LMU KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
CAMPUS GROSSHADERN
CAMPUS INNENSTADT
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Workshop 7: Update der Nationalen Versorgungsleitlinie „Unipolare Depression“

Symposium „Trauma, Trauer und Depression“, Schön Klinik Roseneck, 26./27.04.2024

Priv.-Doz. Dr. med. Cornelius Schüle
Oberarzt Depressionsstation C1

Diagnostik der unipolaren Depression:

Was ist neu bei ICD-11?

..

Uberblick der Entwicklung von ICD-9 über ICD-10 zu ICD-11

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Klinik-und-Poliklinik-fuer-Psychiatrie-und-Psychotherapie/de/index.html

Triadisches Klassifikationssystem nach Kraepelin (modifiziert nach Huber)

-**Exogene** (körperlich begründbare) Psychosen

-**Endogene** (körperlich noch nicht begründbare) Psychosen, Stichwort „Stoffwechselstörung des Gehirns“), z.B. schizophrene Psychosen („Dementia praecox“), affektive Psychosen („manisch-depressives Irresein“)

-**Abnorme Variationen des seelisch-geistigen Wesens** (Oligophrenien, Psychopathien, Neurosen, sexuelle Deviationen)

Ätiologische Einteilung der Depression nach ICD-9

-**Exogene Depression:** fassbare körperliche Ursache

-**Endogene Depression:** Neurotransmitterstörung („Katecholamin-Mangelhypothesen“)

-**Neurotische Depression:** Ursache liegt in der Kindheit

-**Reaktive Depression:** Ursache liegt in einem aktuellen lebensgeschichtlichen Ereignis

Episode, Phase, Schub, Prognose

-**Episode:** psychiatrische Störung mit zeitlicher Begrenzung

-**Phase:** Krankheitsepisode mit Restitutio ad integrum (vollständige Genesung im Intervall)

-**Schub:** Krankheitsepisode mit zurückbleibendem „Defektsyndrom“

„goldene“ prognostische Regel nach Kraepelin:

-Affektive Psychosen („manisch-depressives Irresein“) haben einen phasenhaften Verlauf mit guter Prognose

-Schizophrene Psychosen („Dementia praecox“) haben einen schubförmigen Verlauf mit schlechter Prognose

Aber: **Diese Regel hat viele Ausnahmen!**

Grundprinzipien der modernen psychiatrischen Klassifikationssysteme (ICD 10, DSM-V)

-**Operationalisierung** (Algorithmus, Katalog von deskriptiven Kriterien, Zeitkriterien, „ätiologiefrei“)

-**Prinzip der Komorbidität** (mehrere Erkrankungen gleichzeitig möglich)

-**Multiaxiale Diagnostik** (Beschreibung der psychiatrischen Störungen in mehreren Ebenen)

Beachte: Eine multiaxiale Diagnostik gibt es bei DSM-III und DSM-IV, nicht mehr bei DSM-V!

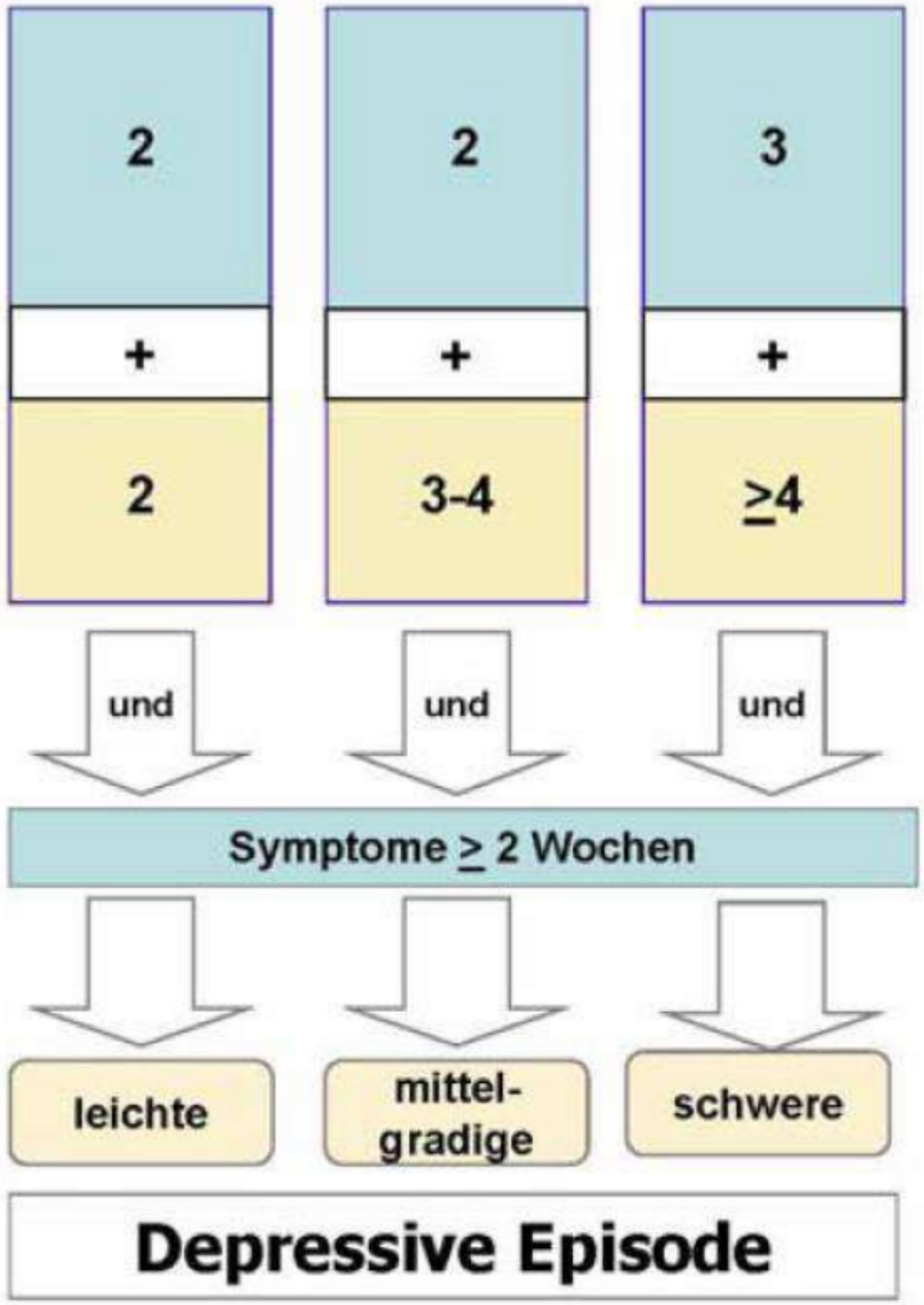
ICD-10-Kriterien einer depressiven Episode (Dilling et al. 1991)

Hauptsymptome

- gedrückte, depressive Stimmung
- Interessenverlust, Freudlosigkeit
- Antriebsmangel, erhöhte Ermüdbarkeit

Zusatzsymptome

- Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
- Vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen
- Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit
- Negative und pessimistische Zukunftsperspektiven
- Suizidgedanken / -handlungen
- Schlafstörungen
- Verminderter Appetit



Depressive Störungen – Unterscheidung mit/ohne "somatisches Syndrom" bzw. mit/ohne "psychotische Symptome"(ICD 10)

F32	**depressive Episode**	
	F32.0	leichte depressive Episode
	.00	ohne somatisches Syndrom
	.01	mit somatischem Syndrom
	F32.1	mittelgradige depressive Episode
	.10	ohne somatisches Syndrom
	.11	mit somatischem Syndrom
	F32.2	schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
	F32.3	schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen

Gleiche Einteilung entsprechend bei rezidivierender depressiver Störung (F33)

Diagnosestellung nach ICD-11

Affektives Cluster ▪ gedrückte, depressive Stimmung ▪ Interessenverlust, Freudlosigkeit	≥ 1
	+
Kognitives Cluster ▪ verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit ▪ vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen, Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit ▪ Hoffnungslosigkeit ▪ Wiederkehrende Gedanken an den Tod, Suizidgedanken/-handlungen **Neurovegetatives Cluster** ▪ Schlafstörungen ▪ signifikant verminderter oder erhöhter Appetit ▪ psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung ▪ Antriebsmangel, erhöhte Ermüdbarkeit	≥ 3
Symptome ≥ 2 Wochen fast jeden Tag	**≥ 5**

Ausprägung der Symptomatik	kein Symptom stärker ausgeprägt	mehrere Symptome stärker ausgeprägt ***oder*** große Anzahl an gering ausgeprägten Symptomen	viele/die meisten Symptome stärker ausgeprägt ***oder*** geringere Anzahl von Symptomen intensiv ausgeprägt
Funktionsfähigkeit (persönlich, familiär, sozial, schulisch, beruflich …)	in einem oder mehreren Bereichen etwas eingeschränkt	in mehreren Bereichen erheblich eingeschränkt	in den meisten Bereichen ernsthaft eingeschränkt
Schweregrad nach ICD-11	**leicht**	**mittelgradig**	**schwer**
ohne psychotische Symptome	6A70/71.0	6A70/71.1	6A70/71.3
mit psychotischen Symptomen	–	6A70/71.2	6A70/71.4

Es müssen für die Diagnose einer depressiven Episode **mindestens 5 Symptome** (ICD-10: 4) vorliegen, davon mindestens eines aus dem affektiven Cluster.

Die Einstufung der **Episodenschwere (leicht, mittelgradig, schwer)** erfolgt – anders als in der ICD-10 – nicht anhand der Summe der Symptome, sondern berücksichtigt neben der Anzahl auch deren **Intensität** sowie den **Grad der Funktions-einschränkung.**

Verlaufsaspekte depressiver Episoden nach ICD 10 und ICD-11

Depressive Symptomatik ≥ 2 Wochen

	monophasisch	gegenwertig remittiert	rezidivierend/chronisch	im Rahmen eines bipolaren Verlaufs
ICD-10	F32.xx	F32.4	F33.xx	F 31.xx
ICD-11	6A70.x	6A70.6 partiell 6A70.7 vollständig	6A71.x rezidivierend 6A71.6 rezidivierend, partiell remittiert 6A71.7 rezidivierend, vollständig remittiert 6A80.2 persistierend	6A6x

Verlaufsaspekte depressiver Episoden nach ICD-11

- Bei gegenwertig remittierten depressiven Episoden unterscheidet die ICD-11 im Gegensatz zur ICD-10 zwischen einer **partiellen und vollständigen Remission**.
- Eine **rezidivierende depressive Episode** unterschiedlichen Schweregrades liegt vor, wenn es neben der gegenwärtigen depressiven Episode in der Vorgeschichte wenigstens eine weitere gab.
- Eine **chronische (ICD-11: persistierende) depressive Störung** liegt vor, wenn die depressive Episode ununterbrochen mehr als 2 Jahre andauert.
- In der ICD-11 werden **inkomplett remittierte ≥ 2 Jahre anhaltende depressive Episoden als „partiell remittiert“**, nicht als „persistierend“ kodiert.
- Als „**double depression**“ wird eine Episode mit vorangegangener Dysthymie bezeichnet

Chronische Depression (> 2 Jahre) als Persönlichkeitsstörung in ICD-11?

Persönlichkeitsstörungen in ICD-11

ICD 11: Eine Persönlichkeitsstörung ist eine **ausgeprägte Störung der Persönlichkeitsfunktion**, die fast immer mit erheblichen persönlichen und sozialen Interaktionsproblemen verbunden ist.

Die zentralen Manifestationen sind Beeinträchtigungen in der Funktion von

- **Aspekten des Selbst** (z. B. Identität, Selbstwert, Fähigkeit zur Selbststeuerung)
- **Probleme im zwischenmenschlichen Bereich** (z. B., Entwicklung und Aufrechterhaltung enger und für beide Seiten befriedigender Beziehungen, Verständnis für die Sichtweise anderer…)

Beeinträchtigungen äußern sich in **maladaptiven** (z. B. unflexiblen oder schlecht regulierten) **Muster der Kognition, des emotionalen Erlebens, des emotionalen Ausdrucks und des Verhaltens**.

ICD 11: Allgemeine Kriterien von PS

- Andauernde **Funktionsbeeinträchtigung in Aspekten des Selbst und der zwischenmenschlichen Beziehungsgestaltung**
- mindestens **zweijährige Dauer**
- manifestiert sich in unangepassten Mustern von **Kognitionen, emotionaler Erfahrung, emotionalen Ausdrucks sowie Verhaltens**
- manifestiert sich über eine Bandbreite **persönlicher und sozialer Situationen**
- Verhaltensmuster ist **für den Entwicklungsstand der Person unangemessen** und lässt sich primär **nicht durch soziokulturelle Faktoren, einschließlich sozialpolitischer Konflikte, erklären**
- Symptomatik ist **nicht direkte Folge einer Medikation oder Substanz** (einschließlich Entzugssymptomen) und lässt sich **nicht besser durch andere Diagnosen erklären**
- Die Störung ist mit **erheblichem Leiden und gewichtigen Funktionsbeeinträchtigungen** im persönlichen, familiären, sozialen, Ausbildungs- oder Berufskontext oder in anderen Bereichen verbunden.

Diagnostisches Vorgehen bei Persönlichkeitsstörungen nach ICD-11 (I)

Basiskriterium für die PS-Diagnose

Dauer > 2 Jahre

- betrifft Kognitionen, Emotionen, Emotionsausdruck und Verhalten
- Manifestation über eine Bandbreite persönlicher und sozialer Situationen
- mit erheblichem Leiden und Funktionsbeeinträchtigungen verbunden
- für den Entwicklungsstand unangemessenes Verhalten

Hauptkriterium für die PS-Diagnose

Ausprägungsgrad der Funktionsbeeinträchtigungen: leicht, mäßig, schwer

bezogen auf:

- sich selbst:
  - Identität
  - Selbstwert
  - Reflektion eigener Stärken und Schwächen
  - Selbststeuerung
- andere Personen:
  - Nähe und Intimität
  - Empathie
  - Konfliktfähigkeit

weitere Beschreibungsmerkmale

prominente, maladaptive Persönlichkeitsmerkmale

- negative Affektivität
- Dissozialität
- Enthemmung
- Anankasmus
- Distanziertheit

Liegt ein Borderline-Muster vor?

Herpertz et al., PD im ärztlichen Alltag, Implikationen ICD-11, Dtsch Arztebl Int 2022; 119: 1–7

Trait-Domänen der Persönlichkeitsstörungen im ICD-11

Tab. 3 Trait-Domänen der Persönlichkeitsstörungen im ICD-11 (Tyrer et al. 2015, S. 723; dt. Übers. HM)

Negative Affektivität	Hpts. charakterisiert durch die Tendenz, eine Bandbreite von belastenden Emotionen zu zeigen/erleben (manifest) wie Angst, Ärger, Selbstverachtung, Gereiztheit, Verletzlichkeit, Depression und andere negative emotionale Zustände, häufig als Reaktion auf sogar relativ kleine tatsächliche oder wahrgenommene Stressoren
Dissozialität	Kern dieser Trait-Domäne ist die Nicht-Beachtung von sozialen Normen und Konventionen und der Rechte und Gefühle von anderen. Traits in dieser Domäne inkludieren Gefühlskälte, Fehlen von Empathie, Feindseligkeit und Aggression, Rücksichtslosigkeit und die Unfähigkeit oder Unwilligkeit, prosoziales Verhalten aufrechtzuerhalten, oft manifestiert als ein übermäßig positives Selbstbild, Ansprüchlichkeit und einer Tendenz, andere zu manipulieren und auszunützen
Verschlossenheit	Kern dieser Domäne ist emotionale und zwischenmenschliche Distanz, manifestiert in deutlichem sozialem Rückzug und/oder Indifferenz anderen gegenüber, Isolation mit sehr wenigen oder keinen Bezugspersonen, inkl. Vermeidung nicht nur von intimen Beziehungen, sondern auch Freundschaften. Traits in dieser Domäne schließen Distanz oder Kälte in der Beziehung zu anderen Personen, Reserviertheit, Passivität und Fehlen von Selbstsicherheit und reduziertes Erleben und Ausdrücken von Emotionen, besonders von positiven Emotionen mit ein, in einem Ausmaß, dass die Fähigkeit, Genuss zu empfinden, verringert ist
Enthemmtheit	Charakterisiert durch eine persistierende Tendenz, auf unmittelbare internale oder Umwelt-Stimuli impulsiv zu reagieren, ohne längerfristige Konsequenzen zu berücksichtigen. Traits in dieser Domäne schließen Verantwortungslosigkeit, Impulsivität ohne Beachtung von Risiko oder Konsequenzen, Ablenkbarkeit und Leichtsinnigkeit mit ein
Zwanghaftigkeit (Anankastia)	Kern dieser Trait-Domäne ist ein enger Fokus auf Kontrolle und die Regulation des eigenen und des Verhaltens Anderer, um sicherzustellen, dass Dinge nach der besonderen Vorstellung bzw. dem Ideal der Person ablaufen. Traits in dieser Domäne inkludieren Perfektionismus, Perseveration, restriktive Emotionalität und Verhalten, Starrköpfigkeit, Überlegtheit, Ordnungsliebe und Beschäftigt-sein mit dem Befolgen von Regeln und dem Nachkommen von Normen

„Chronische“ Depressionen bei ICD-11

- Dysthyme Störung (6A72)
- Rezidivierende depressive Störung mit partieller Remission (6A71.6
- Persistierende depressive Störung (6A80.2)
- Persönlichkeitsstörung (leicht, mittel, schwer) mit negativer Affektivität (6D11.0)

Anhaltende Trauerstörung (ICD-11: 6B42)

Die **anhaltende Trauerstörung** ist eine Erkrankung, welche nach dem Tod eines (Ehe-)partners, Elternteils, Kind oder einer anderen nahestehenden Person, zu einer anhaltenden und durchdringenden Trauerreaktion führt, die charakterisiert wird durch

1. starkes **Verlangen** nach dem Verstorbenen oder
2. anhaltende **Präokkupation (Beschäftigung)** mit dem Verstorbenen begleitet von starkem emotionalen Schmerz

    a. (z. B. Trauer, Schuld, Wut, Verleugnung, Vorwürfe,
    b. Schwierigkeiten den Tod zu akzeptieren
    c. Gefühl, einen Teil seiner selbst verloren zu haben,
    d. Unfähigkeit, positive Stimmung zu erleben,
    e. emotionale Taubheit
    f. Schwierigkeiten mit anderen sozial zu interagieren oder anderen Aktivitäten nachzugehen).

- **atypisch lange** nach dem Verlust an **(mehr als 6 Monate)**
- **überschreitet** klar erwartbare soziale, kulturelle oder religiöse Normen der eignen Kultur und des Kontextes.
- verursacht **deutliche Beeinträchtigungen** im persönlichen, familiären, sozialen, schulischen bzw. Arbeitskontext oder andere Funktionseinbußen.

Anhaltende Trauerstörung (ICD-11: 6B42)

A: Ereigniskriterium: Verlust einer Bezugsperson

B: Trennungsschmerz (mindestens 1 Symptom)

- Sehnsucht oder starkes Verlangen nach der verstorbenen Person
- Andauernde Beschäftigung mit dem Verstorbenen

C: Emotionale Schmerzen (mindestens 1)

- Traurigkeit
- Schuldgefühle
- Wut
- Verleugnung
- Vorwürfe

Problematische Einwortkriterien
Insbesondere „Vorwürfe“:
Selbstvorwürfe korrelieren mit Symptomatik, Fremdvorwürfe weniger

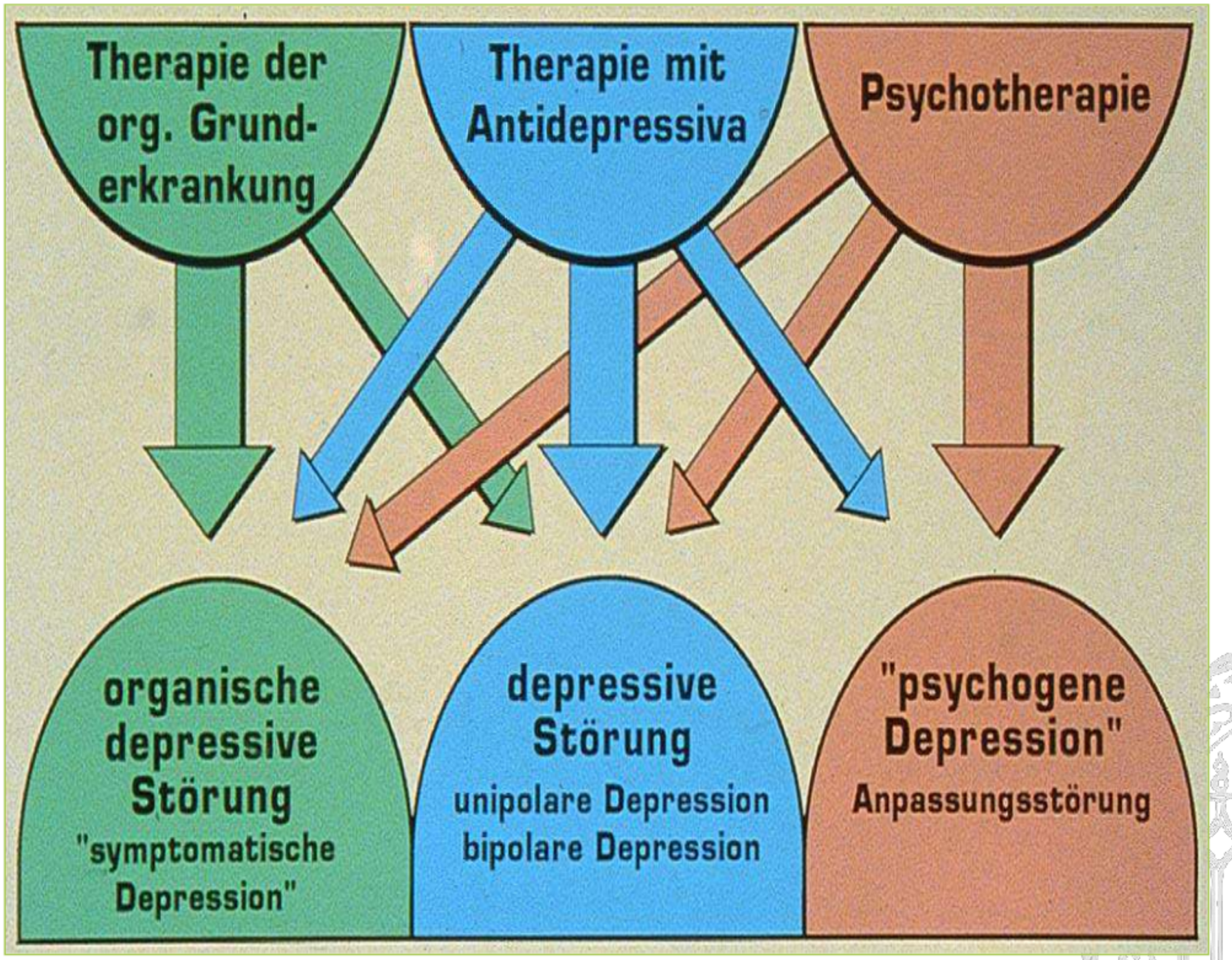
- Schwierigkeiten, den Tod anzunehmen
- Gefühl ein Teil seiner Selbst verloren zu haben
- Unfähigkeit für positive Stimmung
- Emotionale Taubheit
- Schwierigkeiten mit sozialen oder anderen Aktivitäten

D: Dauer mindestens 6 Monate (kulturabhängig)

E: Beeinträchtigung

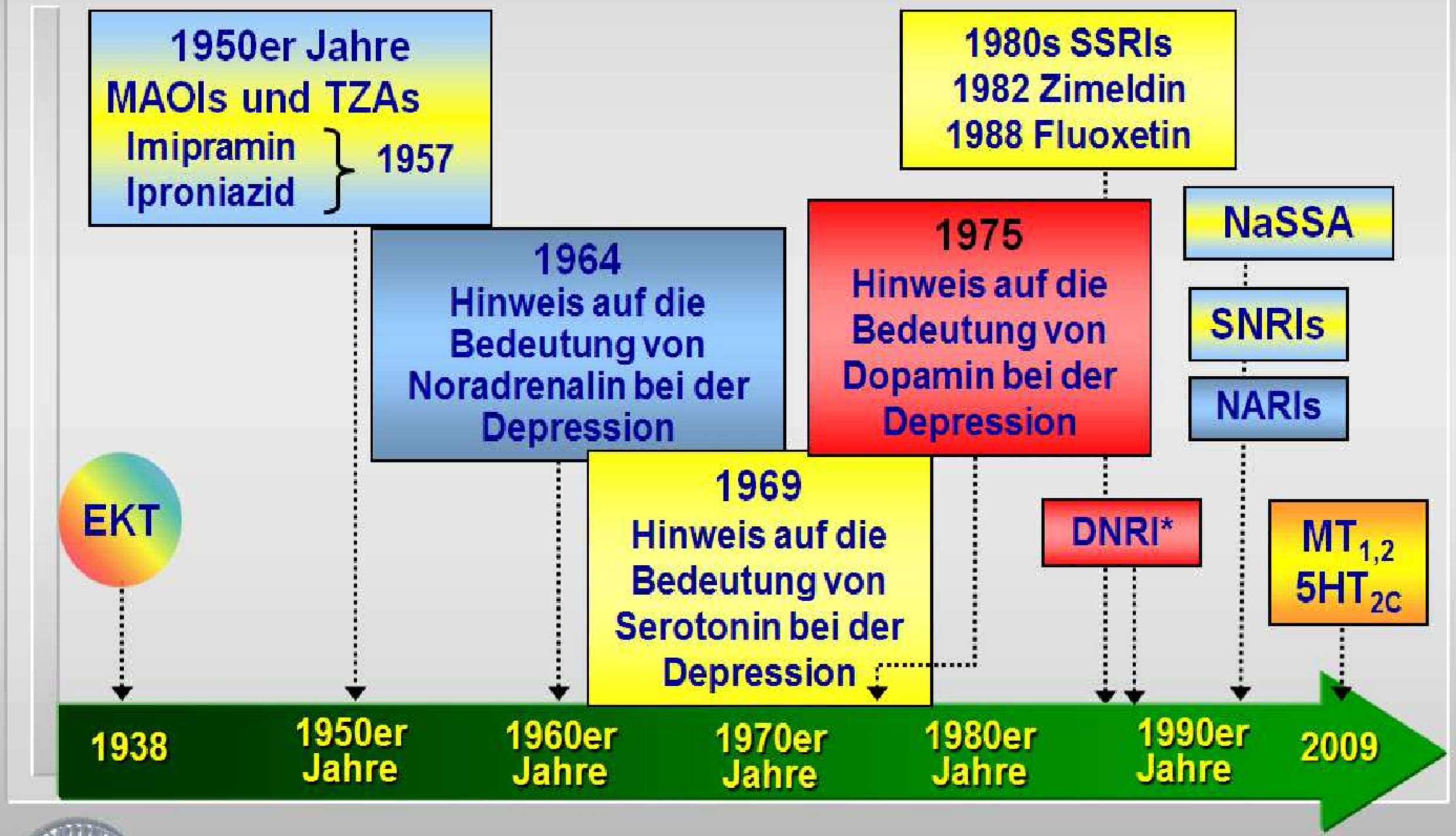
(Medikamentöse) Therapie affektiver Störungen

Therapie der Depression



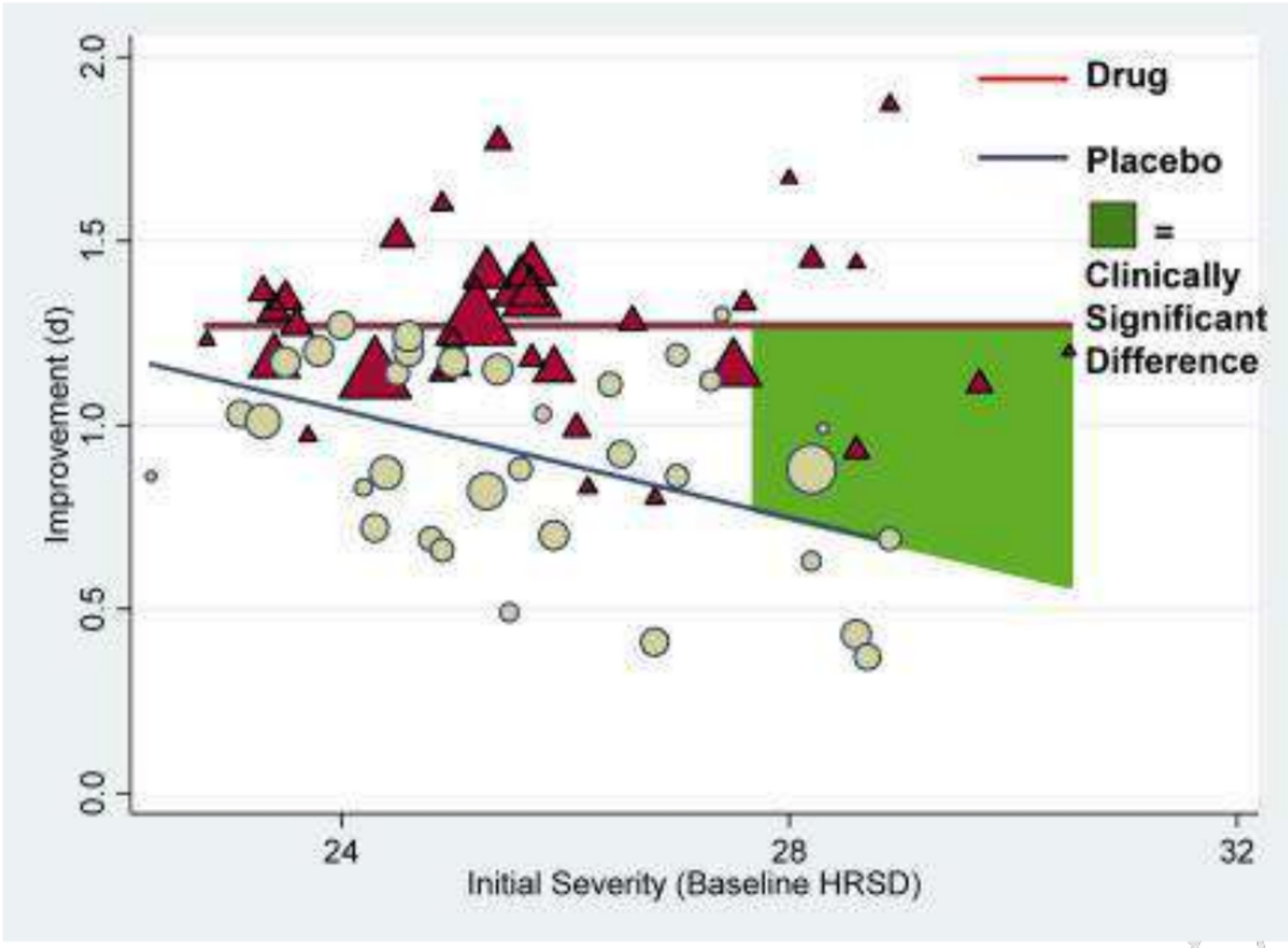
Möller HJ, Laux G, Deister A 2009

Entwicklungsgeschichte der Antidepressiva



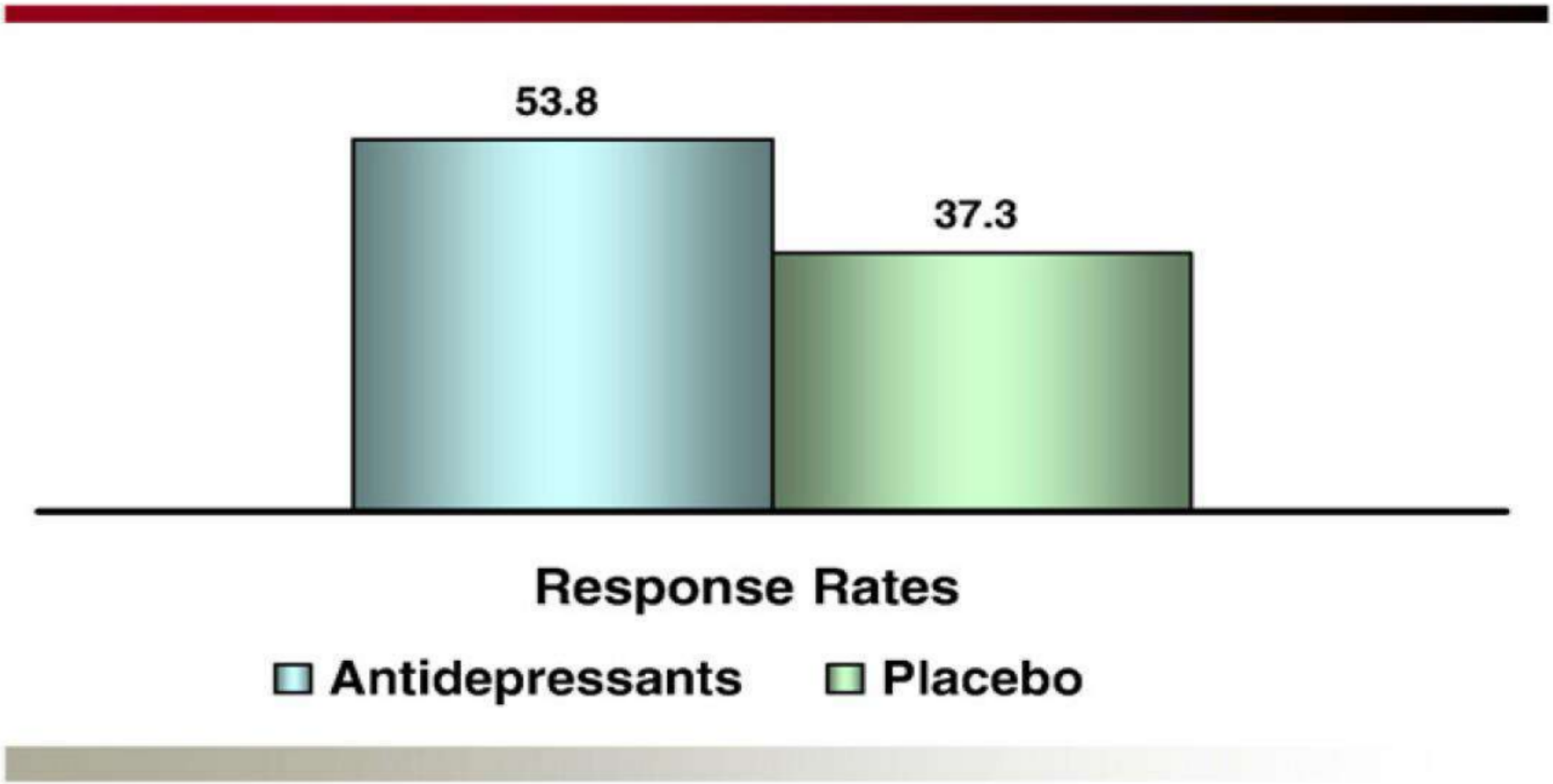
*Markteinführung zunächst nur in den USA (1989), seit 2007 auch in Deutschland

Sind Antidepressiva klinisch wirksam?



