

Michael Bauer

Anne Berghöfer

Mazda Adli (Hrsg.)

Akute und therapieresistente Depressionen

Pharmakotherapie – Psychotherapie – Innovationen

2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage

Mit freundlicher Empfehlung



NEUROSCIENCE

Michael Bauer

Anne Berghöfer

Mazda Adli (Hrsg.)

Akute und therapieresistente Depressionen

Pharmakotherapie – Psychotherapie – Innovationen

2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage

Michael Bauer
Anne Berghöfer
Mazda Adli (Hrsg.)

Akute und therapieresistente Depressionen

Pharmakotherapie – Psychotherapie – Innovationen
2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage

Mit 50 Abbildungen

 Springer

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Dipl.-Biol. Michael Bauer

Klinik für Psychatrie und Psychotherapie,
Charité – Universitätsklinik Berlin,
Campus Charité Mitte (CCM)
Schumannstr. 20/21
10117 Berlin

Dr. med. Mazda Adli

Klinik für Psychatrie und Psychotherapie,
Charité – Universitätsklinik Berlin,
Campus Charité Mitte (CCM)
Schumannstr. 20/21
10117 Berlin

Dr. med. Anne Berghöfer

Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie
und Gesundheitsökonomie,
Charité – Universitätsklinik Berlin
Campus Charité Mitte (CCM)
Luisenstr. 57
10117 Berlin

ISBN-10 3-540-40617-4 **Springer Medizin Verlag Heidelberg**

ISBN-13 978-3-540-40617-4 **Springer Medizin Verlag Heidelberg**

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Springer Medizin Verlag.

Ein Unternehmen von Springer Science+Business Media

springer.de

© Springer Medizin Verlag Heidelberg 2005

Printed in Germany

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Planung: Renate Scheddin

Projektmanagement: Renate Schulz

Lektorat: Rainer Zolk, Heidelberg

Design: deblik Berlin

SPIN 10947135

Satz: medionet AG, Berlin

Druck: Stürtz GmbH, Würzburg

Geleitwort

Unsere westliche naturwissenschaftliche Medizin hat ihren Ursprung im Werk von Alkmaeon von Kroton (5. Jh. v. Chr.) einem jüngeren Zeitgenossen des Pythagoras, der in Kroton seine Schule gründete. Als Präsokratiker führte Alkmaeon, in der Tradition der ionischen Naturphilosophie von Anaximander und Anaximenes, als erster alle Krankheiten nicht mehr auf überirdische, sondern auf natürliche Ursachen zurück. Er war auch der erste, der den Sitz von Denken und Fühlen auf Grund von anatomischen Studien ins Gehirn lokalisierte. Sein Konzept von Gesundheit als »Isonomie«, d. h. als dynamischer Gleichgewichtszustand zwischen verschiedenen entgegengesetzten natürlichen Kräften, war eine Grundlage für die Vierendelementtheorie von Empedokles von Akragas (492–432 v. Chr.), für die Viersäftheorie des Corpus Hippocraticum (ca. 430–350 v. Chr.) und schließlich von Galen (2. Jh. n. Chr.). Die Viersäftheorie sah die Melancholie, die weit mehr als nur die Depression beinhaltete, verursacht durch ein Übergewicht an schwarzer Galle in Verbindung mit den Jahreszeiten. Aretäus von Kappadokien (2. Jh. v. Chr.) beschrieb Dysphorie, Traurigkeit und Apathie als Symptome der Melancholie, oft assoziiert mit Gereiztheit und Panik. Während des ganzen Mittelalters blieb die Viersäftheorie als Krankheitsmodell vorherrschend und war durchaus noch im 18. Jahrhundert anerkannt.

In der Entwicklung der modernen wissenschaftlichen Psychiatrie des 19. und 20. Jahrhunderts spielte die Charité eine bedeutende Rolle. Die Psychiatrische Klinik der Charité entstand schon 1806 und ist somit eine der ältesten universitären psychiatrischen Einrichtungen. Sie wurde nach der Gründung der Universität alsbald der medizinischen Fakultät angegliedert. An der Charité lehrten bedeutende Köpfe der Psychiatrie, wie Wilhelm Griesinger, Karl Bonhoeffer oder Karl Leonhard.

Die Geschichte der Psychiatrie an der Charité ist aber insbesondere auch mit der Diskussion um die Akzeptanz dieses Faches als ein Bestandteil der Neurowissenschaften verbunden. Der Medizinhistoriker Heinz-Peter Schmiedebach legte anlässlich des Symposiums zur Neubesetzung des Lehrstuhls für Psychiatrie an der Charité die bedeutenden Aspekte der vielfältigen Geschichte dieser Einrichtung dar (»Die Geschichte der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité«, Vortrag auf der Charité Conference on Psychiatric Research am 20. Oktober 2002). Wilhelm Griesinger, 1865 berufen, bemühte sich insbesondere um eine Integration psychologischer und sozialer Aspekte mit der sog. Hirnpathologie. Sein Konzept war die Eingliederung der Psychiatrie in den Rahmen der übrigen medizinischen Disziplinen, insbesondere aber die Verbindung mit der Neurologie und der inneren Medizin. Dies bedeutete die endgültige Loslösung der Psychiatrie von den Geisteswissenschaften. Ein weiterer wichtiger Vertreter in der Tradition Griesingers war Karl Bonhoeffer, der vehement dafür focht, dass Psychiatrie und Neurologie eine gemeinsame Disziplin bleiben, entgegen durchaus anderen Bestrebungen zur damaligen Zeit in Deutschland, wie z. B. durch Emil Kraepelin. Die Entwicklung der Psychiatrie an der Charité folgte so einer Traditionslinie, die bis heute stringent ist.

Was hat nun die Geschichte mit dem vorliegenden Buch zu tun? Diese 2. Auflage der *Akuten und therapieresistenten Depressionen* im Springer-Verlag ist wesentlich an der Charité entstanden. Das Buch steht in seiner Konzeption ganz in der Tradition der Charité, nämlich Integration der Psychiatrie in den neurowissenschaftlichen Bereich. Schwerpunkt und zugleich der Anlass für die Neuauflage war, dass sich in der Psychiatrie in den letzten Jahren ein Paradigmenwechsel abgezeichnet hat: Die Entwicklung und der Einsatz bildgeben-

der Verfahren ermöglicht heute einen nie da gewesenen Einblick in die Funktionsweise des Gehirns bei psychisch Kranken. Demgegenüber ist die Beschreibung der Symptomatik und Psychopathologie etwas in den Hintergrund gerückt. Gleichzeitig verstehen wir heute mehr denn je, welchen Einfluss Psychopharmaka auf die Gehirnfunktion haben. Mit den Methoden bildgebender Verfahren und der Molekulargenetik stehen wir am Anfang einer neuen Epoche psychobiologischer Forschung.

Diese Entwicklung spiegelt sich in der Auswahl der Beiträge und der Betonung neuer zukunftsweisender Therapieverfahren in der Behandlung der Depression wider. Dieses Buch bietet nicht nur einen umfassenden Einblick in die modernen Behandlungsmöglichkeiten, sondern auch bemerkenswerte Ansätze zur Integration wissenschaftlich-methodischer und praktisch-klinischer Aspekte. Das Buch sei allen Wissenschaftlern und praktisch tätigen Ärzten und Psychologen, die in ihrer Arbeit mit dem Thema der depressiven Störungen in Berührung kommen, ausdrücklich empfohlen.

Zürich, im Frühjahr 2005

Jules Angst

Vorwort zur 2. Auflage

Depressionen gehören zu den häufigsten und zugleich schwersten psychiatrischen Erkrankungen, die mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergehen. Das Lebenszeitrisko, an einer depressiven Episode zu erkranken, beträgt etwa 15%. Untersuchungen belegen weiterhin, dass das Rückfallrisiko bei depressiven Störungen sehr hoch ist und dass etwa 15--20% der depressiven Patienten auch zwei Jahre nach Erkrankungsbeginn trotz Behandlung nicht symptomfrei sind. Die Global-Burden-of-Disease-Studie der WHO geht davon aus, dass die unipolare Depression im Jahre 2020 die häufigste, bei Frauen und in Entwicklungsländern zu anhaltender Behinderung führende Krankheitsursache darstellen wird. Insbesondere langdauernde, therapieresistente und rezidivierende Formen sind eine epidemiologisch und sozialökonomisch bedeutsame Erkrankungsgruppe.

Die Vielzahl neuer diagnostischer und therapeutischer Perspektiven seit dem Erscheinen der 1. Auflage dieses Buches im Jahre 1997 hat uns veranlasst, eine Neuauflage herauszugeben. Die Komplexität akuter und therapieresistenter Depressionen und das breite Spektrum der heute zur Verfügung stehenden pharmakologischen und psychotherapeutischen Behandlungsmöglichkeiten setzen spezielle Kenntnisse und entsprechende Erfahrungen voraus. Dieses Buch soll den aktuellen Wissensstand zur Thematik der akuten und therapieresistenten Depressionen wiedergeben und Leitlinien für die Behandlung in Klinik und Praxis liefern.

Ein Blick nicht nur auf die Kapitel zur Pharmakotherapie macht deutlich, dass diese 2. Auflage vollständig neu bearbeitet werden musste und zugleich deutlich umfangreicher als die Voraufgabe ist. Ein weiterer wesentlicher Unterschied besteht darin, dass eine Reihe internationaler führender Experten für dieses Buchprojekt gewonnen werden konnte. Die kontinuierliche Weiterentwicklung funktionell bildgebender Verfahren in der Diagnostik und Verlaufsdokumentation sowie die stürmische Entwicklung in der zunehmend molekular ausgerichteten Medizin finden ihren Niederschlag in einer Reihe neu hinzugekommener Kapitel zu den neurobiologischen Grundlagen und Korrelaten depressiver Erkrankungen. Dabei wird deutlich, dass sich die Psychiatrie nunmehr auch der Methoden der Neurowissenschaften bedient und sich auf dem richtigen Weg befindet, in deren Gemeinschaft aufgenommen zu werden.

Bedeutet dieser offensichtliche Erkenntniszuwachs in den vergangenen acht Jahren, dass das Problem der sog. therapieresistenten Depressionen weitgehend gelöst ist? Liest man die von A. John Rush im Einführungskapitel dargelegten Fakten zur Häufigkeit des Problems der therapieresistenten Depressionen, so lautet die Antwort: nein. Nach wie vor erreichen etwa 60% aller depressiven Patienten während der Akuttherapie mit einem spezifischen Antidepressivum über acht Wochen keine vollständige Remission, ohne dass vorab Hinweise auf Therapieresistenz in der Anamnese erkennbar sind. Ein Grund für diese Stagnation liegt darin, dass sich die Prinzipien der Pharmakotherapie mit Antidepressiva in den vergangenen Jahren nicht geändert haben. Wie in den Beiträgen im Buchteil „Zukunftsperspektiven“ deutlich wird, sind wir von einer Einführung völlig neuer medikamentöser Therapieansätze im klinischen Alltag noch weit entfernt. Vielleicht werden durch die Neu- und Weiterentwicklung von Hirnstimulationsverfahren und die Einführung pharmakogenetischer Methoden zur präziseren Therapieempfehlung („bedside genotyping“) raschere Erfolge erzielt, die dem einzelnen Patienten zugute kommen können.

Therapieresistenz auf Antidepressiva und andere therapeutische Optionen wird heute von klinisch und wissenschaftlich tätigen Kollegen nach wie vor nicht einheitlich definiert.

