



Pharmakotherapie der Therapieresistenten Depression

Prof. Dr. med. Thomas Messer, Pfaffenhofen/Ilm

Zusammenfassung

Das Nichtansprechen auf eine antidepressive Therapie ist ein relevantes klinisches Problem und stellt eine der wichtigsten klinischen Herausforderungen im Management der depressiven Störung dar. Allerdings liegt nicht in allen Fällen eine Therapieresistente Depression (TRD) vor. Daher sollte im Falle eines unzureichenden Therapieansprechens als erster Schritt die sogenannte „Pseudotherapieresistenz“ ausgeschlossen werden. Bei Vorliegen einer TRD stehen verschiedene Strategien – wie u. a. eine Dosiseskala-tion, eine Kombinationstherapie oder ein Augmentationsverfahren – zur Verfügung.

Erfahren Sie hier, welche Rolle die genetische Varianz bei Depression spielt, wie eine Pseudotherapieresistenz ausgeschlossen werden kann, welche Risikofaktoren eine TRD begünstigen und anhand welcher Faktoren das Therapieansprechen abge-schätzt werden kann. Weiterhin werden die verschiedenen Strategien der Pharmako-therapie bei TRD diskutiert.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ wichtige Definitionen und Begriffe bezüglich der TRD,
- ✓ Ursachen und Risikofaktoren für eine TRD,
- ✓ Prädiktoren für gutes und schlechtes Therapieansprechen,
- ✓ Behandlungsstrategien bei der TRD,
- ✓ den leitliniengerechten Stufenplanalgorithmus bei einer TRD.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (E-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fort-bildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärzt-liche Fortbildung in RLP mit 4 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärzte-kammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de



EINLEITUNG

Die Definitionen für einen Therapieerfolg in der Behandlung depressiver Störungen haben sich innerhalb der letzten Jahrzehnte verändert. Während noch in den 1970er-Jahren die Verringerung der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) oder des Hamilton-Scores um mehr als 50 % als Kriterium für ein Therapieansprechen im Fokus lag, konzentrierte sich in den folgenden Jahrzehnten das Interesse auf die Vollremission der Erkrankung [1, 2, 3]. Definitionsgemäß wird darunter ein MADRS-Score von ≤ 10 oder ein Hamilton-Score von ≤ 7 verstanden [4]. Mittlerweile steht auch die funktionelle Wiederherstellung der betreffenden Patienten im Fokus. Ziel ist es – abgesehen von dem Therapieansprechen oder der Remission –, auch die Funktionalität der Patienten weitestgehend wiederherzustellen (■ **Abb. 1**). Im besten Fall sollte der Patient wieder in einen prä-morbiden funktionellen Status zurückkehren.

Therapieansprechen Viele Symptome bleiben bestehen	Reduktion der Symptome (z. B. ≥ 50 % des MADRS- oder HAM-D-score) ^{2,3}	1970
Remission Einige Symptome können persistieren	Häufig definiert als MADRS-score ≤ 10 ² oder HAM-D17 score ≤ 7 ^{1,3}	1990
Vollständige funktionelle Wiederherstellung Symptome sind im Wesentlichen nicht vorhanden; Patient erreicht prä-morbiden Status	Direkte Befragung kombiniert mit klinischem Eindruck zur Beurteilung der patientenspezifischen Funktionsfähigkeit und Lebensqualität. ⁴	Aktuell

Abbildung 1

Veränderung der Definition des Therapieerfolges. Daten nach [1–4]

Eine internationale Expertengruppe hat in einem Konsensuspapier angeregt, anstelle des bislang verwendeten Begriffes „Therapieresistente Depression“ (therapy resistant depression, TRD) nun für Patienten, bei denen trotz serieller Behandlungsversuche keine Symptomremission erreicht oder aufrechterhalten werden kann, den neuen, erweiterten Terminus „difficult to treat depression“ (DTD) anzuwenden [5]. Zudem hoben die Autoren hervor, dass sich bei diesen Patienten der Behandlungsfokus von der Remission hin zu dem Ziel verlagern sollte, eine optimale Symptomkontrolle sowie psychosoziale Funktionalität und Lebensqualität im Alltag wiederherzustellen. Erreicht werden könne dies mit einem patientenzentrierten Behandlungsansatz, der die rechtzeitige Berücksichtigung sämtlicher Behandlungsoptionen wie Pharmakotherapie, Psychotherapie, Neurostimulation und anderer Verfahren umfasst.

VERLAUF UND PROGNOSE DER DEPRESSION

Hinsichtlich Verlauf und Prognose der Erkrankung zeigt sich, dass nach einer ersten Episode etwa die Hälfte der Patienten gesundet und von diesen anschließend die Hälfte bis zu zwei Drittel auch gesund bleiben (■ **Abb. 2**) [6]. Die andere Hälfte erleidet allerdings eine zweite Episode; von diesen wiederum tritt bei 70 % erneut eine dritte Episode auf. Bei weiteren Episoden entsteht dann ein chronisch rezidivierender Verlauf. Dies ist insgesamt bei etwa einem Drittel aller Patienten im Verlauf nach der ersten schweren Depression der Fall. Eine kleine Gruppe geht mit etwa einer Prävalenz von 2,5 % in einen bipolaren Verlauf über.

ERKLÄRUNGSANSATZ: MONOAMINHYPOTHESE

Nach wie vor gilt als führendes Erklärungsmodell für eine Depression die seit etwa 50 Jahren bekannte Monoaminhypothese, deren zentraler Aspekt eine zu geringe Konzentration dieser im synaptischen Spalt ist [7]. Verschiedene Studien, die den

**Etwa die Hälfte der Patienten
gesundet nach einer ersten
Episode**

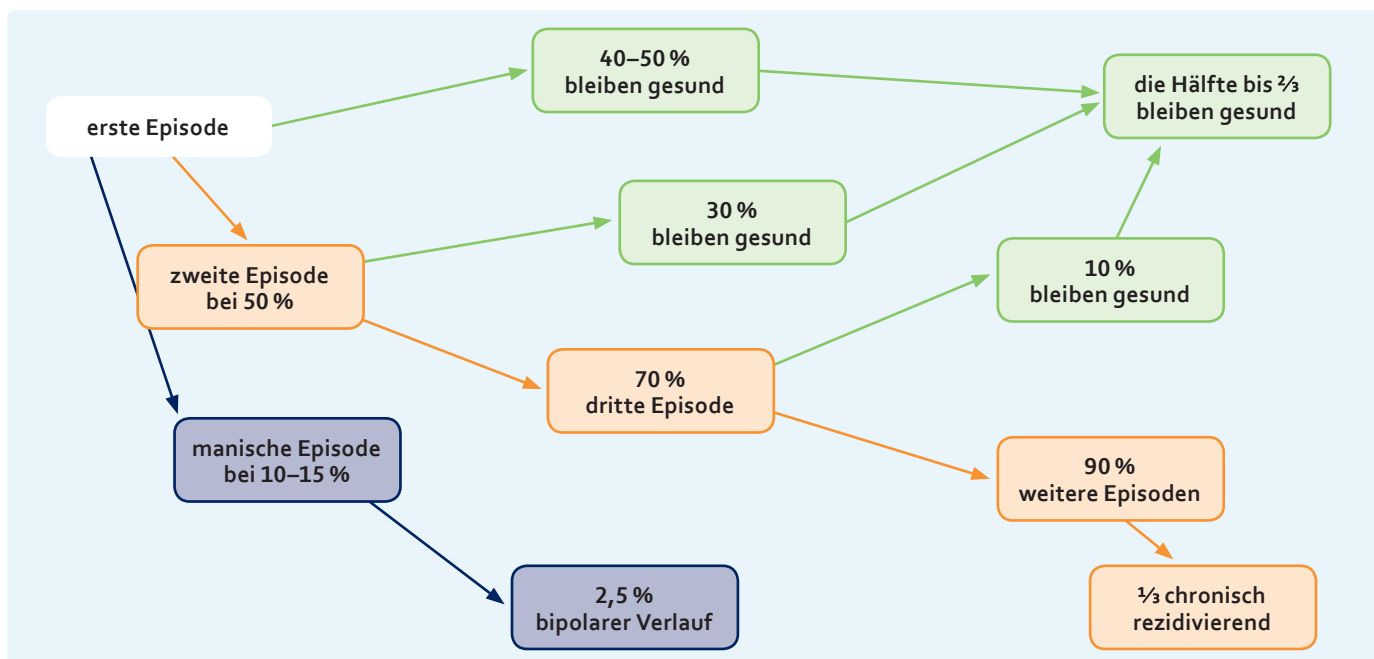


Abbildung 2
Verlauf und Prognose
der Depression

Neurotransmitterhaushalt bei depressiven Personen untersuchten, zeigten, dass oftmals ein Mangel an Monoaminen zu einer Depression beiträgt. Dieser kann durch Fehlfunktionen bei der Monoaminsynthese, -freisetzung und -wiederaufnahme entstehen. Dementsprechend beeinflussen nahezu alle Antidepressiva monoaminerge Neurotransmitter und haben zum Ziel, den als verringert angesehenen Monoaminspiegel schnell anzuheben. Allerdings stellt sich die Wirkung häufig nur verzögert oder in gewissen Fällen gar nicht ein.

WARUM UNTERSCHIEDLICHES ANSPRECHEN?

Das unterschiedliche Ansprechen depressiver Menschen auf eine antidepressive Therapie ist sowohl auf genetische Ursachen als auch auf Umweltfaktoren zurückzuführen. Im Bereich der Genetik wurde lange Zeit ein Polymorphismus im Bereich des Serotonintransportergens als mitursächlich angesehen. Dieses Gen befindet sich auf dem Chromosom 17 und zeichnet sich durch unterschiedliche Genotypen mit unterschiedlichen Frequenzen aus. Erlebt man Situationen, die subjektiv als stressig, hoch belastend oder ausweglos empfunden werden, oder ist man von traumatischen Erfahrungen, insbesondere (früh)kindlichem Missbrauch betroffen, so spielen diese Umweltfaktoren sowohl bei der Entstehung als auch in der Aufrechterhaltung einer Depression vermutlich eine große Rolle.

