

Florian Seemüller, Thomas C. Baghai, Hans-Jürgen Möller

## Pharmakotherapie der Depression

### Pharmacotherapy of depression

#### Zusammenfassung

Die Fortschritte der antidepressiven Pharmakotherapie in den letzten Jahren bestanden vor allem darin, besser verträgliche Präparate auf den Markt zu bringen. Bisher gibt es kaum Hinweise auf deutliche Wirksamkeitsunterschiede zwischen den verschiedenen Antidepressiva-Klassen. Für Patienten mit spezieller Vorgeschichte sowie für diagnostische Subgruppen einzelner depressiver Störungsbilder, wie beispielsweise atypische Depression oder chronische Depression, sind jedoch durchaus Wirkungsunterschiede in Hinblick auf die einzelnen Antidepressiva-Klassen bekannt. Eine individualisierte Diagnostik und Differentialtherapie ist daher die Grundvoraussetzung für eine gute, verträgliche und die Therapietreue fördernde erfolgreiche Therapie depressiver Störungen.

Eine dialektische Offenheit seitens aller an der Therapie depressiver Störungen beteiligten Therapeuten mit dem Fokus auf die individualisierte Auswahl der geeigneten Therapieformen scheint die günstigste Haltung in Hinblick auf der Frage nach Psychotherapie und/oder Psychopharmakotherapie zu sein.

#### Schlüsselwörter

Major Depression – Antidepressiva – Pharmakotherapie

#### Summary

In recent years, any progress in the development of antidepressant compounds was primarily made with respect to the improvement of tolerance. So far, there has only been limited evidence concerning the discrepancies in efficacy within the different classes of antidepressants.

For individuals with a history of a special disease as well as for individuals with depressive subtypes such as atypical or chronic depression, discrepancies in efficacy within the various antidepressant classes may be more relevant. A more individualized diagnostic and therapeutic approach is the basis for a well tolerable and compliance-promoting treatment of major depressive disorder.

A dialectic openness focussing on an individualized choice of the most appropriate treatment option might be the best attitude towards the question of what should be applied: pharmacotherapy and/or psychotherapy.

#### Keywords

major depression – antidepressants – pharmacotherapy

## ■ Einleitung

Die wesentlichen Säulen der Depressionstherapie bestehen aus der Psychotherapie, der Soziotherapie und der pharmakologischen Behandlung der Depression. Bei leichteren Depressionen kann unter Umständen auf eine Pharmakotherapie verzichtet werden, bei schweren depressiven Episoden ist dies jedoch nur selten möglich. Vor diesem Hintergrund stellt die Entdeckung und ständige Weiterentwicklung der antidepressiv wirksamen Pharmaka einen Meilenstein in der Depressionsbehandlung dar (Baghai, Volz & Möller, 2009).

Aufgrund einiger in jüngster Zeit veröffentlichter Studien wird sowohl in der wissenschaftlichen Presse als auch in der Laienpresse die Wirksamkeit antidepressiver Substanzen ver-

mehrt angezweifelt, wodurch es nicht selten zu einer profunden Verunsicherung von Therapeuten und Patienten kommt. Im klinischen Alltag führt dies häufig dazu, dass gut informierte und interessierte Patienten von vornherein eine Pharmakotherapie ablehnen oder – nach einem guten Ansprechen und/oder einer Genesung durch pharmakologische Unterstützung – die Medikamente selbständig, ohne Rücksprache mit dem behandelnden Arzt absetzen. Bei ersterem Beispiel kann die Behandlung der Depression durch ein verzögertes Einsetzen einer Pharmakotherapie deutlich erschwert und so einer Chronifizierung Vorschub geleistet werden, wohingegen im letzteren Fall oft ein Rückfall in eine neue schwere depressive Episode mit folgendem stationärerem Aufenthalt droht, in beiden Fällen kann sich dadurch nicht zuletzt auch das Suizidrisiko erhöhen.

Daher soll im Folgenden zunächst auf die in der Laien- und wissenschaftlichen Presse in diesem Zusammenhang immer wieder zitierten Studien zur Wirksamkeit von Antidepressiva und möglichen Nebenwirkungen näher eingegangen werden.

Im Dezember 2004 gab die amerikanische Zulassungsbehörde eine sogenannte Blackbox-Warnung heraus, die seitdem auf allen Beipackzetteln für Antidepressiva abgedruckt werden muss. Diese Warnung ist, wie der Name bereits andeutet, schwarz umrandet und erinnert optisch an eine Todesanzeige. Eine Blackbox-Warnung ist die ernsteste Warnung, die im Rahmen des amerikanischen Arzneimittel-Gesetzes auf Beipackzetteln möglich ist. Diese Warnung beschreibt das erhöhte Risiko von Suizidalität während der Einnahme von Antidepressiva, vor allem bei Kindern und Jugendlichen. Hintergrund dieser Warnung ist eine Metaanalyse der amerikanischen Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration, FDA), die Daten von 372 randomisierten, kontrollierten Kurzzeitstudien enthält und eine Patientenstichprobe von 99.839 Patienten umfasst (Stone et al., 2009). Diese Metaanalyse wurde nicht nur bezüglich des Einsatzes von Antidepressiva bei der Indikation depressiver Störungen durchgeführt, sondern bezog sich auch auf alle anderen psychiatrischen Indikationen. In dieser Analyse zeigte sich ein leicht erhöhtes Risiko im Hinblick auf suizidale Handlungen für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva nahmen, im Vergleich zu gleichaltrigen Patienten, die Placebo nahmen (OR 1,55; 95% CI 0,91-2,70). Das Risiko für Patienten im Alter von 25 bis 64 Jahren war dagegen nicht erhöht, für Suizidgedanken ergab sich möglicherweise ein protektiver Effekt. Für Patienten über 65 Jahre konnte ein signifikanter protektiver Effekt im Hinblick auf suizidales Verhalten unter Antidepressiva-Therapie im Vergleich zu Placebo gezeigt werden. Auf der Basis dieser zwei Hauptergebnisse: 1. das erhöhte Risiko im Kindes- und Jugendalter und 2. der starke Alterszusammenhang, ordnete die FDA die oben beschriebene Blackbox-Warnung an. Das erhöhte Risiko für suizidales Verhalten im Alter von unter 25 Jahren bei einer Behandlung mit Antidepressiva bedeutet in der Realität eine Risikoerhöhung auf das 1,28fache, die mit einem p-Wert von 0,05 gerade noch statistisch signifikant war, so dass der starke Alterszusammenhang, der sich vor allem auf den protektiven Effekt im Alter begründet, gemeinsam mit dem nur knapp erhöhten Risiko in der frühen Jugend als Grund für eine Blackbox-Warnung sehr kritisch zu sehen ist (Seemüller, 2010a). Eine wahrscheinliche Folge dieser Warnung war, dass Psychiater weniger Antidepressiva einsetzten, was seinerseits wiederum dazu führte, dass sich suizidale Handlungen mehrten. So zeigte Gibbons, dass sich nach der FDA-Warnung die Antidepressiva-Verschreibungsraten in den USA und in den Niederlanden um etwa 22% reduzierten. Gleichzeitig erhöhten sich die Suizidraten von Kindern und Jugendlichen um 49% in den Niederlanden und um 14% in den USA. Dies stellte den stärksten Anstieg an Suiziden in der Geschichte der systematischen Aufzeichnung von Suiziden in den Niederlanden und der USA dar (Gibbons et al., 2007). Eine zweite Publikation, die sich sehr kritisch über antidepressive Pharmakotherapien äußert und häufig zitiert wird, ist die Metaanalyse von Irving Kirsch und Kollegen (Kirsch

