

Behandlungsoptionen bei schwer behandelbarer Depression und Therapieresistenz

Zug, 19.01.2023

Prof. Dr. med. Annette Brühl

Professorin für Affektive Erkrankungen, Universität Basel
Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel
Stv. Klinikdirektorin Klink für Erwachsene
Chefärztin Zentrum für Affektive, Stress- und Schlafstörungen (ZASS)
und Zentrum für Alterspsychiatrie (ZAP)
Wilhelm Klein-Strasse 27, CH-4002 Basel
E-Mail annette.bruehl@upk.ch
www.upk.ch



Annette Brühl, Stv. Klinikdirektorin, Chefärztin
Zentrum für Affektive, Stress- und Schlafstörungen
Zentrum für Alterspsychiatrie
UPK Basel

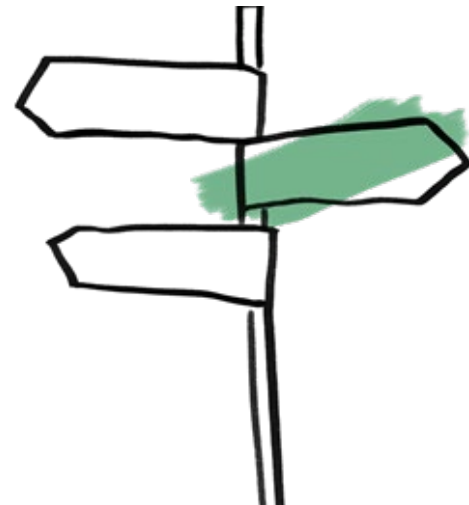
 **Universität
Basel**

UPK **Universitäre
Psychiatrische Kliniken
Basel**

“Depression is a disorder of mood, so mysteriously painful and elusive in the way it becomes known to the self—to the mediating intellect—as to verge close to being beyond description. It thus remains nearly incomprehensible to those who have not experienced it in its extreme mode.”

William Styron (1925-2006): *Darkness Visible* (1990)

1. Neuigkeiten ICD-11
2. Perspektivwechsel Depression
3. Neuigkeiten (und Bewährtes) – neue Leitlinie Deutschland
4. Ganz neue Neuigkeiten



Time for united action on depression: a Lancet–World Psychiatric Association Commission

...audia Buchweitz†, Pim Cuijper†, Toshiaki A Furukawa†, Ronald C Kessler†, s III†, Myrna M Weissman†, Dixon Chibanda, Christopher Dowrick, rg, Brenda W J H Penninx, Shuiyuan Xiao, Madhukar Trivedi, Rudolf Uher, Lancet 2022; 399:957–1022

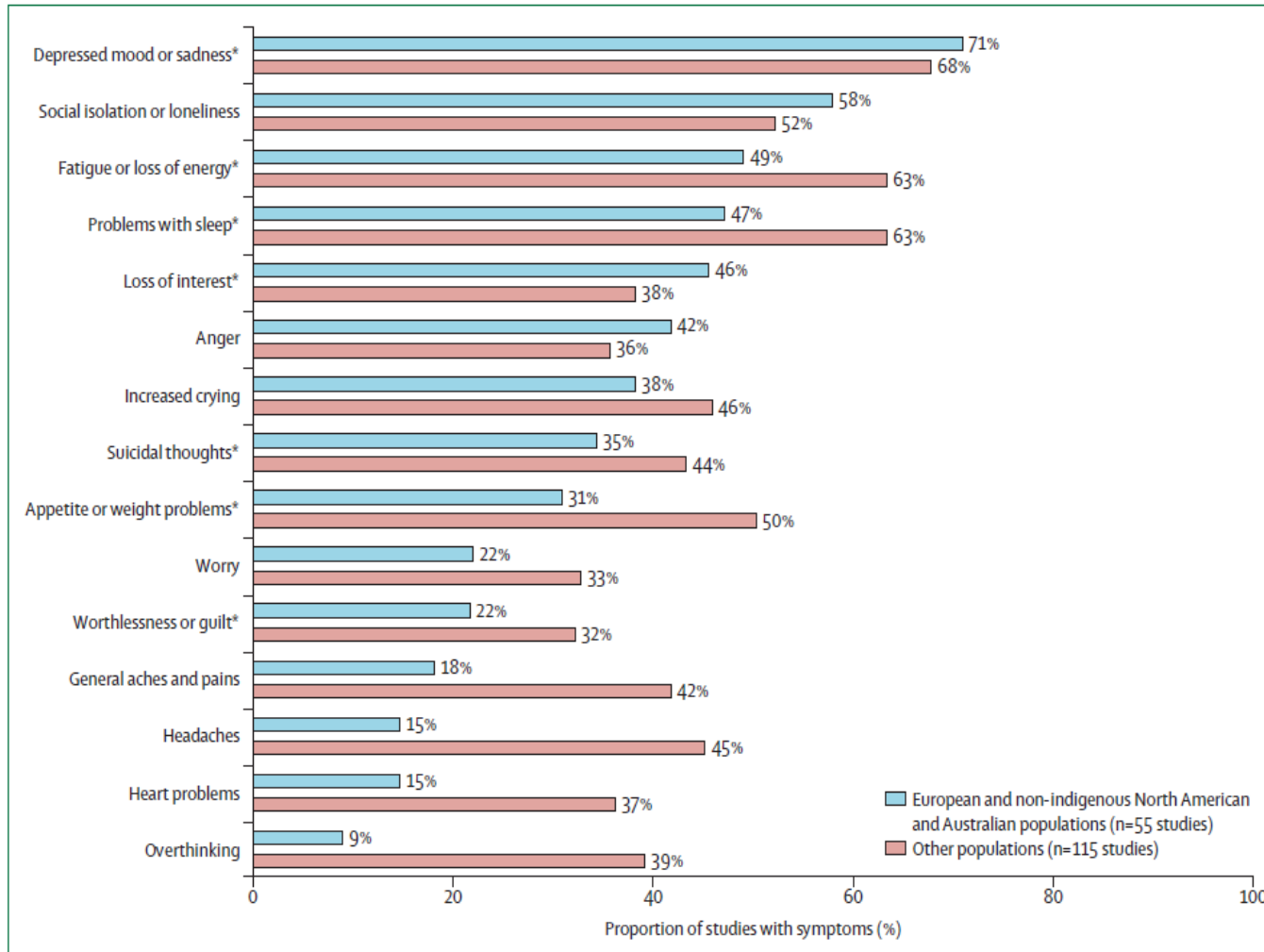


Figure 2: Depressive symptoms in diverse global populations

Data from Haroz and colleagues,⁷⁸ from 170 study populations and 76 nationalities or ethnicities. 55 populations were European or non-indigenous North American and Australian. Other populations included sub-Saharan Africa (38 study populations), South Asia (25 study populations), Latin America (21 study populations), East Asia (seven study populations), Southeast Asia (ten study populations), the Middle East and North Africa (11 study populations), and Australian, European, and North American Indigenous populations (three study populations). No studies were identified from Central Asia or Russia. Refugee and immigrant populations were categorised under the countries of origin. Other populations excluded Australian, European, and North American non-native populations. ICD=International Classification of Diseases and Related Health Problems. DSM=American Psychiatric Association’s Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *ICD or DSM major depressive episode symptoms.

Depression in ICD-11 – was ändert sich?

Einteilung/Codes

› ICD-10:

› F3 Affektive Störungen

- › F30.- Manische Episode
- › F31.- Bipolare affektive Störung

- › F32.- Depressive Episode
- › F33.- Rezidivierende depressive Störung
- › F34.- Anhaltende depressive Störung
- › F41.2 Angst und Depression gemischt

- › F38.- andere affektive Störungen

- › https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-11/uebersetzung/_node.html

› ICD-11:

› 6A6, 6A7 ff Affektive Störungen

- › 6A6 Bipolare und verwandte Störungen

› 6A7 Depressive Störungen

- › 6A70 einzelne depressive Episode
- › 6A71 rezidivierende depressive Störung
- › 6A72 Dysthyme Störung
- › 6A73 Gemischte depressive und Angststörung
- › 6A80 Symptomatische Verläufe und Erkrankungsverläufe von affektiven Episoden bei affektiven Störungen, u.a. 6A80.0 ausgeprägte Angstsymptome bei affektiven Episoden, 6A80.1 Panikattacken bei affektiven Episoden, 6A80.3 ggw. depressive Episode mit Melancholie, 6A80.4 saisonaler Beginn einer affektiven Episode, 6A80.5 rapid cycling

Depression in ICD-11 – was ändert sich?

Schweregrade I

- › 6A60 Bipolare Störung Typ I
 - › -.0 manische Episode ohne psychotische Symptome
 - › -.1 manische Episode mit psychotischen Symptomen
 - › -.2 hypomanische Episode
 - › -.3 ggw. depressive Episode leichtgradig
 - › -.4/5 ggw. depressive Episode mittelgradig ohne/mit psychotische Symptome
 - › -.6/7 ggw. depressive Episode schwergradig ohne/mit psychotische Symptome
 - › -.8 ggw. depressive Episode, Schweregrad nnb
 - › -.9/A ggw. gemischte Episode ohne/mit psychotische Symptome
 - › -.B-E Teilremission, letzte Episode manisch/depressiv/gemischt/nnb
 - › -.F Vollremission

- › 6A61 Bipolare Störung Typ II
 - › -.0 ggw. hypomanische Episode
 - › -.1 ggw. depressive Episode leichtgradig
 - › -.2/3 ggw. depressive Episode mittelgradig ohne/mit psychotische Symptome
 - › -.4/5 ggw. depressive Episode schwergradig ohne/mit psychotische Symptome
 - › -.6 ggw. depressive Episode, Schweregrad nnb
 - › -.7-9 Teilremission, letzte Episode hypomanisch/depressiv/nnb
 - › -.A Vollremission

- › 6A62 Zykllothymie

Depression in ICD-11 – was ändert sich?

Schweregrade II

- › 6A7 Depressive Störungen, 6A70 einzelne depressive Episode, 6A71 rezidivierende depressive Störung:
 - › -.0 leichtgradig
 - › -.1/2 mittelgradig ohne/mit psychotische Symptome
 - › -.3/4 schwergradig ohne/mit psychotische Symptome
 - › -.5 Schweregrad nicht näher bezeichnet
 - › -.6 ggw. in Teilremission
 - › -.7 ggw. in Vollremission
 - › -.Y sonstige näher bezeichnete
 - › -.Z nicht näher bezeichnet
 - › 6A72 Dysthyme Störung

› Schweregraddefinition:

- › ICD-10: Anzahl erfüllte Symptome
- › ICD-11: Schweregrad/Ausprägung der Symptome und der Belastung im Alltag
 - › Beispiel: mittelschwere depressive Episode - mehrere Symptome einer depressiven Episode in ausgeprägtem Masse vorhanden, oder es liegt insgesamt eine große Anzahl depressiver Symptome von geringerem Schweregrad vor; erhebliche Schwierigkeiten, in mehreren Bereichen (persönlich, familiär, sozial, schulisch, beruflich oder in anderen wichtigen Bereichen) zu funktionieren

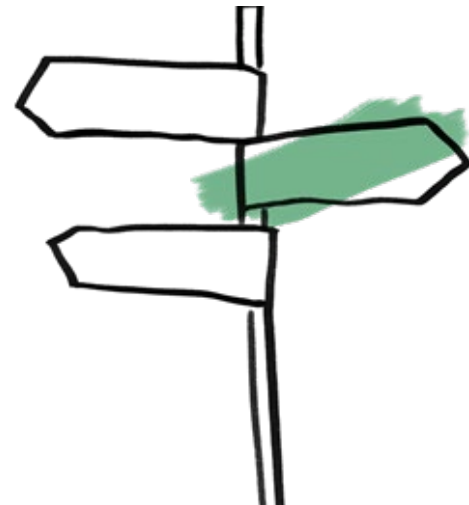
Depression in ICD-11 – was ändert sich?

Schweregrade

- › Depressive Episode:
 - › Dauer: mindestens 2 Wochen
 - › Hauptsymptome:
 - › gedrückte Stimmung und/oder
 - › vermindertes Interesse an Aktivitäten
 - › Begleitsymptome:
 - › Konzentrationsschwierigkeiten
 - › Gefühle der Wertlosigkeit oder übermässige oder unangemessene Schuldgefühle
 - › Hoffnungslosigkeit
 - › wiederkehrende Gedanken an Tod oder Selbstmord
 - › Veränderungen des Appetits und/oder des Schlafs
 - › psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung
 - › **verminderte Energie oder Müdigkeit** ← war vorher Hauptsymptom
 - › Schwierigkeiten, in einem oder mehreren Bereichen (persönlich, familiär, sozial, schulisch, beruflich oder in anderen wichtigen Bereichen) weiter zu funktionieren

Sonst keine inhaltlichen Änderungen!

1. **Neuigkeiten ICD-11**
2. **Perspektivwechsel Depression**
3. **Neuigkeiten (und Bewährtes) – neue Leitlinie Deutschland**
4. **Ganz neue Neuigkeiten**



Definition(en) für schwer behandelbare Depression

- › Eine aktuelle Definition Therapieresistenz:
 - › **Kein Ansprechen auf mind. 2 Behandlungsversuche mit Antidepressiva**
- › Punktprävalenz 20% aller Depressionen
- › Aber: 20-30% der therapieresistenten Patienten sprechen auf einen weiteren antidepressiven Therapieversuch an (Bauer et al. 2005)

- › Probleme:
 - › Pseudotherapieresistente bzw. unzureichend behandelte Depressionen
 - › Definition unscharf (>150 verschiedene Definitionen)
 - › Failure to achieve response of symptoms vs. failure to respond to treatment?
 - › (welche ADs, wie lange, Psychotherapie, ...)
 - › Resistenz bzw. Remission bezogen auf welche Kriterien?
 - › Kategorial vs. dimensional (Conway, George, Sackeim 2017 vs. Fogelson & Leuchter 2017)

VIEWPOINT

Toward an Evidence-Based, Operational Definition of Treatment-Resistant Depression When Enough Is Enough

Conway CR, George MS, Sackeim HA

JAMA Psychiatry January 2017 Volume 74, Number 1

Schwer behandelbare Depression – Situation, Definitionsversuch und Perspektive

Depression: nach einer erstmaligen Episode nimmt die Anzahl der Patienten, die keine erneute oder chronische Depression entwickeln, innerhalb von 6 Jahren auf 32% ab (NESDA-Studie)

→ Konsequenz? → Aufklärung und frühzeitige intensive Behandlung?!

Ziel: chronischen bzw. chronisch-rezidivierenden Verlauf verhindern! Therapieresistenz verhindern!
Patienten informiert in die Therapie mit einbeziehen.