Diese Gen-Umwelt-Interaktion wurde u. a. in einer prospektiven Studie von Caspi et al. beschrieben, in der untersucht wurde, warum belastende Erfahrungen bei manchen Menschen zu Depressionen führen, bei anderen jedoch nicht [8]. Es zeigte sich, dass Menschen mit Missbrauchserfahrung im Vergleich zu Menschen ohne diese Erlebnisse in Abhängigkeit von ihrem genetischen Profil eine erhöhte Wahrscheinlichkeit depressiver Episoden aufweisen. So wiesen Personen mit einer oder zwei Kopien des kurzen Allels des 5-HTT-Promotor-Polymorphismus mehr depressive Symptome, diagnostizierbare Depressionen und Suizidalität im Zusammenhang mit belastenden Lebensereignissen auf als Personen, die homozygot für das lange Allel waren (■ **Abb. 3**). Ein funktioneller Polymorphismus in der Promotorregion des Serotonintransportergens (5-HTT) moduliert somit den Einfluss von belastenden Lebensereignissen auf die Depression, was für eine genetische Sensitivität gegenüber Umweltfaktoren spricht.

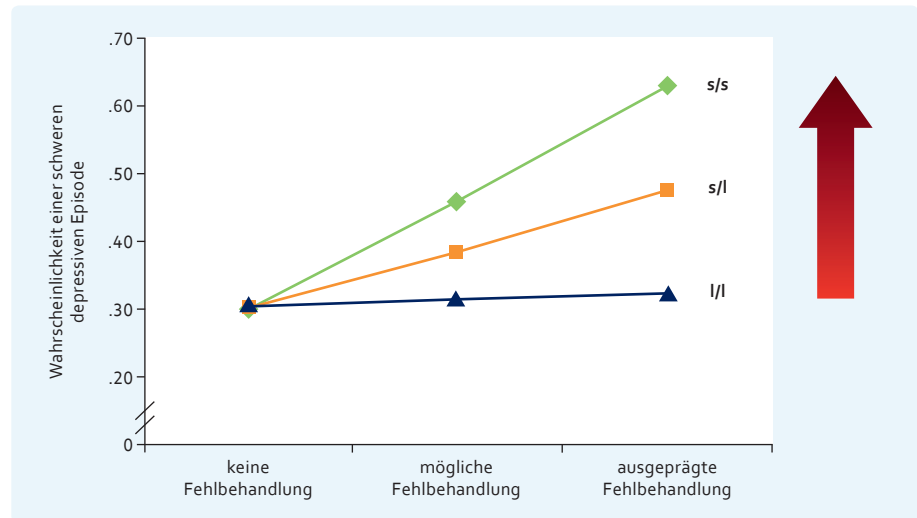
Dabei hat der genetische Polymorphismus des Serotonintransporters Auswirkungen auf verschiedene Gehirnregionen wie etwa im Pulvinar, in thalamischen Regionen, im präfrontalen Cortex, in der Amygdala und im Uncinatum. Insgesamt

Gen-Umwelt-Interaktion kann zu unterschiedlichem Ansprechen auf eine Depression führen

Abbildung 3

Interaktion von genetischem Status und Umwelteinflüssen bei Entstehung und Unterhaltung einer Depression. Daten nach [8]

Abkürzungen:
s = kurzes Allel des 5-HTT-promotors
l = langes Allel



bedingt dies, dass verschiedene Funktionen wie beispielsweise die Angstkonditionierung, die Aktivierung oder Reaktivierung des Sympathikus, die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse sowie auch Faktoren, die sich auf die soziale Kompetenz auswirken, abhängig sind von diesem Polymorphismus [9].

BIOMARKER FÜR ANTIDEPRESSIVA-THERAPIERESISTENZ?

Damit ließe sich möglicherweise auch das Risiko einer Resistenz gegenüber antidepressiven Therapien abschätzen. Bildgebende Untersuchungen des Gehirns (Neuroimaging) liefern vielfältige Hinweise darauf, dass beispielsweise eine Therapieresistenz einhergeht mit einem geringeren hippocampalen Volumen, mit einer geringeren Aktivität im rostralen anterioren Cingulus, mit einer verringerten metabolischen Quote im medianen präfrontalen Cortex oder auch in der frontolimbischen grauen Substanz. Demgegenüber gibt es verschiedene andere Zustände, die über eine Erhöhung der entsprechenden Metabolismen im Thalamus oder in der Amygdala mit einer Therapieresistenz assoziiert sind [10–13].

Derzeit wird untersucht, welche Möglichkeiten genetische Untersuchungen bieten könnten, um zukünftig eine mögliche Therapieresistenz vorherzusagen bzw. abzuschätzen [14]. Im Fokus stehen hier die sogenannten Kandidatengene, die aufgrund ihrer Beteiligung in Neurotransmittersystemen oder bei als krankheitsrelevant vermuteten Prozessen naheliegende „Kandidaten“ für psychopharmakologische Assoziationsstudien waren. Unter den für Neuroplastizität und Transkriptionsregulierung verantwortlichen Genen wurden insbesondere der Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), das cAMP-responsive Element-Bindungsprotein (CREB1) und die Mitogen-activated protein kinase 1 (MAPK1) häufig mit Depression assoziiert. Sogenannte Pathway-Analysen ermöglichten über kandidatenbasierte Assoziationen hinausgehende Untersuchungen der vor- und nachgeschalteten Rezeptorkaskaden und ermöglichten so tiefergehende Rückschlüsse zu deren Beteiligung an einer möglichen Therapieresistenz. Aufgrund der komplexen, multifaktoriellen Natur der Therapieresistenz ist allerdings von einer kleinen Effektgröße einzelner genetischer Polymorphismen auszugehen. Dies wird versucht, in weltweit durchgeführten, großen genetischen Assoziationsstudien zu überwinden, in denen das menschliche Genom auf eine größere Anzahl genetischer Marker hin untersucht werden kann, wodurch neue ätiologische Faktoren oder mögliche Ansatzpunkte für antidepressives Therapieansprechen identifiziert werden könnten. Daraus resultierend sollen schließlich Strategien entwickelt werden, mit denen es in Zukunft möglich sein könnte, bei entsprechend guter Datengrundlage eine mögliche Therapieresistenz besser abschätzen zu können. Dies wiederum könnte in die klinischen Behandlungsmöglichkeiten einfließen.

In weltweiten, großen genetischen Assoziationsstudien sollen neue ätiologische Faktoren für eine mögliche Therapieresistenz identifiziert werden

Eine dieser genomweiten Assoziationsmetaanalysen hat Varianten für bestimmte Genloci identifiziert, die zumindest mit einer höheren Risikowahrscheinlichkeit für eine Depression sowie für anatomische Veränderungen verschiedener Hirnregionen in diesen Fällen assoziiert waren [15].

FKBP5-GEN KANN ANSPRECHEN PRÄDIZIEREN

Weiterhin hat eine Untersuchung des Max-Planck-Institutes, das sich bereits seit vielen Jahren mit genetischen Prädiktoren für ein therapeutisches Ansprechen befasst, gezeigt, dass insbesondere das FKBP5-Gen das Ansprechen auf ein Antidepressivum prädictieren kann [16]. FKBP5 ist ein sogenanntes Co-Chaperon in der Stresshormonrezeptorverarbeitung. Es gilt als funktioneller Antagonist und mindert die biologische Wirkung des durch Kortisol aktivierten Stresshormonrezeptors. Dadurch wird letztlich die Kontrolle des Stresshormonsystems blockiert, was zu einer überschießenden Stressantwort führt. In humangenetischen Studien konnte gezeigt werden, dass Polymorphismen des FKBP5-Gens nicht nur die Expression von FKBP5 beeinflussen, sondern auch das Risiko der Probanden, an einer Depression zu erkranken [17]. Zudem wurde gezeigt, dass Patienten, die auf eine antidepressive Behandlung ansprachen, eine ausgeprägte Reduktion der FKBP5-Genexpression aufwiesen. Im Gegensatz dazu wurden bei Non-Respondern für eine antidepressive Therapie erhöhte Expressionswerte beobachtet [16].

Und schließlich gibt es auch Untersuchungen dazu, inwieweit die Verfügbarkeit von Antidepressiva im Blut möglicherweise abhängig ist von genetischen Polymorphismen des Cytochromsystems [18]. So hat eine retrospektive Analyse von 2087 Patienten unter antidepressiver Therapie mit Escitalopram gezeigt, dass je nach Genotyp des CYP2C19-Gens unterschiedliche Konzentrationen von Escitalopram im Blut nachweisbar waren. Somit kann auch die Konzentration von Wirkstoffen im Blut wesentlich durch das genetische Profil bestimmt werden – was wiederum Möglichkeiten einer individualisierten Pharmakotherapie bietet.

DEFINITION FÜR ANTIDEPRESSIVE THERAPIERESISTENZ

Hinsichtlich der Beurteilung der Therapieresistenz im klinischen Alltag hat nach wie vor das Stufensystem nach Thase und Rush Relevanz [19]: Dieses definiert Stufe 1 als ein Versagen auf ein erstes Antidepressivum, während in Stufe 2 das Versagen auf zwei adäquate Behandlungsversuche mit Antidepressiva unterschiedlicher Klassen vorliegt. Stufe 3 wird erreicht, wenn auch nach Anwendung einer dritten Substanzklasse inklusive Trizyklika ebenfalls kein Therapieansprechen erreicht wird. Die Stufe 4 beinhaltet Stufe 3 einschließlich eines unzureichenden Ansprechens auf einen Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer), während Stufe 5 die Stufe 4 inklusive einer Elektrokonvulsionstherapieanwendung umfasst.