So erschwert etwa das Problem inhomogener Patientenstichproben die Durchführung von aussagekräftigen Studien zur Therapieresistenz wie auch die Interpretation der erhobenen Befunde. Forschungsschwerpunkte auf dem Gebiet der Therapieresistenz befassen sich mit Fragen der Codierung und Stadieneinteilung, der Weiterentwicklung von geeigneten Skalen zur Dokumentation von Therapieresistenz und der Definition von geeigneten Outcome-Kriterien. Wir benötigen dringend Definitionen, welche Behandlungsversuche hinsichtlich Dauer und Dosis als adäquat zu werten sind und welche Bedeutung die retrospektive bzw. die prospektive Erhebung von Kriterien der Therapieresistenz beim Patienten hat. Wie A. John Rush ausführt, betreffen methodische Gesichtspunkte beim Entwurf passender Studiendesigns vor allem die Wahrung wissenschaftlicher Präzision einerseits und die Möglichkeit der Übertragung der Studienergebnisse in die klinische Praxis andererseits.

Ein weiterer wichtiger klinischer Aspekt, der in den vergangenen Jahren in den Fokus der Aufmerksamkeit gerückt ist, ist das primäre Behandlungsziel einer erfolgreichen Akuttherapie. Es besteht heute überzeugender Konsens darin, dass es von vorrangiger Bedeutung in der Akutbehandlung ist, eine vollständige Remission zu erreichen und aufrechtzuhalten, statt sich mit einer Response, also dem mindestens 50%igen Ansprechen auf eine Behandlung, zu „begnügen“. Dieser Trend findet heute auch seinen Niederschlag in den Outcome-Kriterien der meisten klinischen Arzneimittelprüfungen. Ziel einer erfolgreichen Langzeittherapie sollte dementsprechend die dauerhaft anhaltende Remission sein. Die Betonung der Remission als vordergründiges Behandlungsziel stützt sich auf Untersuchungen, die zeigen, dass Patienten, die vollständig remittiert aus einer Therapie hervorgehen, gegenüber Patienten mit deutlichen Residualsymptomen ein höheres Funktionsniveau erreichen und darüber hinaus auch eine bessere Prognose haben.

Im Einzelfall ist es für den behandelnden Arzt schwer, aus der Vielzahl der heute zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapiemöglichkeiten das geeignete auszuwählen. Mehrere systematische Behandlungspläne (Algorithmen), die die Vielzahl der Möglichkeiten in einer aufeinander abgestimmten sequenziellen Abfolge sowie exakte Kriterien zur medizinischen Entscheidungsfindung vorgeben, wurden in den vergangenen Jahren entwickelt und auf ihre Wirksamkeit und Effektivität hin mit Erfolg überprüft. Im Abschnitt „Strategien im Gesamtbehandlungsplan“ wird auf diese Thematik aus deutscher und nordamerikanischer Sicht ausführlich eingegangen.

Lang anhaltende, nicht abklingende depressive Erkrankungen finden sich bei etwa 25% der stationären Patienten, und sie verursachen bei den Betroffenen und ihren Angehörigen oft erhebliches Leid, häufig mit Auswirkungen auf die innerfamiliären Beziehungen und die Arbeitsfähigkeit, was in Form von Arbeitsplatzverlust, Langzeitarbeitslosigkeit und vorzeitiger Erwerbs- und Berufsunfähigkeit zum Ausdruck kommt. Wir hoffen, dass dieses Buch dazu beitragen kann, das mit depressiven Erkrankungen verbundene Leid zu lindern und die negativen Auswirkungen abzuwenden.

An dieser Stelle möchten wir uns bei allen Autoren sowie unseren Mitarbeitern Jeff Bierbrauer, Maren Harwege, Petra Niedling, Julia Reich, Dr. Florian Schlagenhauf und Tina Wilson ganz herzlich für ihre freundliche und kooperative Zusammenarbeit bedanken. Unser weiterer Dank gilt Frau Renate Scheddin, Frau Gisela Zech und Frau Renate Schulz vom Springer-Verlag, Herrn Rainer Zolk, der für das Copy-Editing zuständig war, sowie der Firma Pfizer GmbH, Karlsruhe, durch deren finanzielle Unterstützung diese Buchpublikation möglich wurde.

Berlin, im Frühjahr 2005

Michael Bauer, Anne Berghöfer, Mazda Adli

Inhaltsverzeichnis

I Definition und Ursachen von Therapieresistenz

1	Aktueller Stand und Perspektiven der Forschung	3
	A.J. Rush	
2	Therapieresistenz unipolarer depressiver Erkrankungen: Häufigkeit, Prädiktoren, Risikofaktoren	21
	H.-J. Möller	
3	Bedeutung präorbider Persönlichkeitsstrukturen für die Entwicklung therapieresistenter Depressionen	39
	H. Ebel, C. Algermissen, H. Saß	
4	Therapieresistenz und Patienten-noncompliance	61
	M. Linden	
5	Depression und Suizidalität als unerwünschte Arzneimittelwirkung	71
	B. Müller-Oerlinghausen	
6	Organische Ursachen	79
	F.M. Reischies	
7	Depressionen bei Abhängigkeitserkrankungen	91
	M. Schäfer, A. Heinz	
8	Komorbidität von Angst und Depression	105
	M. Onken, A. Ströhle	
9	Depression in Schwangerschaft und Postpartum	115
	D. Yaeger, L.L. Altshuler	
10	Strukturelle und funktionelle Bildgebung	127
	P.W. Wang, T.A. Ketter	

II Pharmakologische Grundlagen und Behandlungsmöglichkeiten

11	Auswahl des Antidepressivums anhand pharmakologischer Wirkprofile	151
	W.E. Müller	
12	Klinisch-therapeutische Wahl des Antidepressivums und Optimierung einer laufenden Behandlung	165
	G. Laux	

13	Therapeutisches Drugmonitoring zur Therapieoptimierung	173
	S. Härtter, C. Hiemke	
14	Antidepressive Monotherapie	185
	A. Cipriani, C. Barbui, C. Baethge, H. Wilder, J. Geddes	
15	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer bei therapieresistenten und schweren Depressionen	195
	A. Pfennig, M. Bauer, C. Baethge	
16	Monoaminoxidase-Hemmstoffe	205
	I. Angheliescu	
17	Antidepressivakombinationen	217
	P. Mavrogiorgou, G. Juckel	
18	Augmentationsbehandlung mit Lithium	229
	M. Bauer, M. Trendelenburg, T. Bschor	
19	Adjuvante Schilddrüsenhormonbehandlung ..	243
	M. Bauer, U. Köberle, P.C. Whybrow	
20	Kombinationen von Antidepressiva mit Neuroleptika und Benzodiazepinen	263
	P. Mavrogiorgou, G. Juckel	
21	Antikonvulsiva	273
	F. Seemüller, H. Grunze	
22	Akzeleration der Antidepressivaresponse und Augmentation mit Pindolol	285
	F. Artigas, A. Adell, P. Celada	
23	Östrogen und Testosteron	299
	H. Ernst, H.S. Silverman, N.L. Rasgon	
24	Augmentation mit Psychostimulanzien	313
	B. Woggon	
25	Dopaminagonisten	321
	M.R. Lemke	
26	Bipolare Depressionen	329
	T. Bschor, M. Bauer	

III Nichtpharmakologische Behandlungsmöglichkeiten

27	Elektrokrampftherapie	347
	H.W. Folkerts, D. Eser, T.C. Baghai	

28	Repetitive transkranielle Magnetstimulation ..	373	42	Vagusnervstimulation	551
	F. Padberg, G. Juckel			T.E. Schläpfer	
29	Schlafentzug und Schlafphasen- vorverlagerung	393	43	Psychochirurgie und Tiefenhirnstimulation ...	559
	D. Riemann, U. Voderholzer, M. Berger			G. Juckel, C. Winter, F. Padberg	
30	Lichttherapie	405	44	Responseprädiktion durch Genotypisierung ..	569
	A. Mackert, B. Steinacher			J. Kirchheiner, J. Sasse, J. Brockmöller	
31	Interpersonelle Psychotherapie	419			
	P. Dykieriek, E. Schramm				
32	Kognitive Verhaltenstherapie	433			
	M. Hautzinger				
33	Psychosoziale Faktoren	445			
	M. Wolfersdorf, A. Heindl, B. Schuh, J. Kornacher, U. Rupprecht, F. Keller				

IV Strategien im Gesamt- behandlungsplan

34	Algorithmusgestützte Behandlung	459
	A.J. Rush	
35	Algorithmusgestützte Behandlung stationärer Patienten: das Berliner Algorithmusprojekt	477
	M. Adli, K. Wiethoff, T.C. Baghai, M. Bauer	
36	Langzeitbehandlung und Suizidprävention bei rezidivierenden unipolaren Depressionen	489
	T. Bschor, W. Felber	
37	Rezidivierende kurze depressive Episoden und Rapid Cycling	503
	S. Kasper, L. Pezawas	

V Zukunftsperspektiven

38	Modulation von Peptidrezeptoren	513
	F. Tracik, K. Lieb, M. Bauer, A. Ströhle	
39	Neuroaktive Steroide	525
	A. Ströhle	
40	Molekulare Aspekte antidepressiver Therapien: Signaltransduktionskaskaden und Gentranskriptionsmechanismen	535
	J. Thome, R.S. Duman, F.A. Henn	
41	Neuroprotektive Effekte der Antidepressiva und Mood Stabilizer	543
	M. Tseng, L.T. Young	

VI Praktische Behandlungs- aspekte

45	Antidepressiva-Übersicht für die klinische Praxis	591
	A. Berghöfer, M. Adli, M. Bauer	
	Farbtafel	605
	Sachverzeichnis	607

Autorenverzeichnis

Adell, Albert, Ph.D.

Department of Neurochemistry, Institut d'Investigacions, Biomèdiques de Barcelona, Consejo Superior de Investigaciones, Científicas (CSIC), IDIBAPS, Carrer Rossello 161, E-08036 Barcelona

Adli, Mazda, Dr. med.

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte (CCM), Schumannstraße 20/21, D-10117 Berlin

Algermissen, Christian, Dr. med.

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie/ Psychosomatik, Klinikum Ludwigsburg, Posilipostraße 4, D-71631 Ludwigsburg

Althuler, Lori, M.D., Professor and

Julia Gouw Chair in Mood Disorders

Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences, David Geffen School of Medicine, University of California Los Angeles (UCLA), 300 UCLA Medical Plaza, Los Angeles, CA 90095-6968, USA

Anghelescu, Ion, Dr. med.

Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin (CBF), Eschenallee 3, D-14050 Berlin

Angst, Jules, Prof. Dr. med.

Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, Lengstrasse 31, CH-8029 Zürich

Artigas, Francesc, Ph.D., Professor

Department of Neurochemistry, Institut d'Investigacions Biomèdiques de Barcelona, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), IDIBAPS, Carrer Rossello 161, E-08036 Barcelona

Baethge, Christopher, Dr. med.

Mailman Research Center III, McLean Division of Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, 115 Mill Street, Belmont, MA 02478-9106, USA

Baghai, Thomas C., Dr. med.

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Klinikum der Universität München, Ludwig-Maximilians-Universität, Nußbaumstraße 7, D-80336 München

Barbui, Corrado, M.D.

Department of Medicine and Public Health, Section of Psychiatry and Clinical Psychology, University of Verona, Ospedale Policlinico, Piazzale Scuro 10, I-37134 Verona

Bauer, Michael, Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Dipl.-Biol.

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte (CCM), Schumannstraße 20/21, D-10117 Berlin

Berger, Mathias, Prof. Dr. med.

Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie mit Poliklinik der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychosomatik, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Hauptstraße 5, D-79104 Freiburg

Berghöfer, Anne, Dr. med.

Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte (CCM), Luisenstraße 57, D-10117 Berlin

Brockmöller, Jürgen, Prof. Dr. med.

Zentrum Pharmakologie u. Toxikologie, Abteilung Klinische Pharmakologie, Georg-August-Universität Göttingen, Medizinische Fakultät, Robert-Koch-Straße 40, D-37075 Göttingen

Bschor, Tom, Priv.-Doz. Dr. med.

Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Jüdisches Krankenhaus Berlin, Heinz-Galinski-Str. 1, D-13347 Berlin

Celada, Pau, Ph.D.

