



© xemilia/fotolia.com

Algorithmus führt häufiger und schneller zur Response

## Leitliniengerechte Pharmakotherapie der therapieresistenten Depression

Marlene Busche, Tom Bschor, Berlin

Depressionen sind häufig durch chronischen Verlauf und Therapieresistenz charakterisiert. Sowohl die Pathophysiologie der Depression als auch die Wirkweise der antidepressiven Substanzen sind noch nicht ausreichend geklärt. Die zugelassenen Antidepressiva ähneln sich in ihrer Wirklatenz und einer hohen Non-Response-Rate, im Nebenwirkungsprofil bestehen hingegen deutliche Unterschiede. Eine personalisierte Therapie steht bisher nicht zur Verfügung.

**D**epressionen sind häufige Erkrankungen, die oft chronisch verlaufen: Bei 15–25 % der Erkrankten kommt es zu einer chronischen Depression [1], das heißt, das depressive Syndrom besteht über einen langen Zeitraum (mehr als zwei Jahre), ungeachtet, ob in diesem Zeitraum Behandlungsversuche stattfanden. Im Unterschied zur Dysthymie, bei der die Symptome auch mindestens zwei Jahre bestehen, aber nur

schwach ausgeprägt sind, wird mit chronischer Depression eine depressive Symptomatik vom Schweregrad einer Major Depression bezeichnet. Auch die Therapieresistenz ist häufig und bedeutet, dass eine Depression nicht unmittelbar auf Standardtherapieverfahren anspricht [2]. Eine oft verwendete Definition von Therapieresistenz wurde von Thase und Rush als fehlendes Ansprechen auf eine Behandlung mit mindestens zwei verschie-

denen Antidepressiva aus unterschiedlichen Substanzklassen, in jeweils adäquater Dosierung und Dauer festgelegt [3].

Sowohl die Pathophysiologie der Depression als auch die Wirkweise der antidepressiven Substanzen sind noch nicht ausreichend geklärt. In Deutschland haben etwa 30 antidepressive Substanzen eine Zulassung. Sie ähneln sich sowohl in ihrer Wirklatenz von zwei bis vier Wochen als auch in einer hohen Non-Response-Rate von 30 – 50 %. Eine personalisierte Therapie steht bisher nicht zur Verfügung.

Etwa zwei Drittel der mit Antidepressiva behandelten Patienten respondieren. Allerdings zeigt sich bei ungefähr der Hälfte dieser Responder nur eine Partialresponse und keine wirkliche Remission [4]. Fast alle verfügbaren Antidepressiva wirken über eine Erhöhung der intrasynaptischen Serotonin- und/oder Noradrenalin-Konzentration im synaptischen Spalt ohne relevante Wirksamkeitsunterschiede. Eine Ausnahme ist Tianeptin, das antidepressiv wirkt, obwohl es die Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt vermindert. Im Nebenwirkungsprofil und in der Pharmakodynamik bestehen hingegen deutliche Unterschiede; von diesen hängt die Auswahl des Antidepressivums vor allem ab [5].

### Erster pharmakologischer Behandlungsschritt

Für den ersten Schritt der Pharmakotherapie einer Depression ist entscheidend, die Standarddosis des Antidepressivums zu erreichen, da nur für diese Dosis die Wirksamkeit wissenschaftlich ausreichend gesichert ist. Mit dieser Standarddosis muss drei bis vier (bei älteren Patienten sechs) Wochen behandelt werden. Nach diesem Zeitraum ist zu definieren, ob der Patient auf die Medikation reagiert hat, oder nicht [1]. Für diese Beurteilung ist es unerlässlich, vor Medikationsbeginn in geeigneter Form die Symptomatik des Patienten dokumentiert zu haben (psychopathologischer Befund oder geeignete Fremd- oder Selbstbeurteilungsskala). Im Falle der Response wird die Behandlung mit dem Ziel der Remission fortgesetzt, an die sich eine mindestens sechsmontatige Erhaltungstherapie zur Vorbeugung eines Frührezidivs anschließt. Im Falle der Non-Response hingegen bieten sich verschiedene pharmakologische Optionen.

### Maßnahmen des zweiten Behandlungsschritts

#### Therapeutisches Drug Monitoring

Die Dosis eines Antidepressivums korreliert nicht ausreichend mit dem individuellen Serumspiegel eines Medikamentes. Die Serumspiegelbestimmung des verabreichten Antidepressivums und die anschließende Dosisanpassung nennt man therapeutisches Drug Monitoring (TDM). TDM stellt eine wichtige Maßnahme zur Behandlungsoptimierung dar und ist insbesondere bei Therapieresistenz sinnvoll. Es bestehen aber nicht für alle Antidepressiva gesicherte Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen einem bestimmten therapeutischen Serumspiegelbereich und dessen klinischer Wirkung (insbesondere nicht für Agomelatin und Tranylcypromin). Die Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) liefert eine umfassende Übersicht für therapeutische Serumspiegelbereiche und den Grad der wissenschaftlichen Evidenz hierfür [6]. Zu beachten ist, dass bei

Pharmaka mit antidepressiv wirksamen (aktiven) Metaboliten die Summe aus Muttersubstanz und aktivem Metaboliten betrachtet werden muss, beispielsweise bei Amitriptylin plus Nortriptylin, Clomipramin plus Norclomipramin, Doxepin plus Nordoxepin, Fluoxetin plus Norfluoxetin, Imipramin plus Desipramin und Venlafaxin plus O-Desmethylenlafaxin.