Definitionsversuch schwer behandelbare Depression:

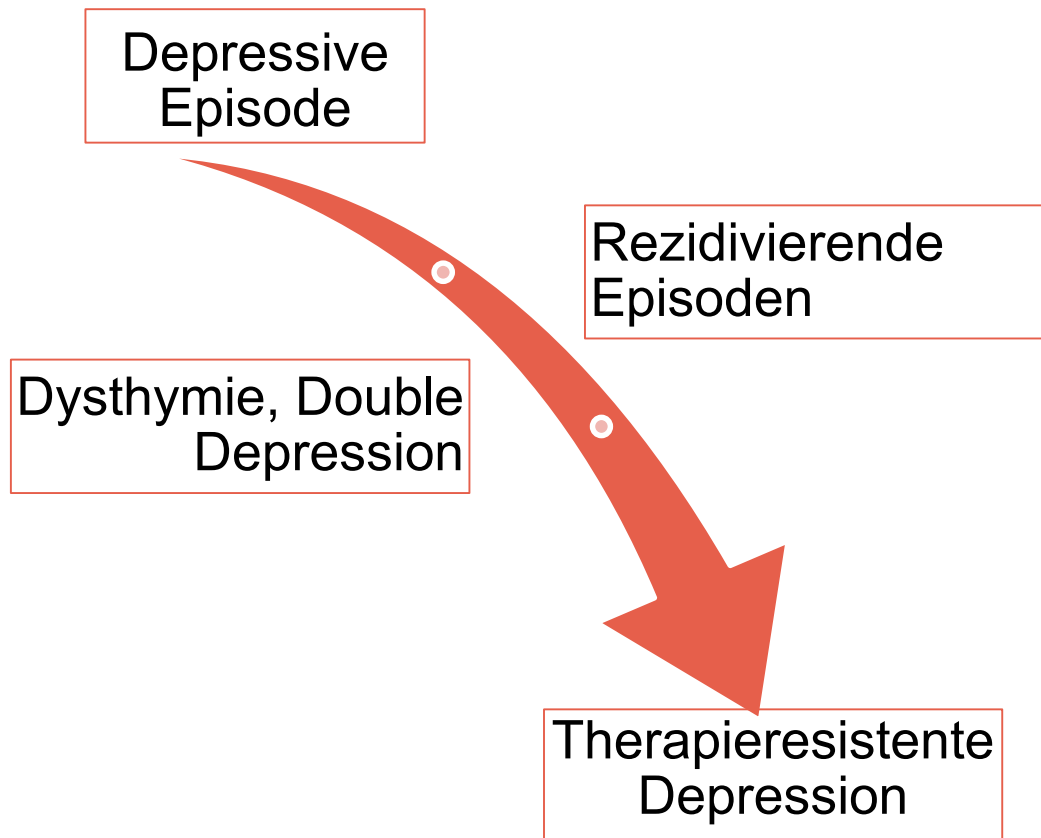
«depression that continues to cause significant burden despite usual treatment efforts»

Verduijn, Verhoven et al. 2017 BMC Medicine; McAllister-Williams, Arango et al. 2020 J Aff Dis

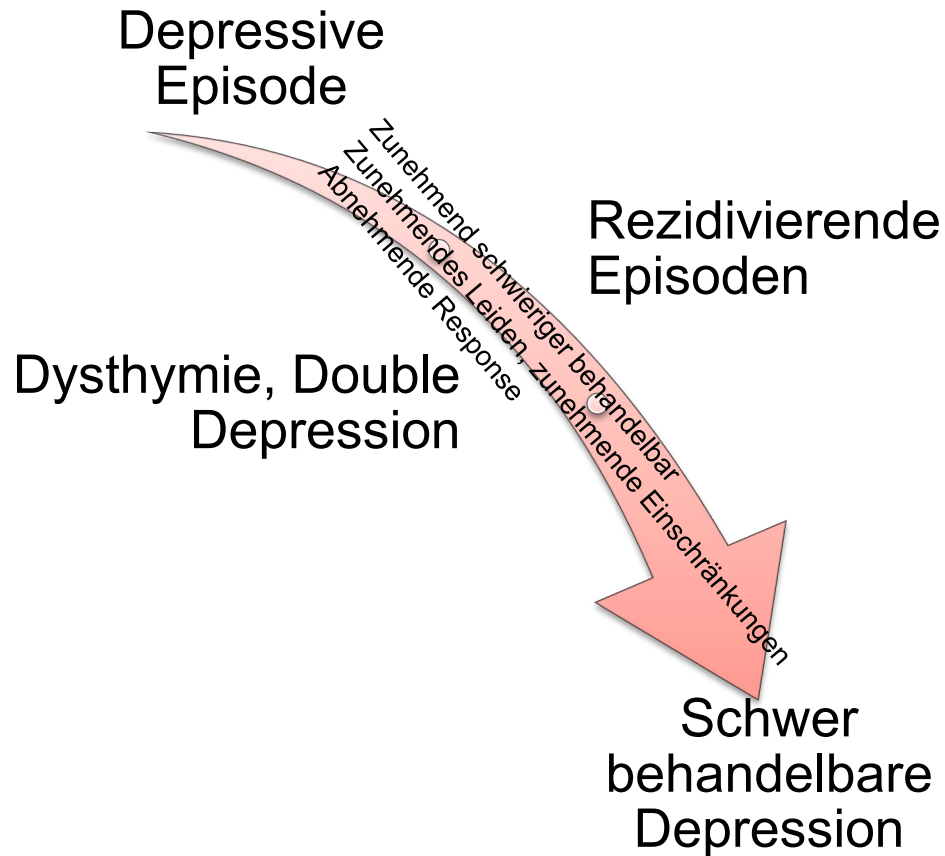
Schwer behandelbare Depression – Definitionsversuche – Dauer der Behandlungsrunden

Herausgeber	Wann überprüfen?	Nä. Schritt?	Wann verändern?	Was als nächstes?
BAP 2015	Alle 1-2 Wo	n. 4 Wo: Stepping up (Dosis)	6-8 Wo adäquate Dosis	Increase/Switch/Augment
NICE 2009/2018	n. 2-4 Wo	Adhärenz testen	3-4 Wo adäquate Dosis	Increase support, increase dose/switch/augment
CANMAT 2016	n. 2 Wo, dann alle 2-4 Wo		2-4 Wo adäquate Dosis	Increase or switch
TMAP 2010	Alle 2 Wo	n. 4 Wo: increase/switch	6 Wo	Augment/switch
DGPPN 2015	n. 4-6 Wo	Increase dose/Adhärenz testen	4-6 Wo adäquate Dosis	Switch/augment/combine
SGPP 2016	n. 3-4 Wo	ABCB1 Test, increase dose	2-4 Wo adäquate Dosis	Combine/augment/switch

Kategoriale Perspektive



Dimensionale Perspektive



Time for united action on depression: a *Lancet*–World Psychiatric Association Commission

Helen Herrman*, Vikram Patel*, Christian Kieling*, Michael Berk†, Claudia Buchweitz†, Pim Cuijpers†, Toshiaki A Furukawa†, Ronald C Kessler†, Brandon A Kohrt†, Mario Maj†, Patrick McGorry†, Charles F Reynolds III†, Myrna M Weissman†, Dixon Chibanda, Christopher Dowrick, Louise M Howard, Christina W Hoven, Martin Knapp, Helen S Mayberg, Brenda W J H Penninx, Shuiyuan Xiao, Madhukar Trivedi, Rudolf Uher, Lakshmi Vijayakumar, Miranda Wolpert
Lancet 2022; 399: 957–1022

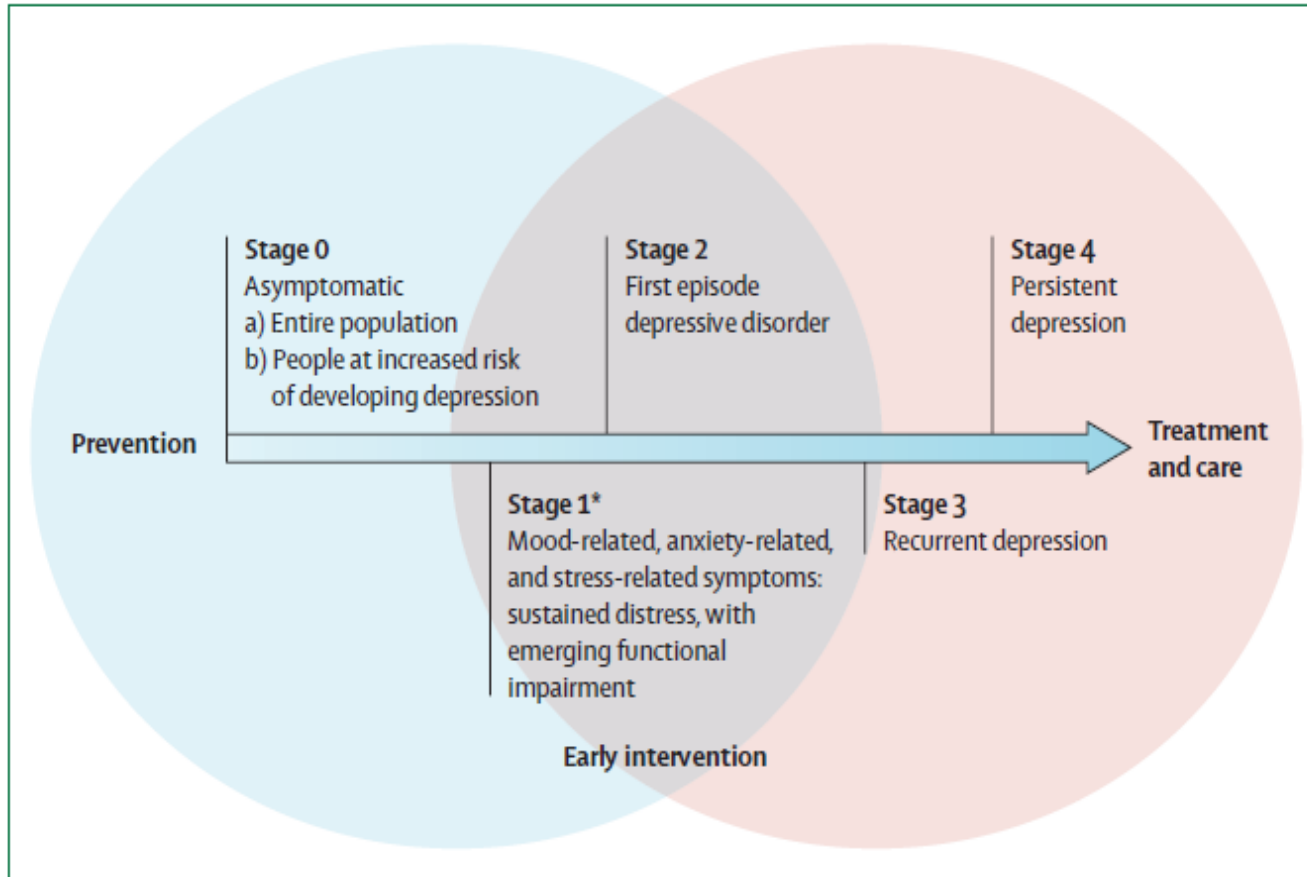


Figure 8: A clinical staging framework for depression

*This stage is also described as subsyndromal or subthreshold and includes transdiagnostic presentations that could benefit from interventions.

Depression als chronische bzw. chronisch-rezidivierende Erkrankung?!

- › Rückfallwahrscheinlichkeit nach 1. Episode einer schweren Depression in den ersten beiden Jahren nach Behandlung: 50% (APA 1994)
- › Lebenszeit-Rückfallwahrscheinlichkeit nach 1. Episode: 80% (APA 1994),
- › Chronischer Verlauf: 20-40% (Koscis et al. 2000)

Verduijn et al. *BMC Medicine* (2017) 15:215
DOI 10.1186/s12916-017-0972-8

BMC Medicine

RESEARCH ARTICLE

Open Access



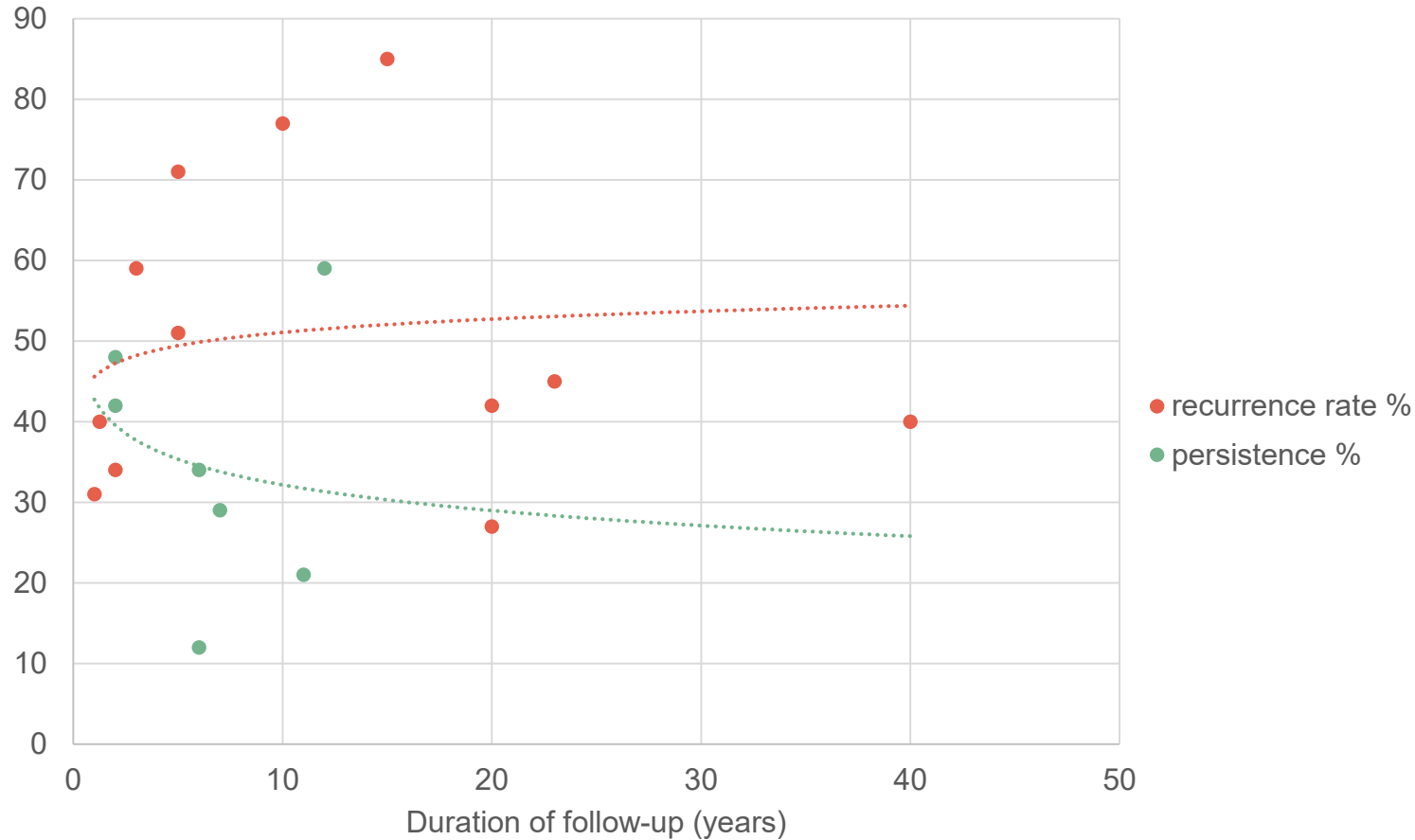
Reconsidering the prognosis of major depressive disorder across diagnostic boundaries: full recovery is the exception rather than the rule

Judith Verduijn^{1†}, Josine E. Verhoeven^{1†}, Yuri Milaneschi¹, Robert A. Schoevers², Albert M. van Hemert³, Aartjan T. F. Beekman¹ and Brenda W. J. H. Penninx¹

Rekurrenz, Persistenz Übersicht (n=6795 Pat., 19 Studien)

Time for united action on depression: a Lancet-World Psychiatric Association Commission

Helen Herrman*, Vikram Patel*, Christian Kieling*, Michael Berk†, Claudia Buchweitz†, Pim Cuijpers†, Toshiaki A Furukawa†, Ronald C Kessler†, Brandon A Kohrt†, Mario Maj†, Patrick McGorry†, Charles F Reynolds III†, Myrna M Weissman†, Dixon Chibanda, Christopher Dowrick, Louise M Howard, Christina W Hoven, Martin Knapp, Helen S Mayberg, Brenda W J H Penninx, Shuiyuan Xiao, Madhukar Trivedi, Rudolf Uher, Lakshmi Vijayakumar, Miranda Wolpert
Lancet 2022; 399: 957-1022



Perspektiven

Schizophrenie:

- › DUP/DUI (duration of untreated psychosis/illness) → outcome ↓, treatment resistance ↑
- › Relapse → outcome ↓, treatment resistance ↑

www.nature.com/npp

Neuropsychopharmacology



ARTICLE

Does relapse contribute to treatment resistance? Antipsychotic response in first- vs. second-episode schizophrenia

Hiroyoshi Takeuchi^{1,2}, Cynthia Siu³, Gary Remington^{2,4,5,6}, Gagan Fervaha^{2,7}, Robert B. Zipursky^{2,4}, George Foussias^{2,4,5,6} and Ofer Agid^{2,4,5}

Neuropsychopharmacology (2019) 44:1036–1042; <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0278-3>

Analogie Neurologie: Opticusneuritis vs. Encephalomyelitis Disseminata (Multiple Sklerose):

> 50% der Patienten mit Opticusneuritis entwickeln innerhalb von 15 Jahren eine Multiple Sklerose

→ Empfehlung (AAN): Aufklärung + Disease Modifying Treatment auch bei isolierter Opticusneuritis

Takeuchi, Siu, Remington et al. 2019 *Neuropsychopharmacology*

Leitlinie Optikusneuritis AWMF 2018; Beck & Gal 2008 *Arch Ophthalmol*; Rae-Grant, Day, et al. 2018 *Neurology*;