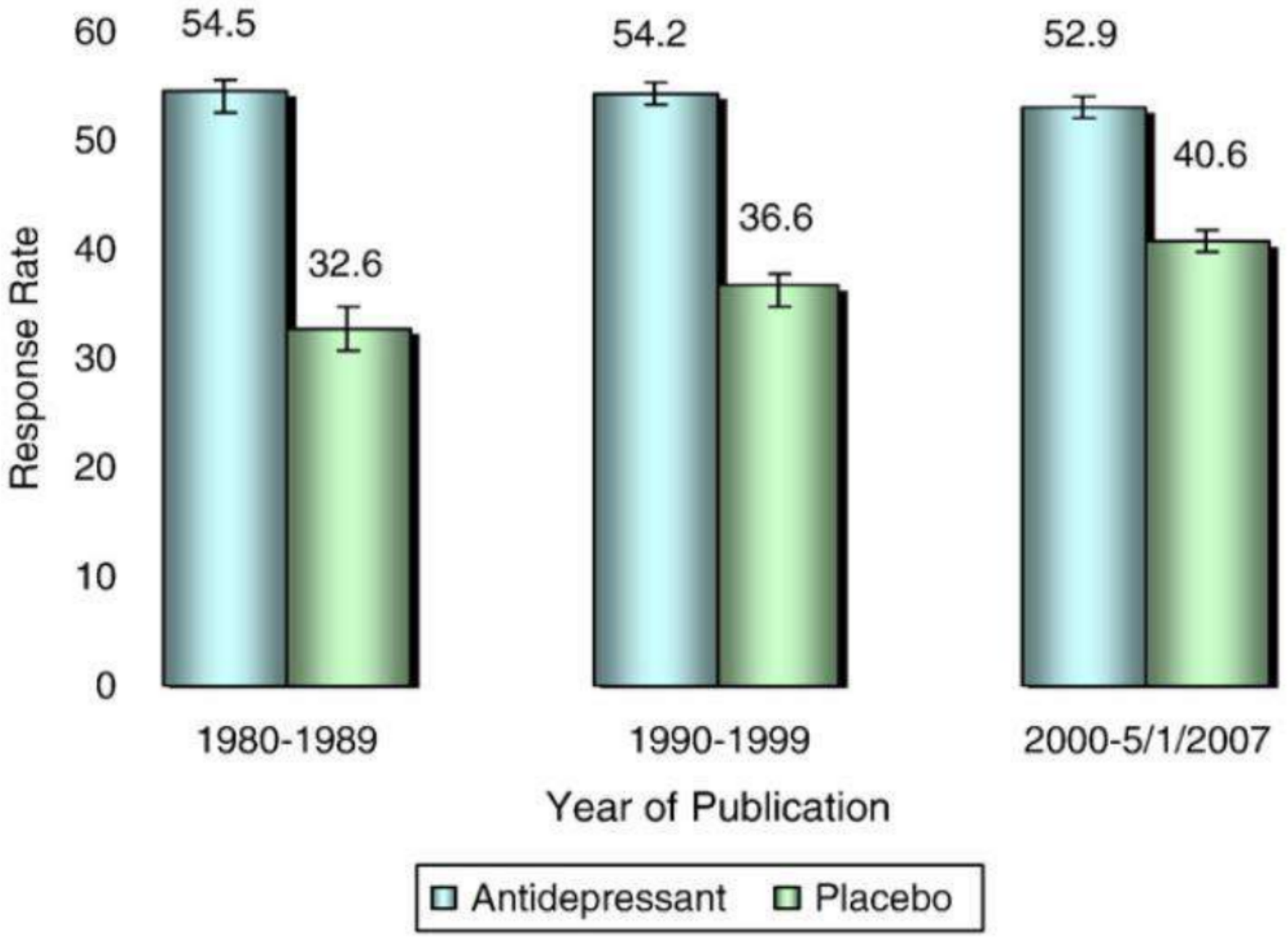
Kirsch (PLoS Med 2008; 5 (2):e45)

Response-Raten unter Antidepressiva und Placebo



Papakostas Fava, Eur Neuropsychopharmacology 2009, 19:34-40

Publikationsjahr und Response-Raten



Papakostas Fava, Eur Neuropsychopharmacology 2009, 19:34-40

Responsequoten unter einer Therapie mit Antidepressiva

→ **Wissenschaftlich-methodologische Sichtweise: nur ca. 15-20 % der Patienten mit einer Depression profitieren wirklich von einem Antidepressivum (gemessen an den Responsequoten im Vergleich zu Placebo)**

→ **Klinische Sichtweise: Es ist durchaus therapeutisch sinnvoll, den Placeboeffekt, den Antidepressiva auch haben, zu nutzen!**

Ist die Wirkung von Antidepressiva klinisch relevant?

Table 1 Clinical relevance of antidepressives [19]

20% PL—AD difference → NNT5
15% PL—AD difference → NNT7
Reduction of myocardial infarction
with aspirin: NNT = 40
with statines: NNT = 20
NNTs for highly efficient treatment range within approximately 2–4
NNTs of ≤ 10 show a strong evidence for clinically relevant effectiveness

Storosum JG, Eur Neuropsychopharmacol 2001;11:173-180;

Möller HJ, Eur Arch Psychiatry Clin Neuroscience 2008; 258:451-455

Remissionsquoten nach Antidepressiva

-60% der depressiven Patienten zeigen beim 1. Behandlungsversuch keine Remission

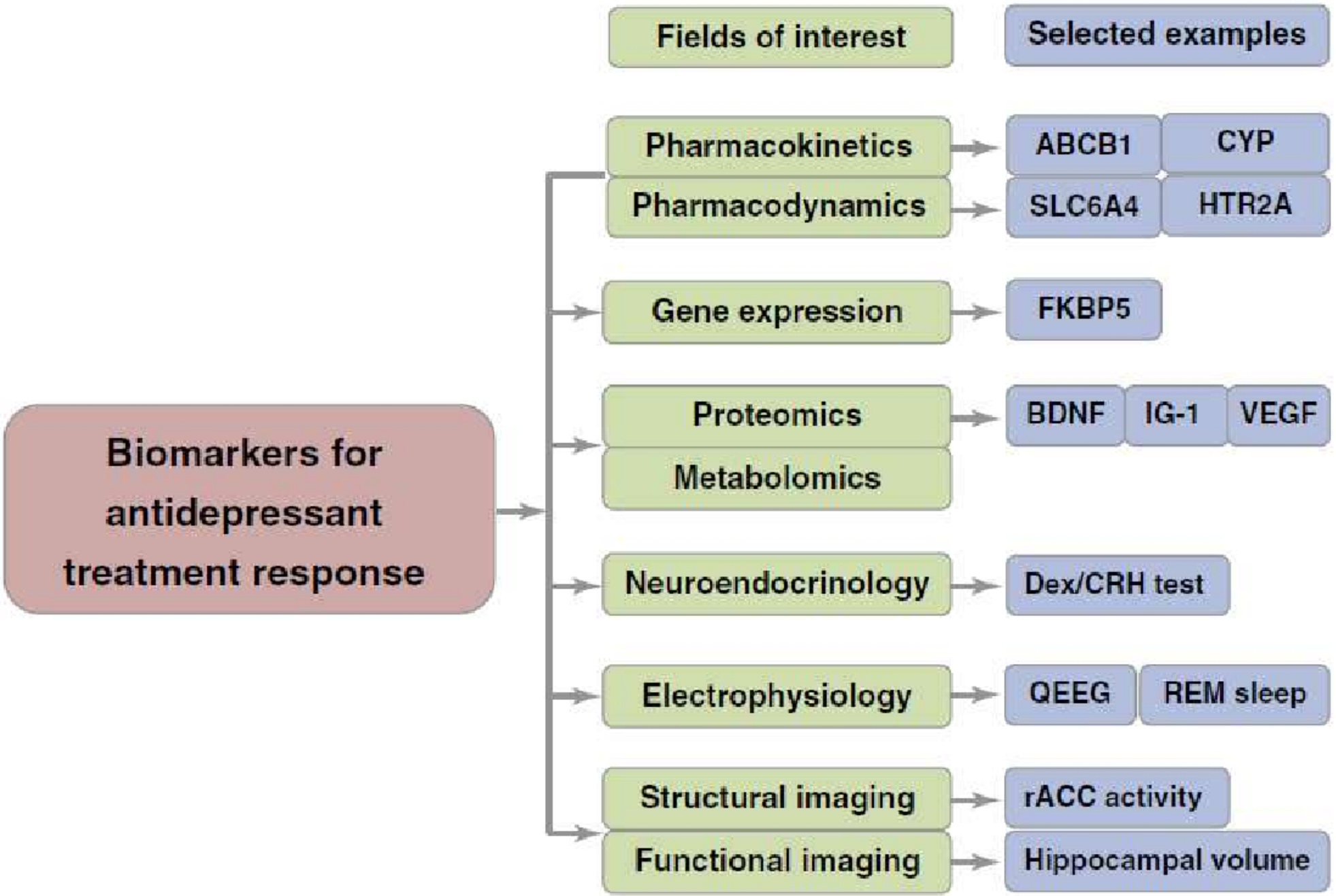
-30% der Patienten zeigen auch beim 2. Behandlungsversuch keine Remission

-Bei 10-15% der depressiven Patienten stellt sich auch nach mehreren Therapieversuchen eine chronische Depression ein

Auswahlkriterien für Antidepressiva

Kriterien	Erläuterungen und Beispiele
Verfügbarkeit	▪ Zulassung in Deutschland ▪ Verfügbarkeit und GKV-Erstattungsfähigkeit in Deutschland (nicht für alle zugelassenen Antidepressiva gegeben)
Patient*innenpräferenz siehe Kapitel 3.4 Partizipative Entscheidungsfindung	▪ Darreichungsformen: oral, oral flüssig, Schmelztablette, i. v., intranasal ▪ Akzeptanz des potenziellen UAW-Profils, z. B. bei jüngeren Patient*innen Belastung durch sexuelle Funktionsstörungen durch SSRI/SNRI ▪ Akzeptanz des Monitoring-Bedarfs (Frequenz von Blutentnahmen, EKG) ▪ Anwendungserfahrung mit früheren Antidepressiva-Behandlungen
Sicherheit Siehe Kapitel 10.1 Ältere Patient*innen	▪ Nebenwirkungsprofil (siehe Anhang 4) ▪ Suizidrisiko: z. B. Gefahr der Überdosierung bei TZA (Einnahme einer Wochenration kann letal sein; im ambulanten Bereich daher nur Verschreibung kleiner Packungsgrößen); Risiko einer evtl. initialen Suizidalitätsverstärkung, z. B. bei SSRI und SNRI ▪ bei älteren Menschen mit somatischen Vorerkrankungen erhöhtes Nebenwirkungsrisiko und mehr potenziell gravierende Komplikationen; z. B. bei TZA Delir, kardiale Blockbildungen/Rhythmusstörungen, Harnverhalt ▪ je nach Wirkstoff unterschiedliches Risiko für das Auftreten von Absetzsyndromen (siehe Tabelle 32)
Komorbidität und Komedikation siehe Kapitel 11 Komorbidität und 10.1 Ältere Patient*innen	▪ Kontraindikationen (siehe Anhang 4) ▪ Gefahr von Arzneimittelinteraktionen (siehe Anhang 4) ▪ potenzielle (negative oder positive) Effekte auf Komorbidität
Ansprechen siehe Kapitel 5 Behandlung bei akuter depressiver Episode	▪ Wirksamkeit und Verträglichkeit einer früheren Antidepressiva-Therapie ▪ bei positiver Familienanamnese Ansprechen bei erstgradigen Angehörigen
Handhabbarkeit, Anwendungserfahrung siehe Kapitel 4.4.7 Monitoring	▪ Titrierung und Monitoring-Bedarf verschieden aufwändig, z. B. Blutbildkontrollen, EKG-Kontrollen u. a. (siehe Tabelle 28, Tabelle 29, Tabelle 30) ▪ Anwendungserfahrung der Behandelnden mit einzelnen Antidepressiva

Mögliche Biomarker zur Prädiktion der Response auf Antidepressiva



Breitenstein et al., Drug Discov Today 2014;19(5):539-561

Genetische Variationen und antidepressive Wirksamkeit: eine Metaanalyse von 3 genomweiten pharmakogenetischen Studien (n=2256)

Einschluss von 3 Depressionsstudien mit genomweiten Screening:

1) **GENDEP project** (Genome Based Therapeutic Drugs for Depression): 12 Wo, offen, ambulante Pat., Vergleich von Escitalopram und Nortriptylin, kaukasische Herkunft, MADRS

2) **MARS project** (Munich Antidepressant Response Signature): stationäre Pat., naturalistisch (alle Antidepressiva möglich, kaukasische Herkunft, HRDS

3) **STAR*D** (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression): ambulante Pat., 4 stufiges Design bei über 4000 Pat., in 1. Stufe Citalopram, kaukasisch und nicht-kaukasisch, QIDS (Quick Inventory for Depressive Symptomatology), HRDS nur teilweise verfügbar

Negativergebnis!!!

GENDEP, MARS, STAR*D: Am J Psychiatry 2013;170:207-217

Zeitlicher Ablauf des Beginns einer antidepressiven Pharmakotherapie

Start der Medikation

Erreichen der Standarddosis

Entscheidungstag: Ansprechen?
Ja: Übergang in Erhaltungstherapie
Nein: Evaluation der Ursachen;
Änderung der Behandlungsstrategie

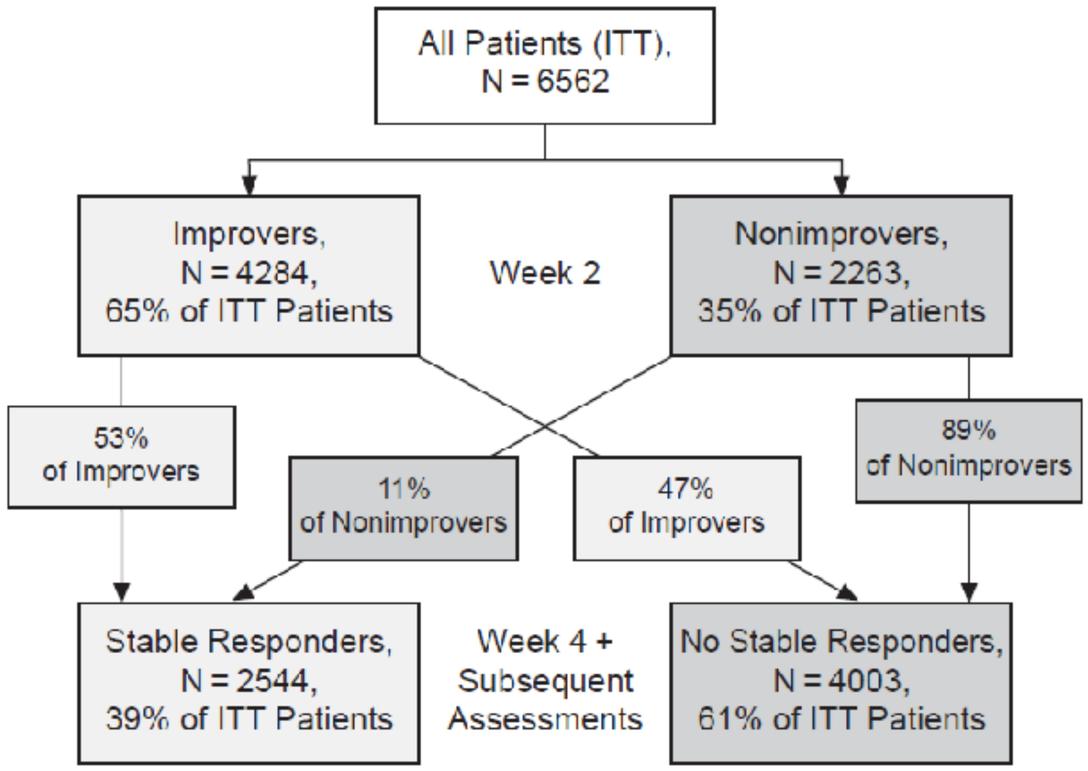
Zeit

ggf. Aufdosierungsphase
(so kurz wie möglich)

Wirklatenz: 3 bis 4 Wochen,
bei älteren Patient*innen bis 6 Wochen

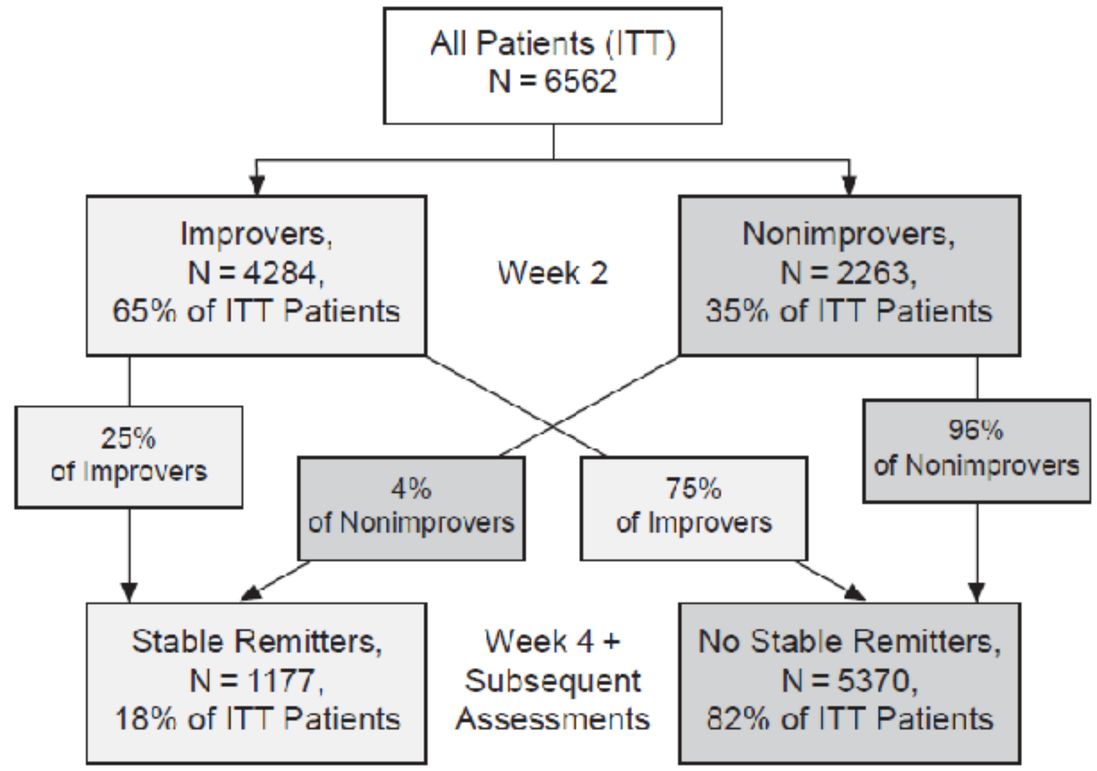
Dauer der Behandlung und Prädiktion der Therapieresponse

Figure 2. Patient Flow for Stable Responders[a]



[a]The number and percentage of patients who became stable responders were determined from patients who improved with treatment at week 2 and from those who initially did not improve but did so at week 4 and at the end of treatment. All treatments, including placebo, are represented.
Abbreviation: ITT = intent-to-treat.

Figure 3. Patient Flow for Stable Remitters[a]



[a]The number and percentage of patients who became stable remitters were determined from patients who improved with treatment at week 2 and from those who initially did not improve but did so at week 4 and at the end of treatment. All treatments, including placebo, are represented.
Abbreviation: ITT = intent-to-treat.

Szegedi et al., J Clin Psychiatry 2009; 70(3):344-353

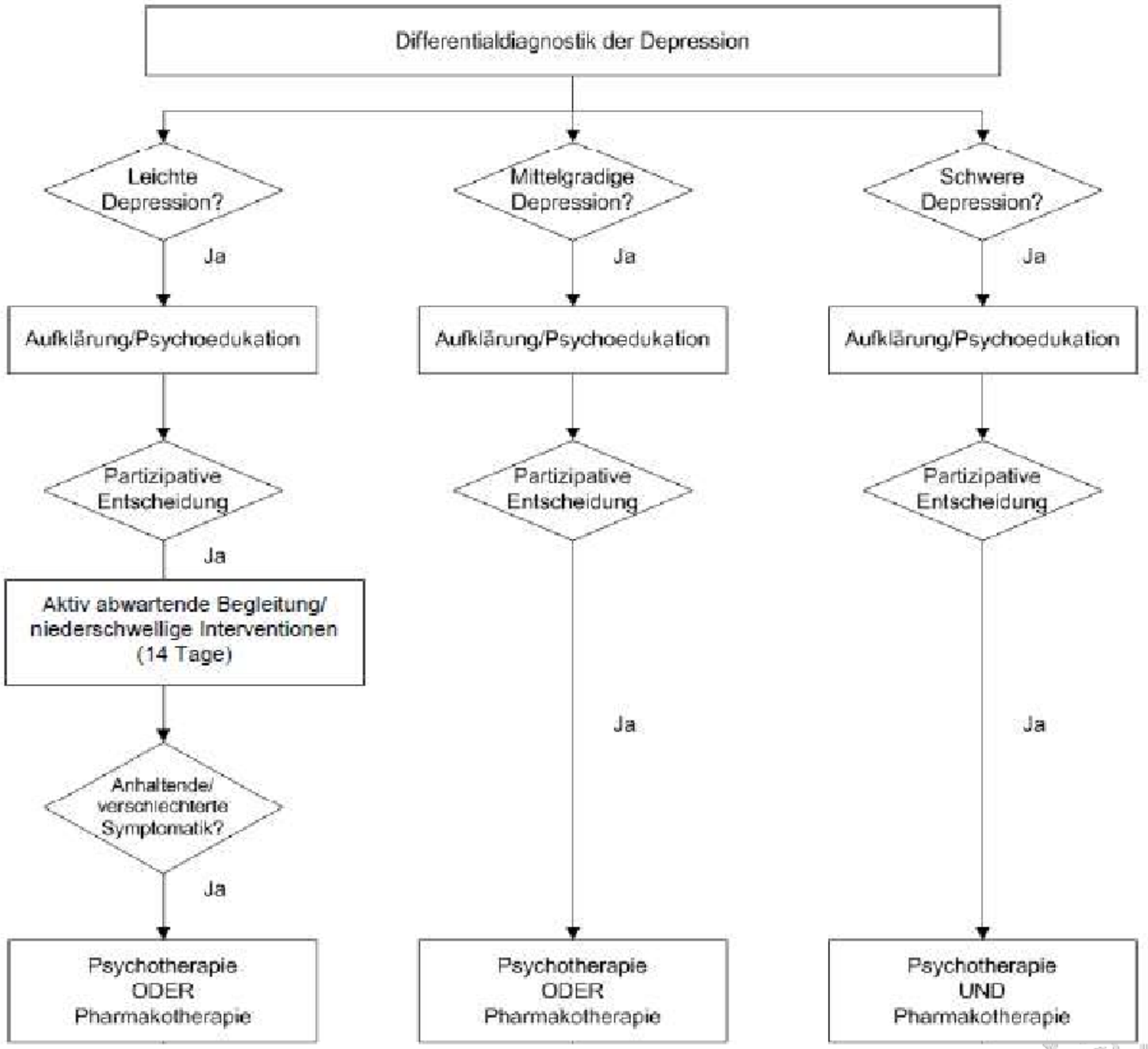
Probleme bei der antidepressiven Pharmakotherapie

- Response- und Remissionsraten zu niedrig
- Wirklatenz
- Fehlende Prädiktionsmöglichkeit

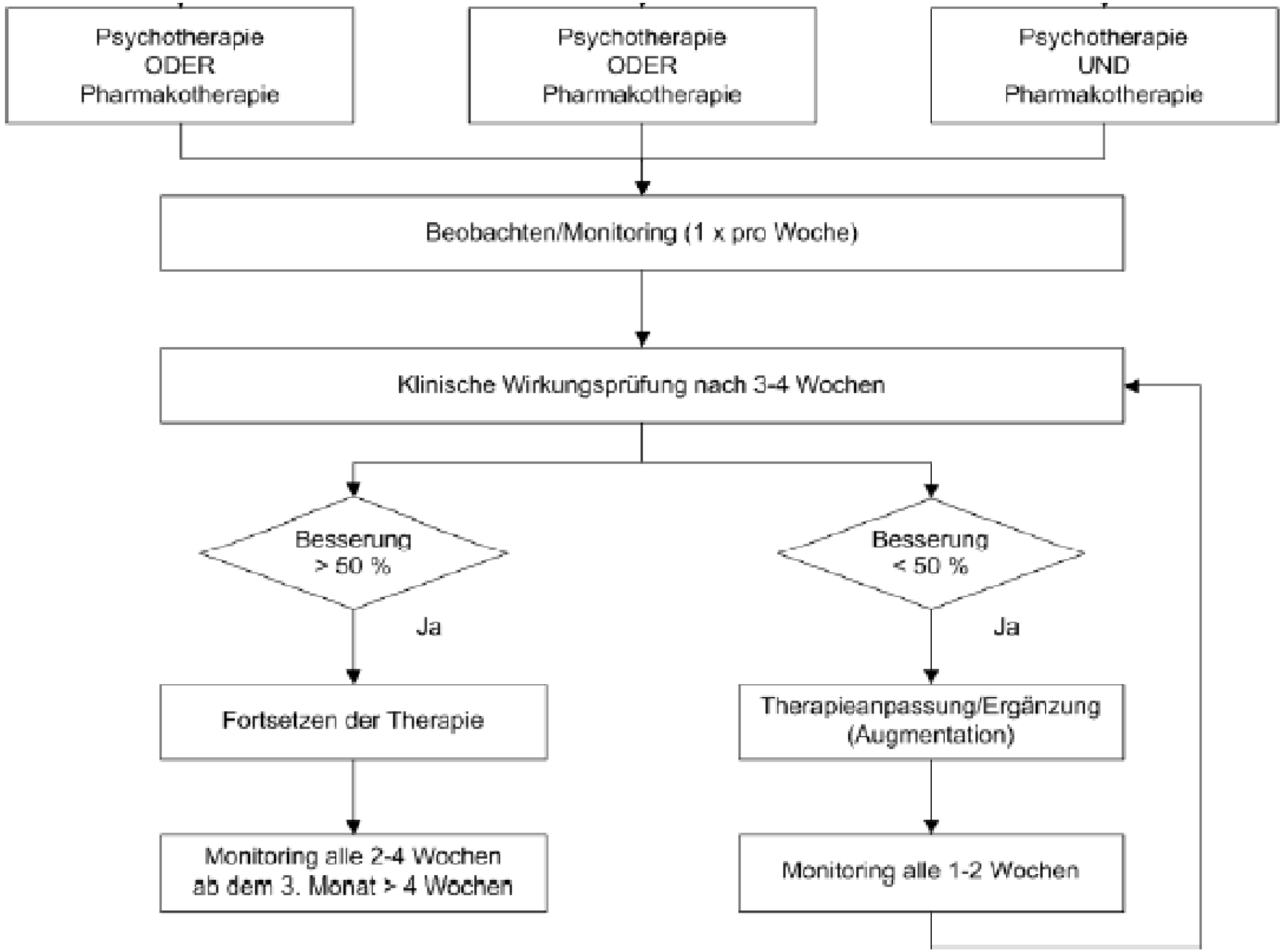
Neufassung der Nationalen Versorgungsleitlinie „Unipolare Depression“ (09/2022)

Vorgehen bei der leichten, mittelgradigen, schweren und psychotischen Depression

Therapie depressiver Störungen (NVL 2015)



Therapie depressiver Störungen II (NVL 2015)



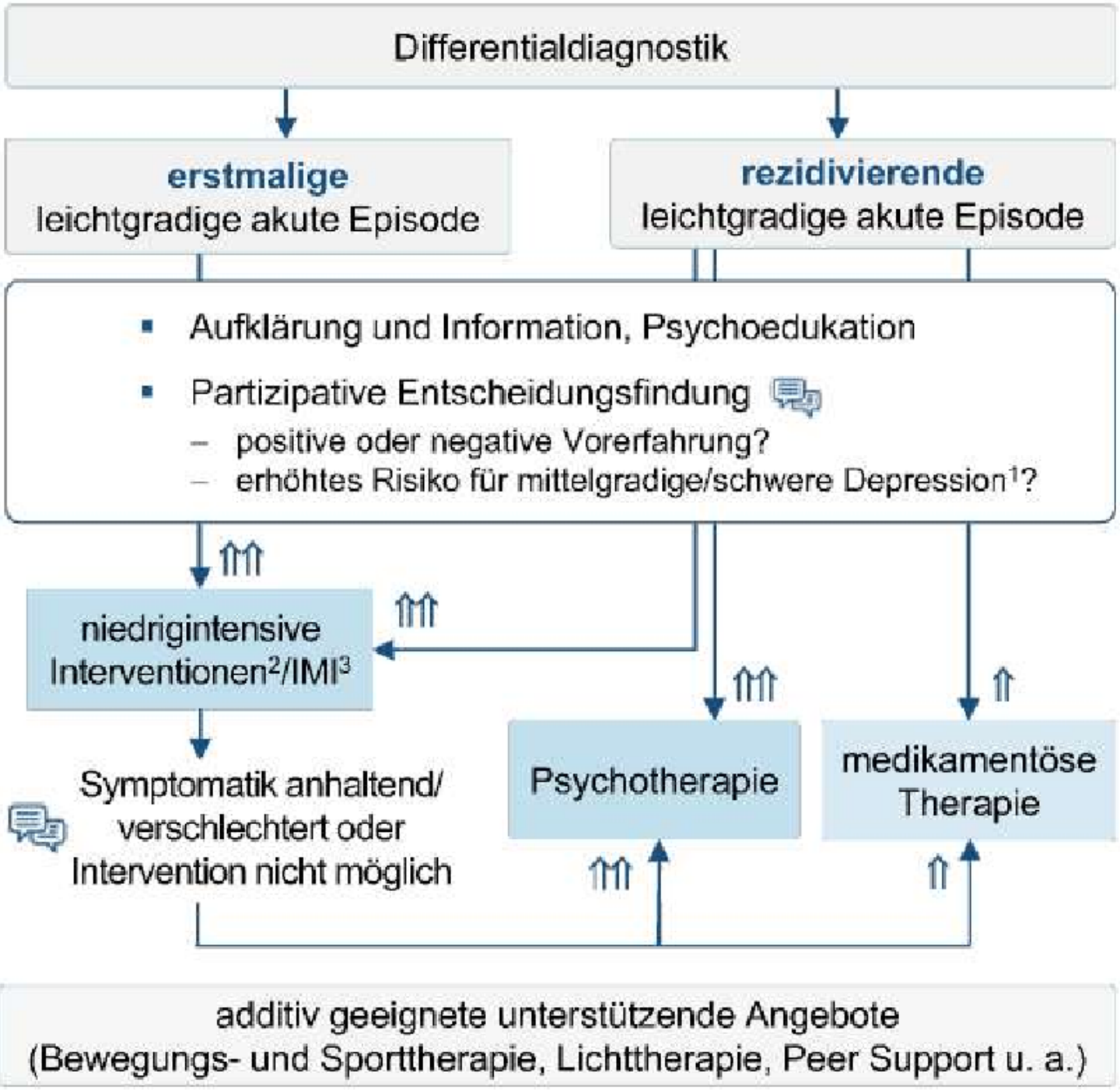
S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression
Langfassung 2. Auflage, Version 2, 2015

http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Klinik-und-Poliklinik-fuer-Psychiatrie-und-Psychotherapie/de/index.html

Neufassung der Nationalen Versorgungsleitlinie „Unipolare Depression“ (09/2022)

Vorgehen bei leichter, mittelgradiger und schwerer depressiver Episode (Erstbehandlung)

Behandlungsalgorithmen bei leichter akuter depressiver Episode



[1] z. B. frühere mittelschwere/schwere Episoden; psychosoziale Risikofaktoren; Komorbidität;

[2] angeleitete Selbsthilfe, hausärztliche (psychosomatische) Grundversorgung oder psychiatrische, psychosomatische bzw. psychotherapeutische Basisbehandlung (Gesprächsleistungen außerhalb der Richtlinien-Psychotherapie; inkl. psychotherapeutische Sprechstunde)

[3] Internet- und mobilbasierte Interventionen (IMI) *sollen* Patient*innen mit leichten depressiven Episoden angeboten werden, eingebettet in ein therapeutisches Gesamtkonzept.

⇑⇑ „soll": starke Empfehlung

⇑ „sollte": abgeschwächte Empfehlung

⇔ „kann": offene Empfehlung

Gemeinsame Entscheidungsfindung

Empfehlungen bei der leichten akuten depressiven Episode (I)

Empfehlung	Empfehlungs-grad
5-1 | modifiziert 2022 Bei einer leichten depressiven Episode sollen Maßnahmen mit niedriger Intensität (angeleitete Selbsthilfe, gesprächsbasierte Interventionen unter Nutzung psychotherapeutischer Techniken) angeboten werden.	⇑⇑

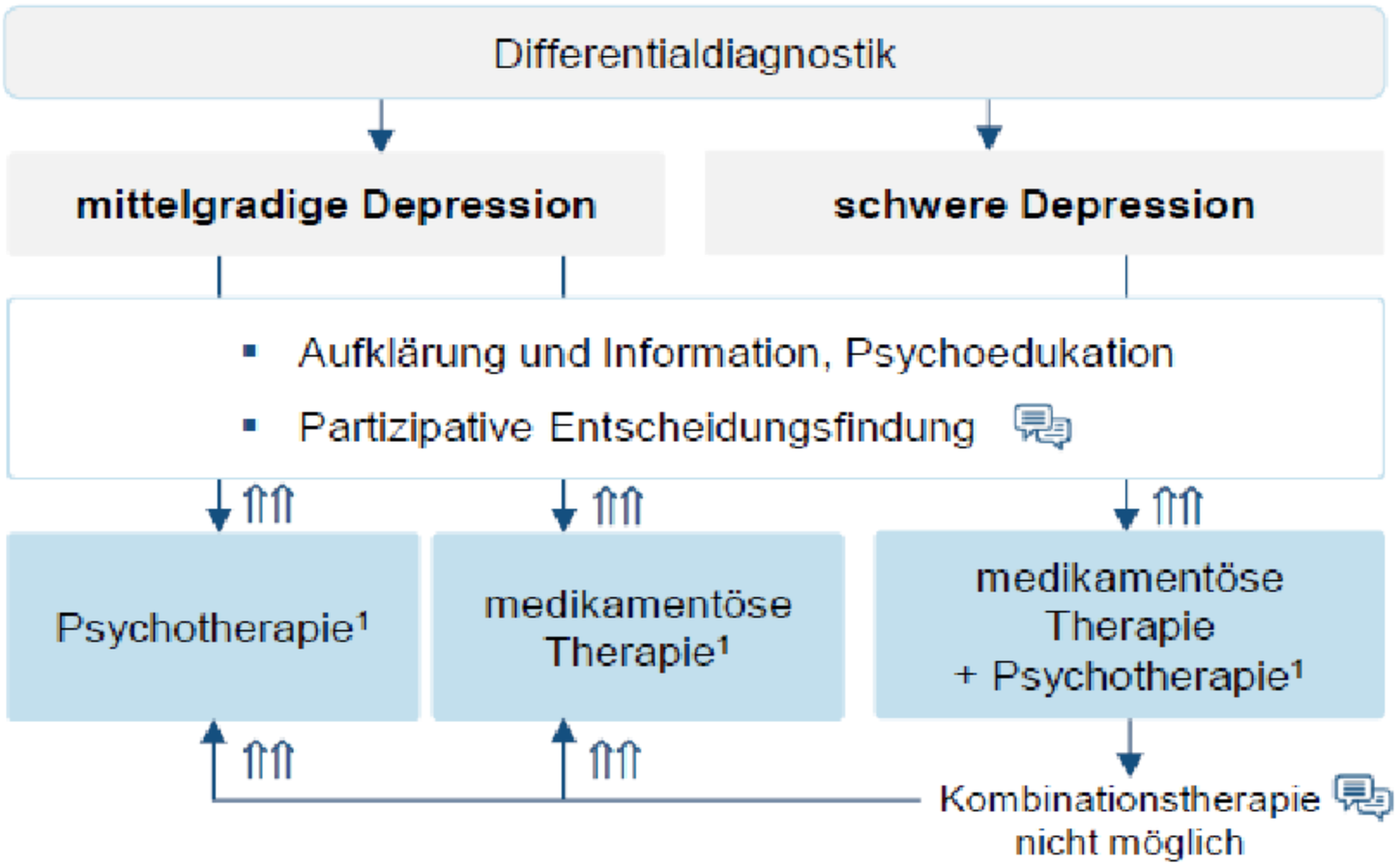
Empfehlung	Empfehlungs-grad
5-2 | neu 2022 Internet- und mobilbasierte Interventionen sollen Patient*innen mit leichten depressiven Episoden angeboten werden, eingebettet in ein therapeutisches Gesamtkonzept.	⇑⇑

Empfehlung	Empfehlungs-grad
5-3 | modifiziert 2022 Patient*innen mit einer leichten depressiven Symptomatik soll eine Psychotherapie angeboten werden, ▪ wenn die Symptomatik trotz Nutzung von Interventionen mit geringer Intensität fortbesteht und/oder ▪ wenn sie in der Vergangenheit gut auf eine Psychotherapie angesprochen haben und/oder ▪ wenn bei ihnen das Risiko für Chronifizierung oder die Entwicklung einer mittelgradigen oder schweren Depression besteht (z. B. frühere depressive Episoden, psychosoziale Risikofaktoren) und/oder ▪ wenn sie niedrigschwellige Verfahren ablehnen oder in der Vergangenheit nicht gut auf sie angesprochen haben.	⇑⇑

Empfehlungen bei der leichten akuten depressiven Episode (II)

Empfehlung	Empfehlungs-grad
5-4 | modifiziert 2022 Antidepressiva sollten bei leichten depressiven Episoden nicht zur Erstbehandlung vor einer niedrigintensiven Intervention eingesetzt werden.	⇓
5-5 | modifiziert 2022 Patient*innen mit einer leichten depressiven Symptomatik sollten Antidepressiva unter besonders kritischer Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses und eingebunden in ein therapeutisches Gesamtkonzept angeboten werden, ▪ wenn die Symptomatik trotz niedrigintensiver Interventionen fortbesteht und/oder ▪ wenn sie in der Vergangenheit gut auf eine medikamentöse Therapie angesprochen haben und/oder ▪ wenn bei ihnen das Risiko für Chronifizierung oder die Entwicklung einer mittelgradigen oder schweren Depression besteht (z. B. frühere depressive Episoden, psychosoziale Risikofaktoren) und/oder ▪ wenn sie niedrigintensive oder psychotherapeutische Interventionen ablehnen oder in der Vergangenheit nicht gut auf sie angesprochen haben.	⇑
5-6 | modifiziert 2022 Wenn bei leichten depressiven Episoden eine medikamentöse Therapie erwogen wird, kann nach Aufklärung über spezifische Nebenwirkungen und Interaktionen ein erster Therapieversuch mit einem als Arzneimittel zugelassenen Johanniskrautpräparat angeboten werden.	⇔
5-7 | neu 2022 Benzodiazepine und Z-Substanzen sollen bei leichten depressiven Episoden nicht eingesetzt werden.	⇓⇓

Behandlungsalgorithmen bei mittelgradiger und schwerer akuter depressiver Episode



additiv unabhängig vom Schweregrad: geeignete unterstützende Angebote (Bewegungs- und Sporttherapie, Wachtherapie, Lichttherapie, Peer Support); bei Funktions- und Teilhabeeinschränkungen: psychosoziale Therapien (Ergotherapie, Soziotherapie)

[1]Internet- und mobilbasierte Interventionen

- *können* Patient*innen mit mittelgradigen depressiven Episoden *zusätzlich* zu einer Behandlung mit Antidepressiva bzw. Psychotherapie angeboten werden, eingebettet in ein therapeutisches Gesamtkonzept
- *sollen* Patient*innen mit mittelgradigen depressiven Episoden als alternativer Behandlungsansatz angeboten werden, wenn die Patient*innen sowohl Psychotherapie als auch Antidepressiva ablehnen.
- *können* Patient*innen mit schweren depressiven Episoden *zusätzlich* zu einer Behandlung mit Antidepressiva und/oder Psychotherapie angeboten werden.