et al., 2008). Die Kernaussage der 2008 in PLoS Medicine veröffentlichten Arbeit ist, dass moderne Antidepressiva gegenüber Placebo keine deutliche Verbesserung der depressiven Symptomatik bei leichten und mittelgradigen Episoden bewirken würden. Moderne Antidepressiva würden lediglich „klinisch signifikante“ Effekte bei schweren Depressionen zeigen. Auch bei dieser Studie handelt es sich unserer Ansicht nach um eine zu einseitige Interpretation der Ergebnisse. Eine Stärke dieser Analyse war, ähnlich der FDA-Metaanalyse, in der Tat, dass zum Teil auch unveröffentlichte Studien mit einbezogen wurden (alle Zulassungsstudien von Antidepressiva, die von 1989 bis 1999 zugelassen wurden). Dabei handelte es sich um die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Fluoxetin und Paroxetin, um den Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Venlafaxin (SNRI) und das Serotonin modulierende Antidepressivum Nefazodon (SMA). Die Analyse beruhte somit auf 35 Studien, in denen Medikamente oder Placebo über den relativ kurzen Zeitraum von 6 Wochen gegeben wurden. Die Analyse erbrachte, dass sich ein klinisch signifikanter Unterschied im Gegensatz zu Placebo erst ab einer bestimmten Depressionsschwere (einem Wert auf der Hamilton-Skala von 28 entsprechend) nachweisen ließ. Die Autoren leiteten daraus ab, dass bei leichtgradigen oder mittelgradigen depressiven Episoden Antidepressiva keinen klinisch signifikanten Effekt zeigen würden und daher ihr Einsatz fragwürdig erscheine. Hier ist kritisch anzumerken, dass diese Studien an sich kein neues Ergebnis präsentieren. Es ist bereits seit langem bekannt, dass sich die Wirkung von Antidepressiva gegenüber Placebo mit zunehmendem Schweregrad besser abgrenzen lässt. Wichtigster Kritikpunkt an dieser Studie jedoch ist das willkürlich gewählte Kriterium, mit dem eine sogenannte klinische Signifikanz definiert wurde. Der Mittelwertunterschied (zwischen Placebo und Verum) von 3 Punkten auf der Hamilton-Depressions-Skala entbehrt einer wissenschaftlichen Grundlage und ist arbiträr gewählt worden. Dies lässt sich gut an einem Beispiel verdeutlichen. Nehmen wir an, ein schwer suizidaler Patient hat bereits eine Suizidversuch hinter sich und immer noch sehr drängende und quälende Suizidgedanken. Dies entspräche in dem entsprechenden Suizidalitäts-Item der Hamilton-Skala einem Wert von 4, was schwerste Suizidgedanken und suizidale Handlungen mit einschließt. Eine Verbesserung in diesem Item von weniger als drei, zum Beispiel nur 2 Punkten würde „gelegentliche Gedanken an den eigenen Tod“ implizieren und allein damit aus klinischer Sicht eine deutliche und damit durchaus auch klinisch relevante Verbesserung bedeuten. Neben diesem willkürlich gewählten Kriterium der klinischen Signifikanz hätten also auch noch andere etablierte und klinisch aussagekräftigere Kriterien wie Responder- oder Remitter-Analysen mit einbezogen werden sollen. Bei solchen Analysen wird geprüft, ob es im Vergleich zu Placebo unter der Medikation ein klinisch relevantes Ansprechen gab (Response, meist als 50%ige Verbesserung des Befindens definiert) bzw. ob bei dem Patienten ein nahezu symptomfreier Zustand (Remission) hergestellt werden konnte. Entsprechende Analysen werden beispielsweise von der Europäischen Zulassungsbehörde im Rahmen der Zulassung von Antidepressiva gefordert (CHMP, 2010). Andere Erkenntnisse, wie die Verbesserung der Lang-

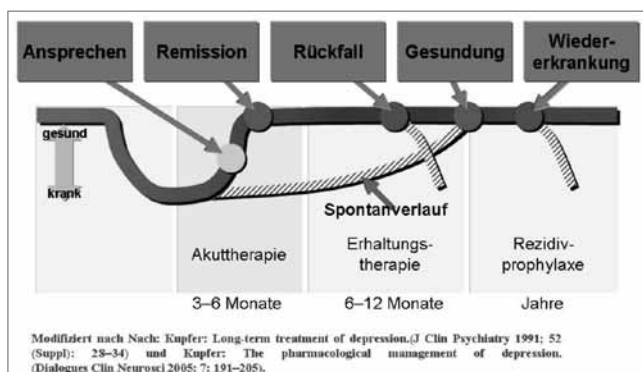
zeitprognose depressiver Erkrankungen durch eine rechtzeitige Therapie, wurden hier ebenfalls nicht berücksichtigt. Ebenso ist kritisch anzumerken, dass die eindeutige Evidenzlage zur Rückfallverhütung depressiver Störungen hier auch nicht berücksichtigt wurde. So zeigte zum Beispiel die bekannte Metaanalyse von Geddes et al. (2003) in 31 randomisierten Studien mit über 4.000 Patienten eine Reduktion des Rückfallrisikos um zwei Drittel für Patienten, die Antidepressiva nahmen, im Vergleich zu Placebo.

Es lässt sich also zusammenfassend zu diesen Studien sagen, dass die Wahl einer geeigneten Behandlungsstrategie immer unter Berücksichtigung sämtlicher individueller Faktoren für den einzelnen Patienten erfolgen muss. Dabei sind insbesondere die Vorlieben der Patienten zu berücksichtigen sowie die Verfügbarkeit von Psychotherapie, der bisherige Krankheitsverlauf, zusammen mit dem Schweregrad der aktuellen Episode und vielen anderen individuellen Faktoren. So ist bei einem leichten depressiven Syndrom bei Patienten, die bereits mehrere schwere depressive Episoden erlebt haben, eine recht- und frühzeitige Pharmakotherapie zu erwägen, da hier eine weitere Verschlechterung zu erwarten ist. Die eben vorgestellten Studien und die vorwiegend in der Laienpresse geführten Diskussionen um die Wirksamkeit von Antidepressiva bewirken häufig eine Verunsicherung der Patienten. Deshalb ist es gerade hier wichtig, ein Krankheitsmodell zu vermitteln und psychoedukative Elemente in der Behandlung depressiver Störung zu betonen und diese zu integrieren.

### ■ Pharmakologische Therapie depressiver Erkrankungen Therapieabschnitte

Abbildung 1 illustriert die verschiedenen Therapieabschnitte. Grundsätzlich unterteilt man die Pharmakotherapie depressiver Erkrankungen in drei Phasen. Zu Beginn in der Akuttherapie stehen die rasche Symptomkontrolle im Vordergrund. Ziel der Akuttherapie ist das Erreichen von Symptombefreiheit (Remission). Der Weg zur Remission führt üblicherweise über ein therapeutisches Ansprechen (Response), was meist als mindestens 50%ige Reduktion des ursprünglichen Schweregrads der Depression definiert wird. Die Akuttherapie dauert in der Regel drei bis sechs Monate. Daran schließt sich die sogenannte Erhaltungstherapie. Hier wird üblicherweise das Medikament

