindestens sechs Monate weiter nehmen**

# 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



**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	Schlafstörungen	Dysorthostase	pharmakologische Mechanismen
<b>Trizyklika</b>										
Amitriptylin	Saroten				+++	+++	0	0	+++	NA- und 5-HT- Wiederaufnahmehemmung
Clomipramin	Anafranil				+	+++	0	(+)	+++	auch:
Desipramin	Pertofran				(+)	+	0	(+)	++	
Doxepin	Aponal, Sinquan	25-50	150	300	+++	++	0	0	+++	Blockade von: muskarinergen ACh-Rez., Histamin <sub>1</sub> -Rez., $\alpha_1$ - adrenergen Rez., (Dopamin <sub>2</sub> -Rez.)
Imipramin	Tofranil, Pryleugan				+	++	0	(+)	+++	
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, Deprilept	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 (z. T. auch Blockade von m-ACh-Rez.)
Fluoxetin	Fluctin	20	20-40							
Paroxetin	Seroxat, Tagonis				(+)	(+)	+	+	0	
Escitalopram	Cipralext	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	Milnaneurax	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.-Blockade
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.-Blockade, mäßige 5-HT-WA-Hemmung
Bupropion	Elontril	150	150-300	450	0	0	(+)	+++	0	NA- und Dopamin-WA-Hemmung
Agomelatin	Valdoxan	25	25-50		(+)		+			5-HT <sub>2C(+2B)</sub> -Rez.-Blockade, MT <sub>-1+2</sub> -Rez.-Agonismus
Tianeptin	Tianeurax	37,5	37,5					++		5-HT-WA-Verstärkung
Reboxetin	Edronax, Solvex	8	8	10		+	(+)	++		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 = muskarinerges 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])

GRAFIK 2



**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

- 1 = Strongly recommended
- 2 = Recommended
- 3 = Useful
- 4 = Potentially useful

### Antidepressant drugs

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 norclomipramine	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



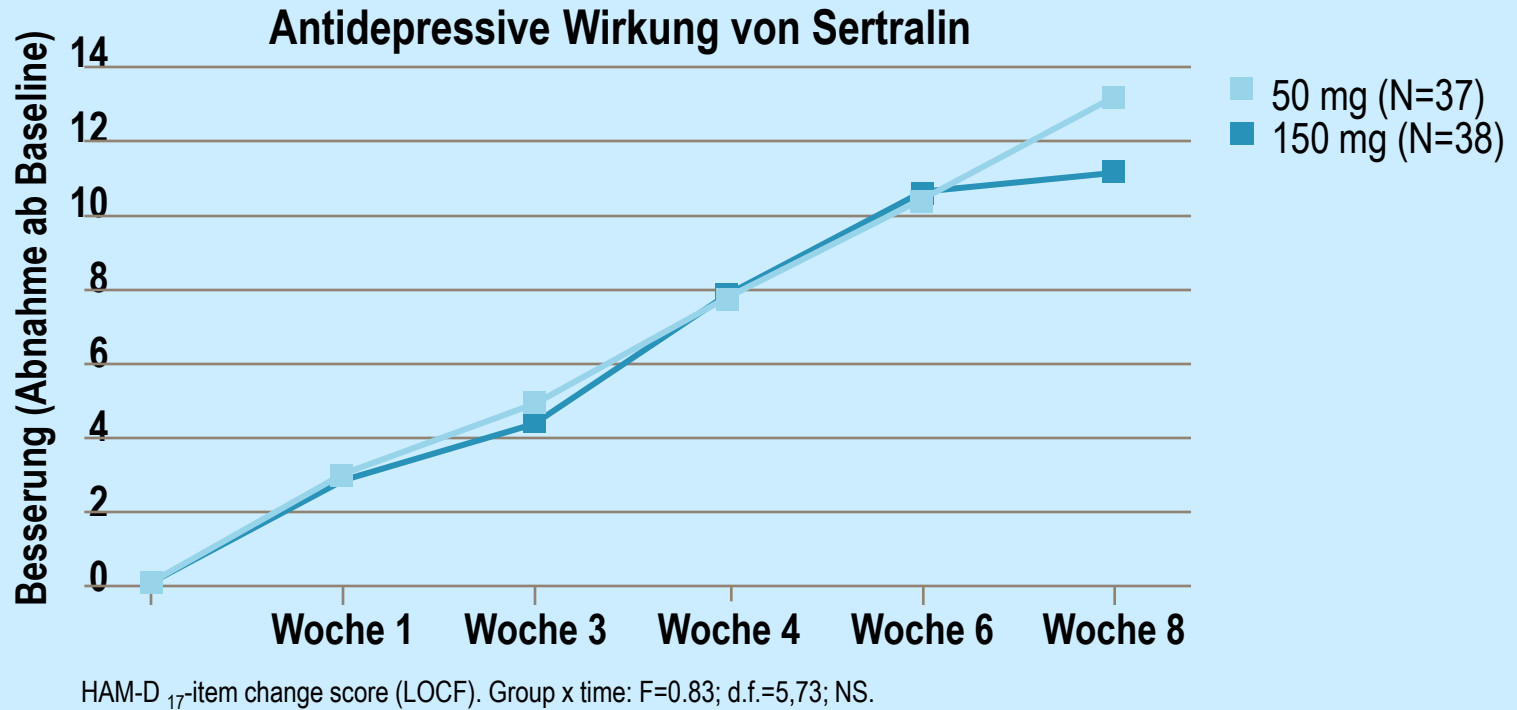


# nach Non-Response auf Antidepressiva-Monotherapie...

pharmakologische Strategien des 2. Schritts:

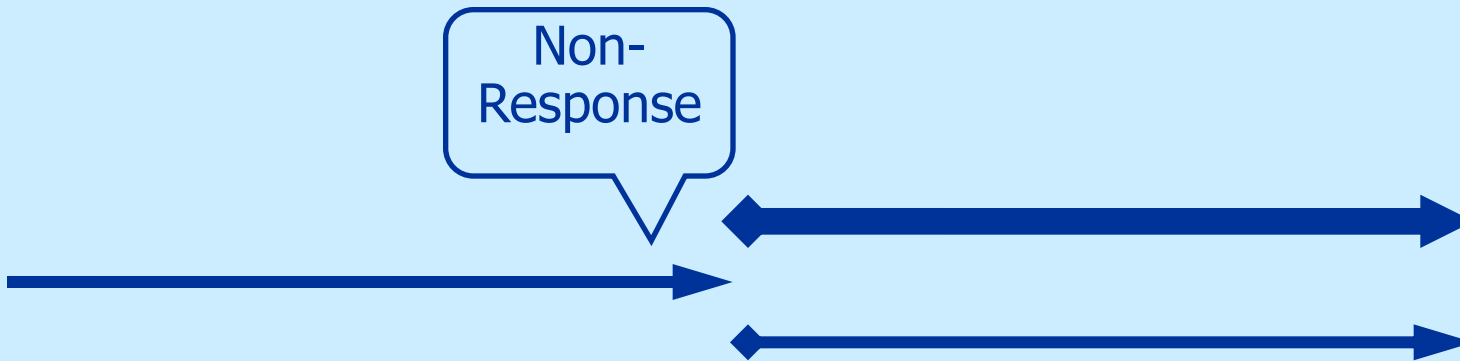
- Antidepressivum aufdosieren
- Antidepressivum wechseln
- zwei Antidepressiva kombinieren
- Blutspiegel des Antidepressivum kontrollieren
- Augmentation  
(mit Lithium oder atypischem Neuroleptikum)

99 depressive Patienten ( $\text{HAMD}_{17} \geq 18$ ) wurden über 3 Wochen ambulant mit 50 mg/Tag Sertralin behandelt. 11 Patienten remittierten ( $\text{HAMD}_{17} \leq 8$ ). 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>

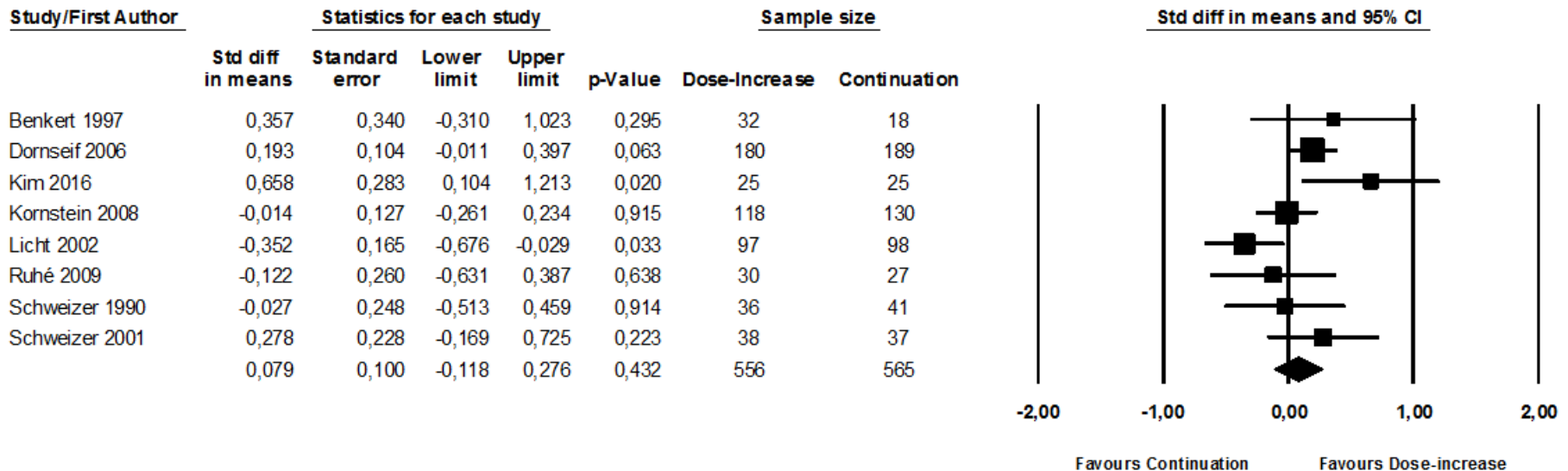


1. Schweizer E et al. *Int Clin Psychopharm* 2001;16:137-143

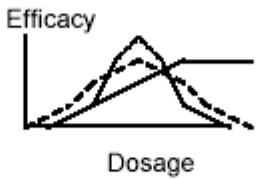
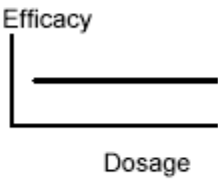
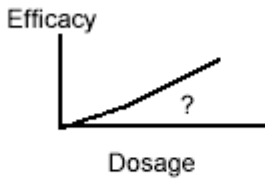

## Antidepressivum-Dosiserhöhung vs. bisherige Dosis bei depr. Pat., die auf Antidepressivum nicht angesprochen hatten



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)

(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\*)

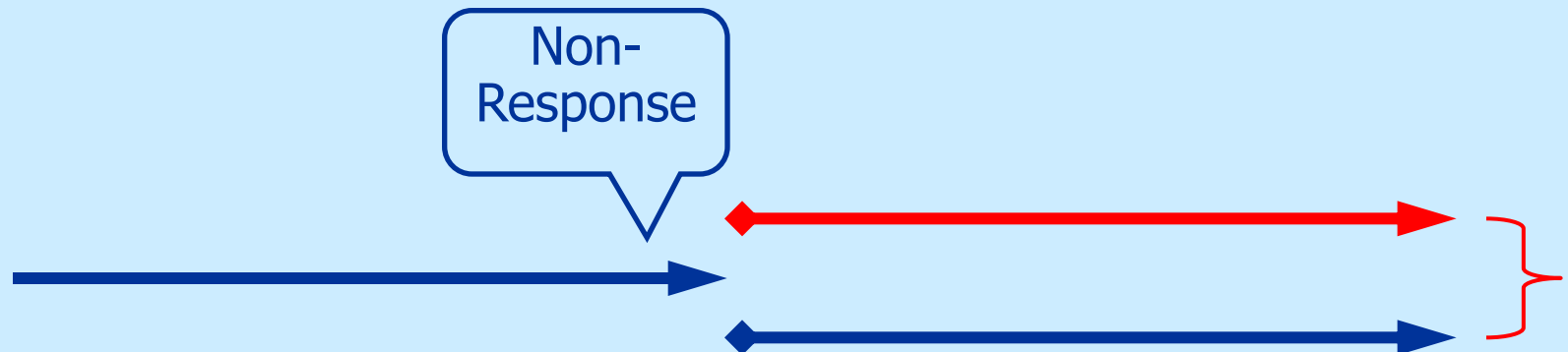
AND

(switch\* or crossover or cross-over or crossed-over or change\* or changing or remain\* or stay\* or continu\*)

