

Die Akutbehandlung depressiver Episoden

Prof. Dr. med. Edith Holsboer-Trachsler^a, Dr. med. Josef Hättenschwiler^a, PD Dr. med. Johannes Beck^b, PD Dr. phil. Serge Brand^b, PD Dr. med. et Dr. phil. Ulrich Michael Hemminger^a, Prof. Dr. med. Martin Ekkehard Keck^a, Dr. med. Stefan Rennhard^a, Prof. Dr. med. Martin Hatzinger^b, Prof. Dr. med. Marco Merlo^c, Prof. Dr. med. Guido Bondolfi^a, Prof. Dr. med. Martin Preisig^a, Dr. med. Anouk Gehret^c, Dr. med. Daniel Bielinski^c, Prof. Dr. med. Erich Seifritz^a

^a Schweizerische Gesellschaft für Angst und Depression (SGAD); ^b Schweizerische Gesellschaft für Biologische Psychiatrie (SGBP);

^c Schweizerische Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie (SGPP)

¹ Teil 2, «Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe», erscheint im Heft 36 des «Swiss Medical Forum».

Diese Behandlungsempfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Angst und Depression (SGAD) und der Schweizerischen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie (SGBP) wurden in Zusammenarbeit mit der Schweizerischen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie (SGPP) auf der Grundlage der Leitlinien der «World Federation of Societies of Biological Psychiatry» (WFSBP) 2013 [1] sowie der S3-Leitlinie /Nationalen Versorgungsleitlinie «Unipolare Depression» der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) 2015 [3] erstellt. Der vorliegende Text ist ein Update der Version von 2010 [2]. Die Artikel in der Rubrik «Richtlinien» geben nicht unbedingt die Ansicht der SMF-Redaktion wieder. Die Inhalte unterstehen der redaktionellen Verantwortung der unterzeichnenden Fachgesellschaft bzw. Arbeitsgruppe.

Einleitung

Diese Behandlungsempfehlungen (Aktualisierung der Version von 2010 [2]) orientieren sich an der internationalen Leitlinie der «World Federation of Societies of Biological Psychiatry» (WFSBP) [1] und der S3-Leitlinie /Nationalen Versorgungsleitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) [3]. Sie fassen die evidenzbasierten Therapiestrategien (besten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin) zur Akutbehandlung der depressiven Episoden nach den Kriterien der «International Classification of Disease» (ICD-10, WHO 1992) sowie des «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders» (DSM-V) zusammen. Die Behandlungsempfehlungen setzen eine gründliche diagnostische Abklärung durch eine ärztliche Fachperson voraus, wobei andere psychische sowie somatische Erkrankungen ausgeschlossen und depressionsauslösende Faktoren (z.B. Medikamente, Alkohol, Drogen, psychosoziale Stressfaktoren usw.) berücksichtigt werden müssen. Die vier Grundelemente der psychiatrischen Behandlung (aktiv abwartende Begleitung, medikamentöse und psychotherapeutische Behandlungen sowie Kombinationstherapie) sollten

während der gesamten Behandlung angemessen eingesetzt werden, unter Berücksichtigung von klinischen Faktoren wie Symptomschwere, Erkrankungsverlauf und Patientenpräferenz. Der Behandlungsplan richtet sich in erster Linie nach dem Schweregrad der Depression (Abb. 1). Eine aktiv-abwartende Begleitung (watchful waiting) kann bei Patienten mit leichter depressiver Episode genügen. Jedoch sollte die Besserung der Symptomatik innerhalb der ersten beiden Wochen überprüft werden. Antidepressiva sollten nicht generell zur Erstbehandlung von leichten depressiven Episoden eingesetzt werden, sondern nur nach kritischer Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses. Das berücksichtigt u.a. den Wunsch des Patienten, positives Ansprechen in der Vergangenheit, Fortbestehen von Symptomen nach anderen Interventionen sowie mittelgradige oder schwere Depressionen in der Vorgeschichte. Zur Behandlung von leichten bis mittelschweren Depressionen soll eine angemessene Psychotherapie angeboten werden. Der Einsatz von Antidepressiva ist insbesondere bei mittelgradigen und schweren depressiven Episoden indiziert. Ein wesentliches Behandlungsmoment ist die vertrauensvolle Beziehung zwischen Patient und Behandler, weshalb jede Pharmakotherapie in ein entsprechendes Gesprächsangebot eingebettet gehört. Der Evidenzgrad der einzelnen Therapien wird in Stufen (Level A–D) angegeben (Tab. 1). Methodische Kriterien bestimmen die Evidenz, d.h. die Bewertung der Wirksamkeit einer Intervention basiert in der Regel auf randomisierten klinischen Studien (RCT). Aus dem Fehlen von solchen Studien für einzelne Behandlungen kann aber nicht geschlossen werden, dass diese Verfahren nicht wirksam sind. Die psychiatrische Theorie und Praxis beruht in der Schweiz auf einem biopsychosozialen Ansatz in der Diagnostik und Behandlung psychischer Störungen (vgl. Weiterbildungsprogramm und Leitbild der SGPP). Entsprechend wurden ergänzend zu den vorliegenden evidenzbasierten somatischen Behandlungsempfeh-



Edith Holsboer-Trachsler

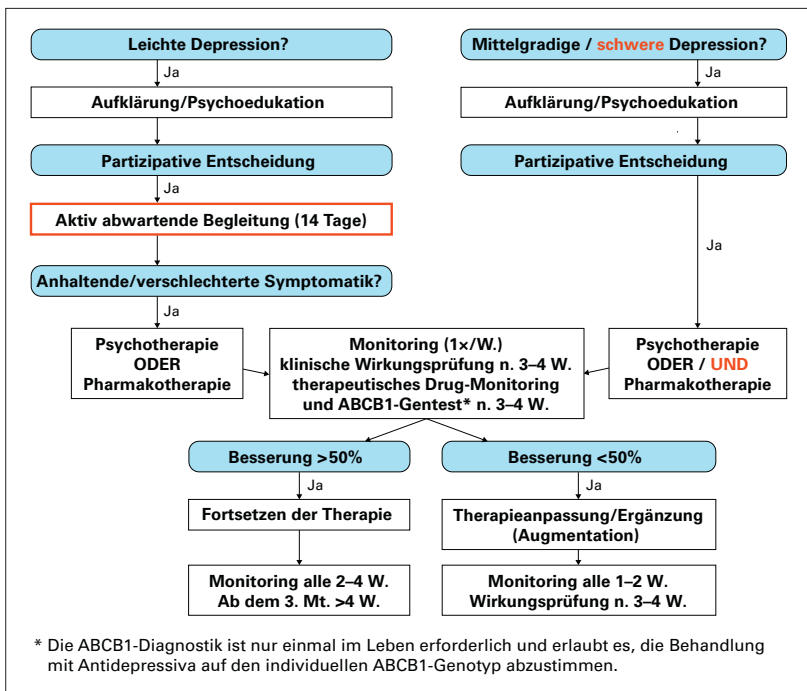


Abbildung 1: Algorithmus zur Therapie depressiver Störungen. Diese Therapieplan-Empfehlung basiert auf folgenden Kriterien: Evidenz und Konsens; ethische Verpflichtung; klinische Relevanz; Anwendbarkeit; Patientenpräferenz und Umsetzbarkeit (nach [3]).

