

Nervenarzt 2007 [Suppl 3] · 78:551–564
 DOI 10.1007/s00115-007-2366-1
 Online publiziert: 13. Oktober 2007
 © Springer Medizin Verlag 2007



CME.springer.de

Kostenlos teilnehmen bis 31.01.2008

Die Teilnahme an der Fortbildungseinheit "Pharmakotherapie bei therapieresistenter Depression" ist bis zum 31.01.2008 kostenlos. Danach ist die CME-Teilnahme über ein Abonnement oder CME-Tickets möglich. Weitere Informationen finden Sie auf CME.springer.de

Online teilnehmen

und 3 CME-Punkte sammeln

Die CME-Teilnahme ist nur online möglich. Nach erfolgreicher Beantwortung von mindestens 7 der 10 CME-Fragen senden wir Ihnen umgehend eine Bestätigung der Teilnahme und der 3 CME-Punkte per E-Mail zu.

Zertifizierte Qualität

Diese Fortbildungseinheit ist zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Folgende Maßnahmen dienen der Qualitätssicherung aller Fortbildungseinheiten auf CME.springer.de: Langfristige Themenplanung durch erfahrene Herausgeber, renommierte Autoren, unabhängiger Begutachtungsprozess, Erstellung der CME-Fragen nach Empfehlung des IMPP mit Vorabtestung durch ein ausgewähltes Board von Fachärzten.

Für Fragen und Anmerkungen stehen wir Ihnen jederzeit zur Verfügung:

Springer Medizin Verlag GmbH
Fachzeitschriften Medizin/Psychologie
CME-Helpdesk, Tiergartenstraße 17
69121 Heidelberg
E-Mail: cme@springer.com
CME.springer.de

A. Tadić · K. Lieb

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz

Pharmakotherapie bei therapieresistenter Depression

Neue Entwicklungen

Zusammenfassung

Wichtigstes Ziel der Akutbehandlung einer depressiven Störung ist die vollständige Symptommfreiheit (Remission), da Restsymptome zu einem niedrigeren Funktionsniveau und einer schlechteren Prognose führen. Dieses Ziel wird trotz mehrerer Behandlungsschritte häufig nicht erreicht. Bei diesen Patienten müssen unterschiedliche Ursachen, wie z. B. eine inadäquate Pharmakotherapie, konsequent abgeklärt werden, um die Diagnose einer therapieresistenten Depression (TRD) zu sichern. Bei deren Behandlung nimmt die Pharmakotherapie eine zentrale Position ein. Weitere Verfahren werden an anderer Stelle in diesem Heft behandelt. Zu der z. T. sehr komplexen Pharmakotherapie der TRD gibt es noch zu wenig randomisierte kontrollierte Studien (RCT), sodass die klinisch-praktische Entscheidung häufig auf Erfahrungswissen, Fallberichten und unkontrollierten Studien basiert. Dennoch gibt es einige beachtenswerte neue Entwicklungen, die im vorliegenden Artikel zusammengefasst und evidenzbasiert bewertet werden. Zuvor geben wir einen Überblick über die wichtigsten Definitionen, epidemiologischen Daten, diagnostischen Maßnahmen und Möglichkeiten der Therapieoptimierung, abschließend werfen wir einen kritischen Blick auf Gegenwart und Zukunft der Entwicklung von antidepressiven Substanzen.

Schlüsselwörter

Therapieresistente Depression (TRD) · Pharmakotherapie · Antidepressiva · Kombinationsbehandlung · Augmentation

Pharmacological therapy for therapy-resistant depression. New developments

Summary

Remission, i. e. the complete absence of symptoms, is the major goal in the treatment of major depressive disorders because residual symptoms cause less functioning and a worse outcome. Despite several treatment steps, numerous patients do not reach complete remission of symptoms. In these patients, it is necessary to rule out several possible causes, including inadequate pharmacotherapy, to confirm the diagnosis of treatment-resistant depression (TRD). In the treatment of TRD, pharmacotherapy plays a central role. Nonpharmacological treatment strategies such as psychotherapy, electroconvulsive therapy, and other brain stimulation methods are also used for TRD treatment and are discussed elsewhere in this issue. Regarding complex pharmacotherapy of TRD, only a limited number of randomized-controlled trials have been done. In consequence, treatment decisions are often based on clinical experience, case series, and uncontrolled studies. Nevertheless, there are some interesting new developments, which are summarized and assessed on the basis of existing evidence in this article. Afore, we present an overview of the most important definitions, epidemiologic data, diagnostic needs and methods for treatment optimization. We end with a critical view on the present and future development of antidepressant drugs.

Keywords

Treatment-resistant depression (TRD) · Pharmacotherapy · Antidepressants · Antidepressant combination · Augmentation

Bis heute gibt es keine unumstritten akzeptierte Definition der therapieresistenten Depression

Therapieresistenz liegt vor, wenn mindestens 2 adäquate Antidepressiva-behandlungen aus 2 verschiedenen Substanzklassen zu keiner Besserung geführt haben

Etwa 20–30% der Patienten bleiben nach 2 und etwa 15% nach 3 Antidepressivabehandlungen noch therapieresistent

► Pseudotherapieresistenz

► Phasenkalender

Eine adäquate Antidepressivatherapie sollte gemäß aktueller Leitlinien vor einer Änderung wegen Unwirksamkeit über 2–4 Wochen durchgeführt worden sein

Nach Lektüre dieses Artikels wird der Leser zum einen die wichtigsten Ursachen einer unzureichenden Symptombesserung bei Depressionen kennen und besser abklären können, zum anderen neue Entwicklungen in der Pharmakotherapie der therapieresistenten Depression kennen und Therapieentscheidungen sicherer treffen können sowie über gegenwärtige und mögliche zukünftige Entwicklungen von antidepressiven Substanzen informiert sein.

Bis heute gibt es keine unumstritten akzeptierte Definition der therapieresistenten Depression (TRD). In der Vergangenheit wurden verschiedene vorgeschlagen, z. B.

- die Einnahme einer adäquaten Dosis eines Antidepressivums (AD) für eine ausreichende Zeit, mit guter Therapieadhärenz und resultierender Non-Response oder ausbleibender Remission,
- der ausbleibende Erfolg auf eine über mindestens 6 Wochen kontinuierlich eingenommene Standarddosis eines AD oder
- ein Stufenschema der Therapieresistenz, dessen Stufen durch das Nichtansprechen auf bestimmte AD gekennzeichnet sind.

Die am häufigsten vertretene und im klinischen Alltag praktikable Definition ist, dass Therapieresistenz vorliegt, wenn mindestens 2 adäquate AD-Behandlungen aus 2 verschiedenen Substanzklassen zu keiner Besserung der aktuellen depressiven Episode geführt haben. Die Definition der Therapieziele wird einheitlicher gehandhabt: Remission, d. h. die vollständige Abwesenheit von Symptomen, wird überwiegend definiert als ein Wert von ≤ 7 auf der 17-Item-Version der Hamilton-Depressions-Rating-Skala (HAMD-17). Hiervon abzugrenzen sind:

- die Response (Reduktion der Symptomschwere um $\geq 50\%$),
- die partielle Response (Besserung um 25–49%) und
- die Non-Response (Besserung um 0–24%).

Welche Definition auch angenommen wird, die Prävalenz der TRD ist hoch. In typischen 8-wöchigen placebokontrollierten Studien mit AD liegen die Responderaten bei etwa 50%, die Remissionsraten der Intention-to-treat-Gruppe lediglich bei etwa 40%. Letztere steigen zwar mit zunehmender Behandlungsdauer, dennoch bleiben etwa 20–30% der Patienten nach 2 und etwa 15% nach 3 AD-Behandlungen therapieresistent.

Diagnostik und Therapieoptimierung

Bei Verdacht auf eine TRD ist immer eine so genannte ► **Pseudotherapieresistenz** auszuschließen, bei der die fehlende Besserung auf andere Ursachen als auf ein Versagen der adäquat durchgeführten antidepressiven Behandlung zurückzuführen ist. Eine Übersicht wichtiger potenzieller Ursachen der Pseudotherapieresistenz sowie geeignete diagnostische Maßnahmen zu ihrer Erfassung gibt **Tab. 1**.