Das genetische Profil kann die Wirkstoffkonzentration im Blut beeinflussen – dies bietet Möglichkeiten für eine individualisierte Pharmakotherapie

Abbildung 4
Wichtige Definitionen und Begrifflichkeiten zur Therapieresistenz.
Daten nach [20]

THERAPIERESISTENZ: BEGRIFFLICHKEITEN UND DEFINITIONEN	
Relative Behandlungsresistenz	Non-Response auf ein potenziell wirksames Antidepressivum in adäquater Dosierung und nach adäquater Behandlungsdauer
Absolute Behandlungsresistenz	Non-Response auf ein potenziell wirksames Antidepressivum in maximaler Dosierung und nach ausgedehnter Behandlungsdauer (z. B. Imipramin mit 300 mg/d über 6 Wochen)
Therapieresistente Depression	Non-Response trotz Gabe von mindestens 2 verschiedenen Antidepressiva mit unterschiedlichem biochemischen Wirkprofil in ausreichender Dosierung und mit ausreichender Behandlungsdauer
Adäquate Dosierung	Eine orale Dosierung, die nahe an die vom Hersteller empfohlene Maximaldosierung herankommt; bei älteren Patienten kann die adäquate Dosierung geringer sein
Adäquate Behandlungsdauer	Behandlung von mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen, wobei der Patient mindestens 3 Wochen lang eine adäquate Dosierung hatte

Eine Therapieresistente Depression liegt vor bei Nichtansprechen trotz Gabe von mindestens zwei verschiedenen Antidepressiva mit unterschiedlichen biochemischen Wirkprofilen bei ausreichender Dosierung und Behandlungsdauer

Aktuellere Publikationen zu Definitionen und Begrifflichkeiten im Zusammenhang mit Therapieresistenz umfassen folgende Termini (■ **Abb. 4**) [20]: Die „relative Behandlungsresistenz“ beschreibt das Nichtansprechen auf ein potenziell wirksames Antidepressivum in adäquater Dosis und Behandlungsdauer, während eine „absolute Behandlungsresistenz“ bei Nichtansprechen auf eine Therapie in maximaler Dosierung und nach ausgedehnter Behandlungsdauer, wie z. B. 300 mg Imipramin über sechs Wochen, vorliegt. Die Definition der „Therapieresistenten Depression“ orientiert sich an der Definition von Thase und Rush und liegt vor bei Nichtansprechen trotz Gabe von mindestens zwei verschiedenen Antidepressiva mit unterschiedlichen biochemischen Wirkprofilen in ausreichender Dosierung und ausreichender Behandlungsdauer. Die „adäquate Dosierung“ beschreibt die orale Dosierung, die nahe an die vom Hersteller empfohlene Maximaldosierung herankommt, während eine „adäquate Behandlungsdauer“ eine Therapie über mindestens vier aufeinanderfolgende Wochen voraussetzt, davon mindestens drei Wochen in adäquater Dosis.

RISIKOFAKTOREN FÜR EINE THERAPIERESISTENTE DEPRESSION

Das Risiko für eine Therapieresistente Depression wird beeinflusst durch vielfältige Faktoren, die sich im Wesentlichen den vier Kategorien genetische Faktoren, Erkrankungsverlauf, Persönlichkeitsfaktoren und klinische Aspekte zuordnen lassen (■ **Abb. 5**) [21, 22]: Zu den wesentlichen klinischen Risikofaktoren zählen neben Suizidalität und Bipolarität insbesondere auch der Typus melancholicus, der ebenso ein erhöhtes Risiko für eine Therapieresistenz beinhaltet wie Patienten mit einer komorbiden Angsterkrankung.



Abbildung 5
Risikofaktoren für TRD.
Daten nach [21, 22]

Wesentliche Verlaufsaspekte mit einem hohen Risiko für eine Therapieresistenz sind häufige Episoden sowie ein früher Beginn der Erkrankung, ein anamnestizierbares Nichtansprechen und vor allem eine unzureichende Remission. Hinsichtlich genetischer Faktoren werden insbesondere die bereits erwähnten Polymorphismen im Bereich der Serotonintransporter, die Störung der HPA-Achse, eine allgemeine Störung der Neurotransmitterfunktion sowie auch die Aktivierung des inflammatorischen Systems diskutiert. In Bezug auf Persönlichkeitsfaktoren gehen vor allem ein hoher Neurotizismus, eine verminderte Extroversion sowie eine niedrige Belohnungsabhängigkeit mit einem erhöhten Risiko für eine Therapieresistenz einher.

In einer Übersichtsarbeit einer europäischen Expertengruppe (Group for the Study of Resistant Depression, GSRD) wurden die Faktoren „komorbide Angststörung“, „Non-Response auf das erste Antidepressivum“, „bestehendes Selbst-

mordrisiko“ sowie „melancholische Persönlichkeitszüge“ als die vier wichtigsten Risikofaktoren identifiziert, die mit einem Nichtansprechen auf eine antidepressive Behandlung assoziiert sind und die Entwicklung einer Therapieresistenz begünstigen können [23].

Diese Befunde werden durch eine aktuelle europäische Multicenterstudie gestützt, die ebenfalls „Angststörung“, „Selbstmordrisiko“, „Schwere der Symptomatik“ und die „Anzahl von vorherigen Episoden“ als Prädiktoren für das Auftreten einer Therapieresistenz identifizierten [24].

Weiterhin gehen wie bereits erwähnt auch eine frühkindliche Belastung durch Vernachlässigung oder Missbrauchserfahrungen mit einem ungünstigen Krankheitsverlauf sowie ausbleibendem Behandlungserfolg bei Depression einher [25]. So legt eine Metaanalyse von 16 epidemiologischen Studien nahe, dass Missbrauchserfahrungen in der Kindheit mit einem erhöhten Risiko für wiederkehrende und anhaltend depressive Episoden verbunden war. Eine Metaanalyse von zehn klinischen Studien ergab, dass Missbrauchserfahrungen in der Kindheit mit fehlendem Ansprechen oder Remission während der Therapie assoziiert waren.

PRÄDIKTOREN FÜR THERAPIEANSPRECHEN IM KLINISCHEN ALLTAG

Insgesamt gelten im klinischen Alltag eine kurze Episode sowie ein rasches Ansprechen innerhalb von zwei bis vier Wochen als prädiktiv für ein gutes Therapieansprechen. Auch bei weniger neurotischen sowie weniger schizoiden Persönlichkeiten ist eher ein gutes Therapieansprechen zu erwarten. Dies gilt ebenso für Patienten, bei denen eine schnelle und vollständige Remission vorheriger Episoden beobachtet wird (■ **Abb. 6**). Ein schlechtes Therapieansprechen hingegen wird prädiziert durch ein niedriges prämorbid funktionelles Niveau sowie durch belastende Lebensereignisse, die individuell sehr unterschiedlich wahrgenommen und berichtet werden können. Ebenso sind psychiatrische und somatische Komorbidität sowie wiederholte Episoden und ein verzögertes Ansprechen prädiktiv für ein schlechtes Therapieansprechen. Auch ausgeprägte „Harm avoidance“, ein Persönlichkeitsmerkmal, das durch übermäßiges Grübeln, Pessimismus, Schüchternheit sowie Ängstlichkeit und Zweifel gekennzeichnet ist, zählt ebenso zu den negativen Prädiktoren wie residuale Symptome [25].

GUTES ANSPRECHEN	SCHLECHTES ANSPRECHEN
■ kurze Episode	■ niedriges prämorbid funktionelles Niveau
■ frühes Ansprechen auf Therapie	■ „Stressful Life Events“
■ weniger schizoid	■ Psychiatrische Komorbidität
■ weniger neurotisch	■ Somatische Komorbidität
■ schnelle und vollständige Remission	■ ausgeprägtes „Harm Avoidance“
	■ wiederholte Episoden
	■ residuale Symptome
	■ verzögertes Ansprechen

RESIDUALSYMPTOME PRÄDIKTIV FÜR SCHNELLEN RÜCKFALL

Die Bedeutung residualer Symptome für den Erkrankungsverlauf und das Therapieansprechen wurde in einer Untersuchung von Judd et al. aufgezeigt, in der die Daten von 322 Patienten einer klinischen Studie nach 31 Jahren erneut ausgewertet wurden [26, 27]. Patienten, die nach ein bis drei Episoden eine Vollremission erzielt hatten und asymptomatisch waren, erreichten über einen Zeitraum von mehreren Jahren einen deutlich besseren Verlauf mit einem deutlich geringeren Rezidivrisiko als Patienten, bei denen nach Behandlungsende noch residuale Symptome vorlagen. Insgesamt waren Residualsymptome assoziiert mit signifikant längeren und schwerwiegenderen sowie häufigeren Symptomen, einer gesteigerten langfristigen

Eine kurze Episode sowie ein rasches Ansprechen innerhalb von zwei bis vier Wochen gelten als prädiktiv für ein gutes Therapieansprechen

Abbildung 6
Prädiktion von gutem oder schlechtem Ansprechen auf eine Psychopharmakotherapie

Residualsymptome sind prädiktiv für schnellen Rückfall und können Perioden der Remission überdauern

Je schneller und konsequenter eine depressive Episode behandelt wird, desto besser trägt dies zur Vermeidung einer Therapie-resistenz bei

Abbildung 7
Nachteilige Konsequenzen einer TRD

Abbildung 8
Evolution der Antidepressiva

Abkürzungen:
TZA = Trizyklische Antidepressiva
SSRI = selektive Serotonin Wiederaufnahme-
hemmer
MAOI = Monoaminoxidase-Hemmer
SSNRI = selektive Serotonin-Noradrenalin-
Wiederaufnahmehemmer

psychosozialen Dysfunktionalität und einer größeren Belastung durch die depressive Erkrankung im Verlauf von zehn bis 20 Jahren Nachbeobachtungszeit.

Dabei können Residualsymptome durchaus Perioden der Remission überdauern, sodass in einem langfristigen Beobachtungszeitraum weiterhin kognitive Probleme, Schlafstörungen, das Gefühl von Schuld und Wertlosigkeit oder auch passive Todeswünsche persistieren können [28].

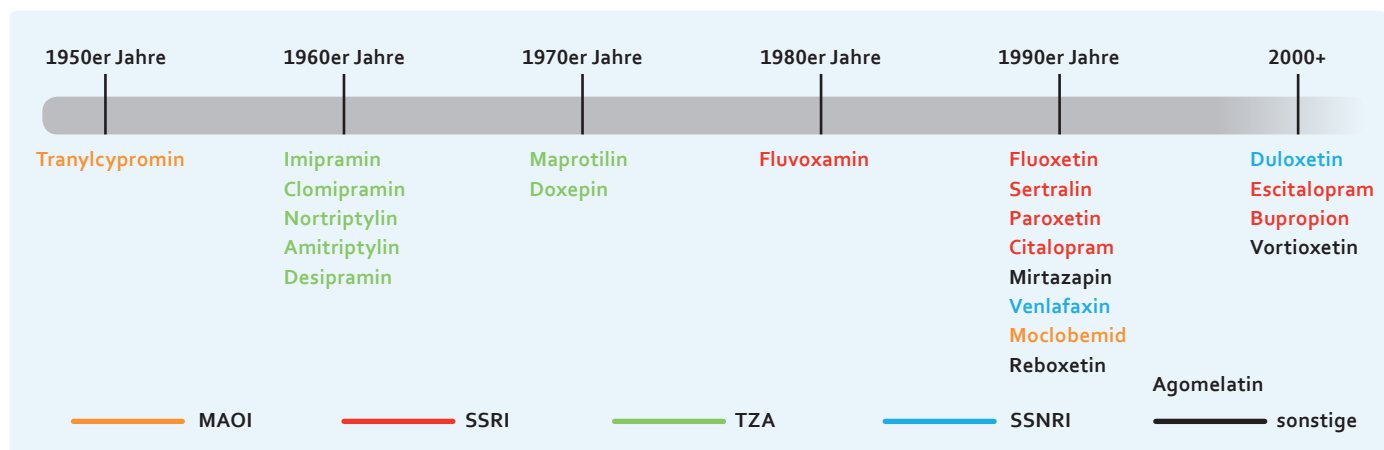
WELCHE FOLGEN HAT EINE TRD?