Department of Neurochemistry, Institut d'Investigacions Biomèdiques de Barcelona, Consejo Superior de Investigaciones, Científicas (CSIC), IDIBAPS, Carrer Rossello 161, E-08036 Barcelona

Cipriani, Andrea, M.D.

Department of Medicine and Public Health, Section of Psychiatry and Clinical Psychology, University of Verona, Ospedale Policlinico, Piazzale Scuro 10, I-37134 Verona

Duman, Ronald S., Ph.D., Professor of Psychiatry and Pharmacology

Division of Molecular Psychiatry and Abraham Ribicoff Research Facilities Connecticut Mental Health Center, Yale University School of Medicine, 34 Park Street, New Haven, CT 06508, USA

Dykierek, Petra, Dr. phil. Dipl.-Psych.

Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie mit Poliklinik der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychosomatik, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Hauptstraße 5, D-79104 Freiburg

Ebel, Hermann, Prof. Dr. med.

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Klinikum Ludwigsburg, Posilipostraße 4, D-71631 Ludwigsburg

Ernst, Heidemarie, M.D., Ph.D.

Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine, 401 Quarry Road, Stanford, CA 94305-5723, USA

Eser, Daniela, Dr. med.

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum der Universität München, Ludwig-Maximilians-Universität, Nußbaumstraße 7, D-80336 München

Felber, Werner, Prof. Dr. med.

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Fetscherstraße 74, D-01307 Dresden

Folkerts, Here W., Prof. Dr. med.

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Reinhard-Nieter-Krankenhaus Wilhelmshaven, Friedrich-Paffrath-Str. 100, D-26389 Wilhelmshaven

Geddes, John R., M.D. FRCPsych, Professor of Epidemiological Psychiatry

Department of Psychiatry, Warneford Hospital, GB-Oxford OX3 7JX

Grunze, Heinz, Dr. med.

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum der Universität München, Ludwig-Maximilians-Universität, Nußbaumstraße 7, D-80336 München

Härtter, Sebastian, Priv.-Doz. Dr. rer. nat.

Psychiatrische Klinik und Poliklinik, Neurochemisches Labor, Johannes Gutenberg-Universität, Untere Zahlbacher Straße 8, D-55131 Mainz

Hautzinger, Martin, Prof. Dr. phil. Dipl.-Psych.

Psychologisches Institut, Eberhard Karl Universität Tübingen, Christophstraße 2, D-72072 Tübingen

Heindl, Andrea, Dipl.-Psych.

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Bezirkskrankenhaus Bayreuth, Nordring 2, D-95445 Bayreuth

Heinz, Andreas, Prof. Dr. med.

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte (CCM), Schumannstraße 20/21, D-10117 Berlin

Henn, Fritz A., M.D. Ph.D., Professor

Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, J5, Postfach 122120, D-68072 Mannheim

Hiemke, Christoph, Prof. Dr. med.

Psychiatrische Klinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Untere Zahlbacher Straße 8, D-55131 Mainz

Juckel, Georg, Priv.-Doz. Dr. med.

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte (CCM), Schumannstraße 20/21, D-10117 Berlin

Kasper, Siegfried, O. Univ. Prof. Dr. med. Dr. h. c.

Abteilungsvorstand, Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien

Keller, Ferdinand, Priv.-Doz. Dr. biol. hum. Dipl.-Psych.

Klinik Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie der Universität Ulm, Steinhöwelstr. 5, D-89075 Ulm

Ketter, Terence A., M.D., Professor of Psychiatry

Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford, California 94305-5543, USA

Kirchheiner, Julia, Priv.-Doz. Dr. med.

Institut für Pharmakologie, Klinikum der Universität zu Köln, Gleuelerstr. 24, D-50931 Köln

Köberle, Ursula, Ärztin

Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Jüdisches Krankenhaus Berlin, Heinz-Galinski-Straße 1, D-10117 Berlin

Kornacher, Johannes, Dr. med.

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Bezirkskrankenhaus Bayreuth, Nordring 2, D-95445 Bayreuth

Laux, Gerd, Prof. Dr. med. Dipl.-Psych.

Bezirksklinikum Gabersee, Gabersee 7, D-83512 Wasserburg am Inn

Lemke, Matthias R., Priv.-Doz. Dr. med.

Fachkliniken und Zentren für Psychiatrie und Psychotherapie, Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, Neurologie und Kinderneurologie, Rheinische Kliniken Bonn, Kaiser-Karl-Ring 20, D-53111 Bonn

Lieb, Klaus, Priv.-Doz. Dr. med.

Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie mit Poliklinik der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychosomatik, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Hauptstraße 5, D-79104 Freiburg

Linden, Michael, Prof. Dr. med. Dipl.-Psych.

Abteilung Verhaltenstherapie und Psychosomatik, Rehabilitationsklinik Seehof der BfA, Lichterfelder Allee 55, D-14513 Teltow

Mackert, Arthur, Priv.-Doz. Dr. med.

Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Kliniken im Theodor-Wenzel-Werk, Potsdamer Chaussee 69, D-14129 Berlin

Mavroggiorgou, Paraskevi, Dr. med.

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité –
Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte (CCM),
Schumannstraße 20/21, D-10117 Berlin

Möller, Hans-Jürgen, Prof. Dr. med.

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Klinikum der Universität München,
Ludwig-Maximilians-Universität,
Nußbaumstraße 7, D-80336 München

Müller, Walter E., Prof. Dr. rer. nat.

Pharmakologisches Institut, Johann Wolfgang
Goethe-Universität,
Marie-Curie-Straße 9, D-60439 Frankfurt

Müller-Oerlinghausen, Bruno, Prof. Dr. med.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft,
Jebensstraße 3, D-10623 Berlin

Onken, Marlies, Dr. med.

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité –
Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte (CCM),
Schumannstraße 20/21, D-10117 Berlin

Padberg, Frank, Priv.-Doz. Dr. med.

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Klinikum der Universität München,
Ludwig-Maximilians-Universität,
Nußbaumstraße 7, D-80336 München

Pezawas, Lukas, Dr. med.

Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie,
Medizinische Universität Wien,
Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien

Pfennig, Andrea, Dr. med.

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité –
Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte (CCM),
Schumannstraße 20/21, D-10117 Berlin

Rasgon, Natalie L., M.D., Ph.D.,**Associate Professor of Psychiatry**

Department of Psychiatry and Behavioral Sciences,
Stanford University School of Medicine,
401 Quarry Road, Stanford, CA 94305-5723, USA

Reischies, Friedel M., Prof. Dr. med.

Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und
Psychotherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin,
Campus Benjamin Franklin (CBF),
Eschenallee 3, D-14050 Berlin

Riemann, Dieter, Prof. Dr. phil. Dipl.-Psych.

Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie mit
Poliklinik der Universitätsklinik für Psychiatrie und
Psychosomatik, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg,
Hauptstraße 5, D-79104 Freiburg

Rupprecht, Ulrike, Dipl.-Psych.

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Bezirkskrankenhaus Bayreuth,
Nordring 2, D-95445 Bayreuth

Rush, A. John, M.D., Professor of Psychiatry

Department of Psychiatry, The University of Texas
Southwestern Medical Center,
5323 Harry Hines Blvd., Dallas, TX 75390-9086, USA

Saß, Henning, Prof. Dr. med.

Universitätsklinikum Aachen,
Pauwelsstraße 30, D-52074 Aachen

Sasse, Johanna, Ärztin

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité –
Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte (CCM),
Schumannstraße 20/21, D-10117 Berlin

Schäfer, Martin, Dr. med.

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité –
Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte (CCM),
Schumannstraße 20/21, D-10117 Berlin

Schläpfer, Thomas, Prof. Dr. med.

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität,
Universitätsklinikum Bonn,
Sigmund-Freud-Straße 25, D-53105 Bonn

Schramm, Elisabeth, Dr. phil. Dipl.-Psych.

Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie mit
Poliklinik der Universitätsklinik für Psychiatrie und
Psychosomatik, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg,
Hauptstraße 5, D-79104 Freiburg

Schuh, Brigitte, Dipl.-Soz.-Päd.

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Bezirkskrankenhaus Bayreuth,
Nordring 2, D-95445 Bayreuth

Seemüller, Florian, Arzt

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Klinikum der Universität München,
Ludwig-Maximilians-Universität,
Nußbaumstraße 7, D-80336 München

Silverman, Heather S., M.D.

Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stan-
ford University School of Medicine,
401 Quarry Road, Stanford, CA 94305-5723, USA

Steinacher, Bruno, Dr. med.

Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie,
Kliniken im Theodor-Wenzel-Werk,
Potsdamer Chaussee 69, D-14129 Berlin

Ströhle, Andreas, Priv.-Doz. Dr. med.

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité –
Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte (CCM),
Schumannstraße 20/21, D-10117 Berlin

**Thome, Johannes, Dr. rer. nat. Dr. med.,
Professor and Executive Chair**
Department of Psychiatry, School of Medicine,
University of Wales,
Singleton Park, GB-Swansea SA2 8PP

Tracik, Ferenc, Dr. med.
Klinische Forschung – ZNS, Novartis Pharma GmbH,
Roonstraße 25, D-90249 Nürnberg

Trendelenburg, Monika, Dr. med.
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité –
Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte (CCM),
Schumannstraße 20/21, D-10117 Berlin

Tseng, Michael, M.D., MSc.
Centre for Addiction and Mental Health,
University of Toronto,
250 College Street, Toronto, Ontario M5T 1R8, Canada

Voderholzer, Ulrich, Priv.-Doz. Dr. med.
Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie mit
Poliklinik der Universitätsklinik für Psychiatrie und
Psychosomatik, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg,
Hauptstraße 5, D-79104 Freiburg

Wang, Po W., M.D.
Department of Psychiatry and Behavioral Sciences,
Stanford University School of Medicine,
Stanford, California 94305-5543, USA

**Whybrow, Peter C., M.D., Professor,
Executive Chair and Director**
Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences,
Neuropsychiatric Institute & Hospital, David Geffen School
of Medicine, University of California Los Angeles (UCLA),
760 Westwood Plaza, Los Angeles, CA 90024, USA

Wiethoff, Katja, Dipl.-Psych.
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité –
Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte (CCM),
Schumannstraße 20/21, D-10117 Berlin

Wilder, Heather J.
Centre for Evidence Based Mental Health,
Department of Psychiatry, Warneford Hospital,
GB/Oxford OX3 7JX

Winter, Christine, Dr. med.
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité –
Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte (CCM),
Schumannstraße 20/21, D-10117 Berlin

Woggon, Brigitte, Prof. Dr. med.
Psychiatrische Universitätsklinik Zürich,
Lenggstraße 31, CH-8029 Zürich 8

Wolfersdorf, Manfred, Prof. Dr. med.
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Bezirkskrankenhaus Bayreuth,
Nordring 2, D-95445 Bayreuth

Yaeger, Deborah, M.D., Clinical Professor
Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences,
David Geffen School of Medicine,
Neuropsychiatric Institute, University of California Los
Angeles (UCLA) & Department of Psychiatry,
VA Greater Los Angeles Healthcare System,
11301 Wilshire Boulevard, Los Angeles, CA 90073, USA

**Young, L. Trevor, M.D., Ph.D., FRCPC,
Professor of Psychiatry and Cameron Wilson Chair**
Centre for Addiction and Mental Health
University of Toronto,
250 College Street, Toronto, Ontario M5T 1R8, Canada