Verduijn, Verhoven et al. 2017 *BMC Medicine*; McAllister-Williams, Arango et al. 2020 *J Aff Dis*

Konsequenzen von schwer behandelbaren Depressionen

- › Erhöhtes Suizidrisiko
 - › Suizidgedanken 1% Normalbevölkerung, 6% Depression, 15% schwer behandelbare Depression
 - › Ca. 17% der Patienten mit schwer behandelbarer Depression mit Suizidversuch in der Vorgeschichte
- › Deutlich geringere Lebensqualität im Vergleich zu anderen depressiven Patienten
- › Geringere soziale Teilhabe
- › Doppelt so hohe direkte und indirekte Kosten im Vergleich zu anderen depressiven Patienten
- › Höhere Hospitalisierungsraten
- › Residualsymptome → schnellerer und häufigerer Relapse, stärkere funktionelle Beeinträchtigung, höheres Chronifizierungsrisiko

Mrazek, Hornberger, et al. 2014 Psychiatric Services; Gaynes 2016 J Clin Psychiatry

Behandlung von Depressionen mit Blick auf schwer behandelbare Depressionen

- › Diagnostik erst!
 - › Komorbiditäten
 - › Bipolarität
 - › Differentialdiagnosen
 - › ...
- › Leitliniengerecht behandeln!
 - › → dadurch schwer behandelbare Verläufe reduzieren!
 - › Regelmässig Verlauf der Behandlung messen (Fragebögen!)
 - › Nicht- oder unzureichende Response benennen und zeitgerecht reagieren
 - › Während Behandlung bereits ggf. längere Perspektive mitdenken:
 - › Ist die Behandlung auch bzgl. längerfristiger Nebenwirkungen und Langzeiteffekte akzeptabel?
 - › Gewicht, Metabolik
 - › Kognitive Funktion
 - › Sexuelle Nebenwirkungen, Schwangerschaft
 - › ...
 - › Hat der Patient bereits eine Rückfallprophylaxe? Aktuelle Medikation auch Rückfallprophylaxe?
 - › Differentialdiagnosen und Komorbiditäten immer wieder reevaluierten (verdeckt, nicht benannt, bisher nicht eröffnete, ...)
 - › Ko-Faktoren (Belastungen, etc.) berücksichtigen, aber nicht zum alleinigen «Sündenbock» machen

Frühe Identifikation von Risikokonstellationen – Bedeutung

- › Rush et al. 2006 American Journal of Psychiatry (STAR*D):
- › What might explain the substantial numbers of patients who did not achieve remission in acute treatment?
- › There may be some kinds of depression for which our treatments (at least the ones under study) cannot produce remission (independent of the chronicity and comorbid conditions that were present).
- › Conversely, the presence of comorbid general medical or psychiatric disorders may be associated with or induce biological changes that render our otherwise useful treatments ineffective.
- › Perhaps these patients would have benefited from earlier application of different treatment approaches (e.g., ECT, vagus nerve stimulation, repeated transcranial magnetic stimulation, augmentation with atypical antipsychotic medication, etc.).
- › Alternatively, perhaps those with more chronic depression, had they been treated earlier in the course of their illness (i.e., before chronicity had developed), might have remitted with the treatments used in this study.

Article

Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report

A. John Rush, M.D.

Madhukar H. Trivedi, M.D.

Stephen R. Wisniewski, Ph.D.

(Am J Psychiatry 2006; 163:1905–1917)



Was fördert Therapieresistenz? «red flags I»

- › Bisher nicht erkannte Bipolarität
- › Psychiatrische Komorbiditäten
 - › Substanzabhängigkeiten
 - › Angststörungen
 - › Trauma-Vorgeschichte
 - › Kognitive Einschränkungen, beginnende dementielle Entwicklungen
 - › Etc. (s.a. ADHS, Autismusspektrumstörungen, Zwangsstörungen, ...)
- › Körperliche Komorbiditäten (aber auch bidirektionale Beziehung möglich)
 - › Schmerzen
 - › Schlafstörungen
 - › Chronische Erkrankungen, Nebenwirkungen von medizinischen Behandlungen (long covid, immunmodulatorische Behandlungen, ...)
 - › Organische Ursachen Schilddrüse, Vitamine (B12, Folsäure), Anämie, ...
- › Spezifische Pharmakogenetik – Intoleranz vs. Unwirksamkeit?
- › Anhaltende psychosoziale Stressoren



Was fördert Therapieresistenz? «red flags II»

- › Beispiel Elektrokonvulsionstherapie (Haq et al. 2015):
- › Prädiktoren für schlechteres Ansprechen
 - › Lange Dauer der aktuellen Episode
 - › Anzahl der vorangegangenen erfolglosen Therapieversuche
- › Unabhängige Risikofaktoren für TRD/schwierig behandelbare Depression:
 - › Bipolarität
 - › Früher Beginn der ersten Episode
 - › Hohe Frequenz von Episoden
 - › Unvollständige Remission
- › **Akute Episode immer vollständig zur Remission bringen!**
- › **Residuelle Symptome → Risiko für a) Relapse und b) Chronifizierung**

Haq et al. 2015 Journal of Clinical Psychiatry; van Diermen et al. 2018 British Journal of Psychiatry
Dudek et al. 2010 Journal of Affective Disorders

Neu: NVL Unipolare Depression

Teilpublikation der Langfassung – Version 3.0, Konsultationsfassung

Tabelle 19: Behandlungsziele und messbare Endpunkte bei depressiven Störungen (unter Berücksichtigung von [114])

Ziele der Behandlung	messbare Endpunkte/Outcomes
Mortalität und Morbidität	
<p>Klinische Dimension:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptome der depressiven Störung vermindern und letztlich eine Remission erreichen; ▪ Mortalität verringern, insbesondere Suizide verhindern; ▪ Wahrscheinlichkeit für einen direkten Rückfall oder eine spätere Wiedererkrankung reduzieren; ▪ wenn keine Besserung erreicht werden kann, dann Verschlimmerung verhüten 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Suizidrate und Suizidversuchsrate ▪ Gesamtmortalität ▪ Symptomveränderung (Tabelle 20, Tabelle 21), Zeit bis zum Ansprechen ▪ Remission, Zeit bis zur Remission ▪ Zeit bis zum Rückfall/Rezidiv (Tabelle 20)
Lebensqualität, Psychosoziale Aspekte, Aktivität und Teilhabe	
<p>Existenzielle Dimension:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ seelisches Gleichgewicht, allgemeine bejahende Lebenseinstellung (Lebenswillen, Hoffnung, Vitalität, Selbstbewusstsein, Selbstwirksamkeit); spirituelles Wohlbefinden ▪ realistische Selbsteinschätzung erreichen ▪ Nutzung von Bewältigungsmechanismen (Coping); Empowerment <p>Funktionale Dimension:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bewältigung von häuslichen und alltäglichen Aufgaben sowie von Stress und Verpflichtungen; selbstständige und eigenverantwortliche Gestaltung des Alltags ▪ berufliche und psychosoziale Leistungsfähigkeit und Teilhabe wiederherstellen; <p>Soziale Dimension:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ psychosoziale Leistungsfähigkeit und Teilhabe (betrifft z. B. interpersonelle Interaktion und Kommunikation; Beziehungsqualität; Beteiligung am sozialen Leben) <p>Körperliche Dimension:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ eigenverantwortliche Versorgung und Pflege des Körpers; Führen eines gesundheitsbezogenen Lebensstils; 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ selbstberichtetes Befinden (Lebensqualität-Scores) ▪ Funktionsfähigkeit (Funktionsscores) ▪ Aktivität und Teilhabe (ICF-Items), aktive Stunden (hours active) ▪ Arbeitsbezogene Outcomes (z. B. Krankenschreibung; AU-Tage; Tage in Arbeit, Rückkehr in Arbeit, Frühberentung) ▪ Gesundheitskompetenz

Perspektive:

- › «ganzheitliche» Erfassung der Depression und ihrer Folgen
- › Definition der Behandlungsziele auf multiplen Ebenen
- › Messung und Verlaufsmessung der verschiedenen Behandlungsziele und ihres Verlaufs (wichtig für Therapieentscheidungen!)

<https://www.leitlinien.de/themen/depression>

Mögliche Betrachtungsweise

- › Dodd et al. 2021
- › 0. Ist der Patient überhaupt (nur) depressiv?
- › «Deconstructing» Depression:
 - › Warum ist der Patient depressiv?
 - › Primäre/comorbide Erkrankungen?
 - › Organische Ursachen?
 - › ...
 - › Warum spricht der Patient nicht auf Behandlung an?
 - › Aufrechterhaltende Faktoren?
 - › Faktoren, die die Behandlung «behindern»?
 - › ...











THE WORLD JOURNAL OF BIOLOGICAL PSYCHIATRY
<https://doi.org/10.1080/15622975.2020.1851052>



REVIEW ARTICLE

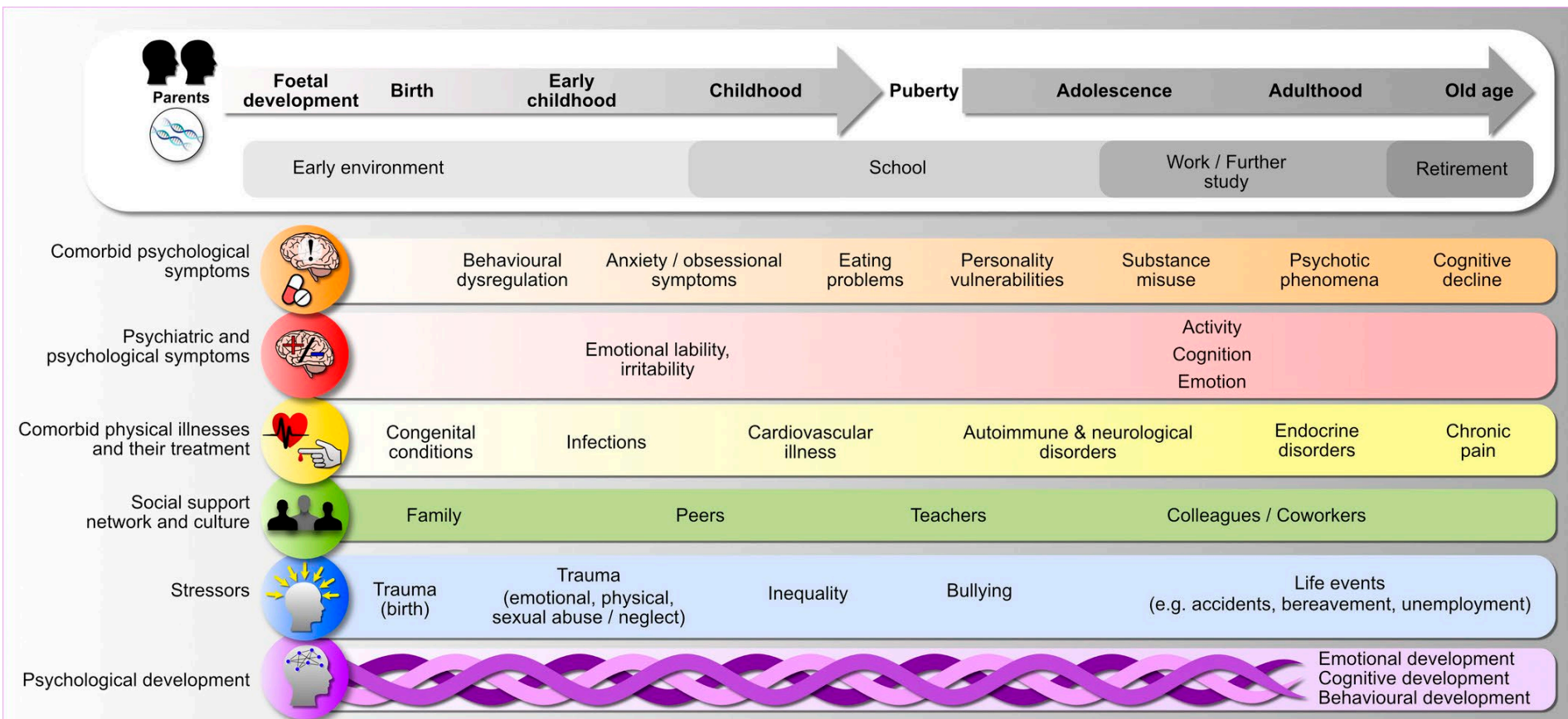


A clinical approach to treatment resistance in depressed patients: What to do when the usual treatments don't work well enough?

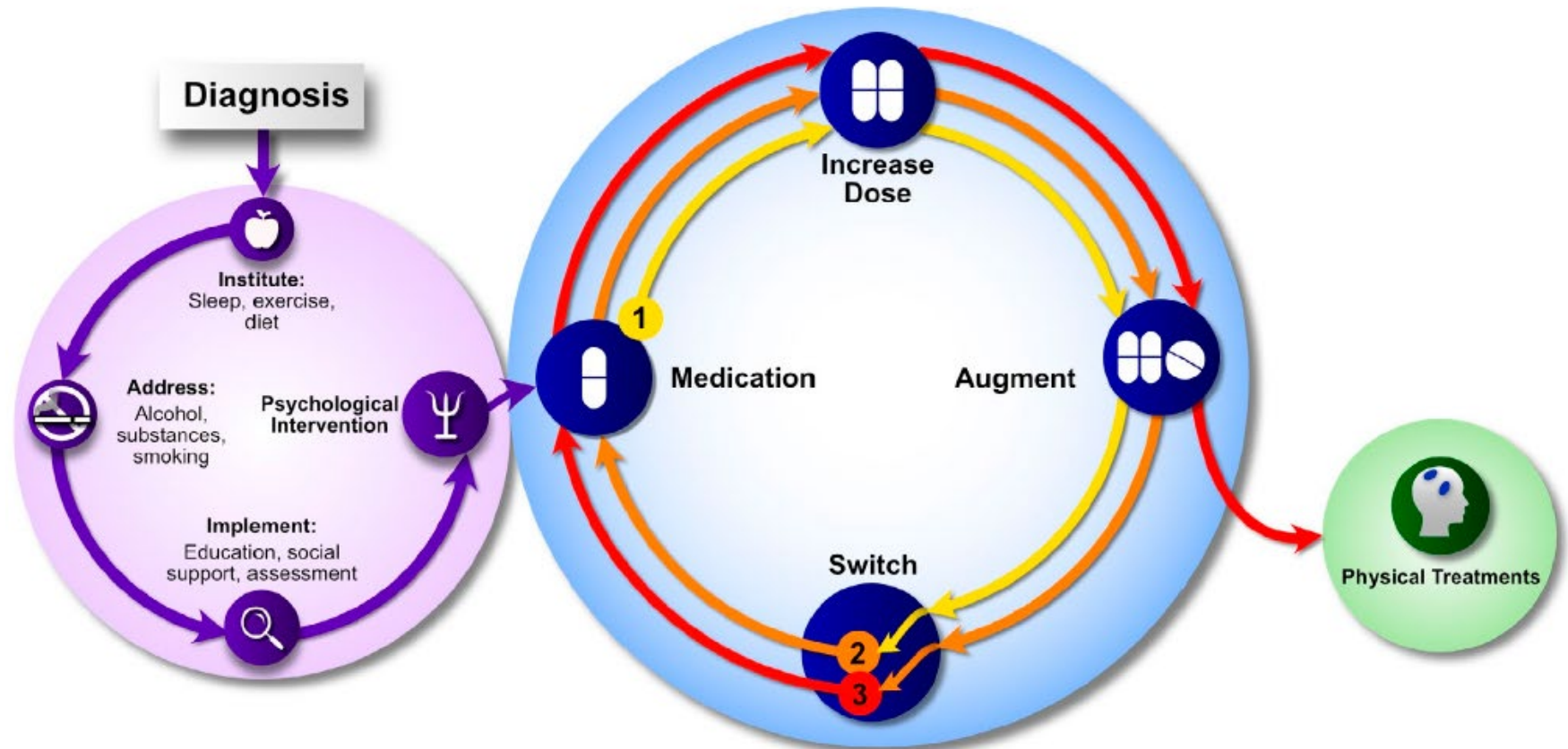
Seetal Dodd^{a,b,c,d} , Michael Bauer^e , Andre F. Carvalho^{a,f} , Harris Eyre^{a,g}, Maurizio Fava^h, Siegfried Kasperⁱ , Sidney H. Kennedy^j , Jon-Paul Khoo^k, Carlos Lopez Jaramillo^l, Gin S. Malhi^{m,n,o}, Roger S. McIntyre^{f,p,q}, Philip B. Mitchell^r , Angela Marianne Paredes Castro^a , Aswin Ratheesh^{s,d}, Emanuel Severus^e , Trisha Suppes^t, Madhukar H. Trivedi^u, Michael E. Thase^v, Lakshmi N. Yatham^w, Allan H. Young^x  and Michael Berk^{a,b,c,s,y,d} 