#### Pseudotherapieresistenz

Zu beachten ist auch das häufige Phänomen der Pseudotherapieresistenz. Hierunter versteht man ein nur scheinbares Nichtansprechen auf eine Behandlung, da entweder Diagnostik oder Therapie nicht adäquat durchgeführt wurden [1]. Ursachen falscher Diagnostik sind beispielsweise unerkannte psychosoziale Faktoren, die eine Depression verursachen oder unerkannte somatische Erkrankungen wie infektiöse, maligne oder endokrinologische Erkrankungen, ebenso wie psychiatrische Komorbidität wie Abhängigkeitserkrankungen, Demenzen, posttraumatische Belastungsstörungen, Schizophrenien oder Somatisierungsstörungen. Bei Verdacht auf eine pharmakogen verursachte Depression sollte ein Auslass- oder Umsetzversuch unternommen werden. Der zeitliche Zusammenhang der depressiven Symptome mit dem Beginn oder dem Aufdosieren eines Pharmakons ist der wichtigste Anhaltspunkt für einen möglichen kausalen Zusammenhang.

#### Wechsel des Antidepressivums

Die Umstellung auf ein anderes Antidepressivum ist vermutlich die am häufigsten eingesetzte Strategie. Der Häufigkeit dieser Vorgehensweise steht jedoch die fehlende wissenschaftliche Grundlage gegenüber. Es existiert zu diesem Thema eine aktuelle umfassende Metaanalyse, für die systematisch und elektronisch gestützt nach randomisierten Studien gesucht wurde, in denen Patienten, die auf ein ausreichend lange gegebenes Antidepressivum nicht angesprochen hatten, per Los doppelblind auf ein neues Antidepressivum umgesetzt wurden, oder das bisherige, bislang unwirksame Antidepressivum weiter erhielten [7]. Trotz großer Bedeutung für die tägliche Praxis konnten nur vier derartige Studien gefunden werden. Von 255 Patienten, bei denen das Antidepressivum gewechselt wurde, erreichten 41 eine Remission, was einem prozentualen Anteil von 16 % entspricht. Von 204 Patienten, die das bisher unwirksame Antidepressivum weiter bekamen, erreichten 38 eine Remission, was einem prozentualen Anteil von 19 % entspricht. Die Metaanalyse zeigt, dass auf eine Aneinanderreihung mehrerer Antidepressiva verzichtet werden sollte, da der Effekt des Antidepressivawechsels nicht über den hierdurch erreichten Zeitgewinn hinausgeht, das heißt, der Wechsel auf ein neues Antidepressivum nicht wirksamer ist, als die bloße Verlängerung der Behandlung mit dem bislang unwirksamen Medikament. Die S3-Leitlinie Unipolare Depression stellt daher fest: „Der Wechsel des Antidepressivums ist bei Nichtansprechen nicht die Behandlungsalternative erster Wahl“ [8].

#### Antidepressiva-Kombinationstherapie

Eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse zeigt, dass die zusätzliche Gabe eines präsynaptischen  $\alpha_2$ -Autorezeptor-Blockers wie Mianserin oder Mirtazapin zu ei-

nem SSRI (selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer), SNRI (selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, Venlafaxin) oder einem trizyklischen Antidepressivum einer Monotherapie überlegen ist [9]. Diese Übersichtsarbeit fand 38 kontrollierte Studien, die eine Antidepressivakombinationstherapie mit einer Monotherapie verglichen hatten. Die standardisierte Mittelwertdifferenz der Kombinationstherapie über die Monotherapie betrug 0,54, was immerhin einer mittleren Effektstärke entspricht. Die Wirksamkeit anderer Kombinationen ist nicht durch kontrollierte Studien belegt. Die standardisierte Mittelwertdifferenz betrug in diesem Fall 0,04 und zeigte damit Gleichwirksamkeit von Mono- und Kombinationstherapie. In der S3-Leitlinie Unipolare Depression wird daher gezielt eine Antidepressivakombinationstherapie eines präsynaptischen  $\alpha_2$ -Autorezeptor-Blockers wie Mianserin oder Mirtazapin mit einem SSRI, SNRI (Venlafaxin) oder einem trizyklischen Antidepressivum empfohlen [8]. Für den therapeutischen Nutzen der Verordnung von mehr als zwei verschiedenen Antidepressiva gibt es keine Evidenz.