Abbildung 1: Therapieabschnitte, modifiziert nach Sartorius et al. (2007)



oder das Behandlungsregime, das zum Erfolg geführt hat, über 6 bis 12 Monate fortgeführt. Theoretischer Hintergrund ist hierbei, dass eine unbehandelte depressive Episode im Durchschnitt sechs Monate bis zur Spontanremission andauert. Wenn wir davon ausgehen, dass durch eine suffiziente Therapie die Besserung beispielsweise nach zwei Monaten einsetzt und dadurch eine Remission nach vier Monaten erfolgt, besteht etwa zwei weitere Monate noch ein deutlich erhöhtes Risiko eines Wiederaufflammens der ursprünglichen Episode (Abb. 1). Um einen Rückfall in die Indexepisode zu verhindern, wird die Erhaltungstherapie, sofern es keine unerwünschten Nebenwirkungen gibt, üblicherweise mit der ursprünglichen Dosierung unverändert fortgeführt. Nach Abschluss der Erhaltungstherapie und anhaltender Symptombefreiheit kann von einer Remission ausgegangen werden. Die nächste Therapiephase, die sich hieran anschließt, ist die Rezidivprophylaxe. Für die genaue Festlegung einer zeitlichen Grenze zwischen Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe gibt es jedoch bisher keine ausreichende empirische Grundlage. Ob, wann und wie eine Rezidivprophylaxe indiziert ist, hängt von dem individuellen Kasus ab (Tab. 1). Grundsätzlich spricht man bei einer Episode nach Abschluss der Erhaltungstherapie von einer neuen depressiven Episode und nicht mehr von einem Rückfall. Das Hauptziel der Rezidivprophylaxe ist die Verhinderung neuer depressiver Episoden. Eine Rezidivprophylaxe ist daher in der Regel bei Patienten indiziert, die an einem erhöhten Rückfallrisiko leiden. Gut bekannte Faktoren, die mit einem erhöhten Rückfallrisiko bei depressiven Störungen einhergehen, sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Insbesondere wenn ein Patient bei der Akuttherapie gut auf ein Antidepressivum anspricht, so ist die Wirksamkeit bei einer entsprechenden Fortführung der Therapie als Rezidivprophylaxe wissenschaftlich sehr gut belegt (Keller et al., 2007).

Tabelle 1: Faktoren mit einem erhöhten Rückfallrisiko bei unipolaren depressiven Störungen (Sartorius et al., 2007)

1. Drei oder mehr Episoden einer Depression
2. Hohe Frequenz von neuen Episoden (zwei Episoden innerhalb der letzten fünf Jahre)
3. Vorausgegangene Episode im letzten Jahr
4. Residualsymptome während der Erhaltungstherapie
5. Residualsymptome trotz Remission
6. Komorbide Dysthymie
7. Schwere der abgelaufenen Episoden inklusive Suizidalität und psychotischer Symptome
8. Längere vorangegangene Episode
9. Rückfälle nach Absetzen von Medikamenten
10. Psychiatrische Komorbidität (Substanzmissbrauch, Persönlichkeitsstörung, Dysthymie, Angststörung)
11. Positive Familienanamnese einer depressiven Störung bei Angehörigen ersten Grades
12. Krankheitsbeginn vor 30 Jahren
13. Alter zwischen 60 und 65 oder sogar älter

## ■ Akuttherapie

Nach der Diagnose einer depressiven Episode gilt es, im Rahmen der Akuttherapie zunächst eine tragfähige therapeutische Beziehung aufzubauen sowie eine rasche Symptomkontrolle zu etablieren. Daneben müssen zuvorderst krankheitsinhärente Risiken wie die Behandlung bestehender komorbider somatischer Erkrankungen, die aufgrund der Depression (z. B. Antriebshemmung) vernachlässigt wurden und oftmals entgleisen (z. B. entgleister Diabetes mellitus, Marcumar-Einstellung etc.), sowie explizite Selbstgefährdung im Rahmen von Suizidalität beherrscht werden. Zur raschen Symptomlinderung und zur Abwendung von akuter Eigengefahr kann zu Beginn der pharmakologischen Behandlung der Einsatz von Benzodiazepinen indiziert sein. Dies kann auch den Einsatz von Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika, wie z. B. Zolpidem oder Zopiclon, einschließen. Ein rasch wiederhergestellter Schlafwach-Rhythmus sowie eine schnelle subjektive Symptomlinderung von drängenden Suizidgedanken und quälenden Ängsten können auch die Arzt-Patient-Beziehung stärken und sogar einen schützenden Effekt hinsichtlich Suizidalität entfalten (Seemüller et al., 2010b). Häufig werden während der Eindosierungsphase eines neuen Antidepressivums aufgrund der Wirklatenz oder möglicherweise auftretender unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) bei schweren depressiven Episoden begleitend Benzodiazepine oder Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika eingesetzt. Die Wahl des richtigen Antidepressivums für den individuellen Patienten hängt von verschiedenen Faktoren ab. Hierzu zählen insbesondere:

- Vorerfahrungen des Patienten mit der Medikation (UAW, frühere Pharmakotherapieresistenz)
- komorbide medizinische Erkrankungen, die durch Antidepressiva verbessert oder verschlechtert werden können
- Beigebrauch anderer, nichtpsychiatrischer Medikamente, die zu Medikamenteninteraktion führen können
- kurz- und langfristige UAW
- Erfahrung des behandelnden Arztes mit den jeweiligen Substanzen
- Anamnese des Patienten in Hinblick auf Therapietreue
- Subjektive Patientenpräferenz bestimmter Substanzen
- Kosten und Verfügbarkeit von Antidepressiva

Inzwischen wurde eine große Breite an verschiedenen Arten von Antidepressiva, die sich deutlich im Nebenwirkungsprofil, aber im Hinblick auf die antidepressive Wirksamkeit nur gering unterscheiden, auf dem Markt eingeführt. Weltweit sind derzeit 39 verschiedene Antidepressiva erhältlich, die Verfügbarkeit variiert jedoch von Land zu Land. Die Einteilung erfolgte traditionellerweise in aktivierende, antriebsneutrale und dämpfende Antidepressiva. Dies bezog sich hauptsächlich auf die Klasse der unselektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, die trizyklischen (TCA) Antidepressiva.

Heutzutage hat sich eine Einteilung der Antidepressiva nach spezifischen pharmakodynamischen Wirkmechanismen etabliert, die strukturchemische Klassifikation spielt jedoch weiterhin eine klinische Rolle. Tabelle 2 fasst die in Deutschland verfügbaren Antidepressiva mit ihrer Klassifikation, Indikation und Zusatzindikationen sowie Dosierungsempfehlungen der Hersteller zusammen.

Bei der Klassifikation werden die älteren Substanzen immer noch nach ihrer chemischen Struktur, wie z. B. tri- und tetrazyklische Antidepressiva (TCA), unterschieden. Klinisch sinnvoller ist es jedoch, sie nach ihren primären pharmakodynamischen Eigenschaften als serotonerg, noradrenerg oder gemischt wirkende TCA zu bezeichnen (Sartorius et al., 2007). Daneben gibt es noch die reversiblen Monoaminoxidase-A-Hemmer (RIMA) und die irreversiblen unselektiven Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI). Die neueren Antidepressiva werden aufgrund ihres spezifischen Wirkmechanismus in Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (DNRI), Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NARI) und noradrenerg und spezifisch serotonerge Antidepressiva oder  $\alpha$ -2-Blocker (NaSSA) eingeteilt.

Als Mittel der Wahl gelten in den meisten Ländern Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder selektiv dual wirksame Antidepressiva (SNRI, NaSSA). Die Behandlung mit einer antidepressiven Kombinationsstrategie oder mit einer Augmentationsbehandlung unter Verwendung von atypischen Antipsychotika, Lithium oder Schilddrüsenhormonen bzw. die Behandlung mit einem irreversiblen Monoaminoxidase-Inhibitor bleiben zunächst schwierig zu behandelnden depressiven Störungen vorbehalten oder Patienten, die an mehreren Symptomkomplexen leiden, wie beispielsweise der Depression mit psychotischen Merkmalen. Phänomenologisch lassen sich auch bestimmte einzelne Subtypen depressiver Erkrankungen abgrenzen, die präferentiell günstig auf bestimmte Antidepressiva ansprechen. Der Subtyp der melancholischen Depressionen (vitale Traurigkeit, Einschlafstörungen, morgendliches Früherwachen, Morgentief, Appetitmangel, Gewichtsabnahme, psychomotorische Hemmung oder Agitiertheit, übermäßige Schuldgefühle und reduzierte affektive Schwingungsfähigkeit) spricht im Vergleich zu Placebo oder Psychotherapien tendenziell günstiger auf Pharmakotherapien mit Trizyklika oder Venlafaxin an (Pesselow, Sanfilippo, Difiglia & Fieve, 1992; Brown, 2007; Frank, Kupfer, Hamer, Grochocinski & McEachran, 1992; Leventhal & Rehm, 2005; Prusoff, Weissman, Klerman & Rounsaville, 1980; Thase & Friedman, 1999). Noch besser ist allerdings ein günstiges Ansprechen für schwere Depressionen, Depressionen mit psychotischen Symptomen und für hospitalisierte Patienten belegt. Auf MAOI oder SSRI sprechen depressive Episoden mit atypischen Merkmalen besonders gut an (Henkel et al., 2006, 2010). Atypische Depressionen sind gekennzeichnet durch eine erhaltene affektive Schwingungsfähigkeit und eine Gewichts- oder Appetitzunahme, ein Hypersomnie sowie ein bleierne Lähmungsgefühl in den Armen und Beinen sowie auch durch ein stabiles Verhaltensmuster von erhöhter Empfindlichkeit gegenüber Zurückweisung.