Tabelle 1: Evidenzbasierte Klassifikation der Empfehlungen. Jede Behandlungsempfehlung wurde im Hinblick auf ihre Evidenzstärke für ihre Wirksamkeit, Sicherheit und Durchführbarkeit bewertet und in vier Evidenz-Level eingeteilt.

Level A	Gute studienbasierte Evidenz, um die Empfehlung zu belegen. Mindestens drei mittelgrosse randomisierte, kontrollierte (doppelblinde) Studien (randomized controlled trials RCT), die einen Vorteil der Intervention zeigten. Mindestens eine dieser drei Studien musste eine gut durchgeführte, plazebo-kontrollierte Studie sein.
Level B	Mittelmässige studienbasierte Evidenz. Wirksamkeit in mindestens zwei mittelgrossen randomisierten, doppelblinden Studien (zwei oder mehr Vergleichsstudien gegen andere Substanzen <i>oder</i> eine Vergleichsstudie gegen eine andere Substanz und eine plazebo-kontrollierte Studie) <i>oder</i> in einer mittelgrossen randomisierten, doppelblinden Studie (plazebo-kontrolliert <i>oder</i> gegen eine andere Substanz) und in einer oder mehreren prospektiven, mittelgrossen (mit mindestens 50 Studienteilnehmern), offenen, naturalistischen Studien.
Level C	Geringe studienbasierte Evidenz. Dieser Level wird erreicht, wenn eine randomisierte, doppelblinde Studie gegen eine andere Substanz und eine prospektive, offene Studie/Fallserie (mit mindestens 10 Studienteilnehmern) <i>oder</i> mindestens zwei prospektive, offene Studien/Fallserien (mit mindestens 10 Studienteilnehmern) eine Wirksamkeit zeigen.
Level D	Auf Expertenmeinung basierend (Autoren und Mitglieder der WFSBP-Task Force für unipolare depressive Störungen), unterstützt von Evidenz aus mindestens einer prospektiven Studie/Fallserie (mit mindestens 10 Studienteilnehmern).
Kein Evidenz-Level	Expertenmeinung zu allgemeinen Behandlungsverfahren und -prinzipien.

lungen auch Empfehlungen für die Psychotherapie der Depressionen inklusive dem sozialen Blickwinkel (soziales Netz, Arbeitsfähigkeit usw.) mit der SGPP als Herausgeberin erarbeitet und veröffentlicht [4].

Übersicht der Antidepressiva

Zur Pharmakotherapie von Depressionen steht eine Vielzahl von Substanzen zur Verfügung, die sich im Hinblick auf ihre depressionslösende Wirkung nicht wesentlich unterscheiden (Tab. 2). Unterschiede bestehen jedoch im neurochemischen Wirk- und Nebenwirkungsprofil [5]. Behandlungsziel jeder akuten depressiven Episode ist die vollständige Remission (Abb. 2). Die Information des Patienten und seiner Angehörigen über die zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen, Wirklatenz, unerwünschte Arzneimittelwirkungen und deren Linderung sind unverzichtbar.

Für die Akutbehandlung schwerer depressiver Störungen (Abb. 1) sind Antidepressiva neben der Elektrokrampftherapie die wirksamsten und am besten belegten Therapieverfahren. So zeigen Metaanalysen, dass die depressive Symptomatik durch eine medikamentöse antidepressive Behandlung innerhalb von 4–8 Wochen wirksamer reduziert wird als durch die Gabe von Plazebo (Level A). Neben den klassischen trizyklischen Antidepressiva (TZA) stehen heute Antidepressiva der 2. Generation (Mianserin, Maprotilin, Trazodon) und der 3. Generation zur Verfügung. Zu letzterer gehören die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) wie Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Sertralin sowie andere neuere Substanzen mit unterschiedlichen Wirkprinzipien: Mirtazapin als noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum (NaSSA), Duloxetin und Venlafaxin als selektive Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI), Reboxetin als selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), Moclobemid als reversibler Inhibitor der MAO-A (RIMA), Bupropion als selektiver Noradrenalin-/Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (SNDRI) sowie Agomelatin, ein Melatonin-1- und Melatonin-2-Rezeptoren-Agonist und 5-HT_{2C}-Antagonist (Tab. 2). Für die Behandlung von leichten bis mittelschweren, nicht aber schweren Depressionen steht in der Schweiz zudem Hypericum zur Verfügung. Neu ist in der Schweiz auch das multimodale Antidepressivum Vortioxetin zugelassen, es moduliert verschiedene Serotoninrezeptor-Subtypen (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}; 5-HT₇; 5-HT_{1D} sowie 5-HT₃) und inhibiert den Serotonintransporter.

Verträglichkeit und Wirksamkeit

Die Verträglichkeit der SSRI und neueren Antidepressiva ist meist besser als die der TZA, so dass die Behandlungsabbruchraten unter SSRI-Therapie deutlich geringer sind (Level A) [6]. SSRI haben auch gegenüber tri- und tetrazyklischen Substanzen ein günstigeres Sicherheitsprofil, indem sie weniger anticholinerge Nebenwirkungen und

Tabelle 2: Antidepressiva – Wirkmechanismus und Standarddosierungen.