Abkürzungen

AD	Antidepressivum	T ₃	Trijodthyronin
AMÜP	Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie	TDM	therapeutisches Drugmonitoring
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	TetraZA	tetrazyklische Antidepressiva
BDI	Beck Depression Inventory	TMS	transkraniale Magnetstimulation
CGI	Clinical Global Impression Scale	TRD	therapieresistente Depression
DBS	Deep Brain Stimulation (Tiefenhirnstimulation)	TRH	thyroid-releasing hormone
DNRI	Dopamin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer	TSH	thyreoidstimulierendes Hormon
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Versionen III-R und IV)	TZA	trizyklische Antidepressiva
EKT	Elektrokrampftherapie	UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
EPI	Eysenck Personality Inventory		
EPMS	extrapyramidal-motorische Störungen		
GAS	Global Assessment Scale		
HAMA	Hamilton Scale for Anxiety		
HAMD	Hamilton Depression Rating Scale		
HPA	hypothalamic-pituitary-adrenal axis		
HPT	hypothalamic-pituitary-thyroid axis		
ICD	International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems		
Li	Lithium		
L-T ₄	L-Thyroxin		
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale		
MAO	Monoaminoxidase		
MAOH	Monoaminoxidasehemmer (engl. MAOI)		
MCMI	Millon Clinical Multiaxial Inventory		
MDD	Major Depressive Disorder		
MDE	Major Depressive Episode		
MMPI	Minnesota Multiphase Personality Inventory		
MPI	Maudsley Personality Inventory		
NaSSA	noradrenalin- und serotoninspezifische Antidepressiva		
NL	Neuroleptikum		
NRI	noradrenalin reuptake inhibitor (nichtselektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer)		
PAF	Personality Assessment Form		
PAS	Personality Assessment Schedule		
PDQ	Personality Diagnostic Questionnaire		
RIMA	reversible Inhibitoren der Monoaminoxidase A		
RKD	rezidivierende kurze depressive Episoden		
RTC	randomized controlled trial (randomisierte placebokontrollierte Studie)		
SAP	Standard Assessment of Personality		
SNRI	selective noradrenaline reuptake inhibitor (selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer)		
SRI	serotonin reuptake inhibitor (nichtselektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer)		
SSNRI	selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor (selektiver Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer)		
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor (selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer)		

Definition und Ursachen von Therapieresistenz

- 1 **Aktueller Stand und Perspektiven der Forschung** – 3
A.J. Rush
- 2 **Therapieresistenz unipolarer depressiver Erkrankungen:
Häufigkeit, Prädiktoren, Risikofaktoren** – 21
H.-J. Möller
- 3 **Bedeutung präorbider Persönlichkeitsstrukturen für die
Entwicklung therapieresistenter Depressionen** – 39
H. Ebel, C. Algermissen, H. Saß
- 4 **Therapieresistenz und Patientennoncompliance** – 61
M. Linden
- 5 **Depression und Suizidalität als unerwünschte
Arzneimittelwirkung** – 71
B. Müller-Oerlinghausen
- 6 **Organische Ursachen** – 79
F.M. Reischies
- 7 **Depressionen bei Abhängigkeitserkrankungen** – 91
M. Schäfer, A. Heinz
- 8 **Komorbidität von Angst und Depression** – 105
M. Onken, A. Ströhle
- 9 **Depression in Schwangerschaft und Postpartum** – 115
D. Yaeger, L.L. Altshuler
- 10 **Strukturelle und funktionelle Bildgebung** – 127
P.W. Wang, T.A. Ketter

Aktueller Stand und Perspektiven der Forschung

A.J. Rush

- 1.1 Zum Problem der Therapieresistenz – 4**
 - 1.1.1 Therapieresistenz in der Akuttherapie – 4
 - 1.1.2 Therapieresistenz in der Langzeittherapie – 5
 - 1.1.3 Klinische Relevanz der Definition für die Prävalenz – 5

- 1.2 Forschungsstrategien und -schwerpunkte – 7**
 - 1.2.1 Erarbeitung einer gemeinsamen Definition – 7
 - 1.2.2 Methoden der Kodierung – 9
 - 1.2.3 Definition eines adäquaten Therapieversuchs – 10
 - 1.2.4 Entwicklung von Messmethoden – 11
 - 1.2.5 Definition der Studienpopulation, Relevanz der Ein- und Ausschlusskriterien – 13
 - 1.2.6 Definition von Outcomeparametern – 14
 - 1.2.7 Studiendesign – 14

- 1.3 Fazit – 16**

- Literatur – 17**



Therapieresistenz wird nach wie vor in vielen unterschiedlichen Varianten definiert. Ein fehlender offizieller Konsens über die Definition einer Vielzahl von Details im Zusammenhang mit der Beschreibung der betroffenen Patientengruppe erschwert die Durchführung von aussagekräftigen Studien zur Therapieresistenz wie auch die Interpretation der vorliegenden wissenschaftlichen Befunde. Ziel einer erfolgreichen Akuttherapie sollte die Remission und nicht die Response sein, in der Langzeittherapie dementsprechend die dauerhaft anhaltende Remission. Der Begriff »therapieresistent« sollte dem Begriff »therapierefraktär« vorgezogen werden, letzterer impliziert zu Unrecht das fehlende Ansprechen auf jegliche denkbare Therapiestrategie.

Forschungsschwerpunkte auf dem Gebiet der Therapieresistenz befassen sich mit Fragen der Kodierung und Stadieneinteilung, der Weiterentwicklung von geeigneten Skalen zur Dokumentation der Therapieresistenz und der Definition von geeigneten Outcomekriterien. Weiterhin müssen Definitionen erarbeitet werden, welche Therapieversuche als adäquat hinsichtlich Dauer und Dosis zu werten sind und welche Bedeutung die re-

trospektive und die prospektive Erhebung von Kriterien der Therapieresistenz des Patienten haben. Methodische Gesichtspunkte beim Entwurf passender Studiendesigns betreffen vor allem die Wahrung wissenschaftlicher Präzision einerseits und die Möglichkeit der Übertragung der Studienergebnisse in die klinische Praxis andererseits.

1.1 Zum Problem der Therapieresistenz

1.1.1 Therapieresistenz in der Akuttherapie

Es besteht heute überzeugender Konsens darin, dass es von vorrangiger Bedeutung in der Akutbehandlung ist, eine rasche Remission zu erreichen und aufrechtzuerhalten (Rush u. Ryan 2002). Dieser Konsens wird durch eine Vielzahl internationaler Verbände und Gesellschaften gestützt (■ Tabelle 1.1).

Die Betonung der Remission stützt sich auf den wissenschaftlichen Befund, dass Patienten, die vollständig remittiert aus einer Therapie hervorgehen, gegenüber Patienten mit deutlichen Residualsymptomen ein höheres Funktionsni-

■ **Tabelle 1.1.** Fachverbände, Forschungsverbände und Leitlinien, die Remission als vorrangiges Ziel der Depressionstherapie ansehen.

Verband/Gesellschaft	Quelle
American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (Kinder und Jugendliche)	AACAP 1998
American Psychiatric Association	APA 1993, 2000
British Association for Psychopharmacology	Anderson et al. 2000
Canadian Psychiatric Association und Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)	Canadian Psychiatric Association 2001
Canadian Psychiatric Society	Reesal u. Lam 2001
Expert Consensus Guideline Consortium (für Frauen)	Altshuler et al. 2001
International Consensus Group on Depression and Anxiety	Ballenger 1999
International Psychopharmacology Algorithm Project (IPAP)	Trivedi et al. 1998
National Depressive and Manic Depressive Association	Hirschfeld et al. 1997
Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) project	Fava et al. 2003; Rush et al. 2004
Texas Medication Algorithm Project (TMAP)	Crismon et al. 1999; Rush et al. 2003a
US Agency for Health Care Policy and Research	Depression Guideline Panel 1993
World Federation of Societies of Biological Psychiatry	Bauer et al. 2001, 2002a, b

veau erreichen (Riso et al. 1997; Miller et al. 1998; Hirschfeld et al. 2002). Darüber hinaus ist auch eine bessere Prognose zu erwarten (Thase et al. 1992; Paykel et al. 1995; Judd et al. 1998a, b; Paykel et al. 1999; Simon et al. 2001; Fava et al. 2002; Kanai et al. 2003). In Übereinstimmung mit diesen Befunden konnte in einer Studie von Koran et al. (2001) gezeigt werden, dass nur 16% der depressiven Patienten, die in der Akutbehandlung remittierten, unter der anschließenden 4-monatigen Erhaltungstherapie einen Rückfall erlitten, während dies 25–30% derjenigen Patienten traf, die eine Response, aber keine Remission aufwiesen. In der Tat ist das Verbleiben von Residualsymptomatik nach der Akuttherapie einer der wenigen konsistenten Prädiktoren für einen Rückfall während der anschließenden Langzeitbehandlung (Priem u. Kupfer 1986).

Etwa 55–60% aller depressiven Patienten erreichten nach der Akuttherapie mit einem spezifischen Antidepressivum über 8 Wochen keine vollständige Remission, obwohl bei ihnen bislang keine Hinweise auf Therapieresistenz in der Anamnese vorlagen (Depression Guideline Panel 1993). Diese Patienten werden verschiedentlich als »schwierig zu behandeln«, »therapieresistent«, oder »therapierefraktär« bezeichnet. Tatsächlich beruhen diese Bezeichnungen auf unterschiedlichen Konzepten. So werden unter »schwierig zu behandeln« Patienten verstanden, die aus ganz unterschiedlichen Gründen nicht remittieren, darunter auch Noncompliance, Unverträglichkeit von Medikation oder Psychotherapie, oder ein nicht zufriedenstellendes Therapieergebnis nach einer optimal eingestellten Behandlungsoption. »Schwierig zu behandelnde« Patienten sprechen durchaus auf ein alternatives Therapieangebot, das sie besser vertragen oder akzeptieren, befriedigend an. Patienten mit tatsächlicher therapieresistenter Depression erreichen jedoch mit einer gut verträglichen, ausreichend hoch dosierten und ausreichend lange verabreichten Medikation keine Remission.

Der Begriff »therapierefraktär« bezieht sich auf Patienten, die auf keinerlei Therapieoption, sei es Monotherapie oder Kombinationen, respondieren. Genaugenommen kann diese Bezeichnung kaum sicher verwendet werden, denn die Anzahl

möglicher Therapieoptionen liegt inzwischen bei über 300, wenn sämtliche denkbaren Kombinationen eingerechnet werden, die wiederum mindestens 3 Monate ausdosiert werden müssen.

! Der Begriff »therapieresistent« ist grundsätzlich zu bevorzugen, weil er nicht impliziert, dass alle folgenden Behandlungsoptionen unwirksam sein werden, wie es bei dem Begriff »therapierefraktär« der Fall ist.

1.1.2 Therapieresistenz in der Langzeittherapie

Ziel der Langzeittherapie ist das Aufrechterhalten von Symptommfreiheit (Depression Guideline Panel 1993). Die sog. Erhaltungstherapie (continuation phase treatment) zielt speziell darauf ab, einen Rückfall (relapse) in die Indexepisode zu verhindern, während die Langzeittherapie oder Prophylaxe (maintenance treatment) der Vorbeugung neuer depressiver Episoden (recurrences) dient. Die Langzeittherapie beginnt, wenn eine komplette Genesung von der Indexepisode erreicht ist, typischerweise etwa 4–9 Monate nach Symptommfreiheit, d.h. erfolgreicher Akuttherapie (Depression Guideline Panel 1993).

Selbst wenn während der Akutbehandlung ein angemessener klinischer Erfolg erzielt wurde, kommt es bei ca. 10–40% der nicht therapieresistenten Patienten zu einem Rückfall während der folgenden 9–12 Monate (Greden 2001). Genau genommen müssen daher auch diese Patienten als therapieresistent bezeichnet werden, weil sie das vorrangige Ziel, nämlich eine dauerhafte Remission, nicht erreichen.

1.1.3 Klinische Relevanz der Definition für die Prävalenz

Während die klinische Bedeutung der Remission weitgehend akzeptiert ist, wird jetzt ein Konsens über eine Definition der Therapieresistenz erforderlich. Im Zentrum der Debatte stehen zwei Fragen:

- Sollte **Remission** oder nur eine »signifikante klinische Besserung« als »befriedigendes« Therapieergebnis akzeptiert werden?
- Sollte Therapieresistenz bereits nach einem oder erst nach zwei erfolgreichen Therapieversuchen »deklariert« werden?