⇑⇑ „soll": starke Empfehlung

⇑ „sollte": abgeschwächte Empfehlung

⇔ „kann": offene Empfehlung

Gemeinsame Entscheidungsfindung

Empfehlungen bei der mittelgradigen akuten depressiven Episode

Empfehlung	Empfehlungs-grad
5-8 | modifiziert 2022 Patient*innen mit akuten mittelgradigen depressiven Episoden soll gleichwertig eine Psychotherapie oder eine medikamentöse Therapie angeboten werden.	⇑⇑
5-9 | modifiziert 2022 Wenn bei mittelschweren depressiven Episoden eine medikamentöse Therapie erwogen wird, kann nach Aufklärung über spezifischen Nebenwirkungen und Interaktionen ein erster Therapieversuch auch mit einem als Arzneimittel für diesen Indikationsbereich zugelassenen Johanniskrautpräparat angeboten werden.	⇔
5-10 | neu 2022 Benzodiazepine und Z-Substanzen sollten bei mittelschweren depressiven Episoden nicht eingesetzt werden, außer im begründeten Einzelfall zusätzlich zu einer Behandlung mit Antidepressiva oder Psychotherapie ▪ bei Patient*innen mit stark belastenden Schlafstörungen oder starker Unruhe und ohne Suchterkrankungen in der Vorgeschichte und ▪ unter Beachtung der Risiken und ▪ für eine Dauer von 2 (maximal 4) Wochen.	⇓
5-11 | neu 2022 Internet- und mobilbasierte Interventionen können Patient*innen mit mittelgradigen depressiven Episoden zusätzlich zu einer Behandlung mit Antidepressiva bzw. Psychotherapie angeboten werden.	⇔
5-12 | neu 2022 In ein therapeutisches Gesamtkonzept eingebettete Internet- und mobilbasierte Interventionen sollen Patient*innen mit mittelgradigen depressiven Episoden als alternativer Behandlungsansatz angeboten werden, wenn die Patient*innen sowohl Psychotherapie als auch Antidepressiva ablehnen.	⇑⇑

Empfehlungen bei der schweren akuten depressiven Episode (I)

Empfehlung	Empfehlungs-grad
5-13 | modifiziert 2022 Patient*innen mit akuten schweren depressiven Episoden soll eine Kombinations-behandlung mit medikamentöser Therapie und Psychotherapie empfohlen werden.	⇑⇑
5-14 | modifiziert 2022 Wenn eine Kombinationstherapie von den Patient*innen abgelehnt wird, sollen bei akuten schweren depressiven Episoden Psychotherapie oder medikamentöse Therapie gleichwertig als Monotherapie angeboten werden.	⇑⇑
5-15 | neu 2022 Benzodiazepine und Z-Substanzen können in der Akutbehandlung schwerer de-pressiver Episoden in begründeten Fällen zusätzlich zu einer Behandlung mit Anti-depressiva und/oder Psychotherapie angeboten werden ▪ bei Patient*innen mit stark belastenden Schlafstörungen oder starker Unruhe und ohne Suchterkrankungen in der Vorgeschichte und ▪ unter Beachtung der Risiken und ▪ für eine Dauer von 2 (maximal 4) Wochen.	⇔
5-16 | neu 2022 Internet- und mobilbasierte Interventionen können Patient*innen mit schweren de-pressiven Episoden zusätzlich zu einer Behandlung mit Antidepressiva und/oder Psychotherapie angeboten werden.	⇔

Empfehlungen bei der schweren akuten depressiven Episode (II)

Empfehlung	Empfehlungs-grad
5-17 | neu 2022 Bei Vorliegen einer Depression mit psychotischen Merkmalen soll eine psycho-pharmakologische Therapie angeboten werden.	⇑⇑
5-18 | modifiziert 2022 Bei Vorliegen einer Depression mit psychotischen Merkmalen sollte eine Kombina-tion aus Antidepressiva und Antipsychotika angeboten werden.	⇑
5-19 | neu 2022 Bei Vorliegen einer Depression mit psychotischen Merkmalen soll eine Kombina-tion der medikamentösen Therapie mit Psychotherapie nach Abklingen der akuten psychotischen Symptomatik angeboten werden.	⇑⇑

Empfehlungen zur Behandlung der psychotischen Depression

Empfehlung	Empfehlungs-grad
5-17 | neu 2022 Bei Vorliegen einer Depression mit psychotischen Merkmalen soll eine psycho-pharmakologische Therapie angeboten werden.	⇑⇑
5-18 | modifiziert 2022 Bei Vorliegen einer Depression mit psychotischen Merkmalen sollte eine Kombination aus Antidepressiva und Antipsychotika angeboten werden.	⇑
5-19 | neu 2022 Bei Vorliegen einer Depression mit psychotischen Merkmalen soll eine Kombination der medikamentösen Therapie mit Psychotherapie nach Abklingen der akuten psychotischen Symptomatik angeboten werden.	⇑⇑

Neufassung der Nationalen Versorgungsleitlinie „Unipolare Depression“ (09/2022)

Vorgehen bei Nichtansprechen auf die antidepressive Pharmakotherapie

DEFINITION DES THERAPEUTISCHEN ANSPRECHENS (ZEITANGABEN FÜR PHARMAKOTHERAPIE)

Remission: (weitgehende) Beschwerdefreiheit

Response: mindestens 50%ige Besserung in einer Schweregradskala (z.B. HAMD, MADRS) nach 4-6 Wochen

Partielle Response: 25% bis 50% Besserung nach 4-6 Wochen

Non-Response: weniger als 25% Besserung nach 4-6 Wochen

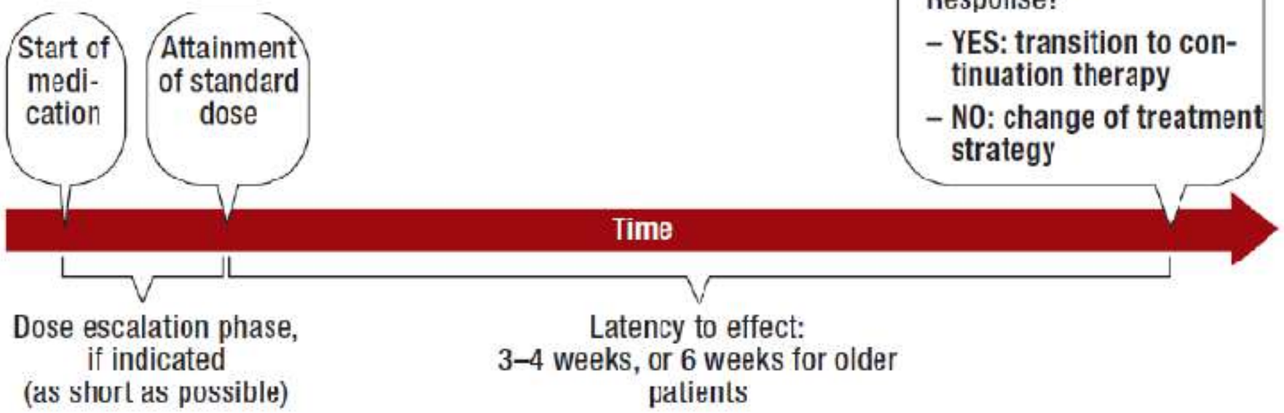
DEFINITION DER THERAPIERESISTENZ

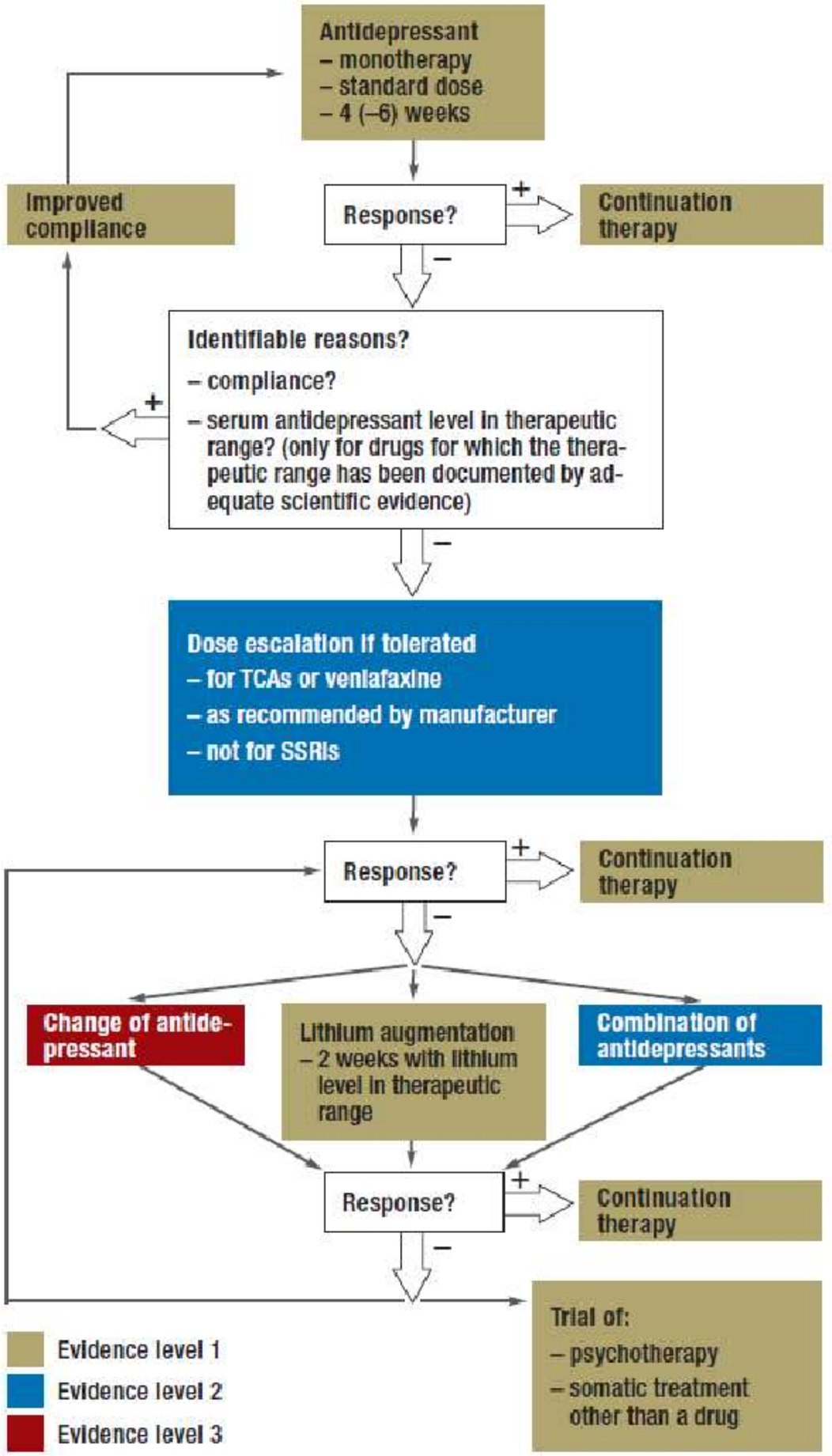
Von **Therapieresistenz** bei der Depression spricht man, wenn

- zwei verschiedene Antidepressiva mit unterschiedlichen Wirkprofilen
- jeweils nach 4-6 Wochen Behandlung
- in ausreichender Dosis

wirkungslos waren

Algorithmus: Antidepressive Pharmakotherapie bei unzureichender Response

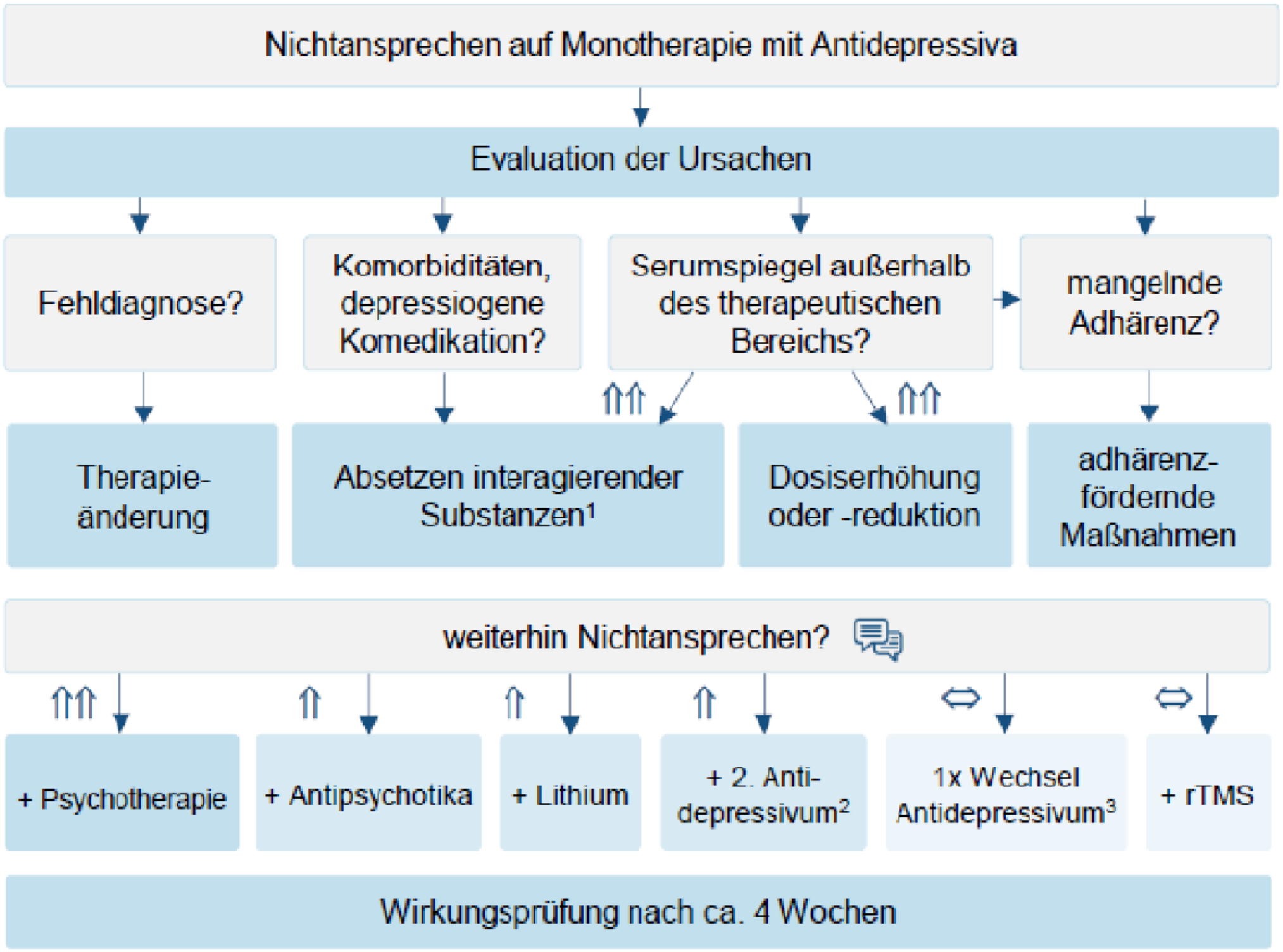




KLI

Bschor T, Bauer M, Adli M; Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 766–776

Vorgehen bei Nichtansprechen von Antidepressiva (I)



Vorgehen bei Nichtansprechen von Antidepressiva (II)

weiterhin Nichtansprechen?

Erneute Evaluation der Ursachen (s. o.)

weiterhin Nichtansprechen[4]?

⇑⇑	⇑	⇑	⇑	⇔	⇑
+ Psychotherapie	+ Antipsychotika	+ Lithium	+ 2. Anti-depressivum[2]	1x Wechsel Antidepressivum[3]	+ rTMS
⇑⇑		⇑		⇔	
+ EKT		Unterbrechen oder Beenden der medikamentösen Behandlung[5]		+ Esketamin	

Empfehlungen bei Nichtansprechen von Antidepressiva (I)

Empfehlung	Empfehlungs-grad
7-2 | modifiziert 2022 Sprechen Patient*innen nach 4 Wochen nicht auf eine Antidepressiva-Monotherapie an, sollen zunächst Ursachen für diesen Verlauf evaluiert werden. Zu diesen Ursachen gehören insbesondere ▪ die Fehldiagnose einer depressiven Störung, ▪ eine nicht ausreichende Mitarbeit der Patient*innen, ▪ eine nicht angemessene Dosis und ein zu niedriger Serumspiegel (TDM), ▪ somatische und psychische Komorbidität sowie eine depressiogene Komedikation.	⇑⇑
7-3 | modifiziert 2022 Wenn als Ursachen für ein Nichtansprechen einer Antidepressiva-Behandlung Komorbidität weitgehend ausgeschlossen werden kann und die Patient*innen eine regelmäßige Einnahme berichten, sollte bei Antidepressiva, für die das Monitoring der Konzentrationen im Serum gut etabliert ist (siehe Anhang 3), der Serumspiegel kontrolliert werden.	⇑
7-4 | neu 2022 Wenn der Serumspiegel außerhalb des therapeutischen Bereichs liegt, sollen Maßnahmen ergriffen werden, um dies zu korrigieren, z. B. ▪ erneute Adhärenzprüfung und -förderung; ▪ Prüfung und ggf. Absetzen interagierender Substanzen (zu niedrige Spiegel, z. B. aufgrund von Rauchen, Gingko, Johanniskraut; zu hohe Spiegel, z. B. aufgrund der Ernährung mit Grapefruit); ▪ Dosiserhöhung bei zu niedrigem Spiegel aufgrund von unveränderbaren Interaktionen oder genetischer Prädisposition (sog. „Ultra-rapid Metabolizer“); ▪ Dosisreduktion bei zu hohem Spiegel aufgrund von unveränderbaren Interaktionen oder genetischer Prädisposition (sog. „Poor Metabolizer“).	⇑⇑

Hinweise zur praktischen Durchführung des Therapeutischen Medikamentenmonitorings (TDM)

- Die Blutentnahme darf erst nach Abschluss der Aufdosierungsphase im **Steady-State** erfolgen, d. h. bei den meisten Antidepressiva 4–5 Tage nach Einnahme einer konstanten Dosierung).

- Die Blutentnahme erfolgt in der Regel zum **Zeitpunkt der tiefsten Medikamentenkonzentration** im Blut (Talspiegel) nach ca. fünf Halbwertszeiten im Steady-State), d. h. in der Regel **vor Einnahme der Morgendosis**.

- Bei nur **abends eingenommenen Medikamenten** ist im ambulanten Bereich eine Messung direkt vor der Einnahme nicht machbar. Aus pragmatischen Gründen kann eine **morgendliche Messung erfolgen, jedoch min. 12 h nach der letzten Einnahme**.

- Die Indikation für die **Serumspiegelbestimmung** sollte im Auftrag an das Labor mit angegeben werden.

- TDM ist für alle Psychopharmaka zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung **berechnungsfähig**. Im EBM sind dazu quantitative immunologische, chromatographische und massenspektrometrische Verfahren enthalten.

Empfehlungen bei Nichtansprechen von Antidepressiva (II)

Empfehlung	Empfehlungs-grad
7-5 | neu 2022 Bei Nichtansprechen einer Therapie mit Antidepressiva soll den Patient*innen zusätzlich eine Psychotherapie angeboten werden.	⇑⇑
7-6 | modifiziert 2022 Patient*innen, die nicht auf eine Monotherapie mit Antidepressiva ansprechen, sollte eine Augmentation von Antidepressiva mit den Antipsychotika Quetiapin (zugelassen), Aripiprazol, Olanzapin oder Risperidon (jeweils off-label) in verhältnismäßig niedrigen Dosierungen angeboten werden, um depressive Symptome zu reduzieren.	⇑
7-7 | modifiziert 2022 Patient*innen, die nicht auf eine Monotherapie mit Antidepressiva ansprechen, sollte ein Versuch zur Wirkungsverstärkung (Augmentation) mit Lithium angeboten werden.	⇑
7-8 | bestätigt 2022 Wenn bei Patient*innen 2–4 Wochen nach Erreichen wirksamer Lithiumspiegel keine Wirkung festzustellen ist, sollte Lithium wieder abgesetzt werden.	⇑
7-9 | modifiziert 2022 Patient*innen, die gut auf ein Antidepressivum mit Lithium-Augmentation ansprechen, sollte eine Erhaltungstherapie für mindestens 6 Monate empfohlen werden	⇑

Empfehlungen bei Nichtansprechen von Antidepressiva (III)

Empfehlung	Empfehlungs-grad
7-10 | modifiziert 2022 Bei Patient*innen, die nicht auf eine Monotherapie mit Antidepressiva ansprechen, sollen stimmungsstabilisierende Antiepileptika, Dopaminagonisten oder Psychostimulanzien nicht zur Augmentation eingesetzt werden.	⇓⇓
7-11 | modifiziert 2022 Patient*innen, die nicht auf eine Monotherapie mit Antidepressiva ansprechen, sollte eine Kombination von SSRI, SNRI oder TZA einerseits mit Mianserin oder Mirtazapin oder Trazodon andererseits angeboten werden.	⇑
7-12 | modifiziert 2022 Patient*innen, die nicht auf eine Monotherapie mit Antidepressiva ansprechen, kann ein einmaliger Wechsel auf ein Antidepressivum mit anderem Wirkmechanismus angeboten werden.	⇔
7-13 | bestätigt 2022 Beim Wechsel zwischen Antidepressiva sollten wegen möglicher Wechselwirkungen eine schrittweise Aufdosierung des neuen und ein ausschleichendes Absetzen des alten Antidepressivums erfolgen.	⇑

Kombination von zwei Antidepressiva mit unterschiedlichen Wirkprofilen

Mögliche Vorteile:

-Selektiv unterschiedliche Neurotransmittersysteme werden beeinflusst

-Das Spektrum der Zielsymptomatik wird erweitert

-Nebenwirkungen eines Präparates werden durch das 2. Präparat kupiert

Kombinationsbehandlung in der „alten“ und „neuen“ Fassung der NVL Unipolare Depression

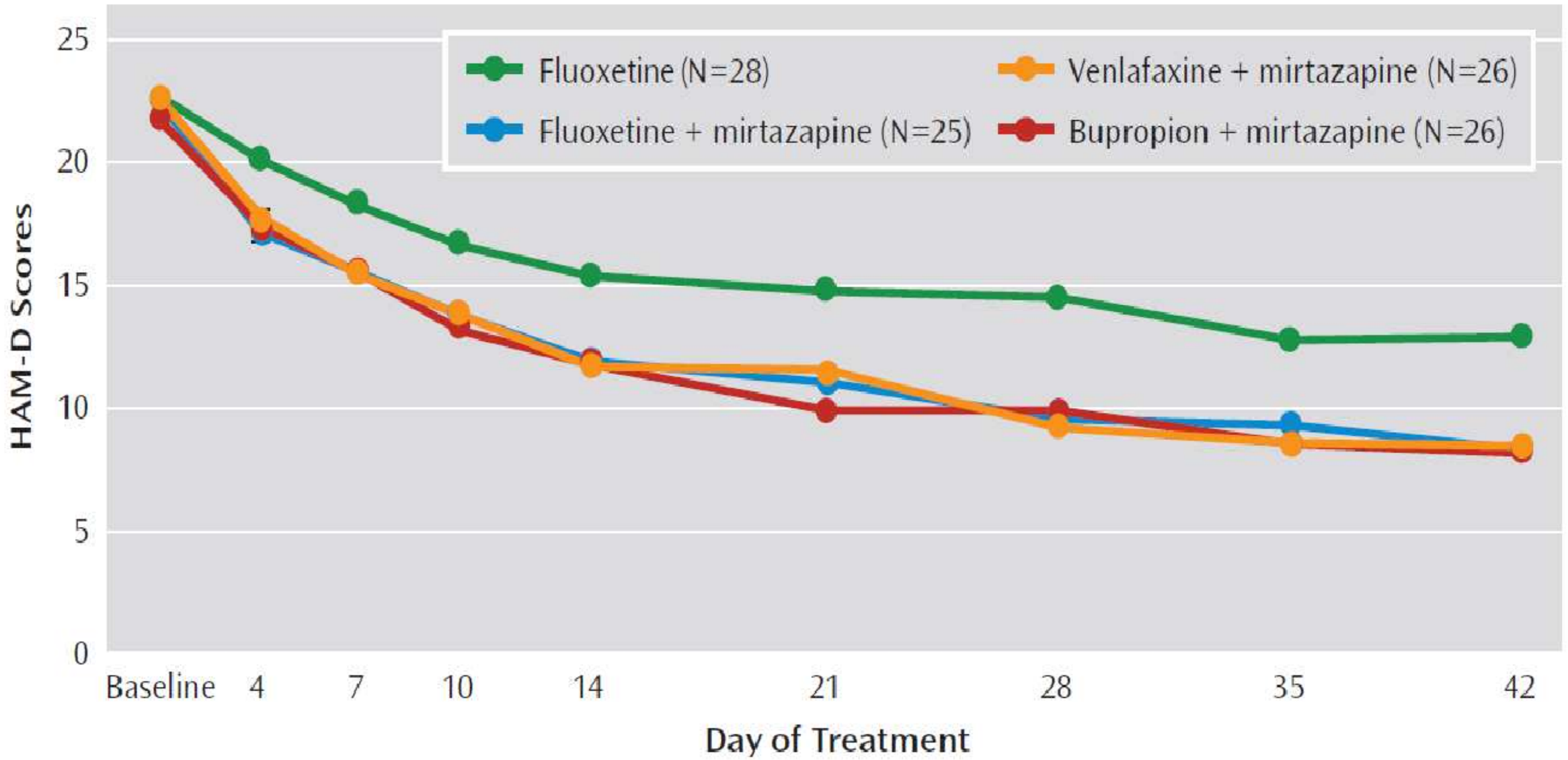
„alte“ Version (Version 2, 5. Auflage, 2015)

Empfehlung/Statement	Empfehlungs-grad
3-35_mod_2015 Bei einem Patienten, der auf eine Antidepressivamonotherapie nicht respondiert hat, kann als einzige Antidepressivakombination die Kombination von Mianserin (unter Berücksichtigung des Agranulozytoserisikos) oder Mirtazapin einerseits mit einem SSRI oder einem TZA andererseits empfohlen werden. Nur für diese Kombinationen wurde in mehreren randomisierten und doppelblinden Studien gezeigt, dass sie wirksamer sind als die Monotherapie mit nur einem der Wirkstoffe. Expertenkonsens basierend auf Metaanalysen [685; 686] und RCTs [675; 679-684]	**KKP**

„neue“ Version (Version 3.0, 2022)

Empfehlung	Empfehlungs-grad
7-11 | modifiziert 2022 Patient*innen, die nicht auf eine Monotherapie mit Antidepressiva ansprechen, sollte eine Kombination von SSRI, SNRI oder TZA einerseits mit Mianserin oder Mirtazapin oder Trazodon andererseits angeboten werden.	⇑

Initiale Kombination von Antidepressiva: Fluox/Mirt, Venla/Mirt, Bupr/Mirt vs Fluox Mono



Blier et al., Am J Psychiatry 2010; 167:281–288

Empfehlungen bei Nichtansprechen von Antidepressiva (IV)

Empfehlung	Empfehlungs-grad
7-14 | modifiziert 2022 Bei Patient*innen, die mit Serumspiegeln im therapeutischen Bereich nicht auf eine Monotherapie mit SSRI ansprechen, soll die Dosis des SSRI nicht erhöht werden.	⇓⇓
7-15 | modifiziert 2022 Bei Patient*innen, die auf eine Monotherapie mit MAO-Inhibitoren, SNRI oder TZA trotz mit Standarddosierung (MAO-Inhibitoren) bzw. Serumspiegeln im therapeutischen Bereich (SNRI, TZA) nicht ansprechen, sollte die Dosis nicht erhöht werden.	⇓
7-16 | neu 2022 Bei Patient*innen, die nicht auf eine Monotherapie mit Antidepressiva ansprechen, kann eine Augmentation mit repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) angeboten werden.	⇔

Esketamin intranasal/Ketamin i. v.

Empfehlung	Empfehlungs-grad
7-24 | neu 2022 Bei einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode, die auf mehrere adäquat durchgeführte Behandlungsversuche nicht angesprochen hat, kann im (teil-)stationären Setting zusätzlich zu einem Antidepressivum Esketamin in intranasaler Applikation angeboten werden.	⇔
12-16 | neu 2022 Im Notfall, insbesondere bei akuter Suizidalität, kann im (teil-)stationären Setting zusätzlich zu einem Antidepressivum Esketamin in intranasaler Applikation angeboten werden.	⇔
7-25 | neu 2022 Ketamin i. v. (off-label) soll nicht außerhalb eines stationären psychiatrischen Settings angewendet werden.	⇓⇓

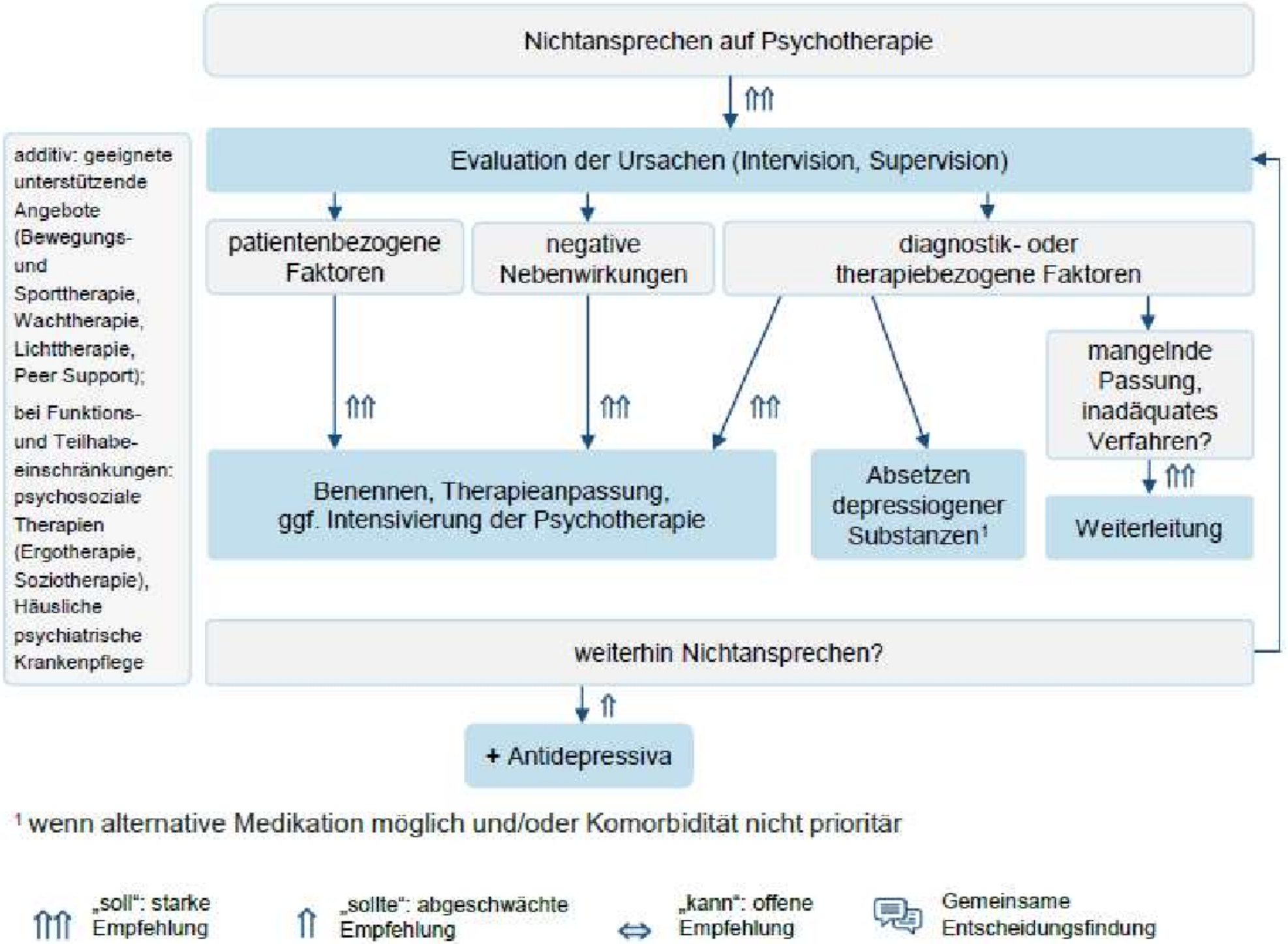
Repetive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)

Empfehlung	Empfehlungs-grad
7-16 | neu 2022 Bei Patient*innen, die nicht auf eine Monotherapie mit Antidepressiva ansprechen, kann eine Augmentation mit repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) angeboten werden.	⇔
7-29 | modifiziert 2022 Eine repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) sollte bei therapieresistenten depressiven Episoden angeboten werden.	⇑
7-30 | neu 2022 Die Auswahl der rTMS-Methode (Stimulationsort und -art) soll durch ein spezialisiertes Zentrum erfolgen.	⇑⇑

Stimulationsformen der TMS

- hochfrequente Stimulation des linken dorsolateralen präfrontalen Cortex
- niederfrequente Stimulation des rechten dorsolateralen präfrontalen Cortex
- bilaterale rTMS (bTMS)
- tiefe TMS (dTMS): Stimulation auch subkortikaler Regionen durch spezielle Spulenkonstruktion
- Theta burst stimulation (TBS): 50Hz Stimulation in Gruppen zu 3 Stimuli alle 200 ms. Bei Depressionen kommt v. a. eine links-frontale intermittierende TBS (iTBS, 2s Stimulation, 8s Pause) zum Einsatz.

Vorgehen bei Nichtansprechen einer Psychotherapie



5 Diskussionspunkte

1) Ist bei Nichtansprechen auf eine antidepressive Pharmakotherapie eine **Dosissteigerung des Antidepressivums** sinnvoll?

2) Ist bei Nichtansprechen auf eine antidepressive Pharmakotherapie ein **Wechsel des Antidepressivums** sinnvoll?

3) Wie ist die Datenlage zu **Augmentationsstrategien mit T3/T4, Antiepileptika, Dopaminagonisten und Psychostimulanzien**?

4) Hat bei Nichtansprechen auf eine antidepressive Pharmakotherapie das **zusätzliche Angebot einer Psychotherapie** einen höheren Evidenzgrad als eine Modifikation der Psychopharmakotherapie (eigentlich: einen höheren „Bewährungsgrad“)?

5) Soll die „Evidenz“ von antidepressiven Therapieverfahren anhand von **Metaanalysen** oder anhand von **randomisierten kontrollierten Studien** beurteilt werden?

Diskussionspunkt 1

1) Ist bei Nichtansprechen auf eine antidepressive Pharmakotherapie eine **Dosissteigerung des Antidepressivums** sinnvoll?

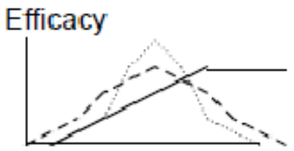
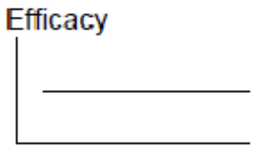
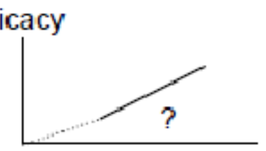
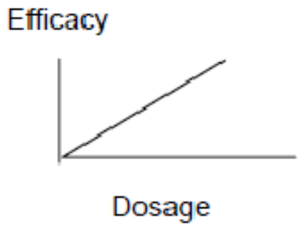
2) Ist bei Nichtansprechen auf eine antidepressive Pharmakotherapie ein **Wechsel des Antidepressivums** sinnvoll?

3) Wie ist die Datenlage zu **Augmentationsstrategien mit T3/T4, Antiepileptika, Dopaminagonisten und Psychostimulanzien**?