Im Zusammenhang mit dem Fokus dieses Artikels soll insbesondere auf die Diagnostik und die Optimierungsmöglichkeiten einer inadäquaten antidepressiven Therapie eingegangen werden. Diese kann insbesondere beruhen auf unzureichender

- Dauer der Behandlung,
- Dosis und
- Plasmakonzentration.

Zur Erfassung dieser Einflussfaktoren sollte eine strukturierte Reevaluation der bisherigen Therapiesequenz erfolgen.

Für eine gute Übersicht sorgt ein ► **Phasenkalender** [9], in dem die Polarität und die Schwere der Erkrankungsphasen sowie die jeweils verordnete Medikation inklusive Dauer, Dosis und (im Optimalfall) Plasmakonzentration erfasst werden. Die Behandlungsdauer einer adäquaten AD-Therapie beträgt gemäß aktueller Leitlinien 2–4 Wochen, bevor eine Änderung wegen Unwirksamkeit erfolgt [1]. Eine kürzere Behandlungsdauer wird im Regelfall nicht von ärztlicher Seite, sondern vom Patienten aufgrund von Nebenwirkungen gewünscht. Ursache derselben kann eine ungewöhnlich hohe Plasmakonzentration der Substanz sein, z. B. bedingt durch genetisch determinierte Varianten von Isoenzymen des hepatischen Cytochrom-P450-Systems (CYP) oder durch Medikamente, die

Tab. 1 Mögliche Ursachen für Pseudotherapieresistenz und geeignete diagnostische Maßnahmen

Mögliche Ursache	Diagnostische Maßnahme	
Inadäquate Therapie	Phasenkalender Reevaluation der Therapiesequenz (Dauer, Dosis und Plasmakonzentration)	
Fehldiagnose	Differenzialdiagnostik unter besonderer Berücksichtigung nebenstehender Erkrankungen	Bipolare affektive Störungen, die möglicherweise bis zu 45% der TRD-Patienten ausmachen (Phasenkalender!)
		Beginnende Demenzerkrankungen
		Schizophrene Erkrankungen
		Anpassungsstörungen
		Posttraumatische Belastungsstörungen
Psychiatrische komorbide Erkrankung	Psychiatrische Diagnostik unter besonderer Berücksichtigung nebenstehender Erkrankungen	Somatisierungsstörungen
		Angst- und Panikstörungen
		Suchterkrankungen
		Zwangsstörungen
		Persönlichkeitsstörungen
Somatische komorbide Erkrankung	Organische Diagnostik unter besonderer Berücksichtigung nebenstehender Erkrankungen	Esstörungen
		Herz-/Kreislauferkrankungen
		Zerebrovaskuläre Erkrankungen
		Diabetes
		Krebserkrankungen
		Autoimmunerkrankungen
		Infektionen
		Schmerz
Depressogene Medikation	Prüfung der Einnahme potenziell depressogener Substanzen, z. B.	Adipositas/metabolisches Syndrom
		Morbus Parkinson
		Reserpin
		Hirngängige antinoradrenerge Substanzen (z. B. α -Methyl-Dopa, Propanolol, Prazosin, Clonidin)
		Digitalis
		Lidocain
		Glukokortikoide
		Orale Kontrazeptiva
		Antibiotika (insbesondere Gyrasehemmer)
		Zytostatika (insbesondere Vincaalkaloide wie Vincristin und Vinblastin)

den Abbau des AD erheblich verlangsamen (pharmakokinetische Interaktion). Bei Pseudotherapieresistenz mit mehreren kurzen Therapieversuchen, die aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen wurden, kann es somit sinnvoll sein, die Behandlung mit einer zuvor verordneten Substanz wieder aufzunehmen, aber mit einer geringeren initialen Dosis und unter engmaschiger Kontrolle der Plasmakonzentration (► **therapeutisches Drug-Monitoring**; TDM). Andererseits gibt es viele TRD-Verdachtsfälle mit adäquater Behandlungsdauer und -dosis. Auch bei ihnen ist das TDM bedeutsam, da eine zu niedrige Plasmakonzentration für den ausbleibenden Therapieerfolg verantwortlich sein kann. Wichtige Ursachen derselben sind:

- Patientenincompliance,
- genetisch determinierte CYP-Varianten, die einen beschleunigten Abbau des AD bewirken [12],
- Medikamente, die zu einer Induktion von CYP-Isoenzymen führen und auf diese Weise den Aufbau wirksamer Plasmakonzentrationen von AD in üblichen Dosierungen verhindern.

In diesen Fällen der Pseudotherapieresistenz muss im Sinne einer ► **individualisierten Therapie** eine Dosiserhöhung unter Berücksichtigung bekannter therapeutischer Bereiche für Plasmakonzentrationen von AD erwogen werden (■ **Tab. 2**). Dabei ist jedoch zu beachten, dass eine Dosiserhöhung nicht für alle Substanzklassen Erfolg versprechend erscheint. Während für ► **nichtselektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren** (NSSNRI, z. B. trizyklische AD), Tranylcypromin und Venlafaxin, gezeigt wurde, dass eine Dosiserhöhung eine bessere antidepressive Wirksamkeit erwarten lässt, ist bei ► **selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren** (SSRI) hingegen

► Therapeutisches Drug-Monitoring

► Individualisierte Therapie

► NSSRI

► SSRI

Tab. 2 Empfehlungen für Dosis und Plasmakonzentrationen häufig verordneter Antidepressiva.
(Mod. nach [1, 4])

Wirkstoffe	Anfangsdosis [mg/Tag]	Standarddosis [mg/Tag]	Hochdosis [mg/Tag]	Plasmaspiegel [ng/ml]	Grad der Empfehlung für TDM
Nichtselektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (NSSNRI)					
Amitriptylin (plus Nortriptylin) ^a	25–50	150	300	80–200	1
Clomipramin (plus Norclomipramin) ^a	25–50	150	250	175–450	1
Desipramin	25–50	150	250	100–300	2
Doxepin (plus Nordoxe- pin)	25–50	150	300	50–150	3
Imipramin (plus Desipra- min)	25–50	150	300	175–300	1
Maprotilin	25–50	150	225	125–200	3
Nortriptylin	25–50	150	200	70–170	1
Trimipramin	25–50	150	300	150–350	3
Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI)					
Citalopram	20	20–40		30–130	3
Escitalopram	10	10–20		15–80	4
Fluoxetin plus Norflu- oxetin ^a	20	20–40		120–300	3
Fluvoxamin	50	50–150		150–300	4
Paroxetin	20	20–40		70–120	3
Sertralin	50	50–150		10–50	3
Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSNRI)					
Venlafaxin (plus O- Desmethylvenlafaxin) ^a	37,5–75	75–225	375 (450)	195–400	2
Duloxetin	30–60	60	120	20–80	
Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SNRI)					
Reboxetin	4–8	8	12	10–100	4
Noradrenerg und spezifisch serotonerg wirksame Antidepressiva (NaSSA; α_2-Antagonisten)					
Mianserin	30	60–120	180	15–70	3
Mirtazapin	15	15–45	60	40–80	3
Monoaminoxidaseinhibitoren (MAO-Hemmer)					
Moclobemid	150	300–600	900	300–1000	4
Tranylcypromin	10	20–40	80	0–50	5
Weitere zur Behandlung der Depression eingesetzte Arzneimittel					
Lithiumsalze	Die Dosierung erfolgt ausschließlich anhand der Plasmakonzentration. Der Zielwert bei der Akut- und Langzeitbehandlung für depressive Störungen liegt bei 0,6–0,8 mmol/l. Die übliche Anfangsdosis beträgt 6–12 mmol/Tag. Aufgrund reduzierter Nierenfunktion im höheren Alter muss die Dosierung oft deutlich niedriger gewählt werden. Die Kontrollen der Plasmakonzentration sind engmaschig durchzuführen [1].				

