

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Behandlungsmöglichkeiten der therapieresistenten Depression

Leitner I, Aschauer H, Bailer U

Kasper S, Letmaier M, Stastny J

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2004; 5 (1), 28-39

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

76. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie DGNC

Joint Meeting mit der Französischen
Gesellschaft für Neurochirurgie



2025
1.–4. Juni
HANNOVER

www.dgnc-kongress.de

Im Spannungsfeld zwischen
Forschung und Patientenversorgung

PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!



Deutsche
Gesellschaft für
Epileptologie



64. JAHRESTAGUNG

der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

10.–13. Juni 2026
Würzburg



© CIM Deimer Deque/Kosch/KARL70
Bavaria_HFB/Alto/Wiki | Stock Adobe

Behandlungsmöglichkeiten der therapieresistenten Depression

I. Leitner, U. Bailer, M. Letmaier, J. Stastny, H. Aschauer, S. Kasper

Obwohl die Mehrheit (ca. 60 %) der depressiven Patienten gut auf die erstverordnete Therapie mit Antidepressiva anspricht, wird bei etwa einem Drittel der Patienten kein ausreichender Behandlungserfolg erzielt. Therapieresistenz auf Antidepressiva stellt somit ein relevantes klinisches Problem dar. Im allgemeinen spricht man von Therapieresistenz auf Antidepressiva erst dann, wenn zwei oder mehr aufeinanderfolgende Behandlungsversuche mit Antidepressiva unterschiedlicher pharmakologischer Wirkungsweise in adäquater Dosierung und Dauer sowie gewährleisteteter Compliance keine oder nur eine ungenügende Besserung der depressiven Symptome bewirken. Der vorliegende Artikel befaßt sich vor allem mit biologischen Behandlungsformen der therapieresistenten Depression, und hier insbesondere mit Antidepressiva. An erster Stelle steht die Therapieoptimierung der bestehenden Verordnung, gefolgt von einem Wechsel des Antidepressivums, einer Augmentations- oder einer Kombinationstherapie. Eine psychotherapeutische Behandlung sollte rechtzeitig ins Behandlungskonzept einbezogen werden, da in Kombination mit einer antidepressiven Medikation die Ansprechrate erhöht und das Rückfallrisiko gesenkt werden kann. Als zusätzliche Maßnahmen zur fortlaufenden antidepressiven Behandlung können die Schlafentzugs- oder die Lichttherapie eingesetzt werden. Auch der Einsatz von Elektrokrampftherapie sollte nicht zu spät in Betracht gezogen werden. Als neuartige Behandlungsmethoden der therapieresistenten Depression sind die repetitive transkranielle Magnetstimulation und die Vagusnervstimulation anzuführen.

Schlüsselwörter: Depression, Therapieresistenz auf Antidepressiva, therapieresistente Depression

Therapeutic Options in Treatment-Resistant Depression. Although the majority (about 60 %) of patients with depression respond well to their initial antidepressant pharmacotherapy, approximately one third of patients fail to achieve an adequate response. Resistance to antidepressants is a relevant clinical problem. In general treatment resistance to antidepressants is defined as an insufficient improvement of depressive symptoms after two or more trials of different classes of antidepressants in adequate dose, duration and guaranteed compliance. This article provides an overview of various treatment options for treatment-resistant depression and is focused on biological treatment strategies, in particular with antidepressants. The first step should be treatment optimisation of the current trial, followed by a change of the antidepressant, an augmentation strategy or combination strategy. A combination of psychotherapy and antidepressant medication improves response and reduces rates of relapse. Therefore, a psychotherapeutic approach should be included early in the treatment plan. As an additional approach sleep deprivation therapy or light therapy have been proved to be effective in combination with antidepressant medication. The application of electroconvulsive therapy should not be taken into account too late. Repetitive transcranial magnetic stimulation and vagus nerve stimulation represent novel treatment methods of the treatment-resistant depression. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2004; 5 (1): 28–39.

Key words: depression, resistance to antidepressants, treatment-resistant depression

Der vorliegende Artikel befaßt sich vor allem mit biologischen Behandlungsformen der therapieresistenten Depression, und hier insbesondere mit Antidepressiva. Die Diagnose einer depressiven Episode kann nach ICD-10 aufgrund des Vorliegens von Hauptsymptomen (gedrückte Stimmung, Interessen-/Freudlosigkeit und Antriebsstörung) und anderen häufigen Symptomen (z. B. verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit, Schuldgefühle und Gefühle der Wertlosigkeit) gestellt werden. Für die Diagnose der depressiven Episode aller drei Schweregrade (leicht, mittelgradig und schwer) wird gewöhnlich eine Dauer von mindestens 2 Wochen verlangt. Bei der am häufigsten vorkommenden, unipolar verlaufenden Depression leidet der Patient ausschließlich unter depressiven Episoden, bei der bipolaren Depression treten auch manische bzw. hypomanische Krankheitsepisoden auf. Bei der Dysthymie liegt eine depressive Grundstimmung vor, die über längere Zeit des Lebens (mindestens 2 Jahre) andauert und in ihrer Ausprägung geringer als bei der depressiven Episode ist. Antidepressiva weisen in der Akutbehandlung von depressiven Episoden eine empirisch gut belegte Wirksamkeit auf [1], trotzdem spricht etwa ein Drittel der Patienten auf einen ersten antidepressiven Behandlungsversuch nicht ausreichend an [2]. Von den mit Antidepressiva behandelten Patienten können 10–30 % als therapieresistent eingeschätzt werden [3]. Therapieresistenz auf Antidepressiva stellt somit ein relevantes klinisches Problem dar, trotzdem ist es bisher nicht gelungen, eine einheitliche Definition der therapieresistenten Depression (TRD) zu erarbeiten.

Das Fehlen einer standardisierten Definition und operationalisierter Kriterien für die therapieresistente Depression macht Studienergebnisse über Therapiestrategien schwer beurteilbar und kaum vergleichbar [4]. Im allgemeinen spricht man von Therapieresistenz erst dann, wenn zwei oder mehr aufeinanderfolgende Behandlungsversuche mit pharmakologisch möglichst unterschiedlichen Antidepressiva in adäquater Dosierung und Dauer sowie gewährleisteteter Compliance keine oder nur ungenügende Besserung der depressiven Symptome bewirken (Tab. 1). Allerdings gilt es zu beachten, daß bei einigen als therapieresistent eingestuften Patienten eine Pseudotherapieresistenz vorliegt, etwa bei unzureichender Dosierung

Tabelle 1: Definition der auf Antidepressiva resistenten Depression

Folgende Kriterien sollen erfüllt sein:

- Diagnose: ICD-10 Depressive Störung/DSM IV Major Depression
- Zwei (oder mehr) aufeinanderfolgende Behandlungsversuche mit Antidepressiva unterschiedlicher pharmakologischer Wirkungsweise
- Adäquate Dosierung der Behandlung (Imipramin \geq 150 mg/d, Venlafaxin \geq 150 mg/d oder Äquivalenzdosis)
- Adäquate Dauer der Behandlung (\geq 4 Wochen)
- Gewährleistete Compliance
- Keine ausreichende Besserung unter dieser Behandlung (< 50 % Reduktion des Ausgangswertes von CGI, HAM-D, MADRS)

CGI = Clinical Global Impression; HAM-D = Hamilton Depression Rating Scale; MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

Aus der Klinischen Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. Ingeborg Leitner, Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien; E-Mail: ingeborg.leitner@univie.ac.at

bzw. zu kurzer Dauer der antidepressiven Medikation, ungewöhnlicher Pharmakokinetik (z. B. rasche Metabolisierung, Malabsorption), nichtentsprechender Diagnose oder bei diagnostischen Besonderheiten (z. B. psychiatrische oder körperliche Begleiterkrankungen, bestimmte Subtypen der Depression, Persönlichkeitsstörungen). Sehr häufig ist auch eine mangelnde Compliance Ursache der Pseudotherapieresistenz – im ambulanten Bereich ist dies wahrscheinlich die häufigste Ursache [5]. Anhaltende psychosoziale Belastungsfaktoren sollten bei Nichtansprechen auf die Behandlung ebenfalls in Betracht gezogen werden [6]. Nach Abklärung dieser möglichen Ursachen der Therapieresistenz stehen eine Reihe verschiedener Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Der folgende Artikel soll einen Überblick über die Behandlungsmöglichkeiten bei therapieresistenter Depression geben. Im wesentlichen können medikamentöse Umstellung, Augmentationen, Kombinationen und zusätzliche nichtpharmakologische Therapien unterschieden werden, wobei an erster Stelle die Optimierung der laufenden Therapie stehen sollte. Eine Psychotherapie sollte schon von Beginn an in den Behandlungsplan eingebunden werden, ansonsten ist sie jedenfalls bei Therapieresistenz zusätzlich einzusetzen. Auf verschiedene Aspekte im psychosozialen Be-

reich, im Berufsfeld, in der Angehörigenarbeit und auf Selbsthilfegruppen wollen wir hier nicht speziell eingehen, da es zur Frage der Therapieresistenz keine kontrollierten Studien gibt.

Methodik

Gesucht wurden Studien über Behandlungsstrategien bei therapieresistenter Depression. Ausfindig gemacht wurden die Studien in vorliegenden Metaanalysen, Übersichtsartikeln sowie mittels Querverweisen und einer computer-gestützten Literatursuche (MEDLINE) im September 2001. Die dabei verwendeten Stichworte waren „therapieresistente Depression“ und „Behandlungsstrategien“.

Therapiestrategien

1. Therapieoptimierung

An erster Stelle der Behandlung der therapieresistenten Depression steht die Optimierung der bestehenden Therapie. Es sollte eine adäquate Dosierung (Imipramin ≥ 150 mg/d, Venlafaxin ≥ 150 mg/d oder Äquivalenzdosis) erreicht werden. Manchmal sind unkonventionell hohe Dosen notwendig, und manchmal kann die zusätzliche

Ausweitung der Behandlungsdauer von 4–6 Wochen auf 12 Wochen erfolgreich sein [7]. Eine zu frühe Änderung der Behandlungsstrategie kann zur Fehlannahme führen, daß die verabreichte Medikation unwirksam ist, und in der Folge den Patienten entmutigen. Im Gegensatz dazu kann ein zu langes Abwarten ohne jegliches Ansprechen auf die laufende Behandlung das Leiden des Patienten und die Dauer der depressiven Episode unnötig verlängern [6]. Bei Nichtansprechen auf eine adäquate antidepressive Behandlung sollte die Entscheidung über den nächsten Therapieschritt von der Schwere der Erkrankung, von eventuell vorhandenen Nebenwirkungen und von der Bereitschaft des Patienten, mehr als ein Medikament einzunehmen, abhängen. So sollte eine Umstellung der antidepressiven Medikation dann erfolgen, wenn die laufende Medikation einen geringen Nutzen, aber deutliche Nebenwirkungen aufweist und der Patient nur ungern mehr als ein Medikament zu sich nimmt.