4) Hat bei Nichtansprechen auf eine antidepressive Pharmakotherapie das **zusätzliche Angebot einer Psychotherapie** einen höheren Evidenzgrad als eine Modifikation der Psychopharmakotherapie (eigentlich: einen höheren „Bewährungsgrad“)?

5) Soll die „Evidenz“ von antidepressiven Therapieverfahren anhand von **Metaanalysen** oder anhand von **randomisierten kontrollierten Studien** beurteilt werden?

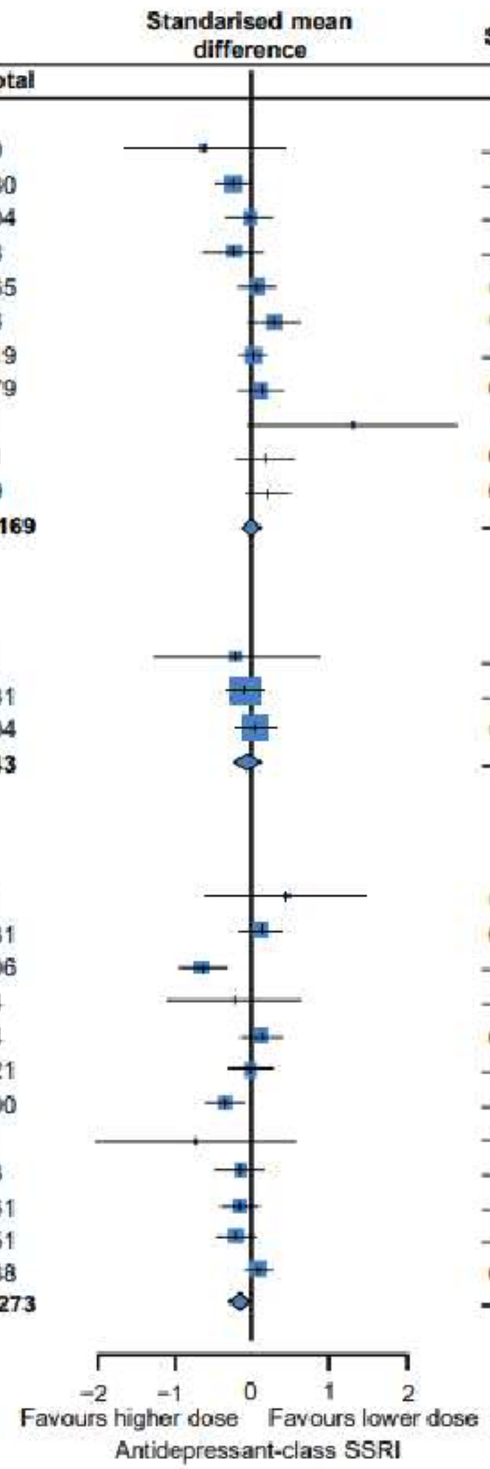
Hochdosistherapie mit Antidepressiva

	Tri-/Tetracyclic Antidepressants	SSRI	MAO Inhibitors	Other
Dose-efficacy relationships				
Comments	Evidence for the effectiveness of high-dose treatment mainly from comparative dose studies and therapeutic drug monitoring (TDM) studies.	High dose treatment ⇒ more side effects without increase of efficacy TDM ⇒ reduction of dosage without loss of efficacy [59]	Ultra-high dose treatment of *tranylcypromine* ⇒ sympathomimetic (amphetaminergic) effect compensates sympatholytic side effects	Positive dose-response relationship suggested for *venlafaxine* mainly from comparative dose studies

Adli et al., Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2005;255:387-400

No dose-response relationship in SSRI treatment of depressed patients

Study	Antidepressant	Higher dose Mean	SD	Total	Lower dose Mean	SD	Total	SMD	95% CI
High versus medium									
Bjerkenstedt (1985)	Citalopram	−17.17	8.4337	8	−11.87	8.4337	10	−0.60	[−1.55; 0.36]
Feighner (1999)	Citalopram	−12.33	8.4282	260	−10.36	8.4282	130	−0.23	[−0.44; −0.02]
Jefferson a (2000)	Citalopram	−15.30	10.7215	95	−15.00	10.1980	104	−0.03	[−0.31; 0.25]
Montgomery (1992)	Citalopram	−13.31	8.4337	61	−11.15	8.4337	68	−0.25	[−0.60; 0.09]
Rosenberg (1994)	Citalopram	−11.60	8.4337	163	−11.80	8.4337	165	0.02	[−0.19; 0.24]
Study 89306 (unpublished)	Citalopram	−16.04	8.4337	97	−17.94	8.4337	88	0.22	[−0.07; 0.51]
SCT-MD-49 (unpublished)	Escitalopram	−11.60	8.8589	218	−11.50	8.9303	319	−0.01	[−0.18; 0.16]
Fabre (1995)	Sertraline	−9.20	8.2000	82	−10.20	8.7350	179	0.12	[−0.14; 0.38]
Guy (1986)	Sertraline	−2.52	8.4337	7	−13.26	8.4337	6	1.18	[−0.03; 2.40]
SER 101 (unpublished)	Sertraline	–	–	29	–	–	41	0.13	[−0.21; 0.46]
SER 310 (unpublished)	Sertraline	–	–	57	–	–	59	0.15	[−0.11; 0.41]
Random effects model				**1077**			**1,169**	**−0.00**	**[−0.12; 0.12]**
Heterogeneity: I^2=37%, τ^2=0.0129, χ^2_{10}=15.89 (P=0.10)									
High versus low									
Bjerkenstedt (1985)	Citalopram	−17.17	8.4337	8	−15.08	8.4337	8	−0.23	[−1.22; 0.75]
Feighner (1999)	Citalopram	−12.33	8.4282	260	−11.34	8.4282	131	−0.12	[−0.33; 0.09]
245 (EMD 68 843-0 (unpublished)	Vilazodone*	−9.57	7.8366	190	−9.70	7.1386	104	0.02	[−0.22; 0.26]
Random effects model				**458**			**243**	**−0.06**	**[−0.22; 0.09]**
Heterogeneity: I^2=0%, τ^2=0, χ^2_2=0.8 (P=0.67)									
Medium versus low									
Bjerkenstedt (1985)	Citalopram	−11.87	8.4337	10	−15.08	8.4337	8	0.36	[−0.58; 1.30]
Feighner (1999)	Citalopram	−10.36	8.4282	130	−11.34	8.4282	131	0.12	[−0.13; 0.36]
Yevtushenko (2007)	Citalopram	−25.19	8.1060	108	−20.11	8.2365	106	−0.62	[−0.89; −0.35]
Fieve (1986)	Fluoxetine	–	–	26	–	–	14	−0.25	[−1.02; 0.53]
Wernicke (1988)	Fluoxetine	−10.60	8.2991	183	−11.20	8.3000	94	0.07	[−0.18; 0.32]
Walczak (1996)	Fluvoxamine	−7.50	8.4085	109	−7.00	8.4196	121	−0.06	[−0.32; 0.20]
Dunner (1992)	Paroxetine	−11.91	8.4165	303	−8.91	8.4337	100	−0.36	[−0.58; −0.13]
Ghose (1997)	Paroxetine	−11.30	4.8990	6	−8.00	3.6742	6	−0.70	[−1.89; 0.48]
Jefferson b (2000)	Paroxetine	−13.80	10.8337	97	−11.90	10.6080	93	−0.18	[−0.46; 0.11]
Rapaport (2009)	Paroxetine	−12.11	8.0233	173	−10.65	7.9938	161	−0.18	[−0.40; 0.03]
Trivedi (2004)	Paroxetine	−12.40	3.3000	143	−11.70	2.9000	151	−0.23	[−0.45; 0.00]
Mathews (2015)	Vilazodone	−15.40	10.1114	284	−15.80	10.1823	288	0.04	[−0.12; 0.20]
Random effects model				**1,572**			**1,273**	**−0.15**	**[−0.28; −0.01]**
Heterogeneity: I^2=63%, τ^2=0.0320, χ^2_{11}=29.92 (P<0.01)									



Braun et al. Acta Psychiatr Scand 2020;142:430–42

Adli et al., Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2005; 255: 387–400

http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Klinik-und-Poliklinik-fuer-Psychiatrie-und-Psychotherapie/de/index.html

Comparative dose studies of heterocyclic antidepressants in patients not resistant to treatment

Author (year)	Drug(s)	Dosage (I = group 1, II = group 2, etc.)	No. of participants, study design, trial length	Results
Danish University Antidepressant Group (DUAG) (1999)	Clomipramine	I: 25 mg II: 50 mg III: 75 mg IV: 125 mg V: 200 mg	N = 151, RCT, MC, DB, 6 weeks	Significant, but modest correlation between dose and clinical improvement in completer analysis
WHO (1986)	Imipramine Maprotiline Amitriptyline	For *each* drug: I: 75 mg II: 150 mg	N = 370, RCT, MC, 4 weeks	No significant differences in efficacy between 75 mg and 150 mg groups
Simpson et al. (1976)	Imipramine	I: 150 mg II: 300 mg	N = 51, RCT, DB, 2–4 weeks	Significantly greater improvement of 300 mg group
Woggon et al. (1976)	Maprotiline	I: 150 mg II: 225 mg	N = 20, RCT, DB, 4 weeks	No significant differences between 150 mg and 225 mg group. Tendency toward better results at 225 mg
Gringras et al. (1975)	Clomipramine	I: 30 mg II: 75 mg	N = 122, RCT DB, 4 weeks	No significant differences in efficacy between 30 mg and 70 mg group
Watt et al. (1972)	Imipramine	I: 150 mg II: 300 mg	N = 58, open-label study, 4 weeks	Significantly higher rate of recovery with 300 mg/d (50 %) than with 150 mg/d (21 %)
Nodine et al. (1965)	Nortriptyline	I: 30 → 75 → 150 mg II: PCB	N = 60, RCT, DB. Dose increase in case of non-response after 14 d	Response rate increased with increasing drug dose between 30 and 75 mg/d. No marked effect with 150 mg/d due to small sample size
Wilson et al. (1962)	Imipramine	I: 150 mg (vs ECT) II: 240 mg (vs. ECT)	N = 16 (I: 6 + II: 10) Semi-randomized, comparing imipramine 150 mg (I) and imipramine 240 mg (II) vs. ECT	Improvement rate with 150 mg imipramine significantly less than ECT. Improvement rate with 240 mg imipramine equal to ECT

RCT randomized controlled trial; *DB* double-blind; *MC* multicentric; *PCB* placebo; *ECT* electroconvulsive therapy

Adli et al., Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2005; 255: 387–400

High Dose Tranylcypromine Therapy for Refractory Depression

Table 1 Descriptive features of the patients.

Patient Number	Age (yrs)	Gender	Diagnosis	HDRS Baseline	HDRS Maximum Dose	Duration of illness (years)	Number previous treatments	Number previous combinations	Number ECT	Maximum dose (mg)
1	64	F	melancholic	37	6	8	14	3	14	120
2	27	M	melancholic	30	30	9	13	5	28	170
3	38	M	nonmelancholic	23	6	8	7	1	12	100
4	31	M	melancholic	21	4	19	3	0	0	130
5	33	M	melancholic	27	16	2.5	7	1	0	120
6	37	M	melancholic	24	20	25	8	1	0	170
7	72	M	melancholic	21	10	9	9	1	0	90
Mean ± SD48 ± 18				26 ± 6	17 ± 15	12 ± 8	8 ± 5	2 ± 2		129 ± 31

Amsterdam and Berwish, Pharmacopsychiatry 1989;22:21-25

Comparative dose studies of MAO-I in patients not resistant to treatment

Author (year)	Drug(s)	Dosage (I = group 1, II = group 2, etc.)	No. of participants, study design, trial length	Results
Radat et al. (1996)	Moclobemide	I: 300 mg II: 450 mg III: 600 mg	N = 47, RCT, DB, 6 weeks	No significant differences between groups
Gagiano et al. (1995)	Moclobemide	I: 150 mg II: 300 mg III: 450 mg	N = 270, RCT, DB, MC 6 weeks	No significant differences between groups apart from a slightly greater improvement of anxiety/agitation in the 150 mg group
Lensch et al. (1987)	Moclobemide	I: 150 mg II. 300 mg	N = 23, RCT, DB, 4 weeks	No difference in overall clinical response
Tyrer et al. (1980)	Phenelzine	I: 45 mg II: 90 mg	N = 60, RCT, DB, 4 weeks	Significantly greater improvement of 90 mg group
Ravaris et al. (1976)	Phenelzine	I: 30 mg II: 60 mg	N = 62, RCT, PCB controlled, DB, 6 weeks	Significantly greater improvement of 60 mg group

RCT randomized controlled trial; *DB* double-blind; *PCB* placebo; *MC* multicentric

Adli et al., Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2005; 255: 387–400

Dose-Response Relationship in SSRIs and SNRIs in the treatment of MD patients

Table 1. Dose classification

Substance	Low dose, mg/day	Medium dose, mg/day	High dose, mg/day
Desvenlafaxine	≤49	50–399	≥400
Duloxetine	≤39	40–119	≥120
Levomilnacipran	≤39	40–120	≥121
Milnacipran	≤50	51–199	≥200
Venlafaxine	≤74	75–374	≥375

Table 2. Pairwise analysis of primary outcome and sensitivity analysis (SNRI doses categorized as low, medium, high)

	SMD	95% CI	Comparisons, *n*	Heterogeneity I^2
Main analysis				
High vs. medium	−0.06	−0.16 to 0.03	1,028 vs. 1,200	19%
Medium vs. low	−0.06	−0.16 to 0.04	717 vs. 784	0
Sensitivity analysis (NMA)[1]				
High vs. medium	−0.06	−0.15 to 0.02	14 studies, 3 treatments, 14 pairwise comparisons, heterogeneity 7.1%	
Medium vs. low	−0.06	−0.17 to 0.05		
High vs. low	−0.12	−0.26 to 0.02		

NMA, network meta-analysis. [1] There were no studies directly comparing high versus low doses of SNRI.

Rink et al., Psychother Psychosom 2022;91:84–93

Dose-Response Relationship in SSRIs and SNRIs in the treatment of MD patients

Study	AD	Experimental mean	Experimental SD	Experimental total	Control mean	Control SD	Control total	Standardised mean difference	SMD, 95% CI
High vs. medium									
DeMartinis, 2007	Desvenlafaxine	−10.74	2.2000	113	−10.11	2.5414	230		−0.26 [−0.48; −0.03]
Septien-Velez, 2007	Desvenlafaxine	−12.10	8.2403	124	−12.60	8.2500	121		0.06 [−0.19; 0.31]
Brecht, 2011	Duloxetine	−19.90	10.0000	170	−20.10	10.6000	166		0.02 [−0.19; 0.23]
Detke, 2004	Duloxetine	−12.10	4.8218	93	−11.00	4.8218	93		−0.23 [−0.52; 0.06]
Perahia, 2006	Duloxetine	−12.40	5.0498	102	−12.10	4.8218	93		−0.06 [−0.34; 0.22]
Guelfi, 1998	Milnacipran	−12.90	11.4000	96	−14.80	9.8000	92		0.18 [−0.11; 0.46]
Kamijima, 2013	Milnacipran	−12.00	6.6000	255	−11.60	6.7000	249		−0.06 [−0.23; 0.11]
Rudolph, 1998	Venlafaxine	−11.89	8.2549	75	−10.66	8.2343	156		−0.15 [−0.42; 0.13]
Random effects model				**1,028**			**1,200**		**−0.06 [−0.16; 0.03]**
Heterogeneity: I^2 = 19%, τ^2 = 0.0037, χ^2 = 8.69 (p = 0.28)									
Medium vs. low									
Iwata, 2013	Desvenlafaxine	−10.02	6.7594	236	−8.98	6.7019	232		−0.15 [−0.34; 0.03]
Liebowitz, 2013	Desvenlafaxine	−8.92	6.7350	224	−9.28	6.7650	226		0.05 [−0.13; 0.24]
NCT00619619	Desvenlafaxine	−21.00	9.9679	31	−21.20	12.4214	20		0.02 [−0.54; 0.58]
Emslie, 2014	Duloxetine	−23.90	13.3210	105	−24.60	13.7734	114		0.05 [−0.21; 0.32]
Ansseau, 1989	Milnacipran	−15.20	6.1213	44	−13.70	7.4907	42		−0.22 [−0.64; 0.21]
Mendels, 1993	Venlafaxine	−11.83	7.9300	77	−10.60	7.8298	150		−0.16 [−0.43; 0.12]
Random effects model				**717**			**784**		**−0.06 [−0.16; 0.04]**
Heterogeneity: I^2 = 0%, τ^2 = 0, χ^2 = 4.23 (p = 0.52)									

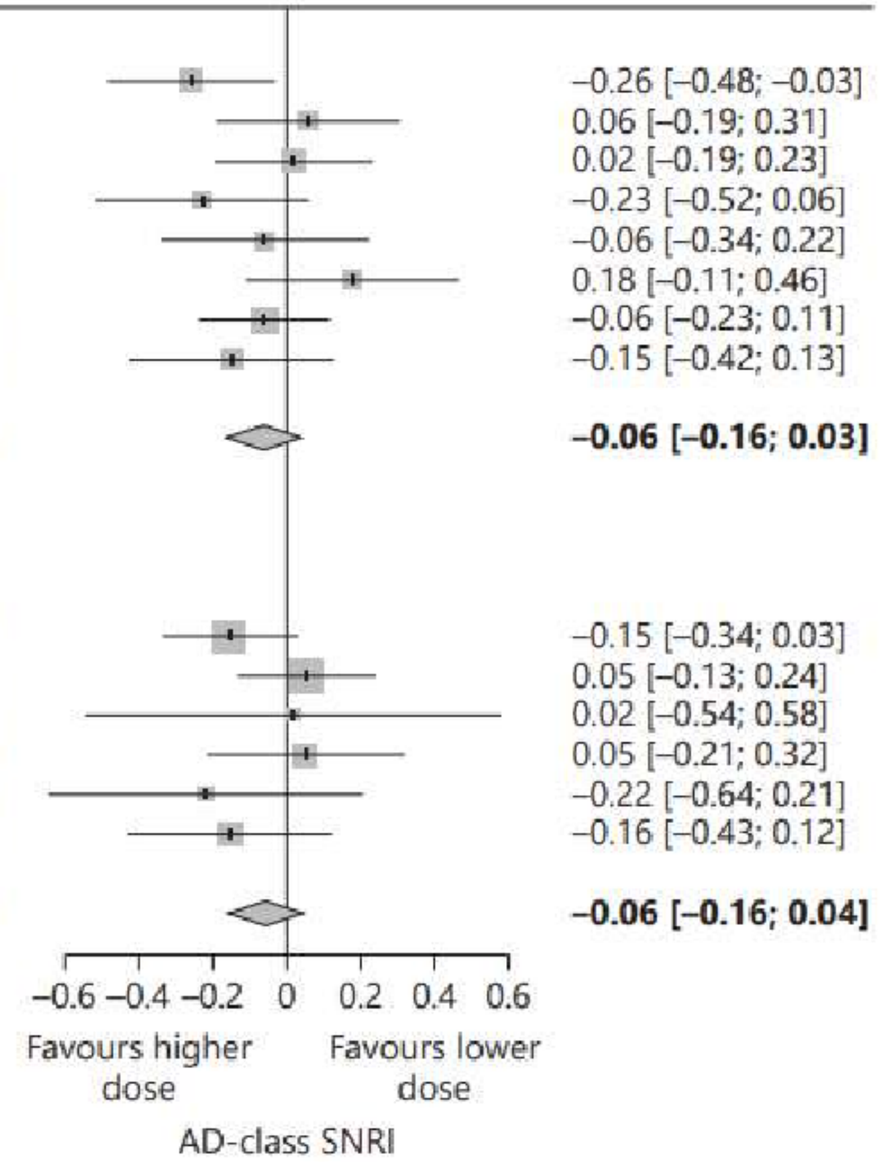


Fig. 1. Forest plots: direct comparisons of SNRI doses by group (low, medium, high)

Rink et al., Psychother Psychosom 2022;91:84–93

Comparative dose studies of different modern antidepressants in patients not resistant to treatment

Author (year)	Drug(s)	Dosage (I = group 1, II = group 2, etc.)	No. of participants, study design, trial length	Results
Rudolph et al. (1998)	Venlafaxine	I: 75 mg II: 225 mg III: 375 mg	N = 358, RCT, DB, MC, 6 weeks	Significantly greater improvement of 225 mg and 375 mg group
Mendels et al. (1995)	Nefazodone	I: 50–300 mg II: 100–600 mg	N = 240, RCT, PCB controlled, DB, 6 weeks	Significantly greater improvement of 100–600 mg group. No differences between 50–300 mg group and PCB
Fontaine et al. (1994)	Nefazodone	I: 50–250 mg NEF II: 100–500 mg NEF III: 50–250 mg IMI	N = 180, RCT placebo controlled, DB, 6 weeks	Significant difference in improvement from PCB in high-dose range as compared to low-dose range
Mendels et al. (1993)	Venlafaxine	I: 25 mg II: 50–75 mg III: 150–200 mg	N = 312, RCT, PCB controlled, DB, MC, 6 weeks	Significantly positive dose response relationship beginning at week 1
Schweizer et al. (1991)	Venlafaxine	I: 75 mg II: 225 mg III: 375 mg	N = 60, PCB controlled DB, MC, 6 weeks	Trend toward greater and quicker improvement in 225 mg and 375 mg groups
Kane et al. (1983)	Bupropion	I: 150 mg BUP II: 300–450 mg BUP III:75–200 mg IMI	N = 38, RCT, DB, 4 weeks	No significant differences between dosages

RCT randomized controlled trial; *DB* double-blind; *PCB* placebo; *MC* multicentric; *BUP* bupropion; *NEF* nefazodone; *IMI* imipramine

Adli et al., Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2005; 255: 387–400

Venlafaxine in the treatment of MD: dose-response study

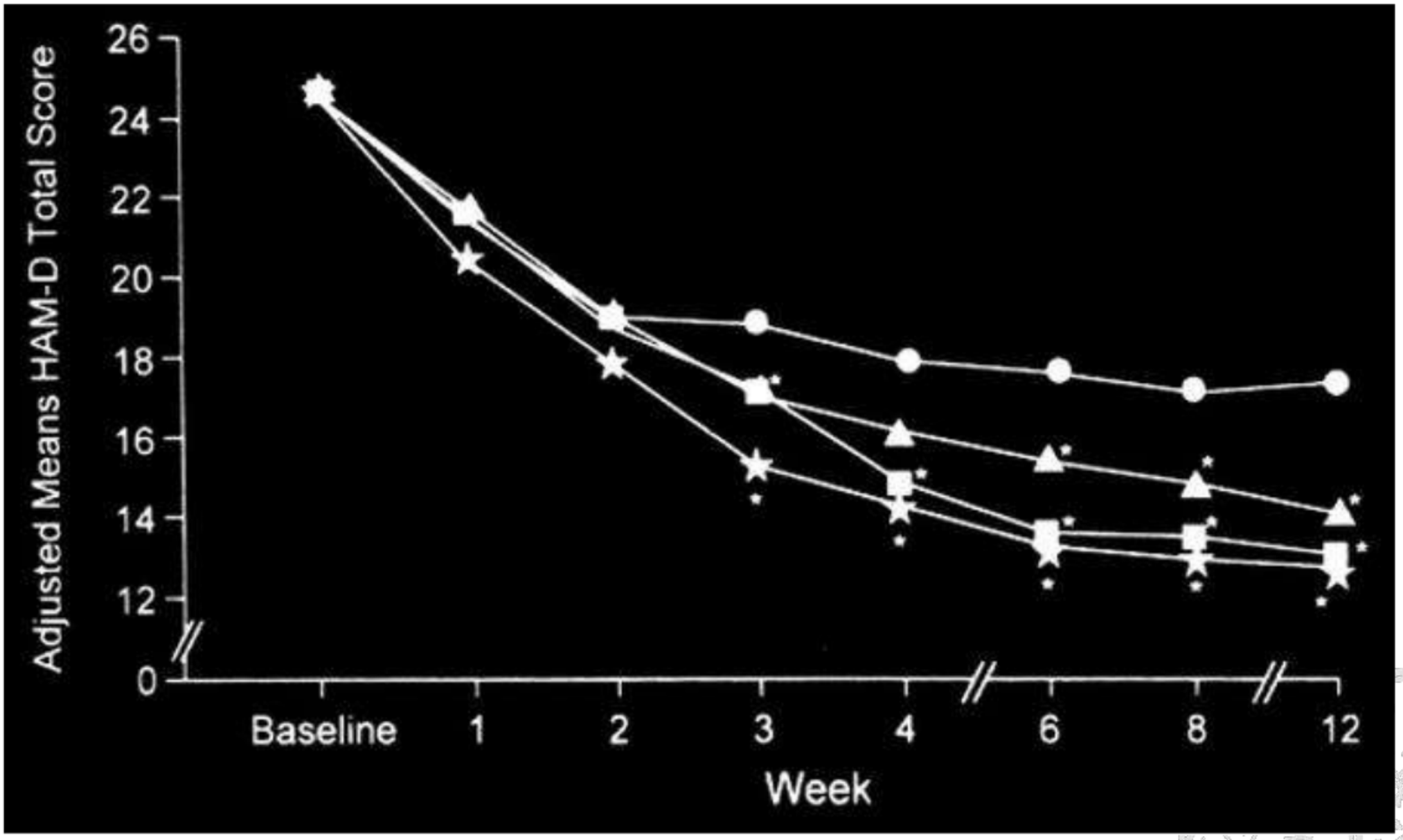
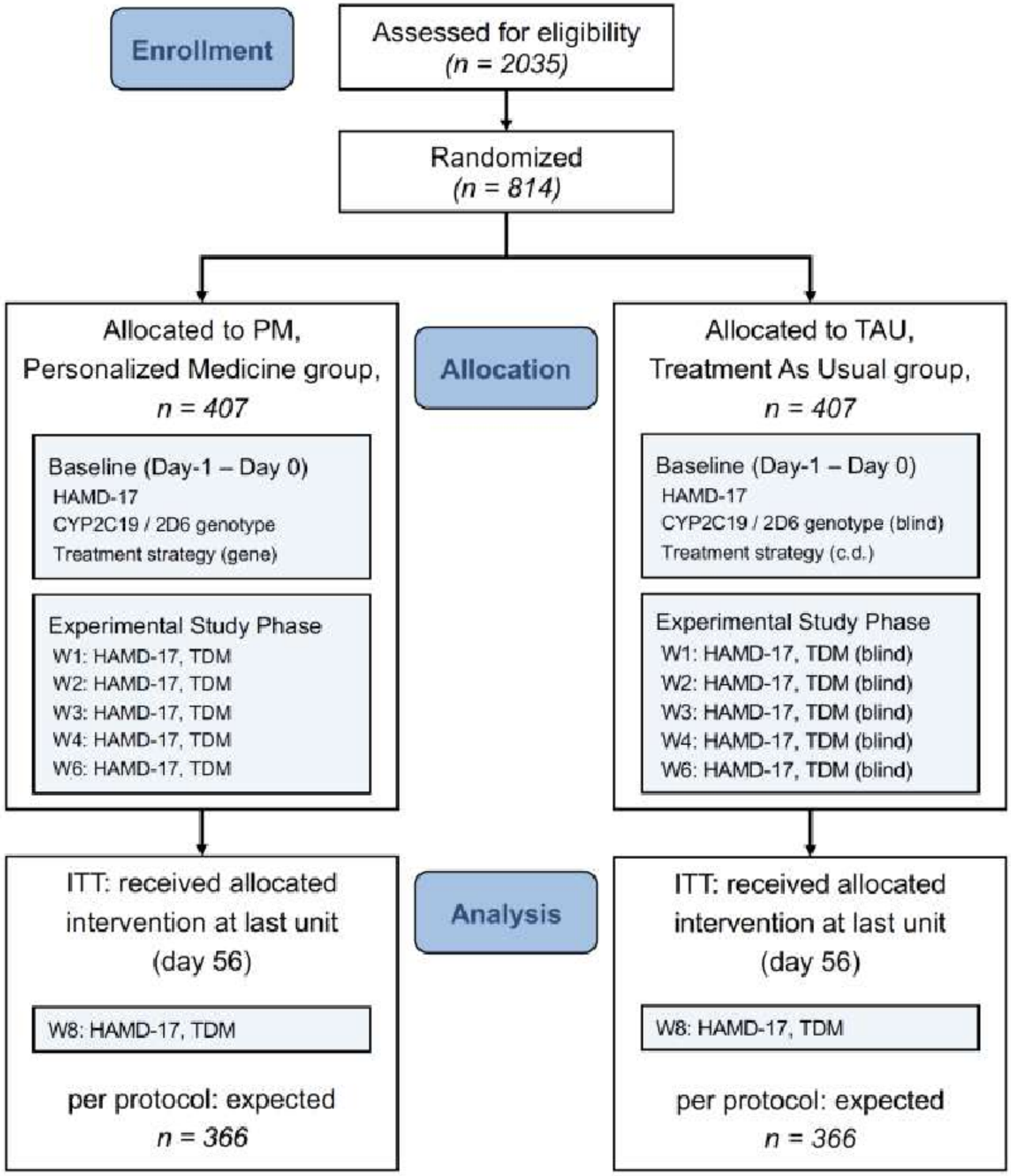


Figure 1 . Adjusted mean HAM-D total scores on the LOCF analysis for the intent-to-treat patients. Comparison of venlafaxine with placebo over 12 weeks. *p <or= to 0.05 versus placebo. [round bullet, filled], placebo (N = 93); [square bullet, filled], venlafaxine 75 mg/day (N = 83); [closed triangle], venlafaxine 150 mg/day (N = 89); [star, filled], venlafaxine 200 mg/day (N = 81); N, number of patients.

Khan et al., Clin Psychopharmacol 1998;18(1):19-25

Trial design PHANTOM-study (Gründer)



PHarmacogenetics ANd Therapeutic Drug Monitoring for Personalized Treatment Of Major Depression (PHANTOM)

Diskussionspunkt 2

1) Ist bei Nichtansprechen auf eine antidepressive Pharmakotherapie eine **Dosissteigerung des Antidepressivums** sinnvoll?

2) Ist bei Nichtansprechen auf eine antidepressive Pharmakotherapie ein **Wechsel des Antidepressivums** sinnvoll?

3) Wie ist die Datenlage zu **Augmentationsstrategien mit T3/T4, Antiepileptika, Dopaminagonisten und Psychostimulanzien**?

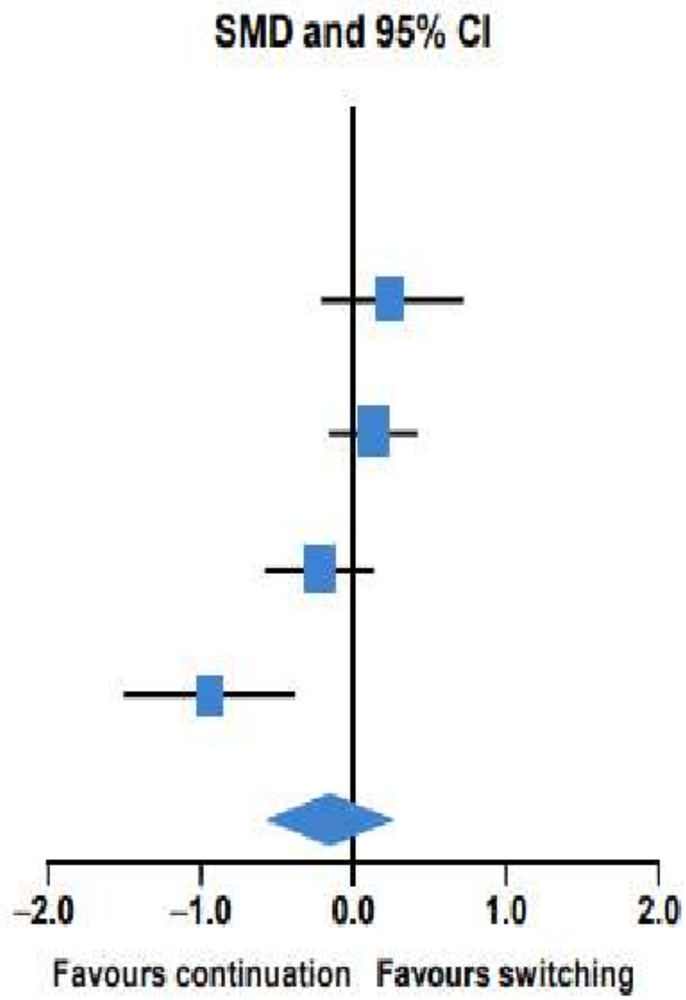
4) Hat bei Nichtansprechen auf eine antidepressive Pharmakotherapie das **zusätzliche Angebot einer Psychotherapie** einen höheren Evidenzgrad als eine Modifikation der Psychopharmakotherapie (eigentlich: einen höheren „Bewährungsgrad“)?

5) Soll die „Evidenz“ von antidepressiven Therapieverfahren anhand von **Metaanalysen** oder anhand von **randomisierten kontrollierten Studien** beurteilt werden?

Switching antidepressants: a rationale strategy?

Meta-analysis:[1]

			Statistics				Sample size	
First author, year	SMD	SE	Variance	Lower limit	Upper limit	P-value	Switch	Continuation
Ferreri, 2001	0.245	0.239	0.057	−0.223	0.713	0.305	33	38
Shelton, 2005	0.127	0.148	0.022	−0.162	0.416	0.389	142	68
Corya, 2006	−0.229	0.184	0.034	−0.589	0.132	0.213	60	59
Souery, 2011	−0.948	0.289	0.083	−1.513	−0.382	0.001	20	39
Total	**−0.165**	**0.219**	**0.048**	**−0.594**	**0.264**	**0.450**		



Bschor T et al. J Clin Psychiatry 2018;79:pii: 16r10749

Maudsley staging method (MSM) for TRD

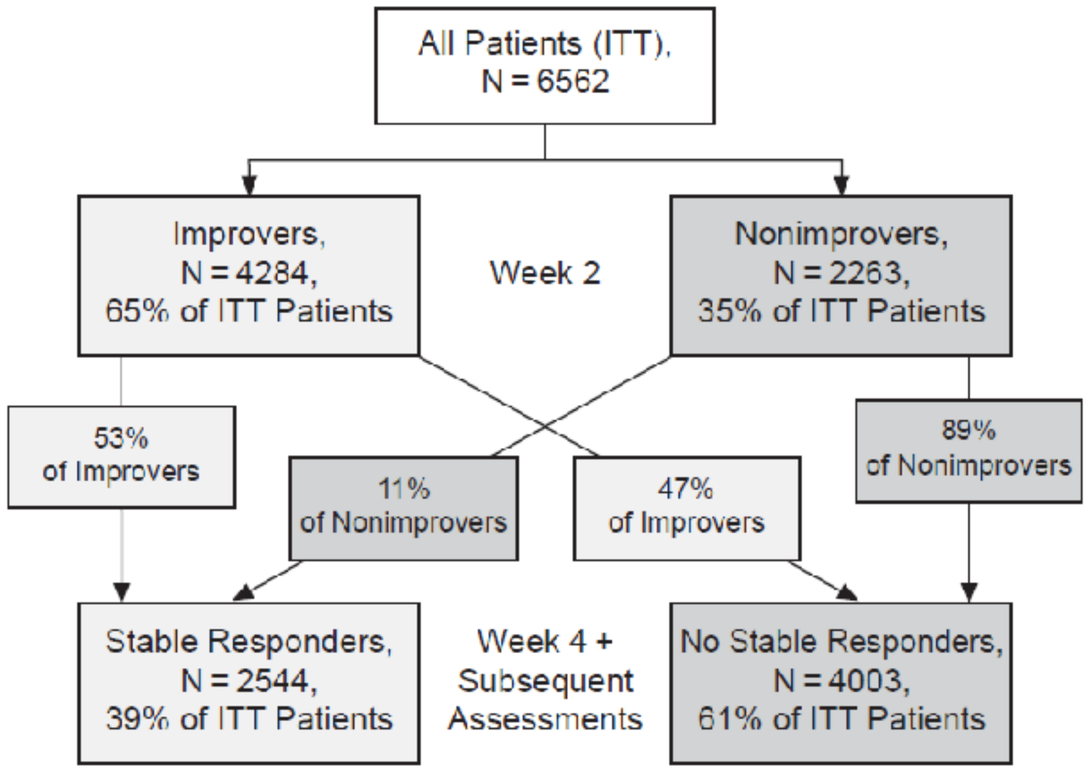
Parameter/dimension	Parameter specification	Score
Duration of episode	Acute (≤12 months)	1
	Sub-acute (13–24 months)	2
	Chronic (>24 months)	3
Symptom severity (at baseline)	Subsyndromal	1
	Syndromal	
	Mild	2
	Moderate	3
	Severe without psychosis	4
	Severe with psychosis	5
Treatment failures		
Antidepressants	Level 1: 1–2 medications	1
	Level 2: 3–4 medications	2
	Level 3: 5–6 medications	3
	Level 4: 7–10 medications	4
	Level 5: >10 medications	5
Augmentation	Not used	0
	Used	1
Electroconvulsive therapy	Not used	0
	Used	1
Overall maximum score for MSM		**(15)**

Severity cut-off scores for the MSM: a) mild: 3-6 b) moderate: 7-10 c) severe: 11-15

Fekadu et al., BMC Psychiatry 2018:18:100

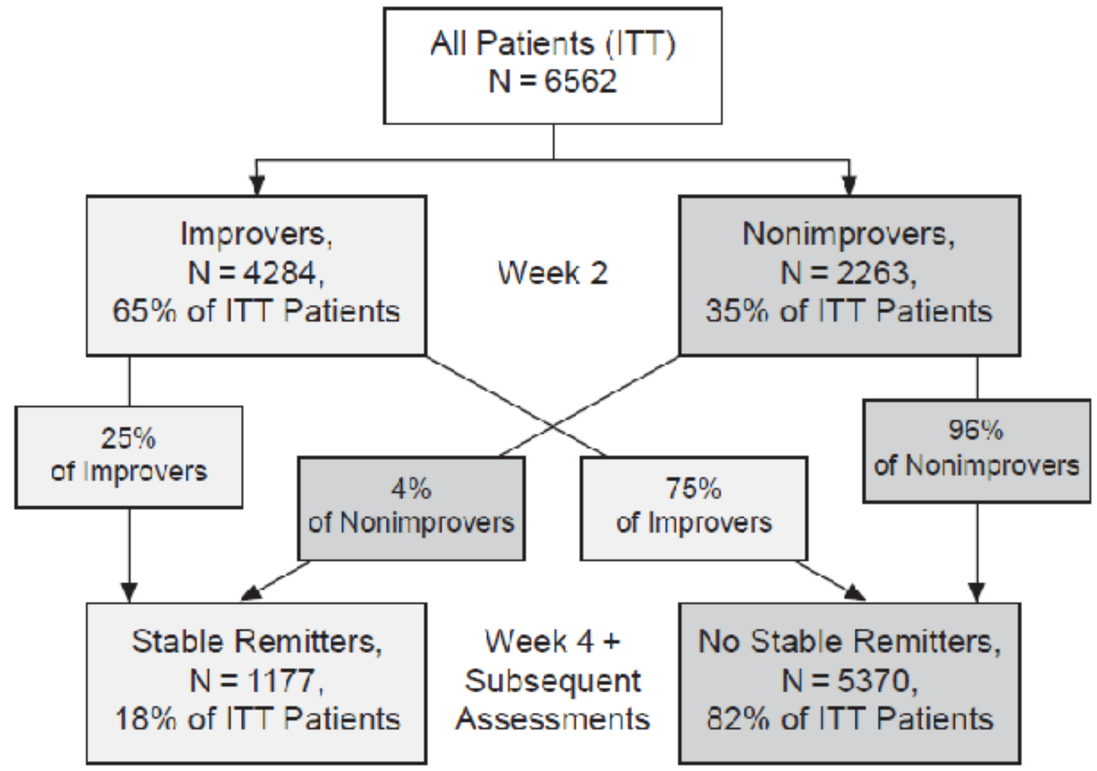
Dauer der Behandlung und Prädiktion der Therapieresponse

Figure 2. Patient Flow for Stable Responders[a]



[a]The number and percentage of patients who became stable responders were determined from patients who improved with treatment at week 2 and from those who initially did not improve but did so at week 4 and at the end of treatment. All treatments, including placebo, are represented.
Abbreviation: ITT = intent-to-treat.