^aBei Pharmaka mit antidepressiv wirksamem (aktivem) Metaboliten gilt die angegebene Plasmakonzentration für die Summe aus Muttersubstanz und aktivem Metaboliten. Angegeben sind empfohlener Plasmakonzentrationsbereich im Steady-State und Empfehlungsgrad zur Anwendung von Plasmakonzentrationsmessungen bei Eindosierung. 1 sehr empfohlen: Beleg des Nutzens von TDM in kontrollierten klinischen Studien, Berichte über toxische Wirkungen bei supratherapeutischen Plasmakonzentrationen; 2 empfohlen: mindestens eine adäquat durchgeführte Studie, Berichte über toxische Wirkungen bei supratherapeutischen Plasmakonzentrationen; 3 sinnvoll: Einzelfallberichte oder retrospektive Analysen zu TDM; 4 wahrscheinlich sinnvoll: bisher keine Daten zu TDM; 5 nicht empfohlen: Lehrbuchangaben oder pharmakologisches Grundlagenwissen [4]

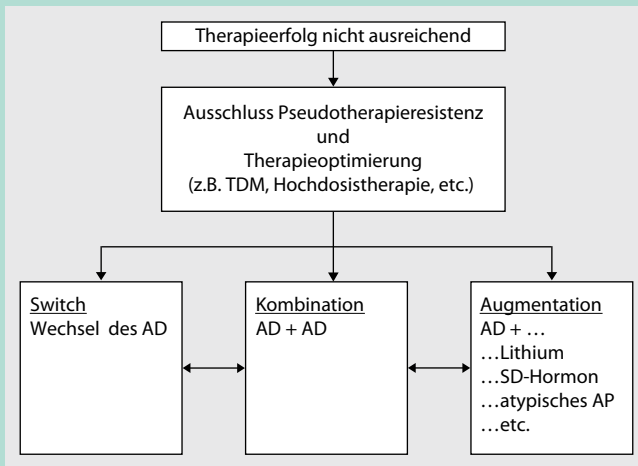


Abb. 1 ◀ Pharmakotherapeutische Optionen bei ausbleibender Remission auf AD-Therapie

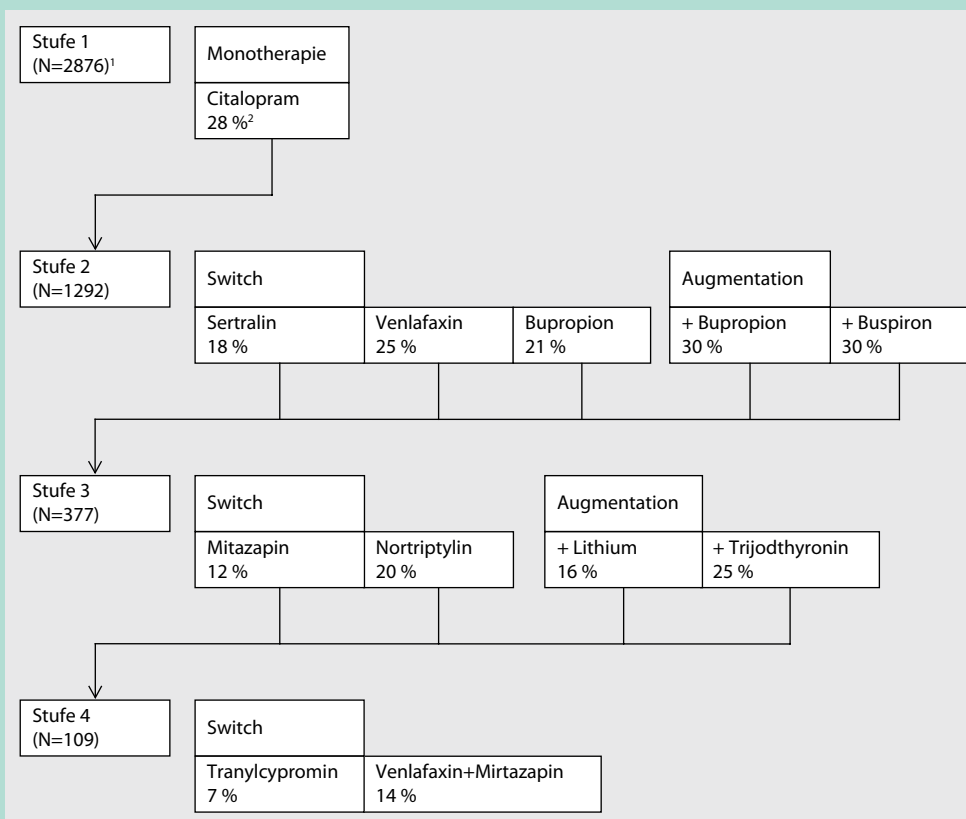


Abb. 2 ▲ Vereinfachter Ablauf der Pharmakotherapie der STAR*D-Studie mit Angabe der Anzahl der analysierten Patienten (N) sowie der HAMD-17-Remissionsrate [%] für jede Therapiestufe bzw. jeden Therapieschritt

durch eine Hochdosistherapie in der Regel kein besseres oder u. U. sogar ein schlechteres Therapieergebnis zu erwarten ([1, 3] sowie darin enthaltene Referenzen).

Pharmakotherapeutische Optionen bei TRD

Pharmakotherapeutische Optionen bei TRD sind:

- der Wechsel des Präparats („Switch“),
- die Augmentation, d. h. die Zugabe einer nicht oder wenig antidepressiv wirksamen Substanz zu einem AD und
- die Kombination mit einem 2. AD (■ Abb. 1).

Tab. 3 Evidenzstufen gemäß AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research, 1992)

Stufe	Erläuterung
Ia	Metaanalyse aus mindestens 3 RCT
Ib	Mindestens 1 RCT oder Metaanalyse von weniger als 3 RCT
IIa	Mindestens eine kontrollierte nichtrandomisierte Studie mit methodisch hochwertigem Design
IIb	Mindestens 1 quasi experimentelle Studie mit methodisch hochwertigem Design
III	Mindestens 1 nichtexperimentelle deskriptive Studie (Vergleichsstudie, Korrelationsstudie, Fallserien)
IV	Berichte/Empfehlungen von Expertenkomitees, klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten

Tab. 4 Switchstrategien nach SSRI-Behandlung

Switchoption	Theoretischer Nutzen/Wirkmechanismus	EbM-Stufe	Empfehlung für die Praxis
SSRI	1. Beibehaltung des primären Wirkmechanismus [Inhibition des Serotonintransporters (5-HTT)] 2. Wechsel der sekundären Wirkmechanismen [z. B. Inhibition des Noradrenalintransporters (NAT) durch Paroxetin statt Inhibition des DAT durch Sertralin]	Ib	Ja
SNRI	Änderung des primären pharmakologischen Angriffspunkts: keine Inhibition des 5-HTT, sondern des NAT	IIb–III	Nein
SNDRI	Änderung des primären pharmakologischen Angriffspunkts: keine Inhibition des 5-HTT, sondern des NAT und DAT	Ib	Ja
SSNRI	Erweiterung der pharmakologischen Angriffspunkte um die Wiederaufnahmeinhibition von Noradrenalin (NA) (duales Wirkprinzip)	Ia	Ja
NSSNRI	1. Erweiterung der pharmakologischen Angriffspunkte um die Wiederaufnahmeinhibition von NA 2. Abhängig von der Substanz unterschiedlich ausgeprägte Inhibition postsynaptischer Rezeptoren: 5-HT ₂ -, muskarinerges Acetylcholin (mACh)-, Histamin (H) ₁ -, α_1 -, Dopaminrezeptor	Ia	Ja
NaSSA (α_2 -Antagonist)	1. Änderung der pharmakologischen Angriffspunkte: keine 5-HTT-Hemmung, sondern Steigerung der 5-HT- und NA-Transmission durch Inhibition präsynaptischer α_2 -Rezeptoren (Störung der negativen Feedback-Inhibition) 2. Zusätzlich Inhibition postsynaptischer 5-HT ₂ -Rezeptoren (Reduktion sexueller Funktionsstörungen), 5-HT ₃ -Rezeptoren (Reduktion von SSRI-induzierter Übelkeit/Erbrechen) und H ₁ -Rezeptoren (Sedierung)	Ib	Ja
MAO-Hemmer	Änderung des pharmakologischen Angriffspunkts: Tranylcypromin hemmt irreversibel und nichtselektiv MAO-A und MAO-B, Moclobemid hemmt reversibel und selektiv MAO-A	Ib	Ja

Abhängig von der erreichten Besserung und der Anzahl der erfolglosen Therapieversuche können unterschiedliche Strategien sinnvoll sein. Über randomisiert-kontrollierte (RCT) und offene Studien hinaus versuchen ► **Therapiealgorithmen** das Wissen über den jeweiligen „best next step“ zu erweitern. Sie stellen systematische Therapieabfolgen dar, die Leitlinien zu verschiedenen Therapieaspekten liefern:

- Strategie, d. h. welche Behandlung genutzt wird,
- Taktik, d. h. wie wird eine Behandlung durchgeführt (z. B. wie hoch wird eine Medikation dosiert),
- Behandlungsschritte, d. h. in welcher Reihenfolge sollen die zur Verfügung stehenden Behandlungen erfolgen.