The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Major depression summary

Gin S. Malhi^{1,2,3} | Erica Bell^{1,2,3} | Ajeet B. Singh⁴ | Darryl Bassett⁵ |
Michael Berk^{6,7} | Philip Boyce^{8,9} | Richard Bryant¹⁰ | Michael Gitlin¹¹ |



Australische Guidelines – graphische Darstellung Behandlungsschema



Time for united action on depression: a *Lancet*–World Psychiatric Association Commission

Helen Herrman*, Vikram Patel*, Christian Kieling*, Michael Berk*, Claudia Buchweitz†, Pim Cuijper†, Toshiaki A Furukawa†, Ronald C Kessler†, Brandon A Kohrt†, Mario Maj†, Patrick McGorry†, Charles F Reynolds III†, Myrna M Weissman†, Dixon Chibanda, Christopher Dowrick, Louise M Howard, Christina W Hoven, Martin Knapp, Helen S Mayberg, Brenda W J H Penninx, Shuiyuan Xiao, Madhukar Trivedi, Rudolf Uher, Lakshmi Vijayakumar, Miranda Wolpert

Lancet 2022; 399: 957–1022

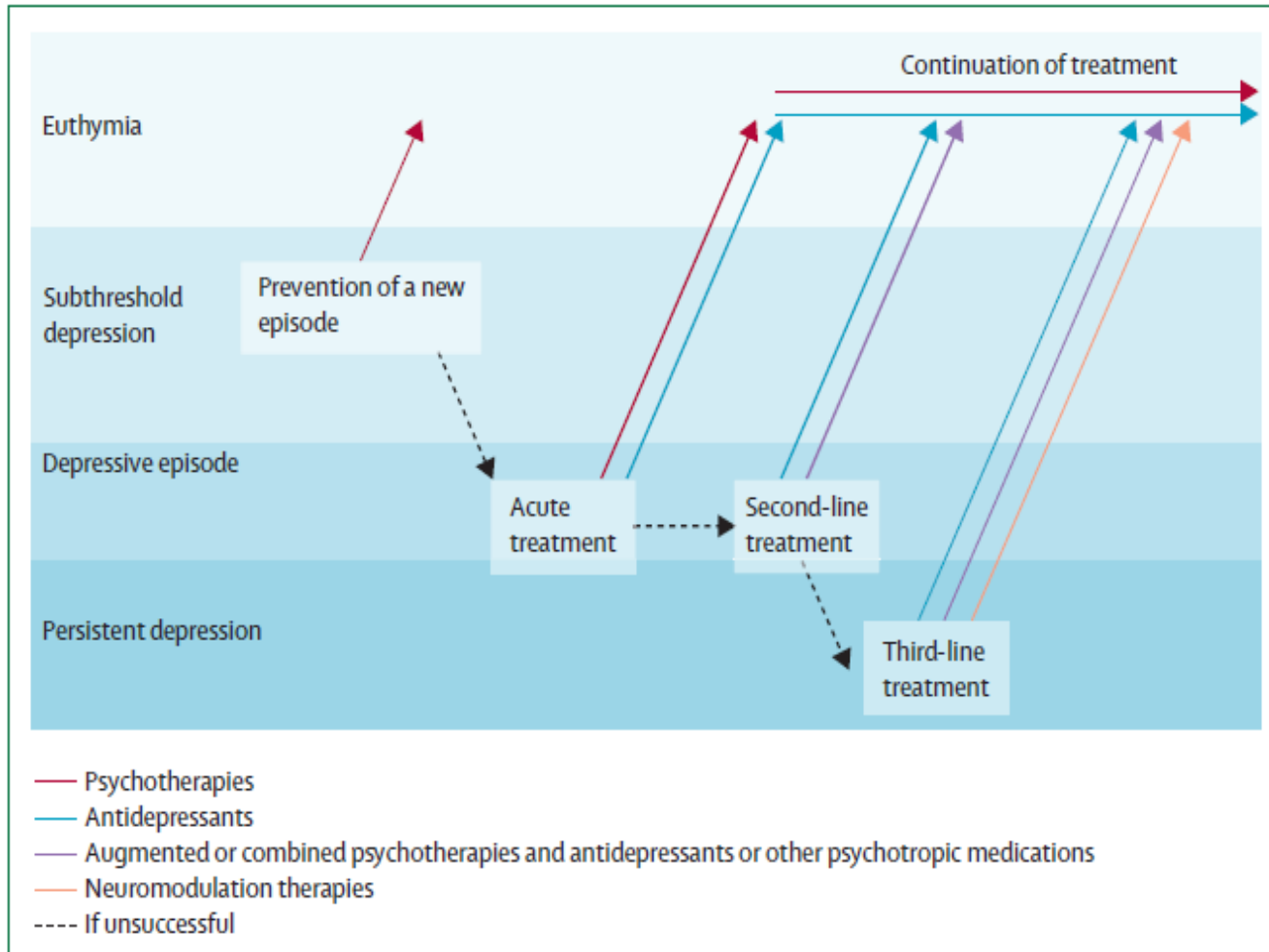


Figure 9: Clinical interventions for depression

Konkretes Vorgehen – Diagnostik

Abklärungsempfehlungen bei schwer behandelbarer Depression (Brühl 2021, modifiziert nach McAllister et al. 2020) [20]

Hausärztlich/allgemein psychiatrisch	Spezialisierte Versorgung
Labortests: grosses Blutbild, Schilddrüsentests (fT3, fT4, TSH), Ferritin, Vitamin B ₁₂ , HbA _{1c} , CRP, Leberfunktionstest (inkl. Gamma-GT), menopausale Marker bei Frauen (FSH, LH), Testosteron bei Männern	Labortests: Magnesium, Kalzium, Vitamin D, ggf. weiterführende Parameter Hormonparameter: weitere Untersuchung von menopausalen Parametern, zyklusabhängige Stimmungsveränderungen
Vitalparameter: Blutdruck, Herzfrequenz, Gewicht/BMI	weiterführende kognitive Testung, Screening z. B. mit DSST (s. auch Thinc It Tool), MoCA strukturierte psychiatrische Diagnostik, z. B. MINI
Symptomfragebogen: PHQ-9, GAD-7	Symptomfragebögen: MADRS, HAMD, IDS/QIDS, BDI-II, MDQ (bipolare Erkrankung), AUDIT (Alkoholkonsum/-missbrauch), SDS (soziales Funktionsniveau)
kognitives Screening: MMSE	subjektive und ggf. objektive Schlafabklärung (Aktigrafie/Polysomnografie, bei Hinweisen auf Schlafstörungen)
Rush et al. 2019	Bildgebung: CCT/MRI, SPECT (bei Verdacht auf neurodegenerative Erkrankungen), EEG

Figure 2. Proposed workup of potential difficult-to-treat depression.

- ✓ Confirm primary psychiatric diagnosis
- ✓ Assess adequacy of prior treatment recommendations (dose & duration)
- ✓ Confirm adherence to prior treatment recommendations
- ✓ Consider pharmacogenetics testing or therapeutic blood level monitoring
- ✓ Assess concurrent psychiatric conditions that require remediation
- ✓ Assess current general medical conditions that require remediation
- ✓ Assess for undiagnosed general medical conditions that can cause depression
- ✓ Evaluate current environmental stressors needing remediation

Panel 2: Formulation—factors relevant for clinical assessment and decision making

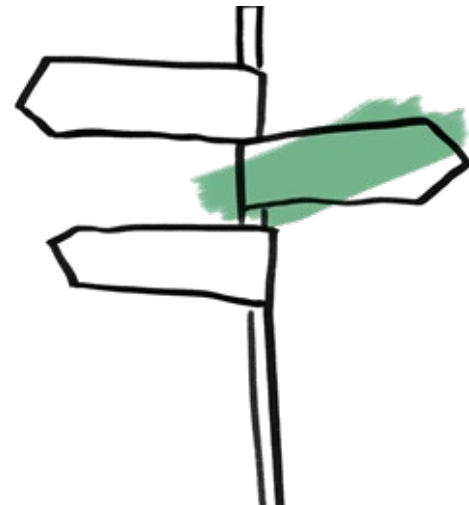
- Age, gender, language, culture, family, history of violence or abuse, and living arrangements
- Severity of the clinical picture (eg, syndromal vs subsyndromal, global score on a rating scale)
- Staging of the disorder (including course features, such as first episode, persistence, and relapse or recurrence)
- Current life stressors and presence or absence of support
- Death by suicide risk assessment
- Concomitant substance abuse, physical health
- History of manic or hypomanic episodes
- Presence of psychotic features
- Antecedent variables (eg, family history, developmental history, early environmental exposures, previous psychiatric diagnoses)*
- Other concomitant variables (eg, personality traits or cognitive schemas, religious and spiritual beliefs, psychiatric comorbidities, social functioning, neurocognition, maladaptive cognitive schemas, dimensions of psychological well-being)*

*Assessments recommended in specific circumstances such as persistent or treatment-resistant depression.

Time for united action on depression: a *Lancet*–World Psychiatric Association Commission

Helen Herman*, Vikram Patel*, Christian Kieling*, Michael Berk*, Claudia Buchweitz†, Pim Cuijpers†, Toshiaki A Furukawa†, Ronald C Kessler†, Brandon A Kohrt†, Mario Maj†, Patrick McGorry†, Charles F Reynolds III†, Myrna M Weissman†, Dixon Chibanda, Christopher Dowrick, Louise M Howard, Christina W Hoven, Martin Knapp, Helen S Mayberg, Brenda W J H Penninx, Shuiyuan Xiao, Madhukar Trivedi, Rudolf Uher, Lakshmi Vijayakumar, Miranda Wolpert
Lancet 2022; 399: 957–1022

1. **Neuigkeiten ICD-11**
2. **Perspektivwechsel Depression**
3. **Neuigkeiten (und Bewährtes) – neue Leitlinie Deutschland**
4. **Ganz neue Neuigkeiten**



Leitliniengerechtes Vorgehen bei Depressionen

- › Erster Schritt: Diagnose/Diagnostik!
 - › Einschliesslich Komorbiditäten.
 - › Immer auch wieder diagnostischen Blick aufsetzen während der Therapie (gibt es mittlerweile Hinweise auf komorbide Probleme, die bisher überlagert waren, nicht berichtet wurden, etc.?)
 - › Strukturierte Diagnostik: Z.B. MINI (Mini Neuropsychiatric Interview, Dauer ca. 15-30 min, Achse I-Störungen)
 - › Regelmässige Verlaufsdagnostik (alle 1-2 Wochen, mindestens in der Initialphase!) mit Hilfe von Fragebögen:
 - › BDI(-II)
 - › HAMD-21/-17
 - › MADRS

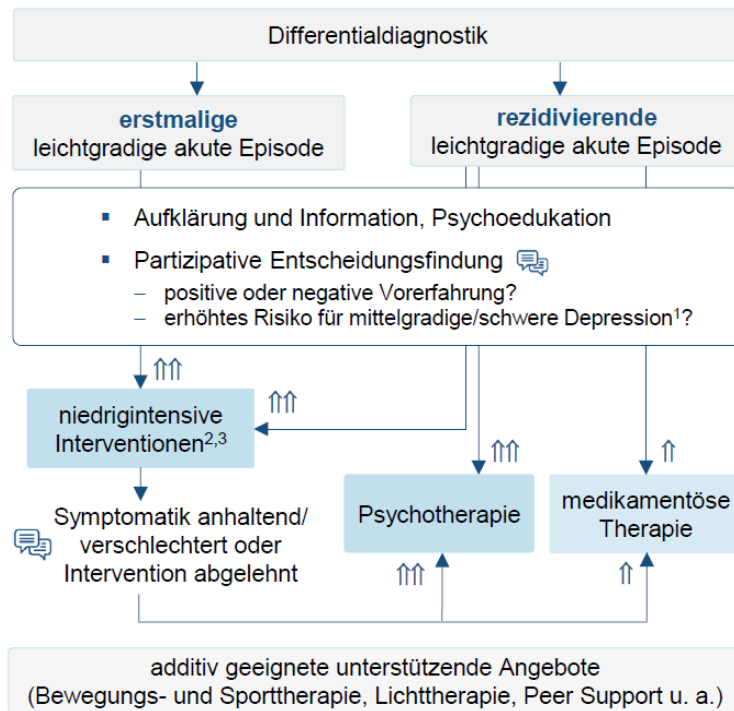
Behandlungsalgorithmen NVL Depression 2022

NVL Unipolare Depression

Teilpublikation der Langfassung – Version 3.0, Konsultationsfassung



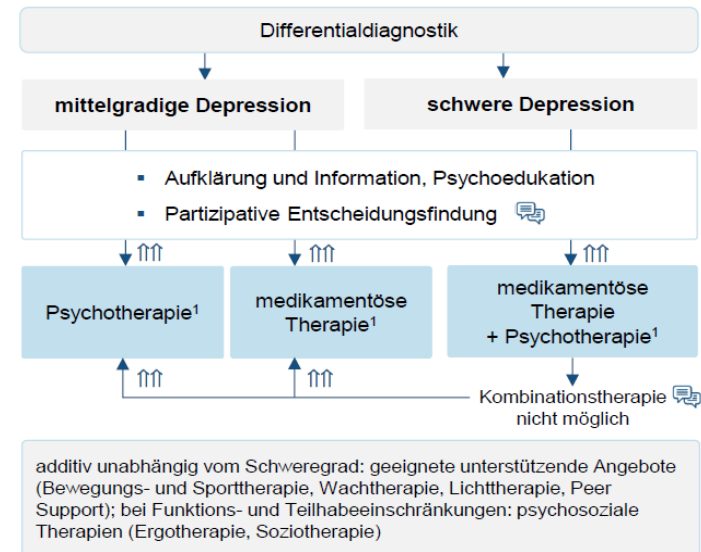
Abbildung 11: Akuttherapie leichtgradiger depressiver Störungen



¹ z. B. frühere mittelschwere/schwere Episoden; psychosoziale Risikofaktoren; Komorbidität;
² angeleitete Selbsthilfe oder geschäftsbasierte Interventionen im Rahmen der psychosomatischen Grundversorgung, der psychotherapeutischen Sprechstunde oder der psychiatrischen Basisversorgung;
³ Internet- und mobilbasierte Interventionen *sollen* Patient*innen mit leichten depressiven Episoden angeboten werden, eingebettet in ein therapeutisches Gesamtkonzept.