Eine TRD geht langfristig mit nachteiligen Konsequenzen einher. Dazu zählen neben hirnstrukturellen Veränderungen auch dysfunktionale Veränderungen zerebraler Schaltkreise (Circuits) sowie ein Anstieg von Entzündungsparametern im Gehirn („Brain inflammation“). Zudem lassen sich Symptome schlechter kontrollieren, und es können stärkere funktionale Defizite auftreten (■ **Abb. 7**). Auch eine erhöhte Anzahl sowie eine längere Dauer weiterer depressiver Episoden wird beobachtet. Insgesamt verringert sich dadurch die Wahrscheinlichkeit für eine vollständige Remission und eine langfristig erzielbare Funktionalität. In Kenntnis dieser Tatsachen bedeutet dies im Umkehrschluss: Je schneller und konsequenter eine depressive Episode behandelt wird, desto besser trägt dies zur Vermeidung einer Therapieresistenz bei.

- Progression hirnstruktureller Veränderungen
- Dysfunktionalität zerebraler Schaltkreise (Circuits)
- Anstieg von Entzündungsparametern („Brain Inflammation“)
- Schlechtere Symptomkontrolle
- Stärkere Funktionsdefizite
- Erhöhte Anzahl weiterer depressiver Episoden
- Längere Dauer weiterer depressiver Episoden
- Geringere Wahrscheinlichkeit vollständiger Remission und Funktionalität

EVOLUTION DER ANTIDEPRESSIVA – WESENTLICHE SUBSTANZ-KLASSEN

Die pharmakologische Behandlung der Depression nahm ihren Anfang in den 1950er-Jahren mit den MAO-Hemmern wie Tranylcypromin, gefolgt von der Einführung der trizyklischen Antidepressiva (TZA), die bis in die späten 70er-Jahre alternativlos waren (■ **Abb. 8**). Erst zu Beginn der 80er-Jahre stand mit Fluvoxamin der erste selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) zur Verfügung. In den 90er-Jahren folgten relativ schnell hintereinander mit u. a. Citalopram und Fluoxetin verschiedene weitere SSRI. Auch erste duale Substanzen wie z. B. der selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) Venlafaxin und



reversible MAO-Hemmer wie Moclobemid wurden bereits auf den Markt gebracht. Zu Beginn dieses Jahrtausends wurden neben weiteren SSRI und SSNRI mit Agomelatin ein melatonerges Antidepressivum und mit Vortioxetin ein multimodaler Serotoninmodulator eingeführt.

Die heute zur Verfügung stehenden, wesentlichen Substanzklassen umfassen [29]: trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin- oder Noradrenalin-Wiederaufnahmemhemmer, duale Substanzen, sogenannte atypische Antidepressiva, zu denen zum Beispiel Bupropion als 5HT1A-Rezeptorstimulanz gezählt wird, sowie die MAO-Hemmer, bei denen irreversible MAO-A/B- und reversible MAO-A-Hemmer unterschieden werden.

ZIELDOSIS ERREICHEN – ÜBER NEBENWIRKUNGEN INFORMIEREN

Wesentlich für den Therapieerfolg ist bei allen Substanzklassen, dass die entsprechende empfohlene Zieldosis auch tatsächlich erreicht wird – und dies über einen ausreichend langen Zeitraum. Eine Therapieresistenz ist erst dann zu erwägen, wenn auch tatsächlich die jeweiligen empfohlenen Zieldosierungen über zwei bis drei Wochen erreicht wurden und dennoch kein Ansprechen festzustellen ist.

Dabei gilt es gleich zu Therapiebeginn, die Patienten auch ausreichend über mögliche Nebenwirkungen zu informieren – auch um einer Non-Adhärenz vorzubeugen. Im Zusammenhang mit Psychopharmaka möglicherweise vorkommende unerwünschte Nebenwirkungen sind in erheblichem Maße rezeptorassoziiert. So kann im Zusammenhang mit dem Histaminrezeptor Sedation, Müdigkeit und eine Gewichtszunahme auftreten. Weiterhin sind auch im Bereich der Antidepressiva geringfügige Affinitäten zum D2-Rezeptor zu beobachten, wodurch blockadetypische extrapyramidalmotorische Probleme sowie auch eine Prolaktinerhöhung und damit sexuelle Funktionsstörungen auftreten können. Bedeutsam ist auch eine Affinität zu verschiedenen Serotoninrezeptoren, die mit Sedation, Schlafstörungen, Appetit- und Gewichtszunahme einhergehen können. Affinitäten zu Alpha-1- und Alpha-2-Rezeptoren sind vor allem mit kardiovaskulären Problemen assoziiert, während eine Affinität zum Muskarinrezeptor mit den klassischen anticholinergen Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Sehstörungen, Sinustachykardie, Obstipation, Harnretention und Gedächtnisstörungen einhergeht.

PSEUDOTHERAPIERESISTENZ AUSSCHLIESSEN!

Im Falle eines unzureichenden Therapieansprechens sollte als erster Schritt die sogenannte „Pseudotherapieresistenz“ ausgeschlossen werden, die vielfältige Ursachen haben kann [30]. Hierzu zählt vor allem die bereits erwähnte Non-Adhärenz, die mit entsprechend guter Patienteninformation und Psychoedukation meist gut zu bewältigen ist. Patienten müssen über die Wirksamkeit, aber auch über die Verträglichkeitsprobleme der Substanzen gut informiert sein. Auch eine unzureichende Behandlung, vor allem zu kurze und zu niedrige Dosierungen, können eine Pseudotherapieresistenz begründen (■ **Abb. 9**). Ebenso kann eine bisher

- Non-Adhärenz → Psychoedukation
- Unzureichende Behandlung: zu kurz, zu niedrig dosiert
- Bisher unerkannte psychiatrische Komorbidität oder Differenzialdiagnose, z. B. Suchterkrankung
- Bisher unerkannte somatische Komorbidität, z. B. endokrin
- Bisher unerkannte psychosoziale Faktoren
- Sekundärer Krankheitsgewinn
- Pharmakogene Ursache
- Metabolismus (z. B. Fast Metabolizer; mangelhafte Bioverfügbarkeit → Empfehlung TDM!)

Wesentlich für Therapieerfolg mit allen Substanzklassen: Empfohlene Zieldosis über ausreichend langen Zeitraum tatsächlich erreichen

Bei unzureichendem Ansprechen: zuerst „Pseudotherapieresistenz“ ausschließen

Abbildung 9
Mögliche Ursachen einer Pseudotherapieresistenz

unerkannte psychiatrische Komorbidität, vor allem eine Suchterkrankung oder auch Angsterkrankungen, maßgebliche Ursache für eine unzureichende Therapie und in der Folge Pseudotherapieresistenz sein. Auch somatische Komorbidität oder psychosoziale Faktoren, die bislang unbekannt waren, sowie in Einzelfällen ein sekundärer Krankheitsgewinn können bedeutsam sein. Weiterhin gilt es, eine pharmakogene Ursache auszuschließen und sogenannte „Fast Metabolizer“ zu erkennen, weshalb ein Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) nachdrücklich empfohlen wird.

DRUG MONITORING BEI TRD EMPFOHLEN

Bei Menschen, die Psychopharmaka sehr schnell verstoffwechseln, besteht das Problem einer mangelnden Bioverfügbarkeit der Substanz. Insbesondere bei TRD-Patienten wird daher ein Therapeutisches Drug Monitoring dringend empfohlen, um nach Quantifizierung von Medikamentenkonzentrationen im Blutserum oder -plasma Dosisoptimierungen vorzunehmen und eine individualisierte Psychopharmakotherapie zu ermöglichen. Grund für die unterschiedliche Bioverfügbarkeit von Psychopharmaka sind die bereits erwähnten, genetischen Unterschiede im Zusammenhang mit der Erkrankung. Insbesondere im CYP-System, über das die meisten Psychopharmaka verstoffwechselt werden, besteht eine ausgeprägte genetische Variabilität [31]. Menschen, die entsprechend fehlende Allele im Bereich des CYP-Systems aufweisen, gelten als „Slow Metabolizer“, haben ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Hingegen gelten Menschen mit mehreren Allelen als „Fast Metabolizer“. Bei ihnen kann trotz adäquater Dosierung eine herabgesetzte Wirksamkeit der Substanz auftreten. Somit prädiziert der genetische Status den Plasmaspiegel und häufig – jedoch nicht immer – auch die Wirksamkeit eines Antidepressivums.

Welchen Einfluss die genetische Varianz im CYP-System auf die Aktivität der jeweiligen Enzyme und damit auch auf pharmakologische Effekte hat, hängt von der Allelvarianz ab. Je nach Gen und Allel können Varianten u. a. mit einer völligen Inaktivität enzymatischer Aktivität, mit reduzierter Substratspezifität oder auch mit Enzyminstabilität einhergehen.

Daher ist es bei unzureichendem Ansprechen und nach Ausschluss einer Pseudotherapieresistenz begründet, vom Therapeutischen Drug Monitoring Gebrauch zu machen. Eine umfassende Übersicht über die empfohlenen Serumspiegel liefern die Konsensus-Leitlinien für Therapeutisches Drug Monitoring in der Psychiatrie der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie, die regelmäßig überarbeitet werden und unter www.agnp.de frei zugänglich sind [32].

Allerdings ist dabei zu beachten, dass zusätzlich zu den jeweils empfohlenen Referenzbereichen für Serumspiegel auch Empfehlungsgrade für die Durchführung eines Drug Monitorings angegeben sind. So besteht etwa für Agomelatin keine besondere Empfehlung für ein Drug Monitoring (Empfehlungslevel 4), da die Substanz sehr schnell eliminiert wird und auch der überwiegend gemessene Talspiegel deshalb wenig aussagekräftig ist. Hingegen liegt z. B. für Citalopram eine sehr klare Empfehlung (Empfehlungslevel 1) für ein Therapeutisches Drug Monitoring vor.

