

# JATROS

## Neurologie & Psychiatrie

Stellungnahmen und fundierte Meinungen zu aktuellen medizinischen Fachthemen

© iStockphoto.com/cosmin4000



STATE OF THE ART 2021

## **Therapieresistente Depression:** Diagnose und Behandlung





© MedUni Wien, Felicitas Matern

em. O. Univ.-Prof. Dr. h. c. mult.  
Dr. med. **Siegfried Kasper**  
Emeritierter Vorstand der  
Universitätsklinik für  
Psychiatrie und  
Psychotherapie, MedUni Wien



Prim. Priv.-Doz. Dr. med.  
**Andreas Erfurth**  
1. Abteilung für Psychiatrie  
und Psychotherapeutische  
Medizin, Klinik Hietzing



© MedUni Wien, Felicitas Matern

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil.  
**Gabriele Sachs**  
Präsidentin der ÖGPB  
MedUni Wien

## Vorwort der Herausgeber

Das Nichtansprechen auf eine antidepressive Therapie ist ein relevantes klinisches Problem und eine therapeutische Herausforderung für jede behandelnde Ärztin und jeden behandelnden Arzt.

Es wird zurzeit zwischen unterschiedlichen Formen des Ansprechens auf eine antidepressive Therapie unterschieden. Neben dem ungenügenden Ansprechen auf eine Therapie kann prinzipiell zusätzlich eine therapieresistente Depression und in weiterer Folge eine therapierefraktäre bzw. auch eine chronische Depression unterschieden werden.

In dem vorliegenden Konsensus-Statement werden die verschiedenen Begrifflichkeiten dargestellt und in diesem Zusammenhang auch die Rolle der biologischen Grundlagen besprochen. Besonderes Augenmerk wird auf die therapeutischen Optionen sowohl in der medikamentösen als auch in der nicht medikamentösen Behandlung der therapieresistenten Depression gelegt. Die Therapie dieses komplexen Zustandsbilds kann auf verschiedene Arten erfolgen, wobei Algorithmen eine Hilfestellung geben und auch nicht pharmakologische Therapieverfahren einen fixen Stellenwert haben. Das partnerschaftliche, offene Gespräch zwischen Ärztin oder Arzt und Patientin oder Patient ist dabei besonders wichtig – nicht zuletzt um die Therapietreue, die sogenannte Adhärenz, aufrechtzuerhalten. Den Besonderheiten im Kindes- und Jugendalter und beim älteren Menschen wird in zwei weiteren Kapiteln spezielle Aufmerksamkeit geschenkt.

Wir hoffen, dass das vorliegende Konsensus-Statement Ihre tägliche Arbeit bereichert und die dabei aufgeworfenen Gedanken und Empfehlungen Ihre Arbeit unterstützen. Mit Freude sehen wir Ihren Rückmeldungen entgegen.

In diesem Sinne zeichnen

em. O. Univ.-Prof. Dr. h. c. mult. DDr.  
**Dr. med. Siegfried Kasper**

Prim. Priv.-Doz. Dr.  
**Andreas Erfurth**

Ao. Univ.-Prof. DDr.  
**Gabriele Sachs**

*Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen! Um die Lesbarkeit der Informationen zu erleichtern, wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils männliche und weibliche Personen gemeint.*

### Zitierung der Arbeit wie folgt:

Kasper S, Erfurth A, Sachs G, Aichhorn W, Bartova L, Bengesser S, Buchmayer F, Deisenhammer E, Di Pauli J, Dold M, Falkai P, Frey R, Glück K, Hofer A, Holsboer-Trachsler E, Kautzky A, Konstantinidis A, Kraus C, Lehofer M, Marksteiner J, Mitschek M, Mörkl S, Oberlerchner H, Plener P, Psota G, Rados C, Rainer M, Schosser A, Seifritz E, Silberbauer C, Winkler D, Wunsch C, Zwanzger P: Therapieresistente Depression: Diagnose und Behandlung, Konsensus-Statement. Sonderheft JATROS Neurologie & Psychiatrie, März 2021

# Editorial Board:



© SALK

**Wolfgang Aichhorn**  
Universitätsklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Uniklinikum Salzburg/CDK



© Michael Baumgartner / KITO

**Lucie Bartova**  
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien



© Foto Weinwurm GmbH

**Susanne Bengesser**  
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin, Med Uni Graz



© Mang Stefan

**Florian Buchmayer**  
Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Barmherzige Brüder, Krankenhaus Eisenstadt



© Tirol Kliniken

**Eberhard Deisenhammer**  
Universitätsklinik für Psychiatrie, Medizinische Universität Innsbruck



**Richard Frey**  
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien



© Fotoschuldb Fischlechner

**Katharina Glöck**  
Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin, Klinikum Wels-Grieskirchen



**Alex Hofer**  
Universitätsklinik für Psychiatrie I, Tirol Kliniken, Innsbruck



**Alexander Kautzky**  
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien



**Anastasios Konstantinidis**  
Zentren für seelische Gesundheit, BBRZ-Med Wien



© Tirol Kliniken

**Josef Marksteiner**  
Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie A, Landeskrankenhaus Hall



© P. C. Svoboda

**Marleen Mitschek**  
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien



© OpenfabGraz

**Sabrina Mörl**  
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin, Med Uni Graz



© Rosin Karin

**Herwig Oberlchner**  
Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee



© MedUni Wien

**Paul Plener**  
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Medizinische Universität Wien



**Michael Rainer**  
Zentrum für geistige Gesundheit Wien



© Franz Pfluegl

**Alexandra Schosser**  
Zentren für seelische Gesundheit, BBRZ-Med Wien



**Christoph Silberbauer**  
Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin, Salzkammergut Klinikum Vöcklabruck



**Dietmar Winkler**  
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien



**Christian Wunsch**  
Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin, Landeskrankenhaus Neunkirchen

## Internationaler Beirat:



© Karin Nusbaumer

**Jan Di Pauli**  
Erwachsenenpsychiatrie,  
Landeskrankenhaus  
Rankweil



**Markus Dold**  
Universitätsklinik für  
Psychiatrie und Psycho-  
therapie, Medizinische  
Universität Wien



© Fotostudio Sauter

**Peter Falkai**  
Klinik für Psychiatrie und  
Psychotherapie, Klinikum  
der Universität München



© Psychiatrische Uniklinik Basel

**Edith Holsboer-Trachsler**  
Universität Basel



© Stefan Serringer

**Christoph Kraus**  
Universitätsklinik für  
Psychiatrie und Psycho-  
therapie, Medizinische  
Universität Wien



© LKH Graz Süd-West

**Michael Lehofer**  
Abteilung für Psychiatrie  
und Psychotherapie,  
Landeskrankenhaus Graz



© Daniel Ammann

**Erich Seifritz**  
Klinik für Psychiatrie, Psy-  
chotherapie und Psycho-  
somatik, Universitätsklinik  
Zürich



© Pressestelle kbo

**Peter Zwanzger**  
Abteilung für Allgemein-  
psychiatrie und Psychoso-  
matik, kbo-Inn-Salzach-  
Klinikum



© feel image

**Georg Psota**  
Kuratorium für  
Psychosoziale Dienste  
Wien



© Sissi Fungler

**Christa Rados**  
Abteilung für Psychiatrie  
und Psychotherapeutische  
Medizin, Landeskranken-  
haus Villach



# Inhalt

1	Einleitung	<b>7</b>		
2	Definitionen	<b>7</b>		
3	Ist die TRD eine eigenständige Krankheitsentität?	<b>8</b>		
4	Klinische Charakteristika der TRD, Ergebnisse der europäischen Verbundstudie (GSRD)	<b>9</b>		
5	Genetik und Epigenetik	<b>10</b>		
	5.1. Kandidatengenuntersuchungen			
	5.2. Genomweite Assoziationsstudien			
	5.3. Epigenetik			
	5.4. Multifaktorielle Genuntersuchungen			
6	Plasmaspiegel und Arzneimittelinteraktionen	<b>11</b>		
7	Psychopharmakotherapie der TRD	<b>13</b>		
	7.1 Psychopharmakotherapie mit Antidepressiva			
	7.2 Augmentationstherapie mit Antipsychotika der neuen Generation und Lithium			
	7.2.1 Augmentationstherapie mit Antipsychotika der neuen Generation			
	7.2.2 Augmentationstherapie mit Lithium			
	7.3 Kombinationstherapie von Antidepressiva			
	7.4 Dosisescalation			
	7.5 Wechsel der Medikation (Switching)			
	7.6 Weitere Add-on-Strategien bei TRD			
	7.6.1 Augmentation antidepressiver Therapie mit Nutraceuticals/ Supplementen			
	7.7 Benzodiazepine bei TRD			
	7.8 Intranasale Anwendung von Esketamin			
8	Nichtpharmakologische, biologisch orientierte Interventionen	<b>21</b>		
	8.1 Elektrokonvulsionstherapie			
	8.2 Transkranielle Magnetstimulation			
	8.3 Vagusnervstimulation (VNS)			
	8.4 Deep Brain Stimulation			
9	Psychotherapie bei TRD	<b>23</b>		
10	Behandlungsalgorithmus	<b>25</b>		
11	TRD bei älteren Patienten	<b>26</b>		
	11.1 Depression bei Demenz			
	11.2 Nichtpharmakologische Strategien bei TRD im Alter			
12	TRD im Kindes- und Jugendalter	<b>27</b>		
13	Zusammenfassung	<b>28</b>		

## Impressum

Herausgeber: Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie (ÖGPB). Verleger: Universimed Cross Media Content GmbH, Markgraf-Rüdiger-Straße 6–8, 1150 Wien. office@universimed.com. Geschäftsführung: Dr. med. Bartosz Chłap, MBA. Tel.: +431876 79 56. Fax: DW 20. Chefredaktion: Dr. Gabriele Senti. E-Mail: gabriele.senti@universimed.com. Projektleitung: Mag. Manuela Moya. Grafik: Amir Taheri. Lektorat: DI Gerlinde Hinterhölzl, Dr. Patrizia Maurer, Mag. Sabine Wawerda. Druck: Print Alliance HAV Produktions GmbH, 2540 Bad Vöslau. Gerichtsstand: Wien. Offenlegung: Universimed Cross Media Content GmbH (100%ige Tochter der Universimed Holding GmbH). Eigentümer und Medieninhaber: Universimed Holding GmbH. Copyright: Alle Rechte, insbesondere auch hinsichtlich sämtlicher Artikel, Grafiken und Fotos, liegen bei Universimed. Nachdruck oder Vervielfältigung, Verbreitung, Zurverfügungstellung, Vortrag, Vorführung, Aufführung, Sendung, Vermietung, Verleih oder Bearbeitung – auch auszugsweise – nur mit ausdrücklicher schriftlicher Genehmigung durch den Verleger. Für den Inhalt verantwortlich: Die Herausgeber und die Mitglieder des Editorial Boards. Die unterstützenden Firmen hatten keinen Einfluss auf den Inhalt dieses Konsensus-Statements.

# Therapieresistente Depression: Diagnose und Behandlung

## 1 Einleitung

Der Begriff „Depression“ stellt eigentlich keine Diagnose dar, sondern bezeichnet ein Syndrom, das im Rahmen vieler verschiedener psychiatrischer Diagnosen – depressiver Anpassungsstörung, organischer depressiver Störung, substanzinduzierter depressiver Störung, uni- bzw. bipolarer affektiver Störung u. a. – auftreten kann. Depressive Episoden im Rahmen von affektiven Störungen sind in der Mehrzahl pharmakologisch sowie mit nichtmedikamentösen Strategien gut behandelbar, sodass in vielen Fällen durch das erste Antidepressivum eine zumindest weitgehende Remission der Symptomatik erreicht werden kann.

Depressive Episoden, die nur unzureichend oder gar nicht auf therapeutische Interventionen ansprechen, bedeuten für Patienten eine oft deutliche Verlängerung ihrer Leidensdauer und stellen Behandler vor eine Reihe von Herausforderungen. Bei ausbleibender Wirkung von zumindest zwei medikamentösen Therapieversuchen in ausreichender Dauer und Dosierung sprechen wir von „therapieresistenter Depression“ (TRD). In der Literatur wird dafür auch der Begriff „difficult to treat depression“ gebraucht (McAllister et al. 2020). Daneben existieren auch andere Begriffe wie „therapierefraktäre Depression“ oder „chronische“ bzw. „chronifizierte Depression“, die davon abzugrenzen sind (Tab. 1).

Die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie wird von einer Vielzahl von Faktoren bestimmt, die in dem behandelten Patienten, dem Pharmakon und dem die Beziehung zwischen den beiden vermittelnden Arzt begründet und pharmakodynamischer, pharmakokinetischer sowie psychologischer Natur sein können. Manchmal ist es nicht die richtige Substanz, manchmal eine Dosierungsfrage, manchmal eine unvollständige Diagnostik (somatische, Komorbiditäts- oder neuroti-

sche Faktoren), manchmal ein bewusster oder auch unbewusster Widerstand des Patienten.

Da nun neue Behandlungsoptionen, wie die Augmentation einer existierenden antidepressiven Therapie mit Antipsychotika der neuen Generation bzw. der Add-on-Therapie mit Esketamin-Nasenspray, verfügbar sind, wundert es nicht, dass das Charakteristikum der TRD in der psychiatrischen Literatur in letzter Zeit großes Interesse erfahren hat, was sich etwa in der aktuellen Zahl von über 1200 Einträgen bei einer PubMed-Suche mit dem Begriff „treatment-resistant depression [Title]“ widerspiegelt. Dieses Konsensus-Statement soll das Verständnis der TRD sowie deren vielfältige therapeutische Strategien in komprimierter Form und praxisnah beleuchten.

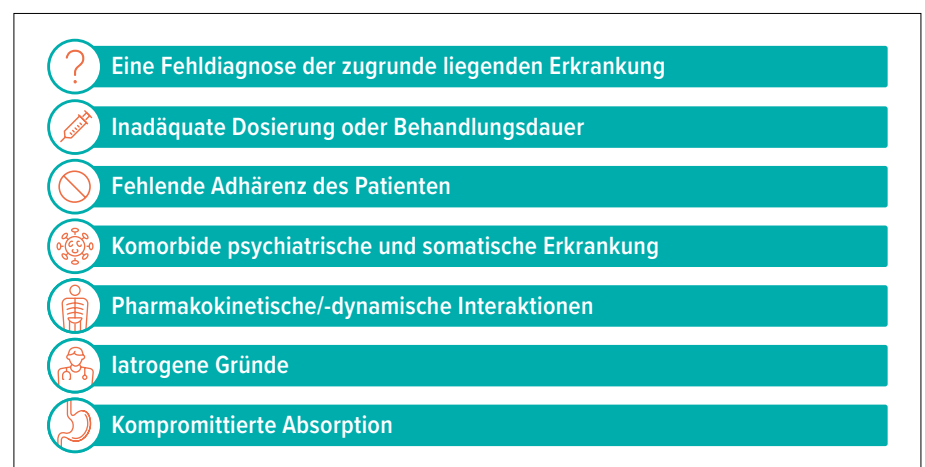
## 2 Definitionen

Eine unzureichende Response auf die initiale antidepressive Medikation ist häufig und betrifft rund 60% aller Patienten, die an einer Depression erkrankt sind (Dold und Kasper 2017). Dies bedeutet allerdings noch nicht, dass im konkre-

ten Fall tatsächlich eine TRD vorliegt, zumal ein mangelnder Behandlungserfolg auch die Folge der sogenannten „Pseudoresistenz“ sein kann (Dold und Kasper 2017; Abb. 1).

Von Pseudoresistenz spricht man, wenn ein mangelnder Behandlungserfolg seine Ursache in einer (noch) zu kurzen Behandlungsdauer oder einer unzureichenden Dosierung der eingesetzten Medikation hat. Weiters können mangelnde Adhärenz, individuelle Unterschiede der Metabolisierung (resultierend in zu niedrigen Plasmaspiegeln der eingesetzten Wirkstoffe), unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), psychiatrische und/oder somatische Komorbiditäten sowie psychosoziale Faktoren hinter dem Auftreten von Pseudoresistenz stehen. Die genaue psychiatrische Exploration und Untersuchung kann diese Faktoren aufdecken und soll daher am Anfang jeder medikamentösen Therapie stehen.

Die Bestimmung der Medikamentenspiegel im Blut (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) (Hiemke et al. 2018) erlaubt Aussagen zur Metabolisierung der eingesetzten Medikamente und lässt Rückschlüsse auf Enzymvarianten (v. a. im Cytochrom-P450-



**Abb. 1:** Mögliche Gründe für das Ausbleiben einer Response oder für eine schwache Response (Pseudo-Therapieresistenz) auf eine Therapie (nach Malhi und Bell 2020)

System der Leber) zu, die zu hohe oder zu niedrige Plasmaspiegel bedingen können.

Nach Ausschluss von Pseudoresistenz sollte die unzureichende Therapieresponse genauer definiert und quantifiziert werden. Wie dies in der Praxis aussehen kann bzw. welche Formen der insuffizienten Therapieresponse unterschieden werden können, wurde im Jahr 2013 beschrieben (Kasper und Akimova 2013). Dabei kommen vier Begriffe ins Spiel (Tab. 1):

- Inadäquate Response

Sie liegt vor, wenn ein Patient auf eine adäquate antidepressive Therapie nur unzureichend anspricht (Teilremission). Eine adäquate antidepressive Therapie ist bei ausreichender Tagesdosis des verordneten Antidepressivums und ausreichender Behandlungsdauer von mindestens vier Wochen gegeben.

- Therapieresistente Depression

Sie ist durch eine ungenügende Response auf zwei adäquate antidepressive Therapien mit gleich oder unterschiedlich wirkenden Antidepressiva definiert.

- Therapierefraktäre Depression

Sie besteht, wenn ein Patient auf mehrere unterschiedliche adäquate antidepressive Therapieoptionen, inklusive Elektrokonvulsionstherapie (EKT), nur unzureichend anspricht.

- Chronische Depression

Sie besteht, wenn ein Patient trotz adäquater therapeutischer Interventionen seit mindestens zwei Jahren unter einer depressiven Episode leidet. Dabei muss die Symptomatik einer Major Depression mindestens zur Hälfte aller Tage bestehen. Eine weitere diagnostische Differenzierung ist möglich und sinnvoll. Unterschiede werden: Dysthymie (mindestens zwei

Jahre milde bis mittelgradige depressive Symptome), Double-Depression (Dysthymie mit zusätzlichen depressiven Episoden), chronische schwere depressive Störung (Kriterien einer schweren depressiven Episode sind über zwei Jahre durchgängig erfüllt). Auch rezidivierende schwere depressive Episoden ohne vollständige Remission werden zur chronischen Depression gezählt. Die genaue Abgrenzung der genannten Formen der Depression ist nicht nur von akademischer, sondern auch von hoher praktischer Relevanz, da sie die Voraussetzung für den gezielten Einsatz der heute verfügbaren Behandlungsoptionen und damit für eine individualisierte Therapie darstellt. Allerdings wird fälschlicherweise in der Praxis der Terminus „therapieresistente Depression“ häufig als Synonym für alle oben genannten klinischen Zustandsbilder verwendet.

Response kann anhand validierter Scores definiert werden, wie dies in den von internationalen psychiatrischen Fachgesellschaften wie der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) erstellten Kriterien (Bauer et al. 2017) für die Therapieresponse gefordert wird. Dabei können die Montgomery-Åsberg-Depressionsskala (MADRS) (Montgomery and Asberg 1979) und/oder die Hamilton-Depressionsskala (HAMD) (Hamilton 1960) zum Einsatz kommen: Remission ist dabei definiert durch das Erreichen eines HAMD-Gesamtscores von  $\leq 7$ . Eine Response liegt bei einer Reduktion der Symptom schwere von  $\geq 50\%$  vor, eine partielle Response bei einer Reduktion der depressiven Symptomatik von 26–49%. Bei einer Symptomreduktion von  $\leq 25\%$  besteht Non-Response.

In der Regel wird der Begriff „Therapieresistenz“ heute nach dem Scheitern von zwei adäquaten Therapieversuchen unab-

hängig vom Wirkmechanismus der eingesetzten Medikation verwendet (GSRD; Souery et al. 2011, Bartova et al. 2019). Damit wurden ältere Definitionen von Therapieresistenz verlassen, die gescheiterte Medikationsversuche mit Antidepressiva aus verschiedenen Substanzklassen voraussetzen (Thase und Rush 1997), womit eine Eskalation der medikamentösen Therapie auf Basis der unterschiedlichen Wirksamkeit verschiedener Substanzklassen impliziert wurde (Thase und Rush 1997). So sollen nach Thase und Rush z. B. Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-I) prinzipiell effektiver sein als trizyklische Antidepressiva, die wiederum wirksamer als SSRI sein sollen (Thase und Rush 1997). Dieses Konzept wurde unter anderem durch die Arbeiten des europäischen Forschungskonsortiums „European Group for the Study of Resistant Depression“ (GSRD; Souery et al. 2011) infrage gestellt. Aufgrund der Arbeiten der GSRD-Gruppe ist ein Patient als therapieresistent anzusehen, wenn er auf mindestens zwei hintereinanderfolgende adäquate pharmakologische Behandlungsmaßnahmen nicht ausreichend angesprochen hat (Bartova et al. 2019).

### 3 Ist die TRD eine eigenständige Krankheitsentität?

Das komplexe Krankheitsgeschehen einer TRD ist zu Recht Ziel besonderer – auch nosologischer – Bemühungen. Eine sich im späteren Verlauf als therapieresistent herausstellende depressive Episode ist zunächst einmal bei Beginn der Beschwerden eine „normale“ depressive Episode. Diese Episode erweist sich dann durch die mangelhafte Response auf adäquate Therapien als therapieresistent und bei weiterer unzureichender Behandlung als zunehmend chronifizierend. Der biochemische oder auch lebensgeschichtliche „Ursprung“ der sich später als therapieresistent herausstellenden Episode kann zurzeit noch nicht eindeutig von einer zunächst gut respondierenden und dann remittierenden Episode abgegrenzt werden. Eine eigenständige Krankheitsentität (so wie z. B. eine Lewy-Körper-Demenz eine eigenständige Krankheitsentität im Vergleich zu einer Parkinsondemenz darstellt) bildet die TRD daher zurzeit noch nicht, wenngleich mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden kann, dass die TRD im

<b>Inadäquate Response</b>	Ungenügende Response auf eine adäquate antidepressive Therapie
<b>Therapieresistente Depression</b>	Ungenügende Response auf zwei adäquate antidepressive Therapien
<b>Therapierefraktäre Depression</b>	Ungenügende Response auf mehrere adäquate antidepressive Therapien
<b>Chronische Depression</b>	Depressive Episode mit Dauer über 2 Jahre
<i>nach Kasper und Akimova 2013; Kasper und Frazer 2019</i>	

Tab. 1: Definitionen für die Beurteilung einer ungenügenden Therapieresponse



Vergleich zu der breiten Gruppe depressiver Erkrankungen eine auch biologisch zu charakterisierende Subgruppe darstellt. Verschiedene internationale Klassifikationssysteme beschreiben eine TRD nicht als separates Krankheitsbild, interessanterweise vergeben jedoch Zulassungsbehörden wie die FDA (Food and Drug Administration) und die EMA (European Medicines Agency) die Zulassung einer Medikation für die Indikation der TRD, wenn entsprechende Studien vorliegen, wie z. B. bei der nun verfügbaren therapeutischen Option des Esketamin-Nasensprays (<http://www.ema.europa.eu>). Eine Zulassung für Major Depressive Disorder (MDD) bedeutet daher nicht gleichzeitig, dass auch Daten zur Wirksamkeit bei Patienten mit TRD vorliegen.