Zu den neuesten Entwicklungen in der Therapie der TRD hat die US-amerikanische, diesbezüglich weltweit umfangreichste Algorithmusstudie „The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression Trial“ (► **STAR*D**) viel beigetragen. Sie wurde konzipiert, um die relative Effektivität verschiedener Therapiestrategien für Patienten mit einer depressiven Episode, die unter einer initialen Monotherapie mit Citalopram nicht remittierten, zu evaluieren (■ **Abb. 2**). Dabei wurden 2876 Patienten in die Analyse der Stufe 1 eingeschlossen [15]. Die Resultate aus STAR*D liefern für verschiedene Therapieoptionen bei TRD den jeweils ersten RCT und werden im Folgenden an entsprechender Stelle berücksichtigt.

► Therapiealgorithmen

► STAR*D-Studie

Tab. 5 Augmentationsstrategien von AD

Augmentations-option	Theoretischer Nutzen/Wirkmechanismus	EBM-Stufe	Empfehlung für die Praxis
Lithium	1. 5-HT-Synthesesteigerung durch Erhöhung der Tryptophanaufnahme in 5-HT-Neuronen 2. Verstärkte 5-HT-Freisetzung 3. Reduktion des 5-HT-Katabolismus 4. Dichtezunahme von postsynaptischen 5-HT _{2A/2C} -Rezeptoren 5. Beeinflussung mehrerer Second-Messenger-Systeme (Phospholipase C, Adenylzyklase, G-Proteine), u. a. über veränderte Genexpression	Ia	Ja
Trijodthyronin (T ₃)	Diverse Mechanismen werden diskutiert: 1. Ausgleich einer „zentralen Hypothyreose“ durch Transthyretinmangel 2. Modulation der Aktivität limbischer und anderer subkortikaler Areale 3. Reduktion der Sensitivität von 5-HT _{1A} -Rezeptoren in der Raphe und Steigerung der Sensitivität von kortikalen 5-HT ₂ -Rezeptoren (Steigerung der 5-HT-Neurotransmission in kortikalen und hippocampalen Strukturen) 4. Modulation der Genexpression, z. B. neurotropher Faktoren	Ib	Ja
Antipsychotika	Vermutlich Steigerung der 5-HT-Transmission über Antagonisierung präsynaptischer α ₂ - und postsynaptischer 5-HT _{2A/C} -Rezeptoren	Ib (nur für Olanzapin)	Ja (nur für Olanzapin)
Buspiron	Partieller 5-HT _{1A} -Rezeptor-Agonist, der über die Abschwächung der 5-HT _{1A} -Autorezeptor-vermittelten negativen Rückkopplung (negatives Feedback) zu einer gesteigerten somatodendritischen 5-HT-Konzentration führen soll Möglicherweise direkte Aktivierung postsynaptischer 5-HT _{1A} -Rezeptoren sowie über den Hauptmetaboliten [1-(2-Pyrimidinyl)-Piperazin] Steigerung der NA-Ausschüttung	Ib	Nein

Die hier vorgestellten Pharmakotherapieoptionen unterscheiden sich z. T. gravierend hinsichtlich ihres Evidenzgrads. Die evidenzbasierte Bewertung der Therapieoptionen (■ **Tab. 3**) inklusive einer Empfehlung für die Praxis soll dem klinisch tätigen Arzt einen raschen Überblick vermitteln (■ **Tab. 4, 5, 6**).

Wechsel des Präparats („Switch“)

Man unterscheidet den Wechsel innerhalb einer Substanzklasse (z. B. SSRI→SSRI; „within-class-switch“) vom dem zu einer anderen Substanzklasse (z. B. SSRI→α₂-Antagonist; „out-of-class-switch“). Zahlreiche Studien, jedoch nur wenige kontrollierte, wurden hierzu veröffentlicht. SSRI werden derzeit weltweit am häufigsten eingesetzt, sodass wir im vorliegenden Beitrag die Switchoptionen von einem SSRI auf ein 2. AD ausführlicher behandeln wollen (■ **Tab. 4**). Für früher häufiger angewendete Optionen ist bei Leitner et al. [8] eine gute Übersicht zu finden.

Switch von SSRI zu SSRI

Nach mehreren schwer interpretierbaren offenen Studien (Responseraten von 40–70%) ergab der einzige diesbezügliche RCT, in dem Citalopram-Non-Remitter auf Sertralin umgestellt worden waren (STAR*D, Stufe 2, ■ **Abb. 2**) eine sehr niedrige Remissionsrate von 17,6%. Dieses Resultat unterschied sich jedoch nicht statistisch signifikant von den anderen Interventionsarmen: Der Switch auf Venlafaxin führte bei 24,8%, auf Bupropion bei 21,3% zu einer Remission. Beim Switch auf SSRI ist das Interaktionspotenzial einiger SSRI zu beachten, z. B. die Inhibition von CYP2D6 durch Fluoxetin und Paroxetin, was zu temporären Steigerungen der Plasmakonzentration anderer SSRI führen kann, besonders bei langer Halbwertszeit (Fluoxetin: 4–6 Tage, Metabolit Norfluoxetin: 4–16 Tage).

Switch von SSRI zu SNRI

Die Umstellung von SSRI auf ► **Reboxetin** wurde in nur einer offenen Studie geprüft, sodass beim Vorliegen anderer Möglichkeiten aktuell keine generelle Empfehlung für diese Option ausgesprochen werden kann. Theoretischen Überlegungen folgend könnte Reboxetin eine Option für SSRI-Non-Responder darstellen, die früher einmal auf einen NSSNRI angesprochen haben, und evtl. für Patienten mit komorbider Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS).

Switch von SSRI zu SNDRI

Stufe 2 der STAR*D-Studie (■ **Abb. 2**) stellt den einzigen RCT dar, in dem der Switch von einem SSRI auf Bupropion untersucht wurde (s. oben). Bei einer solchen Umstellung ist auf Absetzphäno-

Die vorgestellten Pharmakotherapieoptionen unterscheiden sich z. T. gravierend hinsichtlich ihres Evidenzgrads

SSRI werden derzeit weltweit am häufigsten eingesetzt

Beim Switch auf SSRI kann es durch Interaktionen zu temporären Steigerungen der Plasmakonzentration anderer SSRI kommen