Figure 3. Patient Flow for Stable Remitters[a]



[a]The number and percentage of patients who became stable remitters were determined from patients who improved with treatment at week 2 and from those who initially did not improve but did so at week 4 and at the end of treatment. All treatments, including placebo, are represented.
Abbreviation: ITT = intent-to-treat.

Szegedi et al., J Clin Psychiatry 2009; 70(3):344-353

Early medication change (EMC) trial

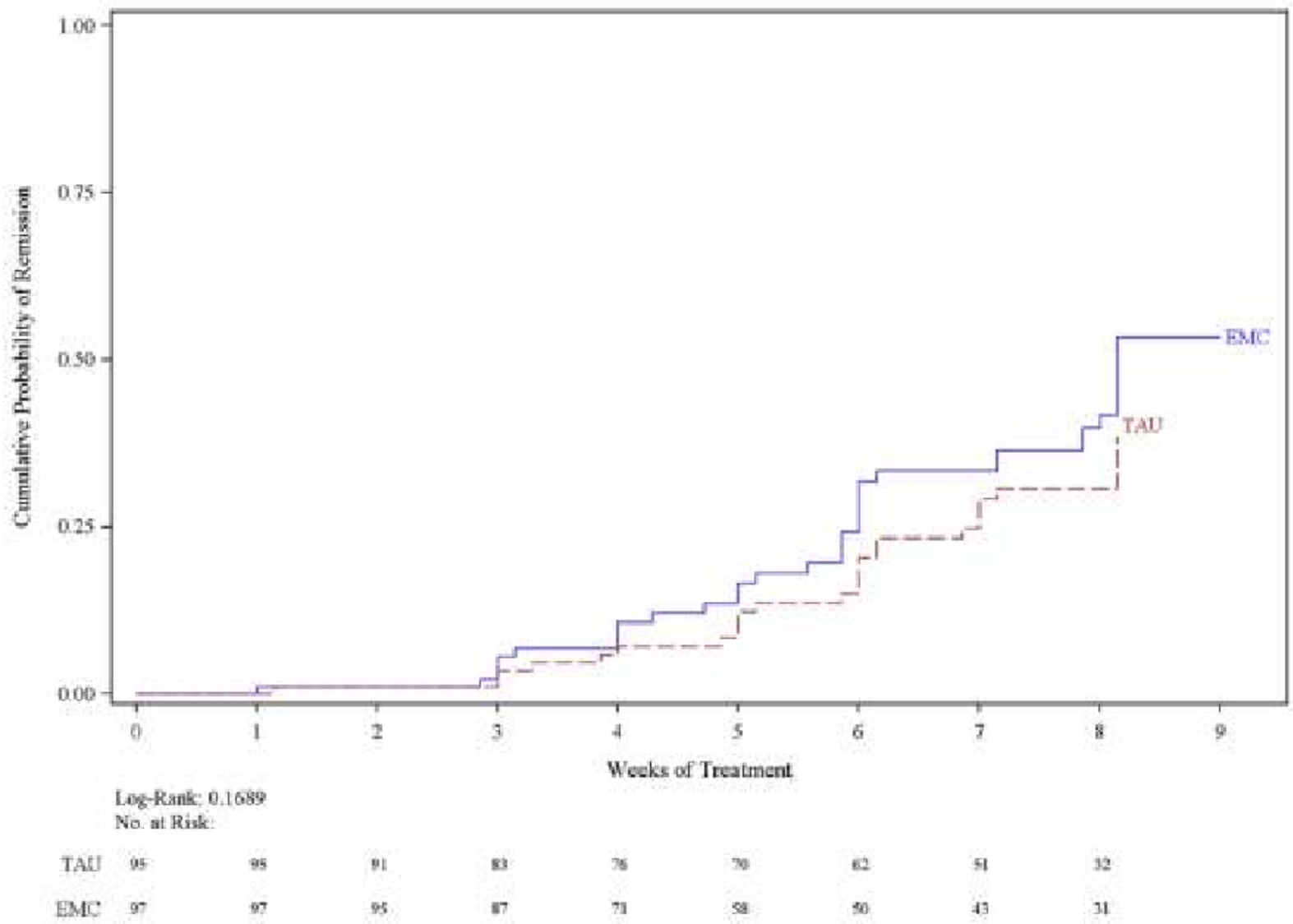
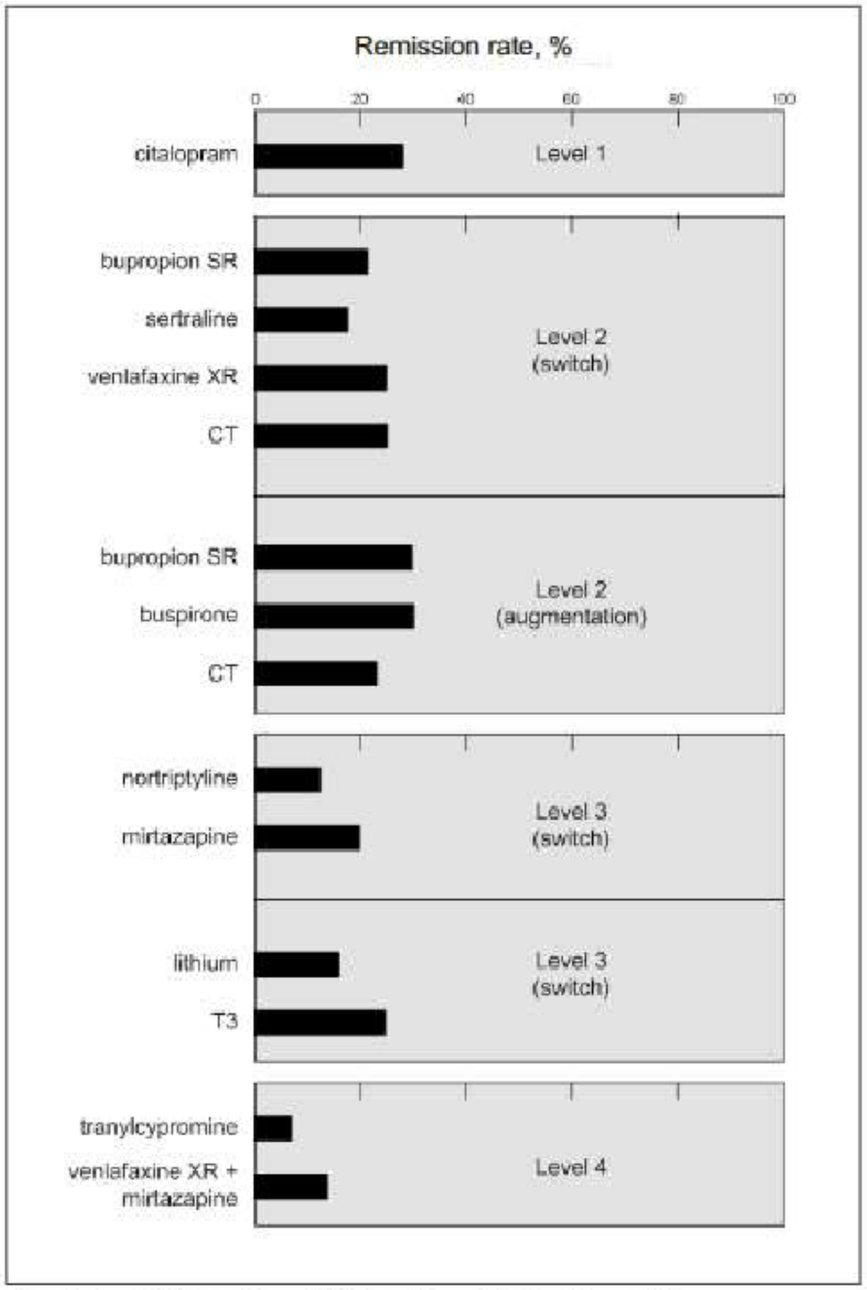


Figure 2 Weeks of Treatment until Remission, defined as sum score of 7 or less on the HAMD-17, According to Strategy. **Legend:** Figure 2 presents the results for *time to remission* according to HAMD-17 in the ITT sample. Further predefined secondary endpoints investigating the time to remission and the time to response showed a similar advantage for patients treated according to EMC compared to patients treated according to TAU, but most comparisons did not show a significant difference between groups (time-to-remission according to IDS-C30, $p=0.0063$; time-to-remission according to IDS-SR30, $p=0.2200$; timeto- response according to HAMD-17, $p=0.2248$; IDS-C30, $p=0.2412$; IDS-SR30, $p=0.2281$).

Tadic et al., Eur Neuropsychopharm 2016;26:705-716

The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) Trial

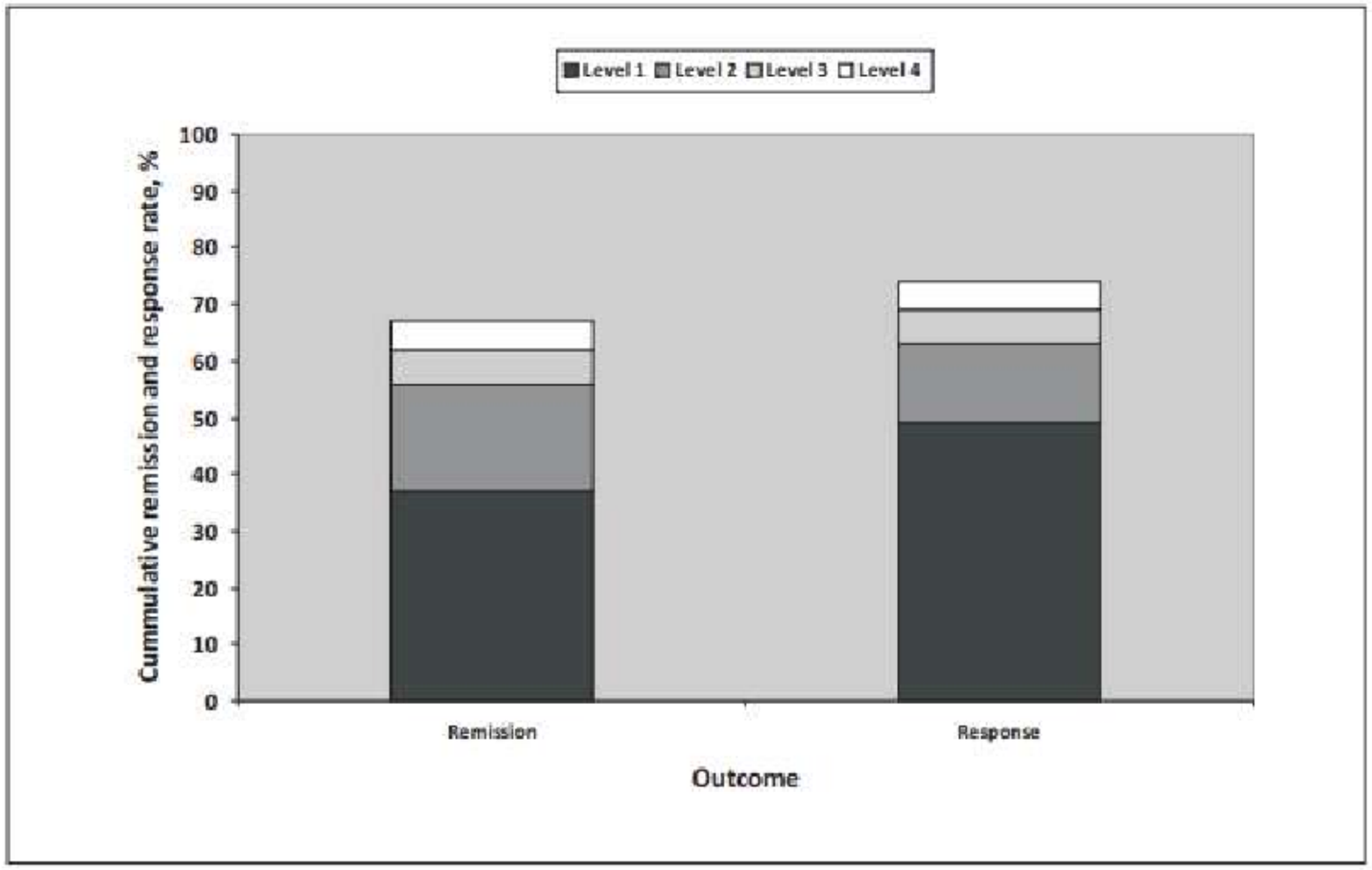
Figure 1 HDRS remission rates across all 4 treatment levels



Level 1: $n = 2876$; Level 2: $n = 1893$; Level 3: $n = 377$; Level 4: $n = 109$

Differences in remission rates across a particular treatment level were not statistically significant at any of the 4 levels.

Figure 3 Cumulative remission and response rates across all 4 treatment levels



Sinyor et al., La Revue canadienne de psychiatrie, vol 55, no 3, mars 2010

http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Klinik-und-Poliklinik-fuer-Psychiatrie-und-Psychotherapie/de/index.html

Diskussionspunkt 3

1) Ist bei Nichtansprechen auf eine antidepressive Pharmakotherapie eine **Dosissteigerung des Antidepressivums** sinnvoll?

2) Ist bei Nichtansprechen auf eine antidepressive Pharmakotherapie ein **Wechsel des Antidepressivums** sinnvoll?

3) Wie ist die Datenlage zu **Augmentationsstrategien mit T3/T4, Antiepileptika, Dopaminagonisten und Psychostimulanzien**?

4) Hat bei Nichtansprechen auf eine antidepressive Pharmakotherapie das **zusätzliche Angebot einer Psychotherapie** den höchsten Evidenzgrad (eigentlich: den höchsten „Bewährungsgrad“)?

5) Soll die „Evidenz“ von antidepressiven Therapieverfahren anhand von **Metaanalysen** oder anhand von **randomisierten kontrollierten Studien** beurteilt werden?

Vergleich Augmentation mit Lithium und mit T3

(Connoly and Thase, Drugs. 2011 Jan 1;71(1):43-64)

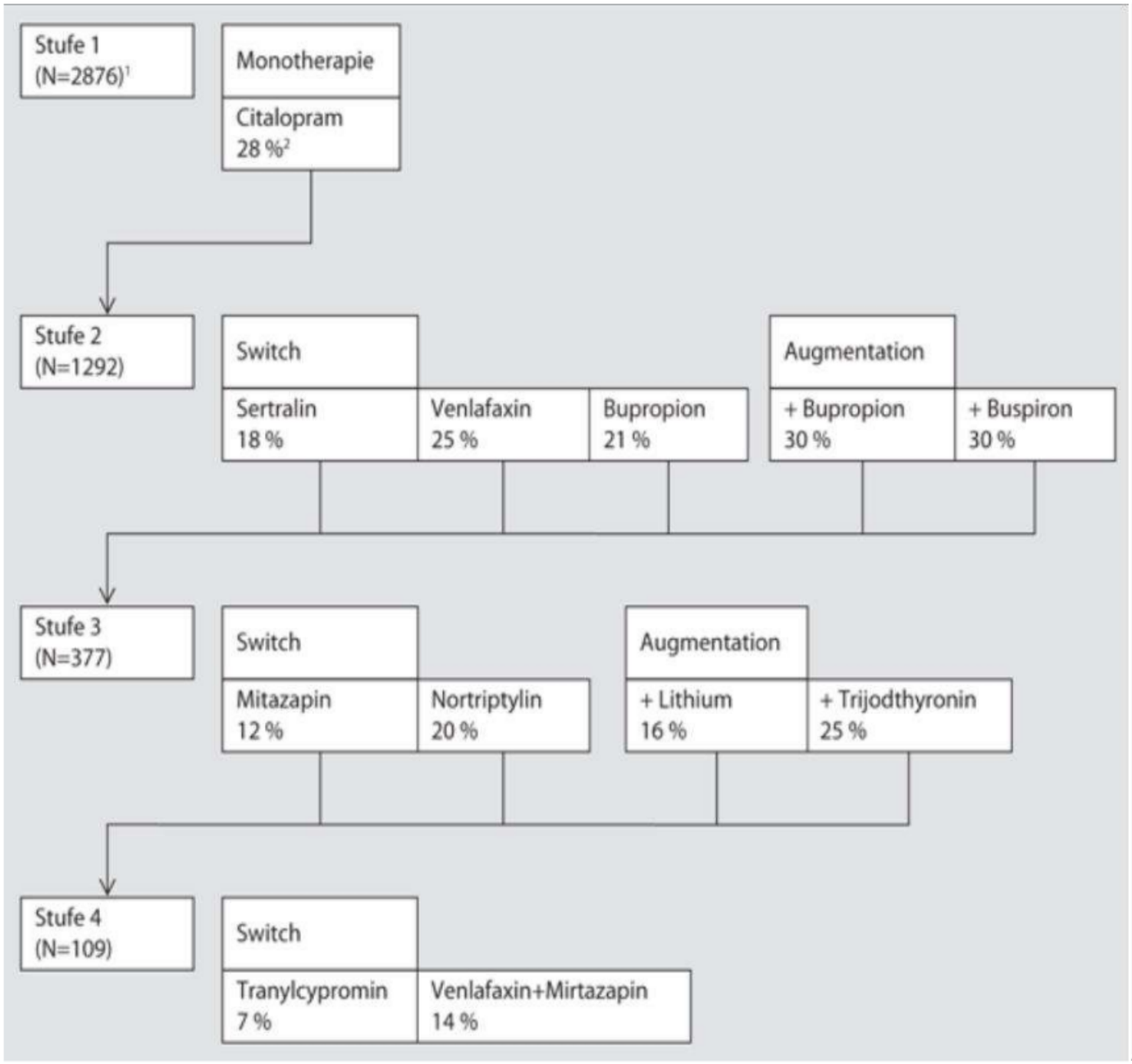
Table I. Lithium and triiodothyronine (T_3) augmentation in randomized, placebo-controlled trials (RCTs)

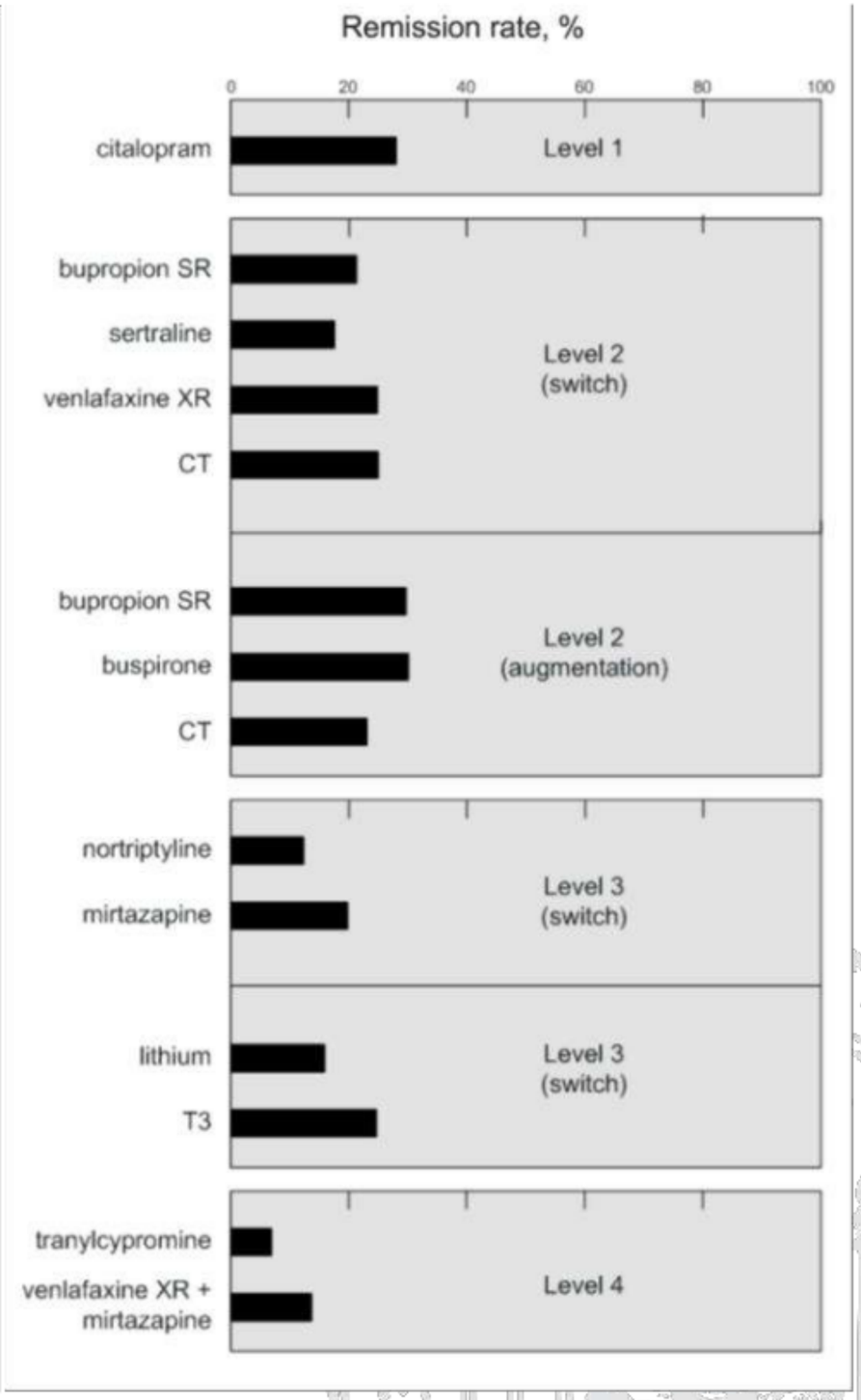
Agents	N in RCT	NNT
Lithium for TCA nonresponse[14]	269	4
Lithium for SSRI nonresponse[17]	24	2.2
T_3 for TCA nonresponse[22]	292	4.3
T_3 for SSRI nonresponse[23]	36	No advantage found

N = number of subjects; **NNT** = number needed to treat for one clinical response; **SSRI** = selective serotonin reuptake inhibitor; **TCA** = tricyclic antidepressant.

[14]: Crossley and Bauer, 2007; [17] Baumann et al., 1996; [22]: Aronson et al., 1996; [23]: Joffe et al., 2006

STAR-D („Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression“ Trial)





Augmentation mit Schilddrüsenhormon: T3

Augmentation mit T3 (Thybon):

-Dosierung 25-50 µg/die

-Augmentation zu TZA (bei STAR*D auch zu Venlafaxin, Citalopram, Bupropion)

-Auch bei euthyreoter Stoffwechsellage anwendbar

-In STAR*D-Studie kein signifikanter Unterschied zwischen Lithium- und T3-Augmentation (numerisch T3 besser), aber bessere Verträglichkeit von T3

-Metaanalyse Altshuler et al. 2001: 6 RCT zu primärer Kombination TZA mit T3, Beschleunigung des Wirkungseintritts, Effekt v.a. bei Frauen

-Metaanalyse Aronson et al. 1996: 8 RCT bei TRD, positiver Effekt

Augmentation mit Schilddrüsenhormon: T4 (Hochdosis)

Augmentation mit T4 in supraphysiologischen Dosierungen:

-Ausschluss schwerer internistischer Erkrankungen (z.B. KHK)

-Beginn mit 100 µg/die, Steigerung um 100 µg/die pro Woche, Zieldosierung 250-400 µg/die

-Vorher Langzeit-EKG, EKG-Kontrollen, Laborkontrollen

-Steady state nach 4 Wochen, Behandlungsdauer bei TRD mindestens 8 Wochen

-Bislang nur offene Studie (Bauer et al., 1999), keine RCT

-Theorie: „zentrale Hypothyreose“ (Mangel an Transthyretin, Fehlfunktion einer lokalen Typ-2-Dejodase

Augmentationsverfahren mit Pramipexol

Tab. 1 Präklinische und klinische Untersuchungen zur antidepressiven Wirkung von Pramipexol

Autor	Dopaminagonist	Design	Wirkungen
Willner et al. [46]	Pramipexol	Experimentell	Antianhedon
Maj et al. [27]	Pramipexol	Experimentell	Antidepressiv
Szegedi et al. [43]	Pramipexol	Offen, prospektiv, n=26	Antidepressiv bei depressiven Störungen
Corrigan et al. [8]	Pramipexol	Doppelblind, plazebokontrolliert, n=174	Antidepressiv, besser als Plazebo, vergleichbar mit Fluoxetin bei depressiven Störungen
Perugi et al. 2001	Pramipexol, Ropinirol	Offen, prospektiv, n=18	Antidepressiv bei Patienten mit therapierefraktärer Bipolar-II-Depression, Kombination
Ostow [31]	Pramipexol	Kasuistiken ,n=22	Antidepressiv, verschiedenen Formen der Depression
Rektorova et al. [42]	Pramipexol, Pergolid	Offen, randomisiert, kontrolliert, n=41	Antidepressiv bei Patienten mit Morbus Parkinson
Reichmann et al. [33]	Pramipexol	Offen, prospektiv, n=657	Verbesserung motorischer Symptome und Depression bei Patienten mit Morbus Parkinson
Lemke et al. [26]	Pramipexol	Offen, prospektiv, n=657	Antidepressiv, antianhedon bei Patienten mit Morbus Parkinson
Goldberg et al. [13]	Pramipexol	Doppelblind, randomisiert, plazebokontrolliert, n=22	Antidepressiv, Patienten mit therapieresistenter, bipolarer Depression, add-on zu Stimmungsstabilisatoren
Zarate et al. [47]	Pramipexol	Doppelblind, randomisiert, plazebokontrolliert,n=21	Antidepressiv, Patienten mit therapieresistenter, bipolarer Depression, add-on zu Stimmungsstabilisatoren

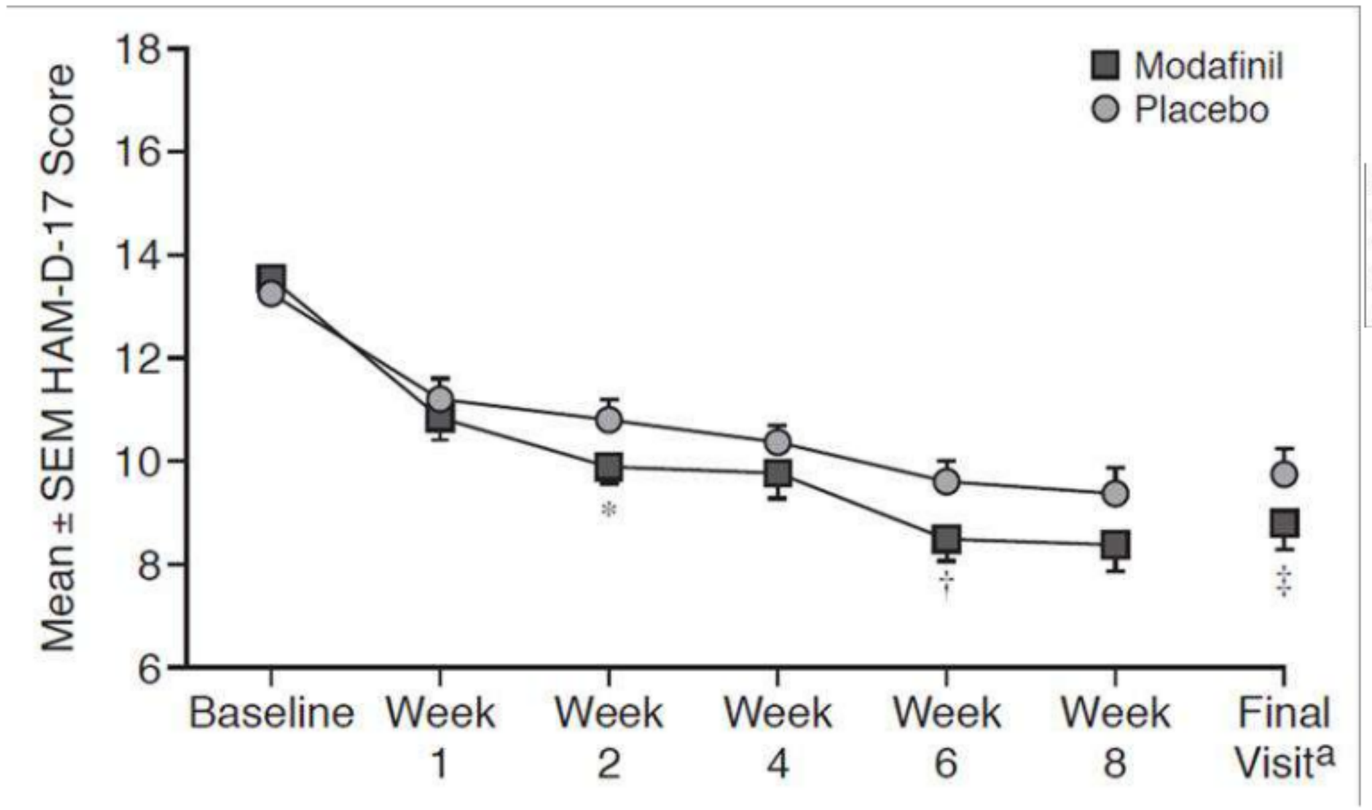
Augmentation mit Psychostimulantien: Modafinil

Table VI. Augmentation with stimulants or modafinil: randomized, placebo-controlled trials

Trial (year)	Duration (weeks)	Response/remission with modafinil augmentation [rate (%)]	Response/remission with placebo augmentation [rate (%)]	NNT	Notes
DeBattista et al.[61] (2003)	6	NR	NR	NS	Partial responders to SSRI with persistent fatigue and sleepiness
Fava et al.[60] (2005)	8	Response[a]: 64/156 (41) Remission: 68/156 (44)	Response[a]: 48/152 (32) Remission: 55/152 (36)	NS	Partial responders to SSRI with persistent fatigue and sleepiness
Fava et al.[62] (2007)	NA	Response[a]: 81/180 (45)	Response[a]: 57/168 (34)	9	Pooled analysis of prior two studies

a Response was defined as a Clinical Global Impressions Scale-Improvement score of 'much or very much improved'.

NA = not applicable; **NNT** = number needed to treat for one clinical response; **NR** = not reported; **NS** = no significant differences in response or remission rates found; **SSRI** = selective serotonin reuptake inhibitor.



Fava et al., J Clin Psychiatry 2005;66:85-93

[a]Modafinil, N = 151; placebo, N = 149 at endpoint.
*p = .07; mean difference in change = 1.1.
†p = .06; mean difference in change = 1.1.
‡p < .08; mean difference in change = 1.2.
Abbreviation: SEM = standard error of the mean.

Conolly and Thase, Drugs 2011; 71 (1): 43-64

Augmentation mit Antiepileptika bei der therapieresistenten unipolaren Depression

Valproinsäure:
-Keine relevante antidepressive Wirkung

Carbamazepin:
-Fraglich antidepressive Wirkung (Rybakowski et al. 1999, 41 UP, 18 BP, randomisierte Zuteilung auf Lithium und Carbamazepin, kein Unterschied)
-Nachteil: Enzyminduktor (Cytochrom-P450)
-Bei TRD allenfalls nachgeordnet zu empfehlen

Lamotrigin:
-Kein Nachweis einer antidepressiven Wirkung (Normann 2002: Parox + Lamotr = Parox + Plac; Barbosa 2003: Fluox + Lamotr = Fluox + Plac)

Augmentation mit Pindolol, Buspiron

Pindolol: β-Blocker, Blockade von präsynaptischen 5-HT_{1A}-Rezeptoren, Dosis 3 x 2,5 mg/die, 15 RCT (!)

-Beschleunigung der Wirkung des AD, jedoch keine Wirkungsverstärkung (Metaanalyse Ballesteros 2004)

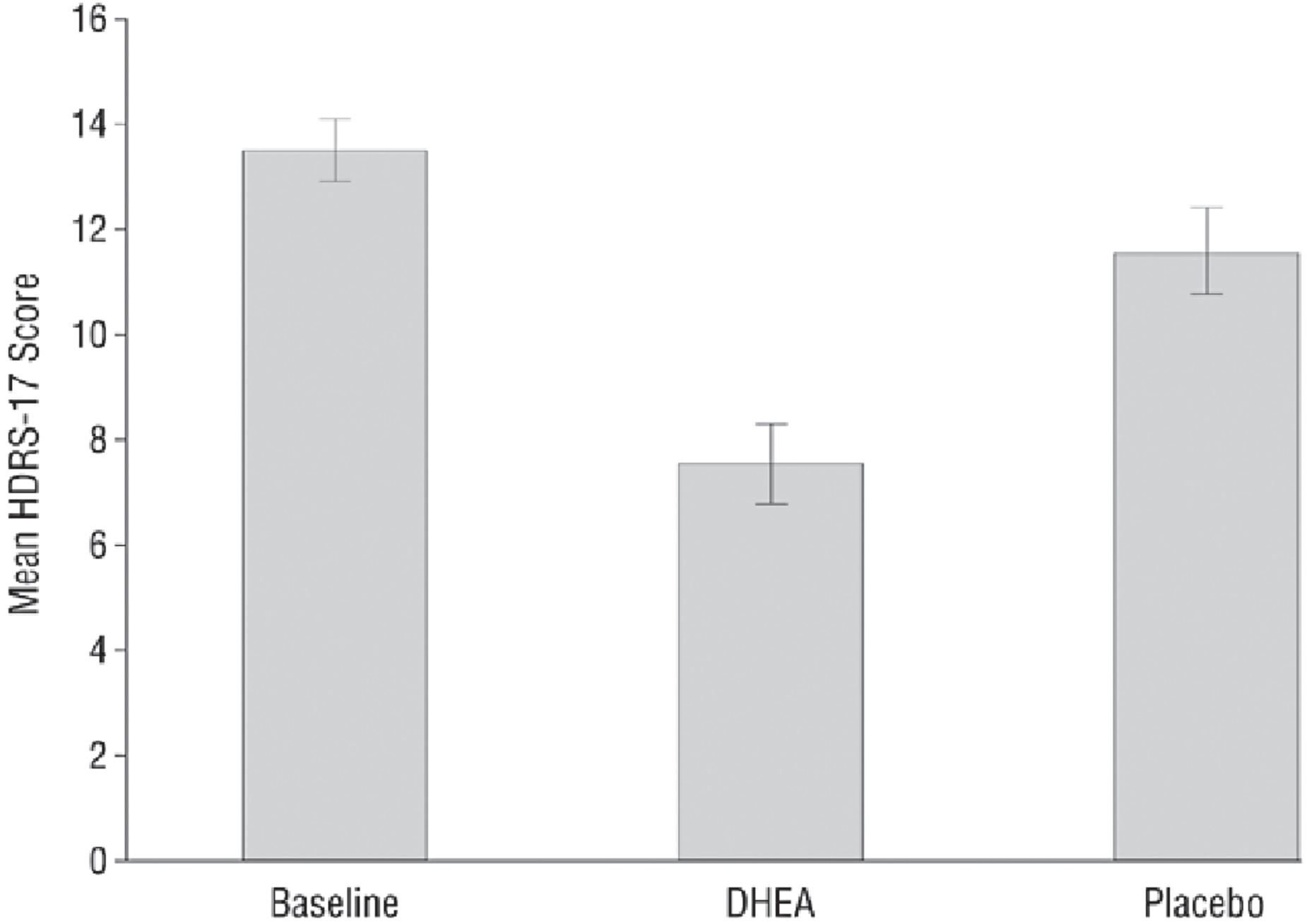
-Metaanalyse bei 30 000 Patienten mit Herz-Kreislauferkrankung: bei Pindolol signifikant seltener Depressionen als bei anderen β-Blockern (Räsanen 1999)

Buspiron: partieller Agonist an 5-HT_{1A}-Rezeptoren

-3 negative RCT

-Jedoch relativ hohe Remissionsrate in STAR*D

Augmentation mit Dehydroepiandrosterone (DHEA)



Schmidt, P. J. et al. Arch Gen Psychiatry 2005;62:154-162

Diskussionspunkt 4

1) Ist bei Nichtansprechen auf eine antidepressive Pharmakotherapie eine **Dosissteigerung des Antidepressivums** sinnvoll?