## ■ Wirkeintritt

Die früher gängige Hypothese der sogenannten Wirklatenz von etwa 4-Wochen kann heutzutage als überholt betrachtet werden (Szegedi et al., 2009). Stattdessen kann man üblicherweise unter der Behandlung mit Antidepressiva eher eine kontinuierliche Besserung im Zeitverlauf der Pharmakotherapie



Tabelle 2: Übersicht über in Deutschland zugelassene, häufig verordnete Antidepressiva zur Behandlung der unipolaren Depression mit zusätzlichen zugelassenen Indikationen sowie gut belegte Hinweise für Indikationen nach Studienlage, modifiziert nach Sartorius et al. (2007) sowie Benkert und Hippus (2011)

Wirkstoff	Klassifikation	Zusätzliche Indikationen	Dosisempfehlung des Herstellers	
			Startdosis (mg)	Erhaltungstherapie (mg/Tag)
Agomelatin	Melatonin Agonist und 5HT <sub>2c</sub> -Antagonist	Hinweise für die GAD	25	25–50
Amitriptylin	TCA	chron. Schmerz, Schlafstrg., Hinweise u.a. für Fibromyalgie, Bulimie und Migräne,	25–75	150–300
Amitriptylinoxid	TCA		30–60	180–300
Bupropion	DNRI	Raucher Entwöhnung, Hinweise u. a. für SAD, bipolare Depression, Depression bei Parkinson	100	200–300
Citalopram	SSRI	Panikstrg. mit oder ohne Agoraphobie, Hinweise u.a. für Zwangsstrg., Depression bei KHK	20	20–60
Clomipramin	TCA	Angst- und Zwangsstrg., Schmerzbehandlung, Narkolepsie, Enuresis	25–50	150–250
Doxepin	TCA	Angststrg., Schlafstrg., Leichte Entzugserscheinung bei Abhängigkeiten, chron. Schmerz	25–75	150–300
Duloxetin	SNRI	Neuropat. Schmerz, GAD, Belastungsinkontinenz, Hinweise u.a. Fibromyalgie	60	60–120
Escitalopram	SSRI	GAD, Panikstrg., soziale Phobie, Zwangsstrg., Hinweise u. a. Migräne	5–10	10–20
Fluoxetin	SSRI	Bulimie, Zwangsstrg., Hinweise u. a. PTBS, Hinweise für TRD mit Olanzapin	20	20–80
Fluvoxamin	SSRI	Zwangsstrg., Hinweise u. a. für Panikstrg., soz. Phobie und Binge Eating	50–100	100–300
Imipramin	TCA	Schmerzbehandlung, Enuresis, Pavor nocturnus, Hinweise u. a. Panikstrg. und Bulimie	25–75	150–300
Maprotilin	TCA		25–75	150–225
Mianserin	TCA		30	60–120
Mirtazapin	NaSSA	Hinweise u. a. für Schlafstrg., chron. Schmerz, soz. Phobie, Zwangsstrg. und PTBS	15	30–45
Moclobemid	RIMA	soziale Phobie, Hinweise u.a. für Fibromyalgie, Depression bei Demenz, atypische Depression	150–300	300–600
Nortriptylin	TCA	Hinweise u. a. für Depression bei Parkinson, neuropath. Schmerz, Migräne	25–50	75–300
Paroxetin	SSRI	Angst- und Zwangsstörung, soz. Phobie, GAD, PTBS	20	20–60
Reboxetin	NARI		4	8–12
Sertralin	SSRI	Panikstrg., soz. Phobie, Zwangsstrg., PTBS, Depression bei KHK, Depression bei Alkoholabhängigkeit, Angststörung	50	50–200
Tranlycypromin	MAOI	Angststörung, Therapieresistenz, Hinweise u. a. zur Zwangsstrg., bipolaren Depr., soz. Phobie	10	20–40
Trazodon	SMA		50–100	200–600
Trimipramin	TCA	Angststörung, Hinweise u. a. für Schlafstrg., chron. Schmerz	25–50	300–400
Venlafaxin	SNRI	GAD, Panikstrg. mit/ohne Agoraphobie, soz. Phobie, Hinweise u. a. für PTBS, chron. Schmerzen, Migräne, Zwang	75	150–375

FDA = Food and Drug Administration  
 NDRI = Noradrenalin Dopamine Reuptake Inhibitor  
 SSRI = Selective Serotonin Reuptake Inhibitor  
 SNRI = Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitor  
 NARI = Noradrenalin Reuptake Inhibitor  
 NaSSA = Noradrenergic, specific serotonergic Antidepressant  
 TCA = Tricyclic Antidepressant

HAMD = Hamilton Depression Rating Scale  
 MAO = Monoaminoxidase  
 GAD = Generalisierte Angststörung  
 KHE = Koronare Herzerkrankung  
 PTB = Posttraumatische Belastungsstörung  
 TRD = Therapieresistente Depression  
 SAD = Seasonal affective Disorder

beobachten. Dabei kann der Patient bereits in den ersten zwei Wochen einer antidepressiven Pharmakotherapie eine spürbare Besserung der Symptomatik erwarten. Ein sogenanntes Early Improvement, eine frühzeitige graduelle Besserung der Symptome, ist als 20%ige Besserung der Ausgangssymptomatik definiert und stellt einen hoch sensitiven Prädiktor für eine spätere stabile Remission dar. Anders formuliert: Es kann bei gutem initialen Ansprechen mit hoher Wahrscheinlichkeit von der richtigen Wahl des Antidepressivums ausgegangen werden. Dies bedeutet auf der anderen Seite auch, dass, sollte sich nicht nach zwei Wochen eine spürbare Besserung einstellen, umgehend eine Anpassung des Therapieregimes vorzunehmen und nicht erst noch viele weitere Wochen zu warten ist (Henkel et al., 2009).

Im Folgenden werden die wesentlichen Substanzklassen der Antidepressiva mit ihren klinischen und pharmakologischen Besonderheiten vorgestellt, zunächst selektiv auf ein Neurotransmittersystem wirkende Substanzen, dann dual wirksame Substanzen, im Anschluss unselektive TCA sowie MAOI (nach Baghai et al., 2009):