Bei Antidepressivakombinationen sind mögliche Wechselwirkungen sowie unvorhersehbare Nebenwirkungen zu beachten, allerdings zeigte sich in der Metaanalyse überraschenderweise, dass Patienten, die mit zwei Antidepressiva behandelt wurden, nicht häufiger die Therapie abbrachen, als Patienten, die eine Monotherapie bekamen.

### Antidepressiva-Hochdosistherapie

Von einer SSRI-Hochdosistherapie wird abgeraten, da sich einheitlich in allen Studien zeigt, dass diese keine bessere Wirksamkeit als eine Behandlung mit Standarddosierung hat [10]. Bei der Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva, Venlafaxin oder Tranylcypromin hingegen gibt es Belege aus einer systematischen Übersichtsarbeit, dass eine erhöhte Dosis mit einer größeren antidepressiven Wirksamkeit verbunden ist [11]. Wenn ein Patient eines dieser Antidepressiva in der Standarddosis gut verträgt, aber nicht hierauf anspricht, ist Dosiserhöhung ein sinnvoller Behandlungsschritt.

### Lithiumaugmentation

Lithiumaugmentation bezeichnet die Addition von Lithium zu einem Antidepressivum, das trotz ausreichend langer Verabreichung in suffizienter Dosierung als Monotherapie nicht wirksam war. Hierdurch kann häufig doch noch ein Ansprechen auf die Pharmakotherapie erzielt werden. Eine Metaanalyse mit zehn doppelblinden, randomisierten Studien (269 Patienten) belegte die signifikante Überlegenheit einer Lithium- über eine Placeboaugmentation bei bislang auf eine Antidepressivamonotherapie resistenten Depressionen [12]. Bis zur Beurteilung der Wirksamkeit sollte eine Lithiumaugmentation mindestens zwei Wochen lang mit therapeutisch wirksamen Lithiumspiegeln durchgeführt werden [13]. Die Lithiumaugmentation nimmt einen zentralen Stellenwert in der Behandlung bislang therapieresistenter Depressionen ein, da Lithium mit seiner intrazellulären Wirkung ein völlig anderes Wirkprinzip zu der sich ähnelnden Wirkweise der Antidepressiva hinzufügt. Spricht der Patient auf die Lithiumaugmentation an, müssen für einen Zeitraum von sechs bis zwölf Monaten zur Erhaltens-

therapie sowohl das Antidepressivum als auch Lithium fortgeführt werden, um einem frühen Rezidiv vorzubeugen [14, 15].

### Augmentation mit Antipsychotika

Auch für die Wirksamkeit einer Augmentation mit Antipsychotika der zweiten Generation („atypische Neuroleptika“) gibt es gute Belege: Eine Metaanalyse (3.480 Patienten) zeigte eine im Vergleich zur Placeboaugmentation signifikant größere Wirksamkeit von Olanzapin, Risperidon, Aripiprazol und Quetiapin [16]. Zugelassen für diese Indikation in Deutschland ist allerdings nur Quetiapin.

### Irreversible MAO-Hemmer

Den irreversiblen MAO-Hemmern (Tranylcypromin) kommt (im Unterschied zum reversiblen MAO-Hemmer Moclobemid) vermutlich eine besondere Wirksamkeit bei therapieresistenten Depressionen zu [17]. Nach der Entwicklung neuer Antidepressiva in den letzten 20 Jahren sind irreversible MAO-Hemmer heute keine Antidepressiva der ersten Wahl mehr, was mit der Erfordernis einer tyraminarmen Diät und den Risiken bei Diätfehlern zusammenhängt. Dennoch wurde postuliert, dass die Nutzen-Risiko-Relation dieser Substanzklasse als positiv zu bewerten ist [18], da es sich bei den MAO-Hemmern um die Pharmaka handelt, die wahrscheinlich den stärksten antidepressiven Effekt unter den Antidepressiva haben [19]. Theoretisch/pharmakologisch ist eine überlegene Wirksamkeit denkbar, da der irreversible MAO-Hemmer Tranylcypromin unter den verfügbaren Antidepressiva das Einzige ist, das die intrasynaptische Konzentration aller drei für die Depressionsbehandlung als relevant betrachteten Neurotransmitter (Serotonin, Noradrenalin und Dopamin) erhöht. Irreversible MAO-Hemmer dürfen nicht mit serotonergen Medikamenten (z. B. SSRI, SNRI, Clomipramin) kombiniert oder in zu engem zeitlichem Abstand mit diesen gegeben werden.