↑↑ „soll“: starke Empfehlung ↑ „sollte“: abgeschwächte Empfehlung ↔ „kann“: offene Empfehlung 🗨️ Gemeinsame Entscheidungsfindung

Abbildung 12: Akuttherapie mittelgradiger und schwerer depressiver Störungen



¹ Internet- und mobilbasierte Interventionen

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

↑↑ „soll“: starke Empfehlung ↑ „sollte“: abgeschwächte Empfehlung ↔ „kann“: offene Empfehlung 🗨️ Gemeinsame Entscheidungsfindung

NVL 2022 – Auswahl Antidepressiva

Tabelle 26: Auswahlkriterien für Antidepressiva

Kriterien	Erläuterungen und Beispiele
Verfügbarkeit	<ul style="list-style-type: none"> Zulassung in Deutschland Verfügbarkeit und GKV-Erstattungsfähigkeit in Deutschland (nicht für alle zugelassenen Antidepressiva gegeben)
Patient*innenpräferenz siehe Kapitel 3.4 Partizipative Entscheidungsfindung	<ul style="list-style-type: none"> Darreichungsformen: oral, oral flüssig, Schmelztablette, i. v. Akzeptanz des potenziellen UAW-Profiles, z. B. bei jüngeren Patient*innen Belastung durch sexuelle Funktionsstörungen durch SSRI/SNRI Akzeptanz des Monitoring-Bedarfs (Frequenz von Blutentnahmen, EKG) Anwendungserfahrung mit früheren Antidepressiva-Behandlungen
Sicherheit siehe 10.1 Ältere Patient*innen	<ul style="list-style-type: none"> Nebenwirkungsprofil (siehe Anhang 4) Suizidrisiko: z. B. Gefahr der Überdosierung bei TZA (Einnahme einer Wochenration kann letal sein; im ambulanten Bereich daher nur Verschreibung kleiner Packungsgrößen); Risiko einer evtl. initialen Suizidalitätsverstärkung, z. B. bei SSRI und SNRI bei älteren Menschen mit somatischen Vorerkrankungen erhöhtes Nebenwirkungsrisiko und mehr potenziell gravierende Komplikationen; z. B. bei TZA Delir, kardiale Blockbildungen/Rhythmusstörungen, Harnverhalt je nach Wirkstoff unterschiedliches Risiko für das Auftreten von Absetzsyndromen (siehe Tabelle 31)
Komorbidität und Komedikation siehe Kapitel 11 Komorbidität und 10.1 Ältere Patient*innen	<ul style="list-style-type: none"> Kontraindikationen (siehe Anhang 4) Gefahr von Arzneimittelinteraktionen (siehe Anhang 4) potenzielle (negative oder positive) Effekte auf Komorbiditäten
Ansprechen siehe Kapitel 5 Behandlung bei akuter depressiver Episode	<ul style="list-style-type: none"> Wirksamkeit und Verträglichkeit einer früheren Antidepressiva-Therapie bei positiver Familienanamnese Ansprechen bei erstgradigen Angehörigen
Handhabbarkeit, Anwendungserfahrung siehe Kapitel 4.4.7 Monitoring	<ul style="list-style-type: none"> Titrierung und Monitoring-Bedarf verschieden aufwändig, z. B. Blutbildkontrollen, EKG-Kontrollen u. a. (siehe Tabelle 27, Tabelle 28, Tabelle 29) Anwendungserfahrung der Behandelnden mit einzelnen Antidepressiva
biologische Parameter	<ul style="list-style-type: none"> derzeit keine ausreichende Evidenz, dass eine Entscheidungsfindung durch biologische Parameter erleichtert ist (siehe Kapitel 4.4.3.1 Metabolisierungsbesonderheiten und Genotypisierung)

› 4.4

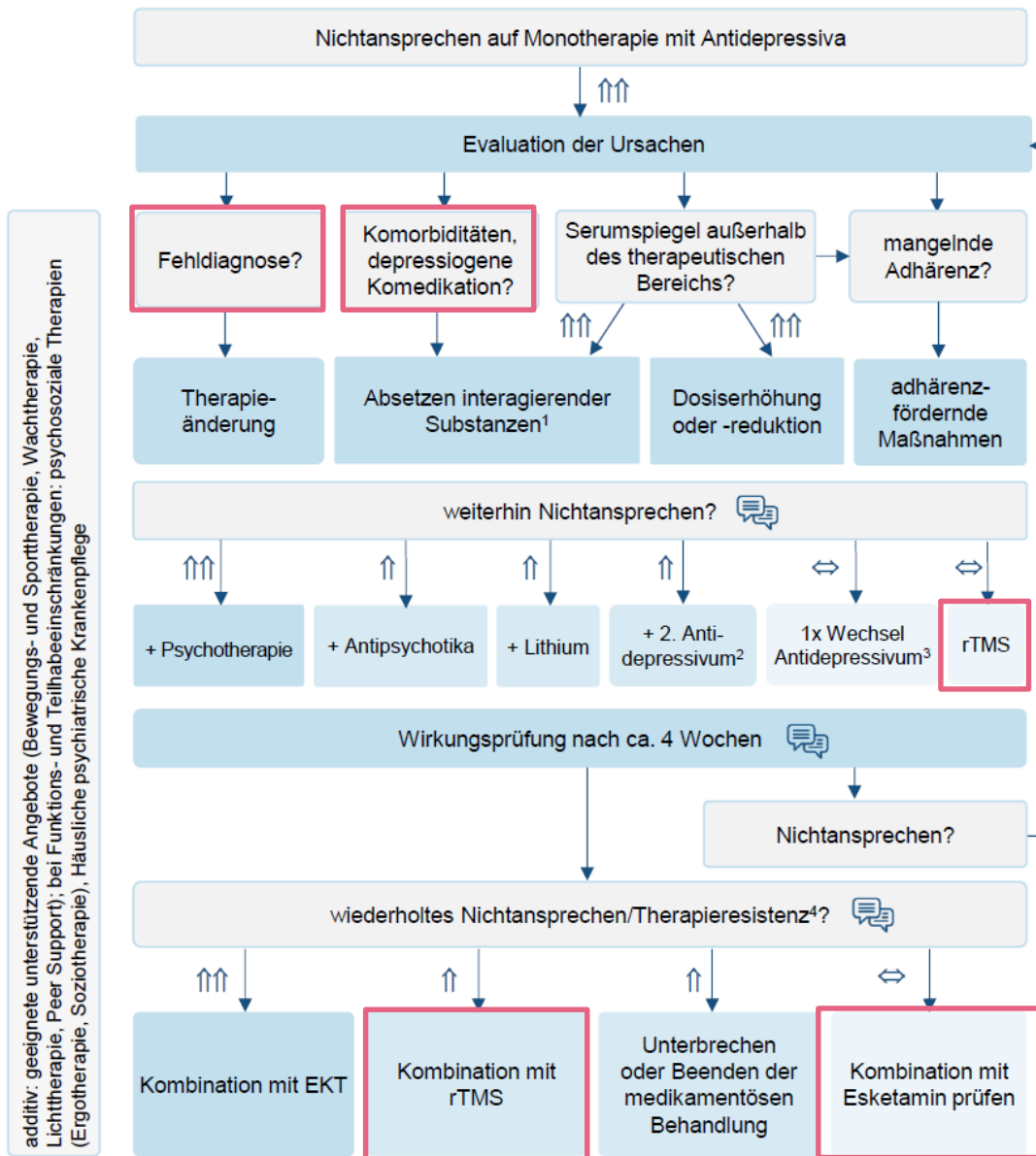
› Die Auswahl des Antidepressivums soll gemäss dem Sicherheits- und Interaktionsprofil, der Präferenz des Patienten, der Erfahrung des Behandelnden sowie der anderen in Tabelle 26 genannten Kriterien erfolgen.

NVL 2022 - Pharmakotherapie

4.4.7.1 Serumspiegelkontrollen (Therapeutisches Medikamentenmonitoring)

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>4-14</p> <p>Serumspiegelkontrollen sollten insbesondere erfolgen bei</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Behandlung mit der Maximaldosis,▪ Verträglichkeitsproblemen,▪ multimedizierten oder multimorbiden Patient*innen,▪ Leber- oder Niereninsuffizienz,▪ Symptomverschlechterung bei dosisstabiler antidepressiver Medikation,▪ Nichtansprechen,▪ bekannten genetisch bedingten Metabolisierungsbesonderheiten (poor metabolizer oder ultra rapid metabolizer),▪ Problemen in der Mitarbeit der Patient*innen.	↑

NVL 2022 – Vorgehen bei Nichtansprechen auf AD



↑↑ «soll», starke Empfehlung

↑ «sollte», abgeschwächte Empfehlung

↔ «kann», offene Empfehlung

¹ wenn aufgrund prioritär zu behandelnder Komorbidität Absetzen nicht möglich, dann ggf. Wechsel des Antidepressivums auf nicht interagierende Substanzklasse

² Kombination von SSRI, SNRI oder TZA einerseits mit Mianserin, Mirtazapin oder Trazodon andererseits

³ Wechsel auf Antidepressivum mit anderem Wirkmechanismus

⁴ Nichtansprechen auf initiale Monotherapie sowie ≥ 1 weitere Behandlungsstrategie

NVL 2022 – Psychotherapie

› Empfohlene Verfahren:

- › Kognitive Verhaltenstherapie und deren moderne Varianten (z.B. ACT, MBCT, CBASP)
- › Psychoanalytisch begründete/psychodynamische Verfahren
- › Systemische Verfahren

Tabelle 33: Verfahrensübergreifende Wirkfaktoren bei depressiven Störungen

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

NVL 2022 – Psychotherapie

Tabelle 34: Verfahrensübergreifende Einflussfaktoren bei depressiven Störungen

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

4-25 | neu 2022

Patient*innen sollen zu Beginn einer Psychotherapie über mögliche Nebenwirkungen informiert werden. Wenn es im Verlauf zu unerwünschten Nebenwirkungen kommt, sollen diese mit den Patient*innen besprochen werden.



Tabelle 35: Bereiche negativer Nebenwirkungen von Psychotherapie

Symptomatik	<ul style="list-style-type: none">▪ (kurzfristige) Verstärkung und/oder Ausweitung der Symptomatik
Therapieprozess	<ul style="list-style-type: none">▪ starke emotionale Bindung an Psychotherapeut*in, Verliebtheit▪ Abhängigkeit von der Therapie als „Lebensberatung“▪ Störungen des Arbeitsbündnisses bis hin zum Therapieabbruch▪ Konflikte zwischen Patient*innen in Gruppentherapien
Lebensumfeld (Partnerschaft, Familie, Freunde, Arbeitsplatz)	<ul style="list-style-type: none">▪ Eifersucht auf die therapeutische Beziehung▪ Konflikte infolge erhöhter Abgrenzungsfähigkeit und Ausbruch aus Rollenmustern
Krankheitsverarbeitung (Krankheitsverständnis, Stigmatisierung)	<ul style="list-style-type: none">▪ Induktion von Fehlerinnerungen▪ Demoralisierung, wenn Probleme im Therapieverlauf als immer komplexer erkannt werden▪ Scham- und Schuldgefühle (Selbststigmatisierung)▪ erlebte Ausgrenzung aufgrund negativer Stereotypen und Vorurteile▪ strukturelle Diskriminierung, z. B. Probleme beim Abschluss von Versicherungen, Verlust von Verbeamtung

NVL 2022 – Psychotherapie

4-26 | neu 2022

Das Psychotherapie-Verfahren, nach dem im jeweiligen Fall die Behandlung der depressiven Störung ggf. durchgeführt werden soll, soll durch Psychotherapeut*innen vorgeschlagen werden, die in mindestens einem in Deutschland sozialrechtlich anerkannten Verfahren ausgebildet sind.



4-27 | neu 2022

Während der psychotherapeutischen Sprechstunde oder spätestens während der probatorischen Sitzungen soll anhand der Wirk- und Einflussfaktoren (Tabelle 33 und Tabelle 34) in partizipativer Entscheidungsfindung geklärt werden, welches psychotherapeutische Verfahren für die Patient*innen adäquat ist.



4-28 | neu 2022

Bei ausbleibender Besserung im Sinne der vereinbarten individuellen Therapieziele sollen nach etwa 8–12 Wochen mögliche Ursachen abgeklärt werden. Gemeinsam mit den Patient*innen soll über eine Anpassung des psychotherapeutischen Vorgehens gesprochen und entschieden werden.



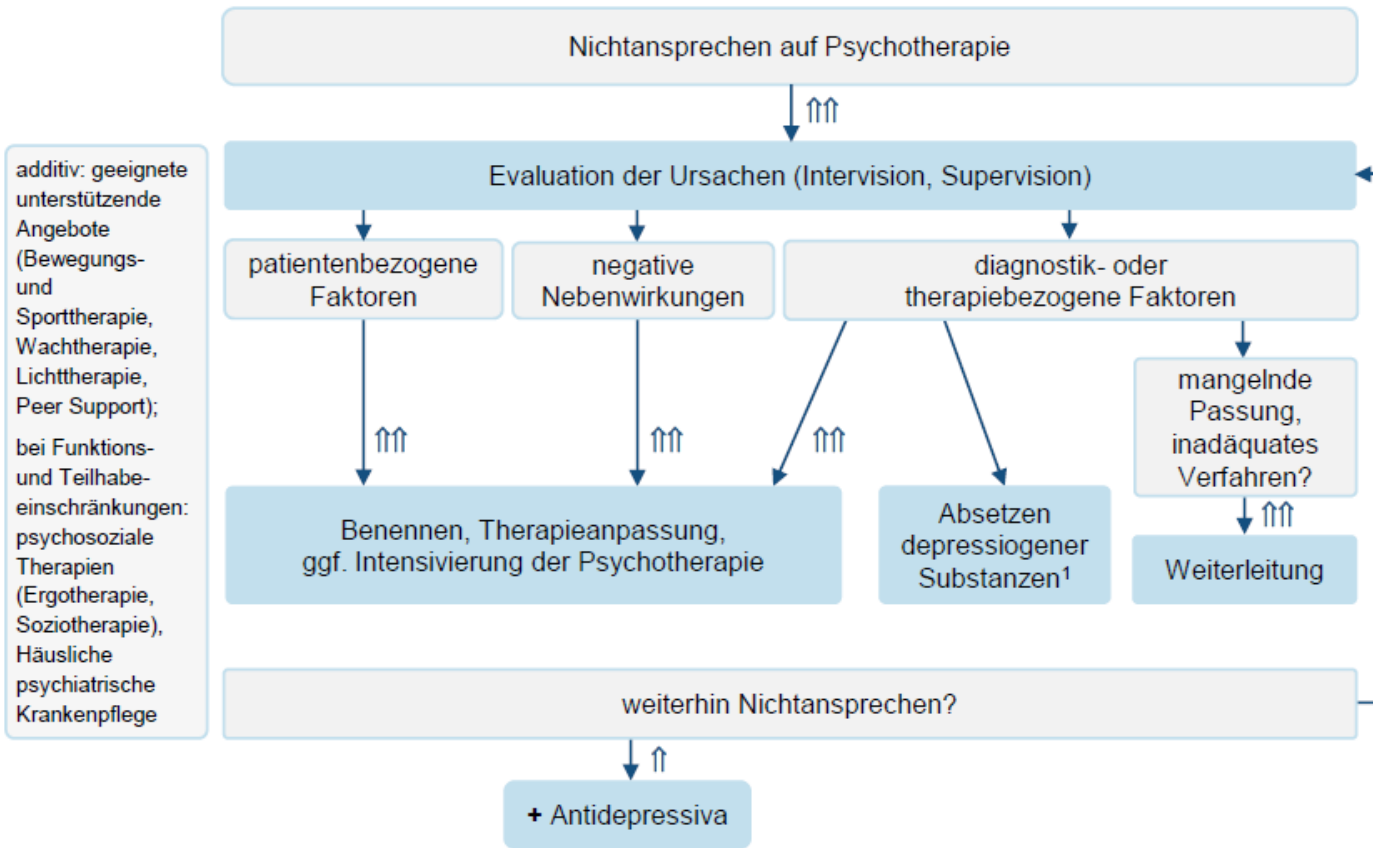
4-29 | neu 2022

Insbesondere bei komplex erkrankten Patient*innen und/oder komplizierten Behandlungsprozessen sollte eine regelmäßige begleitende Erfassung von Symptomatik, Befinden und therapeutischem Prozess durch validierte Instrumente erfolgen.