Es ist lohnend, die TRD nicht nur bezüglich ihrer offensichtlich schwierigeren Behandlung besonders zu beleuchten, sondern auch bezüglich ihrer möglichen speziellen Charakteristika. Hier liegt auch die besondere Bedeutung der Suche nach Prädiktoren (biologischen, genetischen, psychopathologischen Prädiktoren): Je früher das Risiko für eine mögliche Therapieresistenz erkannt wird, desto besser kann man einer Chronifizierung der Depression zuvorkommen. Bereits im Jahr 1993 wurden als negative Prädiktoren eines medikamentösen Behandlungserfolges „neurotische Persönlichkeitszüge“, häufige Phasen in der Vorgeschichte sowie depressive Wahnhinhalte beschrieben (Schmauß und Erfurth 1993). Die Definition solcher Risikofaktoren ermöglicht frühzeitig die Zuweisung zu speziellen Therapien (Erfurth und Möller 2000) einschließlich einer Kombinationsbehandlung (Schmauß und Erfurth 1996).

Risikofaktoren, die zur Entstehung und Aufrechterhaltung häufiger Komorbiditäten wie Bluthochdruck, Diabetes und Herzinfarkt bei depressiven Patienten beitragen sind mangelnde Bewegung und/oder ein nachteiliger Ernährungsstil im Sinne einer „western diet“ (reich an gesättigten Fetten, Zucker und verarbeiteten Lebensmitteln) (Teasdale et al. 2019, Jacka et al. 2017). In diesem Zusammenhang ist hervorzuheben, dass TRD-Patienten neben den genannten metabolischen Komorbiditäten eine etwa doppelt so hohe Hospitalisierungsrate, einen etwa 36% längeren durchschnittlichen Spitalsaufenthalt und eine siebenfach erhöhte Suizidrate aufwiesen (Abb. 2).

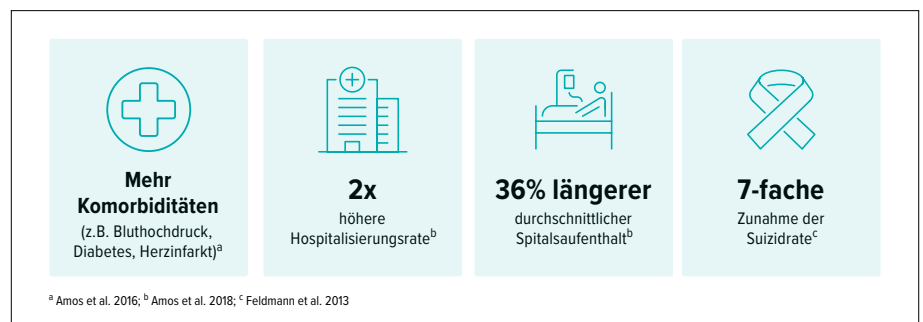


Abb. 2: Konsequenzen bei Ausbleiben einer Response auf zwei oder mehr Therapieoptionen

Große klinische Studien wie von Souery et al. 2007 und von Perugi et al. 2019 (Letztere hat die besondere Bedeutung der bipolaren Diathese für die Entwicklung einer Therapieresistenz herausgearbeitet) sowie die Verwendung von maschinellem Lernen (Kautzky et al. 2018 und 2019) konnten die Prädiktion von Therapieresistenz deutlich präzisieren, wie aus Abbildung 3 entnommen werden kann und unter Kapitel 4 für den weltweit größten Datensatz von TRD-Patienten der GSRD-Gruppe dargestellt wird.

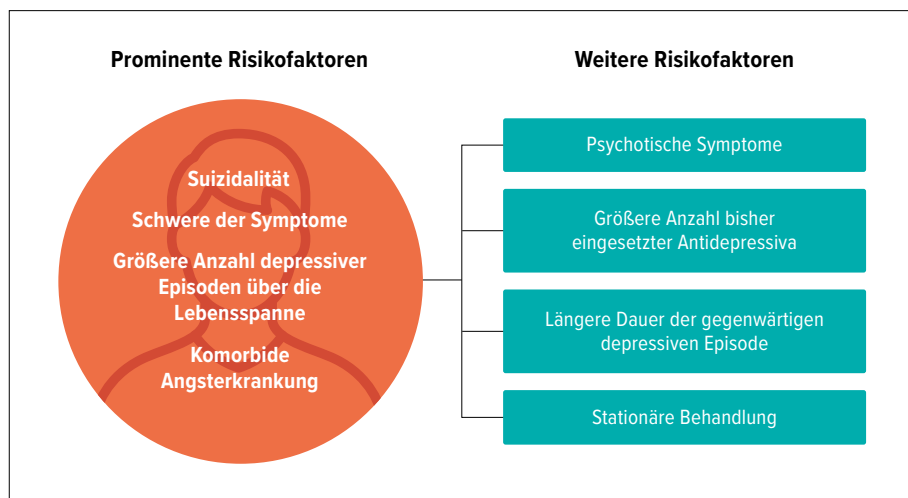
#### 4 Klinische Charakteristika der TRD: Ergebnisse der europäischen Verbundstudie (GSRD)

Der klinische Phänotyp der Therapieresistenz wurde bisher in zahlreichen internationalen Studien untersucht. Hierbei sind die Ergebnisse der „European Group for the Study of Resistant Depression“ (GSRD) besonders hervorzuheben, eines internationalen Forschungskonsortiums, welches seit mehr als zwei Jahrzehnten in insgesamt acht Ländern (Österreich, Italien, Deutschland, Schweiz, Belgien, Frankreich, Griechenland, Israel) sowohl klinische als auch biologische Korrelate der TRD und deren Behandlungsmöglichkeiten systematisch untersucht (zur Übersicht: Bartova et al. 2019).

Im Laufe der intensiven zwanzigjährigen Forschung wurde u. a. das GSRD-Staging-Modell für die Beurteilung der Response auf eine antidepressive Behandlung entwickelt, das die aktuelle Schwere der depressiven Symptome sowie die angewendeten psychopharmakotherapeutischen Strategien berücksichtigt. Dieses Modell führte letztendlich dazu, dass die European Medicines Agency (EMA) die Definition der TRD nach den Ergebnissen der GSRD adaptierte (<http://www.ema.europa.eu>), die derzeit international anerkannt und z. B. in klini-

schen Studien breit angewendet wird (z. B. Wajs et al. 2020). Somit wird die TRD aktuell als fehlende Response auf zumindest zwei konsekutive Behandlungen mit Antidepressiva gleicher oder unterschiedlicher Wirkstoffklassen definiert, welche über einen ausreichenden Behandlungszeitraum (>4 Wochen) und in einer ausreichenden Tagesdosis bei therapieadhärenten Patienten verabreicht wurden.

Darüber hinaus konnten die Ergebnisse der etwa 80 bisher veröffentlichten GSRD-Studien, die bei 2762 depressiven Patienten durchgeführt wurden, das gegenwärtige Verständnis von der klinischen Manifestation der TRD zunehmend festigen (Bartova et al. 2019). Im Einklang mit sonstigen internationalen Forschungsergebnissen (zur Übersicht: Kraus et al. 2019) zeichnet sich die TRD wie in Abbildung 3 dargestellt sehr häufig durch einen höheren Schweregrad der depressiven Symptomatik (Souery et al. 2007; Balestri et al. 2016; Kautzky et al. 2019) und einen chronifizierten Verlauf aus, wobei beim Letzteren die Anzahl der früheren depressiven Episoden (Souery et al. 2007; Kautzky et al. 2019) sowie der bisherigen psychiatrischen stationären Behandlungen (Souery et al. 2007; Zaninotto et al. 2013) und die Dauer der aktuellen depressiven Episode (Zaninotto et al. 2013; Balestri et al. 2016; Kautzky et al. 2019) ausschlaggebend sind. Außerdem wurde das Vorhandensein von Suizidalität (Souery et al. 2007; Zaninotto et al. 2013; Balestri et al. 2016; Dold et al. 2018a; Kautzky et al. 2019), zusätzlichen melancholischen (Souery et al. 2007; Zaninotto et al. 2013) und psychotischen Symptomen (Zaninotto et al. 2013; Kautzky et al. 2019; Dold et al. 2019) sowie von komorbiden Angststörungen (Souery et al. 2007; Zaninotto et al. 2013; Dold et al. 2017b; Kautzky et al. 2019) und Persönlichkeitsstörungen (Sou-



**Abb. 3:** Klinische Merkmale von TRD-Patienten, die als Prädiktoren und für den Behandlungsverlauf herangezogen werden können und in der Routine leicht zu erheben sind (nach Kautzky et al. 2019)

ery et al. 2007) mit einer insuffizienten Response bzw. der TRD vergesellschaftet.

Sehr häufig ging die Notwendigkeit komplexer psychopharmakotherapeutischer Maßnahmen mit einem unzureichenden Outcome einher (Dold et al. 2016 und 2018c). Entsprechende Assoziationen wurden für die Add-on-Therapie mit Antipsychotika der neuen Generation bzw. Lithium (Dold et al. 2018b) und/oder Benzodiazepinen (Dold et al. 2020a) sowie für die Anzahl der eingenommenen Antidepressiva (Kautzky et al. 2019) beobachtet. Weiters waren ein niedrigeres Alter bei Ersterkrankung (Souery et al. 2007), der hohe berufliche Beschäftigungsgrad (Mandelli et al. 2016; Mandelli et al. 2019), eine positive Familienanamnese für affektive Erkrankungen sowie auch das Auftreten von UAW mit einer fehlenden Response bzw. TRD assoziiert (Balestri et al. 2016).

In einer rezenten Replikationsstudie, die bei 916 GSRD-Patienten durchgeführt wurde, zeigten sich der höhere Schweregrad der depressiven Symptomatik, Suizidalität, die höhere Anzahl früherer depressiver Episoden und die komorbide Angststörung als besonders robuste Risikofaktoren für die Entwicklung einer TRD (Kautzky et al. 2019; Abb. 3).

Ergänzend ist zu erwähnen, dass die internationale Evidenz auch belastende Lebensereignisse und somatische Komorbiditäten mit einer unzureichenden Therapieresponse bzw. der TRD in Verbindung bringt (zur Übersicht: Kraus et al. 2019), wobei das Letztere in den GSRD-Studien nur teilweise beobachtet wurde bzw. mit

einem höheren Einsatz psychopharmakotherapeutischer Maßnahmen assoziiert war (Fugger et al. 2018, 2019a, 2019b und 2020).

### 5 Genetik und Epigenetik

Genetische Faktoren sind nicht nur an der Entstehung der Depression maßgeblich beteiligt, sondern beeinflussen auch die Response auf Psychopharmaka. Dies zeigen klinische Studien, Familien- und Zwillingsstudien, Arbeiten im Tiermodell sowie die Grundlagenforschung (Schulze und McMahon 2018; Bousman et al. 2021). Genetik bzw. Pharmakogenetik (PGx) beeinflussen neben der Therapieresponse auch das Auftreten von UAW sowie das Risiko durch Arzneimittel hervorgerufener unerwünschter Ereignisse (Adverse Drug Reactions, ADR) – diesbezüglich wird auf die Ausführungen zum Thema „Pharmakogenetische Interaktionen“ (siehe Kapitel 6) sowie die umfassende, rezente Experten-Konsensus-Übersichtsarbeit „Review and Consensus on Pharmacogenomic Testing in Psychiatry“ der International Society of Psychiatric Genetics (Bousman et al. 2021) verwiesen.

Genetische Merkmale wurden auch wiederholt als prädiktive Biomarker zur Erleichterung der Diagnostik und Verlaufsprognose der depressiven Störung vorgeschlagen (Fabbri et al. 2019a und 2020). Derzeit sind sogenannte „Polygenic Risk Scores“ (PRS), vereinfacht gesagt Summenscores von mit Depression assoziierten Genvarianten, unter anderem Gegenstand

der Psychiatrie-Genetik-Forschung. Interessanterweise zeigte eine vor Kurzem erschienene Arbeit der GSRD-Gruppe, dass der PRS für Schizophrenie im Zusammenhang mit der TRD zu stehen scheint, was u. a. die augmentative Wirkung der sogenannten atypischen Antipsychotika erklären würde (Fanelli et al. 2020). Allerdings wird derzeit eine individuelle Risikoprädiktion noch nicht von der International Society of Psychiatric Genetics empfohlen (Lazaro-Munoz et al. 2019). Nichtsdestotrotz sind PRS exzellente Tools für die moderne, hypothesengeleitete Erforschung der genetischen Grundlagen von affektiven Störungen sowie der Therapieresponse (Bengesser und Reininghaus 2018). Ebenso konnten frühe Kandidatengen-basierte Assoziationsstudien bereits erste Hinweise auf den genetischen Bauplan der Depression geben (siehe Kapitel 5.1). Allerdings führte erst die Ära der genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) zu den aktuellen bahnbrechenden Ergebnissen (siehe Kapitel 5.2).

### 5.1 Kandidatengenuntersuchungen

Als Kandidatengene für hypothesengeleitete Studien bieten sich Gene an, die in Zusammenhang mit Neurotransmittersystemen oder mit Prozessen stehen, von denen Krankheitsrelevanz angenommen wird – wie zum Beispiel Neuroplastizität. Hypothesengeleitete Genassoziationsstudien und psychopharmakologische Assoziationsstudien fokussierten unter anderem auf genetische Polymorphismen des serotonergen Systems wie den Längenspolymorphismus des Serotonintransportergens (5-HTTLPR in SLC6A4) oder einen funktionalen Polymorphismus des Serotoninrezeptor-1A-Gens (rs6295 in 5HTR1A). Auch für den Serotoninabbau verantwortliche Gene wie COMT wurden intensiv beforscht. Eine Assoziation mit der Depression im Allgemeinen wurde unter den für Neuroplastizität und Transkriptionsregulierung verantwortlichen Genen insbesondere für BDNF, CREB1 und MAPK1 gefunden (Schosser et al. 2012).

### 5.2 Genomweite Assoziationsstudien

Durch große, internationale Psychiatrie-Genetik-Konsortien, etwa das Psychiatric Genomics Consortium (PGC), STAR\*D, GENDEP, MARS und GSRD, konnte die Genetik der Depression und Therapieresponse weiter entschlüsselt werden. Durch moderne Micro-Array-Technologie konnten durch genom-

weite Assoziationsstudien (GWAS), welche hypothesenfrei Millionen von Genvarianten (SNP, „single nucleotide polymorphisms“) zwischen Studienteilnehmern mit Depression oder TRD und gesunden Kontrollen vergleichen, genomweit assoziierte Risikogenvarianten für Depression entschlüsselt werden. Ein Meilenstein der Psychiatrie-Genetik war etwa die Präsentation von über hundert mit Depression assoziierten Genvarianten durch David Howard am World Congress of Psychiatric Genetics (WCPG) in Glasgow 2019. Howard et al. zeigten in einer Metaanalyse der GWAS-Daten von 807553 Personen (246363 Fälle mit Depression und 561190 Kontrollen), dass 102 unabhängige Genvarianten und 15 Gengruppen mit der Depression assoziiert sind. Diese Gene spielen unter anderem in der synaptischen Struktur und der Neurotransmission eine Rolle. Die Ergebnisse wurden in einer unabhängigen Replikationsstichprobe von 1306354 Personen (414055 Fälle mit Depression und 892299 Kontrollen) repliziert, wobei 87 der 102 assoziierten Varianten nach strenger Korrektur für multiples Testen signifikant blieben (Howard et al. 2019). Diese Ergebnisse erweitern unser Verständnis von der komplexen, polygenen genetischen Architektur von Depressionen und bieten verschiedene Möglichkeiten für die Zukunft, um die Ätiologie zu verstehen und neue Behandlungsansätze zu entwickeln. Im Vergleich konnten bei TRD-GWAS kaum genomweit signifikante Genvarianten identifiziert werden (z. B. rs150245813) (Li et al. 2020; Fabbri et al. 2019b). Die meisten mit TRD nominal assoziierten Genvarianten überlebten die strenge Bonferroni-Korrektur nicht. Enrichment-Analysen geben jedoch Hinweise auf eine Rolle der Zytoskelettregulation, Transkriptionsmodulation und Kalziumsignalwege bei der TRD (Fabbri et al. 2019b). Allerdings ist anzumerken, dass die TRD-GWAS-Samples derzeit noch relativ klein sind und durch Erweiterung der Datensätze in den nächsten Jahren wichtige Ergebnisse zu erwarten sind. Nichtsdestotrotz helfen die bereits vorhandenen genomischen Daten zu TRD, neue mögliche pharmakologische Optionen für TRD mit modernen In-silico-Methoden zu identifizieren, z. B. Ketamin oder Lithium (Fabbri et al. 2021).

### 5.3 Epigenetik

Da der genetische Bauplan entsprechend dem Vulnerabilitäts-Stress-Modell nicht alleine maßgebend für das Entstehen

einer depressiven Episode ist, sind Gen-Umwelt-Interaktionen wichtige Puzzleteile in der molekularbiologischen Pathogenese der Depression und TRD. Epigenetische Prozesse, wie etwa die Methylierung von Cytosinen in regulatorischen Elementen des Promotors von Genen, können die Transkription, also das Ablesen des Gens, stilllegen. Ergebnisse von hypothesengeleiteten Methylierungsanalysen zeigten wiederholt epigenetische Veränderungen in Kandidatengenen der serotonergen Neurotransmission und Neuroplastizität. Erste EWAS („epigenome wide association studies“) zeigten erst wenige Methylierungsstellen, welche nach Bonferroni-Korrektur weiterhin mit der Depression assoziiert waren. EWAS im Bereich der TRD stecken leider derzeit noch in den Anfängen (Menke und Binder 2014).

### 5.4 Multifaktorielle Genuntersuchungen

Letztlich scheint die Interaktion einer Vielzahl genetischer, epigenetischer, klinischer und soziodemografischer Faktoren mit der Pathogenese der TRD und der Therapieresponse assoziiert zu sein. Folglich wurde in den vergangenen Jahren ein Schwerpunkt der Forschung auf multifak-

torielle Modelle gelegt, die genetische und andere Prädiktoren in ein komplementäres System integrieren und Interaktionen besser berücksichtigen sollen. Heute versucht man, auch der integrativen Vernetzung verschiedenster molekularbiologischer Wege in der Therapieresponse-Forschung bei Depression durch das Anwenden von Machine Learning (ML) gerecht zu werden (Maciukiewicz et al. 2018).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass erste Ergebnisse genomweiter und multifaktorieller Studien ein Potenzial genetischer Marker für Präzisionsdiagnostik und Therapievorhersage erkennen lassen. Die Charakterisierung genetischer Marker der TRD stellt einen notwendigen Schwerpunkt der Depressionsforschung dar.

## 6 Plasmaspiegel und Arzneimittelinteraktionen

Therapeutic Drug Monitoring (TDM) und individualisierte Psychopharmakotherapie sind besonders bei TRD-Patienten anzuraten (Hiemke et al. 2018). Dies bedeutet unter anderem Dosisoptimierungen anhand der Quantifizierung von

<b>Inhibitor wird zu einem Substrat hinzugefügt</b>	Erhöhung des Plasmaspiegels des Substrates (dadurch kann es zur Toxizität kommen).
<b>Substrat wird zum Inhibitor hinzugefügt</b>	Bei Auftitrierung des Substrates nach üblichem Therapieplan kommt es zu rascher deutlicher Steigerung des Plasmaspiegels des Substrates und eventuell unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW).
<b>Induktor wird zu einem Substrat hinzugefügt</b>	Verminderung des Plasmaspiegels des Substrates. Dadurch eventuell Wirkverlust des Substrates.
<b>Substrat wird zu einem Induktor hinzugefügt</b>	Trotz Adhärenz zum üblichen Aufdosierungsschema kommt es zu einem nur geringen oder keinem therapeutischen Effekt, da der Plasmaspiegel des Substrats zu niedrig ist.
<b>Entfall eines Inhibitors</b>	Das betroffene Isoenzym erlangt seine Normalfunktion; dadurch kommt es zu einer Reduktion des Plasmaspiegels eines Substrates für dieses Isoenzym und gleichzeitig zu einer Erhöhung der Metaboliten des Substrates.
<b>Entfall eines Induktors</b>	Das betroffene Isoenzym wird in seiner Funktion gedrosselt. Dadurch kommt es zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels des Substrates und zu einer Reduktion des Metaboliten des Substrates.
<b>Wichtige Begriffe</b>	
<i>Substrat: Substanz, welche durch das jeweilige Isoenzym metabolisiert wird</i>	
<i>Inhibitor: Substanz, welche das jeweilige Isoenzym in seiner Funktion behindert/blockiert</i>	
<i>Induktor: Substanz, welche das jeweilige Isoenzym in seiner Funktion fördert</i>	
<i>nach Sandson et al. 2003</i>	

Tab. 2: Mögliche Szenarien für eine medikamentöse Interaktion im CYP450-Enzymsystem

Substanz	CYP450-Metabolisierung	Therapeutischer Referenzbereich
Agomelatin	<b>CYP1A2</b> , CYP2C19, CYP3A4	7–300 ng/ml (1–2 h nach Einnahme von 50 mg)
Aripiprazol	<b>CYP2D6</b> , <b>CYP3A4</b>	100–350 ng/ml
Bupropion (und Hydroxybupropion)	CYP2C19, <b>CYP2B6</b>	850–1500 ng/ml
Citalopram/Escitalopram	<b>CYP2C19</b> , CYP2D6, CYP3A4	50–110 ng/ml/15–80 ng/ml
Esketamin	<b>CYP2D6</b> , <b>CYP3A4</b> , CYP2C19, CYP2C9	40–90 ng/ml*
Duloxetin	<b>CYP1A2</b> , CYP2D6	30–120 ng/ml
Fluoxetin (und Norfluoxetin)	CYP2B6, <b>CYP2C9</b> , <b>CYP2C19</b> , <b>CYP2D6</b>	120–500 ng/ml
Mirtazapin	CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6	30–80 ng/ml
Olanzapin	<b>CYP1A2</b> , CYP2D6	20–80 ng/ml
Paroxetin	<b>CYP2D6</b> , CYP3A4	20–65 ng/ml
Quetiapin	<b>CYP3A4</b> , CYP2D6	100–500 ng/ml
Risperidon (und Hydroxyrisperidon)	<b>CYP2D6</b> , CYP3A4	20–60 ng/ml
Sertralin	<b>CYP2B6</b> , <b>CYP2C19</b> , CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4	10–150 ng/ml
Trazodon	<b>CYP3A4</b> , CYP2D6	700–1000 ng/ml
Venlafaxin (und O-Desmethylvenlafaxin)	<b>CYP2C19</b> , <b>CYP2D6</b> , CYP2C9, CYP3A4	100–400 ng/ml
Vortioxetin	<b>CYP2D6</b> , CYP3A4, CYP2A6, CYP2C9	10–40 ng/ml
Ziprasidon	CYP3A4	50–200 ng/ml

*Wenn Enzyme, die fett gedruckt sind, in ihrer Aktivität durch einen Inhibitor oder Induktor vermindert oder gesteigert sind, so kommt es zu einem möglicherweise klinisch relevanten Anstieg oder Abfall der Plasmakonzentration der entsprechenden Substanz (nach Hiemke et al. 2018); \* bei T<sub>max</sub>*

**Tab. 3:** CYP450-Isoenzym-Beteiligung und therapeutischer Bereich einiger Psychopharmaka

Wirkstoffkonzentrationen im Blutserum oder -plasma.