► **Reboxetin**

Tab. 6 Kombinationsstrategien von AD

Kombination	Theoretischer Nutzen/Wirkmechanismus	EbM-Stufe	Empfehlung für die Praxis
SSRI	1. Potenzierung der 5-HTT-Inhibition 2. Kombination sekundärer Wirkmechanismen (z. B. Inhibition des NAT durch Paroxetin und Inhibition des DAT durch Sertralin)	III	Nein
SNRI	Herstellung eines dualen Wirkprinzips durch Kombination von selektiver 5-HTT- und NAT-Inhibition	III	Nein
SNDRI	Bupropion inhibiert NAT und DAT Durch Kombination mit SSRI Herstellung eines 3-fachen Wirkprinzips	Ib	Ja
SSNRI	1. Potenzierung der 5-HTT-Inhibition 2. Ergänzung um gesteigerte noradrenerge Neurotransmission durch NAT-Inhibition 3. Abhängig von den CYP-inhibitorischen Eigenschaften des SSRI ggf. auch Steigerung der Venlafaxinplasmakonzentration	IV	Nein
NSSNRI	1. Erweiterung der pharmakologischen Angriffspunkte um die Wiederaufnahmehemmung von NA 2. Abhängig von der Substanz unterschiedlich ausgeprägte Inhibition postsynaptischer 5-HT ₂ -, mACh-, H ₁ -, α_1 - und Dopaminrezeptoren 3. Unter Fluoxetin plus Desipramin schnellere Down-Regulation von β -Adrenorezeptoren im Tierexperiment	Ib (nur für Desipramin)	Ja (nur für Desipramin)
NaSSA (α_2 -Antagonist)	1. Steigerung von 5-HT- und NA-Neurotransmission durch Blockade präsynaptischer α_2 -Rezeptoren auf 5-HT- und NA-Neuronen, dadurch Inhibition der NA-vermittelten negativen Rückkopplung (negative Feedback-Inhibition) 2. Zusätzlich Inhibition postsynaptischer 5-HT ₂ - (Reduktion sexueller Funktionsstörungen), 5-HT ₃ - (Reduktion von serotonerg vermittelter Übelkeit/Erbrechen) und H ₁ -Rezeptoren (Sedierung)	Ib	Ja

Bei der Umstellung von einem SSRI auf Bupropion sind Absetzphänomene zu erwarten

Der Switch von SSRI zu Venlafaxin stellt die aktuell mit am besten untersuchte Switchoption bei therapieresistenter Depression dar

Bei der Umstellung von SSRI auf NSSNRI ist besonders auf mögliche Interaktionen zu achten

Das übergangslose Umsetzen der Medikation von einem SSRI auf Mirtazapin wird im Allgemeinen gut vertragen

mene zu achten, die wegen der fehlenden primären Wirkung von Bupropion auf das Serotonin(5-HT)-System zu erwarten sind.

Switch von SSRI zu SSNRI

Eine Metaanalyse der 3 vorhandenen RCT, die die Switchstrategien SSRI auf Venlafaxin und SSRI auf SSRI verglich, fand bezüglich der Remissionsraten eine gewichtete Differenz von 8% [number needed to treat (NNT)=13] zugunsten von Venlafaxin [11]. Der Verzicht auf den methodologisch schlechtesten RCT vergrößerte diesen Wert auf 10% (NNT=10). Der Switch SSRI zu Venlafaxin stellt somit die aktuell mit am besten untersuchte Switchoption bei TRD dar. Für den zweiten SSNRI Duloxetine liegen bisher keine diesbezüglichen Daten vor.

Switch von SSRI auf NSSNRI

Eine große Metaanalyse an über 10.000 Patienten zeigte, dass NSSNRI bei stationär behandelten Patienten signifikant wirksamer sind als SSRI [2]. Für Clomipramin wurde in Untersuchungen der Danish University Antidepressant Group ebenfalls eine Überlegenheit gegenüber verschiedenen SSRI gezeigt. Stufe 3 der STAR*D-Studie ist ein RCT bei Non-Remittern auf unterschiedliche Behandlungssequenzen (u. a. Citalopram→Sertralin), die dann mit Nortriptylin oder Mirtazapin behandelt wurden (■ Abb. 2). Die Remissionsraten waren dabei mit 19,8% für Nortriptylin bzw. 12,3% für Mirtazapin nicht signifikant unterschiedlich. Bei der Umstellung von SSRI auf NSSNRI ist besonders auf mögliche Interaktionen zu achten, wie die Abbauhemmung von Amitriptylin und Imipramin durch Paroxetin und Fluoxetin via CYP2D6.

Switch von SSRI auf NaSSA (α_2 -Antagonist)

Neben dem eben genannten RCT (STAR*D, Stufe 3; ■ Abb. 2) liegt noch ein weiterer für diese Option vor, wobei Fluoxetin-Non-Responder besser auf Mianserin ansprachen als auf eine Fortführung der Fluoxetintherapie. Offene Untersuchungen fanden Responderaten von 36–47% bei SSRI-Non-Respondern, die auf Mirtazapin oder Mianserin umgestellt worden waren. Das übergangslose Umsetzen der Medikation von einem SSRI auf Mirtazapin wird im Allgemeinen gut vertragen.

Switch von SSRI auf einen Monoaminoxidaseinhibitor

Neben 2 RCT aus den 1980er Jahren wurde in Stufe 4 der STAR*D-Studie (■ Abb. 2) der irreversible MAO-Hemmer Tranylcypromin mit der Kombination aus Venlafaxin plus Mirtazapin verglichen. Tranylcypromin war numerisch leicht unterlegen (Remitterraten 6,9%, bzw. 13,7%) und zeigte etwas höhere Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen. Wegen der bekannten Risiken von Tra-

nylcypromin (z. B. hypertensive Krise, ► **Serotoninsyndrom**) sind die zeitlichen Abstände vor und nach einer Tranylcypromintherapie zu berücksichtigen, die bei einer Umstellung von oder auf ein anderes AD notwendig sind. Bei atypischen Depressionen sollten MAO-Hemmer erwogen werden, da sie in diesem Kontext wahrscheinlich Vorteile gegenüber anderen AD besitzen.

Augmentation

Hierunter versteht man die Zugabe einer nicht oder wenig antidepressiv wirksamen Substanz zu einem AD. Die allgemeine theoretische Rationale der Augmentation liegt in der Überlegung, neurochemische Prozesse anzustoßen, die die Wirkung des ersten AD verstärken und/oder ergänzen. Hier soll neben den Neuentwicklungen auch der aktuelle Stand der am besten untersuchten Verfahren wiedergegeben werden (■ **Tab. 5**), eine umfassende Übersicht der zahlreichen Augmentationsstrategien ist bei Nierenberg et al. [10] zu finden.

Lithium

Die Lithiumaugmentation bei TRD ist nach wie vor die mit Abstand am besten untersuchte Strategie (27 offene und 10 placebokontrollierte Studien). Auch die jüngste Metaanalyse zeigte, dass die Lithium- der Placeboaugmentation bei unipolarer Depression deutlich überlegen ist ([3] und darin enthaltene Referenzen). Zu beachten ist jedoch, dass hauptsächlich die Augmentation von NSSNRI, Monoaminoxidaseinhibitor und SSRI untersucht wurde. In der bis heute einzigen Untersuchung eines hauptsächlich noradrenergen AD (Nortriptylin) wurde keine Überlegenheit gegenüber der Placeboaugmentation gefunden. Bedeutsam für die erfolgreiche Lithiumaugmentation ist eine exakte Einstellung der Plasmakonzentration bei 0,6–0,8 mmol/l (■ **Tab. 2**). Nebenwirkungen wie Hypothyreose und Nierenfunktionseinschränkungen können auftreten, aber durch ► **regelmäßige Verlaufskontrollen** [5] frühzeitig erkannt und zumeist behandelt werden. Intoxikation sind aus verschiedenen Gründen möglich (Exsikkose, unvorsichtige Medikationsumstellungen, z. B. von Diuretika). Dem theoretischen Risiko, dass ein Patient sich mit Lithium das Leben nimmt, steht eine Metaanalyse gegenüber, die eine deutliche Risikoreduktion für Suizide unter Lithium belegt.

Trijodthyronin (T₃)

Das biologisch aktive T₃ (15–50 µg/Tag) wurde gegenüber L-Thyroxin (L-T₄) häufig als überlegen angesehen und im Rahmen der Augmentation von NSSNRI bei TRD vorgezogen. Eine inzwischen ältere Metaanalyse der kontrollierten Studien ergab jedoch keine konsistente Überlegenheit der T₃-Augmentation gegenüber Placebo. In Stufe 3 der STAR*D-Studie (■ **Abb. 2**) zeigte die T₃- gegenüber der Lithiumaugmentation numerisch höhere Remissionsraten (24,7% vs. 15,9%). Der Lithiumplasmaspiegel war jedoch nicht streng kontrolliert worden (nur bei 39/69 Patienten), und sein Median lag nur bei 0,6 mmol/l.