2) Ist bei Nichtansprechen auf eine antidepressive Pharmakotherapie ein **Wechsel des Antidepressivums** sinnvoll?

3) Wie ist die Datenlage zu Augmentationsstrategien mit T3/T4, Antiepileptika, Dopaminagonisten und Psychostimulanzien?

4) Hat bei Nichtansprechen auf eine antidepressive Pharmakotherapie das **zusätzliche Angebot einer Psychotherapie** einen höheren Evidenzgrad als eine Modifikation der Psychopharmakotherapie (eigentlich: einen höheren „Bewährungsgrad“)?

5) Soll die „Evidenz“ von antidepressiven Therapieverfahren anhand von **Metaanalysen** oder anhand von **randomisierten kontrollierten Studien** beurteilt werden?

Metaanalyse der Metaanalysen von Pharmakotherapie- und Psychotherapiestudien (Huhn et al., 2014)

61 Metaanalysen eingeschlossen, 21 verschiedene psychiatrische Diagnosen
852 Einzelstudien, 137126 Studienteilnehmer

33 Metaanalysen zu Pharmakotherapie

17 Metaanalysen zu Psychotherapie (meist CBT, wenige psychodynamische Verfahren)

7 Metanalysen zu direkten Vergleichen zwischen Psychotherapie und Pharmakotherapie

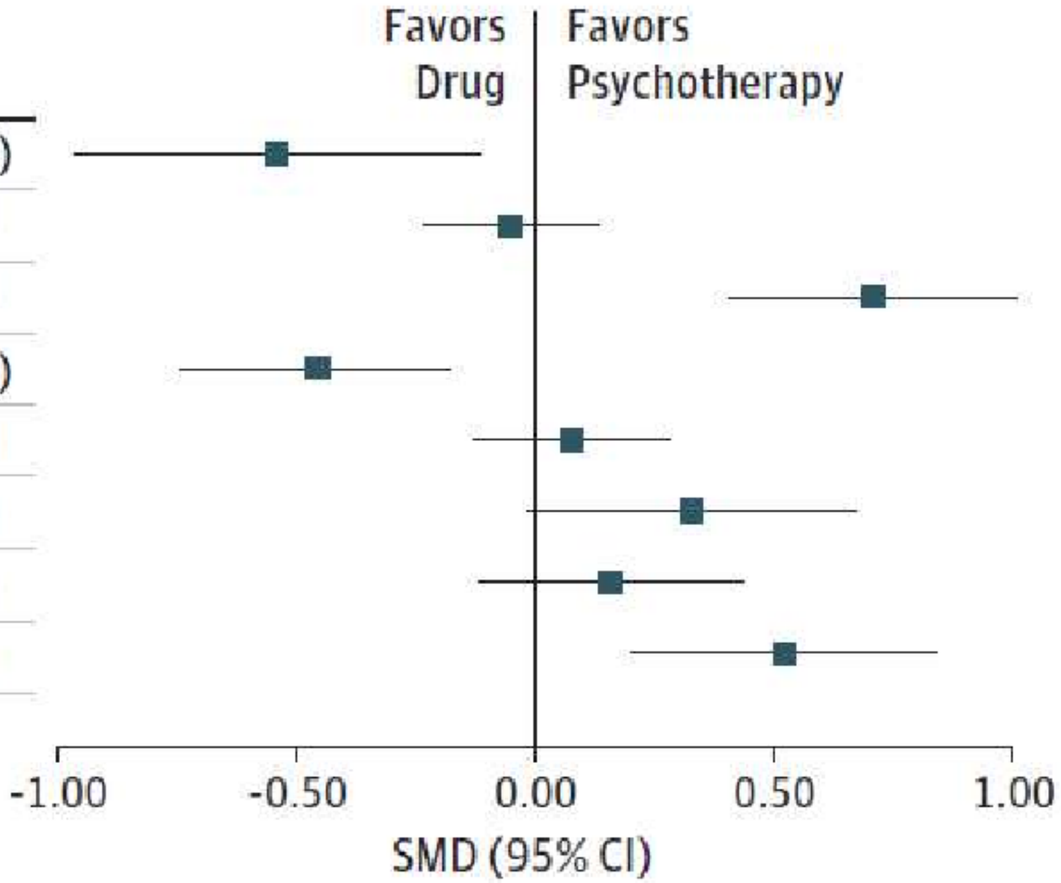
12 Metanalysen zu Kombinationsbehandlungen mit Psychotherapie und Pharmakotherapie

Huhn et al., JAMA Psychiatry. 2014 Jun;71(6):706-715

Vergleich der Effektstärken von Direktvergleichen zwischen Pharmakotherapie und Psychotherapie

Figure 2. Comparison of Effect Sizes in Meta-analyses of Direct Comparisons of Pharmacotherapy and Psychotherapy

Diagnosis	SMD (95% CI)
Schizophrenia (n = 92)[59,a]	-0.56 (-0.98 to -0.14)
Major depressive disorder, acute (n = 1662)[67]	-0.05 (-0.24 to 0.13)
Major depressive disorder, relapse (n = 231)[64]	*-0.71 (-0.40 to 1.01)*
Dysthymic disorder (n = 874)[49]	-0.47 (-0.75 to -0.18)
Panic disorder (n = 375)[68]	0.08 (-0.13 to 0.28)
Generalized anxiety disorder (NI)[66]	0.33 (-0.02 to 0.67)
Social phobia (n = 208)[68]	0.15 (-0.12 to 0.43)
Bulimia (n = 237)[65]	*0.52 (0.20 to 0.84)*



Subgruppenanalyse im Hinblick auf die methodische Qualität

- Psychotherapie: Effektstärke von Studien mit Wartegruppe (41% der Studien) doppelt so hoch wie Effektstärken von Studien mit zeitgleicher Kontrollgruppe („Placebo“, Standardbehandlung, unwirksame Therapie)

- Methodisch saubere Randomisierung führt zu geringeren Effektstärken

- Verblindung der Zuordnung zu den Therapiearmen führt zu geringeren Effektstärken

- Psychotherapiestudien: in 45% Rater blind; Pharmakotherapiestudien: in 98% Rater blind; Verblindung des Raters führt zu geringeren Effektstärken

- Intention-to-treat Analyse führt zu geringeren Effektstärken (Psychotherapiestudien: in mehr als Hälfte kein ITT; Pharmakotherapiestudien: in ca. einem Drittel der Fälle kein ITT)

- Bei 18% der Psychotherapiestudien und bei 38% der Pharmakotherapiestudien Hinweise für Publication Bias

Methodische Probleme von Psychotherapiestudien

- **Problem der Verblindung und „Allegiance“-Effekte**
- **Problem einer adäquaten Kontrollbedingung bzw. Noceboeffekte bei Verwendung von Wartegruppen**
- **Problem der empirischen Überprüfbarkeit von komplexen psychotherapeutischen Manualen („was wirkt wirklich“?)**

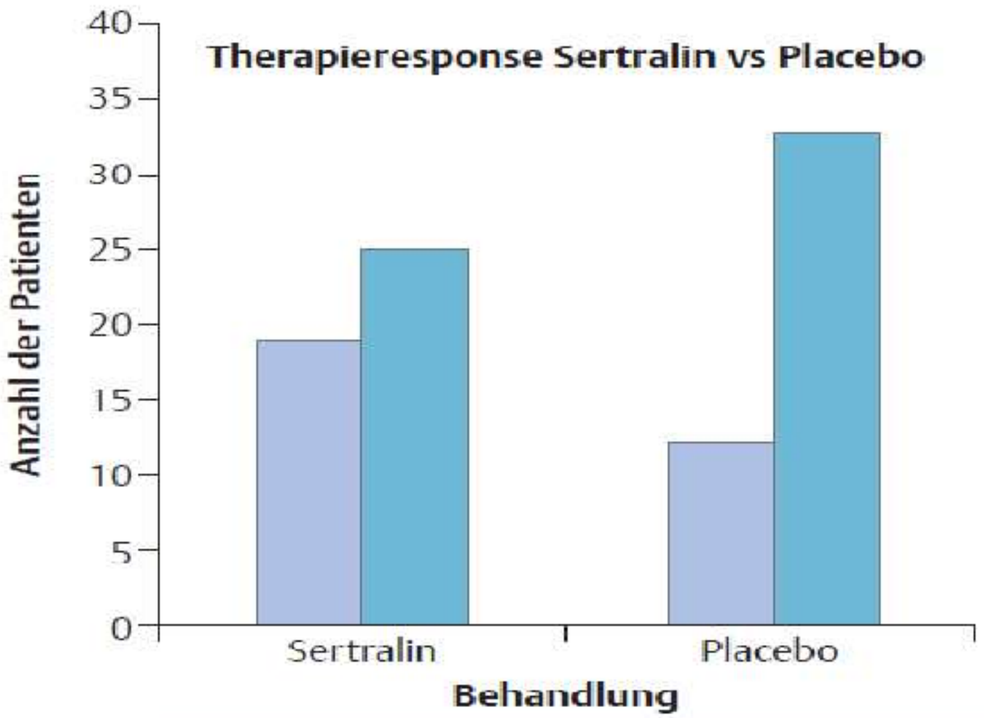
„In der Psychotherapieforschung lässt sich das Prinzip der Verblindung der Therapie nicht realisieren, allenfalls „Ratings“ durch Untersucher, die hinsichtlich der Therapiegruppenzuordnung ohne Information sind (sog. „blinded rater“). Auch eine Placebokontrollgruppe im strengen Sinn ist nicht möglich. Dies sollte beim Vergleich von Psychotherapieergebnissen mit Ergebnissen von Psychopharmakastudien berücksichtigt werden. Ein „blinded rater“ ist…im Verblindungseffekt nicht gleichzusetzen mit einer echten Verblindung der Therapiealternativen. Durch diese methodischen Einschränkungen unterliegen die Ergebnisse von Psychotherapiestudien einem nicht unerheblichen positiven Bias.“ (Hans-Jürgen Möller in: Möller/Laux/Kapfhammer. Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie. Springer, 5. Auflage 2017)

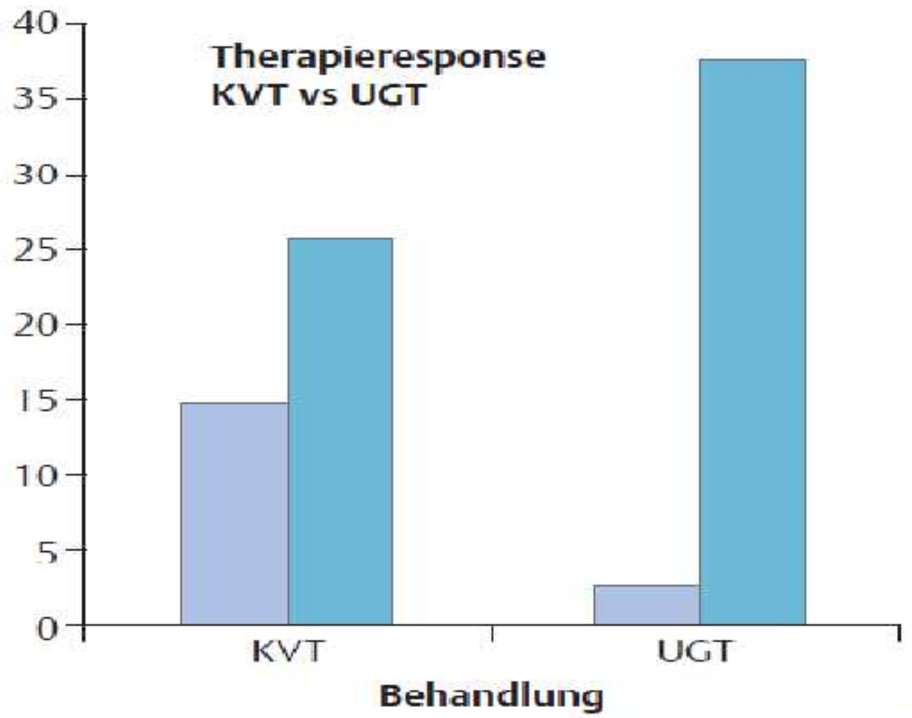
Problematik des Vergleichs der Effektstärken von Psychotherapie- und Antidepressiva-Studien am Beispiel der MinD-Studie

MinD-Studie: Responseraten (Intention to treat-Analyse)

Response	Sertralin	Placebo	KVT	UGT	X^2	p
Responder (N)	19	12	15	3	16,99	0,005
Nonresponder (N)	25	33	26	38	–	–
Responserate	43,2 %	26,7 %	36,6 %	7,3 %		

Responsekriterium: mindestens 50 %-ige Reduktion des HAMD17-Gesamtwertes





Responder Nonresponder

Hegerl et al., Int J Neuropsychopharmacol 2010; 13: 31–44

http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Klinik-und-Poliklinik-fuer-Psychiatrie-und-Psychotherapie/de/index.html

Richtlinienverfahren und ambulant nicht GKV-erstattungsfähige Verfahren

A Richtlinienverfahren

1) Verhaltenstherapie

- Klassische Verhaltenstherapie
- Kognitive Verhaltenstherapie
- Akzeptanz- und Commitment Therapie (ACT)
- Achtsamkeitsbasierte Kognitive Therapie (Mindfulness Based Cognitive Therapy, MBCT)
- Cognitive Behavioral Analysis System for Psychotherapy (CBASP)

Richtlinienverfahren (Fortsetzung)

2) Psychoanalytisch begründete Verfahren

- Klassische Psychoanalyse
- tiefenpsychologisch fundierten Psychotherapie

3) Systemische Therapie

B Ambulant nicht GKV-erstattungsfähige Verfahren und Methoden

- Interpersonelle Psychotherapie (IPT)
- Gesprächspsychotherapie nach Rogers

Evidenzbeurteilung der Psychotherapieverfahren in der NVL Unipolare Depression, Version 3.0

Effekt einer Psychotherapie zum großen Teil nicht auf für das jeweilige Verfahren **spezifische Faktoren** zurückzuführen, sondern auf **unspezifische, schulen- bzw. verfahrensübergreifende Wirk- und Einflussfaktoren**.

Evidenzbasis: Es wurde **nicht systematisch nach Evidenz gesucht**, da diese nur für einen Teil der Wirk- und Einflussfaktoren vorliegt. Die Empfehlung ist damit **konsensbasiert** und beruht auf dem Grundverständnis der Psychotherapie-Theorien.

Evidenzbeschreibung der Psychotherapieverfahren in der NVL Unipolare Depression, Version 3.0

allgemeinen Wirkfaktoren: Qualität der therapeutischen Beziehung wichtigster Wirk- und Einflussfaktor eines gelingenden psychotherapeutischen Prozesses (in Abgrenzung zu den spezifischen Wirkmechanismen der einzelnen Verfahren).

Außerdem Bedeutsamkeit von:

- emotionsbezogenen Interventionen
- Affektfokussierung (besonders auch abgewehrte-negative Affekte)
- Einsicht in ungünstige Beziehungsmuster
- Utilisierung von selbstorganisierten Lösungs- und Veränderungsimpulsen.
- Bedeutung der Kommunikation über die therapeutischen Ziele und Aufgaben aller Beteiligten

Persönlichkeit der Psychotherapeut*innen, positiv wirksame Merkmale:

- Empathiefähigkeit
- Akzeptanz und unterstützende Haltung
- Flexibilität und gute Selbstregulation/-reflektion)

Wirk- und Einflussfaktoren psychotherapeutischer Interventionen

Empfehlung	Empfehlungs-grad
4-24 | neu 2022 Im Rahmen psychotherapeutischer und niedrigschwelliger gesprächsbasierter Interventionen, die psychotherapeutische Ansätze nutzen, sollen die in Tabelle 33 und Tabelle 34 aufgeführten Wirk- und Einflussfaktoren berücksichtigt werden.	⇑⇑

Tabelle 33: Verfahrensübergreifende Wirkfaktoren bei depressiven Störungen

- Etablierung eines tragfähigen therapeutischen „Arbeitsbündnisses"
- Klärung von Motivation, Zielen, Methoden und Setting der Behandlung
- Festlegung des individuellen Behandlungsrahmens (Umsetzungsvereinbarungen, Verbindlichkeit von Behandelnden, Dauer, Frequenz und Finanzierung) unter Beachtung der teilweisen Unabhängigkeit dieses Rahmens von ICD-Diagnosen
- Anerkennung von Leidensdruck als Voraussetzung von Veränderung
- Erleben ungünstiger Verhaltensmuster innerhalb der therapeutischen Beziehung und Ermöglichung korrigierender Lernerfahrungen
- Ermöglichung von vertieftem emotionalem Erleben
- Förderung von Selbstregulation und Einsicht in Beziehungsmechanismen und innere Konflikt- und Bewältigungsstrukturen (besonders Handlungs- und Gefühlsvermeidung)
- Verdeutlichung der teilweisen Funktionalität der Symptomatik
- Anerkennung bzw. Aktivierung persönlicher und sozialer Ressourcen (z. B. mögliche hilfreiche Akteure der Lebenswelten der Patient*innen)
- Initiierung von Problembewältigung und Kompetenzerleben zur Förderung von Selbstwert, Selbstkongruenz und Selbstwirksamkeit, Integration des „Verstandenen" und „Erlernten" in den Alltag

Diese Wirkfaktoren gelten sowohl für gesprächsbasierte Interventionen im Allgemeinen (Gesprächsleistungen außerhalb der Richtlinienpsychotherapie) als auch im Besonderen für durch approbierte Psychotherapeut*innen durchgeführte Psychotherapien.

Tabelle 34: Verfahrensübergreifende Einflussfaktoren bei depressiven Störungen

- religiöse und kulturgeprägte Kontexte
- Krankheitsverständnis der Patient*innen
- Präferenz, Vorstellungen und Erwartungen der Patient*innen bezüglich Verfahren, Methoden und Person der Behandelnden (z. B. Geschlecht, Funktion)
- biografische und aktuelle Belastungen und Resilienzen
- pathogene Wirkung traumatischer Erfahrungen in allen Lebensphasen

Diese Einflussfaktoren gelten sowohl für gesprächsbasierte Interventionen im Allgemeinen (Gesprächsleistungen außerhalb der Richtlinienpsychotherapie) als auch im Besonderen für durch approbierte Psychotherapeut*innen durchgeführte Psychotherapien.

Psychotherapy with usual care versus usual care alone (6 months, BDI & PHQ-9)

Analysis 1.3. Comparison 1 Psychotherapy with usual care versus usual care alone, Outcome 3 Self-reported depressive symptoms short term (up to 6 months) - SMD (BDI & PHQ-9).

Study or subgroup	Psychotherapy N	Psychotherapy Mean(SD)	Usual care N	Usual care Mean(SD)	Std. Mean Difference Random, 95% CI	Weight	Std. Mean Difference Random, 95% CI
1.3.1 CBT with usual care vs usual care alone							
Nakagawa 2017	40	12.5 (12.4)	40	13.3 (12.3)		20.3%	-0.06[-0.5,0.37]
Wiles 2007	14	13.1 (11.9)	9	19.3 (5.3)		7.66%	-0.6[-1.46,0.26]
Wiles 2016	206	18.9 (14.2)	213	24.5 (13.1)		38.16%	-0.41[-0.6,-0.22]
Subtotal ***	**260**		**262**			**66.12%**	**-0.35[-0.56,-0.13]**
Heterogeneity: Tau^2=0.01; Chi^2=2.31, df=2(P=0.32); I^2=13.25%							
Test for overall effect: Z=3.13(P=0)							
1.3.2 DBT with usual care vs usual care alone							
Harley 2008	10	15.1 (12.1)	9	25.9 (16.3)		6.6%	-0.72[-1.66,0.21]
Subtotal ***	**10**		**9**			**6.6%**	**-0.72[-1.66,0.21]**
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z=1.51(P=0.13)							
1.3.3 IPT with usual care vs usual care alone							
Souza 2016	16	23.4 (11.6)	18	22.6 (10.6)		11.33%	0.07[-0.6,0.74]
Subtotal ***	**16**		**18**			**11.33%**	**0.07[-0.6,0.74]**
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z=0.21(P=0.84)							
1.3.4 ISTDP with usual care vs usual care alone							
Town 2017	30	9.8 (8.5)	30	17.1 (7.8)		15.94%	-0.88[-1.41,-0.35]
Subtotal ***	**30**		**30**			**15.94%**	**-0.88[-1.41,-0.35]**
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z=3.24(P=0)							
Total ***	**316**		**319**			**100%**	**-0.4[-0.65,-0.14]**
Heterogeneity: Tau^2=0.04; Chi^2=7.93, df=5(P=0.16); I^2=36.97%							
Test for overall effect: Z=2.99(P=0)							
Test for subgroup differences: Chi^2=5.68, df=1 (P=0.13), I^2=47.23%							

Favours psychotherapy -5 -2.5 0 2.5 5 Favours usual care

Ijaz et al., Cochrane Database Syst Rev 2018;5(5):CD010558

Diskussionspunkt 5

1) Ist bei Nichtansprechen auf eine antidepressive Pharmakotherapie eine **Dosissteigerung des Antidepressivums** sinnvoll?

2) Ist bei Nichtansprechen auf eine antidepressive Pharmakotherapie ein **Wechsel des Antidepressivums** sinnvoll?

3) Hat bei Nichtansprechen auf eine antidepressive Pharmakotherapie das **zusätzliche Angebot einer Psychotherapie** den höchsten Evidenzgrad (eigentlich: den höchsten „Bewährungsgrad“)?

4) Wie ist die Datenlage zu **Augmentationsstrategien mit T3/T4, Antiepileptika, Dopaminagonisten und Psychostimulanzien**?

5) Soll die „Evidenz“ von antidepressiven Therapieverfahren anhand von **Metaanalysen** oder anhand von **randomisierten kontrollierten Studien** beurteilt werden?

Beispiel: Empfehlungen zu Antidepressiva zum Einsatz bei dementen Patienten mit einer Depression
(S3-Leitlinie Demenz)

Pharmakologische Behandlung von Depressionssymptomen bei Demenzen: Netzwerkanalyse von He et al., 2021 (I)

79	Empfehlung	NeuStand 2023
Empfehlungsgrad: ⇑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, Mirtazapin oder Sertralin zur Behandlung von Depression bei der Alzheimer-Demenz einzusetzen.	
Evidenz für: Depression: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: (1) PMID: 34238048 Weitere Hintergrundliteratur: NVL Depression (294) (295) PMID: 28781611	
	95 % Konsens	

Systematischen Review mit Netzwerk-Metaanalyse: insgesamt 25 Studien, 14 verschiedene Antidepressiva bezüglich ihrer Wirksamkeit bei Demenz evaluiert **(He et al., J of Psychopharmacol 2021; 35(8): 901–909)**.

Endpunkte:

a) **Effektivität**, gemessen auf Depressionsskalen (mittlere Veränderung im Depressionswert von Baseline zu Endpunkt der Studie)

b) **Sicherheit** (Anzahl der Adverse Events)

c) **Einfluss auf die Kognition**, gemessen anhand des MMST.

Die Fläche unter der kumulativen Rangkurve („SUCRA“) wurde zur Schätzung der Rangwahrscheinlichkeit für die unterschiedlichen Medikamente verwendet.

Pharmakologische Behandlung von Depressionssymptomen bei Demenzen: Netzwerkanalyse von He et al., 2021 (II)

- Im Vergleich zu Placebo zeigten nur **Mirtazapin** (SMD: –1,94; 95 KI –3,53 bis –0,36; p < 0,05) und **Sertralin** (SMD, –1,16; 95 % KI, –2,17 bis –0,15; p < 0,05) eine signifikant überlegene Wirkung gegenüber Placebo.

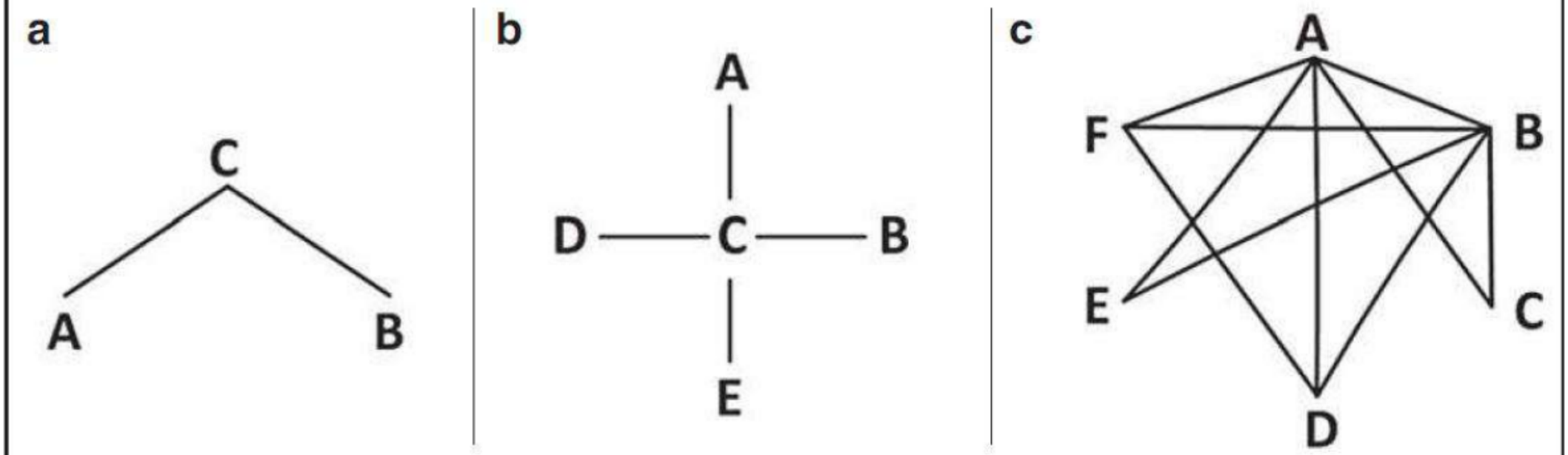
- In Bezug auf die **Beeinflussung der kognitiven Funktion** gab es **keinen signifikanten Unterschied** zwischen den untersuchten Antidepressiva und Placebo.

- **Clomipramin** erhöhte das Risiko für unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu Placebo (Odds Ratio: 3,01; 95 % KI, 1,45 bis 4,57; p < 0.05). **Trizyklische Antidepressiva** (TCA) im Allgemeinen, **Venlafaxin und Paroxetin** zeigen die ungünstigsten Sicherheitsprofile (1).

- **Die meisten Studien hatten geringe Fallzahlen**. Allgemein ist die Studienlage zur Wirksamkeit einer medikamentösen antidepressiven Behandlung bei Menschen mit einer Demenz und einer gleichzeitig bestehenden Depression limitiert. Es besteht **Forschungsbedarf.**

Indirekte Vergleiche und Netzwerk-Metaanalysenen

GRAFIK



Beispiele für Netzwerk-Grafiken
a) Einfacher indirekter Vergleich
b) Sternförmiges Netzwerk
c) Komplexeres Netzwerk mit 6 Interventionen

- **Indirekte Vergleiche und Netzwerk-Metaanalysen** ermöglichen im Rahmen systematischer Übersichten die Schätzung von Effekten, **wenn es keine direkten Vergleichsstudien** gibt oder mehrere Interventionen gleichzeitig miteinander verglichen werden sollen.
- Die zentralen Annahmen der Methoden für indirekte Vergleiche und Netzwerk-Metaanalysen sind **ausreichende Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz**.
- **Nichtadjustierte indirekte Vergleiche**, das heißt naive Vergleiche einzelner Studienarme verschiedener Studien, stellen **keine adäquate Analysemethode** dar.
- Eine **transparente und ausführliche Dokumentation** ist notwendig, um publizierte Ergebnisse von indirekten Vergleichen und Netzwerk-Metaanalysen adäquat beurteilen zu können.
- Zur Beurteilung der statistischen Methoden für indirekte Vergleiche und Netzwerk-Metaanalysen ist ein **erfahrener Biometriker** erforderlich.

Kiefer et al., Dtsch Arztebl Int 2015; 112: 803–808

Efficacy of antidepressant drugs in the treatment of depression in Alzheimer disease: Characteristics of included studies (I)

Study ID	Country	Design	Total randomized	Follow-up week	Female %	Mean age, years	Drug	Concomitant medications	Depression score
An et al. (2017)	South Korea	RCT	84	12	80	75.2 (7.1)	Escitalopram (SSRI) Placebo	Yes	CSDD
Banerjee et al. (2011)	England	RCT	326	13	68	79.3 (8.5)	Sertraline (SSRI) Mirtazapine (NASSA) Placebo	NR	CSDD
Chen (2014)	China	RCT	42	8	54.8	76.0 (7.3)	Sertraline (SSRI) Placebo	Yes	HDRS
de Vasconcelos et al. (2007)	Brazil	RCT	31	6	74.2	77.6 (6.4)	Venlafaxine (SNRI) Placebo	NR	MADRS
Fei et al. (2010)	China	RCT	60	6	41.7	68.0 (6.1)	Escitalopram (SSRI) Sertraline (SSRI)	NR	MADRS
Fuchs et al. (1993)	Austria	RCT	127	8	56.7	80[a]	Maprotiline (TCA) Placebo	Yes	GDS
Katona et al. (1998)	Australia Germany Australia France Italy Switzerland	RCT	198	8	77.8	76.6[a]	Paroxetine (SSRI) Imipramine (TCA)	Yes	CSDD
Lyketsos et al. (2003)	United States	RCT	44	12	68	77.5 (8.1)	Sertraline (SSRI) Placebo	Yes	CSDD
Liu et al. (2011)	China	RCT	80	8	47.5	70.5 (5.0)	Fluoxetine (SSRI) Citalopram (SSRI)	NR	HDRS
Magai et al. (2000)	United States	RCT	31	8	100	89.2 (6.3)	Sertraline (SSRI) Placebo	NR	CSDD
Mokhber et al. (2014)	Iran	RCT	59	12	42	67.6 (3.8)	Sertraline (SSRI) Venlafaxine (SNRI) Desipramine (TCA)	Yes	HDRS
Nyth and Gottfries (1990)	Sweden Norway Finland	RCT	65	4	56	77.2[a]	Citalopram (SSRI) Placebo	Yes	MADRS
Passeri et al. (1985)	Italy	RCT	63	12	NR	NR	Minaprine (MAOI) Placebo	Yes	HDRS

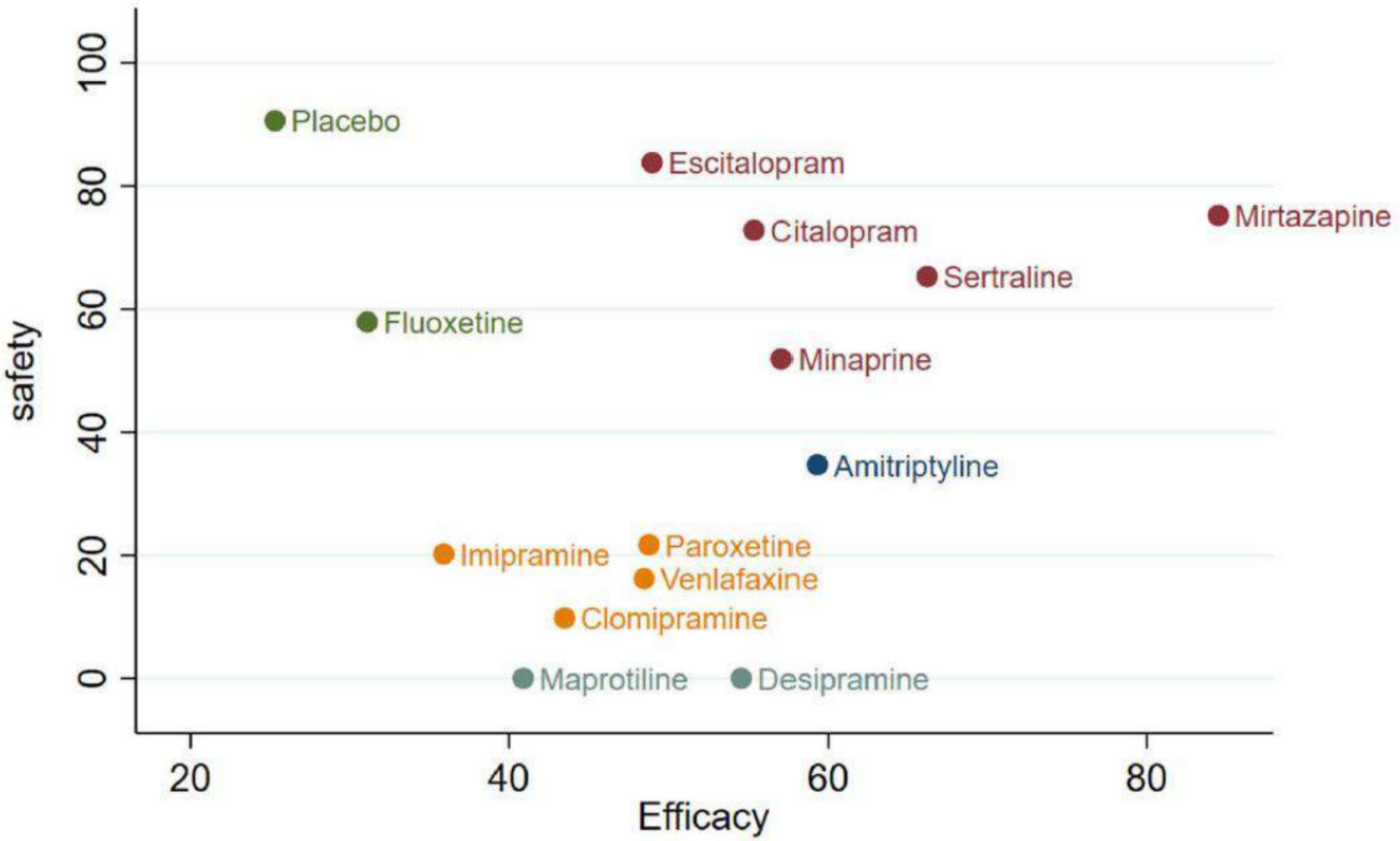
He et al., J of Psychopharmacol 2021; 35(8): 901–909

Efficacy of antidepressant drugs in the treatment of depression in Alzheimer disease: Characteristics of included studies (II)

Study ID	Country	Design	Total randomized	Follow-up week	Female %	Mean age, years	Drug	Concomitant medications	Depression score
Petracca et al. (1996)	Argentina	RCT	21	6	90	71.9 (7.1)	Clomipramine (TCA) Placebo	NR	HDRS
Petracca et al. (2001)	Argentina	RCT	41	6	61	70.8 (6.6)	Fluoxetine (SSRI) Placebo	NR	HDRS
Ren et al. (2004)	China	RCT	95	8	46.3	64.5 (7.5)	Paroxetine (SSRI) Clomipramine (TCA)	NR	HDRS
Rosenberg et al. (2010)	United States	RCT	131	12	54	77.3 (8.0)	Sertraline (SSRI) Placebo	Yes	CSDD
Su et al. (2007)	China	RCT	60	6	40.0	66.9 (6.1)	Sertraline (SSRI) Amitriptyline (TCA)	NR	HDRS
Taragano et al. (1997)	United States	RCT	37	6	78	72.1 (4.9)	Amitriptyline (TCA) Fluoxetine (SSRI)	NR	HDRS
Teri et al. (1991)	United States	RCT	28	8	68	73.3 (8.4)	Imipramine (TCA) Placebo	Yes	HDRS
Wang et al. (2005)	China	RCT	80	8	46.3	64.5 (7.0)	Citalopram (SSRI) Amitriptyline (TCA)	NR	HDRS
Wu and Zhang (2007)	China	RCT	63	8	55.6	66.0 (7.9)	Citalopram (SSRI) Amitriptyline (TCA)	Yes	HDRS
Zhao et al. (2015)	China	RCT	267	8	46.4	68.3 (6.5)	Sertraline (SSRI) Mirtazapine (NASSA) Placebo	NR	HDRS
Zhou and Chi (2012)	China	RCT	44	8	45.5	64.5 (7.4)	Escitalopram (SSRI) Clomipramine (TCA)	NR	HDRS
Zhu et al. (2006)	China	RCT	60	8	35.0	64.7 (7.3)	Mirtazapine (NASSA) Amitriptyline (TCA)	Yes	HDRS

He et al., J of Psychopharmacol 2021; 35(8): 901–909

Efficacy of antidepressant drugs in the treatment of depression in Alzheimer disease: A systematic review and network meta-analysis

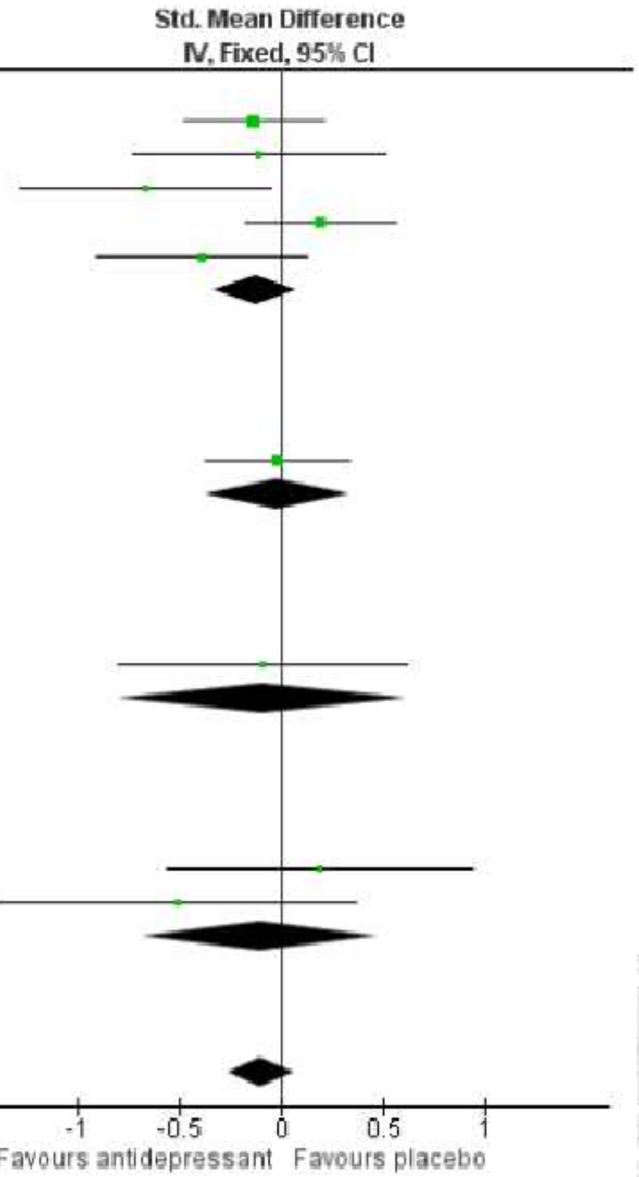


Clustered ranking plot based on cluster analysis of **surface under the cumulative ranking curves (SUCRA)** values of the efficacy and safety. Each color represents a group of treatments that belong to the same cluster. Treatments lying in the upper right corner are more effective and less adverse events than the other treatments.