### Experimentelle Therapieverfahren

Über die aufgeführten Therapiemöglichkeiten hinaus bestehen experimentelle pharmakologische Behandlungsansätze, insbesondere Schilddrüsenhormone und Ketamin, auf die erst zurückgegriffen werden sollte, wenn die etablierten Behandlungsoptionen erfolglos geblieben sind. Experimentell bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Nachweise für die Wirksamkeit dieser Therapien auf wenigen, kleinen und häufig nicht kontrollierten Studien beruhen und dass die Substanzen nicht zur Depressionsbehandlung zugelassen sind.

### Schilddrüsenhormone

Seit den 1950er-Jahren wurde der Einsatz von Schilddrüsenhormonen in der Depressionsbehandlung untersucht. Eine Metaanalyse kontrollierter Studien belegt die Wirksamkeit einer Augmentationsbehandlung mit Trijodthyronin (T3) [20]. Bei Trijodthyronin ist aber die Dosisfindung oft schwierig, da moderate Dosierungen aufgrund des prompt reagierenden Schilddrüsenhormonregelkreises zu keiner Nettoerhöhung von Schilddrüsenhormonen im Körper führen, und höhere Dosierungen aufgrund typischer Hyperthyreose Nebenwirkungen schlecht vertragen werden.

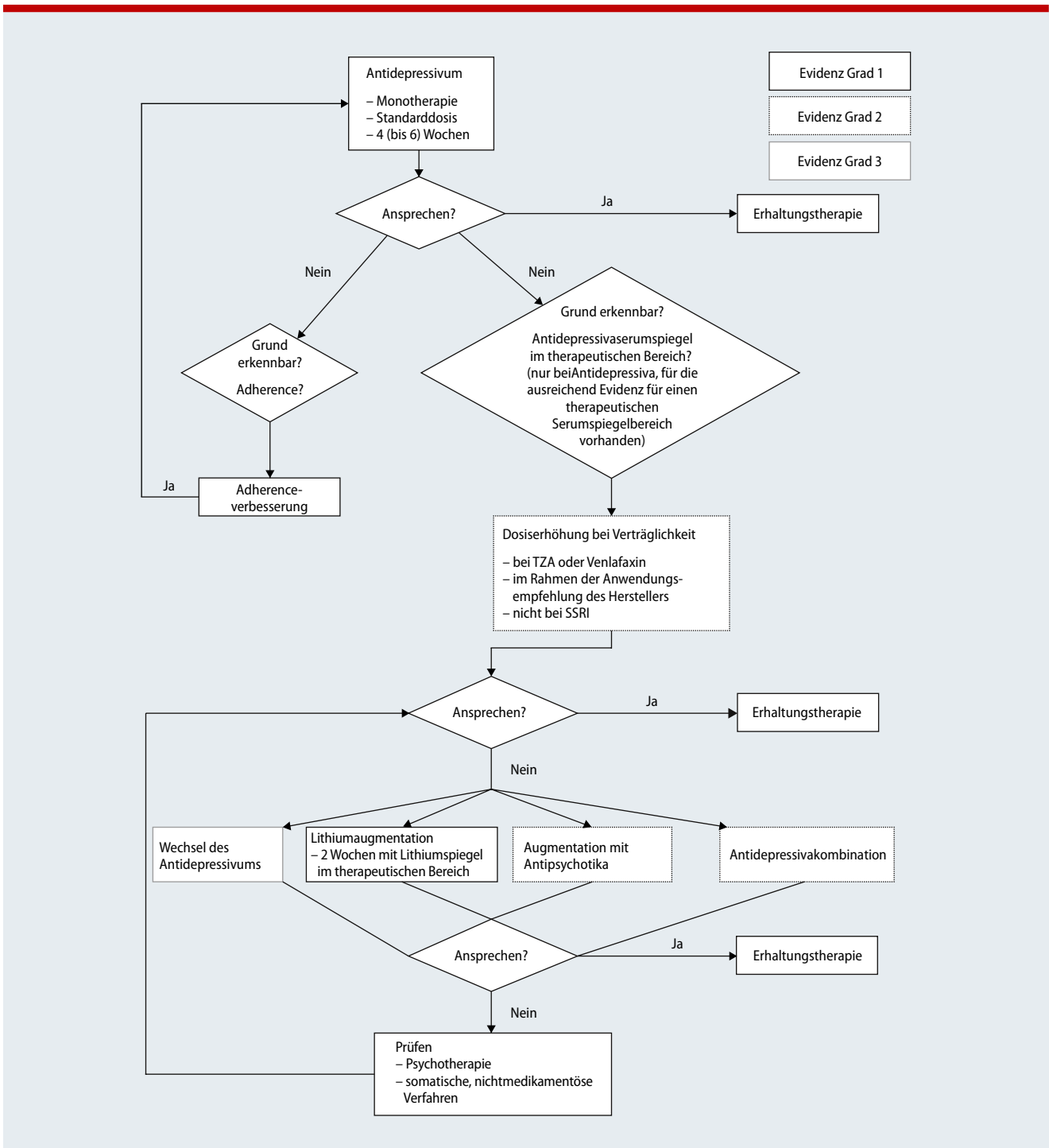


Abb. 1: Medikamentöse Behandlung der therapieresistenten Depression (mod. nach S3-Leitlinie Unipolare Depression, 2015 [8]).