AND

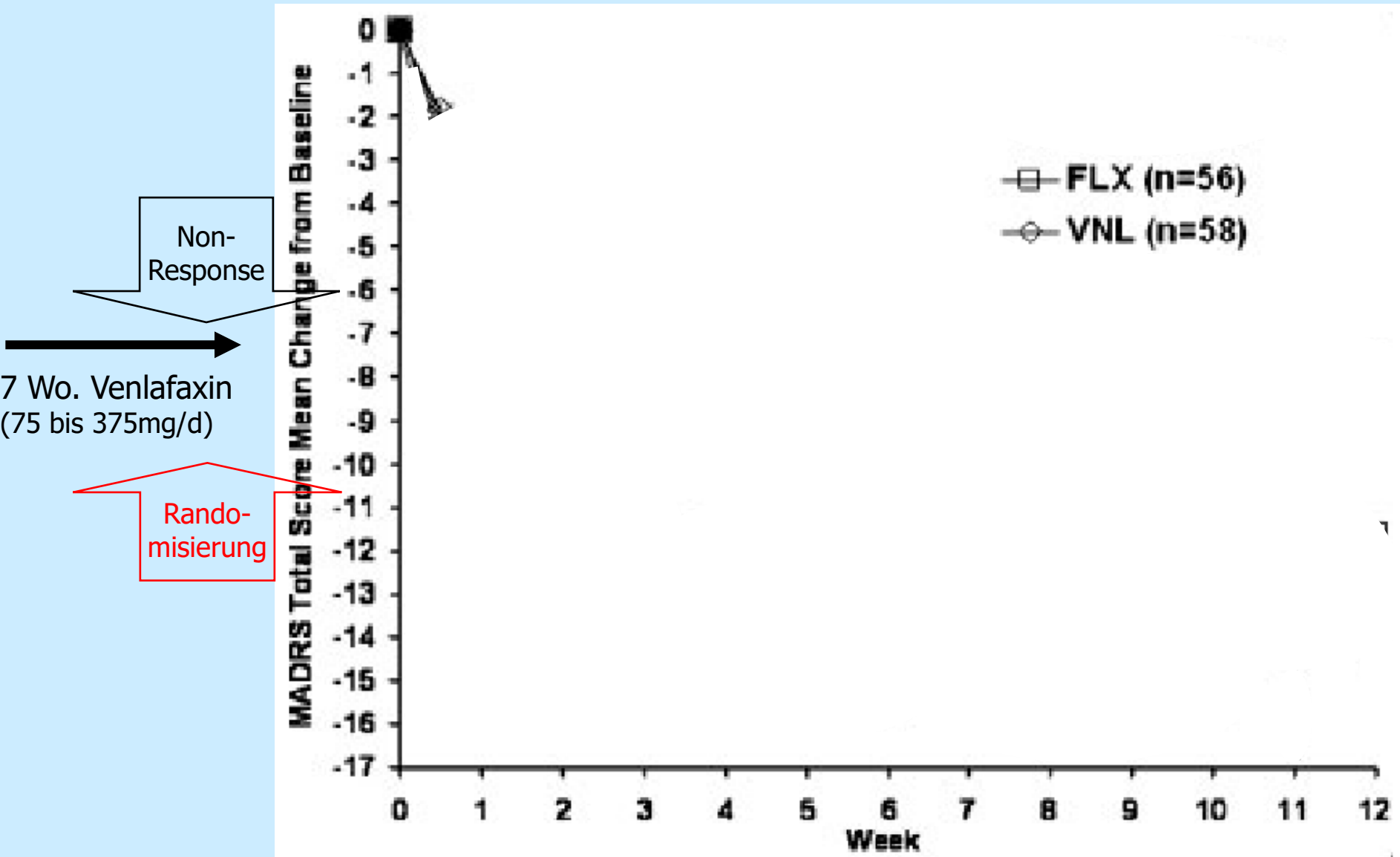
(respond\* or remiss\* or remit\* or resistant\* or improv\*)

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



# Fluoxetin vs. Venlafaxin bei Venlafaxin-Non-Respondern

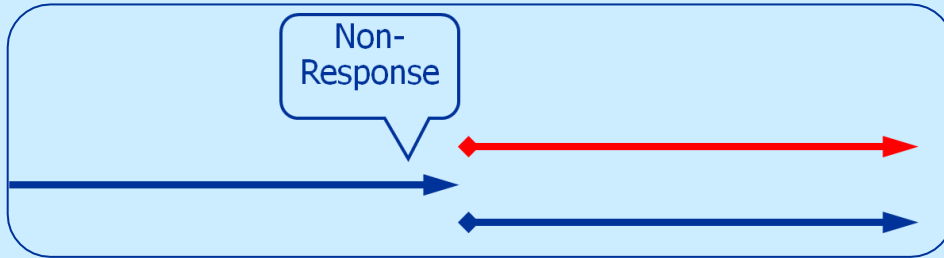
Corya et al. *Depres & Anxiety* 2006





# nach Non-Response auf ein Antidepressivum:

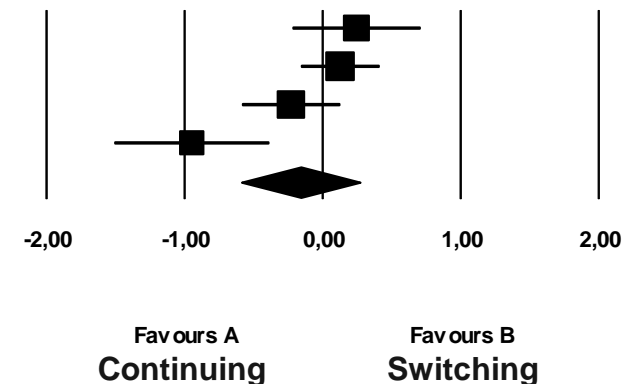
# Fortsetzen des bisherigen Antidepressivums versus Wechsel



## strikte Einschlusskriterien

## Meta Analysis

Study name	Statistics for each study							Sample size		Std diff in means and 95% CI
	Std diff in means	Standard error	Variance	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	Switch	Continuation	
Ferreri 2001	0,245	0,239	0,057	-0,223	0,713	1,025	0,305	33	38	
Shelton 2005	0,127	0,148	0,022	-0,162	0,416	0,862	0,389	142	68	
Corya 2006	-0,229	0,184	0,034	-0,589	0,132	-1,244	0,213	60	59	
Souery 2011	-0,948	0,289	0,083	-1,513	-0,382	-3,285	0,001	20	39	
	-0,165	0,219	0,048	-0,594	0,264	-0,756	0,450			