Atypische Antipsychotika

Die Kombination eines Antipsychotikums mit einem AD bei schwerer Depression mit psychotischen Symptomen ist gut etabliert. Immer häufiger werden jedoch atypische Antipsychotika auch als Augmentationsstrategie bei TRD ohne psychotische Symptome genutzt. Doppelblinde RCT bei TRD zeigten positive Ergebnisse für die Kombination aus Fluoxetin (20–60 mg/Tag) und Olanzapin (5–20 mg/Tag). Offene Studien ergaben Hinweise, dass Risperidon (0,25–2 mg/Tag), Quetiapin (25–300 mg/Tag), Aripiprazol (15–30 mg/Tag) und Ziprasidon (80–160 mg/Tag) als Augmentativa bei TRD wirksam sein könnten. Beachtet werden muss jedoch die Verträglichkeit während der Akutbehandlung (z. B. Gewichtszunahme, metabolisches Syndrom, extrapyramidal-motorische Störungen). Langzeiteffekte von atypischen Antipsychotika bei Depressionen sind noch unbekannt.

Buspiron

In Stufe 2 der STAR*D-Studie (■ **Abb. 2**) wurde neben den Switchstrategien auch die Buspironaugmentation mit der Bupropionkombination bei Citalopram-Non-Remittern verglichen. Unter beiden Strategien wurden Remissionsraten von etwa 30% beobachtet. Dieser und offenen Studien mit Responderraten von 43–100% stehen 2 RCT gegenüber, die keine Überlegenheit gegenüber Placebo zeigten. Bei noch fehlender Metaanalyse ist somit die Wirksamkeit der Buspironaugmentation bei TRD aktuell unklar.

► Serotoninsyndrom

Bei atypischen Depressionen sollten Monoaminoxidasehemmer erwogen werden

Für die erfolgreiche Lithiumaugmentation muss die Plasmakonzentration exakt bei 0,6–0,8 mmol/l eingestellt werden

► Regelmäßige Verlaufskontrollen

Lithium reduziert das Suizidrisiko deutlich

Langzeiteffekte von atypischen Antipsychotika bei Depressionen sind noch unbekannt

Die Wirksamkeit der Buspironaugmentation bei therapieresistenter Depression ist aktuell nicht geklärt

► Pharmakokinetisches Interaktionsrisiko

Für SSRI mit Reboxetin kann wegen fehlender kontrollierter Untersuchungen noch keine Empfehlung ausgesprochen werden

Klinisch kann die Addition von Bupropion bei der Behandlung von SSRI-induzierten antidopaminergen Nebenwirkungen hilfreich sein

Bei der Kombination eines SSRI mit einem NSSNRI muss auf pharmakokinetische sowie pharmakodynamische Interaktionen geachtet werden

Kombinationstherapien

Hierunter versteht man den gleichzeitigen Einsatz von 2 (oder mehr) Substanzen mit nachgewiesener antidepressiver Wirksamkeit. Vorteile von Kombinationsbehandlungen können sein:

- Selektiv unterschiedliche Neurotransmittersysteme werden beeinflusst.
- Das Spektrum der Zielsymptomatik wird erweitert.
- Nebenwirkungen eines Präparats werden durch das 2. Präparat kupiert.

Insgesamt wurden zu dieser klinisch sehr häufig praktizierten Strategie deutlich weniger kontrollierte Untersuchungen durchgeführt als z. B. zur Lithiumaugmentation. Auch hier soll der Schwerpunkt auf neuen Entwicklungen liegen (■ Tab. 6), eine umfassende Übersicht ist bei Dodd et al. [6] zu finden.

SSRI plus SSRI

2 Fallserien mit insgesamt 15 Patienten berichteten über die teilweise erfolgreiche Behandlung von TRD-Patienten bei überwiegend guter Verträglichkeit. RCT liegen nicht vor. Zu beachten sind das ► **pharmakokinetische Interaktionsrisiko** der SSRI untereinander sowie das pharmakodynamisch begründete Risiko potenziell sehr gefährlicher zentraler Nebenwirkungen (z. B. zentrales Serotoninsyndrom). Daher sollte aktuell diese Kombination erst nach Abwägung anderer Strategien und nur bei Einzelfällen erwogen werden.

SSRI plus SNRI

Die Kombination eines SSRI mit Reboxetin wurde ebenfalls erst bei wenigen TRD-Patienten mit Erfolg eingesetzt, sodass bei fehlenden kontrollierten Untersuchungen aktuell noch keine Empfehlung ausgesprochen werden kann. Atomoxetin ist ebenfalls ein SNRI, der in Deutschland für die ADHS zugelassen ist. Bei TRD war es nicht wirksamer als Placebo im Rahmen eines großen RCT, sodass seine Anwendung in dieser Indikation nicht empfohlen werden kann.

SSRI plus SNDRI

Die Kombination aus SSRI plus Bupropion wird in den USA mit am häufigsten in der klinischen Praxis genutzt, obwohl die Datenlage für ihre Effektivität bis vor kurzem minimal war. Initiale offene Studien mit diversen SSRI plus Bupropion (150–300 mg/Tag) ließen eine Wirksamkeit bei TRD vermuten. Schließlich erfolgte die randomisiert-kontrollierte Prüfung der Kombination Citalopram plus Bupropion in Stufe 2 der STAR*D-Studie (■ Abb. 2). Klinisch kann die Addition von Bupropion bei der Behandlung von SSRI-induzierten antidopaminergen Nebenwirkungen wie sexuellen Funktionsstörungen oder Galaktorrhö hilfreich sein.

SSRI plus SSNRI

Zu der Kombination eines SSRI plus Venlafaxin liegen aktuell nur vereinzelte Fallberichte vor. Unter Fluoxetin plus Venlafaxin (75–300 mg/Tag) wurden schwere Nebenwirkungen (Serotoninsyndrom, hypertensive Entgleisungen, anticholinerge Symptome) berichtet. Venlafaxin wird hauptsächlich über CYP2D6 metabolisiert, das von Fluoxetin und Paroxetin inhibiert wird. Auch wenn diese Interaktion unter den neueren SSRI wie Citalopram und Sertralin keine Rolle mehr spielt, kann aufgrund der ungeklärten Wirksamkeit dieser Kombination keine Empfehlung für die Anwendung bei TRD ausgesprochen werden.

SSRI plus NSSNRI

In 3 doppelblinden RCT wurde die Kombination aus Fluoxetin plus Desipramin geprüft. In einer älteren Untersuchung war sie einer Hochdosistherapie mit Fluoxetin sowie einer Lithiumaugmentierten Fluoxetinbehandlung unterlegen. Dem stehen 2 jüngere RCT gegenüber, in denen diese Kombination einer Lithiumaugmentation oder Fluoxetinhochdosistherapie vergleichbar wirksam bzw. der jeweiligen Monotherapie (Fluoxetin oder Desipramin) deutlich überlegen war.

Bei der Kombination eines SSRI mit einem NSSNRI ist es unabdingbar, sowohl auf pharmakokinetische als auch pharmakodynamische Interaktionen zu achten. Paroxetin und Fluoxetin sind starke Inhibitoren von CYP2D6 (s. oben), dessen Substrate u. a. Amitriptylin, Clomipramin und Desipramin sind. Die Interaktion via CYP2D6 kann zu erheblichen Steigerungen der NSSNRI-Plasmakon-

zentration führen – mit potenziell tödlichen Konsequenzen. Daher sind bei der Anwendung dieser Kombination neben den klinisch-psychiatrischen Befundkontrollen engmaschige Plasmakonzentrations-, EKG- und EEG-Kontrollen indiziert. Von der Anwendung eines SSRI mit hauptsächlich serotonergen NSSNRI wie Clomipramin ist aufgrund des hohen Risikos eines Serotoninsyndroms dringend abzuraten.