Generischer ^a Name (alphabetisch)	Handelsname CH	Traditionelle strukturelle Klassifikation ^b	Klassifikation gemäss neurochemischem Wirkungsmechanismus ^b	Anfangsdosis ^c (mg/d)	Standarddosis ^d (mg/d)	Plasmaspiegel ^e (therapeutischer Bereich) [ng/ml]
Agomelatin	Valdoxan [®]		MT-Agonist	25	25–50	
Amineptin	(nicht zugelassen)			100	200–300	
Amitriptylin ^f	Saroten [®] Ret.	TZA		25–50	100–300	80–200*
Amoxapin	(nicht zugelassen)	TetraZA		50	100–400	
Bupropion ^g	Wellbutrin XR [®]		NDRI	150	150–450**	
Citalopram ⁱ	Seropram [®]		SSRI	20	20–40 (60)	
Clomipramin ^{h,i}	Anafranil [®]	TZA		25–50	100–250	175–450*
Desipramin	(nicht zugelassen)	TZA		25–50	100–300	100–300
Dibenzepin	Noveril TR [®]	TZA		120–180	240–720	
Doslepin	(nicht zugelassen)	TZA		75	75–150	
Dothiepin	(nicht zugelassen)	TZA		25–50	100–300	
Doxepin ⁱ	Sinquan [®]	TZA		25–50	100–300	
Duloxetine ^{i,k}	Cymbalta [®]		SNRI	30–60	60–120	
Escitalopram ⁱ	Ciprallex [®]		SSRI	10	10–20	
Fluoxetin	Fluctine [®]		SSRI	20	20–60	
Fluvoxamin	Floxyfral [®]		SSRI	50	100–300	
Imipramin	Tofranil [®]	TZA		25–50	100–300	175–300*
Isocarboxazid	(nicht zugelassen)			20	20–60	
Johanniskraut ^l	Deprivita [®] Hyperiplant [®] Rx Rebalance [®] Rx	Phytopharmakon		500–1000 Trockenextrakt		
Lofepramin	(nicht zugelassen)	TZA		70	140–210	
Maprotilin	Ludiomil [®] a.H.	TetraZA		25–50	150–225	
Mianserin	Tolvon [®]	TetraZA	Noradrenalin-Wiederaufnahme- hemmung + prä- synapt. Alpha2-Blockade	30	60–120	
Milnacipran	(nicht zugelassen)		SNRI	50–100	100–200	
Mirtazapin	Remeron [®]		NASSA (Alpha2-Antagonist)	15	15–45	
Moclobemid	Aurorix [®]		RIMA	150	300–600	
Nortriptylin	Nortrilen [®] a.H.	TZA		25–50	75–200	70–170
Paroxetin ^{h,i,j}	Deroxat [®]		SSRI	20	20–40 (60)	
Phenelzin ⁱ	(nicht zugelassen)		MAOI	15	30–90	
Protriptylin	(nicht zugelassen)	TZA		10	20–60	
Reboxetin	Edronax [®]		NARI	4–8	8–12	
Sertralin ^{h,i,j}	Zolof [®]		SSRI	50	50–150	
Setiptilin	(nicht zugelassen)	TetraZA		3	3–6	
Tianeptin	(nicht zugelassen)		Serotonin-(5-HT-)Wieder- aufnahmeverstärker	12,5	25–37,5	
Tranlycypromin ⁱ	(nicht zugelassen)		MAOI	10	20–60	
Trazodon	Trittico [®]			50–100	200–600	
Trimipramin ^{f,i}	Surmontil [®]	TZA		25–50	100–300	
Venlafaxin ⁱ	Efexor [®]	SNRI		37,5–75	75–375	195–400*
Viloxazin	(nicht zugelassen)			100	200–500	
Vortioxetin	Brintellix [®]	SSRI	Agonist 5HT1A und 1B, Antagonist 5HT3/7/1D	5	20	

^a Erhältlichkeit auf dem Markt divergiert beträchtlich von Land zu Land.

^b Abkürzungen: MAOI = irreversible Hemmer der Monoaminoxidase; MT-Agonist = Agonist der Melatonin-Rezeptoren (MT1 und MT2); NARI = Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; NASSA = noradrenerg und spezifisch serotonerges Antidepressivum; NDRI = Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer; RIMA = reversible Hemmer der Monoaminoxidase A; SNRI = selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI = selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TZA = trizyklische Antidepressiva; TetraZA = tetrazyklische Antidepressiva; a.H. = ausser Handel.

^c Bei älteren Menschen (> 60 Jahren) oder mit Patienten mit komorbiden körperlichen Erkrankungen (besonders kardiovaskuläre Erkrankungen; s. Text) können niedrigere Anfangsdosen nötig sein.

^d Standarddosierungen sind in Japan im Allgemeinen niedriger.

^e Nur für Antidepressiva mit gut etabliertem, therapeutischem Bereich angegeben.

Andere Indikation als Depression (bewährt in einigen Ländern) oder häufige Anwendungsgebiete: ^f chronischer Schmerz; ^g Nikotinentwöhnung; ^h Zwangsstörungen (obsessive-compulsive disorder, OCD); ⁱ Angststörungen (Panikstörungen, PTSD [post-traumatic stress disorder], soziale Phobie); ^j generalisierte Angststörung; ^k diabetischer und peripherer neuropathischer Schmerz, Stressinkontinenz; ^l nur leichte bis mittelschwere depressive Episode.

* Der empfohlene therapeutische Bereich ist die Summe aus Arzneistoff und aktivem Metabolit.

** Nach europäischer Zulassung Tageshöchstdosis 300 mg.

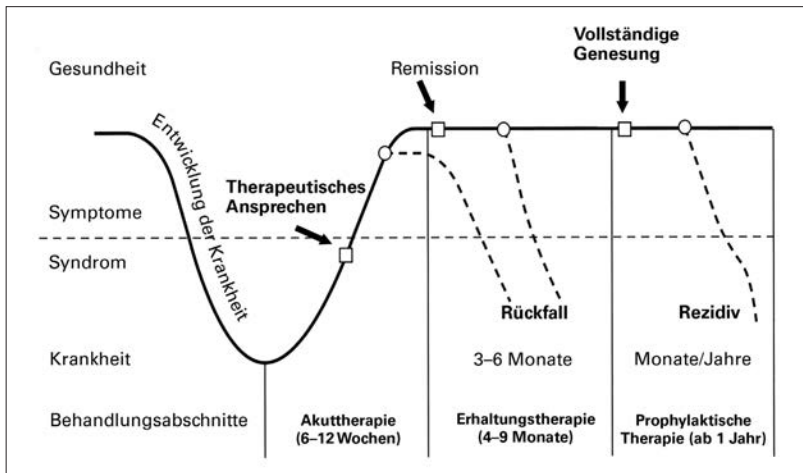


Abbildung 2: Modell des typischen Verlaufes einer depressiven Störung und deren Behandlung nach Kupfer [19].

kaum kardiovaskuläre Toxizität aufweisen (Level A) [7]. Daher sind SSRI und andere «neuere» Antidepressiva bei leichten bis mittelschweren Depressionen erste Wahl, besonders bei Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen. Dosisabhängig besteht bei Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Venlafaxin, Mianserin, Mirzapin, Trazodon und Bupropion das Risiko für eine Verlängerung der QTc-Zeit, so dass bei Dosierungen oberhalb der Standarddosis EKG-Kontrollen unverzichtbar sind. Zur Behandlung einer schweren Depression können TZA, SSRI und SNRI sowie – falls geeignet – eine Elektrokrampftherapie (EKT) empfohlen werden (Level B).

Die Nebenwirkungsrate variiert zwischen den Antidepressiva-Klassen und auch zwischen einzelnen Wirkstoffen (Tab. 3). Liegen somatische Begleiterkrankungen vor, werden einige Wirkstoffe aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils bevorzugt. Die häufigsten Nebenwirkungen von TZA und tetrazyklischen Antidepressiva sind anticholinerg/antimuskarinerg, kardiovaskulär, antihistaminerg und neurologisch (Tab. 3). Deshalb sollten TZA und tetrazyklische Antidepressiva nicht bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, kognitiven Einschränkungen, Epilepsie und solchen im Delirium angewandt werden. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen von SSRI sind Ruhelosigkeit, sexuelle Dysfunktion, gastrointestinale und neurologische Nebenwirkungen (Tab. 3).