Welche Definition auch gewählt wird, die Prävalenz von Therapieresistenz ist hoch.

Bei der typischen Population von Patienten in placebokontrollierten 8-wöchigen Wirksamkeitsstudien von Antidepressiva liegt die Responderate bei gerade 50%, die Remissionsrate bei 30–40% der Intent-to-treat-Gruppe. Wenn das Ausbleiben von Remission nach einer initialen antidepressiven Therapiemaßnahme als Definition der Therapieresistenz akzeptiert werden sollte, erfüllen 60–70% der Patienten ohne vorherige Anamnese von Therapieresistenz dieses Kriterium.

Die Remissionsraten nehmen allerdings mit zunehmender Dauer des Therapieversuchs zu. Patienten, die nach 8 Wochen respondieren, remittieren evtl. nach 4–12 weiteren Wochen (Koran et al. 2001; Quitkin et al. 2003). Darüber hinaus kann der Zeitraum bis zur Remission bei Patienten mit schwererer Symptomatik vor Behandlungsbeginn verlängert sein (Tedlow et al. 1998). Einen ähnlichen Effekt hat die Länge der Indexepisode und die Latenz bis zum Beginn der Behandlung. Auch eine komorbide Persönlichkeitsstörung (Achse-II-Störung) (Ezquiaga et al. 1999; Viinamaki et al. 2002) oder eine somatische Begleiterkrankung (Achse-III-Störung) (Keitner et al. 1991, 1992; Iosifescu et al. 2003) kann die Zeit bis zur Remission verlängern.

Unter Berücksichtigung dieser Befunde einer verzögerten Remission unter der Erhaltungstherapie ist die generelle Remissionsrate höher. Zu den oben genannten 35% »Remittieren« nach 8 Wochen Akuttherapie kämen noch ca. 40% der Responder aus der Akuttherapie als verzögerte Remitter hinzu, insgesamt ist von einer Prävalenz von 40–50% auszugehen. Diese Annahmen beziehen sich jedoch nur auf Patienten ohne Hinweise auf Therapieresistenz in der Anamnese.

Mit welchen Prävalenzen der Remission und Response ist unter einem zweiten Therapieversuch, sei es ein Umsetzen oder eine Kombinationstherapie, zu rechnen? Offene, unkontrollierte Studien

berichten hier von einer Responderate von 40–50% und einer Remissionsrate von 35% (Rush u. Ryan 2002; Fava et al. 2003; Rush et al. 2004). Folglich erreichen nach einem zweiten Behandlungsschritt 65% der ursprünglichen Intent-to-treat-Gruppe eine Remission.

Selbstverständlich sind diese Schätzungen ungenau, jedoch kann davon ausgegangen werden, dass nach zwei adäquat durchgeführten Therapieversuchen etwa 20% der Patienten die Definition von Therapieresistenz erfüllen. Remissionsraten nach einem dritten Therapieversuch sind schließlich noch ungenauer belegt, hier ist von einer Remissionsrate von noch einmal 30% auszugehen (Nierenberg et al. 1994). Folglich sind nach 3 Therapieversuchen etwa 15% der Patienten therapieresistent.

Selbst unter der Prämisse einer weniger strengen Definition von »adäquater« Therapieansprache, d.h. Response mit oder ohne Remission, sind die Zahlen dramatisch: Nur 50% der Patienten respondieren auf einen ersten Therapieversuch, von diesen respondieren wiederum 50% auf einen zweiten Versuch, d.h., es verbleiben immerhin 25% der initialen Patientengruppe als »therapieresistent«. Ob Therapieresistenz nach einem (Thase u. Rush 1997) oder nach zwei (Rush u. Thase 1997) Behandlungsversuchen konstatiert wird, bei jedem fünften depressiven Patient ist mit Therapieresistenz zu rechnen.

Wenn zu diesen Prävalenzschätzungen die Patienten mit einem Rückfall in der Erhaltungstherapiephase oder einer erneuten Episode unter der Rezidivprophylaxe nach initialer Remission hinzugechnet werden, sind weitere 30% der Patienten betroffen (zu gleichen Teilen durch Rückfall oder neue Episode; Koran et al. 2001). Es sei angemerkt, dass ein Teil der Patienten in der Phase der Rezidivprophylaxe eine neue Episode erleidet, weil sie die Medikation nicht einnehmen; andere jedoch erleiden trotz genauer Einnahme der verordneten rezidivprophylaktischen Medikamente eine neue Episode.

Bei der hohen Prävalenz der Depression in der Bevölkerung (Kessler et al. 2003) ist die Zahl der therapieresistenten Betroffenen enorm. Auch die ökonomische Bedeutung ist erheblich: Für jeden therapieresistenten Patienten mit einem stationären Aufenthalt wurden in den USA Behandlungs-

kosten von über 40.000 \$ pro Jahr veranschlagt (Crown et al. 2002; Russell et al. 2004). Ohne Frage ist die Bedeutung der therapieresistenten Depression für das Gesundheitssystem enorm.

1.2 Forschungsstrategien und -schwerpunkte

Vor dem oben geschilderten Hintergrund ist es erforderlich, die neurobiologischen Zusammenhänge, Ursachen und Behandlungsoptionen der therapieresistenten Depression besser zu verstehen. Erst in den letzten 10 Jahren hat die klinische Forschung begonnen zu definieren, welches bei einem Nonresponder der beste nächste Therapieschritt sein könnte. Eine Unmenge von Fragen der Definition, des Designs oder der Erhebung von Messparametern sind für die weitere Forschung zu beantworten. Diese Fragen werden im Folgenden genauer diskutiert.

Forschungsschwerpunkte bei therapieresistenter Depression

- Definition von Therapieresistenz
 - Response- oder Remissionsversagen?
 - Rückfälle nach Response oder Remission?
 - Therapieversagen nach einem, zwei oder mehr Therapieversuchen?
 - Ist Psychotherapie als Therapieversuch unabdingbar?
 - Was ist »adäquate« Therapie? (Dosis, Dauer, Art der Therapie)
- Definition des Grades der Therapieresistenz
- Dokumentation von Therapieresistenz (retrospektiv, prospektiv)
- Definition von Merkmalen der Behandlungsgruppen
- Selektion von Therapieergebnissen
- Studiendesign
 - Taktische Gesichtspunkte (u. a. Dauer, Dosierung)
 - Optionen (Umsetzen, Augmentation, Unterbrechung, Benchmarking)

1.2.1 Erarbeitung einer gemeinsamen Definition

Grundsätzlich sind drei Gesichtspunkte bei der Etablierung einer kategorialen Definition der therapieresistenten Depression zu beachten:

1. Wie soll Therapieversagen beim jeweiligen Therapieversuch festgelegt werden (fehlende Response oder fehlende Remission)?
2. Zeitraum des Therapieversagens (nur Akuttherapie oder auch Langzeittherapie)?
3. Anzahl fehlgeschlagener Therapieversuche (nach einer, zwei oder drei Therapien)?

Unter der Prämisse, dass komplette Remission als Therapieziel gilt, ist jeder Patient, der dieses Ziel nicht erreicht hat, ein Kandidat für notwendige Therapiemodifikationen. Diese Position ist insofern von Vorteil, als dass alle Patienten, die sich mit Symptomen trotz erfolgter Therapieversuche vorstellen, unter den Begriff »therapieresistent« gefasst werden können. Außerdem ist der Untersucher nicht dem Dilemma ausgesetzt, bei oft ungenauer Dokumentation in der praktischen Versorgung exakte Therapieeffekte (Response oder Remission?) früherer Behandlungen explorieren zu müssen. Schließlich muss auch nicht bekannt sein, ob ein Rückfall nach Remission oder unter andauernder Restsymptomatik vorliegt. Diese Informationen werden in der Praxis typischerweise nur durch die Angaben des Patienten gewonnen und bleiben schwierig zu beurteilen. Insofern erleichtert dieses Vorgehen den Studieneinschluss.

Verschiedentlich wird propagiert, dass Patienten, die in früheren Studien eine klare Nonresponse gezeigt haben, in weiteren Studien eine geringere Wahrscheinlichkeit der Response oder Remission haben, während frühere Responder oder Remitter auch zukünftig eine höhere Wahrscheinlichkeit haben. Diese Annahme wurde aber bislang nicht in prospektiven Datenerhebungen validiert; wenn sie begründet ist, müsste eine Stratifizierung hinsichtlich früherer Response/Remission empfohlen werden. Die derzeit fehlenden Belege sprechen zz. eher gegen ein solches Vorgehen.

Ein weiterer Diskussionspunkt ist, ob Patienten für die Teilnahme an einer Studie zur therapieresistenten Depression Nonresponder auf ei-

ne, zwei oder mindestens drei Therapieversuche sein sollten. Die Entscheidung hängt im Wesentlichen von der Art des zu prüfenden Experiments ab. Handelt es sich um invasive Therapiemaßnahmen wie z.B. Vagusnervstimulation, Tiefenhirnstimulation oder EKT, so sollten keine Patienten eingeschlossen werden, die erst einen frustranen Therapieversuch hinter sich haben. Je höher die Risiken der geplanten bzw. zu prüfenden Therapiemaßnahme sind, desto mehr frühere Therapieversuche sollten gefordert werden.

Zu diskutieren ist jedoch auch, ob die Anzahl der Therapieversuche limitiert werden sollte. Für eine Limitierung spricht die wachsende Evidenz, dass mit zunehmender Anzahl erfolgloser Therapieversuche die Wahrscheinlichkeit einer Re-

sponse auf einen weiteren Versuch geringer wird (Sackeim et al. 1990, 2000; Sackeim 2001). So war u.a. der Grad der Therapieresistenz anhand der u.g. Staging-Skala (■ Tabelle 1.2; Thase u. Rush 1997) mit abnehmender antidepressiver Response assoziiert (Barbee u. Jamour 2002).

Die Festlegung auf einen bestimmten Grad an Therapieresistenz als Einschlusskriterium muss sich auch an der erwarteten Wirksamkeit der zu prüfenden Methode orientieren. Ein Therapieverfahren, das einerseits mit geringen Risiken behaftet, andererseits aber auch nur mäßig wirksam ist, wie z.B. die transkranielle Magnetstimulation (Burt et al. 2002; Schlaepfer u. Kosel 2004), sollte nicht an hochgradig therapieresistenten Patienten geprüft werden. Andererseits sollte ein risiko-

■ **Tabelle 1.2.** Skalen zur Erfassung des Grades der Therapieresistenz

Skala	Autoren	Prinzip	Merkmale/Kommentar
Antidepressant Treatment History Form, ATHF	Prudic et al. 1990, 1996; Sackeim et al. 1990, 2000; Oquendo et al. 1999; Sackeim 2001	<ul style="list-style-type: none"> ■ Retrospektive Beurteilung ■ Anzahl frustraner Therapieversuche ■ Adäquatheit der Durchführung (Dosis, Dauer werden zu einem Score von 1–4 integriert) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Zweidimensionale, graduelle Erfassung von Dauer und Dosis ■ Aufwendig zu handhaben ■ Scoreberechnung ist auch für Kombinations- und Augmentationsverfahren möglich ■ Skala zählt nur Therapiemethoden, für die ausreichende Evidenz der Wirksamkeit besteht (unterschätzend!)
Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment Response Questionnaire	Fava 2003	<ul style="list-style-type: none"> ■ Retrospektive Beurteilung ■ Anzahl frustraner Therapieversuche ■ Adäquatheit der Durchführung (Dosis und Dauer) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Kategoriale Erfassung von Dauer und Dosis ■ Einfacher zu handhaben ■ Überschätzt wirksame Therapieansätze
Stadieneinteilung nach Thase und Rush	Thase u. Rush 1997	<ul style="list-style-type: none"> ■ Retrospektive Beurteilung ■ Verwendete Therapieansätze 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Differenziert Antidepressivatypen und Therapietypen ■ Überschätzt wirksame Therapieansätze

reiches, aber hochgradig effektives Verfahren, wie z.B. die Tiefenhirnstimulation, erst bei Patienten angewendet werden, die mindestens vier erfolglose Therapieversuche hinter sich haben, nicht zuletzt auch aus ethischen Erwägungen (► Kap. 43).