#### **Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)**

Die SSRI haben Ende der 1980er Jahre mit der Einführung des Präparats Fluoxetin die Ära der selektiv wirksamen Antidepressiva eingeleitet. Hauptgrund für den Erfolg ist ein günstigeres Nebenwirkungsprofil bei im Mittel vergleichbarer Wirksamkeit mit TCA. Wichtig in diesem Zusammenhang ist es auch zu betonen, dass Antidepressiva jeglicher Art, Serotonin-Wiederaufnahmehemmer mit eingeschlossen, bei nicht depressiven, gesunden Patienten kaum psychotrope Effekte entfalten und die Berichte von einer sogenannten Lifestyledroge für Gesunde, die sich z. B. um Fluoxetin ranken, in den Bereich der wissenschaftlichen Mythen gehören. Durch die Hemmung der Wiederaufnahme in die Nervenzelle erhöhen Serotonin-Wiederaufnahmehemmer die Serotonin-Konzentration im synaptischen Spalt. Diese Erhöhung tritt relativ rasch nach Beginn der antidepressiven Therapie ein, wobei häufig initial auch UAW auftreten können. Für die Klasse der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer ist aufgrund des aktivierenden Wirkprofils in den ersten Tagen vor allen Dingen mit Schlaflosigkeit, Schwitzen, Tremor, Agitiertheit, Übelkeit und Erbrechen zu rechnen. Für Paroxetin sind ferner auch sogenannte anticholinerge Nebenwirkungen, wie z. B. Mundtrockenheit, Obstipation, Miktionsstörungen bis hin zum Harnverhalt, sowie die Gefahr eines Engwinkelglaukoms, beschrieben. Derzeit sind insgesamt sechs selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer zur Behandlung depressiver Erkrankungen in Deutschland zugelassen (siehe Tab. 2). Die pharmakodynamischen Mechanismen und die klinische Effektivität sind sehr ähnlich, relevante Unterschiede ergeben sich hauptsächlich durch die pharmakokinetischen Eigenschaften in Hinblick auf das Spektrum möglicher UAW und Interaktionspotential. Üblicherweise werden Serotonin-Wiederaufnahmehemmer aufgrund ihres aktivierenden Effekts am häufigsten zur morgendlichen Einnahme verschrieben. UAW lassen sich häufig durch eine langsame Dosissteigerung beherrschen. Insbesondere bei antriebsarmen Depressionen sowie bei atypischen Depressionen kann man von einer bes-

seren Effektivität von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern gegenüber TCA (Sartorius et al., 2007) ausgehen. Insgesamt ist aber bei schweren Depressionen gegenüber dualen Wirkstoffen von leichter Unterlegenheit der SSRI auszugehen (Bauer et al., 2007).

Vor allen Dingen aufgrund der insgesamt deutlich günstigeren Verträglichkeit im Vergleich zu älteren Präparaten in Hinblick auf internistische Begleiterkrankungen wie kardiovaskuläre Erkrankungen sowie in Hinblick auf das Toxizitätsrisiko bei Überdosierung, z. B. im Rahmen von Suizidversuchen, stellen SSRI derzeit eine ideale Therapie der ersten Wahl zur Behandlung der unipolaren Depression dar.

#### **Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NARI)**

Das bisher einzige auf dem Markt verfügbare Medikament mit dem selektiv Noradrenalin-Wiederaufnahme-hemmenden Mechanismus Reboxetin wird seit Frühjahr dieses Jahres nicht mehr von den gesetzlichen Krankenkassen erstattet und daher in Zukunft vermutlich nur noch selten verordnet. In einer breit angelegten, allerdings in der wissenschaftlichen Literatur nicht unumstrittenen Metaanalyse (Cipriani et al., 2009) zeigte sich die im Vergleich schlechteste Wirkung von Antidepressiva für Reboxetin. Dabei mehrten sich die Hinweise, dass es kaum einen signifikanten überlegenen Effekt im Vergleich zu Placebo gab. Da allerdings im klinischen Alltag Reboxetin vorwiegend in Kombination mit SSRI oder einem anderen Medikament eingesetzt wurde, spiegelt die Datenlage der Monotherapie-studien nicht den zuvor üblichen klinischen Gebrauch wider. Hier hat Reboxetin das Spektrum der verfügbaren Antidepressiva um die Möglichkeit einer selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer ohne große Interaktionsgefahr in der Kombinationstherapie deutlich erweitert.

Günstigerweise zeigt sich hier auch ein gutes Nebenwirkungsprofil mit antriebsfördernden therapeutischen Eigenschaften ohne Sedierung, Appetitsteigerung und sexuelle Dysfunktionen.

#### **Selektive Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)**

Zu den prominentesten Vertretern der SNRI zählen Venlafaxin und das neuere Duloxetin. Venlafaxin scheint im Vergleich zu Fluoxetin oder Paroxetin vor allem in Hinblick auf Remissionsraten überlegen zu sein (Cipriani et al., 2006). Für Duloxetin wurden sowohl eine Überlegenheit gegenüber Paroxetin (Goldstein et al., 2004) als auch eine gleich gute Wirksamkeit im Vergleich zu Paroxetin (Detke et al., 2004) und Escitalopram (Hirschfeld & Vornik, 2004) publiziert.

Hervorzuheben ist bei den dual wirksamen Medikamenten im Bereich der bipolaren Störungen ein deutlich erhöhtes Switch-Risiko in die Manie (Leverich et al., 2006). Deswegen sollten diese Substanzen hier nur mit großer Vorsicht und mit ausreichendem pharmakologischen Manie-Schutz eingesetzt werden. Günstig hingegen scheint eine signifikante Reduktion von Schmerzsyndromen durch den Einsatz von SNRI zu sein, auch gibt es in einigen Studien Hinweise, dass sich körperliche Symptome im Rahmen von Depressionen unter Duloxetin stärker als unter anderen Medikamenten bessern können. Insgesamt ist von einer guten Verträglichkeit und ausreichenden Sicherheit auszugehen. Wie bei SSRI mit kurzer Halbwertszeit

sind bei Venlafaxin häufig Absetzphänomene bei zu schneller Dosisreduktion oder selbständigem Absetzen beschrieben.

#### **Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva, $\alpha$ -2-Blocker (NaSSA)**

Diese Substanzen weisen ebenfalls einen dualen Wirkmechanismus wie die zuvor genannte Antidepressiva-Gruppe auf. Doch im Unterschied zur eben besprochenen Antidepressiva-Klasse ist nicht die Wiederaufnahmehemmung der zentrale Mechanismus, der zu erhöhter Serotonin-Noradrenalin-Neurotransmitterkonzentration im synaptischen Spalt führt, sondern die Neurotransmission wird indirekt über die Hemmung präsynaptischer Alpha-2-Autorezeptoren vermittelt.

Einzigste Vertreter dieser Klasse sind Mirtazapin und Mianserin, wohingegen Letzteres aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils kaum mehr eine Bedeutung hat. Mirtazapin hat eine starke sedierende Komponente infolge der Blockade von Histamin-Rezeptoren. Daher eignet sich diese Substanz gut zur Behandlung von agitierten Depressionen oder von Depressionen mit ausgeprägten Schlafstörungen. Pharmakologisch werden in Kombination mit SSRIs auch deren UAW wie Schlafstörungen oder sexuelle Funktionsstörungen antagonisiert (Atmaca, Korkmaz, Topuz & Mermi, 2011; Ozmenler et al., 2008), so dass sich beide Gruppen zu einer Kombinationsbehandlung eignen. Meistens bleibt eine Kombinationsbehandlung jedoch ausgesprochen schweren Depressionen oder therapieresistenten Depressionen vorbehalten. Über den günstigen sedierenden Effekt, der über den H1-Rezeptor vermittelt wird, führt Mirtazapin leider auch häufiger zur Gewichtszunahme, die bei einem nicht unbeträchtlichen Teil der Patienten auftreten kann. Dies kann allerdings auch initial bei schwer melancholisch depressiven Patienten mit ausgeprägtem Appetitverlust und konsekutiver Gewichtsabnahme oder bei gerontopsychiatrischen Patienten ein durchaus erwünschter therapeutischer Effekt sein. Einige Metaanalysen deuten darauf hin, dass Mirtazapin einen besonders raschen Wirkeintritt hat (Szegedi et al., 2003). Andere, seltenere UAW, welche die Therapietreue maßgeblich beeinflussen, können die Exazerbation eines Restless-legs-Syndroms oder Blutbildveränderungen sein.