Die Augmentation mit L-Thyroxin (L-T4), das als Vorläuferhormon für T3 dient, ist besser verträglich und kann auch in höheren, supraphysiologischen Dosierungen (300 – 600 µg/Tag) gegeben werden. Eine langsame Aufdosierung und verschiedene Sicherheitsuntersuchungen sind zu beachten. Die Augmentation von Antidepressiva mit hochdosiertem Thyroxin erzielt

in offenen Studien Responderaten von bis zu 50 % bei therapieresistenter Depression [21]. In einer aktuellen randomisierten, doppelblinden Studie mit bipolar depressiven Patienten hatten die weiblichen Studienteilnehmerinnen eine signifikant bessere antidepressive Wirkung von hochdosiertem L-Thyroxin (300 µg pro Tag) als von Placebo [22].

### Ketamin

Einer der neuesten pharmakologischen Behandlungsansätze ist Ketamin. Ketamin ist ein Antagonist am ionotropen NMDA(N-Methyl-D-Aspartat)-Glutamatrezeptor und als Substanz in der Anästhesie und in der Schmerzbehandlung seit langem bekannt. Die antidepressive Wirkung von Ketamin beruht im Unterschied zu den Antidepressiva nicht auf der Beeinflussung des Monoamin-, sondern des Glutamatsystems. Aufgrund seiner besonders schnellen Wirksamkeit ist Ketamin in den Fokus der Behandlung therapieresistenter Depression gerückt, wobei aber die Dauer der antidepressiven Wirkung von Ketamin ebenso noch unklar bleibt, wie die Frage, wie nach dem Nachlassen der Wirkung weiter verfahren werden soll. Eine aktuelle Übersichtsarbeit, die neun Metaanalysen einschloss, konnte eine deutliche antidepressive Wirksamkeit von Ketamin bei unipolar oder bipolar depressiven Patienten im Vergleich zu Placebo oder aktiven Kontrollbedingungen, zumindest innerhalb der ersten sieben Tage, nachweisen. Der größte antidepressive Effekt fand sich innerhalb der ersten 24 Stunden [23].

### Therapiealgorithmus

Aufgrund der Vielzahl der dargestellten Behandlungsoptionen stellt sich die Frage nach einer sinnvollen Abfolge der therapeutischen Schritte im Sinne eines antidepressiven Stufenplanes oder Therapiealgorithmus. Die wahllose Aneinanderreihung inadäquat und unkontrolliert durchgeführter Behandlungsversuche wird als eine wichtige Ursache für die Entstehung von Therapieresistenz angesehen [24]. Dies kann durch Therapiealgorithmen verhindert werden, in denen nach vorab festgelegten Intervallen standardisiert die Besserung des depressiven Syndroms gemessen und hiervon der Übergang in die nächste Behandlungsstufe abhängig gemacht wird. Den Algorithmus der S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression zeigt **Abb. 1** [8]. Auch die Leitlinie der Weltföderation der Gesellschaften für biologische Psychiatrie (WFSBP) fasst die Empfehlung grafisch in einem Algorithmus zusammen [25]. Der Algorithmus deckt sich weitgehend mit dem der deutschen Leitlinie, allerdings wird beim Wechsel des Antidepressivums auf eine möglicherweise höhere Wirksamkeit von Venlafaxin, Escitalopram und Tranylcypromin hingewiesen. Große, randomisierte, kontrollierte Studien demonstrierten wiederholt, dass ein Therapiealgorithmus häufiger und schneller zur Response führt, als eine Therapie nach freier Arztentscheidung [26]. Hierbei zeigte sich, dass es weniger auf einen spezifischen, ganz besonders wirksamen Algorithmus ankommt, als vielmehr darauf, sich überhaupt an einem systematischen Vorgehen mit regelmäßiger Messung der Wirksamkeit zu orientieren.

### Fazit für die Praxis

- Therapieresistente Depressionen sind behandelbare Erkrankungen.
- Bei Nichtansprechen auf ein Antidepressivum ist die Serumspiegelbestimmung (TDM) bei den allermeisten Antidepressiva eine sinnvolle Maßnahme.
- Bei der antidepressiven Pharmakotherapie ist eine Augmentationsbehandlung dem Wechsel des Antidepressivums oder

einer SSRI-Dosiserhöhung vorzuziehen. Augmentationsverfahren der ersten Wahl ist die Lithiumaugmentation, auch die Augmentation mit Quetiapin ist zugelassen.