NVL 2022 – Nichtansprechen auf Psychotherapie

Abbildung 14: Vorgehen bei Nichtansprechen einer Psychotherapie



¹ wenn alternative Medikation möglich und/oder Komorbidität nicht prioritär

„soll“: starke Empfehlung
 „sollte“: abgeschwächte Empfehlung
 „kann“: offene Empfehlung
 Gemeinsame Entscheidungsfindung

NVL 2022 – Nichtansprechen auf Psychotherapie

Tabelle 37: Mögliche Ursachen für Nichtansprechen einer Psychotherapie

patientenbezogene Faktoren	diagnose- oder therapiebezogene Faktoren	negative Nebenwirkungen
<ul style="list-style-type: none">▪ Persönlichkeitsfaktoren (perfektionistisch, feindselig-dominant, selbstkritisch)▪ prämorbid Belastungen und Lebensgeschichte (sexueller Missbrauch, Traumatisierung, Verluste)▪ belastende Lebensbedingungen (häusliche Gewalt, Armut, Wohnungsprobleme, Arbeitslosigkeit)▪ kultureller Hintergrund▪ mangelnde psychosoziale Kompetenzen▪ Chronifizierung, Resignation▪ geringe Motivation, mangelnde Compliance▪ zu hohe Erwartungshaltung▪ Schweregrad, Komorbidität▪ ggf. sekundärer Krankheitsgewinn	<ul style="list-style-type: none">▪ Fehldiagnose einer depressiven Störung▪ somatische und psychische Komorbiditäten▪ depressiogene Komedikation▪ inadäquate Fallkonzeption und Auswahl von Therapieelementen▪ inadäquates Vorgehen bei der Durchführung der Therapie▪ fehlende Passung von Psychotherapeuten- und Patientenpersönlichkeit▪ weitere therapeutenbezogene Faktoren	<ul style="list-style-type: none">▪ (vorübergehende) verstärkte Symptomatik▪ verstärkte Wahrnehmung negativer Gedanken und dysfunktionalen Verhaltens durch Problemorientierung▪ Demoralisierung durch Wahrnehmung von Problemkomplexität▪ verstärkte interpersonelle Konflikte mit dem sozialen Umfeld (Partnerschaft, Familie, Freunde, Arbeitsplatz)▪ Stigmatisierung, Selbststigmatisierung▪ Störung der Kooperation des Arbeitsbündnisses durch ungünstige Erwartungen

NVL 2022 – Interventionelle Methoden

1. EKT

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
7-28 Elektrokonvulsionstherapie soll Patient*innen bei therapieresistenten depressiven Episoden angeboten werden, insbesondere im höheren Lebensalter oder bei psychotischer Symptomatik.	↑↑

2. rTMS

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
7-30 Eine repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) sollte bei therapieresistenten depressiven Episoden angeboten werden.	↑
7-31 Die Auswahl der rTMS-Methode (Stimulationsort und -art) soll durch ein spezialisiertes Zentrum erfolgen.	↑↑

NVL 2022 – Chronische Depression

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
8-1 Bei bislang nicht behandelten chronischen Depressionen soll nach den Schweregrad-spezifischen Empfehlungen für die akute depressive Episode vorgegangen werden.	↑↑
8-2 Trotz Behandlung chronifizierte Depressionen sollen gemäß den Empfehlungen zu Maßnahmen bei Nichtansprechen bzw. Therapieresistenz behandelt werden.	↑↑

NVL 2022 – Weitere Therapien der Depression

– Lichttherapie

- › Einfluss auf circadianen Rhythmus, Serotonin-, Melatoninspiegel
- › i.d.R. mindestens 2500 Lux, besser 10.000 Lux oder mehr
- › Mehrtägige bis mehrmonatige Anwendungen für 30-120 min in den frühen Morgenstunden
- › Keine Sonnenbrille! Lichttherapiegeräte haben einen UV-Filter. Keine spezifische augenärztliche Abklärung erforderlich...

9-4

Bei Depressionen mit saisonalem Muster soll ein Therapieversuch mit Lichttherapie angeboten werden.



9-5

Bei Depressionen ohne saisonales Muster kann ein Therapieversuch mit Lichttherapie angeboten werden.



Weitere Therapien der Depression

– Wachtherapie / Schlafentzugstherapie

- › Eigentlich nur stationär möglich
- › Partuell oder komplett
- › Nur kurz anhaltender Effekt (nur am Folgetag)
- › Kann zur Überbrückung bis zum Einsetzen der antidepressiven Wirkung angeboten werden

9-6

Bei Patient*innen mit unipolaren Depressionen sollten die Vor- und Nachteile einer Wachtherapie gemeinsam abgewogen und Unterstützung bei der Umsetzung angeboten werden.



Weitere Therapien der Depression

– Sport und Bewegung

- › Ausdauertraining (Jogging, Walking)
- › Kraft/Muskeltraining
- › Gymnastik
- › Sportspiele (Tennis, Fussball, etc.)
- › Entspannungstechniken (PMR, Autogenes Training, etc.)
- › Körperpsychotherapeutische Verfahren, Tanz,...

9-7

Patient*innen mit einer depressiven Störung und ohne Kontraindikation für körperliche Belastungen sollen zu sportlichen Aktivitäten motiviert werden, idealerweise innerhalb einer Gruppe.



9-8

Patient*innen mit einer depressiven Störung und ohne Kontraindikation für körperliche Belastungen sollen zur Teilnahme an einem strukturierten und supervidierten körperlichen Training motiviert und bei der Umsetzung unterstützt werden.



- › Tipp: Nordic Walking am Morgen im Freien (= zusätzlich Lichttherapie!)

Weitere Therapien der Depression – Ernährung

› Leitlinie:

9-13

Wenn kein Mangel an Mikronährstoffen vorliegt, sollen Patient*innen mit depressiven Störungen Nahrungsergänzungsmittel nicht empfohlen werden.



9-14

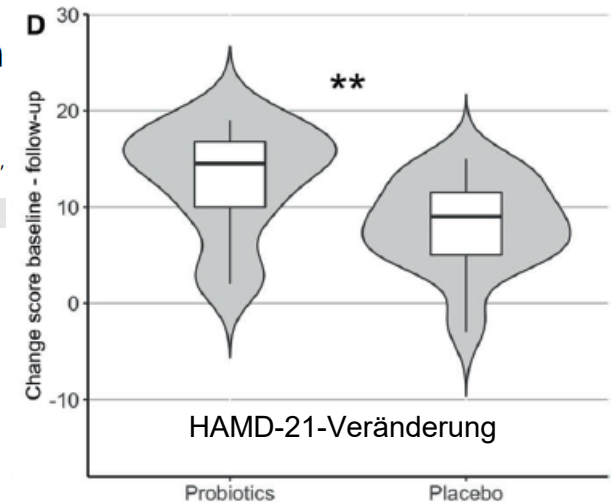
Patient*innen mit depressiven Störungen sollen dazu ermuntert werden, sich ausgewogen und gesund zu ernähren.



› Noch nicht Leitlinie, aber überlegenswert:

Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients: a randomized controlled trial

Anna-Chiara Schaub^{1,10}, Else Schneider^{1,10}, Jorge F. Vazquez-Castellanos^{2,3,10}, Nina Schweinfurth¹, Cedric Kettelhack¹, Jessica P. K. Doll¹, Gulnara Yamanbaeva¹, Laura Mählmann¹, Serge Brand^{1,4,5,6,7}, Christoph Beglinger⁸, Stefan Borgwardt^{1,9}, Jeroen Raes^{2,3,11}, André Schmidt^{1,11} and Undine E. Lang^{1,11} *Translational Psychiatry* (2022)12:227; <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01977-z>

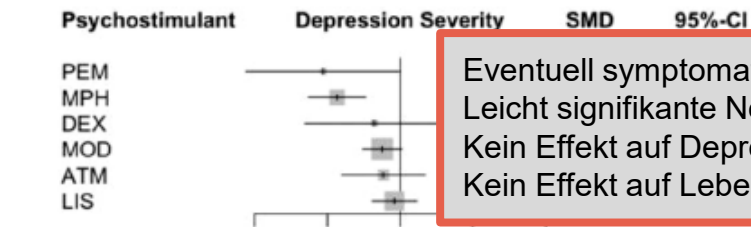
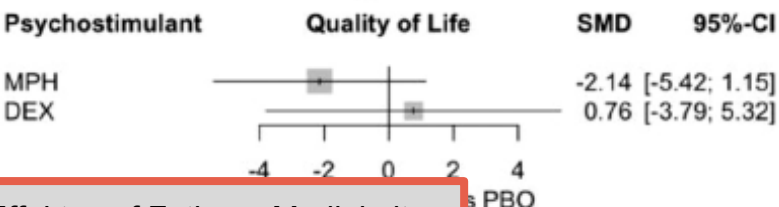
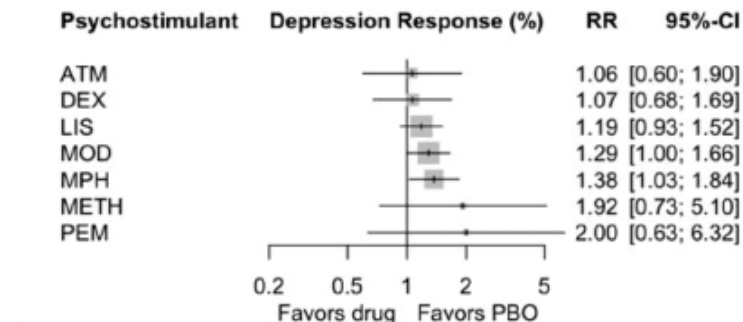


Stimulantien als Augmentation?

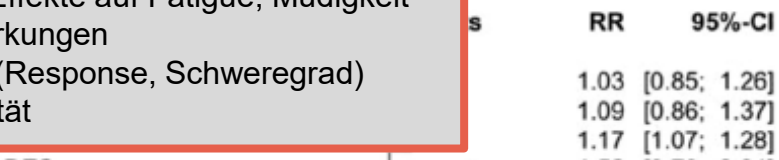
Review article

Comparative efficacy and safety of stimulant-type medications for depression: A systematic review and network meta-analysis

Anees Bahji^{a,b,*}, Lia Mesbah-Oskui^{c,d} *Journal of Affective Disorders* 292 (2021) 416–423

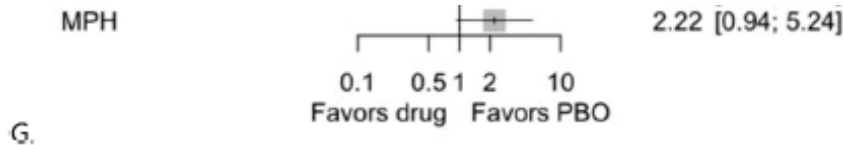
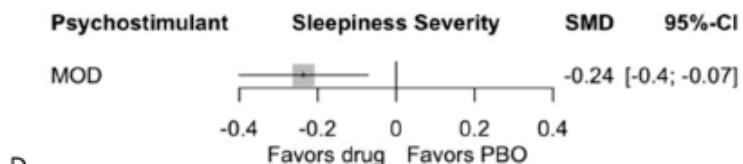


Eventuell symptomatische Effekte auf Fatigue, Müdigkeit
 Leicht signifikante Nebenwirkungen
 Kein Effekt auf Depression (Response, Schweregrad)
 Kein Effekt auf Lebensqualität



Augmentation mit weiteren Substanzen

Psychost	Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
MPH PEM DEX MOD LIS	7-10 Bei Patient*innen, die nicht auf eine Monotherapie mit Antidepressiva ansprechen, sollen stimmungsstabilisierende Antiepileptika, Dopaminagonisten oder Psychostimulanzien nicht zur Augmentation eingesetzt werden.	⇓⇓⇓



Augmentation – weitere Substanzen

Outcome	Intervention	k	n	ES	s.e.	95% CI	Hetero
Pharmacological		23	2965	1.19	0.05	1.08–1.30	64.6
Mood stabilisers	All	6	260	1.12	0.10	0.92–1.31	23.6
	Lithium	3	157	1.00	0.10	0.81–1.20	0.0
	Lamotrigine	2	64	1.13	0.17	0.79–1.47	0.0
	Sodium valproate	1	39	1.64	0.25	1.16–2.12	n/a
Antipsychotics	All	10	1503	1.12	0.07	0.98–1.26	75.0
	Aripiprazole	4	655	1.33	0.05	1.23–1.44	0.0
	Brexpiprazole	2	638	0.96	0.06	0.85–1.06	17.3
	Ziprasidone	1	41	0.65	0.17	0.31–0.99	n/a
	Risperidone	1	45	1.15	0.19	0.77–1.53	n/a
	Quetiapine	1	114	1.05	0.12	0.82–1.28	n/a
	Olanzapine	1	10	0.98	0.38	0.22–1.73	n/a
NMDA targets	All	3	81	1.48	0.12	1.25–1.71	0.0
	Ketamine	1	47	1.47	0.13	1.22–1.72	n/a
	D-cycloserine	1	13	1.47	0.46	0.57–2.36	n/a
	Minocycline	1	21	1.54	0.29	0.97–2.11	n/a
Other mechanisms	All	4	1121	1.36	0.14	1.09–1.63	46.4
SARI	Trazodone	1	47	1.67	0.23	1.23–2.12	n/a
Anxiolytic	Bupropion	1	46	1.57	0.22	1.14–2.00	n/a
Thyroid	Thyroid hormone	1	48	1.15	0.19	0.79–1.52	n/a
Nicotinic	Dexmecamylamine	1	980	1.13	0.18	0.78–1.49	n/a
Pill placebo ^a		16	1552	0.78	0.07	0.66–0.91	68.8
Psychological therapies	All	3	276	1.43	0.23	0.50–2.36	95.3
	MBCT	1	67	0.99	0.21	0.58–2.41	n/a
	LTPP	1	67	0.59	0.13	0.33–0.85	n/a
	CBT	1	142	1.74	0.20	1.35–2.13	n/a
Psychological comparators	All	3	162	0.94	0.30	0.36–1.52	89.1
	TAU	2	98	0.77	0.37	0.06–1.49	88.0
	Active placebo	1	64	1.27	0.17	0.94–1.59	n/a
Short-term treatments (excluded from main analyses)	All	2	79	0.61	0.12	0.37–0.85	0.0
	Lithium	1	10	0.36	0.12	0.13–0.59	n/a
	Metyrapone	1	69	0.63	0.13	0.37–0.89	n/a

Review

Augmentation therapies for treatment-resistant depression: systematic review and meta-analysis[†]

Rebecca Strawbridge, Ben Carter, Lindsey Marwood, Borwin Bandelow, Dimosthenis Tsapekos, Viktoriya L. Nikolova, Rachael Taylor, Tim Mantingh, Valeria de Angel, Fiona Patrick, Anthony J. Cleare and Allan H. Young

INTERNATIONAL REVIEW OF PSYCHIATRY
2020, VOL. 32, NOS. 5–6, 477–490
<https://doi.org/10.1080/09540261.2020.1765748>



Check for updates

REVIEW ARTICLE

Relative effectiveness of augmentation treatments for treatment-resistant depression: a systematic review and network meta-analysis

Ben Carter^{a*}, Rebecca Strawbridge^{b*}, Muhammad Ishrat Husain^{c,d}, Brett D. M. Jones^e, Roxanna Short^f, Anthony J. Cleare^b, Dimosthenis Tsapekos^b, Fiona Patrick^b, Lindsey Marwood^b, Rachael W. Taylor^b, Tim Mantingh^b, Valeria de Angel^b, Viktoriya L. Nikolova^b, Andre F. Carvalho^{c,d} and Allan H. Young^b

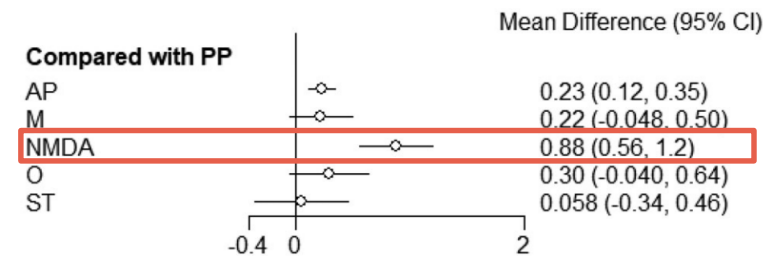


Figure 2. Network meta-analysis versus placebo for each treatment class. AP: antipsychotic; NMDA: NMDA-targeting medications; O: other; M: mood stabilisers; PP: placebo; ST: short term intervention (sub therapeutic).

Spezialisierte multimodale Behandlung – Wirksamkeit

Journal of Affective Disorders 291 (2021) 188–197

Research paper

Predicting clinical outcome to specialist multimodal inpatient treatment in patients with treatment resistant depression



Rachael W Taylor^{a,b,*}, Jonathan R I Coleman^{b,c}, Andrew J Lawrence^{a,b},
Rebecca Strawbridge^{a,b}, Roland Zahn^{a,d}, Anthony J Cleare^{a,d}

- › Stationäre spezialisierte Intensivbehandlung (3-6 Wochen), n=174
- › Individualisierte Pharmakotherapie, spezialisierte Psychotherapie (KVT), pflegerische Spezialtherapien, ggf. Paartherapie, EKT, ...
- › Response-Rate: 47% (HAMD-21 um 50% reduziert)
- › Pos. Prädiktoren:
 - › Mehr Episoden
 - › Älteres Alter bei Symptombeginn
 - › Weniger Therapieresistenz (Maudsley Score)
- › Neg. Prädiktoren:
 - › Kindheitstrauma (sexuell)
- › Kein Effekt: Genetik

NVL2022 – Notfälle bei Depressionen

› Stupor, Katatonie

12-20

Bei depressivem Stupor soll eine stationäre Einweisung und eine Behandlung mit Lorazepam angeboten und im Notfall durchgeführt werden.