#### **Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (DNRI)**

Das Medikament Bupropion ist seit 2007 in Deutschland als Antidepressivum zugelassen, wohingegen es in den Vereinigten Staaten schon seit vielen Jahren vermarktet wurde. Bupropion scheint ein sehr günstiges Nebenwirkungsprofil zu haben und sich vor allem zur Therapie bipolarer Depressionen zu eignen. In einer vergleichenden Studie zwischen Bupropion und Venlafaxin zeigte sich unter Bupropion ein gutes therapeutisches Ansprechen in Hinblick auf die depressive Symptomatik ohne ein erhöhtes Manie-Switch-Risiko (Leverich et al., 2006). Daneben ist ein vor allem bei Überdosierungen bestehendes Risiko epileptischer Anfälle bekannt, das insbesondere bei vorbestehenden Begleiterkrankungen berücksichtigt werden muss. In Deutschland war dieses Medikament ursprünglich zur Raucherentwöhnung zugelassen.

#### **Unselektive tri- und tetrazyklische Antidepressiva (TCA)**

Die tri- und tetrazyklischen Antidepressiva zählen zu den sogenannten klassischen Antidepressiva. Sie hemmen je nach einzelner Substanz stärker unselektiv die präsynaptische Serotonin- oder Noradrenalin-Wiederaufnahme oder beides, daneben binden sie auch noch eine Vielzahl weiterer Rezeptoren, über die vor allem viele unerwünschte Nebenwirkungen vermittelt werden. Dies schließt u.a. anticholinerge Nebenwirkungen mit ein, die über die Blockade muscarinergere Acetylcholin-Rezeptoren vermittelt wird. Hierzu gehören Mundtrockenheit, Obstipation, Blasenentleerungsstörungen und Sehstörungen, zumeist in Form von Akkommodationsstörungen. Zu den sogenannten antiadrenergen Nebenwirkungen gehören Hypotonie, orthostatische Tachykardien, Schwitzen, Schwindel beim Lagewechsel und Herzrhythmusstörungen. Unter den antihistaminergen Nebenwirkungen, die über die Blockade von Histaminrezeptoren vermittelt werden, fasst man Müdigkeit, Gewichtszunahme und Mundtrockenheit zusammen. Dazu können auch kardiotoxische UAW inklusive Verlängerung der Herzleitungszeiten wie PQ- oder QT-Zeit zählen, genauso wie das Auftreten von Myoklonien, Gewichtszunahme und allergischen Exanthenen.

Vom Wirkungsspektrum aus betrachtet, scheinen TCA vor allem im Bereich stationärer Patienten und Patienten mit schweren unipolaren depressiven Episoden leichte Vorteile gegenüber SSRI zu haben (Anderson, 2009). Wie bei den SNRI ist auch bei dieser heterogenen Substanzklasse von einem hohen Manie-Switch-Risiko auszugehen. Nach der Einführung der besser verträglichen selektiven Antidepressiva haben trizyklische Antidepressiva inzwischen ihren Stellenwert als First-Line-Therapie zumindest in westlichen Industrienationen verloren. Bei therapieresistenten Depressionen oder entsprechenden Komorbiditäten, wie beispielsweise einer Schmerzstörung, werden vor allem Amitriptylin und Doxepin aus dieser Substanzklasse weiterhin häufig eingesetzt, obwohl es auch gute Wirksamkeitsbelege auch für SNRI und NaSSA (Mattia, Paoletti, Coluzzi & Boanelli, 2002) gibt.

#### **Monoaminoxidasehemmer (RIMA, MAOI)**

Hierzu zählen zwei Präparate in Deutschland: Zum einen der irreversible MAO Inhibitor Tranylcypromin und zum anderen der selektive und reversible MAO-A-Hemmer Moclobemid. Der irreversible unselektive Monoaminoxidase-A- und B-Hemmer Tranylcypromin ist schwierig zu behandeln und therapieresistenten Depressionen vorbehalten. Hierbei zeigen sich unter diesem Antidepressivum häufig noch gute Ansprechraten. Alle Monoaminoxidasehemmer wirken über die Hemmung der oxidativen Desaminierung aller primären Amine (Noradrenalin, Dopamin und Serotonin). Damit gehört Tranylcypromin zu den Antidepressiva, die alle primären Amine, die bei der Depressionsentstehung möglicherweise eine Rolle spielen, beeinflussen. Neben den therapieresistenten Depressionen scheinen für Tranylcypromin auch Vorteile bei der Behandlung der bipolaren Depression zu bestehen. Hierfür konnte in Studien eine gute Wirksamkeit bei vergleichsweise geringem Switch-Risiko belegt werden (Himmelhoch, Thase, Mallinger & Houck, 1991). Um Blutdruckkrisen zu verhindern, ist es essentiell wichtig, der Behandlungsempfehlung zu

folgen und eine sogenannte Tyramin-arme Diät einzuhalten, bei der Nahrungsmittel wie Rotwein, Schokolade, älterer fermentierter Käse, Salami, Sauerkraut u.v.a. gemieden werden müssen. Unter Einhaltung der entsprechenden Vorgaben kann von einer relativ guten Verträglichkeit ausgegangen werden. Dennoch bereitet die Diät vielen Patienten Schwierigkeiten und ist so häufig zu Beginn nur im stationären Setting durchführbar. Ferner können an UAW delirante Syndrome bei hohen Dosierungen und durch die starken aktivierenden Wirkungen auch Unruhe und Erregungszustände sowie eine Senkung der Krampfschwelle mit erhöhter Gefahr von epileptischen Anfällen auftreten.

Wesentlich besser verträglich ist hier der reversible MAO-A-Hemmer Moclobemid, bei dem die oben genannten Nebenwirkungen deutlich seltener auftreten, da nur eine Monoaminoxidase gehemmt wird und diese Hemmung auch reversibel ist. Als Folge müssen die diätetischen Vorsichtsmaßnahmen nicht so streng beachtet werden, sofern es sich nicht um eine Hochdosistherapie handelt. Für die Klasse der MAOI gilt weiterhin eine überlegene Wirksamkeit im Vergleich zu den Trizyklika im Bereich der atypischen Depression (Aarons, Frances & Mann, 1985). Heutzutage werden Monoaminoxidasehemmer frühestens als Medikament der zweiten oder dritten Wahl eingesetzt, obwohl vor allem reversible MAO-Hemmer eine gut verträgliche Therapiealternative im Bereich der Behandlung atypischer Depressionen sind.

#### **Melatonin-Agonist und selektiver 5HT<sub>2c</sub>-Antagonist**

Bisher gibt es erst ein Präparat mit diesem neuartigen Wirkmechanismus. Theoretischer Hintergrund ist, dass Störungen der zirkadianen Rhythmik (z. B. Schlafstörungen) bereits seit jeher als pathophysiologisch bedeutsam bei depressiven Störungen angesehen wurden. Die Regulation der zirkadianen Rhythmik unterliegt der endogenen Melatonin-Sekretion, die auch schon länger als möglicher pharmakologischer Ansatzpunkt diskutiert wurde.

Agomelatin entfaltet agonistische Effekte an endogenen Melatonin-1- und Melatonin-2-Rezeptoren und antagonistische Effekte am Serotonin 5HT<sub>2c</sub>-Rezeptor. In einer Reihe von klinischen Phase-III-Studien konnte bisher die Wirksamkeit von Agomelatin überzeugend nachgewiesen werden. Dabei scheint sich Agomelatin vor allem durch sein günstiges Nebenwirkungsprofil von anderen Antidepressiva abzuheben (das Auftreten von sexuellen Funktionsstörungen, Gewichtszunahme, Tagesmüdigkeit und von Absetzsyndromen war auf Placebo-Niveau). Dennoch ist für den Behandler auf pharmakokinetische Interaktionen mit CYP1A2-Inhibitoren wie Fluoxetin oder Ciprofloxacin zu achten.