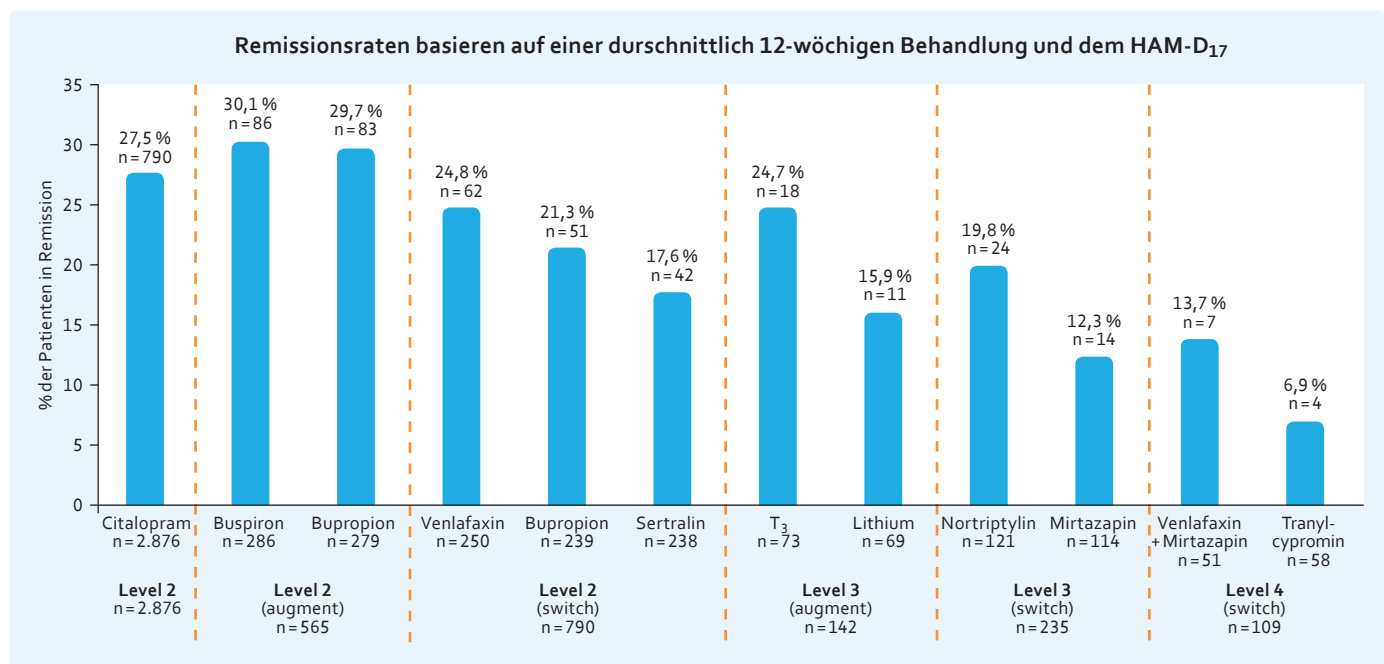
REMISSIONSQUOTEN VERSCHIEDENER BEHANDLUNGSSCHRITTE

Welche Therapieerfolge mit verschiedenen sequenziell angewandten Behandlungsformen bei ambulanten Patienten mit unipolarer Depression erzielt werden können, wurde u. a. in der STAR*D-Studie („Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression“), einer großen Langzeitstudie mit über 4000 eingeschlossenen Patienten in den USA, genauer untersucht [33]. Aufgrund ihres Umfanges und Designs gilt sie nach wie vor erwähnenswert im Hinblick auf Remissionsraten nach verschiedenen Behandlungsstufen antidepressiver Therapie. In der ersten Behand-

Drug Monitoring empfohlen bei unzureichendem Ansprechen und nach Ausschluß einer Pseudoresistenz

lungsstufe (Level 1) der STAR*D-Studie erfolgte eine Behandlung mit Citalopram. Bei ausbleibender Remission wurden die Patienten in der zweiten Stufe entweder umgestellt auf Bupropion, Venlafaxin, Sertralin sowie kognitive Verhaltenstherapie oder die Citalopram-Behandlung wurde mit Bupropion, Buspiron sowie kognitiver Verhaltenstherapie augmentiert (Level 2). In einem Zwischenschritt wurde bei ausbleibender Remission nochmals umgestellt auf Bupropion oder Venlafaxin. Level 3 beinhaltete die Umstellung auf Mirtazapin oder Nortriptylin oder die Augmentierung mit Lithium oder T₃-Hormon. In Level 4 wurden die noch verbliebenen Patienten ohne Remission umgestellt auf Tranylcypromin oder auf die Kombination aus Mirtazapin und Venlafaxin.

Insgesamt wurden für die verschiedenen Behandlungsstufen nach jeweils zwölfwöchiger Therapie unterschiedliche Remissionsraten festgestellt (■ **Abb. 10**): Unter der Citalopram-Behandlung erreichten 27,5 % der Patienten eine Remission. Vergleichbare Remissionsraten wurden auch in Level 2 unter Augmentierung mit Buspiron oder Bupropion erzielt. Nach Umstellung auf Venlafaxin, Bupropion oder Sertralin wurden Remissionsquoten zwischen knapp 25 % und knapp 18 % beobachtet. Im Level 3 zeigte sich unter Augmentation mit T₃ erstaunlicherweise eine Remissionsrate von 24,7 %, während die der Lithium-Augmentation bei knapp 16 % lag. Die Umstellung auf Nortriptylin führte zu einer Remissionsrate von knapp 20 %, während bei Umstellung auf Mirtazapin eine Remissionsrate von 12 % beobachtet wurde. In der letzten Behandlungsstufe ergab sich unter Venlafaxin in Kombination mit Mirtazapin eine Remissionsrate von 13,7 % im Vergleich zu



Tranylcypromin mit knapp 7 %. Ähnlich niedrig war auch die Responderrate von 12,1 % für Tranylcypromin. Allerdings ist diesbezüglich festzuhalten, dass sich in der STAR*D-Studie im Vergleich zu allen acht vorhandenen randomisierten und kontrollierten Studien zur Tranylcypromin-Therapie bei TRD die mit Abstand geringste Responderrate ergab, und zwar 12,1 % vs. 58,1 % (29,4 bis 75,0) auf Basis der Response. Als mögliche Gründe wurden ein starker Noceboeffekt besonders für Tranylcypromin in dieser nicht verblindeten STAR*D-Studie sowie eventuell auch eine zu geringe Dosis (im Mittel nur bis 36,9 mg/Tag) diskutiert. Trotz gleicher Häufigkeit von Nebenwirkungen war die Absetzrate in der Tranylcypromin-Gruppe signifikant höher als in der Vergleichsgruppe. Nach eigener Auskunft waren Ärzte und Patienten wenig vertraut mit dem MAO-Hemmer, und nur in der Tranylcypromin-Gruppe musste die tyraminarme Ernährung befolgt werden [33, 34]. Wesentlich für ein gutes Ergebnis mit TCP ist allerdings dagegen eine gute Vertrautheit des

Abbildung 10

Remissionsraten verschiedener Behandlungsstufen der STAR*D-Studie

Verordners mit dem Präparat, die Akzeptanz einer tyraminarmen Ernährung durch den Patienten und eine ausreichende Dosis von bis zu 60 mg/Tag, eventuell auch in Form einer insgesamt hochintensiven Therapie [36]. Übereinstimmend war auch die Responderrate der breit akzeptierten Lithium-Augmentation in der STAR*D-Studie mit 16,2 % unerwartet niedrig [37].

STRATEGIEN BEI THERAPIERESISTENTER DEPRESSION

Für das Vorgehen bei Therapieresistenter Depression stehen verschiedene Strategien zur Auswahl. Nach wie vor ist die Umstellung eines Antidepressivums auf ein anderes die häufigste angewandte Strategie bei ausbleibendem Therapieansprechen. Allerdings wird dies nicht als evidenzbasierte Vorgehensweise angesehen. So liegen zu dieser Thematik nur wenige kontrollierte Studien vor.

Deren Metaanalyse ergab, dass der Wechsel zu einem neuen Antidepressivum im Vergleich zu einer Weiterbehandlung mit keinem statistisch signifikanten Vorteil einhergeht und somit keinen wesentlichen Effekt hat [38]. Laut aktuellen internationalen Therapierichtlinien sollte ein Therapiewechsel nur bei absolutem Nichtansprechen oder bei Auftreten von nicht tolerablen Nebenwirkungen angewendet werden [39]. Dabei erscheint aus pharmakologischer Sicht am ehesten ein Klassenwechsel empfehlenswert, z. B. von SSRI auf SSNRI.

HOCHDOSISBEHANDLUNG

Auch zu den Effekten einer Dosisescalation bei TRD liegen bislang nur wenige kontrollierte Studien vor. Sie wird daher ebenfalls in den internationalen Leitlinien nicht als evidenzbasierte Option empfohlen. Die Effektivität einer Dosisescalation scheint von der jeweiligen Substanzklasse abzuhängen [40, 41]. So liegen für die Substanzklasse der SSRI keine Hinweise für positive Effekte einer Hochdosistherapie vor. Allerdings ist die Dosisescalation durchaus sinnvoll für Venlafaxin, für Tranylcypromin und für die trizyklischen Antidepressiva [42].

KOMBINATIONSTHERAPIE

Hinsichtlich einer Kombinationsbehandlung liegen mittlerweile einige kontrollierte Untersuchungen vor, die auf einen positiven Effekt hinweisen, wenn antidepressive Substanzen mit verschiedenen Wirkungsprofilen kombiniert werden [43]. In einer Metaanalyse mit 38 Studien und 4511 Patienten wurde dies für die Kombination aus SSRI oder SSNRI mit Substanzen, die einen präsynaptischen Alpha-2-Bezug haben, wie etwa Mirtazapin oder Mianserin, bestätigt [44].

Für andere Kombinationstherapien ist die Datenlage bislang nicht homogen. So wurde in einer Untersuchung mit kleiner Fallzahl gezeigt, dass die Kombinationstherapien Fluoxetin und Mirtazapin, Venlafaxin und Mirtazapin sowie Bupropion und Mirtazapin gleichermaßen Vorteile im Vergleich zu einer Fluoxetin-Monotherapie bieten [45]. Eine ähnlich durchgeführte Untersuchung konnte diese Unterschiede in einer zwölfwöchigen Akutphasestudie mit anschließender Folgestudie über sieben Monate allerdings nicht zeigen [46].

AUGMENTATION MIT LITHIUM

Augmentation bedeutet – im Gegensatz zur Kombinationstherapie – die Gabe einer zweiten Substanz ohne eine eigenständige antidepressive Wirkung. Diesbezüglich liegt die beste Evidenz vor für eine Augmentation mit Lithium, mit sogenannten atypischen Antipsychotika und mit Schilddrüsenhormon vor. Darüber hinaus liegen für weitere Substanzen einzelne Studien vor.