# Unipolare Depression

**3-30**

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

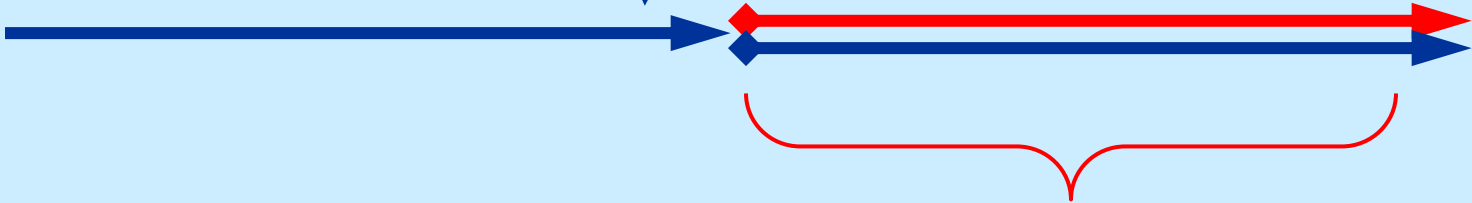
**B**

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

pharmakologische Strategien des 2. Schritts:

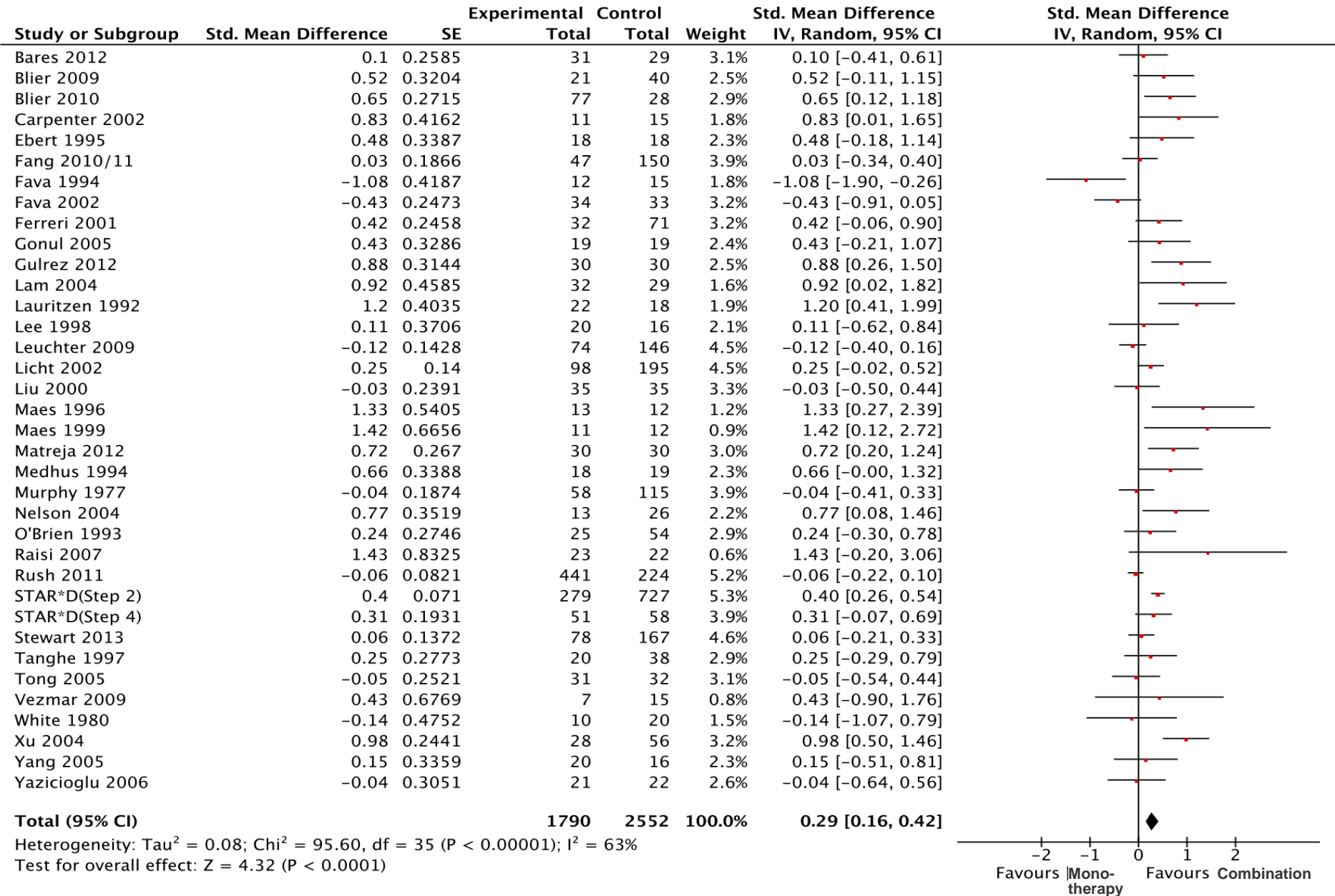
- Antidepressivum aufdosieren
- Antidepressivum wechseln
- zwei Antidepressiva kombinieren
- Blutspiegel des Antidepressivum kontrollieren
- Augmentation  
(mit Lithium oder atypischem Neuroleptikum)