2. Umstellungsstrategien

Im allgemeinen wird bei Nichtansprechen auf eine antidepressive Medikation empfohlen, auf ein Antidepressivum mit einem anderen Wirkmechanismus zu wech-

Tabelle 2: Umstellungsstrategien von Antidepressiva bei therapieresistenter Depression

Umstellungsstrategien	Literatur	Design	Studienmedikation	Patienten	Ansprechraten
I. Kontrollierte Untersuchungen					
TZA → TZA	[10]	db, r	IMI 150–300 mg/d	27 UP, s	30 %
TZA → HZA	[12]	db, pk, r	BUP i.M. 675 mg/d	30 UP, s	BUP > PBO
TZA → MAOI	[13]	db, pk, r	PHZ 60–90 mg/d	46 UP, a	67 %, PHZ > IMI
	[14]	db, r	BROF i.M. 218 mg/d, TRAN i.M. 85 mg/d	39 UP, BP, s	59 %
TZA → SSRI	[15]	db, pk, r	TRAN 30–60 mg/d	12 BP, a	75 %
	[19]	b(P), pk, r	FLUV max. 200 mg/d	28 UP, a	29 %
	[20]	db, r, p, co	FLUV i.M. 288 mg/d	35 UP, s	4 %
SSRI → TZA	[17]	db, r, co	PAR 30–50 mg/d co: IMI 150–250 mg/d	10 UP, a	50 %
	[10]	db, r	FLUO 60–80 mg/d	40 UP, a	43 %
	[21]	db, r, co	FLUV 50–300 mg/d	12 UP, a	75 %
	[17]	db, r, co	IMI 150–250 mg/d	10 UP, a	50 %
VLX	[27]	db, r	VLX 200–300 mg/d, PAR 30–40 mg/d	122 UP, s, a	51,9 % VLX, 32,7 % PAR
II. Unkontrollierte Untersuchungen					
TZA → TZA	[9]	Offen, r	DESI 2,5 mg/kg/d	11 UP, s	9 %
TZA → HZA	[11]	Offen	TRAZ i.M. 264 mg/d	22 UP, BP, a	63 %
TZA → SSRI	[16]	Offen	FLUO 60–80 mg/d	35 UP	51,4–62,1 %
	[18]	Offen	PAR 30 mg/d	28 UP, a	64 %
SSRI → SSRI	[22]	Offen	SERT max. 200 mg/d	91 UP, a	75,8 %
	[24]	Offen	SSRI	55 UP, a	51 %
	[25]	Offen	FLUO i.M. 37,2 mg/d	106 UP, a	63 %
	[23]	Offen	SERT 86 ± 58 mg/d	31 UP, BP, s	42 %
VLX	[28]	Offen	VLX i.M. 260 mg/d	152 UP, s, a	58 %
	[29]	Offen, prosp.	VLX 300 mg/d	312 UP, BP, s, a	52,6 %
	[26]	Offen	VLX max. 450 mg/d	84 UP, s, a	30 %
MIR	[30]	Offen	MIR max. 45 mg/d	103 UP, a	48 %

a = ambulant; b(P): blind (Proband); BP = bipolar; BUP = Bupropion; BROF = Brofaromin; co = crossover; db = doppelblind; DESI = Desipramin; FLUO = Fluoxetin; FLUV = Fluvoxamin; HZA = heterozyklisches Antidepressivum; i.M. = im Mittel; IMI = Imipramin; MAOI = Monoaminoxidasehemmer; MIR = Mirtazapin; PAR = Paroxetin; PBO = Placebo; PHZ = Phenezin; p.co = partielles crossover; pk = placebokontrolliert; prosp. = prospektiv; r = randomisiert; s = stationär; SERT = Sertralin; SSRI = selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRAN = Tranylcypromin; TRZ = Trazodon; TZA = trizyklisches Antidepressivum; UP = unipolar; VLX = Venlafaxin

seln. Einige empirische Befunde sprechen zwar für die besondere Wirksamkeit einer sequentiellen Therapie von pharmakologisch differenten Antidepressiva, andere Untersuchungen konnten jedoch keinen besonders günstigen therapeutischen Effekt einer derartigen Behandlungsstrategie nachweisen [8]. Trotz dieser unklaren Beweislage sollte in Fällen von Therapieresistenz von dieser Behandlungsmöglichkeit Gebrauch gemacht werden. In Tabelle 2 haben wir – aufgeteilt in kontrollierte und unkontrollierte Untersuchungen – vorliegende Studien zusammengefaßt.

2.1. Umstellung von TZA (trizyklisches Antidepressivum) auf TZA

Es ist verwunderlich, daß diese Umstellungsstrategie nicht gründlicher untersucht worden ist. Es gibt lediglich zwei kleine Studien von Charney und Mitarbeitern (Umstellung von einem TZA auf Desipramin 2,5 mg/kg/d) [9] und Reimherr und Mitarbeitern (Umstellung von einem TZA auf Imipramin 150–300 mg/d) [10], die jeweils niedrige Responderaten von 9 % und 30 % fanden, wenn Trizyklika-Nonresponder mit einem anderen Trizyklikum behandelt wurden. Aufgrund niedriger Ansprechraten, einer schwachen gesicherten Evidenz und der beträchtlichen Nebenwirkungen von TZA scheint diese Strategie nicht empfehlenswert zu sein.

2.2. Umstellung von TZA auf HZA (heterozyklisches Antidepressivum)

Ebenso gibt es nur eine bescheidene Zahl von Studien, die die Ansprechrate beim Wechsel von einem Trizyklikum auf ein Heterozyklikum (z. B. Trazodon, Bupropion) untersucht haben. Die Studien fanden Ansprechraten von etwa 60 % (offene Umstellung auf Trazodon) bzw. eine Überlegenheit von Bupropion gegenüber Placebo [11, 12].

2.3. Umstellung von TZA auf MAOI (Monoaminoxidasehemmer)

Vor der Einführung der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) fanden mehrere doppelblinde Studien eine Wirksamkeit von MAOI bei 59–75 % der Patienten, welche auf eine vorherige Behandlung mit TZA nicht angesprochen hatten [13–15].

2.4. Umstellung von TZA auf SSRI (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer)

Nach Einführung der SSRI wurden zahlreiche Studien durchgeführt, die den Wechsel von einem TZA auf ein SSRI untersuchten.

2.4.1. Umstellung von TZA auf Fluoxetin: Bei Durchsicht der in der Literatur vorhandenen Daten fand sich hinsichtlich des Serotonin-Reuptake-Hemmers Fluoxetin bei Patienten, die zuvor auf eine Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva nicht angesprochen hatten oder unter untolerierbaren Nebenwirkungen litten, eine Ansprechrate von 51,4–62,1 % [16]. Die Autoren dieser allerdings offenen Studie schlugen deshalb die Gabe von Fluoxetin als Alternative zu polypharmakologischen Kombinationstherapien vor. Bei Patienten, deren Depression durch Chronifizierung, vorheriges schlechtes Ansprechen auf Antidepressiva und atypische Merkmale (Appetitvermehrung und vermehrtes Schlafbedürfnis) charakterisiert war, erwies sich eine doppelblinde, randomisierte Behandlung mit Fluoxetin wirksamer als eine Behandlung mit Imipramin [10].

2.4.2. Umstellung von TZA auf Paroxetin: Zwei Untersuchungen fanden bei ambulanten unipolar-depressiven Patienten mit einer Nonresponse auf Trizyklika in der Vor-

geschichte Ansprechraten von 50 % (doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Untersuchungen) [17] und 64 % (offene Untersuchung) [18] nach einer Umstellung auf Paroxetin.

2.4.3. Umstellung von TZA auf Fluvoxamin: Die Ansprechraten nach dem Wechsel auf Fluvoxamin bei Trizyklika-Nonrespondern sind variabel. Drei kontrollierte Studien fanden Ansprechraten von 4 %, 29 % und 75 % bei ambulanten Patienten [19–21]. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß 30–70 % der ambulanten Patienten mit TZA-Nonresponse auf eine SSRI-Therapie ansprechen, wogegen Fluvoxamin bei stationären Nonrespondern nicht wirksam war [20].

2.5. Umstellung von SSRI auf anderen SSRI

Kontrovers beurteilt wird der Nutzen einer Umstellung von einem SSRI auf einen anderen. Einige Autoren haben diese Umstellungsstrategie untersucht und kamen zum Ergebnis, daß Unverträglichkeit oder Nichtansprechen auf den ersten SSRI nicht als Prädiktor für ein schlechtes Ansprechen auf einen zweiten angesehen werden kann. Brown und Harrison [22] fanden in einer offenen, ambulanten Untersuchung an 91 depressiven Patienten eine Ansprechrate von 75,8 % bei Umstellung von Fluoxetin auf Sertralin. Allerdings schlossen sie in ihrer Untersuchung sowohl Patienten mit Unverträglichkeit als auch mit Nichtansprechen auf die vorausgegangene Therapie ein. In einer retrospektiven Studie untersuchten Zarate und Mitarbeiter [23] 31 stationäre Patienten, welche zuvor auf Fluoxetin (mittlere Tagesdosierung: 34 ± 22 mg/d) nicht angesprochen hatten oder dieses nicht tolerierten. Im folgenden erhielten die Patienten Sertralin (mittlere Tagesdosierung: 86 ± 58 mg/d). Zum Zeitpunkt der Entlassung hatten 42 % der Patienten angesprochen. Allerdings kam es bei 40 % zu einem Rückfall im Follow-up (im Mittel $7 \pm 3,5$ Monate nach der Entlassung durchgeführt). Joffe und Mitarbeiter [24] sowie Thase und Mitarbeiter [25] schlossen in ihren Untersuchungen ausschließlich Patienten ein, die zuvor auf einen SSRI nicht angesprochen hatten. Joffe und Mitarbeiter [24] führten eine offene klinische Prüfung durch, wobei 51 % von 55 ambulanten Patienten nach einem ersten Nichtansprechen auf einen SSRI auf einen zweiten SSRI ansprachen. Thase und Mitarbeiter veröffentlichten [25] das Ergebnis einer offenen Studie bei ambulanten Patienten, die auf eine vorherige Therapie mit Sertralin (mittlere Dosierung: 98,1 mg/d) nicht angesprochen hatten und nach einem anschließenden 6wöchigen Therapieversuch mit Fluoxetin (mittlere Dosierung: 37,2 mg/d) in 63 % der Fälle ansprachen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die vorliegenden, allerdings unkontrollierten Studien darauf hinweisen, daß es bei ambulanten Patienten sinnvoll sein kann, vor der Umstellung auf ein Antidepressivum mit einem anderen oder zusätzlichen Wirkmechanismus (z. B. ein TZA, ein HZA, ein duales Antidepressivum oder ein noradrenerges Antidepressivum), einen zweiten Therapieversuch mit einem SSRI zu starten. Subtile Differenzen in der Neuropharmakologie der einzelnen SSRI könnten der Wirksamkeit dieser Umstellungsstrategie zugrunde liegen. Es bedarf jedoch kontrollierter Untersuchungen, um diese Umstellungsstrategie letztlich empfehlen zu können.

2.6. Umstellung von SSRI auf TZA

Peselow und Mitarbeiter [17] untersuchten das Ansprechen auf Imipramin (150–250 mg/d) in einer doppelblinden Studie an 10 Paroxetin-Nonrespondern (30–50 mg/d), wobei 5 Patienten (50 %) nach 6 Wochen Therapie mit

Imipramin ansprechen. Falls bei SSRI-Nonresponse eine Umstellung auf ein TZA in Betracht gezogen wird, erscheint es rein theoretisch sinnvoll, auf ein noradrenerges

TZA (z. B. Desipramin oder Nortriptylin) umzustellen; allerdings gibt es für dieses Vorgehen keine empirischen Daten.