Plasmaspiegelmessungen sind heutzutage für die meisten Psychopharmaka routinemäßig verfügbar. Das Unter- oder Überschreiten der angestrebten Spiegel kann eine unzureichende Response auf die Medikation oder eine schlechte Verträglichkeit der Medikation erklären. Als Ursachen kommen Non-Adhärenz des Patienten sowie das mögliche Vorliegen eines genetischen Polymorphismus oder einer relevanten pharmakokinetischen Interaktion infrage. Die Bewertung der Spiegel wird in der Regel anhand von Talspiegelmessungen unter Steady-State-Bedingungen vorgenommen. Das bedeutet in der Praxis, dass

in den meisten Fällen eine Plasmaspiegelmessung erst eine Woche nach Erreichen einer stabilen täglichen Dosierung und unmittelbar vor Einnahme der morgendlichen Dosis sinnvoll und aussagekräftig ist. Kommt es zu UAW, kann eine Plasmaspiegelbestimmung allerdings zu jedem Zeitpunkt sinnvoll sein. Für die Interpretation der Ergebnisse muss in solchen Fällen allerdings das Dosierungsschema einbezogen werden (Hiemke et al. 2018).

An Interaktionen zwischen den einzelnen Substanzen muss grundsätzlich bei allen Kombinationen von Medikamenten gedacht werden. Dabei nimmt die Anzahl der möglichen Interaktionen exponentiell mit der Anzahl der eingenommenen Medi-

kamente zu. Daraus ergeben sich bei einer Kombinationstherapie mit fünf Medikamenten zehn mögliche Interaktionen, während bei zehn Medikamenten bereits 45 Interaktionen möglich sind. Allerdings sind nicht alle potenziellen Arzneimittelinteraktionen auch klinisch relevant.

Von einer **pharmakodynamischen Interaktion** spricht man, wenn ein Medikament durch ein anderes Medikament in seiner Wirkung (synergistisch oder antagonistisch) unmittelbar beeinflusst wird. Pharmakodynamische Interaktionen können in der klinischen Praxis zu sehr relevanten Phänomenen führen. In der Psychiatrie sind das unter anderem: Hypertonie/hypertensive Krisen, Serotonin-Syndrom, Sedierung, extrapyramidale Symptomatik, Arrhythmien oder QTc-Zeit-Verlängerung (Gören und Tewksbury 2013).

**Pharmakokinetische Interaktionen** liegen vor, wenn sich zwei gleichzeitig eingenommene Medikamente in ihrer Aufnahme, Verteilung, Metabolisierung oder Ausscheidung gegenseitig so beeinflussen, dass es zu einer Veränderung der Konzentration von einem der beiden Medikamente kommt (Cascorbi 2012). Konsequenzen der veränderten Wirkstoffkonzentration können der Verlust der Wirkung oder eine UAW sein.

Für die Metabolisierung der meisten Psychopharmaka sind Isoenzyme des Cytochrom-P450(CYP450)-Systems verantwortlich. Hier können pharmakokinetische Interaktionen eine Veränderung des Plasmaspiegels der jeweiligen Substanz bewirken. Tabelle 2 listet alle sechs möglichen Szenarien einer pharmakokinetischen Interaktion am CYP450-Enzymsystem auf. Die wichtigsten CYP450-Isoenzyme sind: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4/5 (Hiemke et al. 2018). Duloxetin, Fluoxetin (und Norfluoxetin) sowie Paroxetin sind starke Inhibitoren für CYP2D6. Dagegen ist Johanniskraut ein Induktor für CYP2C19, CYP3A4; Carbamazepin ist ein Induktor für CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 sowie CYP3A4. In Tabelle 3 sind einige Psychopharmaka sowie deren Metabolisierung ersichtlich.

Zusätzlich können genetisch bedingte Polymorphismen, welche in ihrer Häufigkeit auch deutliche ethnizitätsspezifische Unterschiede zeigen, zu einer großen Variabilität in der Ausstattung und Leistungsfähigkeit der CYP-Enzyme bei den einzelnen Personen führen (Müller et al. 2018). In diesem Zusammenhang werden auch



die Begriffe „poor“, „intermediate“, „extensive“ oder „ultrarapid metabolizer“ benutzt (Stingl et al. 2013). Pharmakogenetische Testungen können über das Vorliegen von möglichen Polymorphismen Auskunft geben. „Poor metabolizer“ für ein bestimmtes Isoenzym weisen höhere Plasmaspiegel für Substrate des betroffenen Isoenzym auf, während „ultrarapid metabolizer“ einen niedrigen Plasmaspiegel für Substrate des betroffenen Isoenzym aufweisen.

Man kann aufgrund erster Analysen der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Wien annehmen, dass im stationären Setting etwa 8–10% der depressiven Patienten pharmakokinetische Besonderheiten, meist ein „ultra rapid metabolizing“, aufweisen und dadurch z.B. die Notwendigkeit besteht, höhere orale Medikationsdosen zu verabreichen.

Veränderungen der Enzymaktivität im Laufe des Lebens sind möglich. Als Ursachen kommen eine im Alter sinkende Enzymaktivität oder auch Nieren- oder Lebererkrankungen infrage. Auch Rauchen kann zu relevanten Interaktionen führen. Beim Verbrennen von Tabak entstehen zahlreiche Substanzen, die die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von Pharmaka beeinflussen können: Die polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe im Tabakrauch (Benzpyren, Anthracen, Phenantren etc.) sind metabolische Induktoren von CYP1A1 und CYP1A2, während Kohlenmonoxid CYP2D6 induziert. Eine bis fünf, sechs bis zehn bzw. mehr als zehn Zigaretten am Tag erhöhen die Isoenzymaktivität jeweils um das 1,2-, 1,5- bzw. 1,7-Fache (Hiemke et al. 2018). Dadurch führt Rauchen bei Medikamenten, welche als Substrat für dieses Isoenzym fungieren (z.B. Clozapin, Duloxetin oder Olanzapin), zu einer Reduktion von dessen Plasmaspiegel (Tab. 2 und 3). Klinisch relevant ist auch die Deinduktion, also das Ansteigen der Plasmaspiegel bei der Reduktion von Tabakrauch, etwa auch bei der Umstellung auf „elektrische Zigaretten“ oder auf Nikotinplaster.

Für die Wirksamkeit von Antidepressiva ist die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke ein wesentlicher Einflussfaktor. Das in den Blutgefäßen lokalisierte „Wächtermolekül“ P-Glykoprotein, welches vom ABCB1-Gen codiert wird, bindet ca. 70% aller gängigen Antidepressiva und kann damit den Eintritt der Medikamente ins Hirngewebe erschweren. Mit dem neuen

ABCB1-Test, welcher am Max-Planck-Institut in München entwickelt wurde, können die DNA-Sequenzvarianten im ABCB1-Gen gemessen werden, welche die medikamentöse Behandlung der Depression erschweren. Dadurch können Patienten identifiziert werden, bei denen Antidepressiva aufgrund von Polymorphismen die Blut-Hirn-Schranke weniger leicht passieren können und die deshalb ungenügend auf die Therapie ansprechen. Die ABCB1-Diagnostik ist nur einmal im Leben erforderlich und erlaubt es, die Therapie mit Antidepressiva auf den individuellen ABCB1-Genotyp abzustimmen. Die Messung bietet eine Hilfe bei der Wahl der Behandlungsoptionen bei Teil- und Non-Response bezüglich Bestätigung der Wahl des verordneten Antidepressivums, Dosissteigerung, Augmentationsstrategien oder Medikamentenwechsel, wie in den Schweizer Therapieempfehlungen vermerkt (Holsboer-Trachsler et al. 2016).

## 7 Psychopharmakotherapie der TRD

Die Behandlung der TRD wird häufig als herausfordernd bezeichnet. Um bestmögliche Resultate zu erzielen, sollte sich die Therapie an den individuellen Bedürfnissen der Betroffenen orientieren und neben der Psychopharmakotherapie auch nichtpharmakologische und soziale Interventionen umfassen (Dodd et al. 2020). Diese werden in den folgenden Kapiteln näher umrissen. Der Psychoedukation kommt dabei ein hoher Stellenwert zu. Eine funktionierende Arzt-Patienten-Beziehung wirkt sich positiv auf den Therapieerfolg aus und ist daher von eminenter Bedeutung (Bartova et al. 2017).

Die Optimierung der Therapieresponse und des gesamten Behandlungsprozesses war in den letzten Jahren Gegenstand intensiver Forschung. Ergebnisse waren Therapiealgorithmen, die von internationalen psychiatrischen Fachgesellschaften wie der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) (Bauer et al. 2017) sowie internationalen Forschungskonsortien wie z.B. der GSRD (Bartova et al. 2019) erstellt wurden (Dold und Kasper 2017; Kasper et al. 2019; Kraus et al. 2019). Die aktuell empfohlenen Behandlungsschritte in der medikamentösen Therapie der unipolaren Depression sind in Tabelle 4 und Abbildung 5 angeführt.

Im Sinne einer optimalen Therapie soll-

te bei der TRD – ähnlich wie bei vielen anderen medizinischen Krankheitsbildern wie z.B. der arteriellen Hypertonie – die medikamentöse Behandlung als Basistherapie dienen (Kranz und Kasper 2019; Bartova et al. 2020). Die medikamentöse Basistherapie sollte in erster Linie Antidepressiva umfassen, wobei die Evaluierung der Effektivität der initialen antidepressiven Behandlung in der Regel zwei bis vier Wochen nach Erreichen der Zieldosis erfolgen sollte (DGPPN et al. 2015; Bauer et al. 2017; Kasper et al. 2019). Eine fehlende Response auf die Therapie kann bereits nach zwei Wochen als Prädiktor für eine weitere unzureichende Response gewertet werden. Eine Anpassung der antidepressiven Therapie wird daher bei mangelnder Response bereits nach zwei Wochen empfohlen (Bauer et al. 2017).

Bei einer inadäquaten Response auf die antidepressive Therapie ist zunächst die im Kapitel 2 beschriebene Pseudoresistenz (siehe auch Abb. 1) auszuschließen. Kann diese nicht als Ursache der mangelnden Therapieerfolge identifiziert werden, so stehen in hierarchischer Reihenfolge folgende Schritte der Therapieoptimierung an:

1. Eine Optimierung der bestehenden antidepressiven Behandlung
2. Eine Augmentationstherapie (Verabreichung einer zusätzlichen Substanz zur laufenden Pharmakotherapie mit einem Antidepressivum). Antipsychotika der neuen Generation bzw. Lithium haben sich in dieser Indikation als sehr effektiv erwiesen (DGPPN et al. 2015; Bauer et al. 2017; Dold und Kasper 2017; Dold et al. 2018b und 2018c; Taylor et al. 2020). Seit Kurzem steht auch der Esketamin-Nasenspray als wirksame Add-on-Therapie zur Verfügung (zur Übersicht: Kasper et al. 2020).
3. Eine Kombinationstherapie von Antidepressiva mit sich unterscheidenden Wirkmechanismen. Infrage kommen z.B. selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) bzw. Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI) in Kombination mit Mirzapin bzw. Trazodon (Dold et al. 2016; Bauer et al. 2017).

Andere im klinischen Alltag häufig eingesetzte Strategien, wie zum Beispiel Do-



siseskalation (d.h. Dosisoptimierung) bei Antidepressiva aus den Substanzgruppen der Wiederaufnahme-Hemmer (Dold et al. 2017a) oder Switching (Umstellung der Monotherapie mit einem Antidepressivum auf eine Monotherapie mit einem anderen Antidepressivum) (Souery et al. 2011), stellen kein generelles evidenzbasiertes Vorgehen in der Behandlung der TRD dar und sollten daher nur unter genau definierten Umständen, welche in den folgenden Subkapiteln 7.4 und 7.5 beschrieben sind, angewendet werden (Dold und Kasper 2017).

Nachdem die rasch einsetzende und potente antidepressive Wirksamkeit von Esketamin intranasal in mehreren internationalen Studien bestätigt wurde (Popova et al. 2019, Wajs et al. 2020; Ionescu et al. 2021, zur Übersicht: Kasper et al. 2020) und eine rezente Metaanalyse eine Überlegenheit gegenüber Antipsychotika der neuen Generation zeigte (Dold et al. 2020b; Carter et al. 2020), sollte diese innovative Add-on-Therapie-Option, die in Österreich nun offiziell zugelassen ist, bei TRD-Patienten erwogen werden (zur Übersicht: Kasper et al. 2020) (Tab. 4, Abb. 4).

### 7.1 Psychopharmakotherapie mit Antidepressiva

Antidepressiva stellen die Therapieoption der ersten Wahl in der Behandlung der unipolaren Depression dar (DGPPN et al. 2015; Holsboer-Trachsler et al. 2016; Bauer et al. 2017; Dold und Kasper 2017). Ihre Wirksamkeit konnte in zahlreichen international durchgeführten klinischen Studien und Metaanalysen gezeigt werden (Cipriani et al. 2018). Die aktuell am häufigsten eingesetzte Substanzgruppe unter den Antidepressiva sind in Europa und in den USA die SSRI, gefolgt von SNRI. Weitere in Verwendung befindliche Substanzgruppen sind die noradrenergen und spezifisch serotonergen Antidepressiva (NaSSA), Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahme-Hemmer (NDRI), Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer und Rezeptorantagonisten (SARI), Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (NARI), reversible und irreversible MAO-I, Trizyklika (TZA) sowie das serotonerg-melatonerge Antidepressivum Agomelatin, der Glutamat-Modulator Tianeptin und der multimodale Serotonin-Modulator Vortioxetin.

Die klinische Symptomatik, Komorbiditäten, Präferenzen sowie die bisherige Therapieerfahrung des Patienten (Response,

Verträglichkeit) sollten im Rahmen einer präzisen Diagnostik erhoben und bei der Auswahl des Antidepressivums im Sinne einer individualisierten Therapie berücksichtigt werden (Bauer et al. 2017).

Außerdem sollte ein besonderer Fokus auf die Nebenwirkungsprofile der jeweiligen Substanzen und in diesem Zusammenhang auf das gezielte Ansprechen der subjektiven Lebensqualität und das Auftreten von UAW gelegt werden (Bartova und Winkler 2019). Dies ist z. B. im Zusammenhang mit den häufig nicht thematisierten sexuellen Funktionsstörungen oder unerwünschten metabolischen Wirkungen von Bedeutung, welche einen erheblichen Leidensdruck verursachen können. Dieser kann folglich zur insuffizienten Therapieadhärenz und letztendlich auch zur TRD führen, welche durch eine geeignete und durch regelmäßige Psychoedukation gestützte Psychopharmakotherapie bzw. durch eine adäquate Therapiemodifikation vermeidbar bzw. gut behandelbar ist (Bartova und Winkler 2019).

SSRI sind effektive, sichere und therapeutisch breit einsetzbare Antidepressiva und im Vergleich zu den älteren TZA gut verträglich. Antidepressiva mit sedieren-

<p>1. <b>Optimierung</b> der aktuellen antidepressiven Behandlung und <b>Ausschluss einer Pseudoresistenz</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausreichende Behandlungsdauer</li> <li>• Ausreichende Dosierung</li> <li>• Erweiterte Laboruntersuchung (inkl. Blutbild, metabolischen Screenings, Eisenstatus, Vitamin D, Folsäure, Vitamin B12, Schilddrüsenfunktion, hs-CRP)</li> <li>• Bestimmung der medikamentösen Plasmaspiegel und eventuell des Metabolisierungsstatus im Blut</li> <li>• Evaluierung von Therapieadhärenz</li> <li>• Exploration hinsichtlich möglicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen, Komorbiditäten, nachteiliger Lifestylfaktoren und psychosozialer Belastungen</li> </ul>
<p>2. <b>Augmentationstherapie</b> (Verabreichung einer zusätzlichen Substanz zur laufenden antidepressiven Therapie) oder eine <b>Add-on-Therapie mit Esketamin-Nasenspray</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antipsychotika der neuen Generation</li> <li>• Lithium</li> <li>• Esketamin-Nasenspray (in Kombination mit <b>einem SSRI bzw. SNRI bei ausbleibender Response</b> auf mindestens <b>zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva</b>)</li> </ul>
<p>3. <b>Kombinationstherapie</b> (gleichzeitige Verordnung von zwei oder mehreren Antidepressiva)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorzugsweise 2 Antidepressiva mit verschiedenen Wirkungsprofilen (z. B. selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer bzw. Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer in Kombination mit Mirtazapin bzw. Trazodon)</li> </ul>
<p>4. <b>Dosisescalation</b> (Hochdosistherapie)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Patienten mit nachgewiesenen Polymorphismen im Cytochrom-P450-Enzymsystem („rapid“ bzw. „ultrarapid“ Metabolisierung)</li> <li>• Sonst vor allem bei Trizyklika und MAO-Inhibitoren beschrieben.</li> </ul>
<p>5. <b>Switching</b> (Umstellung eines Antidepressivums auf ein anderes im Rahmen einer Monotherapie)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Z. B. bei Auftreten von relevanten unerwünschten Arzneimittelwirkungen bzw. bei Non-Response</li> </ul>
<p><i>nach Bartova et al. 2017</i></p>	

**Tab. 4:** Empfohlene Behandlungsschritte in der medikamentösen Therapie der unipolaren Depression (siehe auch Behandlungsalgorithmus in Abb. 5)

den Eigenschaften wie z.B. das NaSSA Mirtazapin oder das SARI Trazodon sind gut für Patienten mit Ein- und Durchschlafstörungen geeignet, wobei das Letztere über die Inhibition von Serotonin-2-Rezeptoren auch eventuell SSRI-induzierte sexuelle Dysfunktionen vermindern

kann. Trotz bisher fehlender eindeutiger Ergebnisse in klinischen Vergleichsstudien stellen gemäß theoretischen Überlegungen und präklinischen Daten Antidepressiva mit einem noradrenergen Wirkmechanismus eine sinnvolle Therapieoption für Patienten mit einer ausgeprägten Antriebslo-

sigkeit dar. In diese Kategorie fallen z.B. die SNRI Venlafaxin, Milnacipran oder Duloxetin. Das dual wirksame Duloxetin ist auch bei komorbiden Symptomen wie Angst oder depressionsassoziierten Schmerzen wirksam und auch für die Behandlung älterer Patienten gut geeignet.

Antidepressive Wirkstoffklasse	Wirksubstanz	Empfohlene Startdosis (in mg tgl.)	Empfohlene Zieldosis (in mg tgl.)	Empfehlungsgrade für Therapeutic Drug Monitoring (TDM)
Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)	Citalopram	20	20–40	2
	Escitalopram	10	10–20	2
	Fluoxetin	20	20–60	2
	Fluvoxamin	50	100–200	2
	Paroxetin	20	20–60	3
	Sertralin	50	50–150	2
Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI)	Duloxetin	30–60	60–120	2
	Milnacipran	50–100	100–200	2
	Venlafaxin	37,5–75	75–375	2
Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahme-Hemmer (NDRI)	Bupropion	150	150–450	3
Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva (NaSSA)	Mirtazapin	15	15–45	2
	Mianserin	30	60–120	3
Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer und Rezeptorantagonist (SARI)	Trazodon	50–100	200–600	2
Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (NARI)	Reboxetin	4–8	8–12	3
Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-I)	Moclobemid	150	300–600	3
	Tranlylcypromin	10	20–60	4
Trizyklika (TZA)	Amitriptylin	25–50	100–300	1
	Clomipramin	25–50	100–250	1
	Desipramin	25–50	100–300	2
	Imipramin	25–50	100–300	1
	Nortriptylin	25–50	75–200	1
	Trimipramin	25–50	100–300	2
Andere Antidepressiva	Esketamin i.n.*	unter 65 LJ: 56 ≥ 65 LJ: 28	56–84	–
	Agomelatin	25	25–50	4
	Tianeptin	12,5	25–37,5	–
	Vortioxetin	5–10	10–20	–

Legende: 1 dringend empfohlen; 2 empfohlen; 3 nützlich; 4 potenziell nützlich; – nicht untersucht; \* Esketamin i.n. erfolgt nicht täglich (siehe Subkapitel 7.8); LJ: Lebensjahr  
Quelle: Bauer et al. 2017, Hiemke et al. 2011; nach Bartova et al. 2017, Dold und Kasper 2017

Tab. 5: Dosierungen und Empfehlungsgrade für Antidepressiva laut WFSBP und AGNP

Als NDRI kann Bupropion bei Patienten, die unter sexueller Dysfunktion und/oder Übergewicht bzw. einem metabolischen Syndrom leiden, indiziert sein. Agomelatin ist ein MT<sub>1</sub>-, MT<sub>2</sub>-Rezeptoragonist und ein 5-HT<sub>2c</sub>-Rezeptorantagonist mit guter antidepressiver Wirkung und einem positiven Effekt auf die Schlafqualität. Tianeptin, welches seine antidepressive Wirksamkeit über das Glutamatsystem entfaltet und am ehesten im Rahmen einer Kombinationstherapie eingesetzt wird, weist ein günstiges Nebenwirkungsprofil auf, muss jedoch wegen seiner kurzen Halbwertszeit dreibis viermal täglich verabreicht werden. Für Vortioxetin, dessen Wirkspektrum neben der Serotonintransporter-Inhibition auch die Beeinflussung verschiedener serotonerger Rezeptoren (Agonismus an 5-HT<sub>1A</sub>, partieller Agonismus an 5-HT<sub>1B</sub>, Antagonismus an 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>7</sub>) umfasst, werden positive Effekte auf kognitive Symptome sowie das niedrige Risiko für eine sexuelle Dysfunktion hervorgehoben (Bartova und Winkler 2019).