Bislang wurden frustrane Therapieversuche mit Psychotherapie nicht als erforderlich für die Feststellung von Therapieresistenz angesehen, obwohl einige Studien dies als Einschlusskriterium forderten (Rush et al. 2000; Sackeim et al. 2001). Die Befunde von Keller et al. (2000) sprechen für diese Forderung: Hier war die sog. Cognitive Behavioral Analytic Systems Psychotherapy (CBASP; McCullough 2001) in ihrer Wirksamkeit dem Nefazodon vergleichbar und 50% der Nefazodon-Nonresponder sprachen in einem zweiten Therapieschritt auf CBASP an (Schatzberg et al., submitted). Eine Post-hoc-Analyse der Daten (Nemeroff et al. 2003) zeigte eine Überlegenheit von CBASP bei einer Subgruppe von chronisch depressiven Patienten mit bestimmten psychosozialen Risikofaktoren. Für diese Gruppe sind weitere medikamentöse Therapieversuche evtl. ohnehin nicht wirksam. Ohne Zweifel wären Instrumente zur Identifikation und Dokumentation solcher Faktoren für zukünftige Auswertungen sehr hilfreich (Lizardi et al. 1995).

1.2.2 Methoden der Kodierung

Theoretisch existieren drei verschiedene, miteinander verwandte Methoden der Einschätzung und Kodierung von Ursachen und Grad der Therapieresistenz.

- Die von Sackeim et al. (1990) verwendete Methode ist in der sog. »Antidepressant Treatment History Form« repräsentiert (■ Tabelle 1.2). Darin wird die Anzahl frustrierender Therapieversuche sowie die Adäquatheit der Durchführung (Dosis, Dauer) erfasst. Ähnlich ist der Fragebogen zur Therapieresistenz von Fava (»Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment Response Questionnaire«, Fava 2003).
- Eine weitere Methode basiert auf einer Stadieneinteilung im Hinblick auf die verwendeten Therapieansätze (Thase u. Rush 1997, ■ Tabelle 1.3). Hierbei wird ausdrücklich die Verwendung verschiedener antidepressiver Substanzklassen verlangt. Dahinter steht die Annahme, dass ein Wechsel der Substanzklasse Vorteile gegenüber Kombinationsstrategien hat. Die wissenschaftliche Evidenz für dieses Vorgehen ist relativ spärlich (Barbee u. Jamhour 2002), andererseits wird es durch den Konsens unter klinischen Experten gestützt (Crismon et al. 1999).
- Der dritte, eher theoretische Ansatz versucht, die notwendigen Behandlungsschritte auf der Basis des Typs der majoren Depression individuell festzulegen. So ist im Hinblick auf die Studienergebnisse (Quitkin et al. 1988, 1993; Thase et al. 1992, 1995) bei einer endogenen Depression eher ein trizyklisches Antidepressivum, bei Patienten mit atypischen Symptomen ein Monoaminoxidase-(MAO-)Hemmstoff indiziert. Dieser »idiografische« oder individuelle Ansatz, so logisch er erscheint, ist schwer zu implementieren, da nicht für je-

■ **Tabelle 1.3.** Stadieneinteilung der therapieresistenten Depression nach Thase und Rush (1995, 1997)

Stadium I	Nonresponse auf mindestens einen adäquaten Therapieversuch mit mindestens einem Vertreter einer Hauptklasse von Antidepressiva
Stadium II	Stadium-I-Therapieresistenz plus Nonresponse auf einen adäquaten Therapieversuch mit einem Antidepressivum aus einer anderen Wirkstoffklasse als in Stadium I
Stadium III	Stadium-II-Therapieresistenz plus Nonresponse auf einen adäquaten Therapieversuch mit einem trizyklischen Antidepressivum
Stadium IV	Stadium-III-Therapieresistenz plus Nonresponse auf einen adäquaten Therapieversuch mit einem MAO-Hemmstoff
Stadium V	Stadium-IV-Therapieresistenz plus Nonresponse auf einen adäquaten Therapieversuch mit EKT unter Verwendung bilateraler Stimulation

den Depressionstyp das optimale Antidepressivum in klinischen Studien nachgewiesen wurde. In Zukunft könnte dieser Ansatz aber Standard werden, wenn genetische oder andere Biomarker helfen, für jeden Patienten eine maßgeschneiderte Therapie zu entwerfen.

1.2.3 Definition eines adäquaten Therapieversuchs

Welcher Therapieversuch gilt als adäquat?

Diese Frage lässt sich intuitiv einfach beantworten: Bei der Definition der Therapieresistenz zählen alle Versuche mit etablierten antidepressiven Maßnahmen, deren Wirksamkeit in randomisierten placebokontrollierten Studien (RCTs, randomized controlled trials) nachgewiesen wurde. Somit sind hier alle regulär zugelassenen Antidepressiva eingeschlossen, alle anderen Verfahren sind ausgeschlossen. Allerdings ist für eine Reihe von in der klinischen Routine häufig verwendeten Therapieverfahren die Wirksamkeit nicht auf der oben genannten Basis nachgewiesen worden. Hierzu zählt z.B. die Augmentation von diversen SSRI mit diversen atypischen Antipsychotika auf der Basis eines kleinen RCT mit Olanzapin und Fluoxetin (Shelton et al. 2001). Wie sollte dann die Augmentation von Sertralin mit Risperidon gewertet werden? Das ATHF-System (s. oben.) wertet diese Therapie dementsprechend auch nicht als adäquat, andere Methoden jedoch durchaus.

Was ist eine adäquate Dosis?

Als adäquate Dosis ist die Dosis zu bezeichnen, für die in kontrollierten Studien die Wirksamkeit der Substanz nachgewiesen wurde. Hierzu zählen z.B. nicht 50 mg Amitriptylin. Das ATHF-System dokumentiert die beiden Dimensionen Dosis und Dauer und integriert die Daten zu einem Score (z.B. 20 mg/Tag Fluoxetin über 4 Wochen ergibt Score 3, 40 mg/Tag über 6 Wochen ergibt Score 4). Analog können auch Scores für Kombinations- oder Augmentationsverfahren errechnet werden, sofern entsprechende Dosierungen in RCTs als wirksam nachgewiesen wurden. Wenn diese Daten nicht vorliegen, kann genau genommen ein

derartiger Therapieversuch nicht für eine Definition von Therapieresistenz gewertet werden.

Was ist adäquate Therapiedauer?

Wurde eine Therapie nur kurz durchgeführt, wenngleich die Dosis ausreichend war, kann mangelnde Response nicht als Therapieresistenz gewertet werden. Dieser Fall liegt oft bei Unverträglichkeit vor, typischerweise wird dann die Medikation innerhalb von 1–2 Wochen wieder beendet. Häufig wird die Therapie auch aus Ungeduld früh wieder abgesetzt, in solchen Fällen kann über eine eventuelle Nonresponse keine Aussage getroffen werden. Einnahmezeiten von bis zu 3 Wochen gelten sicher als zu kurz, Zeiten darüber hinaus sind abhängig von individuellen Faktoren (Symptomschwere bei Behandlungsbeginn, evtl. vorliegende Achse-I-, -II- oder -III-Komorbidität) als ausreichend zu werten.

Klinische Studien zeigen, dass Response bei 2 Dritteln der Responder bis zu 4 Wochen nach Therapiebeginn und bei einem Drittel danach auftritt. Remission folgt auf Response im Abstand von 1–4 Wochen (Rush et al. 2001; Trivedi et al. 2001; Rush et al. 2003b; Quitkin et al. 2003). Bei chronischen Verläufen tritt Response erst nach 8–12 Wochen und Remission nach weiteren 2–3 Monaten ein (Koran et al. 2001). Response- und Remissionsraten nehmen also mit zunehmender Behandlungsdauer zu. Je länger der Therapieversuch, desto sicherer die Einschätzung, dass tatsächlich Therapieresistenz vorliegt. Eine Behandlungsdauer von mindestens 4 Wochen ist daher zu fordern, besser sollten 6 oder 8 Wochen behandelt worden sein.

Welche individuellen Faktoren sind relevant?

Patienten mit somatischer Komorbidität, Besonderheiten in Metabolismus und Absorption von Pharmaka oder einer interagierenden Begleitmedikation bedürfen oft einer abweichenden Dosierung, um die Möglichkeit der Response/Remission zu optimieren (Depression Guideline Panel 1993). Die optimale Dosis wird in diesen Fällen von den Standardvorgaben abweichen. So kann z.B. der Grad der sozialen Unterstützung oder der Gebrauch von Alkohol oder Drogen ei-

ne andere Dosierung oder Therapiedauer des Antidepressivums erforderlich machen. Eine Schilddrüsenfunktionsstörung verändert ebenfalls dessen Wirksamkeit. Auch gibt es Hinweise, dass eine Persönlichkeitsstörung das Ansprechen auf das Antidepressivum verzögert (Ezquiaga et al. 1999; Viinamaki et al. 2002). In diesen Fällen ist eine längere Behandlungsdauer für einen adäquaten Therapieversuch zu fordern. Im Hinblick auf diese Vielzahl individueller Einflussfaktoren sind also umfassende klinische Einschätzungen erforderlich, die bis heute nicht in einem standardisierten Dokumentationssystem operationalisiert sind. Es wäre ausgesprochen aufwendig, hierfür ein tatsächlich reliables System zu entwickeln.

Für die Forschung entsteht hier ein Dilemma: Werden solche Patienten von Studien zur therapieresistenten Depression ausgeschlossen, dann wird die interne Validität der Ergebnisse erhöht, aber die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse erheblich geschmälert. Werden sie eingeschlossen, dann ist eine erheblich größere Fallzahl notwendig, um diese individuellen Einflussfaktoren gleichmäßig auf Studienarme randomisieren zu können. Dieser Ansatz steigert die Generalisierbarkeit (externe Validität), senkt aber möglicherweise die interne Validität der Ergebnisse.

1.2.4 Entwicklung von Messmethoden

Die Definition von Therapieresistenz vor Einschluss in eine Studie kann auf drei Wegen erfolgen:

- über eine retrospektive Beurteilung auf der Basis von Krankengeschichten,
- über eine prospektive Behandlung, von deren Response der Einschluss in die Studie abhängt (wie z. B. in der STAR*D-Studie; Fava et al. 2003; Rush et al. 2004),
- über eine Kombination von beidem (Shelton et al. 2001).

Retrospektive Beurteilung

Die retrospektive Beurteilung ist mittels der ATHF-Methode (s. oben), dem Fragebogen zur Therapieresistenz von Fava (Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment Response

Questionnaire, Fava 2003) oder der Stadieneinteilung nach Thase und Rush möglich (■ Tabellen 1.2, 1.3). Fava liefert außerdem eine Liste der spezifischen Substanzen oder Kombinationen, für die ausreichend Wirksamkeit besteht, um den Therapieversuch als adäquat werten zu dürfen. Die Methoden sind darüber hinaus unterschiedlich streng. Daher ist es möglicherweise klug, über das ATHF-System hinaus die weiteren Therapieversuche mit geringgradiger Evidenz der Wirksamkeit zusätzlich zu erfassen.

Sowohl das ATHF-System als auch die Stadieneinteilung nach Thase und Rush (■ Tabelle 1.3) wurden prospektiv validiert und zeigen eine geringere Ansprechraten auf folgende Therapieversuche mit zunehmenden Scores bzw. höherer Stadieneinteilung (Sackeim et al. 2000; Barbee u. Jamhour 2002). Ein direkter Vergleich der Systeme liegt bislang nicht vor.