Tabelle 3: Augmentationsstrategien von psychopharmakologischen Therapien bei therapieresistenter Depression

Augmentationen	Literatur	Design	Studienmedikation	Patienten	Ansprechraten
I. Kontrollierte Untersuchungen					
Li	[32]	db, pk, r	Li 900 mg/d, T3 37,5 µg, PBO	50 UP, a	Li: 53 %, T3: 59 %, PBO: 19 %
	[33]	db, pk, r	Vorheriges AD, Li (Spiegel: 0,6–1,0 mmol/l), PBO	61 UP, BP, s, a	Li: 52 %, PBO: 25 %
	[34]	db, pk, r	Vorheriges AD (TZA, HZA, SSRI), Li (Spiegel: 0,6–0,8 mEq/l), PBO	27 UP, BP, s, a	48 %
	[35]	db, pk, r	Vorheriges TZA, Li 250 mg/d oder 750 mg/d, PBO	34 UP, a	44 % bei einer Dosierung von Li 750 mg/d
T3	[41]	Offen, k	IMI 240 mg/d + T3 25 µg/d, KG: IMI ohne T3	20 UP, a	T3: 25 %, KG: 20 %
	[40]	db, r	DESI und IMI 2,5–3,0 mg/kg, T3 37,5 µg/d vs. T4 150 µg/d	14 UP, a	T3: 49 %, T4: 19 %
	[32]	db, pk, r	Li 900 mg/d, T3 37,5 µg/d, PBO	50 UP, a	Li: 53 %, T3: 59 %, PBO: 19 %
PIN	[45]	db, pk, r, co	AD, PIN 7,5 mg/d, PBO	10 UP, a	PIN = PBO
	[46]	db, pk, r	AD, PIN 7,5 mg/d, PBO	80 UP, a	PIN = PBO
BUS	[51]	db, pk, r	SSRI + BUS max. 60 mg/d, PBO	119 UP, BP, s, a	Buspiron = PBO
Atypisches Antipsychotikum	[53]	db, pk, r	FLUO mg/d, OLZ mg/d, PBO	28 UP	FLUO + OLZ > OLZ oder FLUO allein
Alpha 2-Antagonisten	[9]	db, pk, r	DESI max. 3 mg/kg/d + YOH max. 30 mg/d, DESI + PBO	21 UP, BP, s	DESI + YOH = DESI + PBO
Inositol	[56]	db, pk, r	SSRI + Inositol 12 g/d, PBO	42 UP	Inositol = PBO
II. Unkontrollierte Untersuchungen					
T4	[42]	Offen	Vorherige Med. + T4: 482 ± 72 µg/d	17 UP, BP, s, a	50 %
PIN	[43]	Offen	AD + PIN 7,5 mg/d	8 UP, s, a	63 % Remission innerhalb der ersten Woche
Atypisches Antipsychotikum	[52]	Offen	SSRI + RIS 0,5–1 mg/d	8 UP, a	100 %
Antiepileptikum	[58]	rs	CBZ 200–1200 mg/d + AD ± MS	16 UP, BP	44 % unter CBZ mäßige bis deutliche Besserung
	[59]	rs	VPA (Spiegel: 50–100 mg/l) + AD ± MS	63 UP, BP, s, a	75 %
Stimulanzium	[62]	Offen	MAOI + PEM 18,75–112,5 mg/d oder Dextro-amphetamin 5–40 mg/d	32 UP, BP, s, a	78 %
Dopaminagonist	[65]	offen	AD + Pergolid 0,25–2 mg/d	20 UP, BP	55 %
Modafinil	[66]	rs	AD + Modafinil 200 mg/d	7 UP, BP	100 % komplette bzw. partielle Remission

a = ambulant; AD = Antidepressivum; BP = bipolar; BUS = Buspiron; CBZ = Carbamazepin; co = crossover; db = doppelblind; DESI = Desipramin; HZA = heterozyklisches Antidepressivum; FLUO = Fluoxetin; IMI = Imipramin; YOH = Yohimbin; k = kontrolliert; KG = Kontrollgruppe; Li = Lithium; MAOI = Monoaminoxidasehemmer; MIR = Mirtazapin; MS = Moodstabilizer; OLZ = Olanzapin; PBO = Placebo; PEM = Pemolin; pk = placebokontrolliert; PIN = Pindolol; r = randomisiert; RIS = Risperidon; rs = retrospektiv; s = stationär; SSRI = selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TZA = trizyklisches Antidepressivum; UP = unipolar; VPA = Valproinsäure

2.7. Umstellung von anderen Antidepressiva auf Venlafaxin
Nierenberg und Mitarbeiter [26] führten eine offene Studie bei 84 therapieresistenten Patienten (ambulanten und stationären) durch, die auf zwei adäquate antidepressive Therapiesuche und auf eine Augmentationstherapie nicht angesprochen hatten. Sie fanden bei 30 % ihrer Patienten ein Ansprechen nach 12 Wochen Therapie mit Venlafaxin. Poirier und Boyer [27] fanden in einer doppelblinden, randomisierten, multizentrischen Studie bei therapieresistenten Patienten keine signifikanten Unterschiede zwischen Venlafaxin (VLX) und Paroxetin betreffend Ansprechrate nach vierwöchiger Therapie. Dennoch remittierten signifikant mehr Patienten unter VLX-Therapie (37 % vs. 18 %). De Montigny und Mitarbeiter [28] fanden in einem offenen Studiendesign bei 152 Patienten eine Ansprechrate auf VLX von 58 %. Mitchell und Mitarbeiter [29] stellten in einem offenen Design bei 312 Patienten mit TRD in 52,6 % der Fälle nach 8 Wochen VLX-Therapie eine Response fest. Dabei war die Response-Rate bei Patienten mit geringerer psychiatrischer Komorbidität und bei Frühansprechen auf die antidepressive Therapie höher.

Es bedarf weiterer Studien bei SSRI-Nonrespondern, um feststellen zu können, ob eine Umstellung auf VLX wirksamer ist als ein zweiter Therapieversuch mit einem anderen SSRI oder eine Kombinationsbehandlung mit einem noradrenergen Antidepressivum (z. B. Reboxetin).

2.8. Umstellung von einem anderen Antidepressivum auf Mirtazapin

In einer offenen multizentrischen Studie von Fava und Mitarbeitern [30] sprachen 48 % von 103 SSRI-Nonrespondern auf eine Therapie mit Mirtazapin an.

3. Augmentations- und Kombinationsstrategien

Bei nur teilweisem Ansprechen (Teilresponse) auf die laufende Therapie sollte eine Augmentations- oder eine Kombinationstherapie erwogen werden. Das bereits eingetretene partielle Ansprechen geht dabei nicht verloren [31]. Die Verstärkung oder Ergänzung des pharmakologischen Effekts des Antidepressivums durch den zusätzlich verabreichten Wirkstoff stellt dabei das zugrundeliegende Konzept dar.

3.1. Augmentationsstrategien

Zusammengefaßt dargestellt sind die Studien zu den Augmentationsstrategien in Tabelle 3.

3.1.1. Lithium-Augmentation: Die Lithium-Augmentation ist jene Behandlungsstrategie, die bei therapieresistenter Depression am häufigsten in placebokontrollierten, doppelblinden Studien untersucht wurde.

Als am besten gesicherte Behandlungsmethode bei TRD gilt sie nach wie vor als Therapie der ersten Wahl. Es wurden dabei Ansprechraten um 50 % gefunden [32–35]. Die Lithium-Augmentation kann somit als die am besten gesicherte Behandlungsstrategie bei therapieresistenter Depression angesehen werden und gilt als Therapiestrategie der ersten Wahl. Erstmals beschrieben de Montigny und Mitarbeiter [36] diese Form der Augmentationsstrategie, wobei sie eine signifikante Besserung innerhalb von 48 h beobachteten. Trotz des möglichen Frühansprechens unter Lithium-Augmentation sollte zumindest 2 Wochen abgewartet werden, bevor der Erfolg beurteilt wird. Bauer und Mitarbeiter [37] stellten aufgrund der Ergebnisse einer 1999 durchgeführten Metaanalyse fest, daß die Lithium-Augmentation wegen der gefundenen Wirksamkeit von 50 % als Therapiestrategie der ersten Wahl bei Nonrespondern auf eine antidepressive Monotherapie eingesetzt werden sollte. Die Lithiumzugabe erfolgt mit 2×400 mg Lithiumkarbonat pro Tag. Der Lithiumspiegel wird erstmals nach 48 h gemessen. Zu diesem Zeitpunkt sind 2/3 des Steady-state-Wertes erreicht. Ein weiterer Spiegel sollte nach 5 oder mehr Tagen gemessen werden. Die Lithiumaugmentation sollte für mindestens 7 Tage in einer ausreichenden Dosierung erfolgen, wobei ein adäquater Serumspiegel erreicht werden sollte. Bei Therapieansprechen sollte die Lithiumaugmentation mindestens für die Dauer von 6 Monaten fortgesetzt werden [38].

3.1.2. Schilddrüsenhormon-Augmentation: Eine der ältesten Augmentationsstrategien ist die Trijodthyronin (T3)-Augmentation [39]. Joffe und Mitarbeiter führten [40] eine doppelblinde kontrollierte Untersuchung bei ambulanten trizyklikaresistenten Patienten durch und fanden T3-Augmentation wirksamer als Thyroxin (T4)-Augmentation. Allerdings wurde bei dieser Untersuchung eine Dosierung von nur 150 mg/d T4 verwendet. In einer randomisierten, doppelblinden Studie [32] erwies sich die T3-Augmentation (59 % Ansprechraten) gleich wirksam wie die Lithiumaugmentation (53 % Ansprechraten). Zusammenfassend ergaben die Untersuchungen zur T3-Augmentation Ansprechraten von 25–60 % bei zuvor therapieresistenten Patienten [32, 41]. Dennoch ist diese Augmentationsstrategie nicht sehr populär. Es fehlen Daten über die Wirksamkeit von Schilddrüsenhormon-Augmentation sowohl bei SSRI-Nonrespondern als auch bei Nonrespondern auf duale Antidepressiva. Die Dosierung beträgt 25–50 mg T3 täglich. Da der antidepressive Effekt dieser Behandlung in der Regel innerhalb der ersten 2–3 Wochen eintritt, kann die Therapie bei unzureichendem Erfolg nach diesem Zeitraum wieder abgesetzt werden. Bauer und Mitarbeiter [42] untersuchten in einer offenen klinischen Prüfung

die Ansprechraten unter hochdosierter T4-Augmentation (482 ± 72 mg/d) bei 17 therapieresistenten Patienten. Sie fanden eine Responderate von 50–60 %. Bislang fehlen kontrollierte Untersuchungen, die eine niedrigdosierte T3-Augmentation mit einer hochdosierten T4-Augmentation vergleichen.

3.1.3. Pindolol-Augmentation: Pindolol ist ein β -Blocker und ein 5-HT_{1A}-Antagonist. Erstmals publizierten Artigas und Mitarbeiter [43] in einem offenen Studiendesign eine Abnahme der Latenz des antidepressiven Wirkungseintritts (57 % Remission innerhalb der ersten Woche) sowie Wirksamkeit bei therapieresistenter Depression (63 % Remission bei TRD) bei Pindolol-Augmentation. Tome und Mitarbeiter [44] fanden ebenfalls in einem randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studiendesign – bei allerdings nicht therapieresistenten Patienten – einen rascheren Wirkungseintritt unter einer Kombinationstherapie von Paroxetin und Pindolol. Allerdings ergab eine von Moreno und Mitarbeitern [45] durchgeführte kontrollierte Untersuchung bei 10 therapieresistenten Patienten keine Wirksamkeit von Pindolol-Augmentation gegenüber Placebo. Auch Perez und Mitarbeiter [46] konnten in einer doppelblinden, placebokontrollierten Untersuchung kein rasches Ansprechen (innerhalb von 10 Tagen) nach Pindolol-Augmentation bei SSRI-Nonrespondern finden. In den meisten Studien wurde eine Dosierung von 2,5 mg dreimal täglich gewählt.

Zusammenfassend erscheint somit die Wirksamkeit von Pindolol-Augmentation bei therapieresistenter Depression nicht gesichert.

3.1.4. Buspiron-Augmentation: Jacobsen und Mitarbeiter [47] untersuchten erstmals die Wirksamkeit des 5-HT_{1A}-Agonisten Buspiron (max. 60 mg/d) als Augmentationsstrategie. Einige offene Studien mit zumeist kleinen Fallzahlen wurden durchgeführt [47–49]. Die Ansprechraten überschritten 50 %. Allerdings war die Ansprechraten bei einer von Fischer und Mitarbeitern [50] publizierten Studie bei 10 TRD-Patienten sehr gering. Die einzige doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Studie von Landen [51] fand schließlich die Buspiron-Augmentation bei 119 SSRI-Nonrespondern nicht signifikant wirksamer als Placebo (51 % vs. 47 %). Somit erscheint auch die Evidenz dieser Strategie nicht gesichert zu sein.

3.1.5. Augmentation mit einem Antipsychotikum: Neuerdings gibt es Untersuchungen über den Vorteil der zusätzlichen Gabe von atypischen Antipsychotika bei nicht wahnhaft depressiven Patienten. Ostroff und Mitarbeiter [52] augmentierten in einer offenen, unkontrollierten Untersuchung 8 nicht psychotisch depressive Patienten, die zuvor auf eine alleinige Therapie mit einem SSRI nicht angesprochen hatten, mit Risperidon (0,5–1 mg/d). Darauf remittierten 100 % der Patienten. In einer doppelblinden, placebokontrollierten und randomisierten Untersuchung von Shelton und Mitarbeitern [53] wurden 28 therapieresistente, nicht psychotisch depressive Patienten mit Fluoxetin und Olanzapin behandelt. Alle Patienten zeigten ein gutes Therapieansprechen. Somit erscheint die Augmentation mit einem Neuroleptikum bei TRD ein vielversprechendes Vorgehen zu sein. Es sind jedoch weitere kontrollierte Untersuchungen notwendig. Ebenfalls bedarf es einer Vergleichsstudie mit der etablierten Lithium-Augmentation.