SSRI/SSNRI plus NaSSA (α_2 -Antagonist)

Zwei RCT zeigten die Überlegenheit der Kombination aus Fluoxetin plus Mianserin gegenüber Fluoxetin- und Mianserinmonotherapie. In einem 3. RCT war die Kombination ► **Sertralin** plus Mianserin ebenso wirksam wie eine fortgesetzte Sertralinbehandlung (100 mg/Tag) und wirksamer als die Hochdosistherapie mit Sertralin (200 mg/Tag). Darüber hinaus war die Kombination mit Mirtazapin erheblich wirksamer als die Placeboaugmentation bei hauptsächlich mit SSRI behandelten Non-Respondern, sodass mit insgesamt 4 RCT auch diese Strategie als gut belegt angenommen werden kann. Neben den SSRI wurde auch die Kombination des dual wirksamen Venlafaxin mit Mirtazapin im Rahmen eines RCT geprüft. Wie oben beschrieben, war sie in Stufe 4 der STAR*D-Studie (■ **Abb. 2**) dem irreversiblen Monoaminoxidaseinhibitor Tranylcypromin numerisch, jedoch nicht statistisch signifikant überlegen. Bei besserer Verträglichkeit und fehlenden diätetischen Restriktionen sprechen sich die Autoren der Studie für eine mögliche Bevorzugung der Kombinationsbehandlung aus.

Gegenwart und Zukunft der Entwicklung von antidepressiven Substanzen

In den letzten 50 Jahren wurde mit dem α_2 -Antagonismus (Mianserin, Mirtazapin) nur ein neues relevantes antidepressives Wirkprinzip entwickelt. Die Fortschritte liegen in:

- dem breiten Substanzangebot,
- der reduzierten Toxizität der SSRI im Vergleich zu NSSNRI sowie
- dem geringeren pharmakokinetischen Interaktionspotenzial der jüngeren gegenüber den älteren SSRI.

Dennoch ist es aus verschiedenen Gründen dringend notwendig, neue AD zu entwickeln:

- Die Wirklatenz bis zur Remission ist mit zumeist 4–8 Wochen zu lang, auch wenn die Vorhersage der Response anhand klinischer Kriterien verbessert wurde [13] und anhand genetischer Varianten evtl. in der Zukunft möglich sein könnte [14].
- Die Remissionsraten unter AD-Therapie sind innerhalb von 8 Wochen mit maximal 45% zu niedrig.
- Die Rückfall- und Wiedererkrankungsraten unter AD-Therapie sind zu hoch.

Trotz gewichtiger Probleme in verschiedenen Entwicklungsstufen (z. B. fehlendes Tiermodell der Depression, lange Entwicklungszeiten und enorme Kosten für die pharmazeutische Industrie) gibt es neue antidepressive Wirkprinzipien, die sich aktuell in unterschiedlichen Entwicklungsstadien befinden:

Neue 5-HT-Rezeptor-Antagonisten und Melatonin (MT)-Rezeptor-Agonisten. Kurz vor der Zulassung steht ► **Agomelatine**, ein Agonist am MT-1- und Antagonist am 5-HT_{2C}-Rezeptor. Verschiedene Firmen versuchen, alternative 5-HT_{1A}-Modulatoren (wie Buspiron und Pindolol) sowie neue 5-HT_{2A/C}-Rezeptor-Antagonisten (wie Nefazodon) zu entwickeln.

Neurokinin (NK)-Rezeptor-Antagonisten. Sie blockieren die Bindung der Neuropeptide Substanz P, NK-A und -B am NK-1-, NK-2- und NK-3-Rezeptor. Vermutlich modulieren sie das zentrale serotonerge und noradrenerge System ohne Serotonintransporterinhibition (5-HTT-Inhibition) [7]. Anfängliche Erfolge mit NK-1-Rezeptor-Antagonisten konnten nicht bestätigt werden, sodass von den meisten Firmen die Entwicklung dieses Wirkprinzips gestoppt wurde. Aktuell wird die adjuvante Gabe eines NK-1-Rezeptor-Antagonisten in Kombination mit einem SSRI untersucht. Darüber hinaus wird der NK-2-Rezeptor-Antagonist Saredutant in einer klinischen Phase-III-Studie bei depressiven Patienten geprüft.

Von der Anwendung eines SSRI mit hauptsächlich serotonergen NSSNRI wie Clomipramin ist dringend abzuraten

► Sertralin

Es müssen dringend neue besser und schneller wirksame Antidepressiva entwickelt werden

Neue antidepressive Wirkprinzipien befinden sich aktuell in unterschiedlichen Entwicklungsstadien

► Agomelatine

Anfängliche Erfolge mit NK-1-Rezeptor-Antagonisten konnten nicht bestätigt werden

Infobox 1: Internetadressen

- Praktische Informationen zum therapeutischen Drug-Monitoring: <http://www.klinik.uni-mainz.de/index.php?id=3857&0>
- Interaktionscomputer für die Psychiatrie: <http://www.psiac.de>
- Das Deutsche Cochrane Zentrum mit Informationen zur evidenzbasierten Medizin: <http://www.cochrane.de>
- Leitlinieninformations- und -recherchedienst des ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin: <http://www.leitlinien.de>

Kortikotropin-releasing-Faktor (CRF)- und Glukokortikoidrezeptor (GR)-Antagonisten. Basis dieser Wirkprinzipien ist die pathophysiologische Vorstellung, dass Depressionen durch eine ► **Überaktivität der Stresshormonachse** mit einer Hypersekretion des hypothalamischen Peptids CRF einhergehen. Für den GR-Antagonisten Mifepristone konnte in der Indikation wahnhafte Depression in einem aktuellen RCT ein positiver Effekt nachgewiesen werden. Eine Phase-IIb-Studie mit dem Kortikotropin-releasing-Faktor-1-Rezeptor-Antagonisten R-121919 wurde wegen hepatotoxischer Nebenwirkungen abgebrochen.

Antiglutamaterge Substanzen. Riluzol führt zu einer reduzierten Glutamatfreisetzung und erhöhten Glutamatwiederaufnahme. Es wird als Rilutek® bereits bei der amyotrophen Lateralsklerose eingesetzt und zeigte in kürzlich erschienenen offenen Studien antidepressive Wirkungen.

Auch der i.v. verabreichte N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Rezeptor-Antagonist Ketamin war bei TRD-Patienten wirksamer als Placebo. Für Memantine hingegen (NMDA-Rezeptor-Antagonist mit geringer bis mittlerer Affinität) konnte in einem aktuellen RCT kein antidepressiver Effekt nachgewiesen werden.

Andere experimentelle Substanzen. Neben den oben genannten gibt es weitere Substanzen, die sich noch in der präklinischen Entwicklung befinden. Dazu gehören Rezeptorantagonisten für Vasopressin, Melanin-concentrating-Hormon-1, Neuropeptid Y, Galanin, κ -Opioid sowie Cannabinoid-Rezeptor-Typ-1-Agonisten und -Antagonisten.

Fazit

Es werden aktuell einige interessante Wirkprinzipien verfolgt, die möglicherweise in Zukunft als Antidepressiva genutzt werden können. Dafür wird entscheidend sein, dass die Weiterentwicklung neuer Wirkprinzipien von der pharmazeutischen Industrie und den Hochschulen konsequent verfolgt wird.