#### **Psychotherapie und Psychopharmakotherapie**

Bereits seit langem besteht eine Debatte, ob eine der beiden Therapieformen der anderen überlegen ist. Zwar mehren sich in jüngster Zeit methodisch anspruchsvolle Metaanalysen zu verschiedenen Psychotherapieformen wie die kürzlich im American Journal publizierte Metaanalyse zu psychodynamischen Therapieformen (Gerber et al., 2011), jedoch ist wegen grundsätzlicher methodologischer Probleme ein direkter Vergleich kaum durchführbar. Somit liegen nach

evidenzbasierten Kriterien die überzeugenderen Daten mit methodologisch höherer Güte (placebokontrolliertes Design) vor allem für die Wirksamkeitsnachweise von Antidepressiva vor (Möller, 2004). Grundsätzlich gilt aber, wie bereits eingangs erwähnt, dass entsprechend der Grundhaltung des Patienten und auch der Verfügbarkeit psychotherapeutischer Behandlungsmöglichkeiten im Rahmen eines Gesamtbehandlungsplanes jeweils der Schwerpunkt auf die antidepressive Pharmakotherapie und/oder eine psychotherapeutische Behandlung gelegt werden kann. Gerade individuelle Variablen, die zur Entstehung oder Aufrechterhaltung der Depression beitragen, können gut psychotherapeutisch behandelt werden, wie beispielsweise Persönlichkeitsanteile, frühe Traumata, Partnerschaftskonflikte, berufliche oder finanzielle Belastungen. Zudem wurden in einer jüngst publizierten breit angelegten Metaanalyse auch gute Langzeiteffekte hinsichtlich einer Rezidivprophylaxe nachgewiesen (Guidi, Fava, Fava & Papakostas, 2011). Für den Fall, dass sich Patienten in einer psychotherapeutischen Behandlung befinden, sich akut verschlechtern und beispielsweise starke Ängste oder Suizidgedanken auftreten, die das Verlassen des Hauses nicht mehr möglich machen, ist im Bedarfsfall auch eine vorübergehende Begleitmedikation mit Benzodiazepinen oder eine Kombination mit einem Antidepressivum angezeigt. Hierbei besteht aus psychiatrischer Sicht grundsätzlich keine Kontraindikation. Eine relative Ausnahme bildet das Expositionstraining im Rahmen einer Verhaltenstherapie, bei der nach Möglichkeit auf die Gabe von Benzodiazepinen verzichtet werden sollte. Eine aktuelle Metaanalyse von Coujpers fasste 25 randomisierte Studien zusammen, bei denen pharmakologische antidepressive Effekte verglichen wurden mit Effekten einer kombiniert pharmakologischen und psychologischen Behandlung bei Erwachsenen mit depressiven Störungen (Cuijpers, Dekker, Hollon & Andersson, 2009). Bei dieser Metaanalyse wurde eine standardisierte mittlere Effektgröße berechnet, um die Unterschiede zwischen Pharmakotherapie und der kombinierten Behandlung zu schätzen. Zusätzlich wurden Unterschiede der Populationen berücksichtigt. Insgesamt flossen Variablen von über 2.000 Patienten in die Metaanalyse mit ein. An psychotherapeutischen Verfahren wurde eine heterogene Bandbreite von Studien eingeschlossen, die Verfahren wie die interpersonelle Psychotherapie, die kognitiv-behaviorale Psychotherapie, aber auch psychodynamische Psychotherapien, „Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP)“-Psychotherapien und dialektische Verfahren mit berücksichtigten. Interessanterweise zeigte sich zwar ein kleiner, aber doch statistisch hoch signifikanter Effekt zugunsten einer kombinierten pharmakologischen und psychotherapeutischen Behandlung. Daneben zeigte sich, dass Patienten, die zusätzlich an einer Dysthymie litten, im Vergleich zu einer alleinigen Pharmakotherapie überraschenderweise nicht mehr von einer kombinierten Behandlung profitierten. Dies ist in Übereinstimmung mit älteren Ergebnissen der gleichen Arbeitsgruppe anhand einer kleineren Metaanalyse.

Ein Grund, den die Autoren hierzu diskutieren, ist, dass bisher noch vergleichsweise wenig spezifische Psychotherapieformen für chronische Depressionen, wie beispielsweise das CBASP-Konzept, mit in die Metaanalyse eingeflossen sind. Darüber



hinaus zeigte sich in dieser Metaanalyse, dass die Dropout-Rate in der kombinierten Behandlungsgruppe signifikant geringer war im Vergleich zur alleinigen Pharmakotherapie. Dieses Ergebnis ist in guter Übereinstimmung mit anderen Studien, die zeigen, dass generell Dropout-Raten in der Psychotherapie signifikant niedriger sind als Dropout-Raten bei Pharmakotherapie-Patienten (Dekker et al., 2008; van Schaik et al., 2004). Insbesondere in Hinblick auf die Langzeittherapie könnte das ein Hinweis darauf sein, dass Psychotherapie insgesamt auch die Therapietreue verbessert. Die Autoren fanden auch keine Unterschiede in Hinblick auf die Effektgröße und die Depressionsschwere. Mit anderen Worten scheint dieser Analyse nach die kombinierte Behandlung sowohl bei leichten als auch bei schweren Depressionen gleichermaßen effektiv zu sein.

In einer weiteren Studie von Kocsis und Mitarbeitern wurden im Rahmen einer größeren randomisierten Multizenter-Studie die Effekte der Patientenpräferenz bei einem Vergleich von dem Antidepressivum Nefazodon allein mit CBASP allein oder der Kombinationstherapie für chronische Formen der major Depression in Hinblick auf die Wirksamkeit untersucht (Kocsis et al., 2009). Bei den 429 eingeschlossenen Patienten zeigte sich ein eindeutiger interaktiver Effekt zwischen der bevorzugten Behandlung und der tatsächlich erhaltenen Behandlung auf den späteren Therapieerfolg. Dieser Effekt war insbesondere für die Patienten relevant, die eine bestimmte einzelne Therapieform bevorzugten.

Die Patienten zeigten signifikant höhere Remissionsraten für die jeweilige präferierte Monotherapie (entweder Antidepressivum oder CBASP) im Vergleich zur nicht präferierten Monotherapie-Alternative. Darüber hinaus war bei Patienten, die eine antidepressive Medikation allein bevorzugen, die Remissionsrate ähnlich wie bei den Patienten, die eine Kombinationsbehandlung aus CBASP und antidepressiver Medikation erhielten. Jedoch bei Patienten, die Psychotherapie allein präferierten und erhielten, war die Remissionsrate sogar signifikant höher im Vergleich zu denen, die eine Kombinationstherapie erhielten.

Sicherlich ist die Interpretation dieser Daten aufgrund inhärenter methodologischer Schwächen (fehlende Verblindung und fehlende Placebo-Gruppe) eingeschränkt, dennoch legen diese Ergebnisse nahe, dass insbesondere bei chronischen Depressionsformen die Patientenpräferenz ein wichtiger Moderator für ein therapeutisches Ansprechen darstellen kann.