3.1.6. Augmentation mit α 2-Antagonisten: Yohimbin ist ein Alkaloid und Antagonist an den α 2-Rezeptoren. Es gibt

nur sehr wenige Untersuchungen, die sich mit der Wirkung von Yohimbin bei refraktären Depressionen beschäftigen. Pollack und Hammerness [54] berichten von dem Fall einer Frau mit der Diagnose einer „doppelten Depression“ (Dysthymie und rezidivierende Major-Depression), die weder auf Fluoxetin in Kombination mit Schilddrüsenhormonen noch auf eine Behandlung mit Phenelzin ansprach. Erst infolge der Behandlung mit Yohimbin in Kombination mit Bupropion zeigte sich eine deutliche und anhaltende Besserung ihrer Stimmung. Natürlich ist dies nur der Bericht eines Einzelfalls, so daß sich daraus keine allgemeingültigen Ergebnisse für Yohimbin ableiten lassen. Insbesondere gibt es auch eine ältere, aber doppelblinde, placebokontrollierte Studie von Charney und Mitarbeitern [9], in der kein signifikanter Unterschied zwischen der zusätzlichen Gabe von Yohimbin und Placebo bei Patienten, die mit Desipramin behandelt wurden, gefunden wurde. Cappiello und Mitarbeiter [55] fanden Therapieansprechen, nachdem zu Fluoxetin Yohimbin kombiniert worden war. Insgesamt zeigt jedoch auch diese Form der Augmentation noch keine gesicherte Wirksamkeit.

3.1.7 Inositol-Augmentation: Trotz anfänglicher positiver anekdotischer Berichte über die Wirksamkeit einer Augmentation von Antidepressiva mit Inositol (12 g/d), konnte eine doppelblinde, placebokontrollierte Untersuchung den Nutzen einer Augmentation bei SSRI-Nonresponse nicht bestätigen [56]. Ebenfalls konnten Levine und Mitarbeiter [57] keinen Unterschied im Behandlungserfolg bei Patienten, die mit SSRI und Placebo, und jenen, die mit einem SSRI und Inositol behandelt wurden, feststellen.

3.1.8. Augmentation mit einem Antiepileptikum: Carbamazepin und Valproat und andere antikonvulsive Medikamente (Lamotrigin, Topiramat, Gabapentin) sind besser für ihre phasenprophylaktische Wirkung bei bipolaren Depressionen bekannt, aber sie werden auch bei refraktären unipolaren und bipolaren Depressionen als Augmentationsstrategie eingesetzt. Cullen und Mitarbeiter [58] untersuchten retrospektiv das Ansprechen auf Carbamazepin bei 16 melancholischen Patienten, die trotz einer Reihe von Standardbehandlungen (TZA, MAO-Hemmer, Lithium-Augmentation, EKT und Neuroleptika) über einen längeren Zeitraum depressiv geblieben waren. 7 Patienten (44 %) zeigten eine mäßige bis deutliche Besserung, 56 % erfuhren zumindest eine leichte Besserung. Die Respondergruppe schloß sowohl psychotisch als auch nichtpsychotisch Depressive und Patienten mit einem gleichzeitig bestehenden organischen Psychosyndrom ein. Es gab allerdings eine hohe Rate an Komplikationen, bei 5 der 7 Responder (71 %) mußte die Behandlung wegen deutlicher Nebenwirkungen abgesetzt werden. Es muß bei dieser Studie auch angemerkt werden, daß sie auf Patienten mit einer therapieresistenten Depression vom melancholischen Subtyp beschränkt war, und die Ergebnisse deshalb auf resistente Depressionen vom nichtmelancholischen Subtyp vermutlich nicht angewendet werden dürfen. Valproat findet Einsatz bei der Therapie von therapieresistenten bipolaren affektiven Erkrankungen. In einer Arbeit von Schaff und Mitarbeitern [59] wurden die Krankengeschichten von 63 Patienten durchgesehen, die als bipolar I, bipolar II oder schizoaffektiv vom bipolaren Typ diagnostiziert wurden. 12 Patienten, die an einer rezidivierenden unipolaren Depression litten, zeigten retrospektiv einen bipolaren Krankheitsverlauf mit kurzen Episoden einer gesellschaftlich akzeptierten Hypomanie, die zwischen den depressiven Phasen auftraten. 45 Patienten sprachen im Vorfeld der Behandlung mit Valproat nicht auf Lithium,

29 nicht auf Carbamazepin und 35 auch nicht auf eine Kombination aus Lithium und Carbamazepin an. Divalproat wurde den Patienten so verabreicht, daß Blutspiegel von 50–100 mg/l erreicht wurden. 47 (75 %) der 63 Patienten sprachen positiv auf die Zugabe von Divalproat zu ihrer laufenden Behandlung an. Von den 45 Patienten, die auf Lithium nicht angesprochen hatten, sprachen 38 (84 %) auf eine Kombination mit Divalproat an. Von den 29 Patienten, bei denen Carbamazepin allein nicht erfolgreich war, sprachen 20 (69 %) auf die Augmentationstherapie mit Divalproat an. Diese Ergebnisse bestätigten frühere Beobachtungen [60, 61], daß sowohl Patienten mit Manie als auch Patienten mit einem sogenannten „rapid cycling“ auf Behandlungsmethoden, die Divalproat einschließen, ansprechen. Hinsichtlich des Einsatzes von Valproat sowie der eingangs aufgezählten neueren Antiepileptika bei refraktären unipolaren und bipolaren affektiven Erkrankungen sind weitere Studien, insbesondere unter kontrollierten, doppelblinden Bedingungen, notwendig, um ein abschließendes Urteil über ihre Wirksamkeit abgeben zu können.

3.1.9. Stimulanzium-Augmentation: Die meisten offenen Fallserien berichten über die Augmentation mit einem ZNS-Stimulanzium bei einer laufenden Therapie mit MAOI oder TZA. In einer offenen Studie von Fawcett und Mitarbeitern [62] wird über die klinische Erfahrung mit der Kombination eines ZNS-Stimulanziums (Pemolin oder Dextroamphetamin) und eines MAO-Hemmers bei der Behandlung von 32 depressiven, vor allem ambulanten Patienten berichtet, die sich auf eine antidepressive Standardtherapie refraktär gezeigt hatten. Die Kombination schien sicher und wirkungsvoll zu sein. 78 % der Patienten erfuhren eine mindestens 6monatige Remission ihrer Symptome. 31 % der Patienten konnten die Therapie erfolgreich und unverändert über 6 Monate hinaus fortsetzen. Die übrigen Patienten benötigten nach 6 Monaten zusätzliche Medikation (TZA oder Lithium) oder tolerierten die Nebenwirkungen nicht. Stoll und Mitarbeiter [63] veröffentlichten 1996 die erste Fallserie von Stimulanzien-Augmentation unter SSRI-Medikation. Bader [64] publizierte einen Fallbericht über eine erfolgreiche Methylphenidat-Augmentation bei einem Venlafaxin-Nonresponder. Es fehlen kontrollierte Daten über Stimulanzien-Augmentation bei TRD, sodaß ihr Einsatz im klinischen Alltag derzeit noch nicht empfohlen werden kann. Stimulanzien können zu Irritierbarkeit, Ängstlichkeit und Paranoia führen, sind jedoch, mit Ausnahme des Mißbrauchpotentials, im Prinzip nebenwirkungsarm.

3.1.10. Augmentation mit Dopaminagonisten: Die Augmentation mit dopaminergen Medikamenten ist eine weitere Strategie zur Behandlung der therapieresistenten Depression. Eine Pergolide-Augmentation (0,25–2 mg/d) war bei 55 % von 20 Patienten wirksam, die zuvor auf eine Therapie mit SSRI, TZA, MAOI oder HZA nicht angesprochen hatten [65]. Die Wirksamkeit dieser Augmentationsstrategie gilt es in Zukunft zu prüfen. Die vorliegende Untersuchung ist unkontrolliert und hat eine geringe Fallzahl.

3.1.11. Modafinil-Augmentation: Modafinil ist ein neuartiges Psychostimulanzium mit einem pharmakologischen Wirkmechanismus, der sich von den Amphetaminen etwas unterscheidet. Im Unterschied zu anderen Stimulanzien ist Modafinil hochselektiv für das ZNS und scheint ein niedrigeres Mißbrauchpotential zu haben. In einer retrospektiven Fallserie (7 Patienten) berichten Menza und Mitarbeiter [66] über die Wirksamkeit von Modafinil (bis 200 mg/d)

zusätzlich zur antidepressiven Behandlung bei therapieresistenter Depression. Nachteil der vorliegenden unkontrollierten Untersuchung ist eine geringe Fallzahl. Die Wirksamkeit dieser Augmentationsstrategie gilt es in Zukunft zu prüfen.

3.1.12. Opiat-Augmentation: Es gibt Fallberichte und Fallserien über die Wirksamkeit von Oxycodon, Oxymorphon und Buprenorphin bei therapieresistenter Depression. Das Fehlen von adäquaten Studien und das Mißbrauchspotential limitieren den Einsatz dieser Augmentationsstrategie.

3.1.13. DHEA (Dehydroepiandrosteron)-Augmentation: DHEA ist ein Vorläufer von Testosteron und Estrogen. DHEA und sein Metabolit (DHEA-S) sollen hypothetisch in die Regulation von Stimmung und Wohlbefinden involviert sein. Wolkowitz und Mitarbeiter [67] fanden in einer doppelblinden, placebokontrollierten Untersuchung mit einer geringen Fallzahl (22 Patienten) eine Ansprechrate von 45 % bei DHEA-Augmentation (bis 90 mg/d). Allerdings war ein Teil der Patienten nicht therapieresistent, weshalb diese Strategie bei TRD nicht empfohlen werden kann.

3.1.14. Estrogen-Augmentation: Es gibt anekdotische Berichte über Behandlungserfolge bei postmenopausalen Frauen. Eine offen durchgeführte Studie berichtete über einen möglichen positiven Effekt einer Estrogen-Augmentation [68]. Das Verfahren wurde allerdings bislang nicht kontrolliert abgesichert und kann somit nicht als Option angeraten werden.

3.1.15. Folsäure- und SAM (S-Adenosyl-Methionin)-Augmentation: Eine Untersuchung von Coppen und Bailey [69] zeigte, daß Fluoxetin und Folsäure (500 µg/d) bei depressiven Frauen wirksamer war als Fluoxetin allein. Männer scheinen dabei höhere Dosierungen von Folsäure zu benötigen. SAM-Begleittherapie bei Imipramin-Therapie soll ein rascheres Ansprechen bewirken [70]. Es gibt allerdings bislang keine Studie, die die Wirksamkeit von SAM-Augmentation bei therapieresistenter Depression nachweisen konnte, und ist daher in dieser Indikation nicht zu empfehlen.

3.2. Kombinationstherapien

Eine Kombinationstherapie von zwei Antidepressiva mit unterschiedlichen biochemischen Angriffspunkten wurde erstmals von Kielholz [71] vorgeschlagen, der mit der Kombination von Maprotilin und Clomipramin eine erfolgreiche Therapie entwickelte. Zusammengefaßt sind die Studienergebnisse zu dieser Behandlungsstrategie in Tabelle 4.