Eine Metaanalyse von zehn placebokontrollierten Studien für die Patientengruppe, bei denen eine Augmentation mit Lithium erfolgte, hat eine sehr deutliche

Therapiewechsel sollte nur bei absolutem Nichtansprechen und intolerablen Nebenwirkungen erfolgen

Dosisescalation sinnvoll für bestimmte Substanzen wie Venlafaxin, Tranylcypromin und trizyklische Antidepressiva

Verbesserung der Therapieresistenz mit einer Odds Ratio von über 3 und einer Number needed to treat (NNT) von 5 gezeigt [47]. Somit war in der Gruppe, die zusätzlich zum Antidepressivum noch mit Lithium behandelt wurde, die relative Chance für ein Therapieansprechen mehr als dreifach so hoch wie in der Gruppe ohne Lithium-Augmentation. Gleichzeitig war die NNT mit 5 gering, was bedeutet, dass nur wenige Patienten entsprechend behandelt werden müssen, um das gewünschte Therapieziel zu erreichen.

Auch eine neuere systematische Untersuchung zu diesem Vorgehen, in die neben Trizyklika auch moderne Antidepressiva mit einfließen, hat ein vergleichbares Ergebnis erbracht [48]. Somit muss insgesamt die klare Empfehlung ausgesprochen werden, Lithium im Behandlungsalgorithmus bei therapieresistenter Depression zu berücksichtigen.

AUGMENTATION MIT ATYPISCHEN ANTIPSYCHOTIKA

Hinsichtlich einer Augmentation mit atypischen Antipsychotika kam eine Metaanalyse zu dem Ergebnis, dass der zusätzliche Einsatz dieser modernen Antipsychotika der zweiten Generation vorteilhaft ist (Odds Ratio: 1,69; NNT = 9) [49]. In der Tat ist seit einigen Jahren Quetiapin in dieser Indikation der Augmentation zugelassen. Eine weitere Metaanalyse, in der wenige weitere Studien mit einfließen, stützt diese Ergebnisse [50].

Allerdings werden die bislang beschriebenen Strategien zur Optimierung der Pharmakotherapie bei Therapieresistenz von verschiedenen internationalen Fachgesellschaften unterschiedlich beurteilt (■ **Abb. 11**) [39, 51–56]. Insbesondere in Bezug auf den Therapiewechsel reichen die Beurteilungen von „keine Empfehlung“ bis zu „moderate Evidenz“, während die Beurteilung zur Kombinationstherapie einheitlicher ausfällt.

Klare Empfehlung: Augmentation mit Lithium sollte bei therapieresistenter Depression erwogen werden

Abbildung 11
Pharmakologische Strategien bei Nichtansprechen unter antidepressiver Monotherapie. Beurteilungen internationaler Fachgesellschaften im Vergleich. Daten nach [39, 51–56]

STRATEGIE	APA	NICE	BAP	WFSBP	CANMAT
aktuelle Therapie optimieren	●	●	●	●	Empfehlungslevel nicht spezifiziert
auf eine andere Therapie umstellen	●	●	●	●	● ●
Kombination antidepressiver Pharmakotherapie	●	●	●	●	● ●
ergänzende Behandlung mit einem zweiten Agens oder Psychotherapie	● Antipsychotika ● Lithium ● Psychotherapie ● Benzodiazepine	● Antipsychotika ● Lithium ● Benzodiazepine	● Antipsychotika ● Lithium ● Psychotherapie	● Antipsychotika ● Lithium ● Psychotherapie ● Benzodiazepine	● Antipsychotika ● Lithium ● Psychotherapie ● Benzodiazepine

● hohe klinische Sicherheit ● moderate klinische Sicherheit ● geringe klinische Sicherheit ● keine Empfehlung

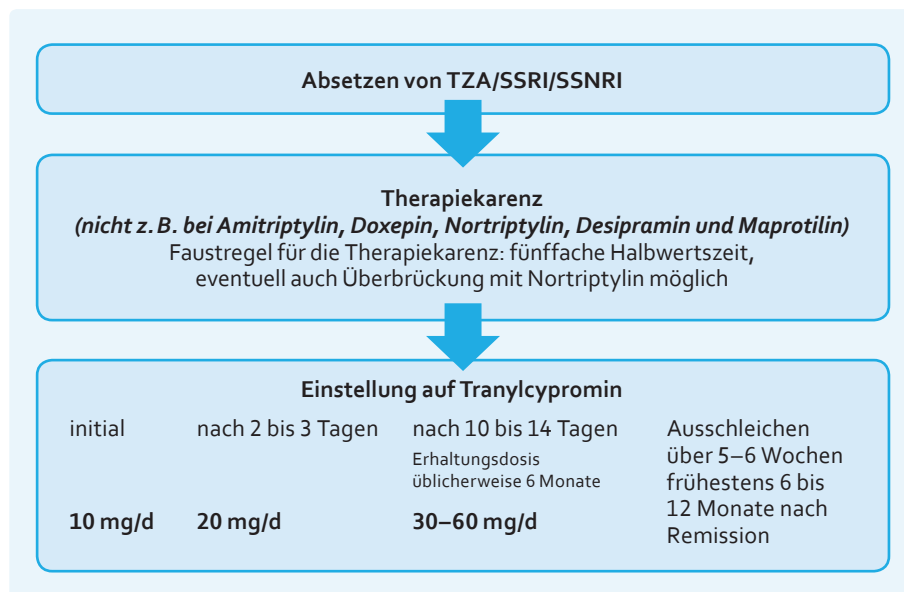
AUGMENTATION MIT SCHILDDRÜSENHORMON

Bezüglich einer Augmentation mit dem Schilddrüsenhormon T3 ergab eine Metaanalyse aus acht Studien eine mehr als 23%ige Verbesserung des Therapieansprechens bei Patienten, die zuvor auf eine Antidepressivamonotherapie nicht reagiert hatten [57]. Die Potenzierung der Effekte von Trizyklika wird vor allem in einer Verstärkung noradrenerger Neurotransmission gesehen, aber auch in der Korrektur hypothyreoter Stoffwechsellagen sowie in einer Herunterregulation der intrazellulären Schilddrüsenhormonaktivität. Die T3-Augmentation wird grundsätzlich als gut verträglich angesehen. Bei Frauen wird eine bessere Wirkung, beim Typus melancholicus eher ein weniger guter Effekt vermutet. Empfohlen wird eine Dosis von 25 bis 50 µg und maximal 100 µg täglich über längstens vier Wochen.

TRANLYCYPROMIN WERTVOLLE ALTERNATIVE

Tranlycypromin als irreversibler MAO-A/B-Hemmer spielt in der Verordnung zwar vordergründig keine Rolle, allerdings sollte man die Substanz als wertvolles Reserveantidepressivum im Blick haben [58]. Zwei wesentliche mechanistische Unterschiede zu allen anderen Antidepressiva bieten neue Chancen: Die Verfügbarkeit der aminergen Neurotransmitter wird aufgrund des gehemmten Abbaus grundsätzlich erhöht und nicht nur zwischen den verschiedenen zellulären und interzellulären Kompartimenten verschoben. Darin eingeschlossen ist wegen MAO-B-Hemmung auch Dopamin mit direktem Einfluss auf Psychomotorik und Belohnungssystem. So zeigt eine Beobachtungsstudie mit 32 Patienten, die nach durchschnittlich 3,3 erfolglosen Therapieversuchen als multiresistent einzustufen waren, dass 59 % der Patienten unter einer Tranlycypromin-Therapie in einer Dosis von 50 bis 60 mg/Tag nahezu Vollremission erreichten [59]. Gleichzeitig war der Anteil der Patienten mit gemäß Studiendefinition schwereren Nebenwirkungen im Vergleich zur Vortherapie von 42 % auf 19 % gesunken, nachdem andere Antidepressiva abgesetzt werden konnten.

Dabei ist bei der Umstellung von Tranlycypromin eine gewisse Zeit einzuplanen, da eine Kombination mit potenziell serotonergen Wirkstoffen (TZA, SSRI, SSNRI) kontraindiziert ist (■ Abb. 12). Diese müssen daher abgesetzt und eine Therapiekarenz eingehalten werden. Die Behandlung mit Tranlycypromin sollte initial mit 10 mg täglich begonnen und anschließend bis zu einer Zieldosis von 60 mg täglich nach zwei Wochen aufdosiert werden. Dabei ist bei Tranlycypromin wie bereits erwähnt auf eine ausreichend hohe Dosierung und eine Einhaltung der tyraminarmen Ernährung zu achten. Ein Ausschleichen sollte frühestens zwölf Monate nach Remission über mehrere Wochen stattfinden.