Die oben genannten Substanzen weisen zumeist ein günstiges Nebenwirkungsprofil auf. Im Gegensatz dazu haben TZA wesentlich mehr unerwünschte Wirkungen (Spindelegger et al. 2014), die in hohem Maße durch die Beeinflussung des cholinergen Systems bedingt sind. Folglich haben TZA heute nur noch den Status einer Second-Line-Therapieoption. Im Rahmen einer antidepressiven Behandlung bei TRD kommt der irreversible MAO-I Tranylcypromin zum Einsatz, wobei auf die Einhaltung einer tyraminarmen Diät durch den Patienten zu achten ist. Weiters muss auf das Risiko eines Serotonin-Syndroms hingewiesen werden,

sollte Tranylcypromin mit Antidepressiva, die ihre Wirksamkeit über eine Monoamin-Wiederaufnahme-Hemmung ausüben, kombiniert werden (Schmauß et al. 1990, Dold und Kasper 2017).

Was die antidepressive Wirksamkeit bei depressiven Störungen im Allgemeinen angeht, fanden Metaanalysen zwischen SSRI und TZA keine nennenswerten Unterschiede (Bauer et al. 2017). SSRI sowie die weiteren modernen Substanzgruppen zeigen jedoch weitaus günstigere Nebenwirkungsprofile und somit eine bessere Verträglichkeit als TZA. Dies geht auch mit einer besseren Therapieadhärenz und weniger Therapieabbrüchen einher. Folglich sollte modernen Antidepressiva gegenüber TZA der Vorzug gegeben werden.

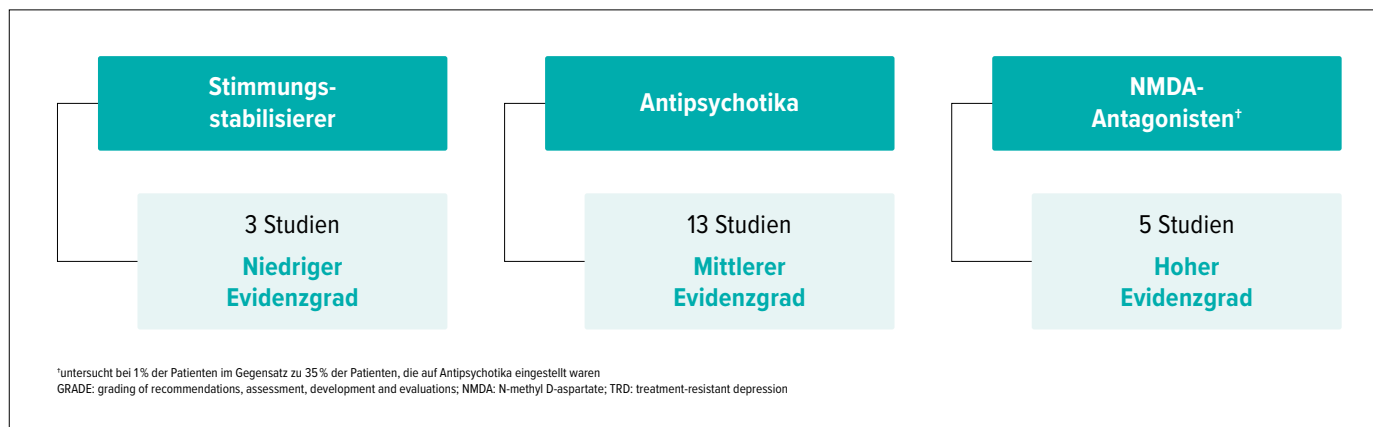
In Tabelle 5 sind die empfohlenen Start- und Zieldosierungen für die am häufigsten verordneten Antidepressiva aufgelistet. Dosisadaptierungen können eventuell bei älteren Patienten oder bei Vorhandensein somatischer Komorbiditäten (insbesondere Leber- oder Niereninsuffizienz) erforderlich werden (Bauer et al. 2017; Dold und Kasper 2017). TDM kann zur Dosisoptimierung eingesetzt werden und ist bei einer insuffizienten Response indiziert, um zu niedrige Blutspiegel, aufgrund von Noncompliance oder einer metabolischen Besonderheit, zu identifizieren (Hiemke et al. 2018).

### 7.2 Augmentationstherapie mit Antipsychotika der neuen Generation und Lithium

Für die Augmentationstherapie sowohl mit Antipsychotika der neuen Generation als auch mit Lithium konnte in zahlreichen klinischen Studien und Metaanalysen Wirk-

samkeit demonstriert werden (Dold et al. 2018b; Dold et al. 2018c). Dabei besteht die bessere Evidenz im Sinne einer größeren Zahl durchgeführter Studien für den Einsatz von Antipsychotika. Laut verfügbaren Daten sind Wirksamkeit (Effektstärke) und Verträglichkeit für die Antipsychotika- und Lithium-Augmentation vergleichbar. Es sollte aber in diesem Zusammenhang berücksichtigt werden, dass die Wirksamkeitsnachweise für die Antipsychotika der neuen Generation erstens auf einem wesentlich größeren Patientenkollektiv beruhen, zweitens auf Studien mit einer höheren methodischen Qualität basieren und drittens mehrheitlich modernere Antidepressiva (v. a. SSRI/SNRI) augmentiert wurden (Nelson und Papakostas 2009), während Lithium vorwiegend in Kombination mit TZA untersucht wurde (Crossley und Bauer 2007).

Die Wahl zwischen Antipsychotika der neuen Generation und Lithium kann im Sinne eines individuellen Behandlungsansatzes auch anhand der Klinik getroffen werden. Zusätzlich zur Depression auftretende psychotische Symptome legen den Einsatz von Antipsychotika nahe, während bei Patienten mit einer bipolaren Depression Lithium die naheliegende Option ist (Bauer et al. 2017, Dold und Kasper 2017). Lithium zeigt auch eine sehr gute und von der Grunderkrankung unabhängige anti-suizidale Wirksamkeit. Auch bei der Wahl einer optimalen Augmentationstherapie sind neben der klinischen Symptomatik Komorbiditäten und bisherige Therapieerfahrungen zu berücksichtigen. Die Nebenwirkungsprofile der in Betracht gezogenen Substanzen können ebenso ausschlaggebend sein wie mögliche Wechselwirkun-



**Abb. 4:** Ein systematischer Review und Netzwerk-Metaanalyse mit 21 Studien, die Augmentationsstrategien involvieren. Inkludiert wurden Stimmungsstabilisierer, Antipsychotika, NMDA Antagonisten und Medikamente mit anderen Wirkmechanismen. Empfehlungen basierend auf der Evidenz von GRADE (nach Carter et al. 2020).

gen. Auch TDM hat sich als hilfreich erwiesen (Hiemke et al. 2018).

In einer Metaanalyse (Dold et al. 2020b) zeigte sich für den Studienendpunkt Reduktion der depressiven Symptomatik eine doppelt so große Effektstärke (Wirksamkeit) für eine Pharmakotherapie mit Esketamin-Nasenspray (siehe auch Punkt 7.8) verglichen mit einer Medikation mit Antipsychotika der neuen Generation. Auch die Netzwerkanalyse von 21 Studien ergab für die NMDA(N-Methyl-D-Aspartat)-Antagonisten Ketamin/Esketamin einen hohen Evidenzgrad (Carter et al. 2020). In dieser Studie war für die NMDA-Antagonisten eine 99,8%ige Wahrscheinlichkeit dafür gegeben, dass diese eine optimale Wahl darstellen (Abb. 4).

### 7.2.1 Augmentationstherapie mit Antipsychotika der neuen Generation

Werden Antipsychotika als Add-on zusätzlich zu Antidepressiva verabreicht, um deren Wirksamkeit zu verstärken, so spricht man von einer Augmentationstherapie. Am besten dokumentiert ist die Effektivität in diesem Kontext für Quetiapin, Aripiprazol, Olanzapin und Risperidon (Bauer et al. 2017). Seitens der EMA wurde aufgrund der vorliegenden Studiendaten eine entsprechende Indikation für Quetiapin XR gegeben. In den USA wurde von der FDA eine Indikation für Quetiapin XR, Aripiprazol, Olanzapin in Kombination mit Fluoxetin, Brexpiprazol sowie die fixe Kombination von Olanzapin und Fluoxetin erteilt. Für die nicht retardierte Formulierung von Quetiapin besteht für die unipolare Depression derzeit keine Zulassung. Die unterschiedlichen Zulassungen erklären sich aus den unterschiedlichen Anforderungen der beiden Zulassungsbehörden. Die EMA fordert für die Zulassung zur Behandlung einer Depression Langzeitstudien hinsichtlich der Effektivität, während für die FDA kürzere Beobachtungszeiträume ausreichend sind.

Für die Augmentationstherapie mit Antipsychotika werden in der Regel geringere Dosierungen eingesetzt (z. B. Quetiapin XR 50–300 mg tgl., Aripiprazol 2,5–10 mg tgl., Olanzapin 2,5–10 mg tgl.) als in der Behandlung schizophrener Erkrankungen (Kasper et al. 2017). Eine mögliche höhere Vulnerabilität für das Auftreten von eventuellen UAW (metabolische Veränderungen, extrapyramidal-motorische Symptomatik) muss beachtet werden (Bauer et al. 2017; Dold und Kasper 2017).

### 7.2.2 Augmentationstherapie mit Lithium

Lithium bietet den Vorteil einer nachgewiesenen antisuizidalen Wirkung, welche unabhängig von den antidepressiven Effekten auftritt und auch in der Augmentationstherapie zum Tragen kommt (Bauer et al. 2017, Dold und Kasper 2017).

Für die Augmentationstherapie empfehlen die meisten Leitlinien einen Lithium-Spiegel, welcher im Zielbereich von 0,6–0,8 mmol/l liegen sollte. Ein Behandlungseffekt kann nach etwa zwei bis vier Wochen in der erwünschten Zieldosis erwartet werden. Spricht der Patient gut an, wird eine Fortführung dieser Add-on-Therapie über mindestens zwölf Monate empfohlen (Bauer et al. 2017). Die enge therapeutische Breite von Lithium muss auch im Rahmen einer Augmentationstherapie beachtet werden. Daher sollten Kontrollen des Plasmaspiegels im Therapieverlauf regelmäßig vorgenommen werden. Wird Lithium langfristig eingenommen, ist das eventuelle Risiko für eine Hypothyreose sowie für eine Nierenschädigung zu beachten (McKnight et al. 2012).

### 7.3 Kombinationstherapie von Antidepressiva

Ob die antidepressive Wirksamkeit durch Kombination von zwei oder mehreren gleichzeitig verordneten Antidepressiva gesteigert werden kann, ist in Diskussion. Laut internationalen Therapierichtlinien wird eine Kombinationstherapie nur dann empfohlen, wenn es sich um die Kombination zweier antidepressiver Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen (z. B. SSRI bzw. SNRI in Kombination mit Mirtazapin bzw. Trazodon) handelt (Dold et al. 2016). Im Falle einer Kombinationstherapie ist mit einem höheren Risiko für das Auftreten von UAW zu rechnen (Bauer et al. 2017; Dold und Kasper 2017).

### 7.4 Dosisescalation

Ebenfalls kontrovers diskutiert wird die Dosisescalation, bei der es sich laut internationalen Therapierichtlinien nicht um eine evidenzbasierte Behandlungsstrategie der TRD handelt. Wie effektiv eine Dosisescalation sein kann, dürfte von der eingesetzten Substanzklasse der Antidepressiva abhängen (Bauer et al. 2017, Dold und Kasper 2017). Positive Studienergebnisse liegen für TZA und MAO-I (Adli et al. 2005) vor. Im Gegen-

satz dazu ergaben rezente Metaanalysen für Monoamin-Wiederaufnahme-Hemmer (Dold et al. 2017a), SSRI, Venlafaxin und Mirtazapin (Furukawa et al. 2019) keinen Wirksamkeitsnachweis für eine Dosissteigerung. Eine Hochdosistherapie kann jedoch bei Patienten mit nachgewiesenen Polymorphismen im Cytochrom-P450-Enzymsystem („rapid“ bzw. „ultrarapid“ Metabolisierung) indiziert sein (Bartova et al. 2017). Entschließt man sich zur Dosissteigerung über den empfohlenen Zielspiegel hinaus (siehe Tab. 3), so muss eine erhöhte Rate an UAW beachtet werden (Dold et al. 2017a).

### 7.5 Wechsel der Medikation (Switching)

Empfehlungen für Switching bestehen laut internationalen Therapierichtlinien bei Non-Response bzw. bei Auftreten von nicht tolerablen UAW (DGPPN 2015). Hierbei scheint eventuell Switching auf den irreversiblen MAO-I Tranylcypromin, welcher über potente antidepressive Wirksamkeit verfügt, psychopharmakotherapeutisch vertretbar. Vor dem Behandlungsbeginn sollte jedoch auf die Beachtung der Wash-out-Periode sowie auf die Einhaltung einer tyraminarmen Diät und den Ausschluss von SSRI-Komedikation hingewiesen werden, um diesbezüglich assoziierte UAW wie z. B. hypertensive Krisen zu vermeiden (Bartova et al. 2020).

### 7.6 Weitere Add-on-Strategien bei TRD

Neben Antipsychotika der neuen Generation und Lithium wurden auch mehrere andere Substanzen mit großteils inkonklusiven Ergebnissen als Add-on zur laufenden antidepressiven Monotherapie untersucht. Studiendaten liegen z. B. für Lamotrigin, Schilddrüsenhormone, Buspiron oder Pindolol vor (Dold und Kasper 2017). Laut WFSBP-Guidelines stellt die Augmentationstherapie mit Schilddrüsenhormonen bei mangelnder Wirksamkeit der initialen antidepressiven Monotherapie eine wirksame Option dar. Potenzielle UAW müssen jedoch beachtet werden (Bauer et al. 2017). Weiters hat sich in ersten Studien die Verabreichung des Progesteron-Metaboliten Allopregnanolon bewährt. Dieses scheint insbesondere bei peripartaler Depression rasch wirksam zu sein (Dwyer et al. 2020). Eine Substitution anderer Sexualhormone kann derzeit bestenfalls bei nachweislichen Defiziten empfohlen werden.

In den letzten zwei Jahrzehnten wurden in internationalen Studien zunehmend weitere vielversprechende Substanzen im Rahmen einer Add-on-Therapie bei TRD untersucht und aufgrund ihrer rasch auftretenden und robusten antidepressiven Wirksamkeit, die großteils auf die Modulation der glutamatergen NMDA-Rezeptoren,  $\alpha$ -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolpropionsäure (AMPA)-Rezeptoren sowie der  $\gamma$ -aminobuttersäure(GABA)ergen Neurotransmission zurückgeführt wurde, als vielversprechend betrachtet (Kraus et al. 2019). Hierbei sind Ketamin und Esketamin besonders hervorzuheben, auf welche in den nächsten Subkapiteln im Detail eingegangen wird.

Positive Studienergebnisse hinsichtlich antidepressiver Effektivität wurden teilweise für die Wirkstoffkombination aus Buprenorphin (partieller  $\mu$ -Opioid-Rezeptoragonist und  $\kappa$ -Opioid-Rezeptorantagonist) und Samidorphan ( $\kappa$ -Opioid-Rezeptorantagonist) berichtet, die unter der Bezeichnung ALKS5461 untersucht wurde und deren Einsatz in rezent vorgestellten Therapiealgorithmen im Rahmen einer experimentellen Therapie bei TRD-Patienten mit herausfordernden Krankheitsverläufen erwogen wird (Kraus et al. 2019).

Außerdem zeigte im Rahmen einer experimentellen Behandlung das als Halluzinogen bekannte Psilocybin eine im Vergleich zu Placebo überlegene antidepressive Wirksamkeit, die mit neurobiologischen Befunden korreliert wurde und am ehesten über den präfrontalen 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor-Agonismus und die Beeinflussung glutamaterger, serotonerger und dopaminerger Neurotransmission erklärt werden kann (Carhardt et al. 2016).

Eine weitere experimentelle Therapieoption stellt das als Nervengift bekannte Botulinumtoxin A dar, welches die Signalübertragung zwischen Neuronen und Muskelzellen hemmt, sodass eine Muskelähmung resultiert. Entsprechend der sog. Facial-Feedback-Theorie verstärken der mimische Emotionsausdruck und seine Propriozeption die ursprüngliche Emotion. Die paralysierende Wirkung von Botulinumtoxin auf die am Ausdruck negativer Emotionen beteiligten frontalen Muskelgruppen könnte mit antidepressiver Wirksamkeit einhergehen (Bartova und Winkler 2019). In internationalen Studien konnten antidepressive Effekte des in die Glabella im frontalen Gesichts-

bereich applizierten Botulinumtoxins über den Wirkungszeitraum von Botulinumtoxin hinaus beobachtet werden (Qian et al. 2020).

Für die Behandlung der komorbiden Angsterkrankungen bei Depressionen stehen die Medikamente aus der Antidepressiva-Reihe vorwiegend mit einem serotonergen Wirkmechanismus sowie das Pregabalin zur Verfügung. Von den Phytopharmaka wurde die anxiolytische Wirkung von Silexan, einem Lavendelöl-Präparat, bei Angsterkrankungen und bei subsyndromalen Angsterkrankungen in klinischen Studien dargestellt (Kasper et al. 2018). Da kein Interaktionspotenzial bekannt ist, kann auch die Kombination von Silexan mit einem Antidepressivum durchgeführt werden. Weiters zeigten sich für diese Substanz kein Suchtpotenzial und auch keine Beeinträchtigung bei der Lenkung eines Kraftfahrzeugs (Möller et al. 2021, Seifritz et al. 2021).

#### 7.6.1 Augmentation antidepressiver Therapie mit Nutraceuticals/Supplementen

Supplemente, die zur begleitenden Behandlung von Depressionen eingesetzt werden, sind Omega-3-Fettsäuren, Vitamin D, Folsäure (Vitamin B9), Vitamin B12, S-Adenosyl-L-Methionin (SAMe), Zink und Probiotika (Schefft et al. 2017, Firth et al. 2019, Mörtl et al. 2021).

Einige Metaanalysen zeigen, dass bei Depressionen verschiedene Entzündungsmarker, besonders die proinflammatorischen Zytokine (u. a. TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 und IF- $\gamma$ ), erhöht sind. Eine verstärkte Entzündungsreaktion beeinflusst verschiedene Aspekte der Pathogenese der Depression, darunter die verminderte Produktion und Verfügbarkeit von Neurotransmittern und von Wachstumsfaktoren. Vor diesem Hintergrund können Therapeutika, die die Entzündung regulieren, in Kombination mit vorhandenen Strategien besonders nützlich sein.

Omega-3-Fettsäuren sind bei depressiven Patienten erniedrigt und beeinflussen als mehrfach ungesättigte Fettsäuren Entzündungsvorgänge. Sie können vom Körper nicht selbst synthetisiert werden. Für das Gehirn relevante Omega-3-Fettsäuren, die sich in der Depressionsbehandlung als wirksam erwiesen haben, sind Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA). Laut rezenten Metaanalysen hat sich vor allem EPA oder eine Kombination

aus EPA und DHA bei Personen mit schwerer Depression unter antidepressiver Therapie als effektiv erwiesen. Derzeit werden Dosierungen von 1–2 g EPA pro Tag empfohlen, entweder als reines EPA-Supplement oder in Kombinationssupplementen, bestenfalls mit einer Ratio EPA/DHA >2:1 (Guu et al. 2019), der EPA-Anteil sollte zumindest 60% betragen (Liao et al., 2019). Die Supplementationstherapie bei Patienten mit schwerer Depression und Patienten, die bereits Antidepressiva einnehmen, kann mit 1g/Tag begonnen werden, nach 2–4 Wochen ist eine Dosissteigerung auf 2g anzustreben. Die Dauer der Einnahme sollte mindestens 8 Wochen betragen, wahrscheinlich ist eine längerfristige Gabe sinnvoll. Omega-3 Fettsäuren können zu Beginn der Behandlung (Akzeleration) oder als Zusatz bei bereits eingeleiteter antidepressiver Therapie (Augmentation) eingesetzt werden. Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass die Kombination aus Omega-3-Supplementierung und Antidepressiva einer Monotherapie überlegen ist. Da Omega-3-Fettsäuren in die Regulation entzündlicher Prozesse involviert sind, stellen sie einen gut verträglichen Ansatz für eine begleitende Supplementationstherapie bei einer Depression dar (Hallahan et al. 2016). Im Allgemeinen sind Omega-3-Fettsäuren gut verträglich, selten kommt es zu Hautreaktionen (Ekzem, Juckreiz) und gastrointestinalen UAW (Guu et al. 2019).

Einige Studien unterstützen die Gabe von Magnesium zur Augmentation der Depressionsbehandlung (Serefko et al. 2016, Botturi et al. 2020). Magnesium reguliert die HPA-Achse und wirkt – ähnlich wie Ketamin – als Antagonist am NMDA-Rezeptor, aber auch auf andere Mechanismen der glutamatergen, serotonergen, dopaminerger und noradrenergen Neurotransmission (Botturi et al. 2020).

Ebenso zeigten rezent Metaanalysen kleine, aber signifikante antidepressive Effekte bei Augmentation einer antidepressiven Therapie mit Probiotika (lebenden Darmbakterien) (Chao et al. 2020). Während Nährstoffmängel (wie z. B. der häufig vorkommende Vitamin-D-Mangel bei depressiven PatientInnen) adäquat substituiert werden sollten, sind Nutraceuticals selbstverständlich kein Ersatz für eine gesunde Ernährung. Änderungen des Ernährungsstils mit reichlich Obst und Gemüse wie z. B. die mediterrane Ernährung modi-



fizieren das Darmmikrobiom, reduzieren signifikant Entzündungsfaktoren und depressive Symptome und sollten damit die Grundlage jeder antidepressiven Therapie sein (Firth et al. 2019).

### 7.7 Benzodiazepine bei TRD

Im Rahmen der antidepressiven Behandlung erfolgt der Einsatz von Benzodiazepinen oft in der Absicht, die Wirksamkeit von Antidepressiva bei Vorhandensein von Angst, Unruhe oder Schlaflosigkeit zu überbrücken, oder bei sehr starker Symptomausprägung und Suizidalität. Im Rahmen des bereits oben charakterisierten Studienprogramms der GSRD wurde bei 1410 depressiven Patienten eine Verschreibungsrate für Benzodiazepine von 31 % zusätzlich zur antidepressiven Therapie erhoben. Diese Add-on-Therapie mit Benzodiazepinen ging hierbei mit dem Vorliegen einer starken depressiven Symptomausprägung, Suizidalität, psychotischen und melancholischen Zusatzsymptomen, komorbiden Angst- und Zwangsstörungen, der Notwendigkeit einer stationären Behandlung, weiteren psychopharmakotherapeutischen Strategien sowie höherem Lebensalter und Arbeitslosigkeit einher (Dold et al. 2020a). Diese Daten lassen Spielraum für Interpretationen. Während einerseits eine unzureichende Behandlung einer ausgeprägten depressiven Symptomatik sowie von Komorbiditäten ein bedeutsamer Prädiktor für Chronizität und Therapieresistenz ist (Silberman und Weiss 2016; Dold et al. 2017b; Dold et al. 2020a), wird andererseits diskutiert, ob ein prolongierter Einsatz von Benzodiazepinen nicht selbst zur Entwicklung einer TRD beitragen kann (Paraker und Graham 2015).