3.2.1. TZA und SSRI: Weilburg und Mitarbeiter [72] schlugen erstmals 1989 eine Kombinationstherapie von einem SSRI und einem TZA vor. Sie behandelten 30 ambulan-

te Trizyklika-Nonresponder offen zusätzlich mit Fluoxetin, dabei sprachen 26 (85 %) auf die Therapie an. Auch Nelson und Mitarbeiter [73] beschrieben in einem offenen Studiendesign einen rascher eintretenden Therapieerfolg bei Kombinationstherapie von Desipramin mit Fluoxetin. In einer offenen Untersuchung mit kleiner Fallzahl (8 Patienten), die von Seth und Mitarbeitern [74] durchgeführt wurde, sprachen sogar 100 % auf eine Kombinationstherapie von einem SSRI mit Nortriptylin an. Eine von Levitt und Mitarbeitern [75] durchgeführte Studie fand bei 31 % von 13 SSRI-Nonrespondern ein Ansprechen, wenn die Patienten zusätzlich ein Trizyklikum erhielten. Sie stellten dabei fest, daß Responder auf diese Kombination im Vergleich zu Nonrespondern signifikant höhere Trizyklikaspiegel hatten (möglicher pharmakokinetischer Effekt). Da Fluoxetin und Paroxetin das Cytochrom P 450 2D6-Enzymsystem (CYP2D6) inhibieren und dadurch die TZA-Spiegel im Blut stark ansteigen können, sollte bei dieser Kombination Vorsicht walten. Es kann infolge erhöhter Trizyklikaspiegel zu schwerwiegenden kardialen Nebenwirkungen kommen. Bei Kombinationen mit den oben genannten SSRI sollten deshalb niedrigere Dosierungen von TZA (25–75 mg/d) gewählt werden. Trotz vielversprechender Response-Raten, von denen in den zitierten offenen Studien berichtet wurde, konnten Fava und Mitarbeiter [76] in einer doppelblinden Untersuchung (Desipramin 50 mg/Tag bei Fluoxetin-Nonrespondern) die positiven Ergebnisse nicht bestätigen. Sie fanden lediglich niedrige Ansprechraten. Insgesamt ist die Wirksamkeit dieser Methode durch entsprechende Studien nicht gut abgesichert.

3.2.2. SSRI und andersartiger SSRI: Die Kombination eines SSRI mit einem andersartigen SSRI ist eine hypothetisch ungesicherte Strategie. Bondolfi und Mitarbeiter [77] vermuten bei einer Kombination von bestimmten SSRI eine veränderte Medikamenteninteraktion. Eine Fluvoxamin-Augmentation von Citalopram sollte das Verhältnis S-Citalopram/R-Citalopram zugunsten von S-Citalopram verschieben. S-Citalopram ist ein potenterer Wiederaufnah-

Tabelle 4: Kombinationstherapie zweier Antidepressiva zur Behandlung der therapieresistenten Depression

Kombinationen	Literatur	Design	Studienmedikation	Patienten	Ansprechraten
I. Kontrollierte Untersuchungen					
TZA + SSRI	[76]	db, kontrolliert	FLUO 40–60 mg/d, FLUO 20 mg/d + DESI 25–50 mg/d, FLUO 20 mg/d + Li 300–600 mg/d	41 UP	FLUO hoch- dosiert: 53 %, FLUO + Li: 29 %, FLUO + DESI: 25 %
SSRI + NaSSA	[79]	db, pk, r	AD + MIR 30 mg/d, AD + PBO	26 UP, a	64 %
TZA + MAOI	[81]	Retrospektiv	AMI 75–250 mg/d + TRAN 10–30 mg/d	37 UP, BP, s	78 %
HZA + MAOI	[81]	Retrospektiv	HZA + TRAN 10– 30 mg/d	9 UP, BP, s	68 %
II. Unkontrollierte Untersuchungen					
TZA + SSRI	[75]	Offen	FLUO + DESI/IMI	13 UP, BP, a	31 %
	[74]	Offen	NOR 25–75 mg/d + SSRI ± Li	8 s	100 %
	[72]	Offen	TZA + FLUO mg/d	30 a	85 %
TZA/HZA + RIMA	[86]	Offen	TZA + Moclo- bemid 300 mg/d	23 UP, s	53,9 %

a = ambulant; AD = Antidepressivum; AMI = Amitriptylin; BP = bipolar; db = doppelblind; DESI = Desipramin; FLUO = Fluoxetin; HZA = heterozyklisches Antidepressivum; IMI = Imipramin; Li = Lithium; MAOI = Monoaminoxidasehemmer; MIR = Mirtazapin; NaSSA = Noradrenalin-Serotonin-spezifisches Antidepressivum; NOR = Nortriptylin; PBO = Placebo; pk = placebokontrolliert; r = randomisiert; RIMA = reversibler Monoaminoxidasehemmer; s = stationär; SSRI = selektive Serotonin-Wiederaufnahmememmer; TRAN = Tranylcypromin; TZA = trizyklisches Antidepressivum; UP = unipolar

mehemmer (pharmakokinetischer Effekt) [78]. Seitdem Escitalopram, das S-Enantiomer der chiralen Substanz Citalopram, am Markt erhältlich ist, scheint die oben beschriebene Kombination eine überholte Strategie zu sein.

3.2.3. SSRI und VLX (Venlafaxin): Anekdotische, nicht abgesicherte Berichte weisen auf eine Wirksamkeit dieser Strategie bei TRD hin. Es gilt zu beachten, daß VLX ebenfalls über das Cytochrom-2D6-Enzymsystem metabolisiert wird. Über eine kompetitive Medikamenteninteraktion kann es zu erhöhtem Plasmaspiegel mit der Gefahr einer Entwicklung eines serotoninergen Syndroms oder zum Auftreten von Blutdruckkrisen kommen.

3.2.4. SSRI und NaSSA (Mirtazapin): Mirtazapin ist ein duales Antidepressivum, das sowohl die serotoninerge als auch die noradrenerge Aktivität dadurch erhöht, indem α 2-adrenerge Auto- und Heterorezeptoren und serotoninerge 5-HT₂- und 5-HT₃-Rezeptoren blockiert werden. Carpenter und Mitarbeiter [79] konnten in einer kleinen, doppelblinden Studie aufzeigen, daß die Kombination eines SSRI mit Mirtazapin in der Behandlung von TRD erfolgreicher war als die Monotherapie.

3.2.5. SSRI und NARI (Reboxetin): Derzeit gibt es ausschließlich anekdotische Berichte über gutes Therapieansprechen nach Zugabe von Reboxetin bei Patienten mit SSRI-Nonresponse [80].

3.2.6. TZA/HZA und MAOI/RIMA (irreversible/reversible Monoaminoxidasehemmer):

3.2.6.1. TZA/HZA und MAOI: Jene Kombination, über die viele Erfahrungen vorliegen, ist die eines trizyklischen Antidepressivums mit einem irreversiblen Monoaminoxidaseinhibitor. Allerdings ist diese Behandlungsstrategie mittlerweile veraltet und unüblich. Unter den kontrollierten Studien ist jene von Schmauss und Mitarbeitern [81] die umfangreichste bei therapieresistenten Patienten. Sie berichten retrospektiv über 94 Patienten, die nacheinander vergeblich mit 2 Antidepressiva und anschließend mit einer Kombination von trizyklischen Antidepressiva (Amitriptylin, Imipramin, Clomipramin, Dibenzepin, Lofepramin, Nomifensin oder Doxepin) mit Tranylcypromin behandelt wurden. Als die effektivste Kombination erwies sich dabei Amitriptylin und Tranylcypromin mit einer Erfolgsrate von 78 %. In der bisher einzigen Doppelblindstudie prüften Young und Mitarbeiter [82] randomisiert Trimipramin (bis zu 106 mg/d), Phenelzin (bis zu 45 mg/d), Isocarboxazid (bis zu 96 und 30 mg/d) bei 135 depressiven Patienten, die jedoch zuvor – wie ausdrücklich betont wird – nicht therapieresistent waren. Am wirksamsten war Trimipramin, insbesondere im Vergleich mit der TZA-MAOI-Gruppe. Alle Gruppen zeigten eine vergleichbare Anzahl von Nebenwirkungen, die insgesamt als leicht bezeichnet wurden. White und Mitarbeiter [83] verglichen die Kombination von Amitriptylin und Tranylcypromin (jeweils mit der halben monotherapeutisch verabreichten Dosis) mit den beiden Einzelsubstanzen (Amitriptylin bis zu 300 mg/d, Tranylcypromin bis zu 40 mg/d) und fanden eine ungefähr gleiche Wirksamkeit der 3 Gruppen. Die beiden Substanzen wurden in der Kombination gleichzeitig beginnend verabreicht und die Dosis einschleichend wöchentlich erhöht. Auch diese Studie betrachtet diese Kombination als sicher. Die gleichen Autoren replizierten in zwei späteren kontrollierten Studien ihre Ergebnisse sowohl hinsichtlich der Wirksamkeit als auch im Hinblick auf die Sicherheit der Kombinationsbehandlung mit TZA und MAO-Hemmer [84, 85].

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß eine Wirksamkeitsüberlegenheit dieser Kombination gegenüber der Monotherapie in kontrollierten Studien nicht nachgewiesen werden konnte. Da aber immer wieder in einzelnen Fällen von Therapieresistenz positive Effekte in der Literatur beschrieben wurden und die Kombination in der richtigen Reihenfolge (zuerst TZA und dann MAOI oder gleichzeitig beginnend) und unter genauer klinischer Kontrolle als hinreichend sicher eingeschätzt wird, kann sie bei Therapieresistenz eingesetzt werden.

3.2.6.2. TZA und RIMA: Auch der Einsatz von reversiblen Monoaminoxidasehemmern (RIMA) wurde bei Therapieresistenz auf Antidepressiva untersucht. König und Mitarbeiter [86] fanden in einem offenen Studiendesign Ansprechraten von 53,9 % bei 23 trizyklikaresistenten Patienten nach Zugabe von 300 mg/d Moclobemid.

3.2.7. MAOI und HZA: In der bereits erwähnten retrospektiven Studie von Schmauss und Mitarbeitern [81] wird die Kombination von bis zu 30 mg/d Tranylcypromin mit tetrazylischen Antidepressiva (Maprotilin und Mianserin) bei insgesamt 9 Patienten als sicher und ebenso effizient wie die Kombination von TZA und MAOI beschrieben. Insgesamt verbesserte sich bei 68 % der Patienten die Symptomatik während der 3wöchigen Behandlung. Diese Methode gilt allerdings als veraltet und in ihrer Wirksamkeit nicht ausreichend abgesichert.

3.2.8. MAOI/TZA/SSRI und Tryptophan: L-Tryptophan, eine Vorstufe des Serotonins im Gehirn, soll die Wirksamkeit von MAO-Hemmern und des potenten, aber nicht selektiven trizyklischen Serotonin-Wiederaufnahmehemmers Clomipramin verstärken [87–89]. Zusätzlich gibt es eine Arbeit von Honore und Mitarbeitern [90], in der berichtet wird, daß L-Tryptophan auch die Wirkung von Lithium verstärken kann. Es gibt allerdings einen Faktor, der die Nützlichkeit dieser Strategie einschränkt: L-Tryptophan muß in hohen Dosen verabreicht werden, oft mehr als 3 mg/d, und ist dadurch mit hohen Kosten verbunden. Außerdem wurde bei einer Kombination von Tryptophan und SSRI gelegentlich das Auftreten eines Serotonin-Syndroms beobachtet [91]. Die Kombination von einem Antidepressivum mit Tryptophan stellt jedoch lediglich eine hypothetische Behandlungsmethode dar und ist klinisch nicht empfehlenswert.

Abschließend sei noch darauf hingewiesen, daß es bei Augmentations- und Kombinationstherapien Arzneimittelinteraktionen zu beachten gilt, da alle Antidepressiva und viele andere Pharmaka von einem oder mehreren hepatischen Cytochrom-P-450-Isoenzymen metabolisiert werden. Pharmakokinetische Medikamenteninteraktionen resultieren, wenn bei Kombinationen oder Augmentationen ein Antidepressivum oder ein anderes Medikament ebenfalls als Inhibitor (z. B. Fluvoxamin CYP-1A2, Fluoxetin und Paroxetin CYP-2D6) oder als Induktor (z. B. Carbamazepin) von einem oder mehreren Isoenzymen fungiert. Die Kenntnis von Substraten, Inhibitoren und Induktoren dieser Enzyme hilft, klinisch signifikante Medikamenteninteraktionen vorherzusehen und in der Folge zu vermeiden [92].