Kontraindiziert ist die Anwendung von SSRI in Kombination mit irreversiblen MAO-Hemmern aufgrund des Risikos eines Serotonin-Syndroms. Dies kann auch bei der gleichzeitigen Einnahme mehrerer serotonerg wirksamer Substanzen auftreten.

Suizidalität

Das Suizidrisiko muss nicht nur am Anfang, sondern auch regelmässig während der Behandlung depressiver

Patienten beurteilt werden. Wichtigste Risikofaktoren sind frühere Suizidversuche, suizidales Verhalten in der Familienanamnese, Substanzmissbrauch und fehlende soziale Unterstützung. Bei schwerer akuter Suizidalität ist oft eine stationäre Therapie indiziert, wobei auch eine Einweisung unter dem Titel einer fürsorglichen Unterbringung (FU) gegen den Patientenwillen nötig sein kann. Patienten mit Risiko für Selbstintoxikation sollte ein Antidepressivum mit geringer Toxizität verschrieben und nur die Menge für eine Woche abgegeben werden (Tab. 3). In jedem Fall muss ein enges Monitoring des Patienten erfolgen. Je nach Schwere des Zustandsbildes sollten eine bis mehrere wöchentliche Konsultationen stattfinden, ausserdem sollte das Behandlungsteam niederschwellig erreichbar sein.

Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung

Um die Wirksamkeit der Behandlung beurteilen zu können, sollte das Ansprechen auf die Therapie («response») klinisch und allenfalls unter Nutzung von spezifischen Beurteilungsskalen, z.B. des «Beck Depression Inventory» (BDI), evaluiert werden [8]. Bei unzureichendem Ansprechen nach einer 2- bis 4-wöchigen antidepressiven Behandlung sollten Strategien zur Behandlungsoptimierung zum Einsatz kommen (Abb. 1).

Vor einem Wechsel der Behandlungsstrategie muss die Diagnose überprüft werden und allfällige pharmakokinetische Faktoren, die den Plasmaspiegel der Antidepressiva beeinflussen können, sind zu beachten. Solche Faktoren sind u.a. der Metabolisierungstyp («rapid/ultra-rapid metaboliser»), Enzym-induzierende Begleitmedikation oder Nahrungsbestandteile.

Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) dient der Ermittlung der Plasmakonzentration eines Medikaments. Weiter können mittels TDM Hinweise hinsichtlich der Compliance der Medikamenteneinnahme gewonnen werden. Da die Plasmakonzentration der Antidepressiva zwischen einzelnen Patienten erheblich variieren kann, muss darauf geachtet werden, dass Patienten nicht fälschlicherweise der Non-Compliance beschuldigt werden. Eine Optimierung der Behandlung kann oft allein schon durch eine Dosiserhöhung des Antidepressivums erreicht werden.

Ein wesentlicher Einflussfaktor für die Wirksamkeit von Antidepressiva ist die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke, die durch in den Blutgefässen lokalisierte P-Glykoproteine, sogenannte «Wächtermoleküle», bestimmt wird.

Mit dem neuen, am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München entwickelten ABCB1-Genest lassen sich die DNA-Sequenzvarianten im ABCB1-Gen messen,

Tabelle 3: Nebenwirkungsprofile der Antidepressiva^a.

Generischer Name (in alphabetischer Reihenfolge)	Handelsname CH	Anticholinerg ^b	Übelkeit/gastrointestinal	Sedierung	Schlaflosigkeit/Erregung	Sexuelle Dysfunktion	Orthostatische Hypotension	Gewichtszunahme	Spezifische unerwünschte Nebenwirkungen	Letalität bei Überdosierung
Agomelatin	Valdoxan [®]	-	+	-	-	-	-	-	Kann Leberschädigung verursachen (selten)	Gering
Amineptin	(nicht zugelassen)	-	+	-	++	+	+	+	Gefahr des Missbrauchs (Amphetamin-ähnliche Wirkung)	Gering
Amitriptylin	Saroten [®] , Tryptizol [®]	+++	-	+++	-	+	+++	+++	EKG-Veränderungen ^c ; kann die Krampfschwelle herabsetzen	Hoch
Amoxapin	(nicht zugelassen)	+++	-	+	++	+	+	+	Hyperprolaktinämie	Hoch
Bupropion	Wellbutrin XR [®]	+	+	-	+	-	-	-	Kann die Krampfschwelle herabsetzen	Gering
Citalopram	Seropram [®]	-	++	-	++	++	-	-		Gering
Clomipramin	Anafranil [®]	+++	+	+	+	++	++	++	EKG-Veränderungen ^c ; kann die Krampfschwelle herabsetzen	Mittel
Desipramin	(nicht zugelassen)	+	-	-	++	+	+	+	EKG-Veränderungen ^c ; kann die Krampfschwelle herabsetzen	Hoch
Dibenzepin	Noveril TR [®]	+	-	+	-	+	+	+	EKG-Veränderungen ^c ; kann die Krampfschwelle herabsetzen	Mittel
Dosulepin	(nicht zugelassen)	++	-	++	-	+	+	+	EKG-Veränderungen ^c ; kann die Krampfschwelle herabsetzen	Hoch
Doxepin	Sinquan [®]	+++	-	+++	-	++	+++	++	EKG-Veränderungen ^c ; kann die Krampfschwelle herabsetzen	Hoch
Duloxetin	Cymbalta [®]	-	++	-	++	+	-	-		Gering
Escitalopram	Ciprax [®]	-	++	-	++	++	-	-		Gering
Fluoxetin	Fluctine [®]		++		+					Gering
Fluvoxamin	Floxyfral [®]	+	+++		+	+				Gering
Imipramin	Tofranil [®]	++	-	+	++	+	++	++	EKG-Veränderungen ^c ; kann die Krampfschwelle herabsetzen	Hoch
Isocarboxazid	(nicht zugelassen)	+	+	-	++	+	++	+	Hypertensive Krise ^e ; Gefahr eines Serotonin-Syndroms ^f	Hoch
Johanniskraut	Deprivita [®] , Hyperiplant [®] Rx, Rebalance [®] Rx	-	+	+	-	-	-	-	Allergische Reaktion; sehr selten phototoxisch; CYP3A4-Induktion	
Lofepramin	(nicht zugelassen)	+	-	+	++	+	+	+	EKG-Veränderungen ^c ; kann die Krampfschwelle herabsetzen	Gering
Maprotilin	Ludiomil [®] a.H.	++	-	++	-	+	++	++	Erhöhtes Anfallrisiko	Hoch
Mianserin	Tolvon [®]	+	-	++	-	-	+	+	Blutdyskrasie (selten)	Gering
Milnacipran	(nicht zugelassen)	-	++	-	++	++	-	-		Gering
Mirtazapin	Remeron [®]	-	-	++	-	-	+	++		Gering
Moclobemid	Aurorix [®]	+	+	-	+	-	-	-		Gering
Nortriptylin	Nortrilen [®] a.H.	+	-	+	+	+	+	+	EKG-Veränderungen ^c ; kann die Krampfschwelle herabsetzen	Hoch
Paroxetin	Deroxat [®]	+	++	-	++	++	-	+	Inhibitorische Wirkungen auf CYP2D6 ^d	Gering
Phenelzin	(nicht zugelassen)	+	+	+	++	++	++	+	Hypertensive Krise ^e ; Gefahr eines Serotonin-Syndroms ^f	Hoch
Protriptylin	(nicht zugelassen)	+++	-	+	++	+	++	+	EKG-Veränderungen ^c ; kann die Krampfschwelle herabsetzen	Hoch
Reboxetin	Edronax [®]	-	+	-	++	+	++	-		Gering
Sertralin	Zoloft [®]	-	++	-	++	++	-	-		Gering

Tabelle 3: Nebenwirkungsprofile der Antidepressiva^a (Fortsetzung).