12-21

Wenn bei depressivem Stupor eine Intervention mit Lorazepam keinen Erfolg hatte, sollte eine Elektrokonvulsionstherapie angeboten werden.



› Agitiertheit, psychomotorische Erregung

12-22

Bei hochgradiger Agitiertheit im Zusammenhang mit unipolaren Depressionen sollte eine stationäre Einweisung und eine Behandlung mit Benzodiazepinen angeboten werden.



› Psychotische Depression

12-23

Bei vital bedrohlichen Notfallsituationen bei psychotischen Depressionen sollte eine Elektrokonvulsionstherapie angeboten werden.



Elektrokonvulsionstherapie

– Definition

- › Elektrokonvulsionstherapie (EKT) ist eine Behandlung, bei der im Zustand einer Kurznarkose und Muskelrelaxation mittels eines Stromimpulses ein generalisierter cerebraler Krampfanfall ausgelöst wird.
- › Eine Serie von solchen derart ausgelösten Krampfanfällen (in aller Regel 10-12 Sitzungen in 4-6 Wochen) führt bei einer Reihe von psychischen Störungen zu einer Besserung bzw. zur Remission.

Elektrokonvulsionstherapie (EKT)

– Wirksamkeit/Indikationen

- Depressionen (uni/bipolar) ohne Therapieresistenz: 70-90%
- Depressionen (uni/bipolar) mit Therapieresistenz: 50-70%
- Bei schweren, psychotischen oder stuporösen Depressionen: 80% (vitale Indikation!)
- Weitere Anwendungsbereiche:
 - (Therapieresistente) Schizophrenie
 - (Therapieresistente) Manie
 - Katatonie, Malignes neuroleptisches Syndrom
 - Schwerwiegende Verhaltensstörungen bei Demenzen und Autismusspektrumstörungen
 - Therapieresistenter Status epilepticus
 - Therapieresistentes Parkinson-Syndrom
 - ...

EKT – Indikationen

Tabelle: Indikationen zur EKT

Indikationen zur Elektrokonvulsionstherapie

Indikation
Unipolare Depression / depressive Syndrome
Schizophrenie und Schizoaffektive Syndrome
Bipolare affektive Störung (inkl. depressive und manische Syndrome, Mischzustände, rapid cycling, delirante Manie und delirante Depression)
Katatone Syndrome (inklusive perniziöse Katatonie und malignes neuroleptisches Syndrom)
Organisch/neuropsychiatrisch bedingte Syndrome wie unter Zeilen 1-4
Therapieresistente schwere Verhaltensstörungen (z.B. schwere (Auto-)Aggression) i.R. neuropsychiatrischer Störungen, Demenzen, Autismus-Spektrum-Störungen und anderer intellektueller Entwicklungsstörungen
Autoimmunenenzephalitis (mit therapieresistenten, schweren psychiatrischen Symptomen)
Therapierefraktäres Parkinson-Syndrom (motorische und psychiatrische Symptome)
Therapierefraktärer Status epilepticus
Therapieresistente delirante Syndrome (inkl. therapieresistenten Benzodiazepin- oder Barbiturat-Entzugsdelirien)

Beteiligte Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)
Schweizerische Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie (SGPP)
Schweizerische Gesellschaft für interventionelle Psychiatrie (SGIP)
Schweizerische Gesellschaft für Angst und Depression (SGAD)
Österreichische Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik (ÖGPP)
Società Italiana di Psichiatria (SIP)
Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie e. V. (AGNP)
Deutsche Gesellschaft für Biologische Psychiatrie e. V. (DGBP)
Deutsche Gesellschaft für Hirnstimulation in der Psychiatrie e. V. (DGHP)

https://www.dgppn.de/_Resources/Persistent/9cd2c06b085a4fa3315f5a68b27a832b7309d34a/2022-07-04_DGPPN-Stellungnahme_EKT_FIN.pdf

EKT – Kontraindikationen

Kontraindikationen für eine Elektrokonvulsionstherapie

Absolute Kontraindikationen

Akuter Myokardinfarkt (< 3 Monate)

Akuter zerebraler Insult (< 1 Monat)

Rupturgefährdetes Aortenaneurysma

< 14 Tage nach Coiling/Clipping
eines zerebralen Aneurysmas

Schwere kardiopulmonale
Funktionseinschränkung
(keine Narkosefähigkeit)

Schwerer arterieller Hypertonus
(nicht einstellbar)

Akuter Glaukomanfall*

Relative Kontraindikationen

Koronare Herzerkrankung ohne
schwere Funktionseinschränkung

Zerebrales Aneurysma, zerebrale
Gefässmissbildungen

Erhöhter Hirndruck, Hirnödem*

Intrazerebrale Raumforderung
mit deutlichem Ödem*

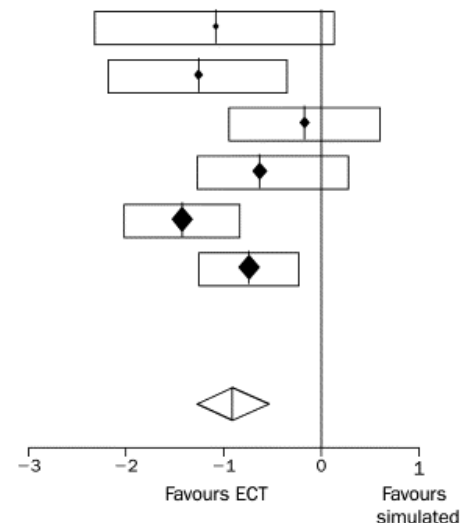
* Diese Zustände/Erkrankungen sollten vor Durchführung einer EKT adäquat behandelt werden und stellen anschliessend keine Kontraindikation mehr für eine EKT dar.

EKT – Wirksamkeit

- Evidenzgrad A
- Empfohlen von allen wichtigen Leitlinien und Fachgesellschaften:
 - DGPPN, SGPP
 - NICE
 - APA
 - WFSBP

- Lancet 2003 EKT vs. sham
- Hohe Effektstärke vs. Pharmakotherapie
- 3-4x besseres Ansprechen

Trial	Number of participants	Standardised effect size (95% CI)
Wilson 1963 ¹⁰	12	-1.078 (-2.289 to 0.133)
West 1981 ¹¹	25	-1.255 (-2.170 to -0.341)
Lambourn 1978 ¹⁵	40	-0.170 (-0.940 to 0.600)
Freeman 1978 ¹²	40	-0.629 (-1.264 to 0.006)
Gregory 1985 ¹³	69	-1.418 (-2.012 to -0.824)
Johnstone 1980 ¹⁴	70	-0.739 (-1.253 to -0.224)
Pooled fixed effects		-0.911 (-1.180 to -0.645)
Pooled random effects		-0.908 (-1.270 to -0.537)



Elektrokonvulsionstherapie (EKT) – Wirksamkeit

Comparative outcomes in electroconvulsive therapy (ECT): A naturalistic comparison between outcomes in psychosis, mania, depression, psychotic depression and catatonia

Phern Chern Tor^{a,b,c,*}, Xiao Wei Tan^a, Donel Martin^{d,e}, Colleen Loo^{d,e,f,g,h}

European Neuropsychopharmacology 51 (2021) 43-54

- N=691 (EKT zwischen 2017 und 2019)

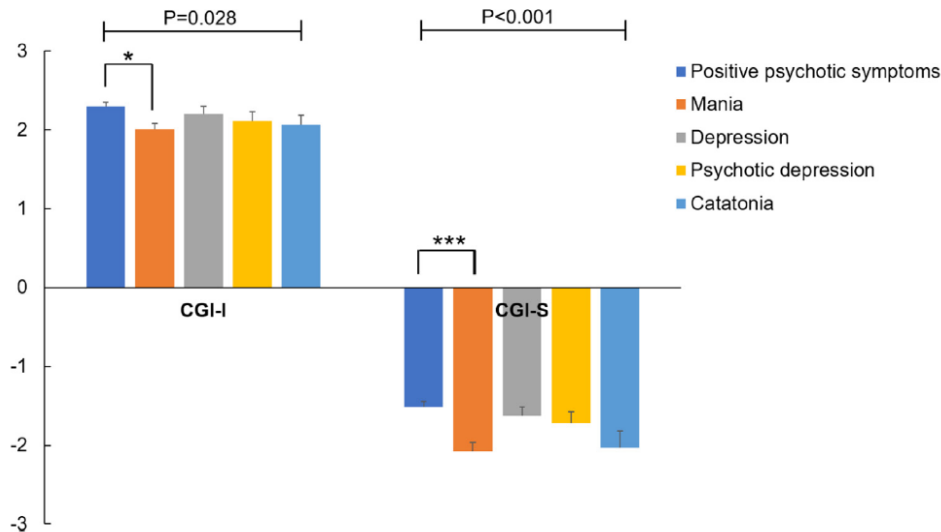


Fig. 1 Histogram of the change of CGI-I and CGI-S score after ECT treatment.

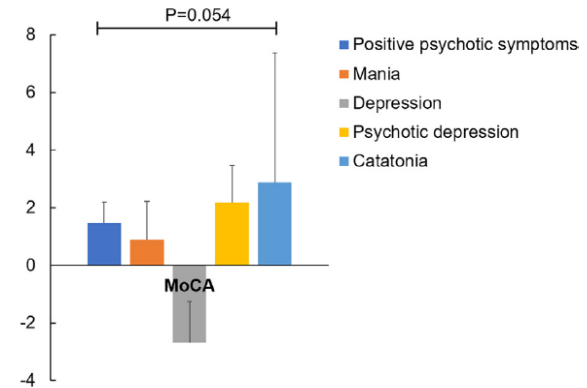


Fig. 2 Histogram of the change of MoCA score after ECT treatment.

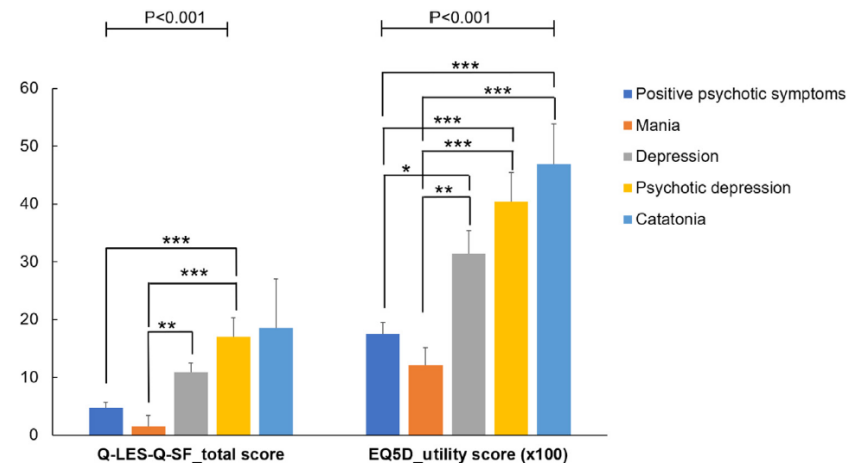


Fig. 3 Histogram of the change of Q-LES-Q-SF and EQ-5D utility score after ECT treatment.

Long-term effects?

Psychotic late-life depression less likely to relapse after electroconvulsive therapy

Journal of Affective Disorders 276 (2020) 984–990

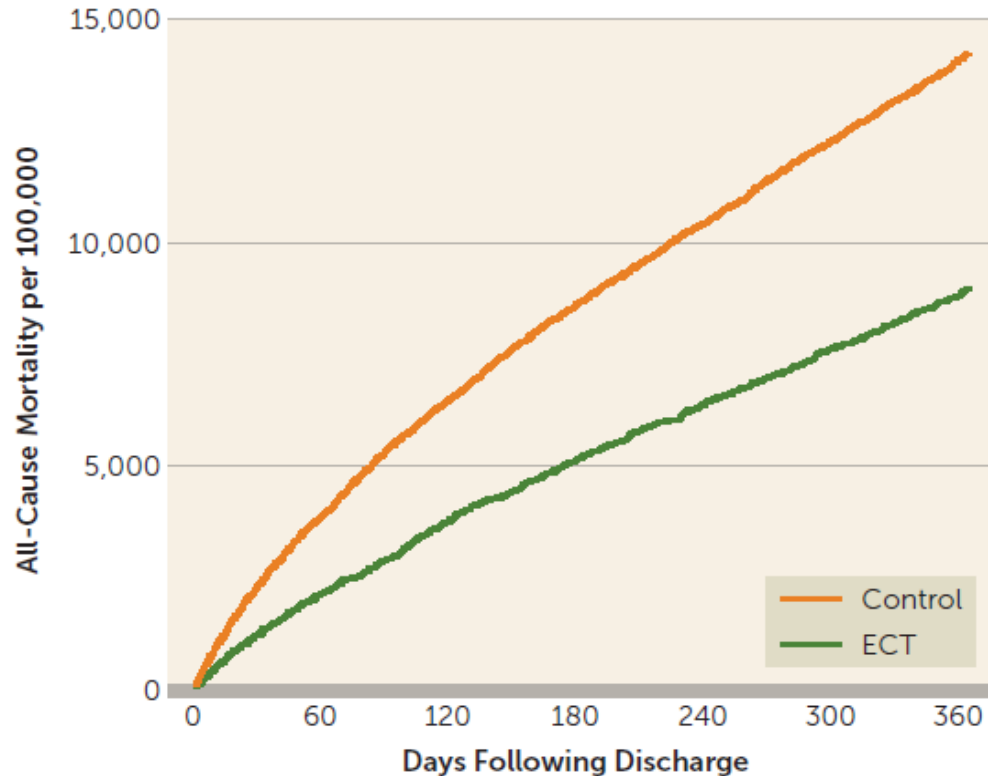
Margot J. Wagenmakers (MSc)^{a,b,*}, Mardien L. Oudega (MD, PhD)^{a,c},
Kristof Vansteelandt (PhD)^d, Harm-Pieter Spaans (MD, PhD)^e, Esmée Verwijk (PhD)^{e,g,h},
Jasmien Obbels (MSc)^{d,f}, Didi Rhebergen (MD, PhD)^{a,b,c}, Eric van Exel (MD, PhD)^{a,b,c},
Filip Bouckaert (MD, PhD)^d, Max L. Stek^{a,b,c}, Pascal Sienaert^{d,1}, Annemieke Dols^{a,b,c,1}

- › N=67 Patienten, durchschnittlich 73.9 Jahre alt, 64% weiblich
- › MADRS prä: 33.2 → MADRS post: 4.3
- › Durchschnittlich 10 EKTs
- › Bei Depression + Psychotische Symptome reduziertes Risiko erneuter Episoden innerhalb von 6 Mo.
- › (keine Erhaltungs-EKT!)

Association of ECT With Risks of All-Cause Mortality and Suicide in Older Medicare Patients

TaeHo Greg Rhee, Ph.D., Kyaw Sint, Ph.D., Mark Olfson, M.D., M.P.H., Tobias Gerhard, Ph.D., Susan H. Busch, Ph.D., Samuel T. Wilkinson, M.D. *Am J Psychiatry* 2021; 00:1–9; doi: 10.1176/appi.ajp.2021.21040351

A. Patients Who Received One or More ECT Sessions and Matched Control Subjects



	0	60	120	180	240	300	360
No. at risk ECT	10,460	10,087	9,655	9,243	8,845	8,448	8,086
No ECT	31,160	29,230	27,561	26,045	24,712	23,470	22,249

EKT bei älteren Menschen – Demenzrisiko?