- Nach Non-Response auf ein Antidepressivum ist die Kombination eines SSRI, SNRI oder TZA einerseits mit Mirtazapin, Trazodon oder Mianserin andererseits die einzige Kombination, für die eine Überlegenheit über eine Antidepressiva-Monotherapie belegt ist.
- Ein Therapiealgorithmus führt häufiger und schneller zur Response als eine Therapie nach freier Arztentscheidung.

### Literatur

[www.springermedizin.de/dnp](http://www.springermedizin.de/dnp)



**Marlene Busche**  
Abteilung für Psychiatrie  
Schlosspark-Klinik  
Heubnerweg 2,  
14059 Berlin



**Prof. Dr. med. Tom Bschor**  
Chefarzt  
Abteilung für Psychiatrie  
Schlosspark-Klinik  
Heubnerweg 2,  
14059 Berlin  
E-Mail: [psychiatrie@schlosspark-klinik.de](mailto:psychiatrie@schlosspark-klinik.de)

### Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass sie sich bei der Erstellung des Beitrages von keinen wirtschaftlichen Interessen leiten ließen und im Zusammenhang mit diesem Beitrag keine Interessenkonflikte bestehen.

Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags von zwei unabhängigen Gutachtern geprüft wurde. Werbung in dieser Zeitschriftenausgabe hat keinen Bezug zur CME-Fortbildung. Der Verlag garantiert, dass die CME-Fortbildung sowie die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlungen enthalten. Dies gilt insbesondere für Präparate, die zur Therapie des dargestellten Krankheitsbildes geeignet sind.

# CME-Fragebogen

## Pharmakotherapie der therapieresistenten Depression

### Teilnehmen und Punkte sammeln können Sie

- als e.Med-Abonnent von springermedizin.de
- als registrierter Abonnent dieser Fachzeitschrift
- zeitlich begrenzt unter Verwendung der abgedruckten FIN

FIN gültig bis 23.05.2017:

**DN1705nm**

Dieser CME-Kurs ist zwölf Monate auf CME.SpringerMedizin.de verfügbar. Sie finden ihn am Schnellsten, wenn Sie die FIN oder den Titel des Beitrags in das Suchfeld eingeben. Alternativ können Sie auch mit der Option „Kurse nach Zeitschriften“ zum Ziel navigieren.

DOI: 10.1007/s15202-017-1497-x

### ? Wie kann man den Begriff „therapie-resistente Depression“ definieren?

- Eine auf Lithiumaugmentation nicht ansprechende Depression
- Eine auf Elektrokampftherapie nicht ansprechende Depression
- Eine auf Standardtherapieverfahren nicht unmittelbar ansprechende Depression
- Eine seit mindestens zwei Jahren bestehende Depression
- Eine unbehandelbare Depression

### ? Was versteht man unter „Pseudotherapieresistenz“?

- Besserung der depressiven Symptomatik erst nach Verstärken der Wirksamkeit von drei bis vier (bei älteren Patienten sechs) Wochen
- Besserung der Lebensqualität bei unveränderter depressiver Symptomatik
- Nichtansprechen in der Selbstbeurteilung bei Ansprechen in der Fremdbeurteilung
- Reduktion von weniger als zehn Punkten auf der Hamilton-Depressionskala innerhalb von drei Wochen
- Scheinbares Nichtansprechen auf eine Behandlung, wenn die Diagnostik oder die Therapie nicht adäquat durchgeführt wurden

### Was ist eine „chronische Depression“?

- Seit mindestens sechs Monaten bestehende Depression
- Seit mindestens einem Jahr bestehende Depression
- Seit mindestens zwei Jahren bestehende Depression
- Seit mindestens fünf Jahren bestehende Depression
- Seit mindestens zehn Jahren bestehende Depression

### ? Eine 41-jährige Lehrerin, bei der Sie eine depressive Episode diagnostiziert haben, hat auf eine vierwöchige Behandlung mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI, Citalopram) von 20 mg/Tag nicht angesprochen. Welche der weiterführenden Behandlungen ist empfehlenswert?

- Augmentation mit Lithium
- Dosiserhöhung auf 40 mg/Tag
- Interferon-Therapie
- Kombination mit Fluoxetin
- Umstellung auf ein atypisches Antipsychotikum

### ? Bei einem 55-jährigen Feuerwehrmann, bei dem Sie eine schwere depressive Episode diagnostiziert haben, erwägen Sie eine Behandlung mit Tranylcypromin. Was müssen Sie beachten?

- Ableitung eines EEG vor Beginn der Behandlung
- Ausreichender Sicherheitsabstand zu serotonergen Medikamenten
- Der Patient muss eine histaminarme Diät einhalten.
- Keine Kombination mit noradrenergen Antidepressiva
- Tranylcypromin ist ein Antidepressivum der ersten Wahl

### ? Welches der folgenden Antipsychotika ist in Deutschland für die Augmentation bei therapieresistenter Depression zugelassen?