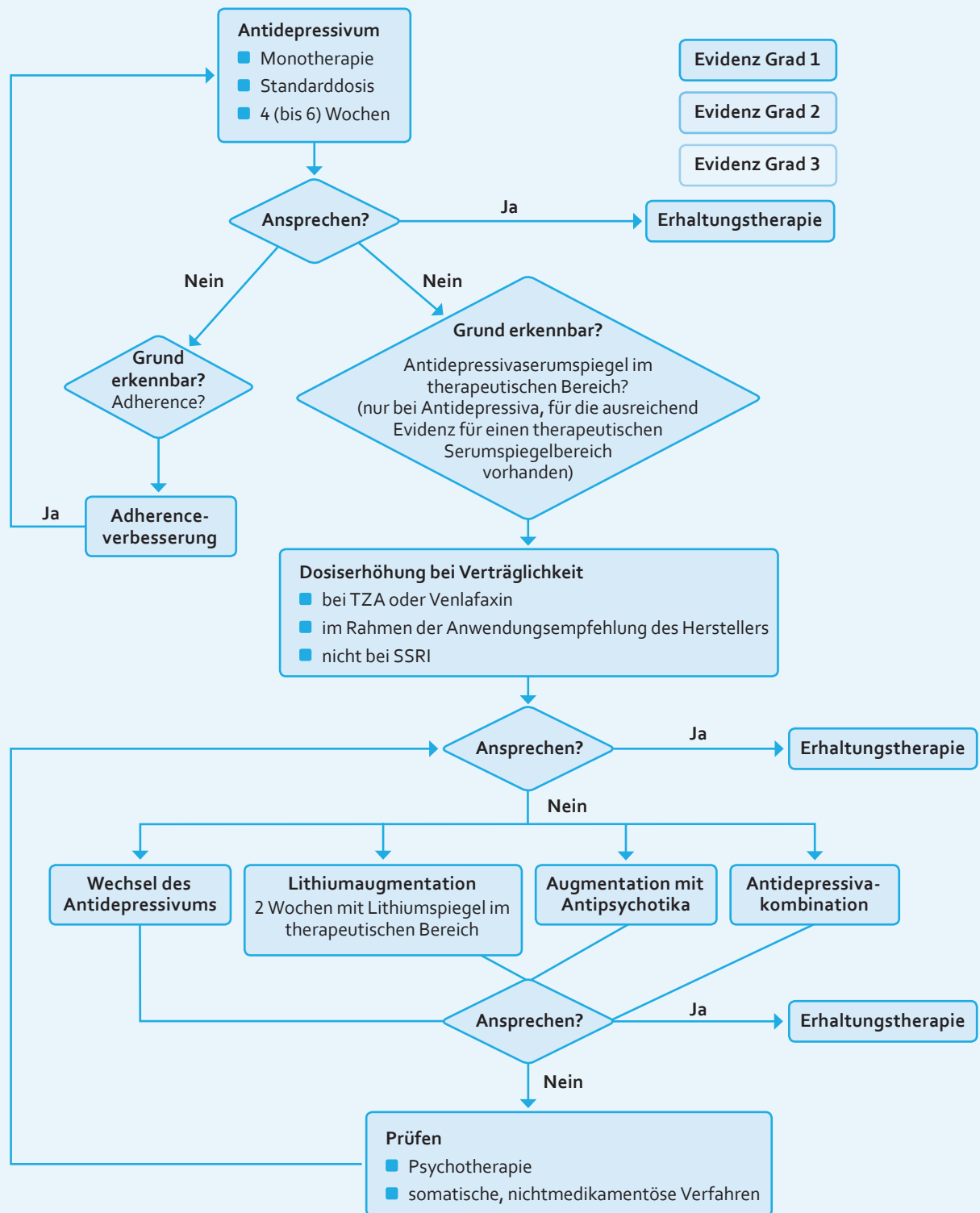
THERAPIEALGORITHMUS BEI TRD

In der aktuellen – derzeit in Überarbeitung befindlichen – Nationalen S3-VerorgungsLeitlinie Unipolare Depression wird empfohlen, ein Antidepressivum in Monotherapie in der Standarddosis über vier bis sechs Wochen zu verordnen (■ Abb. 13) [39]. Bei Therapieansprechen ist in die Erhaltungstherapie überzugehen. Bei fehlendem Ansprechen gilt es zunächst, eine mögliche Pseudotherapieresistenz zu identifizieren und adressieren. Kann eine Pseudoresistenz ausgeschlossen werden, sollte ein Therapeutisches Drug Monitoring und gegebenenfalls eine Dosisanpassung erfolgen.

Spricht der Patient darauf an, erfolgt die Erhaltungstherapie. Bei Nichtansprechen kommen die zuvor beschriebenen Behandlungsstrategien zum Tragen: ein –

Tranlycypromin ist wertvolles Reserveantidepressivum, dabei ist auf ausreichend hohe Dosis und tyraminarme Ernährung zu achten

Abbildung 12
Empfohlene Vorgehensweise bei Umstellung auf Tranlycypromin



wenig empfehlenswerter – Wechsel des Antidepressivums, die Kombinationstherapie sowie die Augmentation mit Lithium oder mit einem Antipsychotikum der zweiten Generation. Ist erneut kein Ansprechen festzustellen, sollten andere Verfahren nicht pharmakologischer Art geprüft werden.

NICHT PHARMAKOLOGISCHE BIOLOGISCHE THERAPIEVERFAHREN

Hinsichtlich der nicht pharmakologischen biologischen Therapieverfahren liegt vor allem für die Elektrokonvulsionstherapie eine sehr gute Evidenz für Wirksamkeit und Verträglichkeit vor. Magnetkonvulsionstherapie, transkranielle Magnetstimu-

Abbildung 13

Empfohlener Therapiealgorithmus bei TRD gemäß nationaler S3-Versorgungsleitlinie [39]

Substanzen, die am Glutamat-system angreifen, bieten anderen Weg der Einfluss-nahme auf postsynaptische Transduktionsvorgänge

lation und transkranielle Gleichstromstimulation werden an verschiedenen Zentren durchgeführt. Vagusnervstimulation und Tiefe Hirnstimulation sind nach wie vor höchst experimentelle Verfahren, die nur in Einzelfällen angewendet werden.

Weiterhin wird Psychotherapie bei schwerer Depression gemäß der S3-VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression in einer Kombinationsbehandlung mit Antidepressiva empfohlen [35]. Dabei gelten die kognitive Verhaltenstherapie, die interpersonelle Therapie, die Gesprächspsychotherapie, die psychodynamisch/tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie und das „Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy“ (CBASP) als die psychotherapeutischen Verfahren, die über eine gute Evidenz zur Wirksamkeit verfügen.

NEU IM FOKUS: DAS GLUTAMATSYSTEM

In den letzten Jahren stand auch das Glutamatssystem, das wichtigste Neurotransmittersystem im Gehirn, verstärkt im Fokus der Forschung nach neuen Wirkmechanismen und Substanzklassen zur antidepressiven Therapie [60]. Substanzen, die am Glutamatssystem angreifen, bieten einen anderen Weg der Einflussnahme auf die postsynaptischen Transduktionsvorgänge. Hierzu zählt insbesondere Ketamin, eine Substanz, die am NMDA-Rezeptor ansetzt und auch auf die GABAergen Interneurone Einfluss nimmt.

Der vermutete Wirkmechanismus von Ketamin beinhaltet vor allem die Blockade tonischer GABA-Inhibition und damit eine Verstärkung von Glutamat im synaptischen Spalt [61]. Dies führt vermutlich konsekutiv zu einer Freisetzung von BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) und verstärkt damit die Synaptogenese. Klinische Studien haben gezeigt, dass mit Ketamin bei Patienten mit schweren Depressionen eine rasche und deutliche antidepressive Wirkung hervorgerufen werden kann; allerdings sind auch potenziell schädliche Nebenwirkungen von Ketamin zu beobachten [60, 62].

In einer Metaanalyse wurde die Wirksamkeit einer Zugabe von Esketamin-Nasenspray zu Antidepressiva verglichen mit einer Zugabe von Antipsychotika der zweiten Generation und ergab eine hohe Effektgröße für intranasales Esketamin [63].

FAZIT

- Als Ursachen und Risikofaktoren für eine Therapieresistenz in der Behandlung depressiver Erkrankungen gelten neurobiologisch-genetische psychosoziale krankheitsbezogene Faktoren.
- Prädiktion des Ansprechens sollte Auswirkungen auf die Behandlungsstrategie haben.
- Pseudotherapieresistenz sollte identifiziert und ausgeschlossen werden.
- Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) verdient besondere Beachtung.
- Stufenplanalgorithmen sind etabliert und leitliniengerecht.
- Glutamatssystem ist als vielversprechende Option neu im Fokus.

REFERENZEN

1. Zimmermann M et al. Why do some depressed outpatients who are in remission according to the Hamilton Depression Rating Scale not consider themselves to be in remission? J Clin Psychiatry 2012;73:790–795
2. Hawley CJ et al. Defining remission by cut off score on the MADRS: selecting the optimal value. J Affect Disord 2002;72:177–184
3. Nierenberg AA, De Cecco LM. Definitions of antidepressant treatment response, remission, nonresponse, partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment-resistant depression J Clin Psychiatry 2001;62 (Suppl) 16:5–9
4. Saltiel PF, Silvershein D. Major depressive disorder: mechanism-based prescribing for personalized medicine. Neuropsychiatry Dis Trend 2015;11:875–888
5. McAllister-Williams RH et al. The identification, assessment and management of difficult-to-treat depression: An international consensus statement. J Affect Disord 2020;267:264–282

6. Kennedy N et al. Longitudinal syndromal and sub-syndromal symptoms after severe depression: 10-year follow-up study. *Br J Psychiatry* 2004;184:330–336
7. Lesch KP et al. Association of anxiety related traits with polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996;274:1527–1531
8. Caspi A et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT-gene. *Science* 2003;301:386–389
9. Caspi A et al. Genetic Sensitivity to the Environment: The Case of the Serotonin Transporter Gene and Its Implications for Studying Complex Diseases and Traits. *Am J Psychiatry* 2010;167:509–527
10. McGarh CI et al. Pretreatment Brain States Identify Likely Nonresponse to Standard Treatments for Depression. *Biol Psychiatry* 2014;76:527–535
11. Dunlop BW et al. Functional Connectivity of the Subcallosal Cingulate Cortex And Differential Outcomes to Treatment With Cognitive-Behavioral Therapy or Antidepressant Medication for Major Depressive Disorder. *Am J Psychiatry* 2017;174:533–545
12. Brook SJ, Stein DJ. A systematic review of the neural bases of psychotherapy for anxiety and related disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2015;17:261–279
13. El-Hage W et al. Mechanisms of antidepressant resistance. *Front Pharmacol* 2013;4:146
14. Fabbri C et al. The Genetics of Treatment-Resistant Depression: A Critical Review and Future Perspectives. *Int J Neuropsychopharmacol* 2019;22:93–104
15. Wray NR et al. Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nat Genet* 2018;50:668–681
16. Ising M et al. FKBP5 gene expression predicts antidepressant treatment outcome in Depression. *Int J Mol Sci* 2019;20:485
17. Binder EB et al. Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nature Genetics* 2004;36:1319–1325
18. Jukic MM et al. Impact of CYP2C19 Genotype on Escitalopram Exposure and Therapeutic Failure: A retrospective Study Based on 2087 Patients. *Am J Psychiatry* 2018;175:463–470
19. Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry* 1997;58 Suppl 13:23–29
20. Schüle C. Chronische Depression – Epidemiologische Daten und therapeutische Möglichkeiten. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2014;82:155–171
21. Bennabi D et al. Risk factors for treatment resistance in unipolar depression: a systematic review. *J Affective Dis* 2014;171:137–141
22. Murphy JA et al. A Review of the Conceptualisation and Risk Factors Associated with Treatment-Resistant Depression. *Depress Res Treat* 2017;2017:4176825
23. Schosser 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;22:453–468
24. Kautzky A et al. Clinical factors predicting treatment resistant depression: affirmative results from the European multicenter study. *Acta Psychiatr Scand* 2019;139:78–88
25. Nanni V et al. Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2012;169:141–151
26. Judd LL et al. Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord* 1998;50:97–108
27. Judd LL et al. A New Empirical Definition of Major Depressive Episode Recovery and Its Positive Impact on Future Course of Illness. *J Clin Psychiatry* 2016;77:1065–1073
28. Conradi HJ et al. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychol Med* 2011;41:1165–1174
29. Willner et al. The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013 Dec;37:2331–71
30. Dold M, Kasper S. Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2017;21:13–23
31. Stingl JC et al. Genetic variability of drug-metabolizing enzymes: the dual impact on psychiatric therapy and regulation of brain function. *Mol Psychiatry* 2013;18:273–287
32. Hiemke C et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018;51:9–62
33. McGrath PJ et al. Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1531–1541
34. Ulrich S et al. Meta-Analyse kontrollierter Studien von Tranylcypromin bei Depression und Bewertung der Qualität des Studiendesigns. *Psychopharmakotherapie* 2017;24:259–271
35. Nolen WA et al. Treatment with low doses of tranylcypromine resulted in a disappointing remission rate. *Am J Psychiatry* 2007;164:524
36. Adli M et al. Safety of high-intensity treatment with the irreversible monoamine oxidase inhibitor tranylcypromine in patients with treatment-resistant depression. *Pharmacopsychiatry* 2008;41:252–257
37. Möller HJ. Das Problem der Heterogenität zwischen in den USA und nicht in den USA durchgeführten Antidepressivastudien. *Psychopharmakotherapie* 2014;21:211–218