In allen Systemen spielt die Validität und Reliabilität der Informationen über frühere Therapieversuche eine Rolle. Sämtliche vorliegenden Informationen (Gespräch mit dem Patienten, vorbehandelnden Kollegen, Krankengeschichten etc.) sorgfältig zu extrahieren und evaluieren, ist zeitaufwendig und im Vorfeld eines Studienschlusses oft nicht möglich, wenn eine zeitnahe Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien oder Randomisierung notwendig ist. Generell wird die tatsächliche Anzahl adäquater Therapieversuche bei einer retrospektiven Erfassung oft unterschätzt, meist weil Patienten die Dosierung oder Behandlungsdauer oder sogar komplette Behandlungsversuche nicht vollständig erinnern. Ist eine randomisierte Studie geplant, so ist zu erwarten, dass sich diese Ungenauigkeit gleichmäßig auf alle Studienarme verteilt. Die größte Sicherheit bietet allerdings immer nur die Replikation der Studie mit einer anderen Studienpopulation.

Zeitpunkt der früheren Therapieversuche

- Im Rahmen der retrospektiven Beurteilung treten zwei weitere Fragen auf: Sollen nur Therapieversuche der aktuellen depressiven Episode bei der Beurteilung des Resistenzstadiums mitgezählt werden oder auch frustrane Therapieversuche aus früheren Episoden?

- Gilt ein Therapieversuch nur dann als frustriert, wenn die aktuelle Behandlung erfolglos ist, oder auch, wenn der Therapieversuch zunächst erfolgreich war, es aber anschließend zum Rückfall kam?

Die Behandlung einer akuten Episode folgt selten dem gleichen Muster wie die früherer Episoden, weil insbesondere bei früherer Nonresponse auf eine Substanz bei weiteren Episoden von vornherein eine andere Substanz oder eine Kombination empfohlen wird (Depression Guideline Panel 1993; American Psychiatric Association Depression Guidelines 2000).

Ein Patient kann also eine hohe »Lifetime-Therapieresistenz« haben, jedoch eine geringe oder gar keine in Bezug auf die neu aufgetretene Episode. Wie ist dieser Patient aus der Perspektive eines Studieneinschlusses zu beurteilen? Von dieser Frage nicht zu trennen ist, wie das Ende der vorigen und der Beginn der neuen Episode voneinander abzugrenzen sind. Aus logischer und praktischer Sicht ist es sinnvoll, so lange von einer Episode auszugehen, bis eine komplette Remission eingetreten ist, auch wenn der Patient zuletzt nicht mehr die Kriterien einer majoren Depression erfüllt hat. Diese Periode kompletter Remission sollte mindestens 2 Monate, vorzugsweise 4–6 Monate anhalten, bevor bei Wiederauftreten von Symptomen von einer neuen Episode gesprochen werden sollte.

Diesem Problem der Unschärfe von Anfang und Ende einer Episode könnte aus dem Wege gegangen werden, indem ausschließlich Lifetime-Therapieresistenz gezählt wird, unabhängig von der Beziehung der Therapieversuche zu einzelnen Episoden. Allerdings erinnern sich Patienten mit zunehmender Entfernung immer unvollständiger an frühere Therapieversuche und -erfolge.

Eine denkbare Lösung ist die Erfassung aller Therapieversuche über einen fixen Zeitraum (z. B. 2, 3 oder 5 Jahre) unabhängig von den Episoden. Dieses Vorgehen basiert allein auf klinischer Erfahrung. Der enorme Vorteil ist jedoch, dass der Schwierigkeit, den Krankheitsverlauf präzise abzustecken, genauso Rechnung getragen wird wie der Tatsache, dass die aktuelle depressive Episode für den tatsächlichen Grad an Therapieresistenz

des Patienten nur wenig repräsentativ ist. Allerdings wird der Grad der Therapieresistenz von Patienten mit weitaus längeren Verläufen dabei möglicherweise unterschätzt.

Therapieresistenz auf Akutbehandlung vs. Langzeitbehandlung

Sollte zwischen Nonresponse auf eine Akuttherapie und Nonresponse auf eine Langzeitprophylaxe unterschieden werden? Unter dem eingangs dargestellten Gesichtspunkt, dass dauerhafte Remission das Hauptziel ist, sollten auch Patienten mit Episoden unter optimaler Langzeittherapie als therapieresistent angesehen werden. Nicht bekannt ist, ob der eine Typ von Therapieresistenz (mehrere frustrane Akuttherapien) oder der andere Typ (mehrere frustrane Prophylaxeversuche nach erfolgreichen Akuttherapien) mit besserer Response auf einen geplanten Therapieversuch assoziiert ist (s. oben). Auch hier ist es sinnvoll, eine gleichmäßige Verteilung der Typen nach Randomisierung in allen Therapiearmen zu überprüfen und, wenn die Responsemuster der Typen überhaupt von Interesse sind, eine Stratifizierung in der Analyse vorzunehmen.

Das Vorgehen ist natürlich auch davon abhängig, ob die in der geplanten Studie zu prüfende Therapie eher für den Akut- oder den Langzeitbereich gedacht ist. Es sollten ausreichend akut therapieresistente Patienten eingeschlossen werden, wenn eine Akuttherapie geprüft wird, und analog ausreichend prophylaxeresistente Patienten für die Prüfung einer Prophylaxe.

Prospektive Beurteilung von Therapieresistenz

Der grundsätzlich andere Ansatz der prospektiven Beurteilung von Therapieresistenz vermeidet retrospektive Datenerhebungen und Beurteilungen und beginnt mit einer antidepressiven Therapie, um darunter Therapieresistenz und ihr Ausmaß für jeden Patienten direkt zu dokumentieren. Dieser Ansatz ist in der STAR*D-Studie verwirklicht (► Kap. 34). Es handelt sich um einen schrittweisen Behandlungsalgorithmus, nach dem mangelnde Remission unter einer Therapieoption jeweils die Randomisierung in weitere nachfolgende Therapiearme ermöglicht.

So einfach dieses Verfahren auch erscheint, es mussten mehrere Probleme gelöst werden. Patienten, die bei Studieneintritt Nonresponse oder Unverträglichkeit auf eines der später verwendeten Therapieverfahren zeigten, mussten aus ethischen Gründen ausgeschlossen werden. Des Weiteren konnten weniger als 40% der Patienten aus dem ersten Behandlungsschritt in den zweiten randomisiert werden. Schließlich werden sehr viele Patienten benötigt, um auch in den weiteren Therapieschritten in allen Studienarmen auf ausreichend große Teilnehmerzahlen zu kommen. Das Konzept der prospektiven Beurteilung ist insgesamt als sehr aufwendig zu bezeichnen.

Prospektive und retrospektive Beurteilung

Die Kombination aus prospektiver und retrospektiver Evaluation wurde in der Studie von Shelton et al. (2001) verwendet. Einschlusskriterium war einerseits das Vorliegen von ineffektiven Therapieverfahren in der Anamnese, zusätzlich wurde prospektiv eine offene Behandlung dokumentiert, die bei Nonresponse zur Studienteilnahme qualifizierte. In diesem Konzept dürfen die weiter oben dargelegten Probleme der retrospektiven Beurteilung nicht außer Acht gelassen werden, jedoch sind die Kosten weitaus geringer und der Zeitraum weniger umfangreich als bei rein prospektiv durchgeführter Beurteilung.

1.2.5 Definition der Studienpopulation, Relevanz der Ein- und Ausschlusskriterien

Neben dem Grad der Therapieresistenz spielt die Definition des Patientensamples eine Rolle für die Studienergebnisse. Die Definition schließt Merkmale der Chronizität der Erkrankung ein, wie z. B. die Länge der aktuellen Episode, die Gesamtdauer der Erkrankung seit Ersterkrankung, die Qualität der Remission zwischen den Episoden und die Anzahl früherer Episoden sowie die Schwere der Erkrankung und das Vorhandensein von Komorbidität. So ist der Einschluss von Patienten mit Episoden von weniger als 6 Monaten Dauer mit einer erhöhten Placeboresponserate in Studien verbunden (Khan et al. 1991). Komorbidität

von Achse-II-Störungen kann die Responserate verringern bzw. den Zeitraum bis zum Eintreten von Response verlängern (Ezquiaga et al. 1999; Vinamaki et al. 2002). Diese Befunde stammen allerdings aus Studien mit nicht therapieresistenten Patienten.

Bislang scheinen diese Parameter allerdings die Studienergebnisse nicht so eindeutig zu beeinflussen, als dass eine Stratifizierung in dieser Hinsicht gerechtfertigt wäre. Bis zum Vorliegen weiterer Daten sollten diese Parameter dokumentiert und für exploratorische Analysen verwendet werden.

Ein Aspekt der Symptomschwere bei Studieneinschluss verlangt einen detaillierteren Kommentar. Klassische Wirksamkeitsstudien bei nicht therapieresistenten Patienten verwenden üblicherweise höhere Depressionsscores bei Einschluss in die Studie, einerseits um die Wahrscheinlichkeit der Placeboresponse zu senken, andererseits um einen deutlichen Vorteil des Prüfpräparates in kurzer Zeit (6–8 Wochen Studiedauer) zeigen zu können. Dieser Ansatz mag bei Wirksamkeitsstudien mit relativ wenig vorbehandelten Patienten sinnvoll sein. Therapieresistente Patienten hingegen sind oft durch eine schwankende Symptomatik gekennzeichnet und erreichen nur selten einen symptomfreien Zustand oder einen stabilen Zustand mit schwach ausgeprägter Symptomatik. Zudem belegen Studienergebnisse, dass eine Differenzierung zwischen Placeboarm und Verum in einer klinischen Population bereits bei mäßig ausgeprägter Symptomschwere möglich ist (Hamilton Depression Scale, 17-Item-Version, Gesamtscore ≥ 12 ; Paykel et al. 1988).

Die Entscheidung, bei welcher Symptomschwere die Einschlussgrenze liegen sollte, hängt auch davon ab, welche externe und interne Validität der Ergebnisse angestrebt wird und welche ethischen Aspekte zu berücksichtigen sind. Es kann heute davon ausgegangen werden, dass ein niedrigerer Schweregrad als Einschlusskriterium realisierbar und im Hinblick auf die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse und die ökonomische Effizienz der Studiendurchführung auch zu bevorzugen ist. Aus ethischer Sicht muss die Krankheitsschwere ausreichend sein, um die Ri-

siken der Studienteilnahme und der Therapie zu rechtfertigen.

Die Symptomschwere bei Studieneinschluss sollte auf der Basis mehrerer aufeinander folgender Ratings erfasst werden (z.B. 2–4 Ratings über 3–4 Wochen), sodass der Wert zuverlässig ist. Es kann dann festgelegt werden, dass der Ratingscore in keiner der Untersuchungen unter einen Schwellenwert fallen darf oder dass ein Mittelwert aus den Ratings einen ausreichend hohen Wert erreichen muss, um in der Studie einen klinisch bedeutsamen Effekt zeigen zu können.

1.2.6 Definition von Outcomeparametern

Mögliche Outcomeparameter können Symptomatik, Funktion, Lebensqualität oder Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen sein. In Wirkksamkeitsstudien ist die depressive Symptomatik in der Regel die primäre Outcomevariable. Sie sollte als kontinuierliche Variable erfasst werden. Eine häufigere Erfassung der Symptome während der Studienperiode erhöht die Reliabilität der Ergebnisse bei Anwendung von Regressionsmodellen, insbesondere wenn das Baseline-Rating auf mehreren Untersuchungen beruht (s. oben).