Benzodiazepine sollten keinesfalls als Dauermedikation und generell nur kurzfristig verschrieben werden. Ihr Einsatz muss hinsichtlich möglicher Risiken (z. B. Sedierung, kognitive Beeinträchtigung, Abhängigkeit) geprüft werden (Bauer et al. 2017) und sollte grundsätzlich nur im Rahmen einer regelmäßigen fachärztlich-psychiatrischen Betreuung erfolgen. Nicht indizierte Weiterverordnungen sind zu vermeiden (Dold et al. 2020a). Lediglich Clonazepam kann bei unipolaren Depressionen aufgrund seiner langen Halbwertszeit auch längerfristig verordnet werden (Winkler et al. 2003).

Im Rahmen des Therapieprozesses sollte der Wirkmechanismus der Benzodiazepine Beachtung finden, welcher auf einer Modulation der GABAergen Neurotransmission beruht, die an der Neurochemie der Depression entscheidend beteiligt ist (Luscher et al. 2011). Nachdem bereits neue Substanzen mit GABA-modulierenden Wirkungen in der Behandlung der Depression und insbesondere der TRD untersucht und angesichts ihrer raschen antidepressiven Wirksamkeit bei fehlendem Abhängigkeitspotenzial teilweise von der FDA zugelassen wurden (Brexanolon, ein Progesteronmetabolit, bei Post-partum-Depression) (Gunduz-Bruce et al. 2019), könnten Benzodiazepine in der Zukunft möglicherweise durch diese vielversprechenden Substanzen ersetzt werden. Deren Implementierung würde einen entscheidenden Fortschritt in der Psychopharmakotherapie der Depression darstellen (Dold et al. 2020a).

### 7.8 Intranasale Anwendung von Esketamin

Die intranasale (i.n.) Anwendung des linksdrehenden Enantiomers von Ketamin wurde im Jahre 2019 sowohl in den USA als auch in Europa für die Behandlung der TRD zugelassen (Kasper et al. 2020; McIntyre et al. 2021). Entsprechend der aktuellen europäischen Zulassung wird Esketamin-Nasenspray nur in Kombination mit einem SSRI bzw. SNRI bei erwachsenen Patienten studienbezogen zur Anwendung empfohlen, die im Rahmen einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben. Vorgegangen waren klinische Beobachtungen und Studien an einer kleinen Fallzahl mit der intravenösen Anwendung von Ketamin bzw. Esketamin (Kraus et al. 2017).

Initial wird Esketamin i.n. in der Dosierung von 56 mg/Anwendung verabreicht, 65-jährige und ältere Patienten erhalten eine Anfangsdosis von 28 mg. Ab der zweiten Anwendung umfasst die Applikationsdosis bei den unter 65-Jährigen 56 mg oder 84 mg, bei Patienten  $\geq 65$  Jahre 28 mg bzw. 56 mg, die im Laufe weiterer Behandlungen je nach individueller Therapieresponse und Verträglichkeit entweder beibehalten oder auf 84 mg gesteigert wird. Im Laufe der sogenannten Induktionsphase, für welche insgesamt vier Wochen vorgesehen sind,

wird Esketamin i.n. zweimal wöchentlich verabreicht. Spätestens am Ende der **Induktionsphase** soll der therapeutische Nutzen beurteilt werden, um zu entscheiden, ob die Behandlung fortgesetzt wird. Bei einer ausreichenden Therapieresponse und guter Verträglichkeit wird mit Beginn der **Erhaltungstherapie** ab der fünften Behandlungswoche die Verabreichungshäufigkeit von Esketamin i.n. auf einmal wöchentlich reduziert. Ab der neunten Woche kann eine weitere Reduktion auf einmal alle 2 Wochen vorgenommen werden. Ab einer Besserung der Symptomatologie der Depression wird empfohlen, die Behandlung über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten fortzusetzen.

Um eine optimale Durchführung der antidepressiven Therapie mit Esketamin i.n. zu gewährleisten, sollten sowohl die Indikationsstellung als auch die regelmäßige Behandlung mit Esketamin-Nasenspray ausschließlich durch Fachärzte für Psychiatrie erfolgen, die im Vergleich zu Fachärzten anderer medizinischer Fachdisziplinen über eine umfangreiche Expertise im Bereich psychiatrischer Krankheitsbilder und ihrer Behandlungsmöglichkeiten verfügen. Die antidepressive Behandlung mit Esketamin i.n. an sich sowie die Nachbeobachtung, welche nach der Applikation durch das medizinische Personal erfolgt, lassen sich sowohl im stationären als auch im extramuralen Setting sehr gut umsetzen. Hierbei sind eine angenehme und ruhige Umgebung der Behandlungsräumlichkeiten, die Schulung des Personals und die genaue Aufklärung der Patienten im Vorfeld Schlüsselvoraussetzungen für eine erfolgreiche Behandlung.

Im Rahmen der Indikationsstellung für die antidepressive Behandlung mit Esketamin i.n. sollten auch eventuelle Kontraindikationen berücksichtigt werden, zu welchen ein nicht zufriedenstellend eingestellter Blutdruck, Zustand nach kardiovaskulären Ereignissen in den letzten sechs Wochen, Zustand nach intrazerebraler Blutung in der Anamnese, Gefäßaneurysmen einschließlich Aneurysmata intrakranieller Gefäße, Brust- oder Bauch- oder peripherer Arterien, bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen seiner sonstigen Bestandteile, Schwangerschaft und Stillzeit zählen. Außerdem sollte Esketamin i.n. nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen ein Blutdruckanstieg bzw. ein Anstieg von intrakraniell Druck ein schwerwiegendes

Risiko darstellen würde. Weiters ist es wichtig, vor der Verordnung von Esketamin bei jedem Patienten das individuelle Risiko für Missbrauch oder Abhängigkeit zu beurteilen.

Vor dem Behandlungsbeginn sollte neben einer ausführlichen Anamnese, einer körperlichen Untersuchung inklusive Blutdruck- und Herzfrequenzmessung, Durchführung von EKG (Elektrokardiogramm) und Laboruntersuchung eine umfassende Aufklärung der Patienten über die Substanz, deren Applikationsform, Dosierung, Wirksamkeit, Verträglichkeit, eventuelle UAW sowie den richtigen Umgang mit diesen erfolgen. In diesem Zusammenhang sollten weiters der Behandlungszeitraum und weitere Behandlungsoptionen bei eventuell fehlender Response thematisiert werden. Außerdem sollten die Patienten im Vorfeld informiert werden, dass sie 2h vor der Esketamin-Verabreichung nicht essen, 1h davor keine abschwellenden Nasentropfen anwenden und 30min davor keine Getränke zu sich nehmen dürfen.

Um den Schweregrad und die Ausprägung der aktuellen depressiven Symptome möglichst genau evaluieren zu können, wird zusätzlich die Dokumentation des Behandlungserfolgs mithilfe von Depressionsskalen empfohlen, die durch die behandelnden Ärzte (HAMD, MADRS) bzw. die Patienten selbst (Beck Depression Inventar, BDI [Beck AT et al. 1961]; Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9 [Löwe B et al. 2004]) erfolgen kann.

Die Verabreichung von Esketamin-Nasenspray soll unter Supervision des medizinischen Personals durch die Patienten selbst in zehn Schritten erfolgen, die aufgrund der in der Psychiatrie noch ungewohnten Form der intranasalen Applikation wie folgt praxisnah erläutert werden:

1. Die Patienten nehmen eine gemütliche Position in einem Ruhesessel bzw. auf einer Liege ein und putzen sich kurz mit einem Taschentuch ihre Nase.
2. Nach erfolgter Blutdruckmessung durch das medizinische Personal wird den Patienten bei normotonen RR-Werten der erste Applikator übergeben.
3. Der Applikator mit 28mg Esketamin sollte von den Patienten mit ihrer rechten Hand gehalten werden. Hierbei liegen der Zeigefinger und der Mittelfinger auf den Fingerauflagen, der Kolben wird mit dem Daumen leicht unterstützt.

4. Die Patienten lehnen ihren Kopf um etwa 45° zurück und führen die Spitze des ersten Applikators geradeaus in das rechte Nasenloch ein. Hierbei sollte darauf geachtet werden, dass die Nasenauflagen Kontakt mit der Haut zwischen den beiden Nasenlöchern haben.

5. Während die Patienten das linke Nasenloch mit den Fingern ihrer linken Hand zuhalten, atmen sie durch die Nase ein und drücken dabei den Kolben des Applikators bis zum Anschlag nach oben.

6. Nach dem nun abgegebenen Sprühstoß wird die Luft in der Nase leicht hochgezogen, damit das Arzneimittel in der Nase bleibt.

7. Derselbe erste Applikator wird nun in die linke Hand der Patienten genommen, um den Sprühstoß in das linke Nasenloch analog der oben genannten Beschreibung abzugeben.

8. Nachdem beide Sprühstöße des ersten Applikators abgegeben wurden, wird seitens der Behandler kontrolliert, dass im Anzeigefenster kein grüner Punkt sichtbar ist (= Bestätigung, dass die Applikation korrekt erfolgt ist).

9. Die Patienten lehnen sich nun für fünf Minuten gemütlich zurück, damit das Arzneimittel über ihre Schleimhäute suffizient aufgenommen werden kann. Wenn Flüssigkeit aus ihrer Nase tropft, sollte die Nase mit einem Tuch abgetupft werden. Die Patienten sollten sich auf keinen Fall schnäuzen. Bei einer Behandlungsdosis von 56 mg wird nach fünf Minuten die Behandlung mit dem zweiten 28mg-Applikator analog zu der oben genannten Beschreibung fortgesetzt. Bei einer Behandlungsdosis von 84 mg kommt nach der Anwendung des zweiten Applikators und anschließender fünfminütiger Pause der dritte Applikator zum Einsatz.

10. Im Rahmen der Nachbeobachtungsphase sollte der Blutdruck etwa 40 Minuten nach Anwendung sowie anschließend nach klinischem Ermessen erneut kontrolliert werden sowie auf das Wohlbefinden der Patienten und das Auftreten potenzieller UAW geachtet werden. In den klinischen Studien konnten 93,2% der Patienten nach 90 Minuten symptomfrei entlassen werden.

Im Rahmen der antidepressiven Behandlung mit Esketamin-Nasenspray wurde ein rascher Wirkungseintritt mit

Responseraten bis zu 70% und Remissionsraten bis zu 53% nach 28 Tagen beobachtet (Popova et al. 2019). Nach 48 Wochen reichten die Responseraten bis zu 77% und die Remissionsraten bis zu 58% (Wajs et al. 2020). Aus der Patientenperspektive wird sehr häufig eine rasch auftretende Entlastung berichtet. Diese wird häufig durch das Wiedererlangen der Fähigkeit begleitet, sich zu freuen bzw. sich kreativ zu beschäftigen. Die Patienten berichten, rasch keine große Überwindung mehr zu spüren, alltägliche Aktivitäten zu unternehmen und anschließend auch vermehrt Antrieb zu haben, sich wieder sozial und auch beruflich zu engagieren. Die selbstständige intranasale Applikation durch die Patienten unter Begleitung durch medizinisches Personal wird von diesen meistens als aktiver Beitrag zur Behandlung positiv bewertet. Sie haben die Kontrolle darüber und sind auch erleichtert, dass unmittelbar nach der Applikation eine Beobachtungsphase durch geschultes medizinisches Personal erfolgt.

Zu den häufigen UAW, welche überwiegend mild und transient sind, zählen in erster Linie dissoziative Phänomene, welche bei bis zu 28% der Patienten unmittelbar nach der Anwendung von Esketamin-Nasenspray auftreten können (Kasper et al. 2020). Diese werden ganz unterschiedlich empfunden, sind aber sehr selten der Grund dafür, dass die Patienten diese Therapie nicht fortsetzen wollen. Sie sind auch kein Marker für die Therapieresponse und sollten auch nicht zum Anlass genommen werden, die Inhalte psychotherapeutisch zu bearbeiten, sondern den Patienten als UAW erklärt werden, genauso wie Schwindelgefühle und Übelkeit.

Die Patienten sollten eingehend darüber aufgeklärt werden, dass sie nach der Applikation von Esketamin-Nasenspray am Behandlungstag bis zum nächsten Tag nach einem erholsamen Schlaf kein Auto lenken bzw. Maschinen bedienen dürfen. Hierbei ist wichtig zu erwähnen, dass die Patienten mit den öffentlichen Verkehrsmitteln bzw. mit dem Taxi nach Hause fahren. Weiters wurde bei  $\geq 10\%$  der untersuchten Patienten das Auftreten von Übelkeit, Erbrechen, Dysgeusie (verändertes Geschmacksempfinden), Schwindelgefühl, Sedierung, Hypästhesie (herabgesetzte Druck- bzw. Berührungsempfindung), Kopfschmerzen oder Gleichgewichtsstö-

ung beobachtet. Eine Blutdruckerhöhung  $\geq 180$  mmHg systolisch kam bei etwa 4% der Patienten vor, während ein diastolischer Blutdruckanstieg  $\geq 110$  mmHg bei etwa 3% auftrat. Craving oder Missbrauchsverhalten wurden bisher in der TRD-Patientenpopulation durch die *lege artis* angewandte i.n. Esketamin-Therapie nicht beobachtet (Wajs et al. 2020).

Der Esketamin-Nasenspray wurde auch bei depressiven Patienten untersucht, die als akut suizidal (d. h. mit Suizidabsichten) eingeschätzt wurden (Ionescu et al. 2021). Parallel zum Abfall der Depressionswerte kam es auch zu einer Reduktion der Suizidalität. In diesem Zusammenhang sei jedoch hervorgehoben, dass sämtliche Vorsichtsmaßnahmen, die bei suizidalen Patienten angezeigt sind, auch für suizidale Patienten unter Esketamin-Therapie angewandt werden sollen (Kasper et al. 2005).

Durch die Zulassung und Verfügbarkeit des Esketamin-Nasensprays ist die bisherige Off-Label-Anwendung von i.v. Ketamin in den Hintergrund getreten und aufgrund der damit verbundenen apparativen Gerätschaften für den intramuralen Bereich vorbehalten.

## 8 Nichtpharmakologische, biologisch fundierte Therapieverfahren

Mehrere nichtpharmakologische Interventionen kommen heute neben den pharmakologischen Therapiestrategien in der Behandlung der therapieresistenten Depression zum Einsatz. Obwohl die wissenschaftliche Datenlage bei der TRD sehr beschränkt ist, können beispielsweise chronotherapeutische Verfahren wie die Lichttherapie (mit hellem weißem sichtbarem Licht) oder der komplette bzw. partielle Schlafentzug bei einigen Patienten mit persistierenden chronobiologischen Störungen eine wertvolle Ergänzung der antidepressiven Therapie darstellen. Im Folgenden sollen jedoch vier Stimulationsverfahren, die in der Behandlung der TRD angewandt werden, mit ihren Wirkweisen und Responderaten kurz dargestellt werden:

- Elektrokonvulsionstherapie
- Transkranielle Magnetstimulation
- Vagusnervstimulation
- Deep Brain Stimulation

### 8.1 Elektrokonvulsionstherapie

Die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) ist die wirksamste nichtpharmakologische Therapie zur Behandlung der TRD (Conca et al. 2004). Die EKT wird derzeit an den psychiatrischen Abteilungen der folgenden österreichischen Universitätskliniken und Krankenhäuser angeboten: Medizinische Universität Wien, Medizinische Universität Graz, Medizinische Universität Innsbruck, Kepler Universitätsklinikum Neuromed Campus Linz, Universitätsklinikum Salzburg, Landeskrankenhaus Rankweil, Pyhrn-Eisenwurzen Klinikum Steyr, Landeskrankenhaus Villach, Privatklinik Villach, Salzkammergut-Klinikum Vöcklabruck und Klinikum Wels-Grieskirchen. Zusätzlich arbeitet derzeit das Landesklinikum Neunkirchen an der Umsetzung der EKT. Bei etwa 150 Patienten mit schweren affektiven oder schizophrenen Erkrankungen werden insgesamt etwa 1500 bis 2000 EKT-Behandlungen pro Jahr in der klinischen Routine an psychiatrischen Abteilungen in Österreich durchgeführt.

Die Akutbehandlung einer Depression mit EKT beinhaltet durchschnittlich zehn Einzelbehandlungen (EKT-Serie) mit einer Frequenz von 2 bis 3 x pro Woche während eines stationären Aufenthaltes. Mit einem Wirkeintritt ist erst nach vier bis fünf Behandlungen zu rechnen. Die bilaterale (BL) Stimulation ist wirksamer als die rechts unilaterale (UL). Wenn nur 2 x pro Woche behandelt werden soll/kann, ist der BL Modus vorzuziehen. Die Gedächtnisstörungen als unerwünschte Begleitwirkung (siehe unten) sind bei BL Stimulation häufiger und deutlicher als bei UL Stimulation, jedoch im Langzeitverlauf reversibel (Hassender et al. 1998).

Die hauptsächlichen Anwendungsgebiete der EKT sind die schwergradige unipolare und bipolare Depression, die Depression mit psychotischen Merkmalen, sowie die TRD. Aber auch bei schwergradiger manischer und gemischter affektiver Episode sowie bei paranoider und katatoner Schizophrenie ist die EKT indiziert. Die höchste Evidenz hat die EKT bei der TRD, weil die TRD häufig ist und prospektive Studien mit einwilligungsfähigen Patienten gut planbar und reichlich publiziert sind. Hingegen gilt die EKT bei der lebensbedrohlichen perniziösen Katatonie als vital indiziert, obwohl es zu dieser seltenen Indikation nur eindrucksvolle Fallserien gibt.

Im Rahmen der EKT wird bei Patienten unter intravenöser Kurznarkose (mittels Methohexital oder Propofol oder Etomidat) und Muskelrelaxierung (mittels Succinylcholin, weil kurz wirksam, mit Maskenbeatmung, in der Regel ohne Intubation) durch Anlegen eines Stromflusses (Kurzimpulse in Rechteckschwingung) zwischen zwei Elektroden am frontotemporalen Gehirnschädel (rechts unilateral oder bilateral) ein generalisierter epileptischer Krampfanfall von 20 bis 60 Sekunden Dauer ausgelöst (selbstlimitierend). Die Responderaten sind hoch: Bei Patienten mit TRD zeigen sich Remissions- bzw. Responderaten von etwa 40% bzw. 65%, bei Patienten mit schwerer unipolarer Depression, die sich vorab nicht als therapieresistent erwiesen haben, liegen die Responderaten sogar deutlich höher (75–95%).

Bei Respondern auf EKT, die in der Anamnese nach Beendigung einer EKT-Serie einen Rückfall gezeigt haben, ist eine EKT-Erhaltungstherapie (eine EKT im Monat für sechs Monate oder länger) indiziert. Dazu gibt es aus methodischen Gründen nicht so viel Evidenz wie zur Wirksamkeit der akuten EKT-Serie, aber die klinischen Erfahrungen sind sehr positiv (Baldinger et al. 2014a). EKT wird in der Regel durch eine Verordnung von Psychopharmaka begleitet; einerseits hat sich EKT „off-drug“ nicht bewährt, andererseits gibt es in der Fachliteratur keine konsensuelle Empfehlung für gewisse Antidepressiva oder Augmentationsstrategien. Lithium sollte während der EKT nur relativ gering dosiert oder pausiert werden (verstärkt Muskelrelaxation während der Narkose; bedingt höhere Inzidenz für postiktale Desorientiertheit), aber nach der EKT-Serie oder auch begleitend zur Erhaltungs-EKT ist Lithium zu erwägen.

Die komplexen Mechanismen, die hinter den antidepressiven und antipsychotischen Effekten der EKT stehen, sind nach wie vor nicht vollständig geklärt. In der wissenschaftlichen Literatur finden sich dazu mehrere Hypothesen, die von einer Veränderung verschiedener Neurotransmittersysteme ausgehen (Lanzenberger et al. 2013; Baldinger et al. 2014b). Weiters konnte in einigen Studien eine Zunahme neurotropher Faktoren unter einer EKT beobachtet werden (Vanicek et al. 2019) – ein Mechanismus, der auch als mögliches Wirkprinzip bestimmter Antidepressiva diskutiert wird. In diesem Zusammenhang

ist es interessant, dass nach einer EKT eine Volumenzunahme im Hippocampus und in der Amygdala beschrieben wurde (Gryglewski et al. 2019).

Für das Erreichen eines antidepressiven und/oder antipsychotischen Effekts ist eine Serie von sechs bis zwölf Einzelbehandlungen (2–3 x pro Woche) erforderlich. Während der Behandlungsserie steigt die Krampfschwelle, was meist eine sukzessive Steigerung der Stimulusdosis erforderlich macht (max. 1000 Millicoulomb, mC, sind zugelassen). Damit wirkt die EKT also auch antikonvulsiv. Die Risiken einer *lege artis* durchgeführten EKT sind relativ gering und entsprechen im Wesentlichen den Risiken einer wiederholten Kurznarkose. Das Mortalitätsrisiko der EKT in Narkose liegt bei ca. 1:30 000.

Während der Durchführung der EKT im Behandlungsraum kommt es häufig zu einem passageren postiktalen Blutdruckanstieg (Cave: insuffiziente Blutdruckeinstellung und rezente kardiovaskuläre Ereignisse sind relative Kontraindikationen) und zu transienter postiktaler Verwirrtheit (<10%). Transiente Kopfschmerzen und Übelkeit treten bei weniger als 50% der Patienten auf.

Im Laufe der EKT-Serie kommt es bei ca. 50% der Patienten zu anterograden mnестischen Störungen, die innerhalb von weniger als zwei Monaten nach Behandlungsende remittieren (Semkovska und McLoughlin 2010). Es sei hervorgehoben, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis im Hinblick auf potenzielle vorübergehende Gedächtnisstörungen eindeutig zugunsten der EKT zu beurteilen ist.

## 8.2 Transkranielle Magnetstimulation

Bei der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) handelt es sich um ein nicht invasives Stimulationsverfahren, bei dem mittels wechselnder Magnetfelder ein Stromfluss in den kortikalen Arealen induziert wird. Hierzu wird beim wachen Patienten eine Magnetspule direkt über den zu stimulierenden kortikalen Bereichen platziert und mit repetitiven Stromimpulsen ein Magnetfeld induziert, das die neuronale Aktivität dieser kortikalen Areale beeinflusst. Die TMS hat sich seit 1993 ausgehend von der Arbeitsgruppe von Kasper und Möller an der Psychiatrischen Universitätsklinik in Bonn (Höflich et al. 1993; Kolbinger et al. 1995) in der Behandlung der Depression unter-

schiedlicher Schweregrade sowie bei TRD etabliert.