4. Nichtpharmakologische Zusatzbehandlungen

4.1. Schlafentzugstherapie

Die zumindest vorübergehend stimmungsaufhellende Wirkung des Schlafentzugs – heute meist als partieller Schlafentzug durchgeführt – ist gut belegt. Auch bei Thera-

piesistenz unter Antidepressivabehandlung kann eine Serie von Schlafentzügen eine Aufhellung der Depression bewirken und sollte als besonders gut verträgliches Verfahren unbedingt unter diesem Aspekt eingesetzt werden [93]. Bhanji und Roy [94] fanden bei einem Teil ihrer endogen depressiven Patienten ($n = 39$), daß diese auf eine Serie von totalen Schlafentzügen und der gleichzeitigen Anwendung von Antidepressiva (TZA, MAOI) auch dann ansprachen, wenn bereits eine Resistenz auf Antidepressiva und/oder EKT bestand. Dessauer und Mitarbeiter [95] wiederholten einen partiellen Schlafentzug unter antidepressiver Medikation bei therapierefraktären Patienten fünfmal in einem Abstand von jeweils 5 Tagen und konnten bei 38 % der Patienten eine vollständige Remission bzw. Symptombefreiheit erreichen. Ein Nachteil der Schlafentzugstherapie ist, daß bei 80 % die positive Wirkung nach der ersten Erholungsnacht wieder verschwindet.

4.2. Lichttherapie (BLT)

Die Lichttherapie hat vor allem Anwendung in der Behandlung der saisonal abhängigen Verlaufsform der Depression gefunden und sich als wirksam erwiesen. Sie wurde aber auch in der Behandlung nichtsaisonaler Depressionen untersucht. Die Lichttherapie kann in der Behandlung mancher therapieresistenter Depressionen nützlich sein [96]. Die Antidepressiva werden dabei weiterverordnet.

4.3. Elektrokrampftherapie (EKT)

Die EKT gilt als wirksamste antidepressive Therapie und erreicht oft auch bei Antidepressiva-Nonrespondern noch einigen Erfolg. Allerdings gibt es nur wenige EKT-Studien, die speziell auf therapieresistente Depressionen fokussieren. Markowitz und Mitarbeiter [97] werteten die Krankengeschichten von Patienten mit monopolarer „Major Depression“ aus. Alle 28 Patienten, die wegen Antidepressiva-Nonresponse mit EKT behandelt wurden, besserten sich unter dieser Therapie. Eine ähnlich hohe Response rate fanden Solan und Mitarbeiter [98] bei ihrer Krankengeschichtenauswertung von 46 antidepressiva-resistenten Patienten mit „Major Depression“; 39 (85 %) davon erfuhrten unter EKT zumindest eine deutliche Besserung, wobei zwischen psychotischen und nichtpsychotischen Patienten kein wesentlicher Unterschied bestand. Zusammenfassend erreichen 40–70 % der therapieresistenten depressiven Patienten durch die EKT eine relevante Besserung [99, 100]. Zumeist wird die verordnete psychopharmakologische Therapie während der EKT weitergeführt. Nach der EKT wird die Psychopharmakotherapie als Erhaltungstherapie verordnet. Eine eigene Diskussion wäre für die EKT als Erhaltungstherapie notwendig, stellt allerdings nicht Thema unserer Übersichtsarbeit dar.

4.4. Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)

Die Bonner Arbeitsgruppe um Kasper [101] führte erstmals 1993 die TMS zur Behandlung therapieresistenter depressiver Störungen ein. Die Behandlung erfolgte dabei niederfrequent mit 0,3 Hz und 2500 Stimuli für eine Dauer von 10 Tagen. Pascual-Leone und Mitarbeiter [102] fanden in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie nach 5tägiger Behandlung mit rTMS eine 45%ige Reduktion des Ausgangswertes der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). Bei dieser Untersuchung erfolgte eine Behandlung im Bereich des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) mit 2000 Stimuli täglich. Die Patienten waren therapieresistent und litten an einem psychotischen Subtyp. Padberg und Mitarbeiter [103] führten eine Vergleichsstudie über die Wirksamkeit von hochfrequenter

(> 1 Hz) versus niederfrequenter (≤ 1 Hz) Stimulation bei therapieresistenten Patienten durch. Die Untersuchung wurde doppelblind durchgeführt, und es wurden 250 Stimuli täglich für 5 Tage verabreicht. Die Autoren fanden keinen signifikanten antidepressiven Effekt von rTMS unter den zitierten Untersuchungsbedingungen. Ein möglicher Grund dafür könnte die kürzere Dauer der rTMS-Behandlung und die niedrigere Stimulusanzahl sein. In einer rezenten placebokontrollierten Untersuchung ($n = 31$, 10 Hz rTMS, 1500 Stimuli/d am linken DLPFC über 2 Wochen) konnten Padberg und Mitarbeiter [104] aufzeigen, daß eine höhere Stimulusintensität (100 % der individuellen motorischen Schwelle) im Vergleich zu einer niedrigeren (90 % der individuellen motorischen Schwelle bzw. Placebostimulation) zu einer Abnahme des Ausgangswertes der HDRS um 30–33 % führte und einen besseren klinischen Verlauf (z. B. kürzere Aufenthaltsdauer im Spital) bewirkte. Bei der Beurteilung der oben zitierten Studien zur Wirksamkeit von rTMS bei therapieresistenter Depression ist einschränkend festzuhalten, daß die Patienten gleichzeitig zur rTMS-Behandlung eine stabile antidepressive Medikation erhielten.

Eine Ausnahme bildet die Untersuchung von Bermann und Mitarbeitern [105]. Sie führten unter randomisierten und doppelblinden Untersuchungsbedingungen 2wöchige rTMS-Behandlungen bei 20 medikamentenfreien und therapieresistenten Patienten durch und fanden dabei eine statistisch signifikante Reduktion der depressiven Symptomatik. Die Wirksamkeit von TMS bei therapieresistenter Depression gilt es in Zukunft in größeren und kontrollierten klinischen Studien mit längerem Beobachtungszeitraum zu prüfen. Wegen der noch nicht vollständig bewiesenen Wirksamkeit sollte die antidepressive Therapie während einer rTMS-Behandlung weitergeführt werden. Ein wesentlicher Vorteil dieser Behandlungsstrategie ist unter anderem ein fehlendes kognitives Defizit.

4.5. Vagusnervstimulation (VNS)

VNS stellt eine therapeutische Option bei therapierefraktärer Epilepsie dar. Rush und Mitarbeiter [106] führten eine offene, nichtrandomisierte Studie durch, wobei sie 30 ambulante, therapieresistente, nichtpsychotische Patienten mit VNS über 10 Wochen behandelten. Die Patienten setzten dabei ihre antidepressive Medikation fort. Die Patienten zeigten eine Reduktion der HDRS und des CGI (Clinical Global Impression) um 40 %, eine 50%-Reduktion fand sich auf der MADRS (Montgomery Asberg Depression Rating Scale). Diese offene Untersuchung läßt vermuten, daß VNS einen antidepressiven Effekt bei therapieresistenter Depression aufweist. Die Behandlung erfolgt durch eine Stimulationselektrode, die im Halsbereich um den linken Nervus vagus gelegt und subkutan mit einem Generator verbunden wird. Die Stimulation erfolgt in der Standardeinstellung, wobei alle 5 Minuten 30 Sekunden lang stimuliert wird. Die Stromstärke wird schrittweise auf maximal 3,5 mA gesteigert. Etwa bei einem Drittel der Patienten treten Nebenwirkungen, wie Heiserkeit, Hustenreiz, Parästhesien, Atemnot, Muskelschmerzen und Kopfschmerzen – nahezu ausschließlich während der Stimulation – auf.

4.6. Psychotherapie

Kognitive Psychotherapie und Antidepressiva haben bei akuter mittelschwerer bis schwerer depressiver Episode vergleichbare Ansprechraten [107, 108]. Dennoch wurde bislang das Nichtansprechen auf eine psychotherapeutische Behandlung als Kriterium für therapieresistente Depression (siehe Tab. 1) nicht berücksichtigt. Durch eine

Kombination von kognitiver Psychotherapie und antidepressiver Medikation kann die Ansprechrate erhöht [109–111] und das Rückfallrisiko gesenkt werden [112]. Es gibt kaum Studien, die den Einsatz von Psychotherapie bei therapieresistenten Patienten untersucht haben. Der Großteil der Studien wurde bei chronisch depressiven Patienten (Dauer der depressiven Episode von mindestens 2 Jahren) durchgeführt, die nur zum Teil therapieresistent waren. Fava und Mitarbeiter [113] behandelten 19 ambulante therapieresistente Patienten mit der Kombination aus kognitiver Verhaltenstherapie und fortlaufender Pharmakotherapie. Dabei remittierten nach einem Minimum von 10 Sitzungen 63 % der Patienten, und nur 8 % hatten einen Rückfall innerhalb von 2 Jahren.

Keller und Mitarbeiter [114] führten bei 681 chronisch Depressiven eine ambulante 12wöchige Untersuchung durch. Die Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Nefazodon (max. 600 mg/d), einer kognitiv-behavioralen Psychotherapie oder einer Kombination aus beiden zugewiesen. Signifikant mehr Patienten (85 % im Vergleich zu jeweils 55 %) sprachen auf die kombinierte Behandlung an. Allerdings wurden sowohl Patienten mit chronischem Verlauf als auch solche mit Dysthymie in die Studie eingeschlossen. 20 % der randomisierten Patienten hatten bei Beginn der Studie keine oder eine nicht optimale antidepressive Therapie. Zwei weitere Studien evaluierten die Rückfallraten bei chronisch depressiven Patienten nach erfolgter Behandlung. Paykel und Mitarbeiter [112] führten bei 158 Patienten mit therapierefraktären depressiven Residualzuständen eine 20wöchige kontrollierte Untersuchung durch und beurteilten die Patienten neuerlich nach einem Jahr. Die Studienteilnehmer wurden randomisiert einer antidepressiven Therapie mit einem klinischen Management oder einer antidepressiven Therapie mit einer kognitiven Psychotherapie zugewiesen. Im Follow-up (18 Monate danach) zeigten die Patienten, die zusätzlich zur antidepressiven Medikation Psychotherapie erhalten hatten, ein um 45–50 % gesenktes Rückfallrisiko und benötigten darüber hinaus seltener psychiatrische Kontrollvisiten. Fava und Mitarbeiter [115] untersuchten 40 chronisch depressive Patienten über 6 Jahre. Sie wurden ebenfalls randomisiert einer kognitiven Psychotherapie oder lediglich einem klinischen Management zugewiesen. Die antidepressive Medikation wurde schrittweise reduziert und schließlich abgesetzt. Im 2. und 4. Jahr des Follow-up waren Rückfälle in der kognitiven Gruppe signifikant seltener. Bis zum sechsten Jahr hielt dieser Trend zwar an, war jedoch nicht mehr statistisch signifikant.

4.7. Psychochirurgie

Nur mehr von historischer Bedeutung und heute obsolet ist die Psychochirurgie. Dabei erfolgt eine stereotaktische Leukotomie. In Untersuchungen von Lovett [116] und Poynton [117] wurde bei 25–50 % der therapieresistenten Patienten eine Remission erzielt. Es kann bei dieser Behandlung zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, wie irreversiblen Persönlichkeitsveränderungen und Epilepsie, kommen.

Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einen Überblick über die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten der therapieresistenten Depression zu verschaffen, wobei der Schwerpunkt bei psychopharmakologischen Methoden lag. Besonderes Augenmerk wurde auf die Wirksamkeit der jeweiligen Behandlungsmethoden gelegt. Allerdings sollten die Ansprechraten der verschiedenen Therapiestrategien

mit Zurückhaltung verglichen werden, da in den angeführten Studien eine standardisierte Definition und operationalisierte Kriterien für die therapieresistente Depression zumeist fehlen. Das Nichtansprechen auf eine psychotherapeutische Behandlung wird in der allgemein üblichen Definition von TRD (siehe Tabelle 1) als Kriterium für therapieresistente Depression nicht berücksichtigt, obwohl Psychotherapie und Antidepressiva bei akuter mittelschwerer bis schwerer depressiver Episode vergleichbare Ansprechraten haben. Wir schlagen deshalb vor, erst dann von einer therapieresistenten Depression auszugehen, wenn neben einer adäquaten antidepressiven Behandlung eine psychotherapeutische Behandlung zur Anwendung gekommen ist. Die psychotherapeutische Behandlung kann in Kombination mit einer antidepressiven Medikation die Ansprechrate erhöhen und das Rückfallrisiko senken. Deshalb gilt es, den Stellenwert der psychotherapeutischen Behandlung als wichtiges Verfahren neben pharmakologischen und anderen, nichtpharmakologischen biologischen Zusatzbehandlungen bei TRD zu betonen.