Non-Response

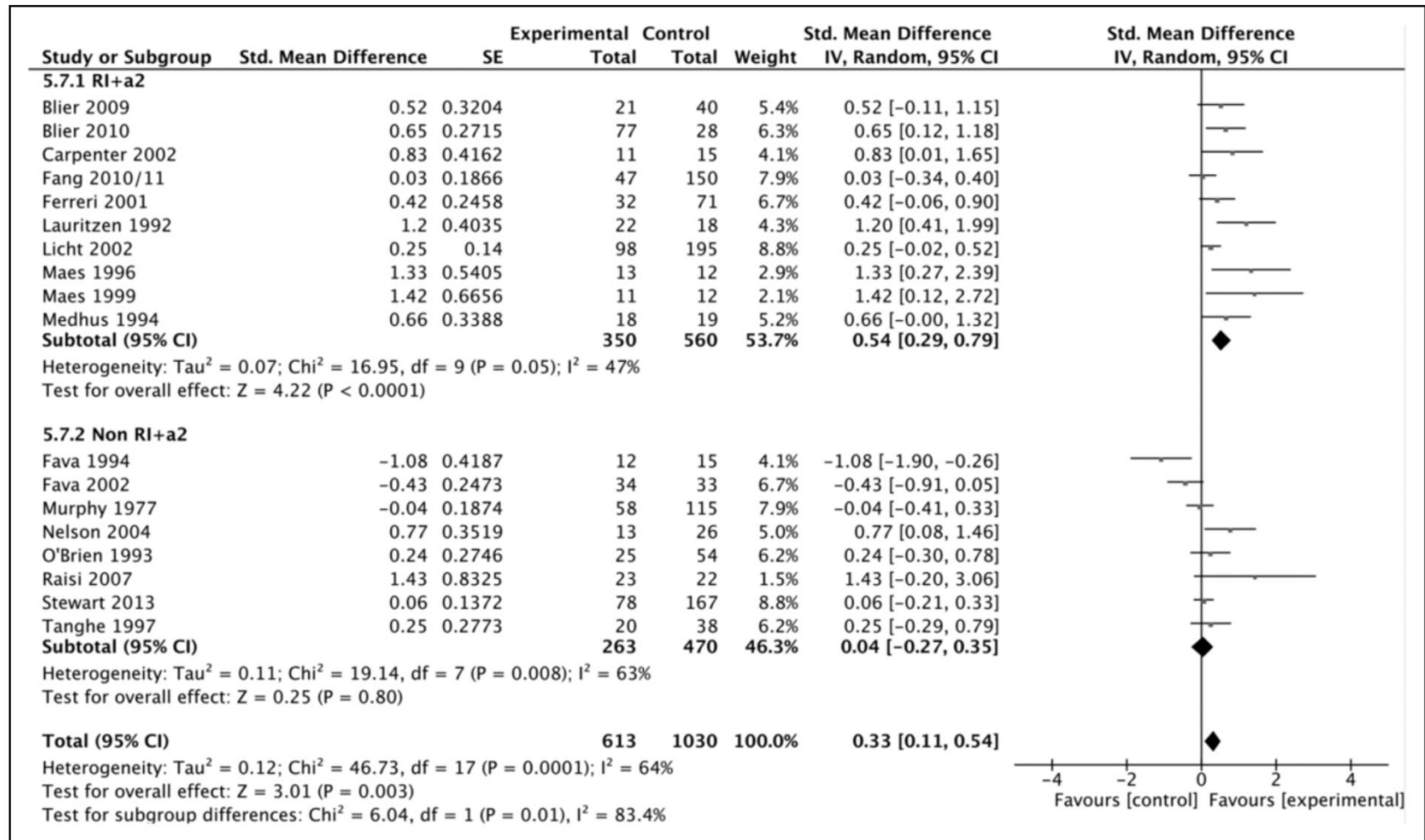


# Antidepressiva-Kombination versus Monotherapie

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



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

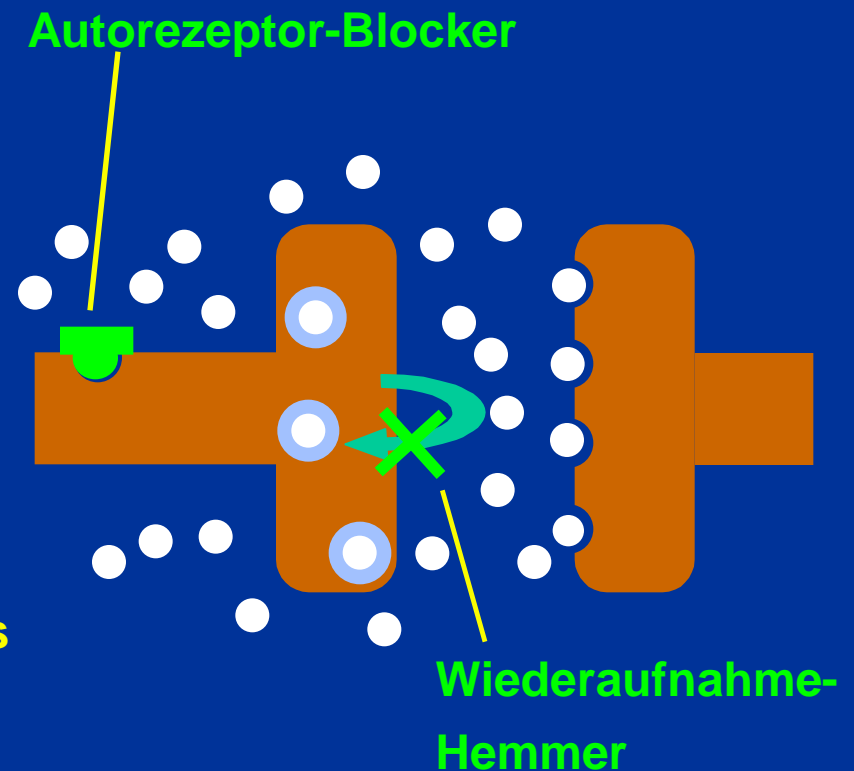
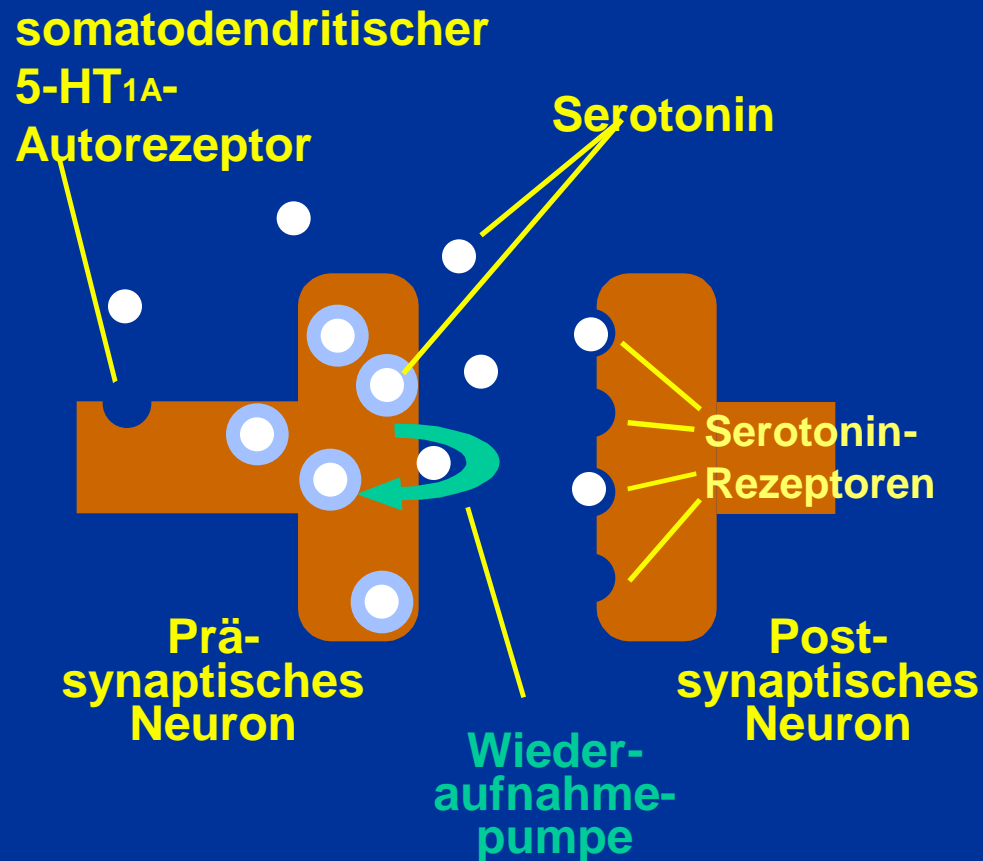