Der zugrunde liegende Wirkmechanismus wird nach wie vor nicht vollständig verstanden. Angenommen wird, dass die veränderte Aktivität der stimulierten Bereiche, insbesondere des präfrontalen Kortex, Einfluss auf tiefer liegende Strukturen, wie z. B. das limbische System, nimmt und es auf diesem Weg zu einer Besserung der depressiven Symptomatik kommt.

Responder- und Remissionsraten konnten über die Jahre kontinuierlich verbessert werden. Lagen sie in älteren Studien noch zwischen 24 und 30 bzw. 14 und 20% (z. B. O'Reardon et al. 2007), so zeigen aktuellere Arbeiten deutlich bessere Ergebnisse von 38 bis 50 bzw. 32 bis 38% (Levkovitz et al. 2015; Bakker et al. 2015). Diese Erfolge werden auf eine Reihe von Optimierungen in den Behandlungsprotokollen zurückgeführt. Mehrere internationale Konsensus-Statements und Guidelines mit Behandlungsrichtlinien wurden publiziert (z. B. Rossini et al. 2015; Perera et al. 2016). Sie spiegeln den wachsenden Wissensstand zur TMS-Behandlung wider. So wurde deutlich, dass tendenziell höhere Stimulationsintensitäten (z. B. 120% der motorischen Ruheschwelle) sowie längere Behandlungen (über mindestens vier Wochen, bei einmaliger Behandlung pro Tag) zu höheren Erfolgsraten führen. Ungeachtet einer Vielzahl an vielversprechenden Neuentwicklungen von Spulen, Stimulationsparametern und Behandlungsprotokollen wird als Standard-Protokoll nach wie vor die hochfrequente repetitive TMS (rTMS) über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (lokalisiert etwa mithilfe des 10–20-Systems der Elektrodenapplikation) über vier bis sechs Wochen empfohlen.

Die Empfehlung für den Einsatz der TMS besteht heute bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer TRD in einer akuten depressiven Episode. Die Behandlung sollte in einem klinischen Setting von einem geschulten Team und unter Supervision eines Psychiaters erfolgen. Eine begleitende Psychopharmakotherapie ist möglich, aber nicht obligatorisch. Wird in der akuten Behandlungsphase ein zufriedenstellender Behandlungserfolg erreicht, so kann eine anschließende Erhaltung-TMS ebenfalls empfohlen werden. Wurde mit TMS einmal ein Behandlungserfolg erzielt, so kann bei Rückfällen eine

erneute TMS-Behandlung empfohlen werden. Auch im Rahmen der Routinebehandlung ist auf eine objektive Dokumentation des klinischen Effekts mit geeigneten psychometrischen Skalen zu achten.

Die TMS wird in der Regel gut toleriert und gilt aufgrund ihres nicht invasiven Charakters und der Behandlung an wachen Patienten im Vergleich zu anderen Stimulationsverfahren als sicher und verträglich. Allerdings treten im Rahmen von TMS-Behandlungen in 30% der Fälle Kopfschmerzen und in 8% Schlafstörungen auf. Die Beschwerden vergehen jedoch kurze Zeit nach Beendigung der Therapie restlos. Epileptische Anfälle nach TMS sind möglich, mit einer Häufigkeit von weniger als 0,1% der Fälle jedoch sehr selten. Dennoch muss das TMS-Behandlungsteam auf den unwahrscheinlichen Fall eines Anfalls vorbereitet sein. Richtlinien für das Verhalten beim Auftreten UAW müssen etabliert und allen Beteiligten bewusst sein. Eine tägliche präfrontale rTMS weist einen mit der pharmakologischen Behandlung vergleichbaren Effekt auf. Laut aktueller Studienlage und klinischer Evidenz dürfte die EKT der TMS in Bezug auf die Responseraten jedoch überlegen sein.

Eine relativ neue Weiterentwicklung der rTMS stellt die Theta-Burst-Stimulation (TBS) dar (Kreuzer et al. 2017). Die TBS kommt aufgrund einer seriellen Abgabe von Impulsen im 200 ms-Bereich mit kürzeren Behandlungsdauern von nur wenigen Minuten aus, was vor allem Vorteile bei der klinischen Anwendung bringt. Ähnlich wie die hochfrequente TMS hat TBS exzitatorische Effekte auf Neuronen unterhalb des Stimulationsgebiets bei sehr guter Verträglichkeit. Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) wird gegenwärtig noch als mögliches Therapieverfahren bei Depressionen untersucht.

## 8.3 Vagusnervstimulation (VNS)

Die Vagusnervstimulation ist eine ursprünglich für die Epilepsitherapie entwickelte Stimulationsmethode, die seit 2005 in einigen Ländern auch zur Behandlung der TRD zugelassen ist. Zulassung besteht unter anderem durch die FDA in den USA. Die Stimulation des linken Vagusnerven erfolgt elektrisch mittels eines implantierten Neurostimulators und bewirkt eine Verminderung der sympathischen Aktivität und in der Folge eine Reduktion der Cortisolproduktion.



Die antidepressive Wirkung wird mit unterschiedlichen Hypothesen erklärt. Neben dem möglichen Einfluss auf die Cortisolsekretion wird angenommen, dass die Vagusnervstimulation zu einer Veränderung im Metabolismus limbischer Strukturen führt. Darüber hinaus konnte eine Veränderung der „Feuerrate“ serotonerger Neuronen durch die VNS gezeigt werden. Diese führt zu einer Vermehrung des Serotonins im synaptischen Spalt, was die antidepressive Wirkung ebenfalls erklären könnte. In Studien wurden Responderaten – abhängig von der Behandlungsdauer – zwischen 30% (Sackeim H et al. 2020) und max. 50% (Bajbouj et al. 2010) gezeigt. Zu einer Stimulation der Vagusnerven kommt es übrigens auch im Rahmen der EKT.

Erst durch längere Beobachtungszeiten in offenen Studien fand man heraus, dass die maximale Wirkung der antidepressiven VNS erst nach sechs bis zwölf Monaten Therapiedauer auftritt. Die Responderaten bei diesen chronisch depressiven Patienten wurden in Studien im Vergleich zur Behandlung wie bisher („treatment as usual“, TAU) – bei einer Behandlungsdauer zwischen einem und fünf Jahren – mit Werten zwischen 39% und 67,6% versus 40,9% bei TAU angegeben. Die Remissionsraten lagen bei 43,3% im Vergleich zu 25,7% bei TAU (Aaronson et al. 2017). Dringend notwendige Scheinbehandlungs-kontrollierte Studien über einen Zeitraum von mehr als einem Jahr Behandlungsdauer werden gerade weltweit durchgeführt.

Die antidepressive VNS sollte an einem spezialisierten Zentrum durchgeführt werden, da ein ca. 60–90-minütiger neurochirurgischer Eingriff in Vollnarkose erforderlich ist. Auch sollte die VNS-Therapie, welche an und für sich leicht zu adjustieren ist, von einem geschulten Team über einen längeren Zeitraum von Monaten bis Jahren durchgeführt werden. Die Operation ist mit wenigen Komplikationen vergesellschaftet, vor allem mit Schmerzen im und um das Operationsgebiet am Hals (19%). Während der VNS-Stimulation, die meist 30s in Intervallen mit 5 min Abstand gegeben wird, tritt bei bis zu 75% der Patienten eine leichte Heiserkeit der Stimme auf. Falls Patienten einen sprechenden Beruf haben oder singen müssen, lässt sich die Stimulation problemlos vorübergehend abschalten, womit auch die Heiserkeit abklingt. Weitere UAW sind subjektive Dyspnoe (32%), Halsschmerzen (31%), ver-

mehrtes Räuspern und Husten (25%), Kopfschmerz (18%) und vermehrte Unruhe und Angst (11%). Beim Auftreten von alltagsbeeinträchtigenden UAW können die Stimationsparameter verändert werden oder die VNS-Therapie kurzfristig abgeschaltet werden.

#### 8.4 Deep Brain Stimulation

Die Deep Brain Stimulation (DBS) oder auch tiefe Hirnstimulation (THS) findet aktuell vor allem erfolgreiche klinische Anwendung in der Behandlung von Parkinsonpatienten, wird seit einigen Jahren aber auch experimentell in der Behandlung von Patienten mit TRD eingesetzt. Für die DBS werden bilateral Elektroden in die Zielregion des Gehirns – im subgenualen Gyrus cinguli oder im Nucleus accumbens/ventralen Striatum/in der Capsula interna – implantiert. Es handelt sich also um eine hochinvasive Methode, die einen neurochirurgischen Eingriff erfordert und in der Indikation TRD weltweit erst bei rund 500 Patienten angewandt wurde. Responderaten von 40 bis 70% werden berichtet (Schlaepfer et al. 2010; Höflich et al. 2013). Die Beobachtungszeiträume betragen in den positiven Studien zwölf Monate und mehr.

Die implantierten Elektroden sind über vier Stimulationskontakte mit einem Neurostimulator verbunden, der subkutan unterhalb des Schlüsselbeins platziert wird und die Elektroden in der Zielregion kontinuierlich stimuliert.

Die antidepressive Wirkung dürfte auf eine Störung in jenem neuronalen Netzwerk, das affektive Reize verarbeitet, zurückzuführen sein. Eine Stimulation einzelner Gehirnregionen in diesem Netzwerk initiiert eine Veränderung der gesamten Netzwerkaktivität. In Studien wurden mehrere Regionen in diesem Netzwerk als Zielregionen untersucht. Es handelt sich dabei um Gehirnareale, die eine zentrale Bedeutung im affektive Reize verarbeiten System besitzen: Die Stimulation des ventralen Striatums, wo der Nucleus accumbens zwischen Nucleus caudatus und Putamen liegt, mittels DBS ergab bei Patienten mit TRD eine Responderate von 53% und eine Remissionsrate von 40% (Malone et al. 2009). Mittels Stimulation des Nucleus accumbens konnte eine Responderate von 50% erreicht werden (Bewernick et al. 2010). Die Stimulation des subgenualen zingulären Kortex führte zu einer Responderate von 64% sowie einer

Remissionsrate von 43% (Kennedy et al. 2011). Laut Fallberichten wurde DBS auch in anderen Gehirnregionen eingesetzt und bewirkte ebenso eine deutliche Response im Sinne einer Reduktion der depressiven Symptomatik. Vielversprechend ist DBS in der lateralen Habenula (Sartorius et al. 2010).

Diesen deutlichen Responderaten stehen potenziell erhebliche UAW gegenüber. Zu nennen sind zum einen implantationsassoziierte UAW wie Blutungen (0,2 bis 5%) und Infektionen durch das in das Gehirn eingebrachte Fremdmaterial (2 bis 25%). Diese Komplikationsraten sind aus der Neurologie (M. Parkinson) gut bekannt und treffen nach bisherigen Erfahrungen auch auf psychiatrische Patienten zu. Darüber hinaus führt jedoch auch die kontinuierliche Stimulation potenziell zu UAW wie Parästhesien, Muskelkontraktionen, Dysarthrie, Diplopie und autonomen Dysfunktionen. Auch psychiatrische UAW wie Agitation, Angst und Hypomanie kommen vor. Die kontinuierliche Stimulation kann prinzipiell moduliert oder ausgeschaltet werden. Auch auf den experimentellen Charakter dieses invasiven Verfahrens muss hingewiesen werden. Tatsächlich hat sich die DBS bislang trotz der vielversprechenden Studienergebnisse nicht in der klinischen Routine etabliert.

Vielversprechende experimentelle Ergebnisse gibt es auch in zwei anderen psychiatrischen Indikationen. Bei Psychopharmaka-resistenten Zwangsstörungen wird ein Zielgebiet im ventralen Striatum stimuliert, was zu Responderaten führt, die noch höher als bei TRD liegen. Bei schweren motorischen Tic-Störungen (Tourette-Syndrom) werden gute Ergebnisse mit DBS der thalamischen Kerngebiete berichtet (Höflich et al. 2013).

## 9 Psychotherapie bei TRD

In der Behandlung der TRD kann Psychotherapie eine mögliche Add-on-Therapie sein. Als solche Add-on-Verfahren kamen bisher folgende Psychotherapien in Wirksamkeitsstudien zur Anwendung: kognitive Verhaltenstherapie (CBT), Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP), achtsamkeitsbasierte kognitive Verhaltenstherapie (MBCT) und psychodynamische Psychotherapie.

In den S3-Versorgungsleitlinien für unipolare Depression (evidenzbasierte Psy-



chotherapie der Depression) der DGPPN wird empfohlen, bei TRD den Patienten eine angemessene Psychotherapie anzubieten (S3-Leitlinie/unipolare Depression 2015, Bearbeitung 2017). Auch die Leitlinie des britischen NICE (National Institute for Health and Care Excellence) schlägt vor, bei fehlender Response auf Antidepressiva eine Änderung in der Dosierung der Antidepressiva bzw. eine Ergänzungstherapie mit einem anderen Psychopharmakon vorzunehmen oder mit einer Psychotherapie zu beginnen.

Allerdings gibt es bei Studien zur Effektivität von Psychotherapie bei behandlungsresistenter Depression häufig methodische Einschränkungen. Die Definition von therapieresistent ist uneinheitlich, bei kleinen Fallzahlen wird oft keine Differenzierung zwischen chronischer Depression und TRD vorgenommen, sodass die Generalisierbarkeit dieser Studienergebnisse eingeschränkt ist. Es besteht vor allem bei den älteren Studien eine definitorische Unschärfe bei der Unterscheidung einer chronischen Depression mit mehr als zwei Jahren Dauer einerseits und einer behandlungsresistenten depressiven Episode andererseits. Die bisherige Datenlage zeigt, dass CBT am ehesten als eine Ergänzungstherapie zur Psychopharmakotherapie bei TRD empfohlen werden kann.

Eine systematische Übersichtsarbeit von Trivedi et al. 2011 identifizierte sieben Studien, in denen Psychotherapie (hauptsächlich kognitive Verhaltenstherapie) als Add-on oder Alternative zur medikamentösen Behandlung bei behandlungsresistenter Depression untersucht wurde. Dabei zeigte sich in drei qualitativ hochwertigen, einer qualitativ mittelwertigen und zwei Studien mit methodischen Einschränkungen, dass Psychotherapie einen zusätzlichen Nutzen als Add-on zur medikamentösen Behandlung erbringen kann.

Im Vergleich zur Routinebehandlung fanden Wiles et al. 2013, dass CBT (n=469) signifikant das Therapieoutcome (46 vs. 22%) und die Lebensqualität der Patienten verbesserte. Der Therapierfolg war im 12-Monats-Follow-up noch nachweisbar. Auch die Studie von Nakagawa et al. (2017) zeigte, dass eine Kombination von Psychopharmakotherapie mit CBT nach 16 Wochen die depressive Symptomatik und die Rückfallrate reduzierte und der Therapieeffekt im Follow-up nach zwölf Monaten noch vorhanden war.

Li et al. führten 2018 eine systematische Metaanalyse durch, in die sechs randomisierte Studien eingeschlossen werden konnten (n=847). Es bestätigte sich, dass CBT eine effiziente Therapie zur Reduktion der depressiven Symptomatik sein kann und die Remissionsraten bei TRD erhöht.

Strawbridge et al. (2019) fanden in einer Metaanalyse zur Wirksamkeit von Add-on-Psychotherapie bei TRD, dass bei CBT mit einer Effektstärke von 1,74 am effektivsten war, eine psychoanalytische Therapie zeigte eine Effektstärke von 0,59. Des Weiteren kommen bei TRD Verfahren zum Einsatz, die sowohl störungsspezifisch als auch integrativ sind. Zu diesen Verfahren gehören das CBASP und die MBCT.

Das Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy ist ein Psychotherapieverfahren, das spezifisch zur Behandlung chronischer depressiver Episoden entwickelt wurde und kognitiv-verhaltenstherapeutische, interpersonelle und psychodynamische Elemente enthält. Die Kombination von CBASP mit Medikamenten war der Monotherapie mit einem Antidepressivum oder der Psychotherapie alleine überlegen. In der Arbeit von Wiersma et al. (2014) zeigte sich, dass CBASP besonders im langfristigen Verlauf wirksamer ist als eine Behandlung mit CBT, interpersoneller Psychotherapie (IPT) und tiefenpsychologischer Psychotherapie (TP), jeweils in Kombination mit Antidepressiva. Insbesondere bei TRD kann das stationäre CBASP-Programm eine wichtige Behandlungsoption sein (Brakemeier et al. 2015).

Als eine weitere Ergänzung zur Pharmakotherapie bei TRD kann auch die MBCT angewandt werden. Dabei geht es

Organisation	URL	Publikation	Zielgruppe	Erkrankung
American Psychiatric Association (APA)	<a href="http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/pracguideTopic_7.aspx">http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/pracguideTopic_7.aspx</a>	2000; teilweises Update 2005; Revision 2010	Psychiater	Depression Dysthymie Saisonale Depression
British Association for Psychopharmacology (BAP)	<a href="http://www.bap.org.uk/docsby-category.php?docCatID=2">http://www.bap.org.uk/docsby-category.php?docCatID=2</a>	2008	Psychiater, Ärzte für Allgemeinmedizin	Depression Subklinische Depression
Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)	<a href="http://www.bap.org.uk/docsby-category.php?docCatID=2">http://www.bap.org.uk/docsby-category.php?docCatID=2</a>	2016	Psychiater	Depression
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	<a href="http://guidance.nice.org.uk/CG90">http://guidance.nice.org.uk/CG90</a>	2009	Psychiater, Ärzte für Allgemeinmedizin	Depression Dysthymie Leichte Depression
Texas Medication Algorithm Project (TMAP)	<a href="http://www.dshs.state.tx.us/mhprograms/TIMA.shtm">http://www.dshs.state.tx.us/mhprograms/TIMA.shtm</a>	2008	Psychiater, Ärzte für Allgemeinmedizin	Depression
World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)	<a href="http://www.wfsbp.org/treatment-guidelines/unipolar-depressive-disorder.html">http://www.wfsbp.org/treatment-guidelines/unipolar-depressive-disorder.html</a>	2017	Psychiater, Ärzte für Allgemeinmedizin	Depression Dysthymie

• *Clinical Practice Recommendations for Depression (2009) (Malhi et al. 2009)*  
 • *Institute for Clinical Systems Improvement (ICS) Healthcare Guideline for Major Depression in Adults in Primary Care (Institute for Clinical Systems Improvement 2010)*  
 • *S3-Guidelines (Deutschland 2009)*

Tab. 6: Die Behandlung nach Algorithmen in wichtigen Guidelines in Europa und den USA

um die kognitive Regulation der Emotionsverarbeitung, Intensivierung der selektiven Aufmerksamkeit und exekutiver Funktionen durch Meditation können zur Abnahme der Grübelneigung und dadurch zur Verbesserung der Depression beitragen. Bei der TRD konnte durch diese Methode ein günstiger Effekt in der Rückfallprophylaxe gefunden werden (Eisendrath et al. 2016).

Eine Studie existiert zur psychoanalytischen Langzeitbehandlung (Fonagy et al. 2015) bei TRD. Im Langzeit-Follow-up kam es zu Verbesserungen in Bezug auf die Remissionsraten, auf die depressive Symptomatik und die psychosoziale Anpassung. In einer Metaanalyse (van Bronswijk et al. 2018) wurden 21 Studien mit 7 verschiedenen Psychotherapien berücksichtigt. Es fand sich eine Überlegenheit mit moderater Effektstärke für eine Kombinationsbehandlung von Psychopharmakotherapie mit Psychotherapie bei TRD. In die Netzwerk-Metaanalyse von Cuijpers et al. (2020) über die Wirkung von Psychopharmakotherapie, Psychotherapie oder deren Kombination bei Depressionen wurden 101 Studien mit 11 910 Patienten eingeschlossen. Für chronische und therapieresistente Depression zeigte sich, dass die Kombinationsbehandlung effektiver war als Psychopharmakotherapie oder Psychotherapie alleine in Bezug auf eine 50%ige Reduktion der depressiven Symptomatik im Fol-

low-up nach sechs und zwölf Monaten. Aufgrund der geringen Studienzahl wurde keine Differenzierung zwischen chronischer Depression und therapieresistenter Depression durchgeführt und auch keine Definition für ein spezielles Outcome angegeben, sodass diese Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind. In der europäischen Verbundstudie (GSRD) zur TRD wurde retrospektiv bei der Gesamtgruppe von 1279 Patienten erhoben, dass bei 32% eine Psychotherapie (meist CBT) durchgeführt wurde, die jedoch eine TRD nicht verhindern konnte (Bartova et al. 2021).

Zusammenfassend kann trotz methodischer Einschränkungen angenommen werden, dass eine Kombination von Psychopharmakotherapie und Psychotherapie eine Option bei der TRD sein kann. Die bisherige Datenlage zur Wirksamkeit zeigt die höchste Effektstärke für die Effizienz der CBT. Die Wahl einer Add-on-Therapie hängt jedoch auch von der Verfügbarkeit der Therapien sowie der Motivation und Akzeptanz der Patienten ab.

### 10 Behandlungsalgorithmus bei TRD

In der Behandlung der TRD hat sich ein Vorgehen nach einem definierten Behandlungsalgorithmus im Vergleich zu „treatment as usual“ (TAU) als deutlich überle-

gen erwiesen. Entsprechende Empfehlungen finden sich daher sowohl in europäischen als auch in US-amerikanischen Behandlungsrichtlinien (siehe Tab. 6).

Mehrere Studien zeigen die Überlegenheit einer systematischen Behandlung von Patienten mit TRD im Vergleich zu TAU. So wurde in einer Studie von Bauer et al. aus dem Jahr 2009 unter TAU eine Remissionsrate von 39% erreicht. Eine japanische Gruppe (Yoshino et al. 2009) kam mit TAU auf Remissionsraten von 50%. Die Behandlung nach einem festgelegten Therapieschema führte jedoch in beiden Arbeiten zu deutlich höheren Remissionsraten von 54% (Bauer et al. 2009) bzw. 60% (Yoshino et al. 2009).

Die unten angeführten 3 Faktoren tragen dazu bei, dass der Patient mit Depression nicht auf das erste verordnete Antidepressivum anspricht:

1. **Arztfaktoren:**

- Liegt überhaupt eine TRD vor?
- Ist die Therapie für den Patienten adäquat?
- Liegen nicht erkannte depressive Subformen vor (bipolar/atypisch/psychotisch)?
- Setzt die Wirkung des verordneten Antidepressivums verspätet ein?
- Gibt es Probleme in der Erhaltungstherapie?