## ■ Literatur

- Aarons, S.F., Frances, A.J. & Mann, J.J. (1985). Atypical depression: a review of diagnosis and treatment. *Hospital Community Psychiatry*, 36(3), 275-282.
- Anderson, I.M. (2000). Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *Journal of Affective Disorders*, 58(1), 19-36.
- Atmaca, M., Korkmaz, S., Topuz, M. & Mermi, O. (2011). Mirtazapine augmentation for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: a retrospective investigation. *Psychiatry Investigation*, 8(1), 55-57.
- Baghai, T.C., Volz, H.P. & Möller, H.J. (2009). [Antidepressive pharmacotherapy. In slight and severe disease, young and old]. *Internist (Berl)*, 50(2), 235-243.
- Bauer, M., Bschor, T., Pfennig, A. et al. (2007). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care. *World Journal of Biological Psychiatry*, 8(2), 67-104.
- Benkert, O. & Hippus, H. (2011). *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
- Brown, W.A. (2007). Treatment response in melancholia. *Acta Psychiatrica Scandinavica, Suppl.*, (433), 125-129.
- CHMP (Committee for Medicinal Products for human use). (2008). REFLECTION PAPER ON THE EXTRAPOLATION OF RESULTS FROM CLINICAL STUDIES CONDUCTED OUTSIDE THE EU TO THE EU-POPULATION. EMEA/CHMP/EWP/692702/2008
- Cipriani, A., Barbui, C., Brambilla, P., Furukawa, T.A., Hotopf, M. & Geddes, J.R. (2006). Are all antidepressants really the same? The case of fluoxetine: a systematic review. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67(6), 50-864.
- Cipriani, A., Furukawa, T.A., Salanti, G. et al. (2009). Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 373(9665), 746-758.
- Cuijpers, P., Dekker, J., Hollon, S.D. & Andersson, G. (2009). Adding psychotherapy to pharmacotherapy in the treatment of depressive disorders in adults: a meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70(9), 1219-1229.
- Dekker, J.J., Koelen, J.A., Van, H.L. et al. (2008). Speed of action: the relative efficacy of short psychodynamic supportive psychotherapy and pharmacotherapy in the first 8 weeks of a treatment algorithm for depression. *Journal of Affective Disorders*, 109(1-2), 183-188.
- Detke, M.J., Wiltse, C.G., Mallinckrodt, C.H., McNamara, R.K., Demitrack, M.A. & Bitter, I. (2004). Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*, 14(6), 457-470.
- Frank, E., Kupfer, D.J., Hamer, T., Grochocinski, V.J. & McEachran, A.B. (1992). Maintenance treatment and psychobiologic correlates of endogenous subtypes. *Journal of Affective Disorders*, 25(3), 181-189.
- Geddes, J.R., Carney, S.M., Davies, C. et al. (2003). Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet*, 361(9358), 653-661.
- Gerber, A.J., Kocsis, J.H., Milrod, B.L. et al. (2011). A quality-based review of randomized controlled trials of psychodynamic psychotherapy. *American Journal of Psychiatry*, 168(1), 19-28.
- Gibbons, R.D., Brown, C.H., Hur, K. et al. (2007). Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *American Journal of Psychiatry*, 164(9), 1356-1363.
- Goldstein, D.J., Lu, Y., Detke, M.J., Wiltse, C., Mallinckrodt, C. & Demitrack, M.A. (2004). Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 24(4), 389-399.
- Guidi, J., Fava, G.A., Fava, M. & Papakostas, G.I. (2011). Efficacy of the sequential integration of psychotherapy and pharmacotherapy in major depressive disorder: a preliminary meta-analysis. *Psychological Medicine*, 41(2), 321-331.

- Henkel, V., Mergl, R., Allgaier, A.K., Kohnen, R., Möller, H.J. & Hegerl, U. (2006). Treatment of depression with atypical features: a meta-analytic approach. *Psychiatry Research*, 141(1), 89-101.
- Henkel, V., Seemüller, F., Obermeier, M. et al. (2009). Does early improvement triggered by antidepressants predict response/remission? Analysis of data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with major depression. *Journal of Affective Disorders*, 115(3), 439-449.
- Henkel, V., Mergl, R., Allgaier, A.K., et al. (2010). Treatment of atypical depression: post-hoc analysis of a randomized controlled study testing the efficacy of sertraline and cognitive behavioural therapy in mildly depressed outpatients. *European Psychiatry*, 25(8), 491-498.
- Himmelhoch, J.M., Thase, M.E., Mallinger, A.G. & Houck, P. (1991). Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *American Journal of Psychiatry*, 148(7), 910-916.
- Hirschfeld, R.M. & Vornik, L.A. (2004). Newer antidepressants: review of efficacy and safety of escitalopram and duloxetine. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65, Suppl. 4, 46-52.
- Keller, M.B., Trivedi, M.H., Thase, M.E. et al. (2007). The Prevention of Recurrent Episodes of Depression with Venlafaxine for Two Years (PREVENT) study: outcomes from the acute and continuation phases. *Biological Psychiatry*, 62(12), 1371-1379.
- Kirsch, I., Deacon, B.J., Hueto-Medina, T.B., Scoboria, A., Moore, T.J. & Johnson, B.T. (2008). Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Medicine*, 5(2), e45.
- Kocsis, J.H., Leon, A.C., Markowitz, J.C. et al. (2009). Patient preference as a moderator of outcome for chronic forms of major depressive disorder treated with nefazodone, cognitive behavioral analysis system of psychotherapy, or their combination. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70(3), 354-361.
- Leventhal, A.M. & Rehm, L.P. (2005). The empirical status of melancholia: implications for psychology. *Clinical Psychology Review*, 25(1) 25-44.
- Leverich, G.S., Altshuler, L.L., Frye, M.A. et al. (2006). Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *American Journal of Psychiatry*, 163(2), 232-239.
- Mattia, C., Paoletti, F., Coluzzi, F. & Boanelli, A. (2002). New antidepressants in the treatment of neuropathic pain. A review. *Minerva Anestesiologica*, 68(3), 105-114.
- Möller, H.J. (2004). [Are placebo controlled studies on the proof of effectiveness of antidepressants necessary?]. *Nervenarzt*, 75(5):421-424.
- Ozmenler, N.K., Karlıdere, T., Bozkurt, A. et al. (2008). Mirtazapine augmentation in depressed patients with sexual dysfunction due to selective serotonin reuptake inhibitors. *Human Psychopharmacology*, 23(4), 321-326.
- Peselow, E.D., Sanfilippo, M.P., Difiglia, C. & Fieve, R.R. (1992). Melancholic/endogenous depression and response to somatic treatment and placebo. *American Journal of Psychiatry*, 149(10), 1324-1334.
- Prusoff, B.A., Weissman, M.M., Klerman, G.L. & Rounsaville, B.J. (1980). Research diagnostic criteria subtypes of depression. Their role as predictors of differential response to psychotherapy and drug treatment. *Archives of General Psychiatry*, 37(7), 796-801.
- Sartorius, N., Baghai, T.C., Baldwin, D.S. et al. (2007). Antidepressant medications and other treatments of depressive disorders: a CINP Task Force report based on a review of evidence. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 10, Suppl 1, S1-207.
- Seemüller, F., Möller, H.J., Obermeier, M., Schennach-Wolff, R. & Riedel, M. (2010a). Review: Antidepressants associated with increased risk of suicidality in adults aged less than 25 years. *Evidence Based Mental Health*, 13(2), 52.
- Seemüller, F., Schennach-Wolff, R., Obermeier, M., Henkel, V., Möller, H.J. & Riedel, M. (2010b). Does early improvement in major depression protect against treatment emergent suicidal ideation? *Journal of Affective Disorders*, 124(1-2), 83-186.
- Stone, M., Laughren, T., Jones, M.L., et al. (2009). Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ*;339:b2880. doi: 10.1136/bmj.b2880.
- Szegedi, A., Müller, M.J., Angheliescu, I., Klawe, C., Kohnen, R. & Benkert, O. (2003). Early improvement under mirtazapine and paroxetine predicts later stable response and remission with high sensitivity in patients with major depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64(4), 413-420.
- Szegedi, A., Jansen, W.T., van Willigenburg, A.P., van der Meulen, E., Stassen, H.H. & Thase, M.E. (2009). Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70(3), 344-353.
- Thase, M.E. & Friedman, E.S. (1999). Is psychotherapy an effective treatment for melancholia and other severe depressive states? *Journal of Affective Disorders*, 54(1-2), 1-19.
- van Schaik, D.J., Klijn, A.F., van Hout, H.P. et al. (2004). Patients' preferences in the treatment of depressive disorder in primary care. *General Hospital Psychiatry*, 26(3), 184-189.

## ■ Korrespondenzadresse

Dr. Florian Seemüller  
 Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Hans-Jürgen Möller  
 Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
 Ludwig-Maximilians-Universität München  
 Nußbaumstraße 7  
 D-80336 München

PD Dr. Thomas C. Baghai  
 Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität  
 Regensburg am Bezirksklinikum  
 Universitätsstraße 84  
 D-93053 Regensburg