Setiptilin	(nicht zugelassen)	+	-	++	-	+	+	+		Mittel
Tianeptin	(nicht zugelassen)	+	+	-	+	-	-	-	EKG-Veränderungen ^e ; kann die Krampfschwelle herabsetzen	Gering
Tranlycypromin	(nicht zugelassen)	-	+	-	++	+	++	-	Hypertensive Krise ^e ; Gefahr eines Serotonin-Syndroms ^f	Hoch
Trazodon	Trittico [®]	-	+	++	-	++	+	+	Priapismus (selten)	Gering
Trimipramin	Surmontil [®]	++	-	+++	-	+	++	++	EKG-Veränderungen ^e ; kann die Krampfschwelle herabsetzen	Hoch
Venlafaxin	Efexor [®]	-	++	-	++	++	-	-	Hypertension	Gering
Violoxazin	(nicht zugelassen)	-	+	-	++	-	-	-		Gering
Vortioxetin	Brintellix [®]	-	++	-	-	+	-	-		

Kategorien der Stärke der Nebenwirkungen: +++ hoch/stark, ++ mittel, + gering/schwach, - sehr gering/keine.

Abkürzung: a.H. = ausser Handel.

^a Die Nebenwirkungsprofile der Antidepressiva sind nicht vollständig und nur für einen ersten Vergleich geeignet. Details zu den verwendeten Medikamenten, wichtige Warnhinweise und Wechselwirkungen sollten in einem Lehrbuch oder in Reviews, in der Originalliteratur, im Beipackzettel oder in der Roten Liste (D) oder im Arzneimittelkompendium der Schweiz nachgelesen werden.

^b Diese beziehen sich auf Symptome, die gewöhnlich durch muskarinerge Rezeptorblockade ausgelöst werden, einschliesslich Mundtrockenheit, Schwitzen, verschwommenes Sehen, Obstipation und Urinretention.

^c Reizleitungsstörungen

^d Es werden nur die inhibitorischen Wirkungen auf die hepatischen CYP450-Enzyme gezeigt, die klinisch relevant sind.

^e Erhöhtes Risiko in Kombination mit Nahrungsmitteln, die einen erhöhten Tyramingehalt haben, und mit Sympathomimetika

^f In Kombination mit serotonergen Medikamenten

welches das P-Glykoprotein kodiert. Dadurch können Patienten identifiziert werden, bei denen aufgrund von Polymorphismen viele der gängigen Antidepressiva die Blut-Hirn-Schranke weniger leicht passieren können und die deshalb ungenügend auf die Therapie ansprechen.

Zahlreiche Studien belegen den Einfluss einiger leicht zu messender Polymorphismen auf das Therapieergeb-

nis [9]. Mit Hilfe dieser Messung (zurzeit im Labor Viollier durchführbar) erhält der behandelnde Arzt Therapieempfehlungen, die von der Bestätigung der Wahl des verordneten Antidepressivums über Dosissteigerung, Augmentationsstrategien und den Wechsel des Antidepressivums reichen können (Abb. 3).

Behandlungsoptionen bei Teil- und Non-Response

Unabhängig von der anfänglichen Wahl des Antidepressivums zeigt sich bei mindestens 30% der Depressionen eine ungenügende Therapieantwort auf die Behandlung [10]. Es werden verschiedene Behandlungsstrategien für Depressionen mit unzureichendem Ansprechen vorgeschlagen (Abb. 3). Die wichtigsten sind: (1.) Wechsel zu einem Antidepressivum einer anderen pharmakologischen Klasse (z.B. von einem SSRI zu einem dual wirkenden Antidepressivum) oder Wechsel zu einem Antidepressivum innerhalb der gleichen Klasse. (2.) Kombination zweier Antidepressiva verschiedener Klassen (z.B. Kombination eines SSRI mit Mirtazapin). (3.) Augmentation eines Antidepressivums mit einem anderen Wirkstoff (z.B. Lithium oder atypische Antipsychotika), um die antidepressive Wirkung zu erhöhen. (4.) Eine individuell angemessene Psychoedukation, psychotherapeutische Führung bzw. spezifische Psychotherapie gehören zu den Grundelementen jeder Behandlung. Sie ist ebenfalls zu überprüfen und ggf. zu adaptieren (siehe unten, Abschnitt «Psychotherapie»). Gegenwärtig gibt es keine einheitliche Meinung zur Strategie bei Non-Response, da noch keine randomisierten, doppelblinden klinischen Studien vorliegen,

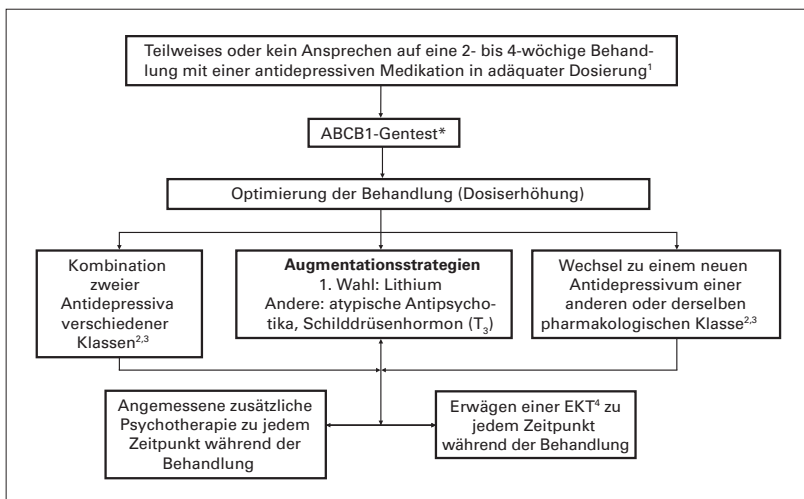


Abbildung 3: Therapeutische Möglichkeiten bei teilweisem oder fehlendem Ansprechen auf die Behandlung mit einem Antidepressivum bei depressiver Episode (adaptiert nach [15]).