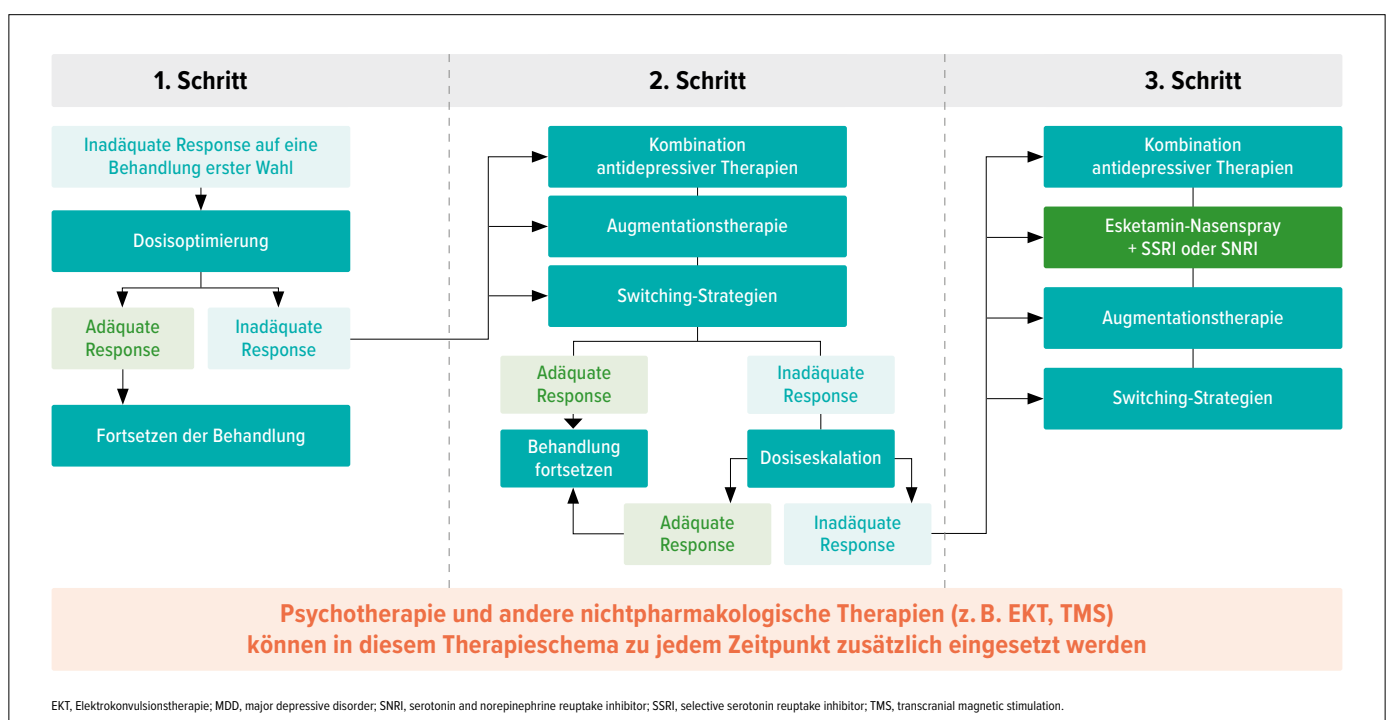


Abb. 5: Behandlungsalgorithmus bei Major Depressive Disorder unter Einbeziehung von Esketamin-Nasenspray (nach Kasper et al. 2020)

2. Patientenfaktoren:

- Unterschätzung der biologischen Komplexität der Erkrankung
- Komorbiditäten (sowohl psychiatrisch als auch somatisch)
- Persönlichkeitsstörung

3. Soziale und Interaktionsfaktoren:

- Stressoren für den Patienten
- Interaktion mit dem Patienten
- Mangelnde Adhärenz

Leitlinienorientiertes Vorgehen bedeutet unter anderem, dass die genannten Faktoren in der Behandlung der TRD berücksichtigt werden, wodurch die Response und die Remissionsraten erhöht werden können. Von hoher Bedeutung ist nicht zuletzt ein offener und ehrlicher Umgang mit den Patienten. Keinesfalls sollen unhaltbare Hoffnungen geweckt werden, da diese bei Ausbleiben des erhofften Therapieerfolgs in Enttäuschung umschlagen können, wodurch das Risiko für Non-Adhärenz

steigt. Dabei sollte stets bedacht werden, dass die TRD sowohl für Behandler als auch Patienten eine Herausforderung darstellt.

Von europäischen Experten wurde vor Kurzem ein Algorithmus vorgelegt, der die in Kapitel 7 sowie in Tabelle 4 angegebenen Überlegungen zur Dosissteigerung, Augmentation, Kombination und auch den Wechsel des Wirkschwerpunktes mit einbezieht (Kasper et al. 2020). Da die intranasale Anwendung von Esketamin bislang lediglich bei Patienten mit einer TRD untersucht wurde, scheint diese Gabe in Abbildung 5 als dritter möglicher Behandlungsschritt auf. Wichtig ist, dabei zu betonen, dass eine Psychotherapie bzw. eine EKT bei jedem Behandlungsschritt erwogen werden kann und der Patient nicht nach Schwere oder Dauer der Behandlung einer dieser Behandlungen zugeführt werden sollte, wenn aus der Vorgeschichte bzw. dem aktuellen Status Hinweise für eine günstige Response auf diese Therapieform vorliegen.

Ergänzend ist auch auf die S3-Leitlinie „Psychosoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen“ hinzuweisen, welche die Empfehlung gibt, multimodale gesundheitsfördernde Interventionen mit den Schwerpunkten gesunde Ernährung und körperliche Aktivität einzusetzen (Empfehlungsgrad A; DGPPN 2019).

**11 TRD bei älteren Patienten**

Gerade bei älteren Patienten ist der Grundsatz „one must be patient with the patient“ unbedingt zu beachten. Leider werden gerade ältere Patienten oft suboptimal therapiert. Die Erfahrung zeigt, dass die wahllose und inadäquat dosierte, unkontrollierte Aneinanderreihung von Antidepressiva keine Seltenheit ist und für die Entwicklung einer TRD verantwortlich gemacht werden kann. Insbesondere das Erhöhen der Medikamentendosen ist kritisch zu sehen, zumal Übersichtsarbeiten (Adli et al. 2005) zeigen, dass eine Hoch-

Substanzgruppe	Wirkstoff	Anticholinerge Wirkung	Sedierung	Insomnie/Agitation	Orthostase	EKG-Veränderung	Gastrointestinale Beschwerden	Gewichtszunahme	Sexualstörung
SSRI	Citalopram	0,5	0,5	0,5	0	0,5	1,5	0	2
	Fluoxetin	0	0,5	2	0	0,5	3	0	3
	Paroxetin	2	0,5	1	0	0,5	3	0–0,5	3
	Sertralin	0	0,5	1	0	0,5	3	0	2
ASRI	Escitalopram	0,5	0,5	0,5	0	0	1	0	2
SNRI	Duloxetin	0,5 <sup>1</sup>	0	2	0	0,5	2	0	1
	Milnacipran	0,5 <sup>1</sup>	0	2	0	0,5	2	0	0
	Venlafaxin retard	0,5 <sup>1</sup>	0,5	2	0	0,5	3	0	1
Andere	Agomelatin	0	0	0	0	0	2 <sup>2</sup>	0	0
	Bupropion	0	0	2	0	0,5	1	0	0
	Mirtazapin	0,5–1	4	0,5	0,5	0	0	4	0
	Trazodon	0	3	0	2	0,5	1	0	0
	Venlafaxin	0,5	0,5	2	0	0,5	3	0	1
	Amitriptylin	4	4	0,5	4	3	0,5	4	2
TZA	Nortriptylin	1	2	0,5	1	2	0,5	2	2

<sup>1</sup> Pseudocholinerge noradrenerge Wirkung (Mundtrockenheit, Obstipation, Schwitzen), <sup>2</sup> Transaminasenerhöhung  
 Legende: 0: nicht vorhanden, 0,5: minimal, 1: mäßig, 1,5: mittelmäßig, 2: signifikant, 3: mäßig erhöht, 4: hoch  
 SSRI: Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, ASRI: Alloosterischer Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva

Tab. 7: Relative Nebenwirkungsstärke selektiver Antidepressiva beim älteren Patienten (nach Pies RW et al. 2005)

dosistherapie nur mit bestimmten Antidepressiva eine sinnvolle Option sein kann. Gerade bei den am häufigsten eingesetzten SSRI ist durch Hochdosistherapie jedoch keine zusätzliche Wirkung zu erwarten. Darüber hinaus wird durch das Aufdosieren wertvolle Zeit verspielt (Bschor et al. 2014).

Ein systematischer Review von Cooper et al. aus dem Jahr 2011 bietet eine Orientierungshilfe für die Behandlung der TRD beim älteren Patienten. Für die Arbeit wurden nach einer elektronischen Datenbankrecherche 14 Studien identifiziert. Allerdings handelte es sich fast ausschließlich um offene Studien; doppelblind randomisierte, placebokontrollierte Arbeiten fehlen. Die Auswertung zeigte eine Rate an Gesamtresponse auf eine medikamentöse Therapie von 52%. Hinsichtlich einer Augmentationstherapie erwies sich Lithium mit einer Responderate von 42% als wirksamste Option. In einzelnen randomisierten Studien zeigte sich Venlafaxin XR im Vergleich zu Paroxetin als überlegen. Eine aktuelle Studie zur Lithium-Augmentation konnte mit einer Responderate von 68% und zumindest einer Verbesserung der depressiven Symptome um 50% bei TRD von älteren Patienten überzeugen (Buspavanich et al. 2019). Interessanterweise zeigen ältere Patienten im Vergleich zu jüngeren eine doppelt so hohe Responderate.

Eine sequenzielle Behandlungsstrategie der TRD ist bei älteren Patienten erfolgversprechend. Eine Arbeit aus dem Jahr 2009 (Kok et al. 2009) wurde mit 81 Patienten mit TRD durchgeführt, die zuvor an einer zwölfwöchigen Vergleichsstudie (Venlafaxin vs. Nortriptylin) teilgenommen hatten und im Anschluss zu einer Follow-up-Studie eingeladen wurden, die ein sequenzielles Behandlungsprotokoll untersuchte. 32 Patienten, die in der Vergleichsstudie keine Remission erreicht hatten, erhielten in einem offenen Protokoll sequenziell folgende Therapien: Augmentation mit Lithium, Umstellung auf einen MAO-I oder EKT. Im Untersuchungszeitraum von drei Jahren konnten so 84% der Patienten in Remission gebracht werden. Bereits die Augmentation mit Lithium erbrachte bei zuvor therapieresistenten Patienten eine Remissionsrate von fast 64%. Gerade in der Gruppe der älteren Patienten sollte die Auswahl der antidepressiven Medikation nicht nur durch die in Studien nachgewiesene Wirksamkeit,

sondern auch durch das Nebenwirkungsprofil der verschiedenen Substanzen geleitet werden (Tab. 7).

In diesem Sinne ist auch beim Einsatz atypischer Antipsychotika zur Therapie der TRD im höheren Lebensalter Vorsicht geboten, zumal kaum Studiendaten verfügbar sind. Ihr Einsatz sollte daher nur unter regelmäßiger Reevaluierung erfolgen. Quetiapin XR sollte in der Anfangsphase der Therapie bei älteren depressiven Patienten deutlich langsamer auftritiert werden. Ein Reduktions- bzw. Absetzversuch nach sechs Wochen wird empfohlen. Die Indikation sollte regelmäßig überprüft werden, zumal bei Langzeitanwendung von atypischen Antipsychotika bei älteren Patienten mit Demenz zerebrovaskuläre Ereignisse berichtet wurden.

Von allen atypischen Antipsychotika hat die Augmentationstherapie mit Aripiprazol die meisten Daten zur Effizienz und Sicherheit. Eine Studie überprüfte die Aripiprazol-Augmentation bei über 60-Jährigen, die keine Remission unter einem First-Line-Antidepressivum zeigten: 44% erreichten durch Aripiprazol-Augmentation gegenüber 29% unter Placebo eine Remission (Lenze et al. 2015).

Neuere Studiendaten zeigen, dass MAO-B-Hemmer, wie Selegilin in einer Dosierung von 60 mg/d, wirksamer als TZA im Frühstadium einer TRD im Alter waren (Kim et al. 2019). Interessant erscheint auch die Augmentation mit Methylphenidat, welches als Monotherapie zwar wirkungslos war, in einer 16-wöchigen randomisierten Doppelblind-Studie an 143 geriatrischen Patienten mit einer Depression in einer Dosierung von 5–40 mg/d zusätzlich zu Citalopram 20–60 mg/d eine höhere Wirksamkeit zeigte als Citalopram allein (Lavretsky et al. 2015). Intranasales Esketamin mit flexiblen Dosen wurde in einer 4-wöchigen randomisierten doppelblinden Studie gemeinsam mit einem Antidepressivum gegenüber einem Antidepressivum und Placebo verglichen. Im primären Zielparame- ter konnte keine Signifikanz erreicht werden; jedoch erzielte eine Subgruppe im MADRS Total Score eine signifikante Verbesserung durch intranasales Esketamin (Bahr et al. 2019).

Ein systematischer Review belegt weiterhin, dass Omega-3-Fettsäuren eine Verbesserung bei leichten bis mittleren Depressionen bewirken können (Bae und Kim 2018).

### 11.1 Depression bei Demenz

In der Regel sind depressive Zustandsbilder bei Demenz gut therapierbar, aber Therapieresistenz kann auch bei diesem Patientenkollektiv auftreten (Nelson und Devanand 2011). Bei Response auf Antidepressiva in einer vorangegangenen Phase oder bei schweren depressiven Episoden ist die Effizienz höher. Eine rezente Studie dokumentierte, dass SSRI die Konversion von MCI (Mild Cognitive Impairment) zur Alzheimerdemenz verzögern könnten (Bartels et al. 2018). Lithium hemmt die GSK3 (Glykogen-Synthase-Kinase 3), ein Schlüsselenzym im Metabolismus des Amyloid-Precursor-Proteins und in der Phosphorylierung des Tau-Proteins, und könnte deshalb zusätzliche Vorteile bieten (Kessing et al. 2008).

### 11.2 Nichtpharmakologische Strategien bei TRD im Alter

Nichtpharmakologische Behandlungsmöglichkeiten wie Milieutherapie oder Unterstützung der Angehörigen sollen zur Behandlung der Depression im Alter eingesetzt werden.

Zur rTMS liegt eine aktuelle Studie bei TRD im Alter vor: Die bilaterale TMS zeigte eine Responderate von 40% verglichen mit der unilateralen und der „sham“ TMS mit guter Tolerabilität und nur geringen Drop-outs (Trevizol et al. 2019). Die EKT wird als wirksamste Methode bei Depression und TRD angesehen. Dies belegt eine aktuelle Studie, wonach 78% der älteren Patienten zumindest eine 50%ige Symptomreduktion durch EKT zeigten. Bei mehr als 60% kam es zu einer Remission. Vor allem Patienten mit psychotischer Symptomatik profitierten von der EKT (Dols A et al. 2017).

### 12 Behandlungsresistente Depression im Kindes- und Jugendalter

Mit der Einführung der SSRI erfolgte zunehmend eine pharmakologische Behandlung von depressiven Episoden im Jugendalter, die nach Berichten über eine mögliche Erhöhung von Suizidalität wieder zurückging. Die aktuellen Daten zeigen jedoch keine Suizidzunahme (Näslund et al. 2018), sodass SSRI weiterhin psychopharmakologische Mittel erster Wahl sind. An psychotherapeutischen Verfahren stehen vor allem die CBT und die interperso-



nelle Psychotherapie (IPT) zur Wahl.

Der therapeutische Algorithmus ist bei depressiven Störungen im Kindes- und Jugendalter weniger gut empirisch abgesichert als im Erwachsenenalter. Medikamentöse First-Line-Therapie ist Fluoxetin, in den USA ist nun auch Escitalopram zugelassen. Nur 40–60% der Kinder und Jugendlichen zeigen eine ausreichende Response auf eine Behandlung mit einem SSRI. In der größten pharmaindustri-unabhängigen Studie zur Therapieresistenz (TORDIA-Studie, n=334 Patienten; Brent et al. 2008) konnten folgende Erkenntnisse gewonnen werden (Therapieoptionen waren Switch auf einen anderen SSRI – Fluoxetin, Citalopram oder Paroxetin – oder Venlafaxin mit oder ohne CBT):

Es zeigte sich, dass der zusätzliche Einsatz von CBT ein besseres Ergebnis brachte als der alleinige Wechsel der Medikation. Es fand sich kein Hinweis einer Überlegenheit eines Wechsels auf Venlafaxin im Vergleich zum Wechsel auf ein alternatives SSRI, allerdings zeigten sich unter Venlafaxin mehr UAW (Brent et al. 2008). In einer Reanalyse der Effektivität und Tolerierbarkeit zeigte sich eine leichte Überlegenheit von Fluoxetin und Citalopram im Vergleich zu Paroxetin (Strawn et al. 2019). So ist festzuhalten, dass bei Patienten ohne CBT SSRI zu einer schnelleren und deutlicheren Verbesserung depressiver Symptome führen als Venlafaxin, bei Patienten mit CBT sind die Effekte von SSRI und Venlafaxin vergleichbar (Suresh et al. 2020).

Dementsprechend empfiehlt die S3-Leitlinie zur Depression im Kindes- und Jugendalter bei einer fehlenden Response auf einen ersten Therapieversuch die Anwendung einer noch nicht verwendeten Form der Psychotherapie oder die Anwendung eines bislang noch nicht verwendeten SSRI (Fluoxetin, Escitalopram, Citalopram oder Sertralin) oder die Anwendung einer Kombination einer CBT und eines der genannten Medikamente (DGKJP, 2015).

Zu den bei Erwachsenen verwendeten Augmentationsstrategien sowie zur Kombination von Antidepressiva aus zwei Klassen gibt es noch kaum Daten für Kinder und Jugendliche. Im Bereich der Therapie mit Ketamin liegt eine Open-Label-Studie bei 13 Jugendlichen (14,5–18,8 Jahre) vor (Cullen et al. 2018). Dabei zeigte sich bei i.v. Anwendung (sechs Infusionen über zwei Wochen) eine durchschnittliche Abnahme des CDRS-R-Wertes (Children's

Depression-Rating-Scale-Revised-Wertes) um 42,5% ( $p=0,0004$ ) bei einer generell guten Verträglichkeit.

Zukünftig könnten Lichttherapie, TMS, Add-on-Strategien wie Ernährungsinterventionen (O'Neil et al. 2014) und verbesserte Psychotherapieverfahren, die für Kinder weiterentwickelt werden sollten, wie z.B. auch CBT-Kurzinterventionen oder niedrigschwellige digitale Therapieangebote, zum Einsatz kommen. Das größte Problem ist jedoch wie auch bei Erwachsenen die hohe Rate an unentdeckter und unbehandelter Depression.

### 13 Zusammenfassung

Die TRD ist nicht selten und bedeutet sowohl für Patienten als auch Behandler eine erhebliche Herausforderung. Von besonderer Bedeutung ist in diesem Zusammenhang die Adhärenz des Patienten. Diese wird nicht zuletzt durch das offene Gespräch zwischen Behandler und Patient gefördert. Potenzielle Vor- und Nachteile der verschiedenen Therapien müssen klar kommuniziert werden. Im klinischen Alltag sollte sich die Behandlung an den von den internationalen Fachgesellschaften empfohlenen Algorithmen orientieren. Diese sehen nicht zuletzt eine genaue Überwachung der Therapie vor und geben Therapieempfehlungen auf Basis der publizierten Evidenz betreffend sinnvolle Dosisoptimierungen, mögliche Augmentations- und Add-on-Strategien sowie den Wechsel (Switch) auf andere Medikamente. Keinesfalls darf die Bedeutung nicht-pharmakologischer Therapieverfahren, wie etwa der EKT, für die Behandlung der TRD unterschätzt werden. Unter den verschiedenen Methoden der Psychotherapie liegen bei diesem Erkrankungsbild zur CBT und zu ihren Weiterentwicklungen derzeit mit Abstand die meisten Daten vor. Sie zeigen Wirksamkeit, insbesondere wenn die Psychotherapie zusätzlich zu einer medikamentösen antidepressiven Therapie erfolgt. Ein sequenzielles Vorgehen dürfte sich dabei bewähren, d. h. zuerst eine Psychopharmakotherapie und später additiv eine Psychotherapie.