- Amisulprid
- Aripiprazol
- Olanzapin
- Quetiapin
- Risperidon

### ? Für welches der folgenden Antidepressiva ist kein therapeutischer Serumspiegelbereich etabliert?

- Agomelatin
- Citalopram
- Clomipramin
- Duloxetin
- Nortriptylin



Dieser CME-Kurs wurde von der Bayerischen Landesärztekammer mit zwei Punkten in der Kategorie I zur zertifizierten Fortbildung freigegeben und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden. Pro Frage ist jeweils nur eine Antwortmöglichkeit zutreffend. Bitte beachten Sie, dass Fragen wie auch Antwortoptionen online abweichend vom Heft in zufälliger Reihenfolge ausgespielt werden.

Bei inhaltlichen Fragen erhalten Sie beim Kurs auf CME.SpringerMedizin.de tutorielle Unterstützung. Bei technischen Problemen erreichen Sie unseren Kundenservice kostenfrei unter der Nummer 0800 7780-777 oder per Mail unter kundenservice@springermedizin.de.

- ?** Für welche Maßnahmen des zweiten Behandlungsschrittes fehlt ein wissenschaftlicher Wirknachweis?
- Antidepressiva-Kombinationsbehandlung
  - Behandlung mit einem irreversiblen MAO-Hemmer
  - Lithiumaugmentation
  - Venlafaxin-Hochdosisbehandlung
  - Wechsel des Antidepressivums
- ?** Eine 60-jährige Schuhverkäuferin hat nach vier Wochen auf eine Behandlung mit 100 mg des selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmers Sertralin pro Tag nicht ausreichend angesprochen. Für welche der folgenden Kombinationen ist die Wirksamkeit belegt?
- Sertralin und Bupropion
  - Sertralin und Citalopram
  - Sertralin und Desipramin
  - Sertralin und Mirtazapin
  - Sertralin und Tranylcypromin
- ?** Wie heißt der sechsmonatige Behandlungszeitraum, der sich an eine Response auf ein Antidepressivum anschließt?
- Algorithmustherapie
  - Erhaltungstherapie
  - Langzeitbehandlung
  - Phasenprophylaxe
  - Rezidivprophylaxe

## Aktuelle CME-Kurse aus der Psychiatrie

► **Metabolische Nebenwirkungen von Psychopharmaka: Substanzspezifische Betrachtung und therapeutische Möglichkeiten**

aus: DNP – Der Neurologe und Psychiater 4/2017  
 von: R. Zeiss, B.J. Connemann, M. Gahr, Ulm  
 zertifiziert bis: 30.3.2018  
 CME-Punkte: 2

► **Metabolische Nebenwirkungen von Psychopharmaka: Epidemiologische und pathophysiologische Aspekte**

aus: DNP – Der Neurologe und Psychiater 3/2017  
 von: R. Zeiss, B.J. Connemann, M. Gahr, Ulm  
 zertifiziert bis: 28.2.2018  
 CME-Punkte: 2

► **Moderne Versorgungsformen in der Psychiatrie**

aus: DNP – Der Neurologe und Psychiater 1-2/2017  
 von: S. Koch-Stoecker, M. Driessen  
 zertifiziert bis: 8.2.2018  
 CME-Punkte: 2

Diese Fortbildungskurse finden Sie, indem Sie den Titel in das Suchfeld auf [CME.SpringerMedizin.de](http://CME.SpringerMedizin.de) eingeben. Zur Teilnahme benötigen Sie ein e.Med-Abo.

Effizient fortbilden, gezielt recherchieren, schnell und aktuell informieren – ein e.Med-Abo bietet Ihnen alles, was Sie für Ihren Praxis- oder Klinikalltag brauchen: Sie erhalten Zugriff auf alle Premiuminhalte von SpringerMedizin.de, darunter die Archive von 80 deutschen Fachzeitschriften. Darüber hinaus ist im Abo eine Springer-Medizin-Fachzeitschrift Ihrer Wahl enthalten, die Ihnen regelmäßig per Post zugesandt wird.

Als e.Med-Abonnent steht Ihnen außerdem das komplette CME-Kursangebot von SpringerMedizin.de zur Verfügung: Hier finden Sie aktuell über 600 CME-zertifizierte Fortbildungskurse aus allen medizinischen Fachrichtungen!