**Figure 3.** Primary outcome: treatment effect as measured in standardized mean difference (SMD) subgroup analysis: RI+ $\alpha$ 2 versus other pharmacologic combinations. Randomized, double-blind trials only weighted according to random effects analysis.

# Antidepressiva-Kombination: Vermutetes Wirkprinzip

*Ohne Pharmakon*

*Wiederaufnahme-Hemmer  
+ Autorezeptor-Blocker*



# Unipolare Depression

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p><b>3-35_mod_2015</b></p> <p>Bei einem Patienten, der auf eine Antidepressivamonotherapie nicht reagiert 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>	<p><b>KKP</b></p>



# 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**



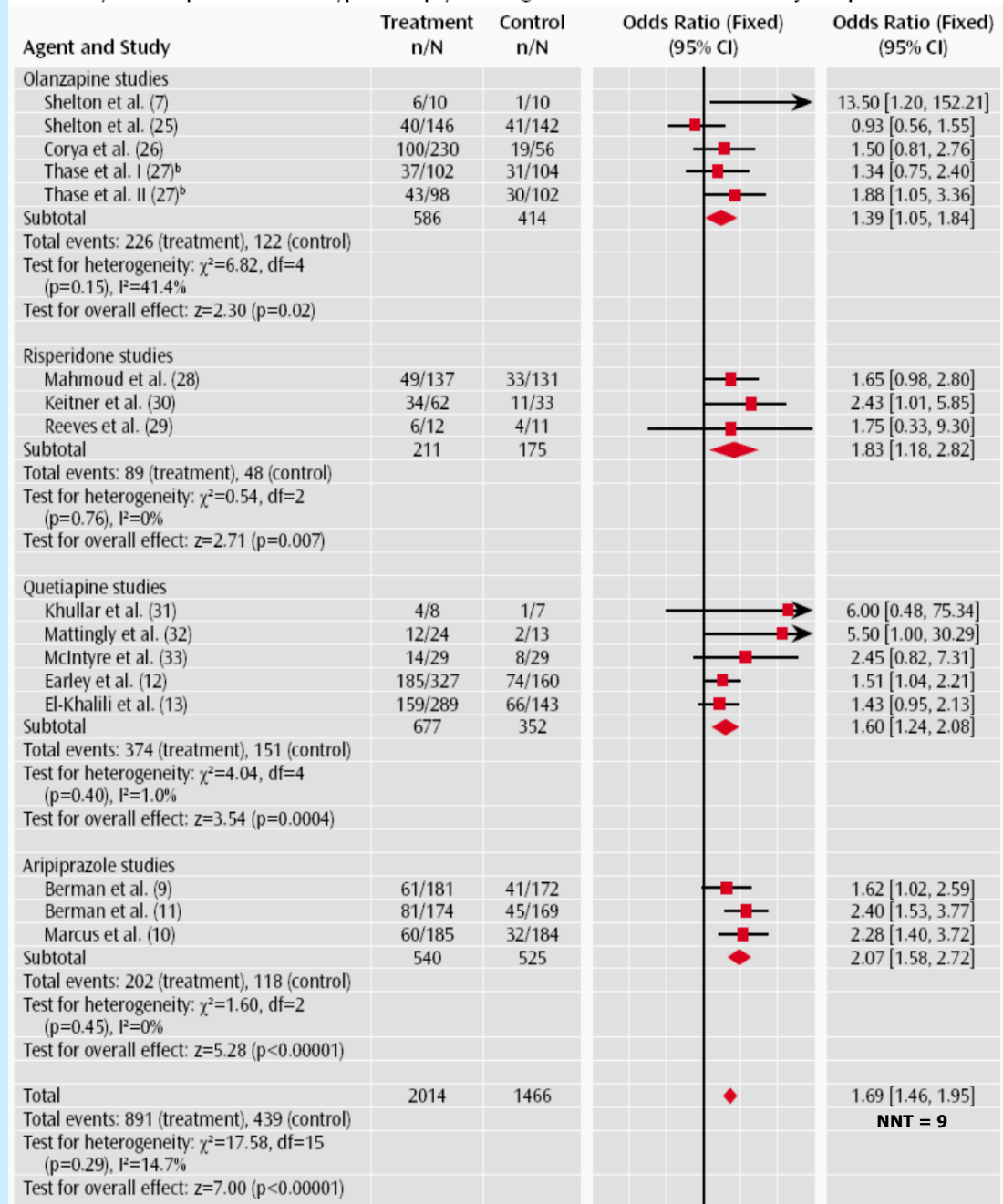
**Substanz 1**



**Substanz 2**

**Augmentation**

# Augmentation mit atypischen Neuroleptika



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

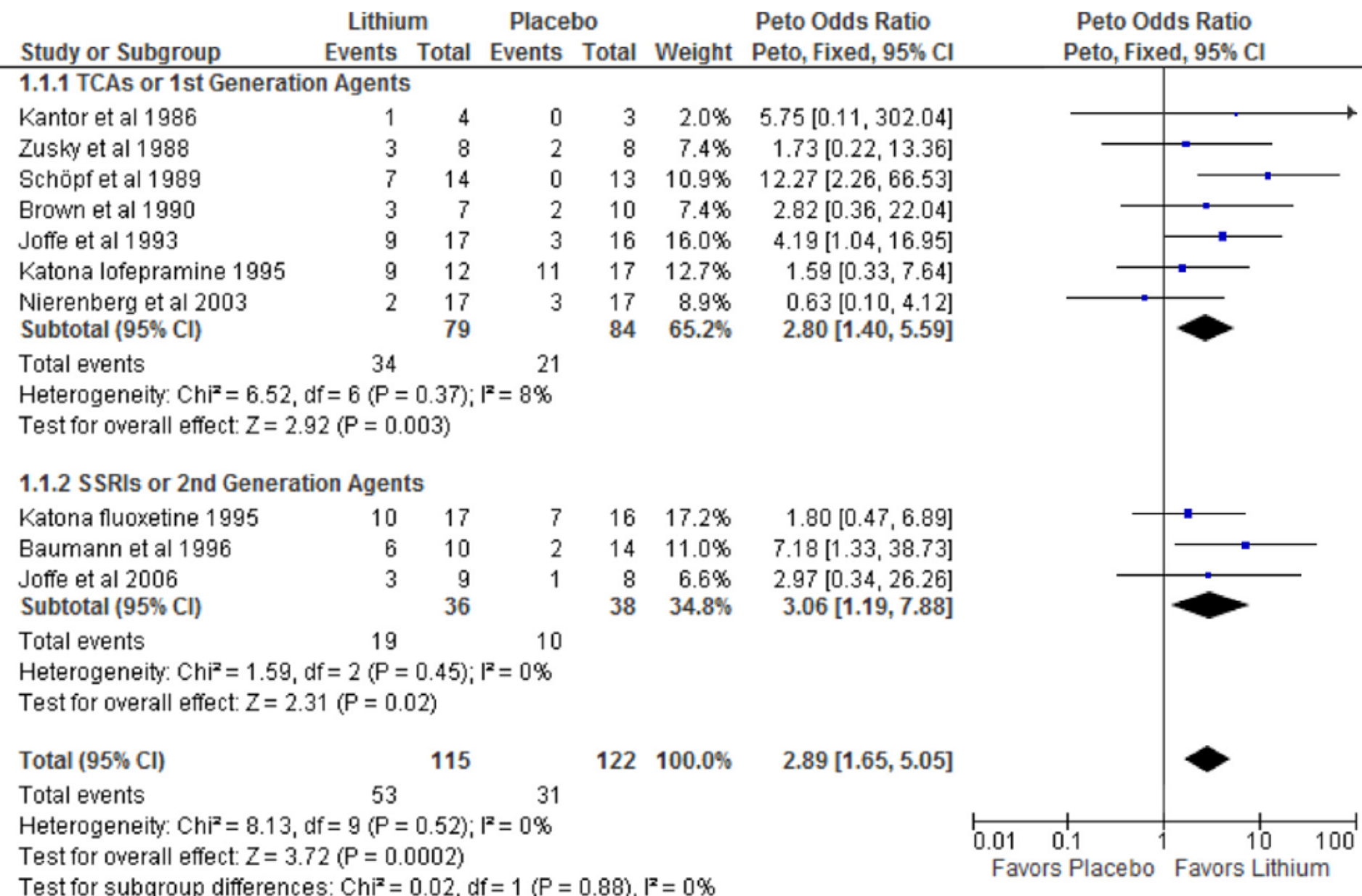
<sup>a</sup> Odds ratios for response on drug and placebo are grouped by atypical agent. **Favors Placebo = Control** **Favors Treatment**

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

**NNT = 9**

# Lithiumaugmentation: Metaanalyse doppelblinder, plazebokontrollierter Studien

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



# Anhang 9: Anwendungsempfehlungen: Lithiumtherapie

## Vor Beginn der Behandlung:

- Körperliche Untersuchung (internist. u. neurolog.);