He et al., J of Psychopharmacol 2021; 35(8): 901–909

Antidepressants for treating depression in dementia (Cochrane Review): Depression endpoint: mean scores at 6-13 weeks

Study or Subgroup	Antidepressant Mean	SD	Total	Placebo Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
1.1.1 SSRIs								
Rosenberg 2010 (1)	6.03	7.21	67	7.06	7.94	64	22.2%	-0.14 [-0.48, 0.21]
Petracca 2001 (2)	9.4	5.7	17	10	5.1	24	6.8%	-0.11 [-0.73, 0.51]
Lyketsos 2003 (3)	10.3	7.7	24	14.9	5.5	20	7.0%	-0.66 [-1.28, -0.05]
Banerjee 2011 (4)	8.6	4.9	78	7.7	4.1	46	19.6%	0.19 [-0.17, 0.56]
An 2017	4.07	4.48	27	5.88	4.77	33	9.9%	-0.38 [-0.90, 0.13]
Subtotal (95% CI)			**213**			**187**	**65.5%**	**-0.13 [-0.33, 0.07]**
Heterogeneity: Chi² = 6.91, df = 4 (P = 0.14); I² = 42%								
Test for overall effect: Z = 1.26 (P = 0.21)								
1.1.2 Mirtazapine								
Banerjee 2011 (5)	7.6	5	85	7.7	4.1	49	21.1%	-0.02 [-0.37, 0.33]
Subtotal (95% CI)			**85**			**49**	**21.1%**	**-0.02 [-0.37, 0.33]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.12 (P = 0.91)								
1.1.3 Venlafaxine								
de Vasconcelos 2007	11.4	8.2	14	12.2	8.7	17	5.2%	-0.09 [-0.80, 0.62]
Subtotal (95% CI)			**14**			**17**	**5.2%**	**-0.09 [-0.80, 0.62]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.25 (P = 0.80)								
1.1.4 TCA								
Reifler 1989	11.5	3.7	13	10.8	3.5	15	4.7%	0.19 [-0.56, 0.93]
Petracca 1996 (6)	6.6	6.6	11	9.8	5.4	10	3.4%	-0.51 [-1.38, 0.37]
Subtotal (95% CI)			**24**			**25**	**8.1%**	**-0.10 [-0.67, 0.46]**
Heterogeneity: Chi² = 1.41, df = 1 (P = 0.23); I² = 29%								
Test for overall effect: Z = 0.36 (P = 0.72)								
Total (95% CI)			**336**			**278**	**100.0%**	**-0.10 [-0.26, 0.06]**
Heterogeneity: Chi² = 8.60, df = 8 (P = 0.38); I² = 7%								
Test for overall effect: Z = 1.24 (P = 0.22)								
Test for subgroup differences: Chi² = 0.27, df = 3 (P = 0.97), I² = 0%								



Footnotes

(1) Endpoint median values and interquartile ranges were calculated from Figure 2 of the original publication.
(2) ITT-LOCF data
(3) CSDD endpoint mean scores
(4) sertraline group
(5) mirtazapine group
(6) Endpoint mean values from Figure 1 of the original publication, assuming that the SDs remained the same.

Dudas et al., Cochrane Database Syst Rev 2018;8(8):CD003944

Antidepressants for treating depression in dementia (Cochrane Review):

Authors' conclusions

- The available evidence is of variable quality and **does not provide strong support for the efficacy of antidepressants for treating depression in dementia, especially beyond 12 weeks**.

- On the only measure of efficacy for which we had high-quality evidence (**depression rating scale scores**), antidepressants showed **little or no effect**.

- The evidence on **remission rates favoured antidepressants** but was of moderate quality, so future research may find a different result.

- There was **insufficient evidence to draw conclusions about individual antidepressant drugs** or about subtypes of dementia or depression.

- There is some evidence that **antidepressant treatment may cause adverse events**.

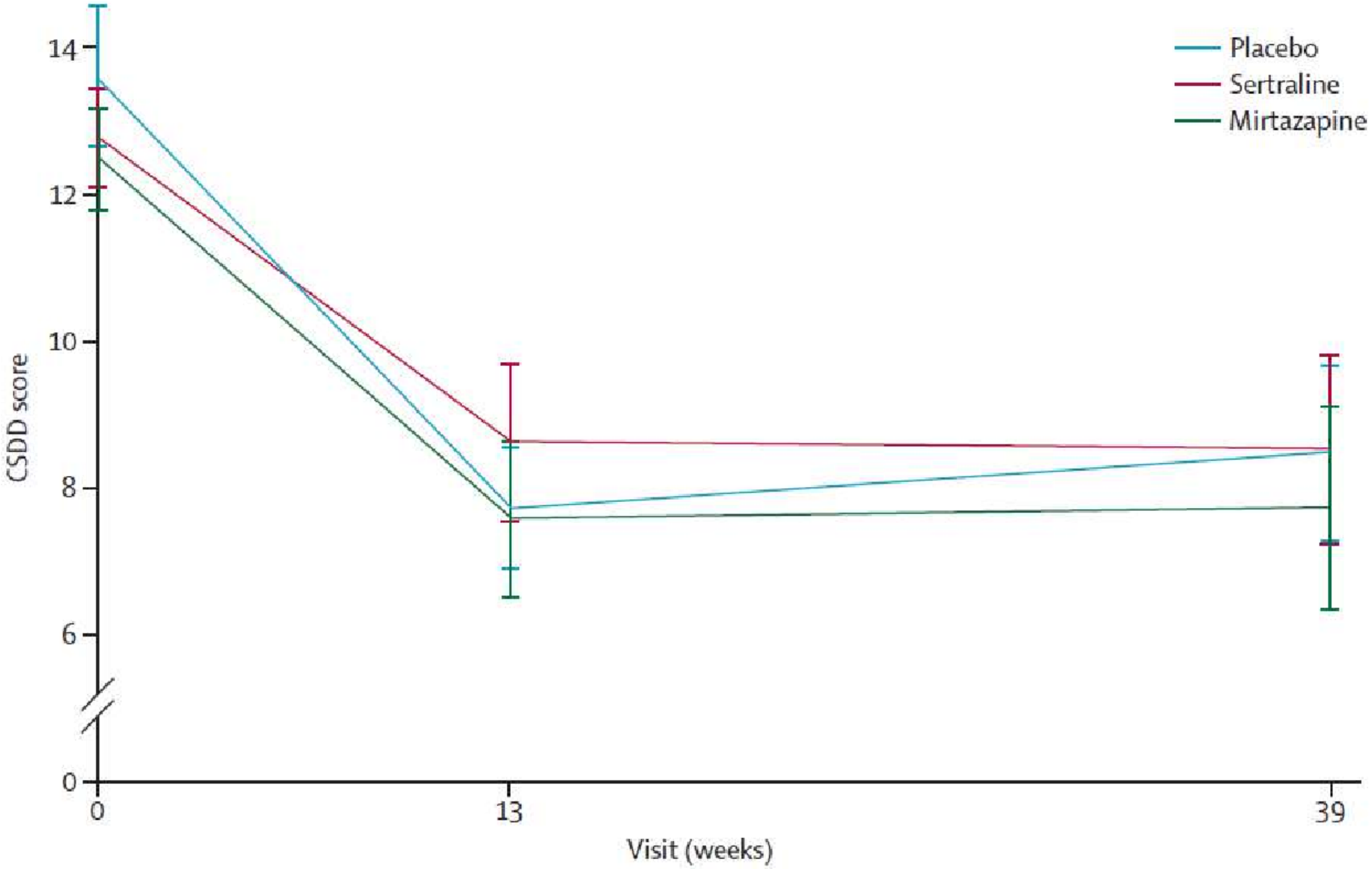
Dudas et al., Cochrane Database Syst Rev 2018;8(8):CD003944

Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial

- **multicentre, parallel-group, doubleblind, placebo-controlled, randomised trial** of participants from old-age psychiatry services in nine UK National Health Service clinical centres in England with 13-week and 39-week follow-up
- All eligible participants met NINCDS–ADRDA criteria for probable or possible **Alzheimer's disease** (ascertained by referring psychiatrist) and **co-existing depression (≥4 weeks' duration)** that was assessed as potentially needing antidepressants
- **CSDD ≥8**
- All research workers were **trained in the assessments**, including the CSDD
- King's College London, UK, independently allocated participants in a **1:1:1 ratio to receive placebo, sertraline, or mirtazapine**, together with treatment as usual (stratified by centre).
- **drugs and placebo identical in appearance** for every antidepressant
- The **target doses** were 150 mg per day for sertraline and 45 mg per day for mirtazapine

Banerjee et al., Lancet 2011; 378: 403–411

Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial



Banerjee et al., Lancet 2011; 378: 403–411

Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial

	Week 13			Week 39		
	Sertraline vs placebo	Mirtazapine vs placebo	Sertraline vs mirtazapine	Sertraline vs placebo	Mirtazapine vs placebo	Sertraline vs mirtazapine
Participants						
Cognition (MMSE)	−0·22 (0·65, −1·50 to 1·05; 0·73)	−0·27 (0·61, −1·48 to 0·94; 0·66)	0·05 (0·64, −1·21 to 1·31; 0·94)	−0·55 (0·68, −1·89 to 0·79; 0·42)	−1·71 (0·67, −2·48 to 0·14; 0·08)	0·62 (0·69, −0·73 to 1·97; 0·37)
Activity limitation (BADL)	1·40 (1·26, −1·07 to 3·88; 0·27)	−0·04 (1·23, −2·44 to 2·36; 0·97)	1·44 (1·30, −1·10 to 3·99; 0·27)	1·63 (1·35, −1·01 to 4·27; 0·26)	1·19 (1·30, −1·37 to 3·75; 0·36)	0·44 (1·38, −2·26 to 3·14; 0·75)
Behaviour problems (NPI)	2·72 (2·41, −2·01 to 7·45; 0·26)	−3·56 (2·30, −8·07 to 0·96; 0·12)	6·28 (2·42, 1·53 to 11·03; 0·010)	2·02 (2·53, −2·94 to 6·97; 0·43)	−1·51 (2·42, −6·25 to 3·24; 0·53)	3·53 (2·53, −1·44 to 8·49; 0·164)
Depression severity						
Low CSDD score (8–11)	1·12 (1·01, −0·85 to 3·10; 0·26)	−0·30 (0·98, −2·21 to 1·61; 0·76)	1·43 (0·99, −0·51 to 3·36; 0·15)	0·33 (1·04, −1·72 to 2·37; 0·76)	−0·99 (1·02, −2·98 to 1·00; 0·33)	1·31 (1·04, −0·72 to 3·34; 0·20)
High CSDD score (≥12)	1·18 (0·91, −0·60 to 2·96; 0·34)	0·27 (0·89, −1·47 to 2·01; 0·76)	0·91 (0·91, −0·95 to 2·77; 0·34)	0·38 (0·94, −1·47 to 2·23; 0·69)	−0·41 (0·91, −2·20 to 1·37; 0·65)	0·80 (0·97, −1·10 to 2·69; 0·41)
Life quality (DEMQOL)	0·30 (1·89, −3·40 to 4·01; 0·87)	−0·06 (1·76, −3·52 to 3·39; 0·97)	0·37 (1·89, −3·52 to 3·39; 0·85)	−1·76 (2·04, −5·75 to 2·23; 0·39)	−0·03 (1·92, −3·80 to 3·75; 0·99)	−1·74 (2·07, −5·79 to 2·32; 0·40)
Life quality (DEMQOL-proxy)	−1·98 (2·14, −6·16 to 2·21; 0·36)	3·13 (2·15, −1·09 to 7·35; 0·15)	−5·11 (2·22, −9·45 to −0·76; 0·021)	2·69 (2·28, −1·77 to 7·15; 0·24)	3·69 (2·28, −0·77 to 8·16; 0·11)	−1·00 (2·35, −5·61 to 3·60; 0·67)
Life quality (self-rated EQ5D)	−3·44 (3·78, −10·86 to 3·98; 0·36)	2·00 (3·67, −5·18 to 9·19; 0·59)	−5·44 (3·72, −5·18 to 9·19; 0·14)	−4·34 (4·19, −12·56 to 3·88; 0·30)	−1·18 (4·12, −9·25 to 6·89; 0·78)	−3·16 (4·21, −9·25 to 6·89; 0·45)
Life quality (carer-rated EQ5D)	0·61 (3·05, −5·38 to 6·59; 0·84)	3·62 (3·03, −2·31 to 9·55; 0·23)	−3·02 (3·17, −9·23 to 3·20; 0·34)	−0·27 (3·32, −6·77 to 6·24; 0·94)	−1·11 (3·23, −7·44 to 5·21; 0·73)	0·85 (3·42, −5·86 to 7·56; 0·80)
Carers						
Carer burden (Zarit)	−0·50 (1·93, −4·28 to 3·27; 0·80)	−1·14 (1·83, −4·93 to 0·65; 0·56)	0·64 (1·98, −3·23 to 4·51; 0·75)	−0·09 (2·07, −4·15 to 3·98; 0·97)	−2·80 (2·14, −6·99 to 1·38; 0·19)	2·71 (2·13, −1·45 to 6·88; 0·20)
Carer mental health (GHQ)	1·47 (0·72, 0·06 to 2·89; 0·042)	−0·57 (1·23, −0·84 to 1·98; 0·43)	0·90 (0·75, −0·56 to 2·37; 0·23)	0·43 (0·77, −1·09 to 1·95; 0·58)	−0·61 (0·77, −2·12 to 0·90; 0·43)	1·04 (0·80, −0·53 to 2·61; 0·20)
Life quality (SF-12 PCS; physical)	1·28 (1·40, −1·48 to 4·03; 0·36)	−0·53 (1·39, −2·20 to 3·26; 0·70)	0·75 (1·45, −2·10 to 3·59; 0·61)	−1·68 (1·48, −4·58 to 1·22; 0·26)	0·02 (1·46, −2·84 to 2·88; 0·99)	−1·70 (1·53, −2·84 to 2·88; 0·27)
Life quality (SF-12 MCS; mental)	−2·99 (1·47, −5·87 to −0·11; 0·042)	0·52 (1·45, −2·31 to 3·36; 0·72)	−3·52 (1·52, −6·50 to −0·54; 0·021)	0·09 (1·54, −2·94 to 3·11; 0·96)	−0·31 (1·51, −3·28 to 2·66; 0·84)	0·40 (1·60, −2·74 to 3·54; 0·80)

Data are coefficient (SE, 95% CI; p value). MMSE=mini-mental state examination. BADL=Bristol activities of daily living. NPI=neuropsychiatric inventory. CSDD=Cornell scale for depression in dementia. GHQ=general health questionnaire. SF=short-form health survey. PCS=physical composite score. MCS=mental composite score.

Table 4: **Comparisons of secondary participant and carer outcomes and depression severity**

Banerjee et al., Lancet 2011; 378: 403–411

Gegenüberstellung Logischer Positivismus vs Kritischer Rationalismus

Logischer Positivismus	Kritischer Rationalismus
lamarckistisch	darwinistisch
induktivistisch	deduktionistisch
Verifikationsprinzip	Falsifikationsprinzip

„Der Positivismus ist tot: Wer ist der Täter?...Ich bekenne, dass ich mich schuldig fühle“ (Popper, Ausgangspunkte)

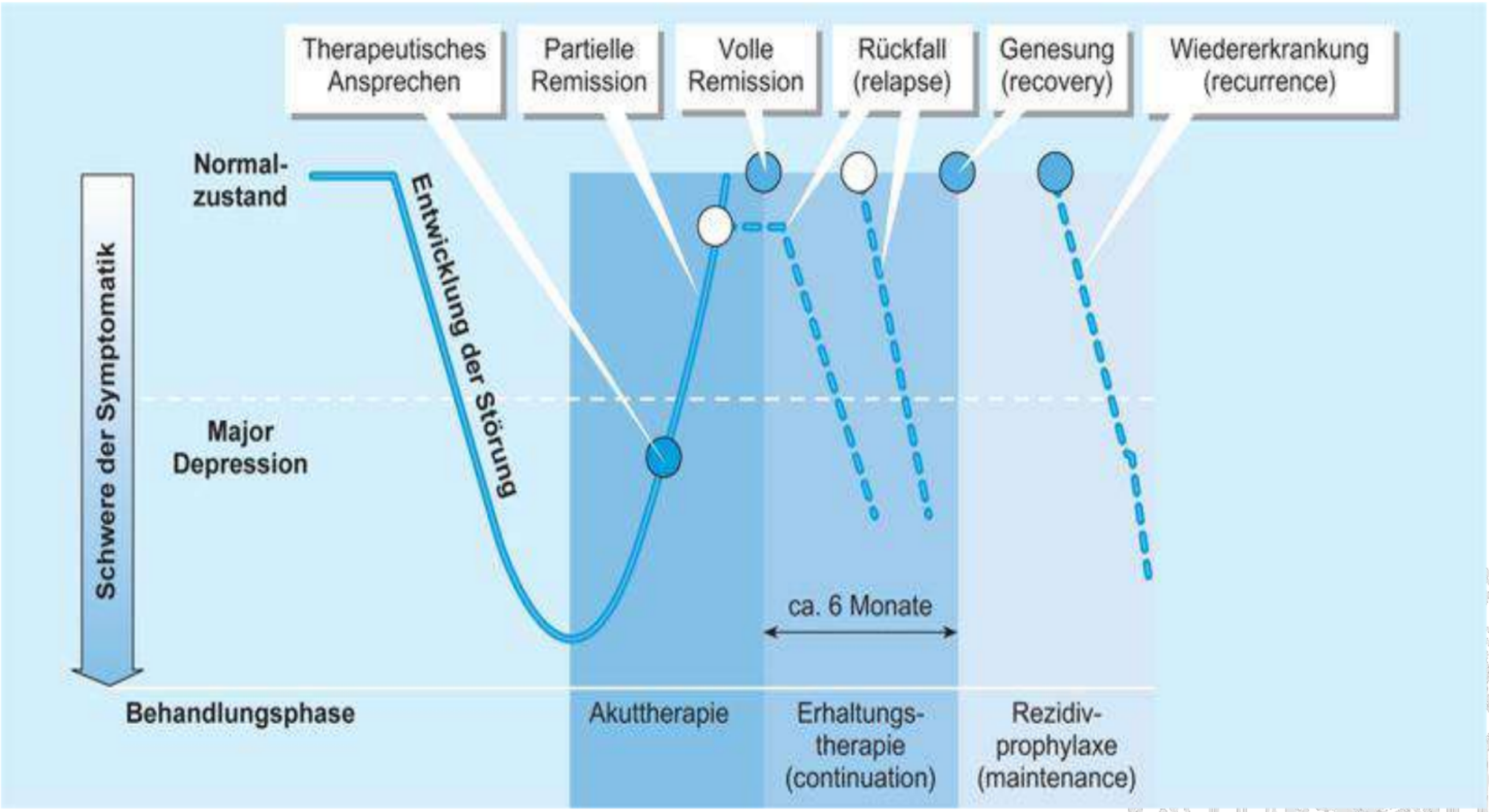
WFSBP guidelines on how to grade treatment evidence for clinical guideline development

Table 1. New WFSBP grading system (levels of evidence).

Levels of evidence (LoE)					
Evidence that the intervention is effective	Grade	Explanation	Evidence that the intervention is NOT effective	Grade	Explanation
Strong	A	At least two independent RCTs with a low risk of bias show efficacy (superiority to placebo, or in the case of psychotherapy studies, superiority to a 'active psychological placebo' in a study with adequate blinding), OR superiority to/equivalent efficacy compared with an established comparator treatment in a three-arm study with placebo control or in a well-powered non-inferiority trial (only applicable if such a standard treatment exists) with a low risk of bias, AND No negative RCTs with a low risk of bias exist. If there are contradicting results from RCTs, the majority of RCTs AND/OR a meta-analysis with low risk of bias shows efficacy. If there are more than one 'A' treatment options, the decision should be based on head-to-head comparisons or meta-analyses showing superiority of one of the treatments	*Strong*	-A	At least two independent, adequately powered RCTs with low risk of bias as detailed on the left show NO efficacy AND no positive RCTs with a low risk of bias exist If there are contradicting results from RCTs, however, the majority of RCTs AND/OR a meta-analysis with very low risk of bias shows NO efficacy

Rückfallschutz, Rezidivprophylaxe

Verlauf einer Depression im Hinblick auf der Depressionstherapie: Akuttherapie, Einstellungstherapie, Langzeittherapie



Kupfer: Long-term treatment of depression.
(J Clin Psychiatry 1991; 52 (Suppl): 28–34).

Medikamentöse Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe

Empfehlung	Empfehlungs-grad
6-1 | modifiziert 2022 Die Einnahme des Antidepressivums soll 6–12 Monate über die Remission einer depressiven Episode hinaus empfohlen werden. In dieser Erhaltungsphase soll das Antidepressivum in gleicher Dosierung wie in der Akutphase fortgeführt werden.	⇑⇑
6-2 | neu 2022 Sofern keine Indikation für eine längerfristige Gabe im Sinne einer Rezidivprophylaxe besteht, soll das Antidepressivum nach Ende der Erhaltungstherapie ausgeschlichen werden.	⇑⇑
6-3 | modifiziert 2022 Patient*innen mit 2–3 oder mehr depressiven Episoden und mit bedeutsamen funktionellen Einschränkungen in der jüngeren Vergangenheit (letzte 5 Jahre) sollte empfohlen werden, das Antidepressivum mindestens 2 Jahre lang zur Langzeitprophylaxe einzunehmen. Dabei sollte die gleiche Dosierung des Antidepressivums beibehalten werden, die bei der Akuttherapie wirksam war.	⇑

Psychotherapeutische Weiterführung und Rezidivprophylaxe

Empfehlung	Empfehlungs-grad
6-4 | modifiziert 2022 Im Anschluss an eine psychotherapeutische Akutbehandlung soll zur Stabilisierung des Therapieerfolgs sowie zur Rückfallprophylaxe eine angemessene Weiterführung der psychotherapeutischen Behandlung angeboten werden.	⇑⇑
6-5 | bestätigt 2022 Eine längerfristige Psychotherapie (Rezidivprophylaxe) soll Patient*innen mit einem erhöhten Risiko für ein Rezidiv angeboten werden.	⇑⇑
6-6 | neu 2022 Im Anschluss an eine medikamentöse Erhaltungstherapie kann alternativ zu einer medikamentösen Rezidivprophylaxe auch ein Ausschleichen in Kombination mit einer Psychotherapie angeboten werden.	⇔
6-7 | neu 2022 Nach einer erfolgreichen medikamentösen Akuttherapie sollte den Patient*innen angeboten werden, die medikamentöse Erhaltungstherapie oder Rückfallprophylaxe mit einer Psychotherapie zu kombinieren.	⇑

Charakteristika des Antidepressiva-Absetzsyndroms

- **unspezifische, überwiegend milde Symptomatik:**
  - grippeähnliche Symptome, Kopfschmerz
  - Schlafstörungen, Alpträume
  - Übelkeit, Erbrechen
  - Schwindel, Gleichgewichtsstörungen, Benommenheit
  - stromschlagähnliche Missempfindungen
  - Angst, Agitation, Reizbarkeit
  - ggf. spezifisch serotonerge/cholinerge Syndrome

- **enger zeitlicher Zusammenhang zum Absetzen** (meist nach 36–96 h/ca. 3–5 Halbwertszeiten)

- **vorübergehende spontane Rückbildung** je nach Halbwertszeit innerhalb von 2–6 Wochen

- **rasche Besserung der Symptomatik bei Wiederaufnahme der Medikation**

Risiko für das Auftreten eines Antidepressiva-Absetzsyndroms

Empfehlung	Empfehlungs-grad
4-23 | neu 2022 Bereits vor Beginn einer Antidepressiva-Medikation sollen die Patient*innen über die Möglichkeit von Absetzsymptomen und Rebound-Depressionen nach Beendigung einer solchen Medikation aufgeklärt werden.	⇑⇑

Tabelle 32: Risiko für Antidepressiva-Absetzsyndrome (mod. nach [168])

Risiko für Absetzsyndrome	Antidepressiva
hoch	Paroxetin[1,2], Amitriptylin[1,2], Imipramin[1,2], Venlafaxin[1,2]
moderat	Citalopram[1,2], Escitalopram[1,2], Sertralin[1,2], Duloxetin[1,2], Vortioxetin[1,2]
gering	Fluoxetin[1,2], Milnacipran[1], Agomelatin[1]
unklar	Mirtazapin[4], Bupropion[4], Tranylcypromin[3,4]

Um in Anbetracht der unbefriedigenden Evidenz keine zu große Aussagesicherheit zu suggerieren, erfolgt die Einordnung abweichend von [168] nicht in fünf, sondern in nur drei Risiko-Kategorien. (original: Tranylcypromin „sehr hoch", Agomelatin „kein")

[1] hochwertige Evidenz aus Absetz-Studien (Absetzen unter Placebosubstitution vs. Fortführen der Medikation, randomisiert, verblindet)
[2] gute Evidenz aus Absetz-Studien (Absetzen eines Präparats vs. Absetzen eines anderen Präparats)
[3] mäßige Evidenz aus Absetz-Studien (Absetzen unter Placebosubstitution, verblindet für Patienten, keine Kontrollgruppe)
[4] geringe Evidenz aus Kohortenstudien, Fallserien oder Fallberichten (unverblindet)

Empfehlungen zur Behandlung des Antidepressiva-Absetzsyndroms (I)

Empfehlung	Empfehlungs-grad
4-15 | neu 2022 Ist geplant, ein Antidepressivum bei remittierten Patient*innen am Ende des Erhaltungstherapiezeitraums oder zur Beendigung einer Rezidivprophylaxe abzusetzen, soll dies zur Vermeidung einer Rebound-Depression und von Absetzsymptomen schrittweise erfolgen.	⇑⇑
4-16 | neu 2022 Am Ende einer Erhaltungstherapie oder einer Rezidivprophylaxe sollte das Antidepressivum über einen Zeitraum von mindestens 8–12 Wochen ausgeschlichen werden, wenn keine anderen Gründe dagegen sprechen.	⇑
4-17 | neu 2022 Ist geplant, ein Antidepressivum aufgrund von gefährlichen oder stark belastenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen abzusetzen, soll dies rasch oder abrupt erfolgen.	⇑⇑
4-18 | neu 2022 Nach Augmentations- oder Kombinationsbehandlung sollen die antidepressiven Medikamente nicht gleichzeitig, sondern nacheinander ausgeschlichen werden.	⇑⇑

Empfehlungen zur Behandlung des Antidepressiva-Absetzsyndroms (II)

Empfehlung	Empfehlungs-grad
4-19 | neu 2022 Wenn während des schrittweisen Absetzens eines Antidepressivums Absetzsymptome (siehe Tabelle 31) auftreten, soll wieder auf die vorherige Dosierung erhöht und anschließend langsamer und wenn möglich mit kleineren Dosierungsschritten ausgeschlichen werden.	⇑⇑
4-20 | neu 2022 Wenn sich das schrittweise Absetzen eines Antidepressivums aufgrund von Absetzsymptomen als schwierig oder nicht möglich erweist, kann erwogen werden, innerhalb der Antidepressiva-Gruppe zunächst auf ein in Tropfenform verfügbares Antidepressivum umzustellen und dieses dann besonders langsam und tropfenweise auszuschleichen. Bei SSRI kann alternativ erwogen werden, zunächst auf Fluoxetin umzustellen.	⇔
4-21 | neu 2022 Während des schrittweisen Absetzens eines Antidepressivums sollen die Patient*innen engmaschig auf Absetzsymptome und eine Verschlechterung/Neuauftreten eines depressiven Syndroms untersucht werden. Absetzsymptome (siehe Tabelle 31) sollen aktiv erfragt werden. Ein Kontakt sollte circa 1 Woche nach jeder Dosisreduktion, mindestens aber alle 2 Wochen erfolgen.	⇑⇑
4-22 | neu 2022 Nach der letzten Einnahme eines Antidepressivums soll der regelmäßige Kontakt mit den Patient*innen für mindestens 6 Monate fortgeführt werden, z. B. alle 4 Wochen.	⇑⇑

Behandlung der therapieresistenten Depression mit intranasalem Esketamin

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

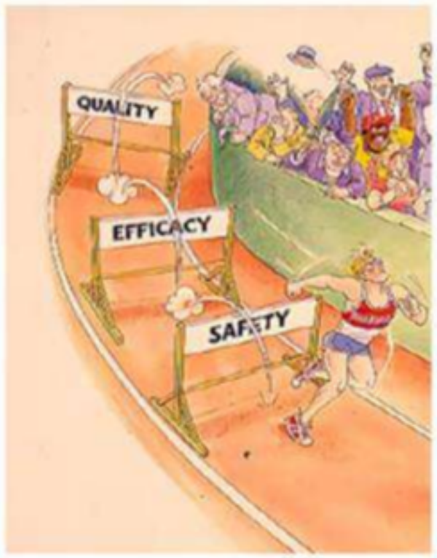
http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Klinik-und-Poliklinik-fuer-Psychiatrie-und-Psychotherapie/de/index.html

Zulassung und AMNOG

Zulassungsverfahren

Zulassung auf den Arzneimittelmarkt

Zulassungsbehörde (EMA)



Prüfung des Arzneimittels auf:

- Wirksamkeit
- Qualität
- Unbedenklichkeit

AMNOG-Verfahren

Marktzugang auf GKV-Erstattungsmarkt

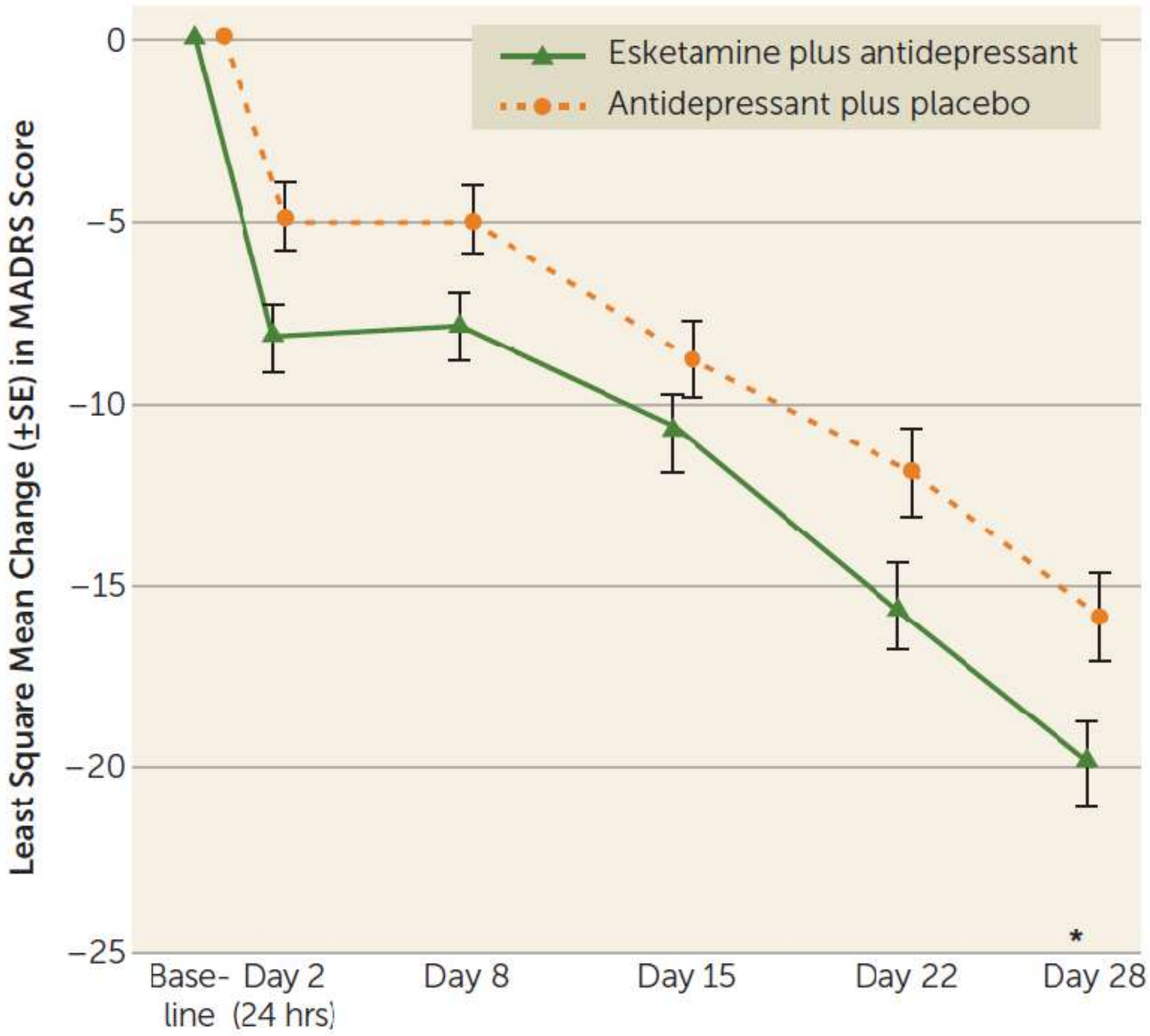
HTA-Agentur (G-BA, IQWiG)

Prüfung des Arzneimittels auf:

- Zusatznutzen ggü. festgelegter zweckmäßiger Vergleichstherapie (zVT)
- Saldierung von Schaden und Nutzen ggü. zVT

Zulassungsstudien für TRD

TRANSFORM 2: Esketamine (56 or 84 mg), placebo (n = 227; randomization 1:1)

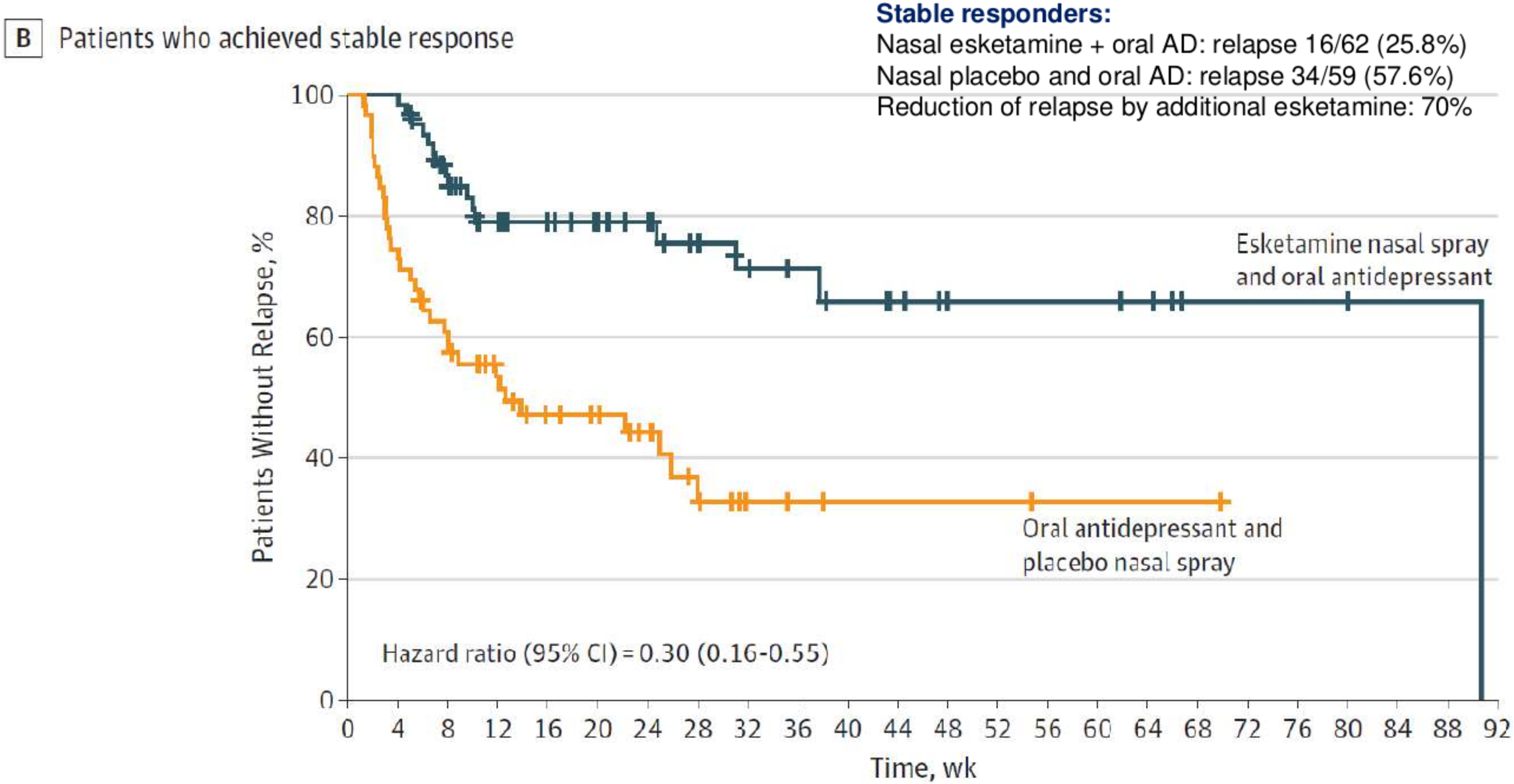


	Base-line	Day 2 (24 hrs)	Day 8	Day 15	Day 22	Day 28
Esketamine plus antidepressant (N)	114	109	109	107	103	101
Antidepressant plus placebo (N)	109	102	105	102	104	100

Popova et al., Am J Psychiatry 2019; 176:428–438

Relapse prevention with intranasal esketamine: Kaplan-Meier Estimates of Time to Relapse

Stable responders:
Nasal esketamine + oral AD: relapse 16/62 (25.8%)
Nasal placebo and oral AD: relapse 34/59 (57.6%)
Reduction of relapse by additional esketamine: 70%



No. at risk

Esketamine nasal spray and oral antidepressant	62	62	49	38	35	31	26	20	15	13	11	9	7	6	6	6	5	2	2	2	2	1	1	0
Oral antidepressant and placebo nasal spray	59	44	35	26	19	17	13	9	4	3	2	2	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0

Daly E, et al., JAMA Psychiatry. 2019;76(9):893-903

Zulassung von Esketamin intranasal ist in den USA erfolgt (05.03.2019)!