Testen Sie die [CME.SpringerMedizin.de](http://CME.SpringerMedizin.de) 30 Tage lang kostenlos und unverbindlich mit einem e.Med-Abo:  
[www.springermedizin.de/eMed](http://www.springermedizin.de/eMed)



### Literatur

1. Bschor T, Bauer M, Adli M (2014) Chronische und therapieresistente Depression. Diagnostik und Stufentherapie. Dtsch Arztebl 111:766-776
2. Bschor T (2010) Therapy-resistant depression. Expert Rev Neurother 10:77-86
3. Thase ME, Rush AJ (1997) When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. J Clin Psychiatry 58 Suppl 13:23-9
4. Bschor T, Kilarski LL (2016) Are antidepressants effective? A debate on their efficacy for the treatment of major depression in adults. Expert Rev Neurother 16:367-374
5. Bschor T, Adli M (2008) Therapie depressiver Erkrankungen. CME-zertifizierte Fortbildung. Dtsch Arztebl 105:782-792
6. Hiemke, C et al. (2011) AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. Pharmacopsychiatry 44: 195–235
7. Bschor T, Kern H, Henssler J, Baethge C (2016) Switching the antidepressant after nonresponse in adults with major depression: a systematic literature search and meta-analysis. J Clin Psychiatry 2016 Dec 6. doi: 10.4088/JCP.16r10749. [Epub ahead of print]
8. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BptK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression (2015) S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage, Version 1, November 2015 (www.depression.versorgungsleitlinien.de)
9. Henssler J, Bschor T, Baethge C (2016) Combining antidepressants in acute treatment of depression: a meta-analysis of 38 studies including 4511 patients. Can J Psychiatr 61:29-43
10. Ruhé HG, Huyser J, Swinkels JA, Schene AH (2006) Dose escalation for insufficient response to standard-dose selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: systematic review. Br J Psychiatry 189:309-16
11. Baethge C, Heinz A, Langlitz N, Bauer M (2005) Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 255:387-400
12. Crossley NA, Bauer M (2007) Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. J Clin Psychiatry 68:935-40.
13. Bschor T (2014) Lithium in the treatment of major depressive disorder. Drugs 74:855-862
14. Bschor T, Berghöfer A, Ströhle A, Kunz D, Adli M, Müller-Oerlinghausen B, Bauer M (2002) How long should the lithium augmentation strategy be maintained? A 1-year follow up of a placebo-controlled study in unipolar refractory major depression. J Clin Psychopharmacol 22:427-430
15. Bauer M, Bschor T, Kunz D, Berghöfer A, Ströhle A, Müller-Oerlinghausen B (2000) Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression. Am J Psychiatry 157:1429-1435
16. Nelson JC, Papakostas GI (2009) Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. Am J Psychiatry 166:980-91
17. Lewitzka U. Irreversible MAO-Hemmer. In: Bschor T (Hrsg.) Behandlungsmanual therapieresistente Depression. Pharmakotherapie – somatische Therapieverfahren – Psychotherapie. Stuttgart: Kohlhammer; 2008: 102–113
18. Adli M, Pilhatsch M, Bauer M, Köberle U, Ricken R, Janssen G, Ulrich S, Bschor T (2008) Safety of high-intensity treatment with the irreversible monoamine oxidase inhibitor tranylcypromine in patients with treatment-resistant depression. Pharmacopsychiatry 41: 252–257
19. Köhler S, Stöver LA, Bschor T (2014) MAO-Hemmer als Behandlungsoption der therapieresistenten Depression. Anwendung, Wirksamkeit und Besonderheiten. Fortschr Neurol Psychiatr 82:228–238
20. Bschor T, Bauer M (1998) Schilddrüsenhormone in der Behandlung affektiver Störungen. Psychopharmakotherapie 5:94-98
21. Bauer M, Hellweg R, Gräf KJ, Baumgartner A (1998) Treatment of refractory depression with high-dose thyroxine. Neuropsychopharmacology 18:444-55
22. Stamm TJ, Lewitzka U, Sauer C, Pilhatsch M, Smolka MN, Köberle U, Adli M, Ricken R, Scherk H, Frye MA, Juckel G, Assion HJ, Gitlin M, Whybrow PC, Bauer M. (2014) Supraphysiologic doses of levothyroxine as adjunctive therapy in bipolar depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 75:162-8
23. Bobo WV, Voort JL, Croarkin PE, Leung JG, Tye SJ, Frye MA (2016) Ketamine for treatment-resistant unipolar and bipolar major depression: critical review and implications for clinical practice. Depress Anxiety 33:698-710
24. Adli M, Bauer M, Rush AJ (2006) Algorithms and collaborative-care systems for depression: are they effective and why? A systematic review. Biol Psychiatry 59:1029-38
25. Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller HJ (2013) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute continuation treatment of unipolar depressive disorders. World J Biol Psychiatry 14:334-85
26. Bauer M, Pfennig A, Linden M, Smolka MN, Neu P, Adli M (2009) Efficacy of an algorithm-guided treatment compared with treatment as usual: a randomized, controlled study of inpatients with depression. J Clin Psychopharmacol 29:327-33