¹ Teilweises Ansprechen (Partial Response): 26–49% Abnahme der Schwere der depressiven Grundsymptomatik; kein Ansprechen: ≤25% Abnahme der Schwere der depressiven Grundsymptomatik.

² Siehe Tabelle 2.

³ Vorsicht bei der Kombination mit irreversiblen MAO-Hemmern (siehe Text).

⁴ Für Indikationen siehe Text.

* Die ABCB1-Diagnostik ist nur einmal im Leben erforderlich und erlaubt es, die Behandlung mit Antidepressiva auf den individuellen ABCB1-Genotyp abzustimmen.

welche diese Fragestellung ausreichend beantworten. Hingegen liegen zur Augmentation mit Lithium bereits Placebo-kontrollierte klinische Studien mit guten Ergebnissen vor.

Strategie 1: Wechsel zu einem Antidepressivum einer anderen Klasse

Es kann sowohl der Wechsel von einem SSRI zu einem dual wirkenden Antidepressivum als auch zu einem noradrenergen/dopaminergen Wirkstoff erfolgreich sein.

Beim Wechsel von oder zu einem irreversiblen MAO-Hemmer soll eine zweiwöchige Auswaschperiode zwischen den Medikamenten (beim Wechsel von Fluoxetin sogar eine fünföchige Auswaschperiode) eingehalten werden (Level B). Patienten, die auf einen ersten SSRI nicht ansprechen, haben eine 40–70-prozentige Chance, auf einen anderen anzusprechen (Level C).

Strategie 2: Kombination zweier Antidepressiva unterschiedlicher Klassen

Es gibt nur wenig kontrollierte Daten zugunsten des Nutzens dieser Strategie (z.B. Mirtazapin mit SSRI) (Level A).

Die Kombination von Antidepressiva mit einem irreversiblen MAO-Hemmer oder mit L-Tryptophan muss aufgrund potentiell schwerwiegender Komplikationen vermieden werden (Serotonin-Syndrom).

Strategie 3: Augmentation eines Antidepressivums

Unter Augmentationstherapie versteht man das Zufügen eines zweiten Wirkstoffs, mit dem Ziel, die Wirkung des ersten Wirkstoffs zu verstärken und damit die Behandlung zu optimieren. Die Augmentation mit Lithium ist die wichtigste und am besten dokumentierte Strategie und damit erste Wahl (Level A, Review [11]). Eine neuere Intervention ist die Augmentation mit atypischen Antipsychotika [12]. Positive Wirknachweise gibt es für Quetiapin, Aripiprazol, Olanzapin und Risperidon in niedrigeren Dosierungen als bei akuter Schizophrenie üblich. Die Wirksamkeit der Schilddrüsenhormone Trijodthyronin-T₃ (Level B) sowie Tetrajodthyronin-T₄ (Level D) zur Augmentation bei TZA konnte für T₃ in einigen prospektiven Studien und für T₄ in offenen Studien gezeigt werden. Wegen möglicher Nebenwirkungen sollten sie mit Vorsicht durch einen erfahrenen Psychiater oder in Zusammenarbeit mit einem Internisten oder Allgemeinpraktiker verabreicht werden.

Pflanzliche Wirkstoffe

Evidenz für antidepressive Wirksamkeit aus kontrollierten Studien besteht für Auszüge der Pflanze *Hypericum perforatum* (Johanniskraut) für die Kurzzeitbehandlung von leichten bis mittelschweren depressiven Störungen gegenüber Placebo (Level A) [13]. Potenzielle Nebenwirkungen mit einigen anderen Arzneimitteln sind zu beachten. In der Schweiz sind nur die Präparate Deprivita®, Hyperiplant® Rx und Rebalance® Rx für die Diagnose «leichte bis mittel-

schwere Depression» zugelassen. Die anderen standardisierten Johanniskrautpräparate sind für unspezifische Verstimmungszustände (keine ICD- oder DSM-Diagnosen) zugelassen.

Elektrokrampftherapie (EKT)

EKT ist indiziert bei schwerer depressiver Episode mit psychotischen Symptomen, echter behandlungsresistenter depressiver Episode oder besonderen Situationen, z.B. schwere Suizidalität oder Schwangerschaft, welche eine rasche Besserung der Depression verlangen. Im Allgemeinen wird jedoch eine Erhaltungstherapie in Form einer Psychopharmakotherapie oder EKT benötigt. Wenige Zentren in der Schweiz bieten EKT als ambulante Therapieoption an.

Lichttherapie

Die saisonale depressive Störung (seasonal affective disorder, SAD) stellt einen speziellen Subtyp der rezidivierenden depressiven Störung dar, die in einem saisonalen Muster auftritt. Die Winterdepression ist die häufigste Form einer SAD. Die Behandlung der ersten Wahl bei SAD ist die Lichttherapie (Phototherapie) (Level A). Falls eine Therapielampe nicht zur Verfügung steht, kann eine Behandlung mit natürlichem Licht in Form eines täglichen einstündigen Morgenspaziergangs durchgeführt werden. Patienten mit Risikofaktoren sollten vor der Behandlung einen Ophthalmologen aufsuchen. SSRI scheinen eine ähnlich gute Wirksamkeit wie die Lichttherapie zu haben.

Zusätzliche Therapien

Für die zusätzliche Behandlung depressiver Episoden wurden pharmakologische wie auch nicht-pharmakologische Zusatzbehandlungen untersucht. Dazu gehören Antipsychotika, Tranquilizer/Anxiolytika, Schlafentzug, körperliches Training, transkranielle Magnetstimulation, Vagus-Nerv-Stimulation, Ketamin.

Antipsychotika

Die depressive Episode kann mit Wahn und/oder Halluzinationen assoziiert sein. Patienten mit psychotischen Symptomen im Rahmen einer depressiven Störung zeigen deutlich höhere Ansprechraten bei Kombination eines Antidepressivums mit einem Antipsychotikum als unter einer Monotherapie der einzelnen Substanzen (Level A). Die neueren atypischen Antipsychotika sollten aufgrund ihres geringeren Risikos für extrapyramidal-motorische Symptome den klassischen Antipsychotika vorgezogen werden.

Tranquilizer/Anxiolytika

Der Nutzen einer Therapie mit Anxiolytika muss sorgfältig gegen das mögliche, jedoch in der Praxis geringe, Risiko einer Abhängigkeit und einer erhöhten Neigung zu Stürzen und Unfällen abgewogen werden. Die Kombination von Antidepressiva und Anxiolytika ist besonders bei Angst, Erregung und Schlaflosigkeit erfolgreich. Diese empfiehlt es sich auch in der Einleitungsphase einer antidepressiven Behandlung mit Antidepressiva. Die Dauer der Benzodiazepingabe bei depressiven Patienten sollte vier Wochen nicht überschreiten. Wichtig ist es, die Indikation der Benzodiazepin-Komedikation ständig zu überprüfen.