Den statistisch signifikanten Effekt einer experimentellen Therapie zu zeigen ist nur der erste Schritt, um die klinische Bedeutung des Effekts darzustellen. Es werden typischerweise Response- und Remissionsraten verwendet. Diese kategorialen Variablen sind allerdings weniger sensitiv als kontinuierliche Variablen. Die klinische Bedeutung wird abgeschätzt, indem Anteile von Patienten dargestellt werden, die sich verschlechtern oder sich wenig, deutlich, erheblich oder außerordentlich bessern. Unter der Prämisse, dass viele Verläufe chronisch sind, ist es von besonderem Interesse, ob eine Therapiemaßnahme die Verschlechterung des Verlaufs verhindert.

Die prozentuale Veränderung der Depressionschwere bei Studienende gegenüber Studienbeginn kann in kategoriale Variablen transformiert werden (<0% = schlechter, 0–24% = keine bis minimale Besserung, 25–49% = deutliche Besserung, 50–74% = erhebliche Besserung, ≥75%

außerordentliche Besserung). Die Wahl des Mindestscore für die depressive Symptomatik bei Studienbeginn sollte derart gestaltet sein, dass eine 25–49%ige Verbesserung tatsächlich klinisch »deutlich« ist. Ein Gesamtscore von 16–18 auf der 17-Item-Version der Hamilton Depression Scale könnte unter diesem Gesichtspunkt eine vernünftige Schwelle sein.

Eine klinisch bedeutsame Verbesserung kann auch mittels Messung der Änderung des Funktionsniveaus des Patienten untersucht werden. Allerdings sollte festgelegt werden, welche Veränderung der Depressionsschwere mit einer bedeutsamen Verbesserung des Alltagsfunktionsniveaus assoziiert ist. Hier besteht noch erheblicher Forschungsbedarf.

Schließlich sollte nicht nur das Ausmaß der Verbesserung, sondern auch die Dauerhaftigkeit der Verbesserung berücksichtigt werden. Bei therapieresistenten Verläufen kann bereits eine 25–49%ige Verbesserung erhebliche Bedeutung für den Patienten haben, wenn sie länger stabil anhält. Daher sollte auch die Dauer der klinischen Verbesserung a priori als Outcomevariable definiert werden.

1.2.7 Studiendesign

Taktische Gesichtspunkte

Bei der Konstruktion des Studiendesigns sind folgende taktische Gesichtspunkte zu berücksichtigen und vorher zu definieren:

- die Dosis des zu prüfenden Therapieverfahrens;
- die Dauer der Studie;
- die Verfahrensweise mit laufender Medikation, wenn die Prüfsubstanz als Zusatztherapie gedacht ist;
- die Wahl der Kontrollsubstanz;
- das Management der Notfallmedikation;
- das Management von Absetzsymptomen, wenn eine Wash-out-Phase nach der bisherigen Medikation durchgeführt werden soll.

Die Studiendauer wird einerseits durch den Zeitrahmen bestimmt, innerhalb dessen eine Wirksamkeit der zu prüfenden Therapie erwartet wird

(z.B. 2–4 Wochen bei Lithiumaugmentation, mehrere Monate bei Vagusnervstimulation), andererseits muss ausreichend Zeit für eine Dosisanpassung oder Titrierung bleiben, wenn die wirksame Dosis der Prüfsubstanz noch nicht bekannt ist. Schließlich benötigen Patienten mit höherem Grad an Therapieresistenz eine längere Studiendauer als solche mit weniger resistenten Formen, um eine klinisch bedeutsame Verbesserung zu erfahren.

Bei Augmentationsverfahren oder Prüfsubstanzen, die als Zusatz bei unzureichend wirksamer laufender Therapie gegeben werden sollen, ist zu beachten, dass die Patienten sich nicht bereits unter der laufenden Medikation im oberen Bereich der Dosierung und der Nebenwirkungsrate befinden. Hier ist eine Begrenzung der Anzahl der Medikamente bzw. der Dosierung vorher festzulegen.

Wenn es für eine Vergleichsstudie erforderlich ist, die laufende Medikation auszuschleichen, sollte ausreichend Zeit eingeplant werden, damit evtl. auftretende Absetzsymptome abklingen können und nicht mehr auf die Baselineevaluation der Depressionssymptome Einfluss nehmen. Dieser Zeitrahmen muss für jede Substanz, die ausgeschrieben werden soll, ggf. spezifisch festgelegt werden.

Häufig ist bei einer experimentellen Therapie die minimale und maximale therapeutische Dosis nicht bekannt, insbesondere wenn Medikamenteninteraktionen zu erwarten sind. Hier ist eine flexible Dosierung einer fixen Dosierung überlegen, da sie dem Prüfarzt eine im Hinblick auf Nebenwirkungen und Wirksamkeit optimale individuelle Anpassung der experimentellen Behandlung erlaubt.

Die Addition einer Prüfsubstanz zu einer einzelnen laufenden Medikation ist unter methodischen Gesichtspunkten zwar einfacher und erhöht die interne Validität der Studie, im Hinblick auf die Generalisierbarkeit ist dieses Design jedoch von Nachteil, da in der täglichen Praxis therapieresistente Patienten in der Regel mit vielen verschiedenen und mehreren kombinierten Präparaten behandelt werden. Das Design ist daher auch nur realisierbar, wenn der Therapieschritt vor der eigentlichen Studienphase ebenfalls bereits vom Prüfarzt durchgeführt wird.

Optionen

Mögliche Studiendesigntypen bei therapieresistenter Depression sind:

- universelle Augmentation,
- selektive Augmentation,
- Augmentationsabbruch,
- Switch (Umsetzen),
- Therapieabbruch,
- offene Studien (Rater »verblindet«) mit Benchmark-Kontrollgruppe.

Universelle Augmentation bedeutet, dass eine Prüfsubstanz zu jeglicher laufenden Medikation bzw. Therapie addiert wird. Um die interne Validität zu stärken, wird die laufende Therapie während der Studie nicht verändert. Die Kontrollgruppe kann ein Placebo oder eine andere aktive Substanz als Zusatzmedikation erhalten.

Die **selektive Augmentation** ist hingegen auf eine einzelne Therapie oder eine beschränkte Anzahl von laufenden Therapieverfahren begrenzt, die ebenfalls unter Studienbedingungen nicht mehr verändert werden dürfen. Eine Variante dieses Verfahrens ist, mit der Kombination aus augmentierender und Standardsubstanz zu beginnen und diese Kombination mit der Standardbehandlung allein zu vergleichen. Bei Nonrespondern auf eine andere Substanz werden somit gleich zwei verschiedene »Switch«-Optionen geprüft.

Das Design des **Augmentationsabbruchs** verlangt als ersten Schritt eine universelle oder selektive Augmentation bei allen Patienten. Bei den Respondern wird dann die Augmentation abgebrochen. Die Zeit bis zum Wiedereintritt der Symptomatik kann allerdings zwischen Placeboaugmentationsgruppe und Verumaugmentationsgruppe erheblich schwanken, außerdem wird der Abbruch einer offenbar wirksamen Therapie von den Patienten möglicherweise abgelehnt. Von Vorteil ist, dass Patienten aus der Placebogruppe in der zweiten Studienphase das Verum erhalten können.

Im **Switchdesign** wird die laufende Medikation grundsätzlich gestoppt und die zu prüfende Therapie und das Vergleichsverfahren randomisiert und verblindet initiiert. Dieses Design ermöglicht klar interpretierbare Befunde, birgt jedoch einige Schwierigkeiten: Die Patienten mit einem

mäßigen Erfolg der bisherigen Behandlung werden einem Switch möglicherweise nicht zustimmen, weil sie eine Verschlechterung ihrer Symptomatik befürchten. Im Hinblick auf ethische Aspekte müssen Patienten in der Patienteninformation (Informed Consent) über dieses Risiko eindeutig aufgeklärt werden. Außerdem verlangt dieses Design eine Wash-out-Phase, um den Einfluss der vorherigen Substanz sicher auszuschließen. In diesem Design ist im Gegensatz zu den Augmentationsdesigns die Verwendung eines Placeboarms problematisch.

Das **Therapieabbruchdesign** verlangt zunächst ein Umsetzen aller Patienten auf die experimentelle Substanz, danach wird das Therapieverfahren bei den Respondern doppelblind, placebokontrolliert abgesetzt. Dieses Verfahren birgt ein doppeltes Risiko für die Patienten: zunächst die Gefahr einer Verschlechterung beim notwendigen Switch zu Beginn der Studie, danach das Risiko des Rückfalls, wenn die erfolgreiche Prüfsubstanz abgesetzt wird. Dieses Design ist eher realisierbar, wenn zwei in ihrer Wirksamkeit vergleichbare Prüfsubstanzen verwendet werden. Die dann folgende Notwendigkeit, einen statistisch signifikanten Unterschied der Wirksamkeit beider Substanzen zu zeigen, verlangt große Patientenzahlen.

Die STAR*D-Studie (► Kap. 34) bietet sowohl Switch- als auch Augmentationsstrategien an. Die Patienten können zwischen einer Randomisierung auf die Switchstrategien oder auf die Augmentationen wählen. Bislang hat sich der überwiegende Teil der Patienten sehr dezidiert entschieden, nur wenigen Patienten war der Strategietyp gleichgültig.

Der Designtyp der **offenen Studie mit einer »Benchmark«-Kontrollgruppe** ermöglicht die Beurteilung des naturalistischen Verlaufs der therapieresistenten Depression ohne experimentelle Behandlung. Dieser Ansatz fand im Texas Medication Algorithm Project (TMAP) Verwendung (► Kap. 34). Hier wurden Studienzentren randomisiert, entweder eine Therapie wie üblich oder das Algorithmenpaket zu nutzen. Nach einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr zeigte sich eine Überlegenheit des Algorithmus über die »Wie-üblich-Therapie«. Der Vergleich der beiden Verfahren beruhte auf einem hierarchischen Modell

mit Adjustierung für bestimmte bekannte Kovariablen. Die Limitierung dieses Ansatzes liegt darin, dass möglicherweise weitere, unerkannte Einflussvariablen bestehen und für den Unterschied in der Wirksamkeit verantwortlich sind. Dieser Ansatz ist jedoch gerechtfertigt, wenn

- der Verlauf der Erkrankung unter einer optimalen Therapie bekannt und gut vorhersagbar ist,
- das Vorenthalten von Therapiemaßnahmen zu einer substanziellen Verschlechterung führt.

Viele Wirksamkeitsstudien bei Depression haben die Illusion erzeugt, dass die Erkrankung einen benignen Verlauf und eine hohe Placeboresponse rate habe. Dies ist bei therapieresistenten Depressionen keineswegs der Fall, auch wenn weitere Forschung notwendig ist, den typischerweise schwerwiegenden Verlauf zu belegen. Wenn hierfür ausreichend Evidenz vorliegt, kann bereits eine offene Studie eines experimentellen Therapieverfahrens mit deutlicher Symptomverbesserung als überzeugender Wirksamkeitsnachweis gewertet werden. In solchen Fällen wäre es ethisch fragwürdig und zugleich wissenschaftlich unnötig, vor dem Einsatz dieser Therapie auf randomisierte doppelblinde Studien zu warten und dem Patienten die Therapie weiter vorzuenthalten.

1.3 Fazit

Die Forschung auf dem Gebiet der therapieresistenten Depressionen wie auch anderer therapieresistenter psychiatrischer Erkrankungen steckt noch in den Kinderschuhen. Eine Vielzahl offener, unkontrollierter Switch- und Augmentationsstudien liegt vor, jedoch geben nur wenige kontrollierte prospektive Vergleichsstudien Hinweise, welche Therapiemaßnahme bei Nonresponse zu bevorzugen ist. Daher ist die Notwendigkeit insbesondere kontrollierter prospektiver Studien unbestritten.

Des Weiteren ist es wichtig, einen Konsens über die Definition der therapieresistenten Depression zu entwickeln. Bezieht sich das Therapieversagen auf Response oder Remission, auf