- Körpergewicht;
- Na, K, BZ, T3, T4, TSH, Cai. S., BB, U-Status, Schwangerschaftstest;
- Serum-Kreatinin, Abschätzung der Kreatinin-Clearance nach der Cockcroft-Formel:

$$\text{Krea-Clearance} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht [kg]}}{\text{Krea}_{\text{S}} [\mu\text{mol/l}] \times 0,82} \quad \text{bzw.: } ([\text{mg/dl}] \times 72)$$

*Frauen: x 0,85 !*

Normwerte	<u>Norm:</u>	110	100	90	80	70	60	95	85	75	65	55	45	ml/Min.
(mindestens):	<u>Alter:</u>	♂ : 30J.	40J.	50J.	60J.	70J.	80J.	♂ : 30J.	40J.	50J.	60J.	70J.	80J.	

## Patient aufklären über:

- Flüssigkeitsverlust und Kochsalzmangel meiden;
- Verhaltensmaßregeln: ausreichend Trinken insb. bei Hitze oder körperl. Anstrengung; bei Flüssigkeitsverlust wie Fieber, starker Diarrhoe oder starkem Erbrechen Lithiumeinnahme unterbrechen und umgehend Spiegelkontrolle; keine kochsalzarme oder Nulldiät; keine Diuretika, ACE-Hemmer oder nicht-steroidale Antiphlogistika ohne Rücksprache mit Lithium-verschreibendem Arzt; jeden Arzt über die Lithiumbehandlung informieren; vor Narkosen Rücksprache mit Lithium-verschreibendem Arzt halten;
- die NW (siehe unten);
- Intoxikationszeichen (siehe unten) (beim Auftreten Lithiumeinnahme unterbrechen und sofortige Serumspiegelkontrolle);
- Erfordernis einer sicheren Kontrazeption;
- Lithiumpass und Stimmungskalender aushändigen.