Schlafentzug (Wachtherapie)

Partieller oder vollständiger Schlafentzug zeigt bei rund 60% der Patienten eine antidepressive Wirkung noch am gleichen Tag (Level A). Jedoch erleiden die meisten Patienten einen Rückfall nach nur einer Nacht normalen Schlafs. Die antidepressive Wirkung kann durch wiederholten Schlafentzug (Level B) oder durch eine Kombination aus Schlafentzug, Lichttherapie und/oder antidepressiver Pharmakotherapie stabilisiert werden.

Körperliches Training

Studien mit gesunden jungen Menschen haben gezeigt, dass körperliche Aktivität eine positive Wirkung auf die Stimmung haben kann. Cochrane-Analysen zeigen, dass Sport zwar als Augmentationstherapie wirksam sein kann, jedoch eine antidepressive Behandlung nicht ersetzen kann [14].

Weitere Behandlungsmöglichkeiten

Bei der repetitiven Transkraniellen Magnet-Stimulation (rTMS) werden kortikale Neurone nicht-invasiv durch magnetische Induktion stimuliert. Die akute Wirksamkeit der rTMS bei nicht-psychotischer unipolarer Depression ist belegt (Level A) [15]. Transkranielle Magnet-Stimulation kann alleine oder mit antidepressiver Begleitmedikation angewendet werden. Bei der Vielzahl der möglichen Stimulationsparameter (z.B. Frequenz, Stimulationsstärke, Lokalisation, Dauer) wird jedoch empfohlen, dass die Therapie nur von einem mit rTMS-erfahrenen Psychiater durchgeführt wird [16].

Die Vagus-Nerv-Stimulation (VNS) ist eine Technologie zur indirekten Gehirnstimulation über den linken Vagusnerv. Die Studienlage zur Wirksamkeit ist jedoch sehr heterogen [17].

Ketamin wirkt am Glutamatsystem und zeigte nach intravenöser oder intranasaler Verabreichung eine rasche, hohe Wirksamkeit bei therapierefraktären Depressionen. Wenige Zentren in der Schweiz bieten diese stationäre Behandlungsoption an.

Psychotherapie

Die Kombination von Antidepressivum mit Psychotherapie ist wirksamer als die alleinige Pharmakotherapie [18]. Psychotherapie sollte bei leichter bis mittelgradiger depressiver Episode erwogen werden. Darüber hinaus wird sie in Kombination mit Antidepressiva bei mittelschwerer bis schwerer Depression oder bei Teilresponse auf eine antidepressive Medikation empfohlen. Für die kurzen strukturierten Psychotherapien konnte gezeigt werden, dass sie in der Akutphase der Behandlung einer depressiven Episode wirksam sind und einem Rückfall während der Erhaltungsphase vorbeugen können. Die beste Evidenz besteht derzeit für die kognitive Verhaltenstherapie (KVT), die interpersonelle Therapie und das kognitive Verhaltensanalysesystem (CBASP, Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy).

Die Schweizerische Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie anerkennt folgende wissenschaftlich begründeten Psychotherapiemethoden: die psychoanalytisch orientierte Therapie, kognitive und Verhaltenstherapie sowie systemische Therapie (vgl. Weiterbildungsprogramm Kap. 3.1.2.3.). Alle drei Methoden tragen zur Behandlung von Depressionen in verschiedenartiger Weise bei. Ergänzende Behandlungsempfehlungen zur Psychotherapie bei depressiven Störungen werden in Zusammenarbeit mit der SGPP veröffentlicht [4].

Behandlung in speziellen Situationen

In speziellen Situationen muss die Therapie einer depressiven Episode individuell angepasst werden. Zu diesen Situationen zählen Depressionen, die komorbid mit anderen psychiatrischen Erkrankungen auftreten (z.B. Angststörungen, Substanzmissbrauch), Depressionen bei älteren Menschen, somatische Erkrankungen als Depressionsursache sowie schwangere oder stillende Frauen. In diesen Fällen wird empfohlen, einen Psychiater oder Spezialisten auf dem Gebiet hinzuzuziehen.

Depressionen und Komorbidität mit anderen psychiatrischen Erkrankungen

Komorbide Angststörungen

Bis zu 30% der unipolar depressiven Patienten leiden zusätzlich unter Angststörungen. SSRI und dual wirksame Antidepressiva, aber auch TZA und MAO-Hemmer, können ebenso wie KVT wirksam zur Behandlung eingesetzt werden. Anxiolytika (Benzodiazepine) können über einen begrenzten Zeitraum zum Einsatz kommen, falls Angst ein relevantes Zielsymptom ist.

Komorbider Substanzmissbrauch und Abhängigkeit
Substanzmissbrauch tritt bei Depression mit einer hohen Prävalenz auf. Es ist dabei besonders wichtig, beide Störungen adäquat zu behandeln. Eine auf den Patienten zugeschnittene Psychotherapie hat sich als wirksam erwiesen.

Depressionsbehandlung bei älteren Patienten

Physiologische Veränderungen führen im Alter zu Veränderungen in der Metabolisierung und Pharmakokinetik der Medikamente. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit der SSRI bei älteren Patienten wurde in einer Reihe von klinischen Studien mit Sertralin, Paroxetin und Fluoxetin untersucht (Level A). Für die Rezidivprophylaxe gibt es Evidenz, dass Antidepressiva, insbesondere Citalopram, sowie auch Lithium, das zusätzlich zu einem Antidepressivum gegeben wird, wirksam sind (Level B). Da ältere Patienten einerseits häufiger zu orthostatischer Hypotension neigen und andererseits vulnerabler für andere kardiovaskuläre und anticholinerge Nebenwirkungen sind, werden SSRI und andere neuere Antidepressiva den TZA vorgezogen (Level A).

Therapieresistente Depression

Es gibt keine allgemein akzeptierte Definition der Therapieresistenz. Sie ist wahrscheinlich, wenn der Patient auf mindestens zwei Behandlungszyklen mit Medikamenten unterschiedlicher Antidepressivaklassen in adäquater Dosierung, genügender Dauer und guter Compliance nicht anspricht. Bei Therapieresistenz wird die Überweisung an einen Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie empfohlen.