Liegt nun tatsächlich Therapieresistenz vor, sollte der nächste Schritt die Optimierung der laufenden psychopharmakologischen bzw. psychotherapeutischen Behandlung sein. Wenn sich auch dann kein Therapieerfolg einstellt, sollten unterschiedliche pharmakologische Therapieverfahren (Augmentation, Kombination und Umstellung) zur Anwendung kommen. Jene Behandlungsmethoden sind vorzuziehen, deren Wirksamkeit in klinischen Studien am besten belegt ist (z. B. Lithium-Augmentation oder T3-Augmentation) und mit denen der behandelnde Arzt die größte Erfahrung hat. Bei Nichtansprechen (Non-response) auf die Optimierung der laufenden Therapie ist ein Wechsel auf ein Antidepressivum mit einem zusätzlichen oder andersartigen Wirkmechanismus eine sinnvolle Strategie. Eine Monotherapie ist einfacher zu handhaben und für die Compliance des Patienten günstiger. Bei nur teilweisem Ansprechen (Teilresponse) auf die laufende Therapie sollte eine Augmentations- oder eine Kombinationstherapie erwogen werden. Das bereits eingetretene partielle Ansprechen geht dabei nicht verloren, und ein rascherer Wirkungseintritt ist dadurch zu erwarten. Allerdings gilt es, Medikamenteninteraktionen zu überwachen und zumeist zusätzliche Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen.

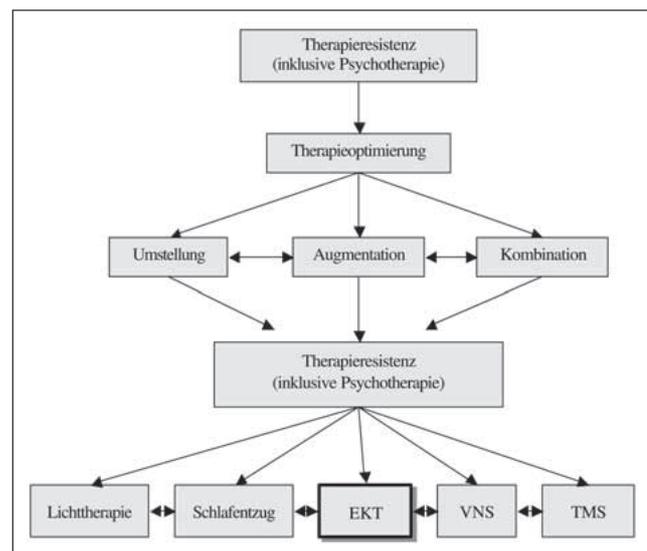


Abbildung 1: Algorithmus bei therapieresistenter Depression (EKT = Elektrokampftherapie; TMS = transkranielle Magnetstimulation; VNS = Vagusnervstimulation)

Als zusätzliche Maßnahmen zur bestehenden Behandlung können die Schlafentzugs- oder die Lichttherapie eingesetzt werden. Der Einsatz von Elektrokrampftherapie sollte nicht zu spät in Betracht gezogen werden. Die Anwendung von TMS und VNS bleibt vorerst noch spezialisierten Zentren vorbehalten und bedarf darüber hinaus weiterer wissenschaftlicher Abklärung. Die therapieresistente Depression stellt ein relevantes klinisches Problem und eine therapeutische Herausforderung für den behandelnden Arzt dar. Um „therapeutisches Agieren“ zu vermeiden, ist eine klar strukturierte, empirisch fundierte Vorgehensweise gefordert. Der von uns vorgeschlagene Algorithmus (Abb. 1) könnte dabei als Orientierungshilfe dienen.

Literatur

- Morris JB, Beck AT. The efficacy of antidepressant drugs. A review of research (1958–1972). *Arch Gen Psychiatry* 1974; 30: 667–74.
- Möller HJ. [Therapy resistance to antidepressive drugs: risk factors and treatment possibilities]. *Nervenarzt* 1991; 62: 658–69.
- Schmauss M, Meller I. [Therapy refractory depression – causes and treatment possibilities]. *Psychiatr Prax* 1989; 16: 101–8.
- Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, Lecrubier Y, Montgomery S, Lipp O, Racagni G, Zohar J, Mendlewicz J. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9: 83–91.
- Linden M. [Therapeutic strategies for improving patient-compliance (author's transl)]. *Nervenarzt* 1979; 50: 109–14.
- Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Möller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry* 2002; 3: 5–43.
- Nierenberg AA. A systematic approach to treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry Monograph* 1992; 10: 5–10.
- Schmauss M, Erfurth A, Scholderle M. Einsatz von Antidepressiva und MAO-Hemmern ins sequentieller Folge oder in Kombination miteinander als effiziente Strategie bei therapieresistenter Depression. In: Möller HJ (ed). *Therapieresistenz unter Antidepressiva-Behandlung*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1990; 127–36.
- Charney DS, Price LH, Heninger GR. Desipramine-yohimbine combination treatment of refractory depression. Implications for the beta-adrenergic receptor hypothesis of antidepressant action. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 1155–61.
- Reimherr FW, Wood DR, Byerley B, Brainard J, Grosser BI. Characteristics of responders to fluoxetine. *Psychopharmacol Bull* 1984; 20: 70–2.
- Cole JO, Schatzberg AF, Sniffin C, Zolner J, Cole JP. Trazodone in treatment resistant depression: an open study. *J Clin Psychopharmacol* 1981; 1: 49–54.
- Stern WC, Harto-Truax N, Bauer N. Efficacy of bupropion in tricyclic-resistant or intolerant patients. *J Clin Psychiatry* 1983; 44: 148–52.
- McGrath PJ, Stewart JW, Nunes EV, Oceppek-Welikson K, Rabkin JG, Quitkin FM, Klein DF. A double-blind crossover trial of imipramine and phenelzine for outpatients with treatment-refractory depression. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 118–23.
- Nolen WA, Haffmans PM, Bouvy PF, Duivenvoorden HJ. Monoamine oxidase inhibitors in resistant major depression. A double-blind comparison of brofaromine and tranylcypromine in patients resistant to tricyclic antidepressants. *J Affect Disord* 1993; 28: 189–97.
- Thase ME, Mallinger AG, Mc Knight D, Himmelhoch JM. Treatment of imipramine-resistant recurrent depression, IV: double-blind crossover study of tranylcypromine for anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 195–8.
- Beasley CM Jr, Saylor ME, Cunningham GE, Weiss AM, Masica DN. Fluoxetine in tricyclic refractory major depressive disorder. *J Affect Disord* 1990; 20: 193–200.
- Peselow ED, Filipini AM, Goodnick P, Barouche F, Fieve RR. The short- and long-term efficacy of paroxetine HCl: B. Data from a double-blind crossover study and from a year-long term trial vs. imipramine and placebo. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25: 272–6.
- Gagliano CA, Muller PG, Fourie J, Le Roux JF. The therapeutic efficacy of paroxetine: (a) an open study in patients with major depression not responding to antidepressants; (b) a double-blind comparison with amitriptyline in depressed outpatients. *Acta Psychiatr Scand* 1989 (Suppl); 350: 130–1.
- Delgado PL, Price LH, Charney DS, Heninger GR. Efficacy of fluvoxamine in treatment-refractory depression. *J Affect Disord* 1988; 15: 55–60.
- Nolen WA, van de Putte JJ, Dijken WA, Kamp JS, Blansjaar BA, Kramer HJ, Haffmans J. Treatment strategy in depression. I. Non-tricyclic and selective reuptake inhibitors in resistant depression: a double-blind partial crossover study on the effects of oxaprotiline and fluvoxamine. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78: 668–75.
- White K, Wykoff W, Tynes LL, Schneider L, Zemansky M. Fluvoxamine in the treatment of tricyclic-resistant depression. *Psychiatr J Univ Ott* 1990; 15: 156–8.
- Brown WA, Harrison W. Are patients who are intolerant to one SSRI intolerant to another? *Psychopharmacol Bull* 1992; 28: 253–6.
- Zarate CA, Kando JC, Tohen M, Weiss MK, Cole JO. Does intolerance or lack of response with fluoxetine predict the same will happen with sertraline? *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 67–71.
- Joffe RT, Levitt AJ, Sokolov ST, Young LT. Response to an open trial of a second SSRI in major depression. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 114–5.
- Thase ME, Blomgren SL, Birkett MA, Apter JT, Tepner RG. Fluoxetine treatment of patients with major depressive disorder who failed initial treatment with sertraline. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 16–21.
- Nierenberg AA, Feighner JP, Rudolph R, Cole JO, Sullivan J. Venlafaxine for treatment-resistant unipolar depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 419–23.
- Poirier MF, Boyer P. Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression. Double-blind, randomised comparison. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 12–6.
- de Montigny C, Silverstone PH, Debonnel G, Blier P, Bakish D. Venlafaxine in treatment-resistant major depression: a Canadian multicenter, open-label trial. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 401–6.
- Mitchell PB, Schweitzer J, Burrows G, Johnson G, Polonowita A. Efficacy of venlafaxine and predictors of response in a prospective open-label study of patients with treatment-resistant major depression. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 483–7.
- Fava M, Dunner DL, Greist JH, Preskorn SH, Trivedi MH, Zajecka J, Cohen M. Efficacy and safety of mirtazapine in major depressive disorder patients after SSRI treatment failure: an open-label trial. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 413–20.
- Hirschfeld RM, Montgomery SA, Aguglia E, Amore M, Delgado PL, Gastpar M, Hawley C, Kasper S, Linden M, Massana J, Mendlewicz J, Möller HJ, Nemeroff CB, Saiz J, Such P, Torta R, Versiani M. Partial response and nonresponse to antidepressant therapy: current approaches and treatment options. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 826–37.
- Joffe RT, Singer W, Levitt AJ, MacDonald C. A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 387–93.
- Katona CL, Abou-Saleh MT, Harrison DA, Nairac BA, Edwards DR, Lock T, Burns RA, Robertson MM. Placebo-controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and lofepramine. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 80–6.
- Schopf J, Baumann P, Lemarchand T, Rey M. Treatment of endogenous depressions resistant to tricyclic antidepressants or related drugs by lithium addition. Results of a placebo-controlled double-blind study. *Pharmacopsychiatry* 1989; 22: 183–7.
- Stein G, Bernadt M. Lithium augmentation therapy in tricyclic-resistant depression. A controlled trial using lithium in low and normal doses. *Br J Psychiatry* 1993; 162: 634–40.
- de Montigny C, Grunberg F, Mayer A, Deschenes JP. Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant drug non-responders. *Br J Psychiatry* 1981; 138: 252–6.
- Bauer M, Dopfmer S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 427–34.
- Bauer M, Bschor T, Kunz D, Berghofer A, Strohle A, Muller-Oerlinghausen B. Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1429–35.
- Prange AJ Jr, Wilson IC, Rabon AM, Lipton MA. Enhancement of imipramine antidepressant activity by thyroid hormone. *Am J Psychiatry* 1969; 126: 457–69.
- Joffe RT, Singer W. A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentiation of tricyclic antidepressants. *Psychiatry Res* 1990; 32: 241–51.
- Thase ME, Kupfer DJ, Jarrett DB. Treatment of imipramine-resistant recurrent depression: I. An open clinical trial of adjunctive L-triiodothyronine. *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 385–8.
- Bauer M, Hellweg R, Graf KJ, Baumgartner A. Treatment of refractory depression with high-dose thyroxine. *Neuropsychopharmacology* 1998; 18: 444–55.
- Artigas F, Perez V, Alvarez E. Pindolol induces a rapid improvement of depressed patients treated with serotonin reuptake inhibitors. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 248–51.
- Tome MB, Isaac MT, Harte R, Holland C. Paroxetine and pindolol: a randomized trial of serotonergic autoreceptor blockade in the reduction of antidepressant latency. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12: 81–9.
- Moreno FA, Gelenberg AJ, Bachar K, Delgado PL. Pindolol augmentation of treatment-resistant depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 437–9.
- Perez V, Soler J, Puigdemont D, Alvarez E, Artigas F. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of pindolol augmentation in depressive patients resistant to serotonin reuptake inhibitors. *Grup de Recerca en Trastorns Afectius*. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 375–9.
- Jacobsen FM. Possible augmentation of antidepressant response by buspirone. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 217–20.
- Bakish D. Fluoxetine potentiation by buspirone: three case histories. *Can J Psychiatry* 1991; 36: 749–50.
- Joffe RT, Schuller DR. An open study of buspirone augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory depression. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 269–71.
- Fischer P, Tauscher J, Kufferle B, Kasper S. Weak antidepressant response after buspirone augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory severe depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13: 83–6.
- Landen M, Bjorling G, Agren H, Fahlen T. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of buspirone in combination with an SSRI in patients with treatment-refractory depression. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 664–8.
- Ostroff RB, Nelson JC. Risperidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 256–9.

53. Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Stahl S, Gannon KS, Jacobs TG, Buras WR, Bymaster FP, Zhang W, Spencer KA, Feldman PD, Meltzer HY. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 131–4.
54. Pollack MH, Hammerness P. Adjunctive yohimbine for treatment in refractory depression. *Biol Psychiatry* 1993; 33: 220–1.
55. Cappiello A, Oren D, Anand A. Yohimbine plus fluoxetine combination for rapid treatment of depression. Presented at the 36th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology Waikoloa, Hawaii 1997.
56. Nemets B, Mishory A, Levine J, Belmaker RH. Inositol addition does not improve depression in SSRI treatment failures. *J Neural Transm* 1999; 106: 795–8.
57. Levine J, Mishori A, Susnosky M, Martin M, Belmaker RH. Combination of inositol and serotonin reuptake inhibitors in the treatment of depression. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 270–3.
58. Cullen M, Mitchell P, Brodaty H, Boyce P, Parker G, Hickie I, Wilhelm K. Carbamazepine for treatment-resistant melancholia. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 472–6.
59. Schaff MR, Fawcett J, Zajecka JM. Divalproex sodium in the treatment of refractory affective disorders. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 380–4.
60. Calabrese JR, Delucchi GA. Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 431–4.
61. Pope HG Jr, McElroy SL, Keck PE Jr, Hudson JI. Valproate in the treatment of acute mania. A placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 62–8.
62. Fawcett J, Kravitz HM, Zajecka JM, Schaff MR. CNS stimulant potentiation of monoamine oxidase inhibitors in treatment-refractory depression. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11: 127–32.
63. Stoll AL, Pillay SS, Diamond L, Workum SB, Cole JO. Methylphenidate augmentation of serotonin selective reuptake inhibitors: a case series. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 72–6.
64. Bader GM, Hawley JM, Short DD. Venlafaxine augmentation with methylphenidate for treatment-refractory depression: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 255–6.
65. Bouckoms A, Mangini L. Pergolide: an antidepressant adjuvant for mood disorders? *Psychopharmacol Bull* 1993; 29: 207–11.
66. Menza MA, Kaufman KR, Castellanos A. Modafinil augmentation of antidepressant treatment in depression. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 378–81.
67. Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A, Nelson N, Friedland M, Brizendine L, Roberts E. Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 646–9.
68. Oppenheim G, Zohar J, Shapiro B, Belmaker RH. The role of estrogen in treating resistant depression. In: Zohar J, Belmaker RH (eds). *Treating resistant depression*. PMA Publishing, New York, 1987; 357–66.
69. Coppen A, Bailey J. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomised, placebo controlled trial. *J Affect Disord* 2000; 60: 121–30.
70. Berlanga C, Ortega-Soto HA, Ontiveros M, Senties H. Efficacy of S-adenosyl-L-methionine in speeding the onset of action of imipramine. *Psychiatry Res* 1992; 44: 257–62.
71. Kielholz P, Terzani S, Gastpar M. [Management of treatment-resistant depression (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr* 1978; 103: 241–43.
72. Weilburg JB, Rosenbaum JF, Biederman J. Fluoxetine added to non-MAOI antidepressants converts nonresponders to responders: a preliminary report. *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 447–9.
73. Nelson JC, Mazure CM, Bowers MB Jr, Jatlow PI. A preliminary, open study of the combination of fluoxetine and desipramine for rapid treatment of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 303–7.
74. Seth R, Jennings AL, Bindman J, Phillips J, Bergmann K. Combination treatment with noradrenalin and serotonin reuptake inhibitors in resistant depression. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 562–5.
75. Levitt AJ, Joffe RT, Kamil R, McIntyre R. Do depressed subjects who have failed both fluoxetine and a tricyclic antidepressant respond to the combination? *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 613–6.
76. Fava M, Rosenbaum JF, McGrath PJ, Stewart JW, Amsterdam JD, Quitkin FM. Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression: a double-blind, controlled study. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1372–4.
77. Bondolfi G, Chautems C, Rochat B. Non-response to citalopram in depressive patients: pharmacokinetic and clinical consequences of fluvoxamine augmentation. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 128: 421–5.
78. Hyttel J, Bogeso KP, Perregaard J, Sanchez C. The pharmacological effect of citalopram residues in the (S)-(+)- enantiomer. *J Neural Transm Gen Sect* 1992; 88: 157–60.
79. Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with Mirtazapine. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 183–8.
80. Devarajan S, Dursun SM. Citalopram plus reboxetine in treatment-resistant depression. *Can J Psychiatry* 2000; 45: 489–90.
81. Schmauss M, Kapfhammer HP, Meyer P, Hoff P. Combined MAO inhibitor and tri-(tetra)cyclic antidepressant treatment in therapy resistant depression. A retrospective study. *Pharmacopsychiatry* 1986; 19: 251–2.
82. Young JP, Lader MH, Hughes WC. Controlled trial of trimipramine, monoamine oxidase inhibitors, and combined treatment in depressed outpatients. *Br Med J* 1979; 2: 1315–7.
83. White K, Pistole T, Boyd JL. Combined monoamine oxidase inhibitor-tricyclic antidepressant treatment: a pilot study. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 1422–5.
84. Razani J, White KL, White J, Simpson G, Sloane RB, Rebal R, Palmer R. The safety and efficacy of combined amitriptyline and tranlycypromine antidepressant treatment. A controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 657–61.
85. White K, Razani J, Simpson G, Rebal R, Sloane RB, O'Leary J, Palmer R. Combined MAOI-tricyclic antidepressant treatment: a controlled trial. *Psychopharmacol Bull* 1982; 18: 180–1.
86. König F, Wolfersdorf M. Combination therapy using moclobemide with tricyclic and tetracyclic antidepressants to treat therapy-resistant depression. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30: 93–6.
87. Glassman AH, Platman SR. Potentiation of a monoamine oxidase inhibitor by tryptophan. *J Psychiatr Res* 1969; 7: 83–8.
88. Shawcross C, Tyrer P. The place of monoamine oxidase inhibitors in the treatment of resistant depression. In: Zohar J, Belmaker H (eds). *Treatment resistant depression*. PMA Publishing, New York, 1987; 257–68.
89. Walinder J, Skott A, Carlsson A, Nagy A, Bjorn-Erik R. Potentiation of the antidepressant action of clomipramine by tryptophan. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 1384–9.
90. Honore P, Moller SE, Jorgensen A. Lithium + L-tryptophan compared with amitriptyline in endogenous depression. *J Affect Disord* 1982; 4: 79–82.
91. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 705–13.
92. Michalets EL. Update: clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 84–112.
93. Kasper S. Schlafentzugstherapie – eine Chance bei Antidepressiva-Nonresponse? In: Möller HJ (ed). *Therapieresistenz unter Antidepressiva-Behandlung*. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1990; 149–65.
94. Bhanji S, Roy GA. The treatment of psychotic depression by sleep deprivation: a replication study. *Br J Psychiatry* 1975; 127: 222–6.
95. Dessauer M, Goetze U, Tolle R. Periodic sleep deprivation in drug-refractory depression. *Neuropsychobiology* 1985; 13: 111–6.
96. Nelsen MR, Dunner DL. Treatment resistance in unipolar depression and other disorders. Diagnostic concerns and treatment possibilities. *Psychiatr Clin North Am* 1993; 16: 541–66.
97. Markowitz J, Brown R, Sweeney J, Mann JJ. Reduced length and cost of hospital stay for major depression in patients treated with ECT. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1025–9.
98. Solan WJ, Khan A, Avery DH, Cohen S. Psychotic and nonpsychotic depression: comparison of response to ECT. *J Clin Psychiatry* 1988; 49: 97–9.
99. Sackeim HA. Continuation therapy following ECT: directions for future research. *Psychopharmacol Bull* 1994; 30: 501–21.
100. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Nobler MS, Lisanby SH, Peyser S, Fitzsimons L, Moody BJ, Clark J. A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 425–34.
101. Höflich G, Kasper S, Hufnagel A, Ruhrmann S, Möller HJ. Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression: a report of two cases. *Hum Psychopharmacol* 1993; 8: 361–5.
102. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 1996; 348: 233–7.
103. Padberg F, Zwanzger P, Thoma H, Kathmann N, Haag C, Greenberg BD, Hampel H, Möller HJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry Res* 1999; 88: 163–71.
104. Padberg F, Zwanzger P, Keck ME, Kathmann N, Mikhael P, Ella R, Rupprecht P, Thoma H, Hampel H, Toschi N, Möller HJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: relation between efficacy and stimulation intensity. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 638–45.
105. Berman RM, Narasimhan M, Sanacora G, Miano AP, Hoffman RE, Hu XS, Charney DS, Boutros NN. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 332–7.
106. Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, Nahas Z, Haines S, Simpson RK, Jr, Goodman R. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 276–86.
107. DeRubeis RJ, Gelfand LA, Tang TZ, Simons AD. Medications versus cognitive behavior therapy for severely depressed outpatients: mega-analysis of four randomized comparisons. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1007–13.
108. Elkin I, Shea MT, Watkins JT, Imber SD, Sotsky SM, Collins JF, Glass DR, Pilkonis PA, Leber WR, Docherty JP. National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. General effectiveness of treatments. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 971–82.
109. Hollon SD, DeRubeis RJ, Evans MD, Wiemer MJ, Garvey MJ, Grove WM, Tuason VB. Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. Singly and in combination. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 774–81.
110. Hollon SD, Shelton RC, Davis DD. Cognitive therapy for depression: conceptual issues and clinical efficacy. *J Consult Clin Psychol* 1993; 61: 270–5.
111. Thase ME, Greenhouse JB, Frank E, Reynolds CF, III, Pilkonis PA, Hurley K, Grochocinski V, Kupfer DJ. Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 1009–15.
112. Paykel ES, Scott J, Teasdale JD. Prevention of relapse in residual depression by cognitive therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 829–35.
113. Fava GA, Savron G, Grandi S, Rafanelli C. Cognitive-behavioral management of drug-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 278–82.
114. Keller MB, McCullough JP, Klein DN, Arnow B, Dunner DL, Gelenberg AJ, Markowitz JC, Nemeroff CB, Russell JM, Thase ME, Trivedi MH, Zajecka J. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med* 2000; 342: 1462–70.
115. Fava GA, Rafanelli C, Grandi S, Canestrari R, Morphy MA. Six-year outcome for cognitive behavioral treatment of residual symptoms in major depression. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1443–5.
116. Lovett LM, Crimmins R, Shaw DM. Outcome in unipolar affective disorder after stereotactic tractotomy. *Br J Psychiatry* 1989; 155: 547–50.
117. Poynton A, Bridges PK, Bartlett JR. Psychosurgery in Britain now. *Br J Neurosurg* 1988; 2: 297–306.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)