- Serumspiegel erhöhen (siehe unten) mit 12- bis 18 mmol Lithium pro Tag, verteilt auf 2 x tgl. Gabe in 12-stündigem Abstand;
- cave: Lithiumdosis immer nach mmol berechnen, da die verschiedenen Lithiumsalze (Lithiumcarbonat, Lithiumacetat, Lithiumaspartat, Lithiumsulfat) unterschiedliches Gewicht haben, wirksam aber der molekulare Lithiumanteil ist;
- Dosierung nach 12-Stunden-Serumspiegel anpassen, d. h. Blutentnahme am Morgen vor Einnahme der Medikation;
- therapeutisches Fenster: 0,6- bis 1,0 mmol/l;
- Serumspiegel-Bestimmung anfangs wöchentlich, bei stabiler Langzeitbehandlung mind. 1x/Vierteljahr;
- dabei immer auch kontrollieren: Kreatinin, Na, K, Ca im Serum;
- Absetzen immer sehr langsam ausschleichend (Gefahr der Rezidiv-, insb. Manieinduktion), sofern nicht wegen Intoxikation oder schweren NW sofortiges Absetzen unumgänglich.

## Typische NW auch bei therapeutischen Serumspiegeln:

- Polyurie, Polydypsie;
- feinschlägiger Tremor;
- Gewichtszunahme;
- (latente) Hypothyreose, Strumaentwicklung;
- Diarrhoe;
- → erste Maßnahme: Absenken des Serumspiegels innerhalb des therapeutischen Bereichs.

## Intoxikation:

- Ataxie, Schwindel;
- grobschlägiger Tremor;

- Dysarthrie;
- Übelkeit, Erbrechen;
- Diarrhoe;
- (dauerhafte) Nierenschädigung;
- Rigor, Hyperreflexie, Krampfanfälle, Bewusstseinsstrübung, Koma, Tod.

## Wechselwirkungen:

- Diuretika, ACE-Hemmer und nichtsteroidale Antiphlogistika (außer ASS) heben (gefährlich) den Lithium-Serumspiegel.

## Literatur

- Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A, Greil W (Hrsg.) Die Lithiumtherapie. 2. Aufl., Springer, Berlin u. a. 1997;
- Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen B (Hrsg.) Lithium in Neuropsychiatrie – The Comprehensive Guide, Informa Healthcare, London 2006.

## Absolute Kontraindikationen:

- akutes Nierenversagen;
- akuter Myokardinfarkt.

## Relative Kontraindikationen:

- Niereninsuffizienz;
- Psoriasis;
- Schwangerschaft und Stillen;
- M. Addison.

## Praktische Durchführung:

- Beginnen bei unbeeinträchtigter Nierenfunktion und Fehlen von Medikamenten, die den Lithium-

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

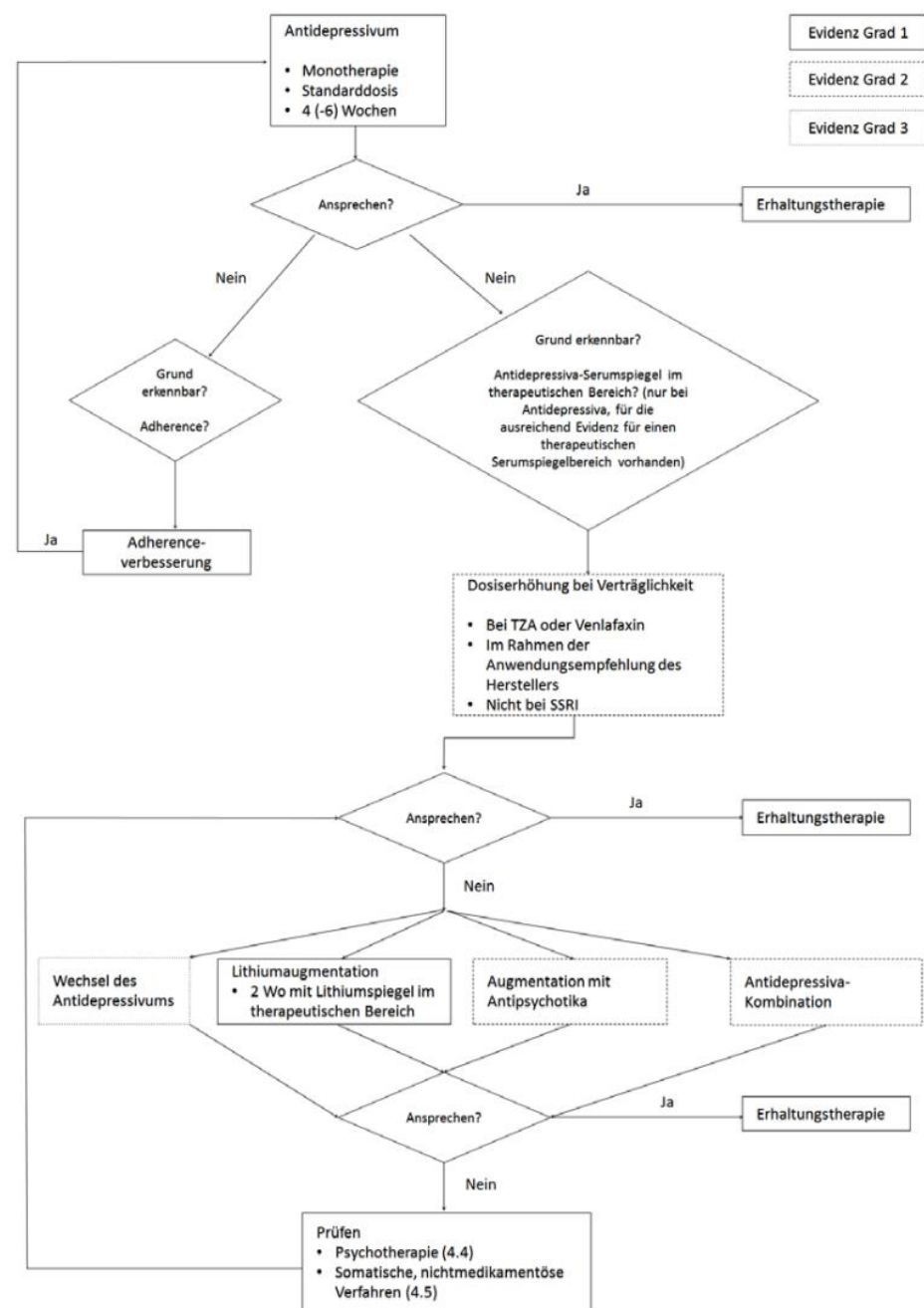


**Non-Response**



**?**

# Unipolare Depression



Algorithmus 4: Medikamentöse Behandlung der therapieresistenten Depression



厕所



TOILET