Medizin

USA: Esketamin-Nasenspray zur Behandlung resistenter Depressionen zugelassen

Mittwoch, 6. März 2019

/arbanpulchra, stackadobecom

Zulassung von Esketamin intranasal in Europa (19.12.2019)

Das Esketamin-Nasenspray Spravato® zur Therapie bei Depressionen hat jetzt die EU-Zulassung. Janssen Deutschland erweitert nun das Evidenzpaket für die Nutzenbewertung.

Veröffentlicht: 20.12.2019, 11:52 Uhr

Mittel gegen Depressionen: Kommt Spravato® auch in Deutschland auf den Markt? Das ist noch unklar.

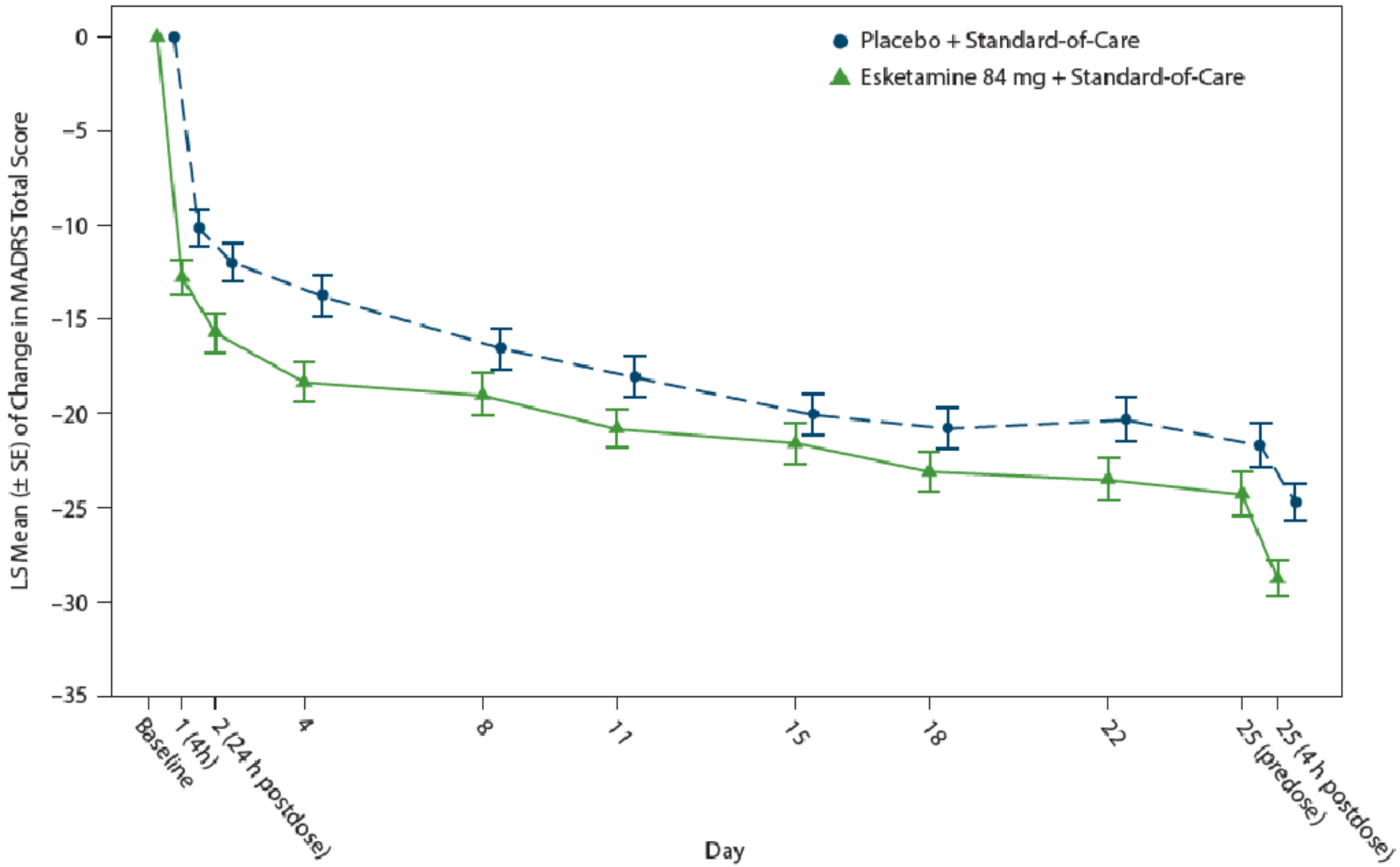
© Photographee.eu / stock.adobe.com

Zulassungsstudien für Suizidalität/psychiatrische Notfälle

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Klinik-und-Poliklinik-fuer-Psychiatrie-und-Psychotherapie/de/index.html

ASPIRE 1: Esketamine (84 mg), placebo (n = 226; randomization 1:1); MADRS



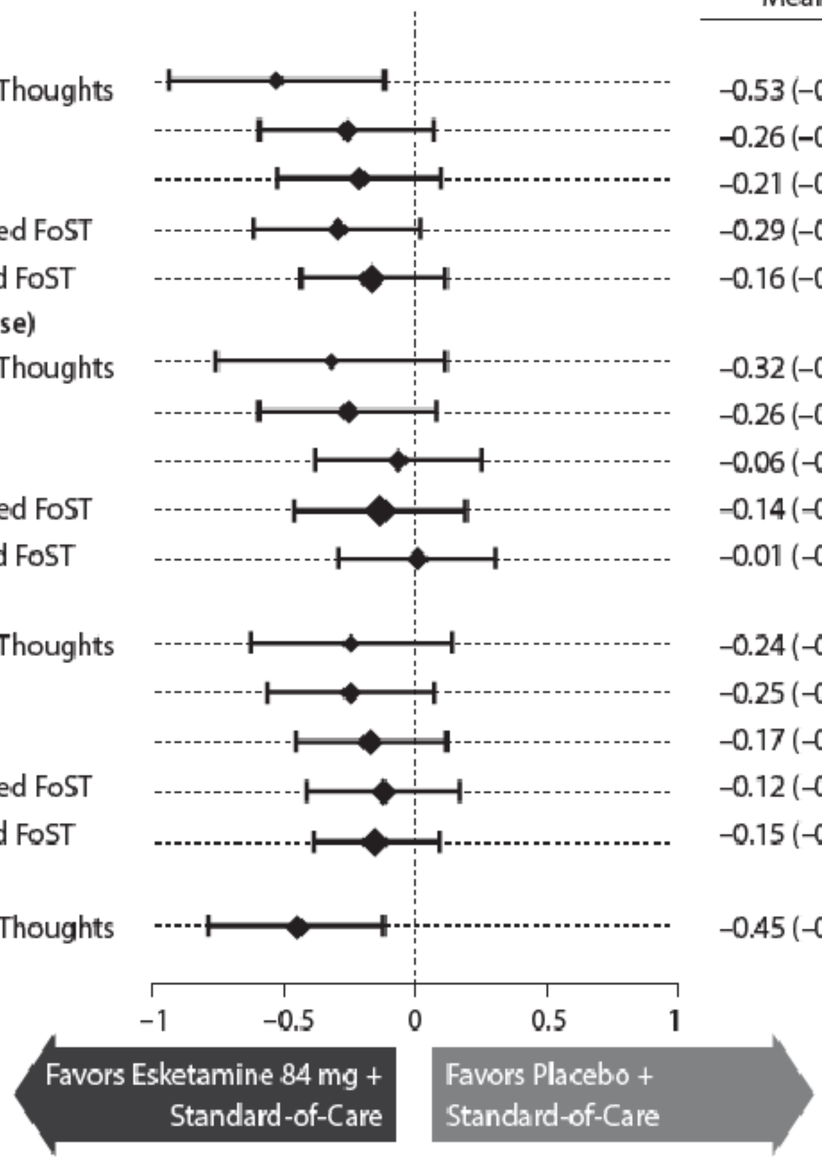
No. of Patients											
Placebo + Standard-of-Care	112	112	111	110	108	103	99	94	92	92	88
Esketamine 84 mg + Standard-of-Care	111[b]	110	111	109	104	100	104	102	103	96	94

[a]MMRM analysis with observed cases. Negative change in score indicates improvement.
[b]One patient in the esketamine 84 mg + standard-of-care group had missing MADRS data at baseline.
Abbreviations: LS = least squares, MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MMRM = mixed-effects model using repeated measures.

Fu et al., J Clin Psychiatry 2020;81(3):19m13191

ASPIRE 1: Esketamine (84 mg), placebo (n = 226; randomization 1:1); CGI-S

	Difference of LS Means (95% CI)	Placebo + Standard-of-Care (n)	Esketamine 84 mg + Standard-of-Care (n)[b]
Day 1 (4 h)			
MADRS Suicidal Thoughts	−0.53 (−0.94 to −0.12)	112	110
CGI-SS-r	−0.26 (−0.58 to 0.07)	112	109
CGI-SR-1	−0.21 (−0.52 to 0.09)	112	109
Clinician-Reported FoST	−0.29 (−0.60 to 0.02)	112	109
Patient-Reported FoST	−0.16 (−0.43 to 0.11)	111	110
Day 2 (24 h postdose)			
MADRS Suicidal Thoughts	−0.32 (−0.75 to 0.12)	112	111
CGI-SS-r	−0.26 (−0.59 to 0.08)	112	111
CGI-SR-1	−0.06 (−0.38 to 0.25)	112	111
Clinician-Reported FoST	−0.14 (−0.46 to 0.19)	112	111
Patient-Reported FoST	−0.01 (−0.28 to 0.30)	112	111
Day 25 (predose)			
MADRS Suicidal Thoughts	−0.24 (−0.62 to 0.13)	112	111
CGI-SS-r	−0.25 (−0.56 to 0.06)	112	111
CGI-SR-1	−0.17 (−0.45 to 0.12)	112	111
Clinician-Reported FoST	−0.12 (−0.40 to 0.17)	112	111
Patient-Reported FoST	−0.15 (−0.38 to 0.09)	112	111
Day 25 (4 h)			
MADRS Suicidal Thoughts	−0.45 (−0.78 to −0.11)	112	111



[a]Change in suicidality indices score was analyzed using ANCOVA with LOCF.
[b]At baseline, 1 patient had missing MADRS data and another patient had missing CGI-SS-r data.
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance, CGI-SR-I = Clinical Global Impression–Imminent Suicide Risk, CGI-SS-r = Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised version, FoST = Frequency of Suicidal Thinking, LOCF = last observation carried forward, LS = least squares, MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale.

Fu et al., J Clin Psychiatry 2020;81(3):19m13191

Indikationen für Spravato gemäß der European Medicines Agency (EMA)

1) **Spravato, in Kombination mit einem SSRI oder SNRI,** wird bei Erwachsenen mit **therapieresistenter Major Depression** angewendet, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben.

2) **Spravato, in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie**, wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit einer **mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression** als **akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome**, die nach ärztlichem Ermessen einem **psychiatrischen Notfall** entsprechen.

Nachweis eines Zusatznutzens (AMNOG)

TRD

Psychiatrischer Notfall

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Klinik-und-Poliklinik-fuer-Psychiatrie-und-Psychotherapie/de/index.html

Zusatznutzen von Spravato für TRD: Kritikpunkte des IQWiG

- 4-wöchige, statt 6-wöchige Studiendauer
- Fehlende Vorschrift eines Substanzklassewechsels
- Fehlende Langzeitdaten im Sinne einer prospektiven kontrollierten Studie (über 6 Monate)

Zusatznutzen von Spravato für psychiatrischen Notfälle bei MDD: Kritikpunkte des IQWiG

1) Nur Daten über 4 Wochen, nicht bei Tag 90

2) Zusatznutzen gegenüber verschiedenen zweckmäßigen Vergleichstherapien nicht untersucht:

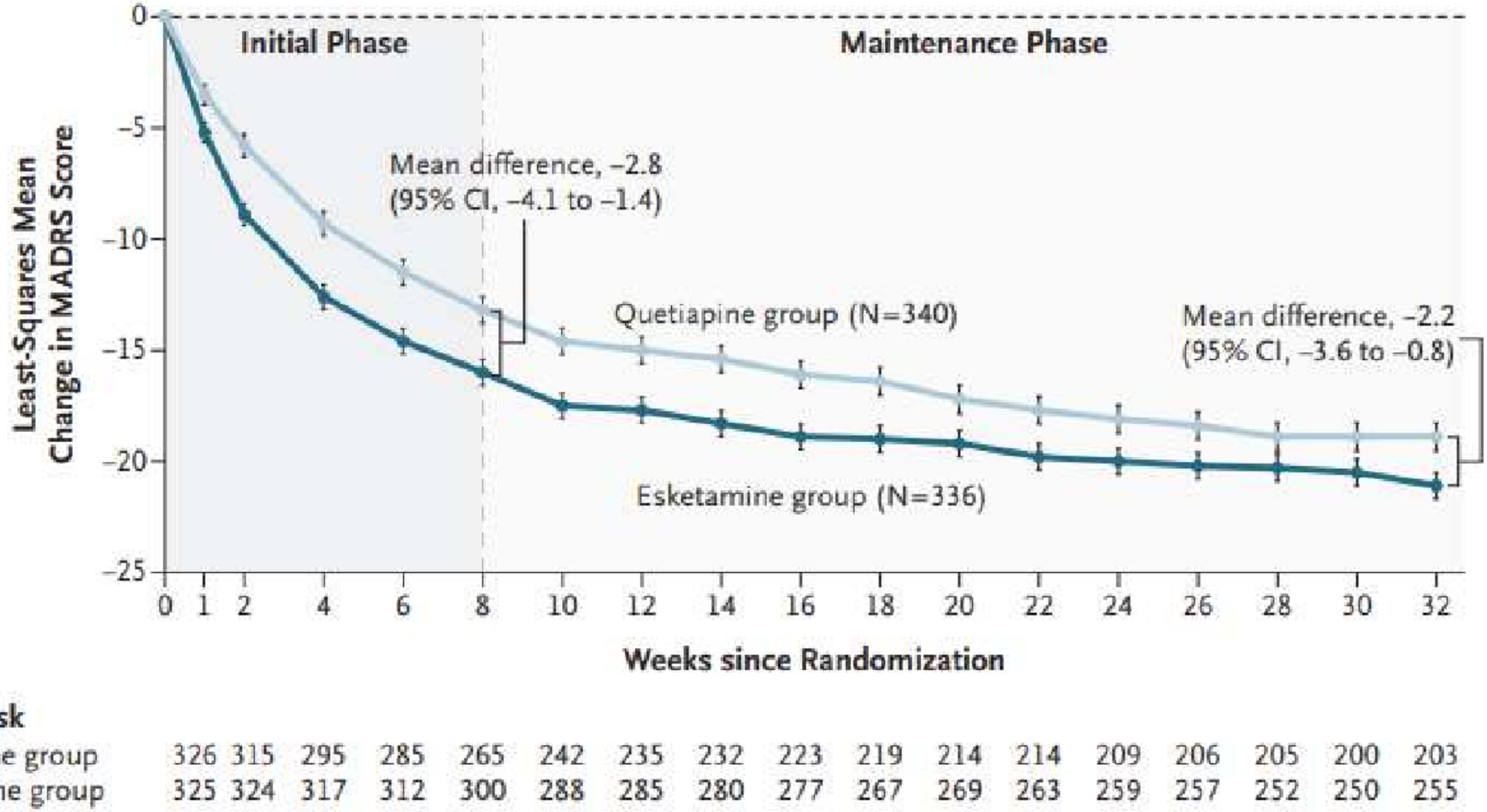
- Psychotherapeutische Krisenintervention
- Einleitung einer adäquaten antidepressiven Medikation
- Elektrokrampftherapie (EKT)
- Medikamentöse Akuttherapie mit Benzodiazepinen

Ergebnis der Anhörung vor dem G-BA (05.07.2021)

1. Derzeit kein Zusatznutzen für Spravato bei TRD belegbar

2. „Schwacher“ Zusatznutzen für Spravato bei psychiatrischen Notfällen im Rahmen von MDD nachweisbar

Esketamine Nasal Spray versus Quetiapine



In an **open-label, single-blind** (with raters unaware of group assignments**), multicenter, phase 3b, randomized, active-controlled trial**, we assigned patients, in a **1:1 ratio**, to receive flexible doses of **esketamine nasal spray or quetiapine extended-release**, both in combination with an SSRI or SNRI.

The primary end point was **remission**, defined as a score of 10 or less on the Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), **at week 8** (scores range from 0 to 60, with higher scores indicating more severe depression).

The key secondary end point was **no relapse through week 32** after remission at week 8.

Reif et al.; N Engl J Med 2023;389:1298-309

Beschluss des G-BA vom 21. September 2023

1. **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Spravato bei TRD**

2. **Schwacher Zusatznutzen für Spravato bei psychiatrischen Notfällen im Rahmen von MDD nachweisbar**

NUB (Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden)

Teure neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden können ggf. gesondert bei den Krankenkassen abgerechnet werden (bei uns über **Zenzy**)

NUB-Antrag für Spravato erfolgreich bei den Krankenkassen gestellt (gilt im Prinzip für **TRD und psychiatrischen Notfälle!**)

Bis 15.03.2023: Spravato nicht ambulant rezeptierbar

Konsequenz bis dahin:

- **Akutbehandlungsserie** mit Spravato (8 Behandlungen über 4 Wochen) **nur stationär** möglich
- **Erhaltungstherapie** mit Spravato (zunächst wöchentlich, ab Wo 9 ggf. auch alle 2 Wochen) nicht mit Kassen abrechenbar, da **keine Anerkennung des teilstationären Settings**

Seit 15.03.2023 ist Spravato ambulant rezeptierbar!

Konsequenz: Sowohl die **Akutbehandlungsserie** als auch die **Erhaltungstherapie** mit Spravato können seit 15.03.2023 auch **ambulant** durchgeführt werden!

01549 Zusatzpauschale Beobachtung nach intranasaler Anwendung von Esketamin

Beschreibung

Zusatzpauschale für die Beobachtung eines Kranken nach der intranasalen Anwendung von Esketamin

Obligater Leistungsinhalt

- Dauer mindestens 40 Minuten,
- Ärztliche Beurteilung zum Ausschluss von dissoziativen Zuständen und/oder Wahrnehmungs- und/oder Bewusstseinsstörungen

Anmerkung

Abrechnungsausschlüsse

	Leistungen	Kapitel
in derselben Sitzung	01510, 01511, 01512, 02100, 02101, 02102	5, 31.5.3

Berichtspflicht

Nein

Ausschluss der Berechnungsfähigkeit der Pauschale für die fachärztliche Grundversorgung

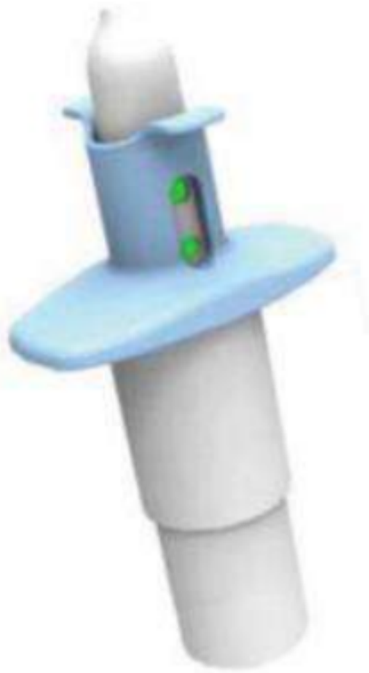
Nein

Gesamt (Punkte)	**290**
Gesamt (Euro)	**33,33**

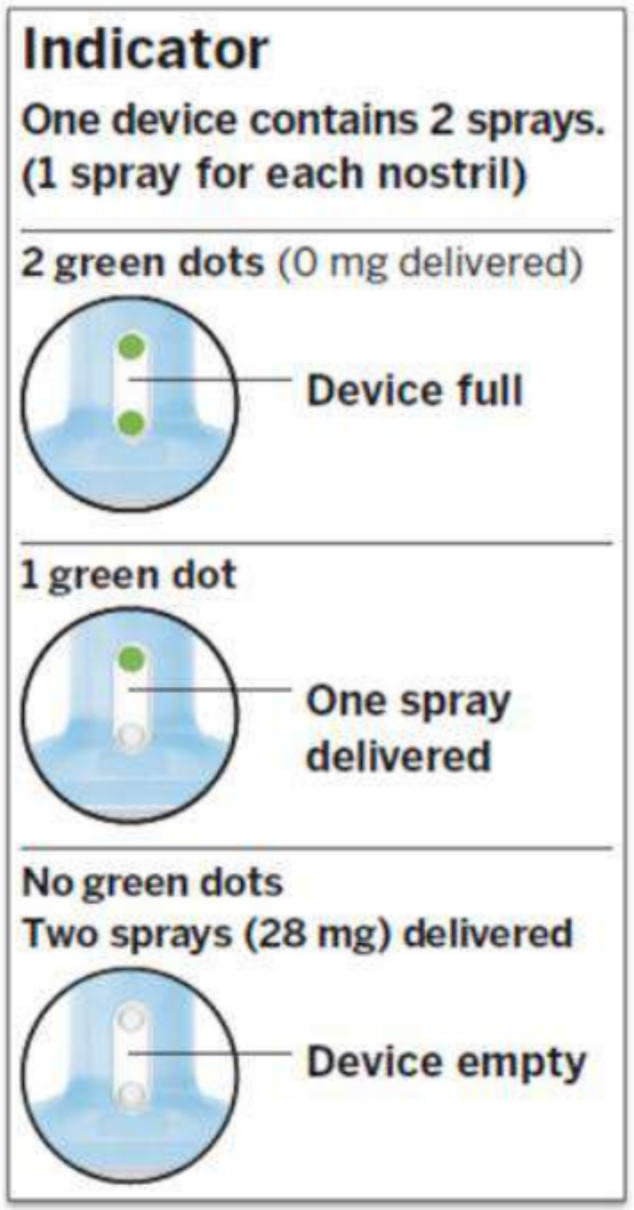
Kassenärztliche Bundesvereinigung Berlin, Stand 2023/4, erstellt am 21.11.2023

Intranasale Applikation Spravato

2-Hub-Nasenspray mit Verbrauchsindikator



Patentierte Sprühflasche mit 2 Hub
Esketamin-HCl in wässriger Lösung
Entsprechend 14mg Esketamin / Hub



Relative und absolute KI von Esketamin Nasenspray

Relative KI

- Erhöhter Blutdruck
- Signifikante respiratorische Insuffizienz, einschließlich COPD
- Schlafapnoe mit krankhaftem Übergewicht (BMI >35)
- Patienten mit nicht kontrollierten Brady- oder Tachyarrhythmien, die zu hämodynamischer Instabilität führen
- Anamnestisch bekannter Myokardinfarkt. Diese Patienten sollten vor der Anwendung klinisch stabil und frei von kardialen Symptomen sein.
- Hämodynamisch signifikanter Herzklappenfehler oder Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III oder IV)

Absolute KI (erhöhter Blutdruck oder erhöhter intrakranieller Druck stellen ein schwerwiegendes Risiko dar):

- Gefäßaneurysma (einschließlich intrakranieller Gefäße, Brust- oder Bauchaorta oder periphere Arterien).
- intrazerebraler Blutung in der Anamnese.
- kürzlich (innerhalb der letzten 6 Wochen) erfolgtem kardiovaskulärem Ereignis wie Myokardinfarkt und Schlaganfall

Vorbereitung der intransalen Applikation von Esketamin

Vergewissern Sie sich, dass der Patient:

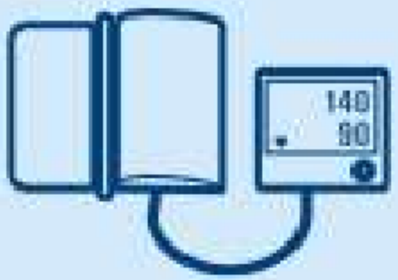
- mindestens zwei Stunden lang nichts gegessen hat.
- mindestens 30 Minuten nichts getrunken hat.
- innerhalb einer Stunde vor der Anwendung kein kortikosteroidhaltiges oder abschwellendes Nasenspray angewendet hat

4 spezifische Risiken von Esketamin Nasenspray

1 **Vorübergehende dissoziative Zustände und Wahrnehmungs-störungen**

2 **Bewusstseins-störungen**

3 **Erhöhter Blutdruck**



4 **Arzneimittel-missbrauch**

Checkliste zur Verringerung der Anwendungsrisiken von Esketamin Nasenspray

Patienten müssen während und nach der Anwendung von Esketamin Nasenspray von medizinischem Fachpersonal überwacht werden, bis sie nach klinischer Einschätzung stabil sind. Der behandelnde Arzt ist dafür verantwortlich, auf der Grundlage dieser Checkliste und seines klinischen Urteils zu entscheiden, ob die Nachbeobachtung des Patienten durch das medizinische Fachpersonal beendet werden kann.

Behandlung mit Esketamin Nasenspray

Datum:

Uhrzeit:

Patientendaten*:

Klinische Bewertungen

JA

1. **Vorübergehende dissoziative Zustände und Wahrnehmungsstörungen (Dissoziation):**
   Wurde von Ihnen sichergestellt, dass der Patient keine Anzeichen einer Dissoziation oder Wahrnehmungsstörung aufweist? ☐
2. **Bewusstseinsstörungen (Sedierung):**
   Wurde von Ihnen sichergestellt, dass der Patient vollständig wach ist und auf Reize reagiert (d.h. keine Sedierung vorliegt)? ☐
3. **Blutdruckerhöhung:**
   Sind die Blutdruckwerte des Patienten in einem akzeptablen Bereich? ☐
4. **Andere Nebenwirkungen:**
   Sind andere Nebenwirkungen abgeklungen? Wenn ja, welche? ☐
   1.
   2.
   3.

Anweisungen für den Patienten

5. Wurde der Patient angewiesen, bis zum folgenden Tag nach einem erholsamen Schlaf, nicht Auto zu fahren und keine Maschinen zu bedienen? ☐
6. Fährt der Patient mit öffentlichen Verkehrsmitteln nach Hause oder wird er von einer anderen Person gefahren? ☐

Abschließende Beurteilung zur Beendigung der Nachbeobachtungszeit

7. **Sind Sie als behandelnder Arzt der Auffassung, dass der Patient basierend auf Ihrer klinischen Einschätzung stabil ist und daher die Nachbeobachtung des Patienten durch das medizinische Fachpersonal beendet werden kann?** ☐

Name der/des behandelnden Ärztin/Arztes

Datum & Unterschrift

WARNHINWEIS: Weisen Sie Patienten darauf hin, bis zum folgenden Tag nach einem erholsamen Schlaf keine potenziell gefährlichen Tätigkeiten auszuüben, wie das Führen eines Fahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen.

Version 2 | Stand Februar 2021

Diese Checkliste wurde als verpflichtender Teil der Zulassung in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erstellt und als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauflagt. Dadurch soll sichergestellt werden, dass Angehörige der Heilberufe, die Esketamin Nasenspray verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Sonstige Informationen

Weitere Informationen finden Sie in der **Fachinformation** und in der **Gebrauchsinformation** (Packungsbeilage) von SPRAVATO® und auf der **Webseite** des Zulassungsinhabers:
https://www.janssen.com/germany/.

Außerdem steht Ihnen diese **Checkliste**, ein **Leitfaden für Angehörige der Heilberufe** sowie ein **Leitfaden für Patienten** zum Download über die Webseite https://www.janssenmedicalcloud.de zur Verfügung. Diese können auch telefonisch unter der Telefonnummer: +49 2137 955 955 oder per E-Mail an jancil@its.jnj.com bestellt werden.

Meldung von Nebenwirkungen

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden.

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abteilung Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Website: https://www.bfarm.de

anzuzeigen.

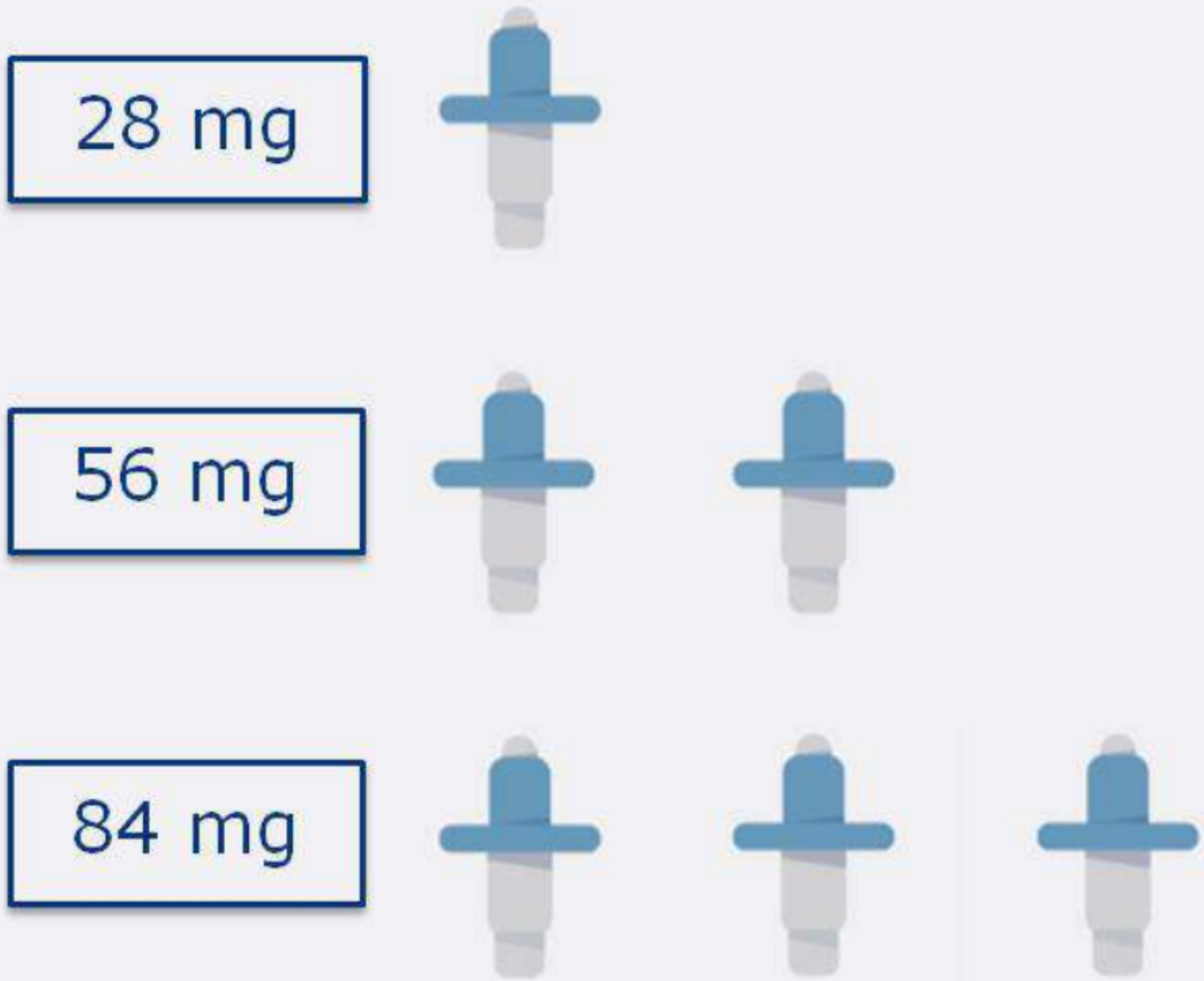
Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
41470 Neuss
Telefon: 02137 955 955
E-Mail: jancil@its.jnj.com
www.janssen.com/germany

*In dieser Checkliste wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit ausschließlich die männliche Form verwendet. Sie bezieht sich auf Personen jeden Geschlechts.

Version 2 | Stand Februar 2021

Mat.-Nr. 100117746

Die Anwendung von Esketamin Nasenspray im Rahmen der klinischen Prüfung (ESKINTRD3003)



Dosierung im Rahmen der klinischen Prüfung (ESKINTRD3003)

Woche 1-4	Woche 5-8	Ab Woche 9
2x pro Woche	1x pro Woche	1x pro Woche oder alle 14 Tage
Erste Gabe: 56mg (>65 Jahre: 28mg) Danach 56/84mg	56/84mg flexibel	56/84mg flexibel

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Klinik-und-Poliklinik-fuer-Psychiatrie-und-Psychotherapie/de/index.html