Als Grundlage jeder Behandlung sollte im Rahmen einer multimodalen, biopsychosozialen Therapie auch eine Modifikation von Lifestylefaktoren wie Ernährung und Bewegung angestrebt werden, um ein optimales Ergebnis zu erzielen. ■

### Literatur:

- Aaronson S et al.:** A 5-year observational study of patients with treatment-resistant depression treated with vagus nerve stimulation or treatment as usual: comparison of response, remission, and suicidality. *Am J Psychiatry* 2017; 174: 640-8
- Adli M et al.:** Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255: 387-400
- Amos TB et al.:** Poster presented at 29<sup>th</sup> Annual US Psychiatric & Mental Health Congress, 2016 San Antonio USA
- Amos TB et al.:** Direct and indirect cost burden and change of employment status in treatment-resistant depression: a matched-cohort study using a US commercial claims database. *J Clin Psychiatry* 2018; 79: 17m11725
- Bae JH, Kim G:** Systematic review and meta-analysis of omega-3-fatty acids in elderly patients with depression. *Nutr Res* 2018; 50: 1-9
- Bahr R et al.:** Intranasal esketamine (Spravato TM) for use in treatment-resistant depression in conjunction with an oral antidepressant. *P&T* 2019; 44: 340-75
- Bajbouj M et al.:** Two-year outcome of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 273-81
- Bakker N et al.:** rTMS of the dorsomedial prefrontal cortex for major depression: safety, tolerability, effectiveness, and outcome predictors for 10 Hz versus intermittent theta-burst stimulation. *Brain Stimul* 2015; 8: 208-15
- Baldinger P et al.:** Erhaltungs-Elektrokonvulsionstherapie. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 2014a; 15: 100-3
- Baldinger P et al.:** Neurotransmitters and electroconvulsive therapy. *J ECT* 2014b; 30: 116-21
- Balestri M et al.:** Socio-demographic and clinical predictors of treatment resistant depression: a prospective European multicenter study. *J Affect Disord* 2016; 189: 224-32
- Bartels C et al.:** Impact of SSRI therapy on risk of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's dementia in individuals with previous depression. *Am J Psychiatry* 2018; 175: 232-41
- Bartova L et al.:** Behandlungsresistente Depression. *CliniCum neuropsych* 2017; 3/17: 28-34
- Bartova L et al.:** Results of the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD) – basis for further research and clinical practice. *World J Biol Psychiatry* 2019; 20: 427-48
- Bartova L, Winkler D:** Zeitgemäße Depressionstherapie (DFP-Beitrag). *CliniCum neuropsych: Sonderheft* 2019; 1-6
- Bartova L et al.:** Behandlungsresistente Depression – das aktuelle Verständnis der sogenannten behandlungsresistenten Depression. *JATROS Neurologie & Psychiatrie* 2020; 6: 6-11
- Bartova L et al.:** Psychopharmacotherapy and psychotherapy combination treatment in major depressive disorder – evidence from the European Group for the Study of Resistant Depression. (in preparation 2021)
- Bauer M et al.:** Efficacy of an algorithm-guided treatment compared with treatment as usual: a randomized, controlled study of inpatients with depression. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29: 327-33
- Bauer M et al.:** Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2017; 21: 166-76

- Beck AT et al.:** An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 1961; 4: 561-71
- Bengesser S, Reininghaus E:** Polygenic risk scores and bipolar disorder. J Psychiatry Brain Sci 2018; 3: 13
- Bewernick B et al.:** Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. Biol Psychiatry 2010; 67: 110-6
- Bousman CA et al.:** Review and Consensus on Pharmacogenomic Testing in Psychiatry. Pharmacopsychiatry 2021; 54: 5-17
- Brakemeier EL et al.:** Overcoming treatment resistance in chronic depression: a pilot study on outcome and feasibility of the cognitive behavioral analysis system of psychotherapy as an inpatient treatment program. Psychother Psychosom 2015; 84: 51-6
- Brent D et al.:** Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression: the TORDIA randomized controlled trial. JAMA 2008; 299: 901-13
- Bschor T et al.:** Chronische und therapieresistente Depression. Ärzteblatt 2014; 111 (Heft 45): 12-14
- Buspavanich P et al.:** Treatment response of lithium augmentation in geriatric compared to non-geriatric patients with treatment-resistant depression. J Affect Disord 2019; 251: 136-40
- Chao L et al.:** Effects of probiotics on depressive or anxiety variables in healthy participants under stress conditions or with a depressive or anxiety diagnosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Front Neurol 2020; 11: 421
- Carhart-Harris RL et al.:** Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. Lancet Psychiatry 2016; 3(7): 619-27
- Carter B et al.:** Relative effectiveness of augmentation treatments for treatment-resistant depression: a systematic review and network meta-analysis. Int Rev Psychiatry 2020; 32: 477-90
- Cascorbi I:** Arzneimittelinteraktionen. Deutsches Ärzteblatt 2012; 109 (Heft 33-34): 546-55
- Cipriani A et al.:** Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet 2018; 391: 1357-66
- Conca A et al.:** Die Elektrokampftherapie: Theorie und Praxis. Offizielles EKT-Konsensuspapier der ÖGPP. Neuropsychiatrie 2004; 18: 1-17
- Cooper C et al.:** A systematic review of treatments for refractory depression in older people. Am J Psychiatry 2011; 168: 681-8
- Crossley NA, Bauer M:** Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. J Clin Psychiatry 2007; 68: 935-40
- Cuijpers P et al.:** A network meta-analysis of the effects of psychotherapies, pharmacotherapies and their combination in the treatment of adult depression. World Psychiatry 2020; 19: 92-107
- Cullen KR et al.:** Intravenous ketamine for adolescents with treatment-resistant depression: an open-label study. J Child Adolesc Psychopharmacol 2018; 28: 437-44
- DGKJP:** Behandlung von depressiven Störungen bei Kindern und Jugendlichen. 2015. Langfassung einsehbar unter [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/028-043I\\_S3\\_Depressive\\_St%C3%B6rungen\\_bei\\_Kindern\\_Jugendlichen\\_2013-07-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/028-043I_S3_Depressive_St%C3%B6rungen_bei_Kindern_Jugendlichen_2013-07-abgelaufen.pdf)
- DGPPN et al.:** S3-Leitlinie/Nationale Versorgungs-Leitlinie Unipolare Depression – Langfassung 2015
- DGPPN:** S3-Leitlinie Psychosoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen. S3-Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Gühne U, Weinmann S, Riedel-Heller S, Becker T (Hrsg.); Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2019
- Dodd S et al.:** A clinical approach to treatment resistance in depressed patients: What to do when the usual treatments don't work well enough? World J Biol Psychiatry 2020 8: 1-20
- Dold M et al.:** Pharmacological treatment strategies in unipolar depression in European tertiary psychiatric treatment centers – a pharmacoepidemiological cross-sectional multicenter study. Eur Neuropsychopharmacol 2016; 26: 1960-71
- Dold M, Kasper S:** Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression. Int J Psychiatry Clin Pract 2017; 21: 13-23
- Dold M et al.:** Dose escalation of antidepressants in unipolar depression: a meta-analysis of double-blind, randomized controlled trials. Psychother Psychosom 2017a; 86: 283-91
- Dold M et al.:** Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with major depressive disorder and comorbid anxiety disorders - results from a European multicenter study. J Psychiatr Res 2017b; 91: 1-13
- Dold M et al.:** Major depression and the degree of suicidality: results of the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD). Int J Neuropsychopharmacol 2018a; 2: 539-49
- Dold M et al.:** Clinical factors associated with augmentation treatment with second-generation antipsychotics and lithium in major depression – results from a European multicenter study. Eur Neuropsychopharmacol 2018b; 28: 1305-13
- Dold M et al.:** Clinical correlates of augmentation/combination treatment strategies in major depressive disorder. Acta Psychiatr Scand 2018c; 137: 401-12
- Dold M et al.:** Psychotic features in patients with major depressive disorder – a report from the European Group for the Study of Resistant Depression. J Clin Psychiatry 2019; 80: 17m12090
- Dold M et al.:** Add-on benzodiazepine treatment in patients with major depressive disorder - results from a European cross-sectional multicenter study. Eur Neuropsychopharmacol 2020a; 41: 70-80
- Dold M et al.:** Treatment response of add-on esketamine nasal spray in resistant major depression in relation to add-on second-generation antipsychotic treatment. Int J Neuropsychopharmacol 2020b; 23: 440-5
- Dols A et al.:** Early- and late-onset depression in late life: a prospective study on clinical and structural characteristics and response to electroconvulsive therapy. Am J Geriatr Psychiatry 2017; 25: 178-89
- Dwyer JB et al.:** Hormonal treatments for major depressive disorder: state of the art. Am J Psychiatry 2020; 177: 686-705
- Eisendrath SJ et al.:** A randomized controlled trial of mindfulness-based cognitive therapy for treatment-resistant depression. Psychother Psychosom 2016; 85: 99-110
- Erfurth A, Möller HJ:** Vorgehen bei Antidepressiva-Nonrespondern. In: Möller HJ (Hrsg.): Therapie psychiatrischer Erkrankungen. 2. Auflage, Stuttgart: Thieme, 2000
- Fabbri C et al.:** The genetics of treatment-resistant depression: a critical review and future perspectives. Int J Neuropsychopharmacol 2019a; 22: 93-104
- Fabbri C et al.:** Genome-wide association study of treatment-resistance in depression and meta-analysis of three independent samples. Br J Psychiatry 2019b; 214: 36-41
- Fabbri C et al.:** A polygenic predictor of treatment-resistant depression using whole exome sequencing and genome-wide genotyping. Transl Psychiatry 2020; 10: 50
- Fabbri C et al.:** Drug repositioning for treatment-resistant depression: hypotheses from a pharmacogenomic study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2021; 104: 110050
- Fanelli G et al.:** Higher polygenic risk scores for schizophrenia may be suggestive of treatment non-response in major depressive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2020; doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110170; online ahead of print
- Feldmann RL et al.:** Medicare patient experience with vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression. J Med Econ 2013; 16: 62-74
- Firth J et al.:** The efficacy and safety of nutrient supplements in the treatment of mental disorders: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. World Psychiatry 2019; 18: 308-24
- Firth J et al.:** The effects of dietary improvement on symptoms of depression and anxiety: a meta-analysis of randomized controlled trials. Psychosom Med 2019; 81: 265-80
- Fonagy P et al.:** Pragmatic randomized controlled trial of long-term psychoanalytic psychotherapy for treatment-resistant depression: the Tavistock Adult Depression Study (TADS). World Psychiatry 2015; 14: 312-21
- Fugger G et al.:** Comorbid thyroid disease in patients with major depressive disorder - results from the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD). Eur Neuropsychopharmacol 2018; 28: 752-60
- Fugger G et al.:** Comorbid hypertension in patients with major depressive disorder - results from a European multicenter study. Eur Neuropsychopharmacol 2019a; 29: 777-85
- Fugger G et al.:** Major depression and comorbid diabetes - findings from the European Group for the Study of Resistant Depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2019b; 94: 109638
- Fugger G et al.:** Clinical correlates and outcome of major depressive disorder and comorbid migraine: a report of the European Group for the Study of Resistant Depression. Int J Neuropsychopharmacol 2020; 23: 571-7
- Furukawa TA et al.:** Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: a systematic review and dose-response meta-analysis. Lancet Psychiatry 2019; 6: 601-9
- Gören JL, Tewksbury A:** Drug interactions and polypharmacy. In: Ritsner MS (Editor): Polypharmacy in Psychiatry Practice. Volume I: Multiple Medication Use Strategies. Dordrecht: Springer Verlag, 2013
- Gryglewski G et al.:** Structural changes in amygdala nuclei, hippocampal subfields and cortical thickness following electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: longitudinal analysis. Brit J Psychiatry 2019; 214: 159-67
- Gunduz-Bruce H et al.:** Trial of SAGE-217 in patients with major depressive disorder. Reply. N Engl J Med 2019; 381: 2179
- Guu TW et al.:** International Society for Nutritional Psychiatry Research practice guidelines for omega-3 fatty acids in the treatment of major depressive disorder. Psychother Psychosom 2019; 88: 263-73
- Halaris A et al.:** Treatment-resistant depression revisited: a glimmer of hope. J Pers Med 2021; 11: 155

- Hallahan et al.:** Efficacy of omega-3 highly unsaturated fatty acids in the treatment of depression. *Br J Psychiatry* 2016; 209: 192-201
- Hamilton M:** A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62
- Hasse-Sander I et al.:** Auswirkungen der Elektrokrampftherapie auf die kognitiven Funktionen bei therapieresistenten Depressionen. *Nervenarzt* 1998; 69: 609-16
- Hiemke C et al.:** Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018; 51: 9-62; Erratum in: *Pharmacopsychiatry* 2018; 51: e1
- Höflich G et al.:** Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression - a report of two cases. *Human Psychopharmacology* 1993; 8: 361-5
- Höflich A et al.:** Neuropsychiatric deep brain stimulation for translational neuroimaging. *Neuroimage* 2013; 79: 30-41
- Holsboer-Trachsler E et al.:** Die Akutbehandlung depressiver Episoden. *Swiss Medical Forum – Schweizerisches Medizin-Forum* 2016; 16: 716-24
- Howard DM et al.:** Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat Neurosci* 2019; 22: 343-52
- Ionescu DF et al.:** Esketamine nasal spray for rapid reduction of depressive symptoms in patients with major depressive disorder who have active suicide ideation with intent: results of a phase 3, double-blind, randomized study (ASPIRE II). *Int J Neuropsychopharmacol* 2021; 24: 22-31
- Kasper S et al.:** Suizidalität. Konsensus-Statement – State of the Art 2005. *CliniCum neuropsy, Sonderausgabe* 2005
- Kasper S, Akimova E:** The role of atypical antipsychotics in inadequate-response and treatment-resistant depression. In: Kasper S, Montgomery S (Hrsg.): *Treatment-resistant Depression*. Chichester: Wiley-Blackwell, 2013
- Kasper S et al.:** Therapieresistente Depression. Konsensus-Statement – State of the Art 2017. *CliniCum neuropsy, Sonderausgabe* 2017
- Kasper S et al.:** Silexan in anxiety disorders: clinical data and pharmacological background. *World J Biol Psychiatry* 2018; 19: 412-20
- Kasper S et al.:** Depression – Medikamentöse Therapie. Konsensus-Statement – State of the Art 2019. *CliniCum neuropsy, Sonderausgabe* 2019
- Kasper S, Frazer A:** Editorial for treatment-resistant depression (TRD). *Int J Neuropsychopharmacol* 2019; 22: 83-4
- Kasper S et al.:** Practical recommendations for the management of treatment-resistant depression with esketamine nasal spray therapy: basic science, evidence-based knowledge and expert guidance. *World J Biol Psychiatry* 2020; 1-15
- Kautzky A et al.:** Refining prediction in treatment-resistant depression: results of machine learning analyses in the TRD III sample. *J Clin Psychiatry* 2018; 79: 16m11385
- Kautzky A et al.:** Clinical factors predicting treatment resistant depression: affirmative results from the European multicenter study. *Acta Psychiatr Scand* 2019; 139: 78-88
- Kennedy SH et al.:** Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: follow-up after 3 to 6 years. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 502-10
- Kessing LV et al.:** Lithium treatment and risk of dementia. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 1331-5
- Kim T et al.:** Relative effectiveness of tricyclic antidepressant versus monoamine oxidase inhibitor monotherapy for treatment-resistant depression. *J Affect Disord* 2019; 250: 199-203
- Kok RM et al.:** Outcome of late-life depression after 3 years of sequential treatment. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119: 274-81
- Kolbinger HM et al.:** Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of major depression – a pilot study. *Hum Psychopharmacol* 1995; 10: 305-10
- Kranz GS, Kasper S:** On the suitability of medical analogies, from hypertension to broken leg. *World J Biol Psychiatry* 2019; 20: 171-2
- Kraus C et al.:** Administration of ketamine for unipolar and bipolar depression. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2017; 21: 2-12
- Kraus C et al.:** Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. *Transl Psychiatry* 2019; 9: 127
- Kreuzer P et al.:** Elektrokonvulsionstherapie, Hirnstimulationsverfahren. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP (Hrsg.) *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie*. 5. Auflage. Heidelberg: Springer 2017
- Langenberger R et al.:** Global decrease of serotonin-1A receptor binding after electroconvulsive therapy in major depression measured by PET. *Mol Psychiatry* 2013; 18: 93-100
- Lavretsky H et al.:** Citalopram, methylphenidate, or their combination in geriatric depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2015; 172: 561-9
- Lazaro-Munoz G et al.:** International Society of Psychiatric Genetics Ethics Committee: Issues facing us. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2019; 180: 543-54
- Lenze EJ et al.:** Efficacy, safety, and tolerability of augmentation pharmacotherapy with aripiprazole for treatment-resistant depression in late life: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 2404-12
- Levkovitz Y et al.:** Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: a prospective multicenter randomized controlled trial. *World Psychiatry* 2015; 14: 64-73
- Li JM et al.:** Cognitive behavioral therapy for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res* 2018; 268: 243-50
- Li QS et al.:** Genome-wide association studies of antidepressant class response and treatment-resistant depression. *Transl Psychiatry* 2020; 10: 360
- Liao Y et al.:** Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: a meta-analysis. *Transl Psychiatry* 2019; 9: 190
- Löwe B et al.:** Measuring depression outcome with a brief self-report instrument: sensitivity to change of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9). *J Affect Disord* 2004; 81: 61-6
- Luscher B et al.:** The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2011; 16: 383-406
- Maciukiewicz M et al.:** GWAS-based machine learning approach to predict duloxetine response in major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2018; 99: 62-8
- Malhi G et al.:** Clinical practice recommendations for depression. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 439: 8-26
- Malhi G, Bell E:** Make News: Treatment-Resistant Depression - an irreversible problem in need of a reversible solution? *Aust N Z J Psychiatry* 2020; 54: 111-3
- Malone DA et al.:** Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 267-75
- Mandelli L et al.:** High occupational level is associated with poor response to treatment of depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; 26: 1320-6
- Mandelli L et al.:** High occupational level is associated with poor response to the treatment of depression: a replication study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2019; 29: 349
- McAllister-Williams RH et al.:** The identification, assessment and management of difficult-to-treat depression: a consensus statement. *Journal of Affective Disorders* 2020; 267: 264-82
- McIntyre et al.:** Synthesizing the evidence for ketamine and esketamine in treatment-resistant depression: Guidelines and International perspective. *American Journal of Psychiatry* 2021; (in press)
- McKnight A et al.:** Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 721-8
- Menke A, Binder EB:** Epigenetic alterations in depression and antidepressant treatment. *Dialogues Clin Neurosci* 2014; 16: 395-404
- Möller HJ et al.:** Silexan does not affect driving performance after single and multiple applications: results from a double-blind, placebo and reference controlled study in healthy volunteers. *J Psychiatric Res* 2021 (in press)
- Montgomery SA, Asberg M:** A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134: 382-9
- Mörkl S et al.:** “An apple a day”? Psychiatrists, psychologists and psychotherapists report poor literacy for nutritional medicine: international survey spanning 52 countries. *Nutrients* 2021; 13: 822
- Müller DJ et al.:** Pharmakogenetik in der Psychiatrie: eine Standortbestimmung. *Nervenarzt* 2018; 89: 290-9
- Nakagawa A et al.:** Effectiveness of supplementary cognitive-behavioral therapy for pharmacotherapy-resistant depression: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2017; 78: 1126-35
- Näslund J et al.:** Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on rating-scale-assessed suicidality in adults with depression. *Br J Psychiatry* 2018; 212: 148-54
- Nelson JC, Papakostas GI:** Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 980-91
- Nelson JC, Devanand DP:** A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled antidepressant studies in people with depression and dementia. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 577-85
- O’Neil A et al.:** Relationship between diet and mental health in children and adolescents: a systematic review. *Am J Public Health* 2014; 104: e31-e42
- O’Reardon J et al.:** Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 1208-16
- Parker GB, Graham RK:** Determinants of treatment-resistant depression: the salience of benzodiazepines. *J Nerv Ment Dis* 2015; 203: 659-63
- Perera T et al.:** The Clinical TMS Society Consensus. Review and treatment recommendations for TMS therapy for major depressive disorder. *Brain Stimul* 2016; 9: 336-46
- Perugi G et al.:** Patterns of response to antidepressants in major depressive disorder: Drug resistance or worsening of depression are associated with a bipolar diathesis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2019; 29: 825-34

- Pies RW:** Antidepressants. in: Clinical Manual of Geriatric Psychopharmacology, pp. 184-5, and Handbook of Essential Psychopharmacology, 2<sup>nd</sup> Edition, pp. 49-50, 2005
- Popova V et al.:** Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: a randomized double-blind active-controlled study. *Am J Psychiatry* 2019; 176: 428-38; Erratum: *Am J Psychiatry* 2019; 176: 669
- Qian H et al.:** Efficacy and safety of botulinum toxin vs. placebo in depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Psychiatry* 2020; 11: 603087
- Rossini PM et al.:** Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol* 2015; 126: 1071-1107
- Sackeim HA et al.:** A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 425-34
- Sandson NB et al.:** Drug Interactions Casebook: The cytochrome P450 system and beyond. Arlington, VA, American Psychiatric Publishing, 2003
- Sartorius A et al.:** Remission of major depression under deep brain stimulation of the lateral habenula in a therapy-refractory patient. *Biol Psychiatry* 2010; 67: e9-e11
- Scheff C et al.:** Efficacy of adding nutritional supplements in unipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Europ Neuropsychopharmacol* 2017; 27: 1090-109
- Schlaepfer TE et al.:** WFSBP Guidelines on brain stimulation treatments in psychiatry. *World J Biol Psychiatry* 2010; 11: 2-18
- Schmauß M et al.:** Einsatz von Antidepressiva und MAO-Hemmern in sequentieller Folge oder in Kombination miteinander als effiziente Strategie bei therapieresistenten Depressionen. In: Möller HJ. (Hrsg.) Therapieresistenz unter Antidepressiva-Behandlung. Springer, Berlin-Heidelberg, 1990
- Schmauß M, Erfurth A:** Prädiktion des antidepressiven Behandlungserfolgs – kritische Übersicht und Perspektiven. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1993; 61: 274-83
- Schmauß M, Erfurth A:** Kombinationstherapien bei Therapieresistenz auf Antidepressiva: eine Übersicht. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1996; 64: 390-402
- Schösser A et al.:** European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD) – where have we gone so far: review of clinical and genetic findings. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012; 22: 453-68
- Schulze TG, McMahon FJ:** Psychiatric genetics: a primer for clinical and basic scientists. 1. Edition. Oxford University Press, 2018
- Seifritz E et al.:** No abuse potential of Silexan in healthy recreational drug users: a randomised controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2021 (in press)
- Semkowska M, McLoughlin DM:** Objective cognitive performance associated with electroconvulsive therapy for depression: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 568-77
- Silberman EK, Weiss KJ:** Treatment-resistant depression or misdiagnosed anxiety disorder? *J Nerv Ment Dis* 2016; 204: 67
- Souery D et al.:** Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9: 83-91
- Souery D et al.:** Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1062-70
- Souery D et al.:** Switching antidepressant class does not improve response or remission in treatment-resistant depression. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 512-6
- Spindelegger CJ et al.:** Cardiovascular adverse reactions during antidepressant treatment: a drug surveillance report of German-speaking countries between 1993 and 2010. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 18: pyu080
- Stingl J et al.:** Genetic variability of drug-metabolizing enzymes: the dual impact on psychiatric therapy and regulation of brain function. *Mol Psychiatry* 2013; 18: 273-87
- Strawbridge R et al.:** Augmentation therapies for treatment-resistant depression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2019; 214: 42-51
- Strawn JR et al.:** Switching selective serotonin reuptake inhibitors in adolescents with selective serotonin reuptake inhibitor-resistant major depressive disorder: balancing tolerability and efficacy. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2019; 29: 250-5
- Suresh V et al.:** What next? A Bayesian hierarchical modeling re-examination of treatments for adolescents with selective serotonin reuptake inhibitor-resistant depression. *Depress Anxiety* 2020; 37: 926-34
- Taylor RW et al.:** Pharmacological augmentation in unipolar depression: a guide to the guidelines. *Int J Neuropsychopharmacol* 2020; 23: 587-625
- Thase ME, Rush AJ:** When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 23-9
- Trevizol AP et al.:** Unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2019; 34: 822-7
- Trivedi RB et al.:** Examination of the utility of psychotherapy for patients with treatment resistant depression: a systematic review. *J Gen Intern Med* 2011; 26: 643-50
- van Bronswijk S et al.:** Effectiveness of psychotherapy for treatment-resistant depression: a meta-analysis and meta-regression. *Psychol Med* 2018; 49: 366-79
- Vanicek T et al.:** Acute and subsequent continuation electroconvulsive therapy elevates serum BDNF levels in patients with major depression. *Brain Stimul* 2019; 12: 1041-50
- Wajs E et al.:** Esketamine nasal spray plus oral antidepressant in patients with treatment-resistant depression: assessment of long-term safety in a phase 3, open-label study (SUSTAIN-2). *J Clin Psychiatry* 2020; 81: 19m12891
- Wiersma J et al.:** The effectiveness of the cognitive behavioral analysis system of psychotherapy for chronic depression: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom* 2014; 83: 263-9
- Wiles N et al.:** Cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for primary care based patients with treatment resistant depression: results of the CoBalT randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 375-84
- Winkler D et al.:** Clonazepam in the long-term treatment of patients with unipolar depression, bipolar and schizoaffective disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13: 129-34
- Yoshino A et al.:** Algorithm-guided treatment versus treatment as usual for major depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 63: 652-7
- Zaninotto L et al.:** Treatment resistance in severe unipolar depression: no association with psychotic or melancholic features. *Ann Clin Psychiatry* 2013; 25: 97-106



**Mit freundlicher Unterstützung durch**