Depressionsbehandlung während Schwangerschaft und Stillzeit

Depressive Störungen während der *Schwangerschaft* stellen eine grosse therapeutische Herausforderung dar. Im Gegensatz zu den Stimmungsstabilisierern wie Lithium, Carbamazepin und Valproinsäure, die alle ein Teratogenitätsrisiko aufweisen, scheinen Antidepressiva (TZA, SSRI) kaum ein erhöhtes Risiko für eine Organfehlentwicklung zu haben. TZA und SSRI zeigen kein erhöhtes Risiko für intrauterinen Fruchttod oder grössere Geburtsschäden. Wegen eines geringfügig erhöhten Risikos für Fehlbildungen sollten Paroxetin und Fluoxetin nicht als Antidepressiva der ersten Wahl in der Schwangerschaft neu verordnet werden. Die Entwicklung von Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft TZA oder Fluoxetin einnahmen, unterschied sich nicht von der von Kontrollen. Bei einigen Kindern, deren Mütter kurz vor dem Geburtstermin

mit Antidepressiva behandelt wurden, traten vorübergehende Absetzphänomene auf. Für die neueren Antidepressiva liegen aktuell nur wenige Daten vor. Irreversible MAO-Hemmer sind während der Schwangerschaft aufgrund möglicher hypertensiver Krisen kontraindiziert. Die Anwendung von Antidepressiva während der Schwangerschaft sollte unter sorgfältiger Risikoabwägung der pränatalen Exposition gegenüber einem depressiven Rückfall der Mutter durchgeführt werden. Als Behandlungsalternativen sollten Psychotherapie, Lichttherapie und EKT in Betracht gezogen werden. Nach der Geburt haben viele Frauen ein erhöhtes Risiko für affektive Störungen. Das vorübergehende, 7–10 Tage andauernde depressive Syndrom nach der Geburt, auch als «postpartum blues» bekannt, erfordert in der Regel keine medikamentöse Intervention. Als «postpartale Depression» wird eine depressive Episode bezeichnet, die innerhalb von vier Wochen nach der Geburt auftritt.

Studien haben Antidepressiva identifiziert, die während der *Stillzeit* angewandt werden können (Level C). Die bei stillenden Müttern am besten untersuchten Substanzen sind Paroxetin, Sertralin, Fluoxetin, Clomipramin und Nortriptylin. Kinder von stillenden Müttern, die Antidepressiva einnehmen, sollten durch den Kinderarzt speziell überwacht werden.

Laufend aktualisierte Behandlungsempfehlungen zur Behandlung der Depression in der Schwangerschaft und während der Stillzeit finden sich auf www.mediq.ch.

Aktualisierung der Behandlungsempfehlungen

Diese Behandlungsempfehlungen werden in Abstimmung mit den WFSBP-Leitlinien sowie den Leitlinien S3 der DGPPN aktualisiert und auf der Website der SGAD (www.sgad.ch), und der SGPP (www.psychiatrie.ch) publiziert.

Disclaimer

Die SGPP entwickelt Behandlungs- und andere Empfehlungen zu wichtigen Fragen der psychiatrisch-psychotherapeutischen Behandlung, um ihren Mitgliedern bei ihren Bemühungen um Qualitätssicherung behilflich zu sein. Die Empfehlungen beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren. Im Einzelfall können auch andere Behandlungsarten und -vorgehen zum Ziel führen. Die Empfehlungen der SGPP werden regelmässig auf ihre Gültigkeit überprüft und von der SGPP mit grösster Sorgfalt in der für die Mitglieder und allenfalls andere Interessierte geeigneten Form publiziert. Die Befolgung oder Nichtbefolgung dieser Empfehlungen hat für den Arzt oder die Ärztin weder haftungsbefreiende noch haftungsbegründende Wirkung.

Disclosure statement

Die Erstellung dieser schweizerischen Leitlinien der SGAD, SGBP und SGPP wurde von keiner kommerziellen Organisation finanziell unterstützt.

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter www.medicalforum.ch.

Korrespondenz:
Dr. med. Josef Hätenschwiler
Zentrum für Angst- und
Depressionsbehandlung
Zürich ZADZ
Riesbachstrasse 61
CH-8008 Zürich
[jhaetenschwiler\[at\]zadz.ch](mailto:jhaetenschwiler[at]zadz.ch)

Literatur

1. Holsboer-Trachsler E, Hättenschwiler J, Beck J, Brand S, Hemmeter U, Keck ME et al. Die somatische Behandlung der unipolaren depressiven Störungen 1. Teil. Behandlungsempfehlung der Schweizerischen Gesellschaft für Angst und Depression (SGAD), der Schweizerischen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie (SGBP), in Zusammenarbeit mit der Schweizerischen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie (SGPP) und auf der Grundlage der Leitlinien der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP 2008) sowie der S3-Leitlinie/Nationalen Versorgungsleitlinie „Unipolare Depression“ der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN 2009). *Schweiz Med Forum*. 2010;10(46):802-9.
2. Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller H-J on behalf of the Task Force on Unipolar Depressive Disorders (u.a. Holsboer-Trachsler E). The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2013;14:334-85.
3. S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie „Unipolare Depression“ der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN). 2. Auflage, Version 1, November 2015 (<http://www.versorgungsleitlinien.de>).
4. Holsboer-Trachsler E, Holsboer F. Antidepressiva (Kap. 53) in: *Handbuch der Psychopharmakotherapie*. Hrsg. Gründer G, Benkert O. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York. 2. vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage 2012:589-628.
5. AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research). Evidence Report on Treatment of Depression. Newer Pharmacotherapies. Washington, DC: San Antonio Evidence-Based Practice Center, 1999:No. 99-E014.
6. Peretti S, Judge R, Hindmarch I. Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;403(Suppl 2000):17-25.
7. Beck AT, Ward CH, Mendelson M. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
8. Breitenstein B, Scheuer S, Pfister H, Uhr M, Lucae S, Holsboer F, Ising M, Brückl TM: The clinical application of ABCB1 genotyping in antidepressant treatment: a pilot study. *CNS Spectr*. 2014 Apr;19(2):165-75.
9. Tranter R, O'Donovan C, Chandarana P, Kennedy S. Prevalence and outcome of partial remission in depression. *J Psychiatry Neurosci*. 2002;27:241-7.
10. Bauer M, Crossley NA, Gerber S, Bschor T. The acute antidepressive effects of lithium: from monotherapy to augmentation. In: Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen (eds.). *Lithium in Neuropsychiatry – The Comprehensive Guide*. Abingdon: Informa Healthcare. 2006:109–28.
11. Barbee JG, Conrad EJ, Jamhour NJ. The effectiveness of olanzapine, risperidone, quetiapine, and ziprasidone as augmentation agents in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:975-81.
12. Linde K, Mulrow CD, Berner M, Egger M. St John's wort for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2:CD000448.
13. Mead GE, Morley W, Campbell P, Greig CA, McMurdo M, Lawlor DA. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3. Art. No.: CD004366. DOI: 10.1002/14651858.CD004366.pub4.
14. Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychol Med*. 2014;44(2):225-39.
15. Schlaepfer T, George MS & Mayberg H on behalf of the WFSBP Task Force on Brain Stimulation. WFSBP Guidelines on Brain Stimulation Treatments in Psychiatry. *World J Biol Psychiatry* 2010;11:2-18.
16. Martin JL & Martin-Sanchez E. Systematic review and meta-analysis of vagus nerve stimulation in the treatment of depression: variable results based on study designs. *Eur Psychiatr*. 2012;27(3):147-55.
17. Jindal RD, Thase ME. Integrating psychotherapy and pharmacotherapy to improve outcomes among patients with mood disorders. *Psychiatr Serv*. 2003;54:1484-90.
18. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry*. 1991;52(Suppl):28-34.