38. Bschor T, Baethge C. No evidence for switching the antidepressant: systematic review and meta-analysis of RCTs of a common therapeutic strategy. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121:174–179
39. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BpTK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs & DGRW. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression. Langfassung. Stand 2015
40. Bauer M et al. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders in primary care: Summary of WFSBP guidelines. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2017;21:166–176
41. Dold M, Kasper S. Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2017;21:13–23
42. 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
43. Bschor T, Hartung HD: Antidepressiva-Kombinationsbehandlung. In: Bschor T (Hrsg.): Behandlungsmanual therapieresistente Depression. Pharmakotherapie – somatische Therapieverfahren – Psychotherapie. Stuttgart: Kohlhammer 2008;86–101
44. Henssler J. Combining Antidepressants in Acute Treatment of Depression: A Meta-Analysis of 38 Studies Including 4511 Patients. *Can J Psychiatry* 2016 Jan;61:29–43
45. Blier P et al. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *Am J Psychiatry* 2010;167:281–288
46. Rush AJ et al. Combining medications to enhance depression outcomes (CO-MED): acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study. *Am J Psychiatry* 2011;168:689–701
47. 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;68:935–940
48. Nelson JC et al. A systematic review and meta-analysis of lithium augmentation of tricyclic and second generation antidepressants in major depression. *J Affect Disord* 2014;168:269–275
49. Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 2009;166:980–991
50. Spielmanns GI et al. Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes. *PLoS Med* 2013;10:e1001403
51. Gelenberg AJ et al. Practice Guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 3rd ed. APA 2010
52. National Collaborating Center for Mental Health. Depression: The Treatment and Management of Depression in Adults. Updated ed 2010
53. Cleare A et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2015;29:459–525
54. Kennedy SH et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry* 2016;61:540–560
55. Parikh SV et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 2. Psychological Treatments. *Can J Psychiatry* 2016;61:524–539
56. Bauer M et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry* 2013;14:334–385
57. Aronson R et al. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:842–848
58. Herrmann M. Tranylcypromin als wertvolle Reserveoption. *InFo Neurologie* 2020. <https://doi.org/10.1007/s15005-020-1524-x>
59. Adli M et al. Safety of high-intensity treatment with the irreversible monoamine oxidase inhibitor tranylcypromine in patients with treatment-resistant depression. *Pharmacopsychiatry* 2008;41:252–257
60. Kadriu B et al. Glutamatergic neurotransmission: Pathway to developing Novel Rapid-acting Antidepressant Treatments. *Int J Neuropsychopharmacol* 2019;22:119–135
61. Sanacora G, Schatzberg AF. Ketamine: promising path or false prophecy in the development of novel therapeutics for mood disorders? *Neuropsychopharmacology* 2015;40:259–267
62. Berman RM, Cappiello A et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000;47:351–354
63. 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* 2020;23:440–445

Autor

Prof. Dr. med. Thomas Messer
Danuvius Klinik Pfaffenhofen
Fachklinik für Psychiatrie,
Psychotherapie und Psychosomatik
Lehrereinrichtung der Technischen
Universität München
Krankenhausstraße 68
D-85276 Pfaffenhofen

Veranstalter

CME-Verlag, Bruchhausen

Fortbildungspartner

Aristo Pharma GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

Bildnachweis

Titelbild: Black Brush – stock.adobe.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den untenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website:
www.cme-kurs.de



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 4 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Die aktuelle Definition des Therapieerfolges der antidepressiven Therapie zielt darauf ab, ...

- ☐ eine Vollremission zu erreichen.
- ☐ eine Reduktion des MADRS oder des Hamilton-Scores um über 50 % zu erreichen.
- ☐ den prämorbid funktionellen Status des Patienten weitestgehend wiederherzustellen.
- ☐ die Abstände zwischen den Episoden zu verkürzen.
- ☐ Residualsymptome zu reduzieren.

? Welche Auswirkungen können Allelvarianzen in der Promotorregion des Serotonin-Transporter-Gens (5-HTT) in Kombination mit Umweltfaktoren haben?

- ☐ Es gibt keine genetische Sensitivität gegenüber Umweltfaktoren.
- ☐ Menschen mit dem kurzen Allel entwickeln in jedem Fall eine Depression.
- ☐ Menschen mit dem langen Allel entwickeln in jedem Fall eine Depression.
- ☐ Menschen mit dem kurzen Allel können im Zusammenhang mit belastenden Lebensereignissen mehr depressive Symptome, diagnostizierbare Depressionen und Suizidalität entwickeln als Personen mit zwei langen Allelen.
- ☐ Menschen mit dem langen Allel der Promotorregion können im Zusammenhang mit belastenden Lebensereignissen mehr depressive Symptome, diagnostizierbare Depressionen und Suizidalität entwickeln als Personen mit zwei kurzen Allelen.

? Für das FKBP5-Gen wurde gezeigt, dass ...

- ☐ dessen Expression gesteigert ist bei Non-Respondern für eine antidepressive Therapie.
- ☐ dessen Expression reduziert ist bei Non-Respondern für eine antidepressive Therapie.
- ☐ dessen Expression keine Auswirkung auf das Therapieansprechen hat.
- ☐ ein Polymorphismus das Risiko, an einer Depression zu erkranken, nicht beeinflusst.
- ☐ es überhaupt keine Rolle im Zusammenhang mit einer Depression spielt.

? Eine Therapieresistente Depression (TRD) ist definiert als ...

- ☐ das Nichtansprechen auf ein potenziell wirksames Antidepressivum in adäquater Dosis und Behandlungsdauer.
- ☐ das Nichtansprechen auf eine Therapie in maximaler Dosierung und nach ausgedehnter Behandlungsdauer.
- ☐ das Nichtansprechen trotz Gabe von mindestens zwei verschiedenen Antidepressiva mit unterschiedlichen biochemischen Wirkprofilen in ausreichender Dosierung und ausreichender Behandlungsdauer.
- ☐ das Nichtansprechen auf eine Augmentation mit Lithium.
- ☐ das Nichtansprechen auf eine Psychotherapie.

? Ursachen einer Pseudotherapieresistenz können sein:

- ☐ Non-Adhärenz der Therapie
- ☐ Unzureichende Therapie (zu kurz, zu niedrig dosiert)
- ☐ Bisher unerkannte psychiatrische oder somatische Komorbidität
- ☐ Schlechte Bioverfügbarkeit durch schnelle Verstoffwechselung („Fast Metabolizer“)
- ☐ Alle Antworten sind korrekt.

? Therapeutisches Drug Monitoring ...

- ☐ ist bei TRD generell nicht hilfreich.
- ☐ ist bei unzureichendem Ansprechen und Ausschluss einer Pseudoresistenz gut begründet, um individuelle Dosisoptimierungen vorzunehmen.
- ☐ sollte bei jedem Patienten mit unzureichendem Ansprechen durchgeführt werden.
- ☐ sollte generell vor Beginn einer antidepressiven Therapie erfolgen.
- ☐ ist erforderlich, um eine Pseudotherapieresistenz sicher auszuschließen.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Bei ausbleibendem Therapieansprechen ist ein Wechsel auf ein neues Antidepressivum ...

- ☐ eine sehr häufig durchgeführte, aber keine evidenzbasierte Strategie, wobei pharmakologisch am ehesten ein Klassenwechsel empfehlenswert erscheint.
- ☐ kontraindiziert.
- ☐ in jedem Fall mit einer Steigerung des Therapieerfolges assoziiert.
- ☐ nur bei einer Umstellung innerhalb einer Substanzklasse empfehlenswert.
- ☐ nicht empfehlenswert, da dies in der Regel mit einer weiteren Verschlechterung einhergeht.

? Eine Dosisescalation oder Hochdosisbehandlung bei TRD ...

- ☐ bringt nichts.
- ☐ hat nur für die Substanzklasse der SSRI positive Effekte.
- ☐ ist durchaus sinnvoll für Venlafaxin, Tranylcypromin und die trizyklischen Antidepressiva.
- ☐ darf nicht erfolgen bei Venlafaxin, Tranylcypromin und trizyklischen Antidepressiva.
- ☐ darf nicht erfolgen bei MAO-Hemmern und dualen Wirkstoffen.

? Eine Augmentation mit Lithium ...

- ☐ bringt keinerlei Verbesserung des Therapieansprechens bei TRD.
- ☐ war in einer Metaanalyse mit einer dreifach erhöhten Chance für ein Therapieansprechen assoziiert und ist im Behandlungsalgorithmus bei TRD unbedingt zu berücksichtigen.
- ☐ ist bei TRD kontraindiziert.
- ☐ wird im Behandlungsalgorithmus der Nationalen S3-Versorgungs-Leitlinie Unipolare Depression nicht aufgeführt.
- ☐ war in einer Metaanalyse mit einer achtfach erhöhten Chance für ein Therapieansprechen assoziiert und ist im Behandlungsalgorithmus bei TRD unbedingt zu berücksichtigen.

? Was ist bei der Therapie mit Tranylcypromin ist zu beachten?

- ☐ Absetzen von SSRI, SSNRI, TZA
- ☐ Ausreichende hohe Dosierung erreichen (bis zu 60 mg/Tag nach zwei Wochen)
- ☐ Ausschleichen über mehrere Monate frühestens zwölf Monate nach Remission
- ☐ Einhaltung einer tyraminarmen Ernährung
- ☐ Alle Antworten sind korrekt.