Korrespondenzadresse

Dr. A. Tadić



Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Johannes-Gutenberg-Universität
Untere Zahlbacher Straße 8, 55131 Mainz
tadic@psychiatrie.klinik.uni-mainz.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Abkürzungen	
5-HT	Serotonin
5-HTT	Serotonintransporter
AD	Antidepressivum
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
AP	Antipsychotikum
CRF	„corticotropin releasing factor“
CYP	Cytochrom-P450-Enzym
H ₁	Histaminrezeptor Typ 1
HAMD-17	Hamilton-Depressions-Rating-Skala, 17-Item-Version
L-T ₄	L-Thyroxin
mACh	Muskarinischer Acetylcholinrezeptor
MAO	Monoaminoxidase
NA	Noradrenalin
NaSSA	Noradrenerg und spezifisch serotonerg wirksames Antidepressivum
NAT	Noradrenalintransporter
NK	Neurokinin
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NNT	„number needed to treat“
NSSNRI	Nichtselektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitor, „non selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor“
RCT	„randomized controlled trial“
SNRI	Selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitor, „selective norepinephrine reuptake inhibitor“
SNDR	Selektiver Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahme-Inhibitor, „selective norepinephrine dopamine reuptake inhibitor“
SSNRI	Selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitor, „selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor“
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor, „selective serotonin reuptake inhibitor“
STAR*D	The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression Trial
T ₃	Trijodthyronin
TDM	Therapeutisches Drug-Monitoring
TRD	Therapieresistente Depression

Literatur

1. AkdÄ (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft) (2006) Empfehlungen zur Therapie der Depression, 2. Aufl. Arzneiverordnung in der Praxis 33: Sonderheft 1
2. Anderson IM (2000) Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 58: 19–36
3. Bauer M, Bschor T, Pfennig A et al., WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders (2007) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders in primary care. *World J Biol Psychiatry* 8: 67–104
4. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S et al.; Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und -pharmakopsychiatrie (2004) The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 37: 243–265
5. Benkert O, Hippus H (2006) Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. Springer, Berlin Heidelberg New York
6. Dodd S, Horgan D, Malhi GS et al. (2005) To combine or not to combine? A literature review of antidepressant combination therapy. *J Affect Disord* 89: 1–11
7. Herpfer I, Lieb K (2005) Substance P receptor antagonists in psychiatry: rationale for development and therapeutic potential. *CNS Drugs* 19: 275–293
8. Leitner I, Bailer U, Letmaier M et al. (2004) Behandlungsmöglichkeiten der therapieresistenten Depression. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 1: 28–38
9. Lieb K (2005) Affektive Störungen. In: Brunnhuber S, Frauenknecht S, Lieb K (Hrsg) Intensivkurs Psychiatrie. Urban & Fischer Elsevier, München Jena
10. Nierenberg AA, Katz J, Fava M (2007) A critical overview of the pharmacologic management of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin N Am* 30: 13–29
11. Ruhe HG, Huyser J, Swinkels JA et al. (2006) Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 67: 1836–1855
12. Shams ME, Arneth B, Hiemke C et al. (2006) CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. *J Clin Pharm Ther* 31: 493–502
13. Szegedi A, Müller MJ, Angelescu IG et al. (2003) Early improvement under mirtazapine and paroxetine predicts later stable response and remission with high sensitivity in patients with major depression. *J Clin Psychiatry* 64: 413–420
14. Tadic A, Müller MJ, Rujescu D et al. (2007) The MAOA T941G polymorphism and short-term treatment response to mirtazapine and paroxetine in major depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144: 325–331
15. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR et al.; STAR*D Study Team. (2006) Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 163: 28–40

CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Antwortmöglichkeit nur online unter: **CME.springer.de**
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

Hinweis für Leser aus Österreich

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die auf CME.springer.de erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

Wie hoch wird die Prävalenz von Therapieresistenz nach 2 adäquaten Therapieversuchen mit Antidepressiva geschätzt?

- ☐ 5%.
- ☐ 10%.
- ☐ 15%.
- ☐ 20–30%.
- ☐ 40%.

Folgende Differenzialdiagnose kommt bei der TRD nur selten in Frage:

- ☐ Bipolare affektive Störungen.
- ☐ Demenzerkrankungen.
- ☐ Dissoziative Störungen.
- ☐ Anpassungsstörungen.
- ☐ Somatisierungsstörungen.

Die Bestimmung der Plasmakonzentration wird nicht empfohlen für:

- ☐ Clomipramin.
- ☐ Venlafaxin.
- ☐ Sertralin.
- ☐ Mirtazapin.
- ☐ Tranylcypromin.

Nach Überweisung zu Ihnen stellen Sie bei einem Patienten mit einer schweren Depression Folgendes fest: Nach 4-wöchiger Therapie mit Clomipramin 150 mg/Tag war durch den umsichtigen Hausarzt eine Bestimmung der Plasmakonzentration veranlasst worden. Das Resultat war 98 ng/ml (Summe aus Muttersubstanz + Metabolit). Wie fahren Sie eher nicht fort?

- ☐ Dosiserhöhung und erneute Bestimmung der Plasmakonzentration im Steady State.

- ☐ Medikation unverändert fortführen, da die Remission häufig erst nach längerer Zeit eintritt.
- ☐ Compliance hinterfragen.
- ☐ Kontrollbestimmung wegen der Möglichkeit eines Laborfehlers.
- ☐ Komedikation erfassen.

Der Switch von einem SSRI auf Venlafaxin...

- ☐ ist praktisch kaum untersucht.
- ☐ sollte wegen schwerer Absetzphänome vermieden werden.
- ☐ bietet sich besonders bei Patienten mit Schlafstörungen an.
- ☐ bedeutet pharmakologisch eine Inhibition postsynaptischer 5-HT₂-Rezeptoren.
- ☐ hat einen hohen Evidenzgrad.

Der Switch von einem SSRI auf Reboxetin...

- ☐ hat einen hohen Evidenzgrad und wird daher empfohlen.
- ☐ bedeutet pharmakologisch den Verzicht auf die 5-HTT-Inhibition.
- ☐ sollte wegen Interaktionen nur im Abstand von mehreren Wochen erfolgen.
- ☐ sollte auf keinen Fall bei Patienten erfolgen, die früher auf NSSRI remittiert sind.
- ☐ sollte auf keinen Fall bei Patienten erfolgen, die zusätzlich unter ADHS leiden.

Folgende Aussage zur Augmentationsbehandlung trifft nicht zu:

- ☐ Die Augmentation mit Lithium ist am besten untersucht.

- ☐ Die Dosierung von Lithium erfolgt anhand seiner regelmäßig kontrollierten Plasmakonzentration.
- ☐ Lithium steigert das Suizidrisiko (metaanalytisch belegt).
- ☐ Bei TRD wurde die Augmentation mit T3 gegenüber L-T4 bevorzugt.
- ☐ Die Bupirionaugmentation zeigte keine Überlegenheit gegenüber Placeboaugmentation.

Die Augmentationsbehandlung mit atypischen Antipsychotika...

- ☐ sollte im Rahmen einer Depression nur bei wahnhaften Symptomen erfolgen.
- ☐ ist kaum bei TRD untersucht und wird daher nicht empfohlen.
- ☐ macht bei der Diagnose Depression keinen Sinn.
- ☐ ist auch für die Langzeitbehandlung häufig untersucht worden und geht mit geringen Nebenwirkungsraten einher.
- ☐ bedeutet pharmakologisch eine Ergänzung der primären antidepressiven Wirkmechanismen um die Inhibition postsynaptischer 5-HT₂-Rezeptoren.

Folgende Aussage trifft zu:

- ☐ SSRI können wegen ihrer geringen Toxizität gut miteinander kombiniert werden.
- ☐ Die Kombinationsbehandlung eines SSRI mit Reboxetin wird bei TRD aufgrund der guten Datenlage empfohlen.

- ☐ Durch die Kombination eines SSRI mit Reboxetin werden 2 Neurotransmittersysteme (Serotonin und Noradrenalin) beeinflusst.
- ☐ Bei der Kombination eines SSRI mit Bupropion liegt der hauptsächlichste Wirkmechanismus vermutlich in der Potenzierung der serotonergen Neurotransmission über die gleichzeitige 5-HTT-Inhibition.
- ☐ Die Kombination eines SSRI mit Venlafaxin ist bei TRD wegen des dadurch erreichten dualen Wirkprinzips empfohlen.

Zur Kombination von SSRI/SSNRI mit anderen Antidepressiva trifft Folgendes zu:

- ☐ Diese Strategie wird nur selten eingesetzt.
- ☐ Diese Strategie ist von allen pharmakotherapeutischen Strategien bei TRD am besten untersucht.
- ☐ Die Kombination eines SSRI mit Clomipramin erfordert die Kontrolle der Plasmakonzentrationen beider Substanzen.
- ☐ Die Wirksamkeit der Kombination SSRI/SSNRI plus α_2 -Antagonist wurde bei TRD in mehreren RCT bestätigt.
- ☐ Durch die Kombination eines SSRI mit Mirtazapin werden die Transporter für Serotonin, Noradrenalin und Dopamin inhibiert.

Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate auf CME.springer.de verfügbar.
Die kostenlose Teilnahme ist bis zum 31.01.2008 möglich