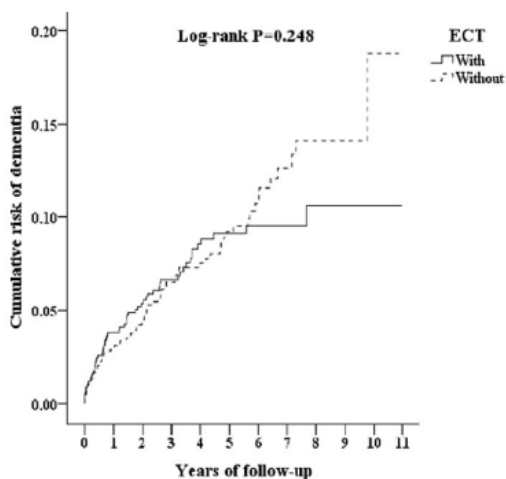
- › N = 168.015 Dänen m. aff. Strg., 5901 mit EKT
- › <50 J, 50-69 J: RR = keine EKT
- › >69 J: **reduziertes** Demenzrisiko (ca. RR 0.7)

› Keine erhöhte Mortalität mit EKT

› Parallel (incl. Schizophrenie + Bipolar):

Electroconvulsive Therapy and Risk of Dementia—A Nationwide Cohort Study in Taiwan

Ching-Wen Chu¹, Wu-Chien Chien^{2,3,4}, Chi-Hsiang Chung^{3,4,5}, Pei-Chun Chao¹, Hsin-An Chang^{1,6}, Yu-Chen Kao¹, Yu-Ching Chou² and Nian-Sheng Tzeng^{1,6*}



THE LANCET Psychiatry

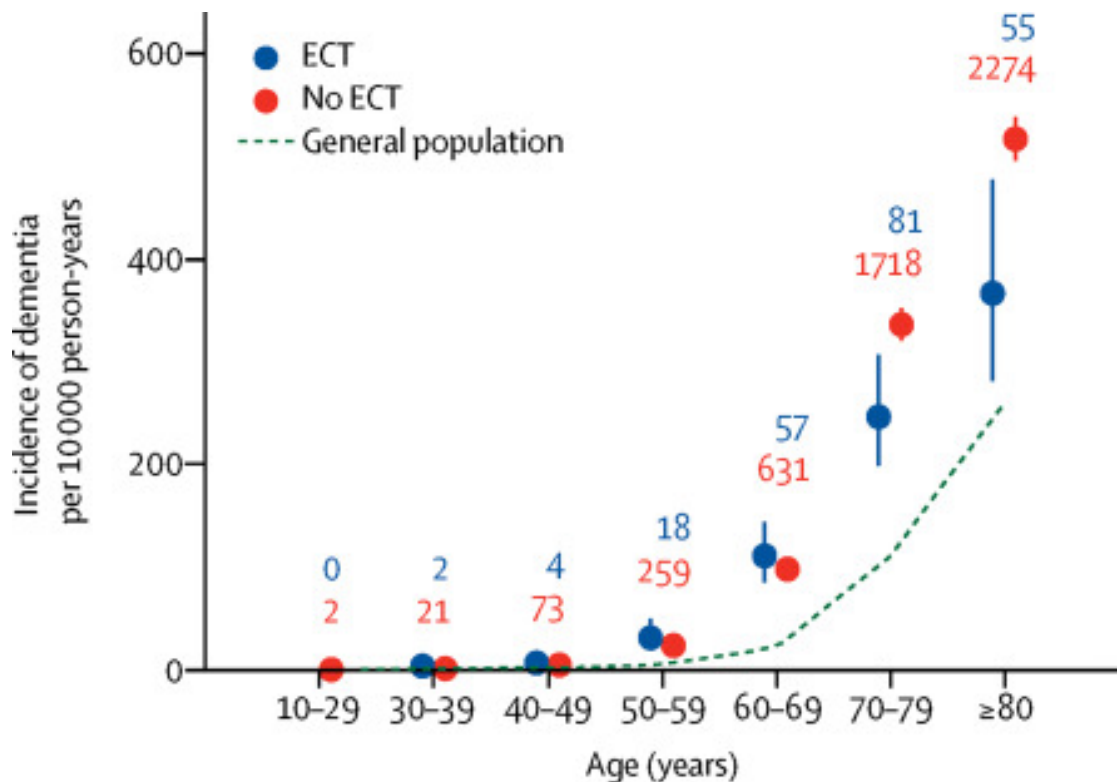
Volume 5, Issue 4, April 2018, Pages 348-356



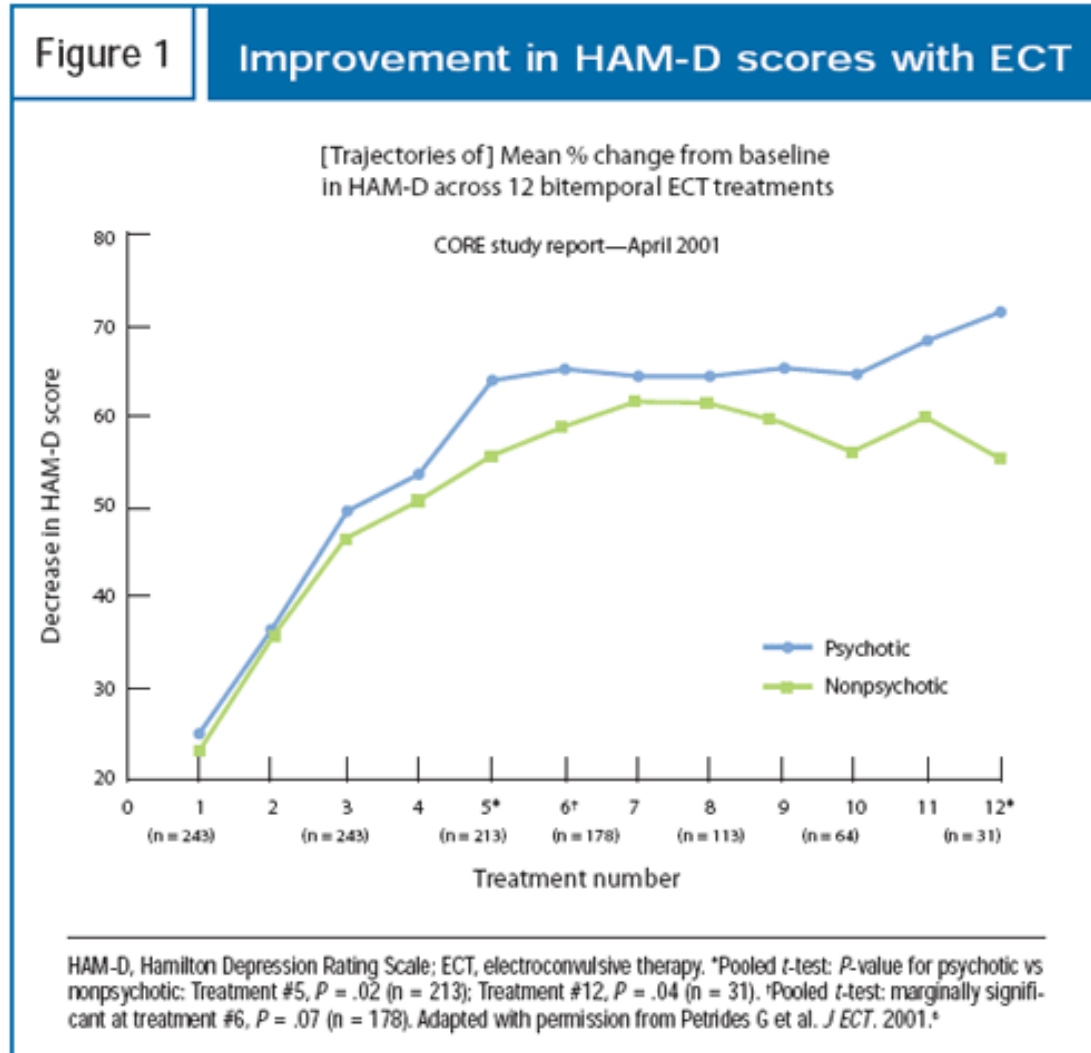
Articles

Electroconvulsive therapy and risk of dementia in patients with affective disorders: a cohort study

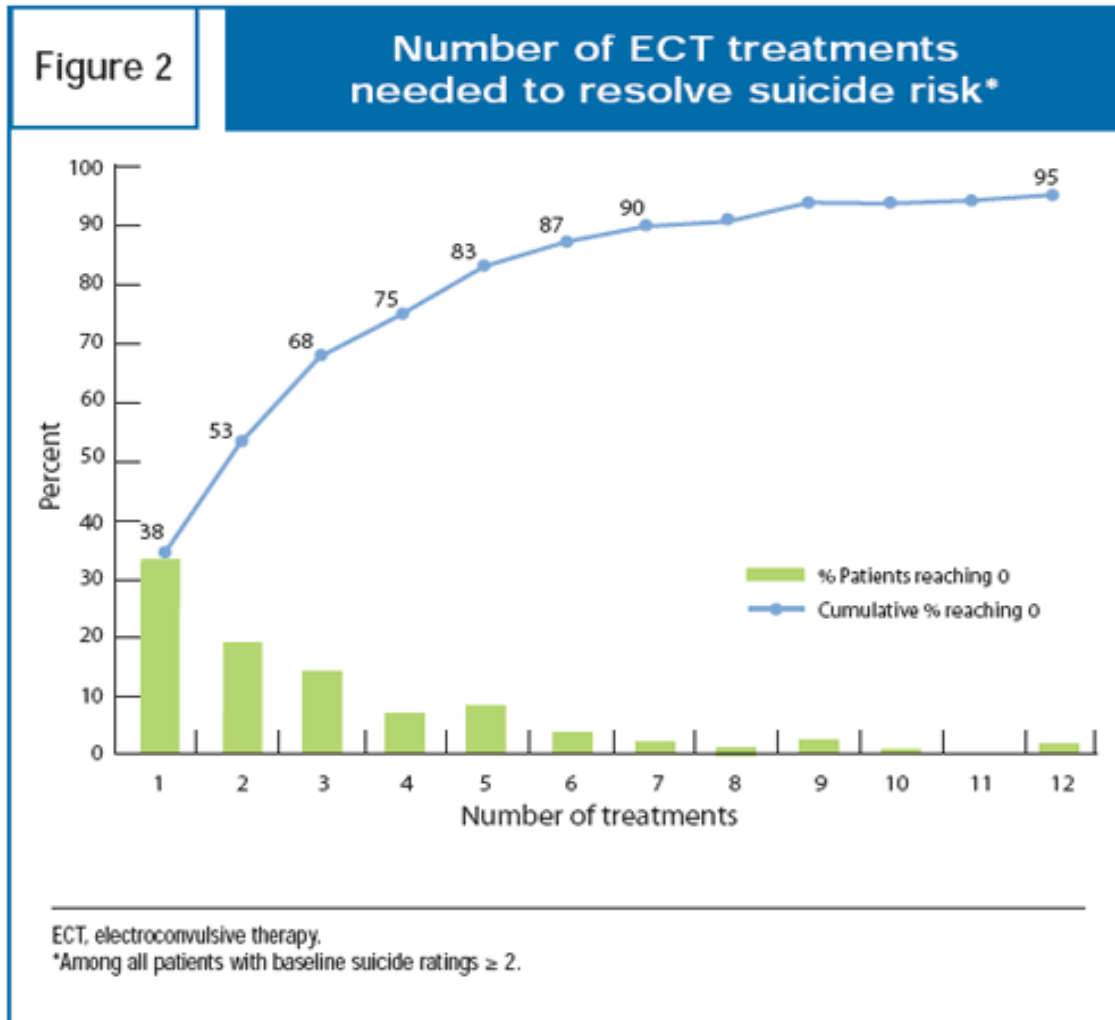
Prof Merete Osler DMSc^{a, b, c, d, e}, Maarten Pieter Rozing MD^{b, d}, Gunhild Tidemann Christensen PhD^{a, b, c}, Prof Per Kragh Andersen DMSc^b, Prof Martin Balslev Jørgensen DMSc^e



EKT: Klinische Wirksamkeit - Depression



EKT: Klinische Wirksamkeit – Suizidalität



Prädiktoren für Ansprechen auf EKT – Depression (Haq et al. 2015)

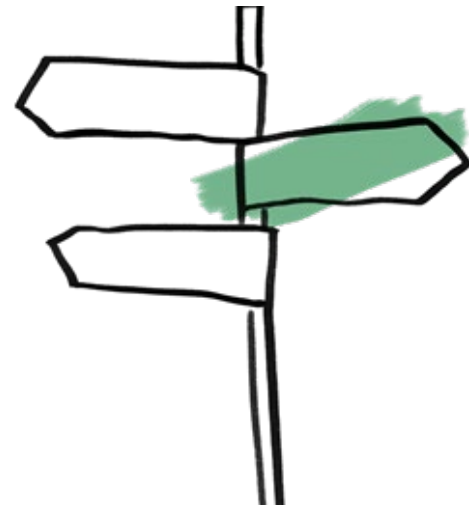
- › Kurze Episodendauer
- › Wenige Vormedikationsversuche
- › Höheres Alter
- › Psychotische Symptome
- › Wenig melancholische Symptome

Kein Einfluss:

- › Geschlecht
- › Alter bei Beginn
- › Anzahl Episoden
- › Symptomschwere
- › Bipolar vs. unipolar
- › Komorbiditäten (eigene Daten). EKT kann aber die Komorbiditäten (z.B. PTSD, Angststörung, Persönlichkeitsstörung, etc.) vermutlich nicht verbessern.

→ Keine ULTIMA RATIO nach 3 Jahren!

1. **Neuigkeiten ICD-11**
2. **Perspektivwechsel Depression**
3. **Neuigkeiten (und Bewährtes) – neue Leitlinie Deutschland**
4. **Ganz neue Neuigkeiten**



Novel and emerging treatments for major depression

Steven Marwaha, Edward Palmer, Trisha Suppes, Emily Cons, Allan H Young, Rachel Upthegrove

Lancet 2023; 401: 141-53

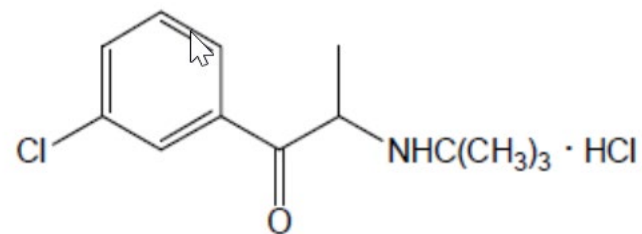
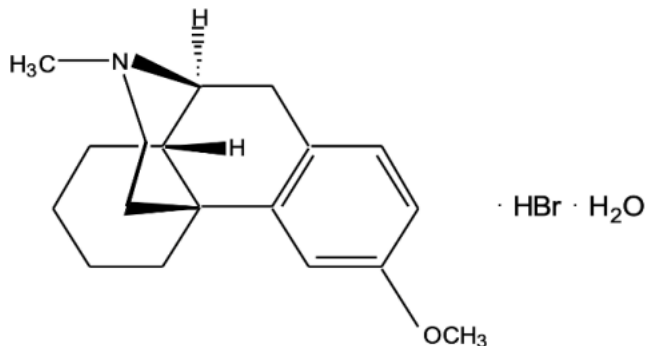
Table 1. Potential target populations by novel treatment and proximity to routine use. 1=results of efficacy trials available. 2=results of effectiveness trials available. 3=used in specialist centres (eg, tertiary and regional specialist centres). 4=regulatory approvals have been acquired.

	MDD	TRD	People >60 y	People <18 y	Post partum	Proximity to routine use
Brain stimulation
rTMS	+	+	+	+	+	4☑
tDCS	+	+	3
Deep brain stimulation	..	+	1
NMDA modulators
Intravenous ketamine	+	+	+	+	..	3(☑)
Intranasal ketamine	..	+	4☑
Dextromethorphan	..	+	1
Esmethadone	..	+	1
Anti-inflammatory agents	+	+	2
GABA modulators
I.v. brexanolone	+	4(☑)
Glucosamine	+	1
Psychedelics
Psilocybin	..	+	1
Ayahuasca	..	+	1
Others
Pimavanserin	..	+	2
Photobiomodulation	+	+	1

Beispiel: Auvelity® - FDA-Zulassung 08/2022

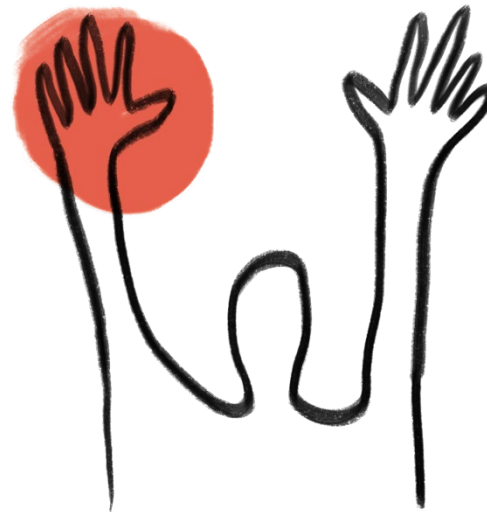
Dextromethorphan-Bupropion (45/105 mg), max. 1-0-1

- › Dextromethorphan – nicht-kompetitiver NMDA-Rezeptor-Antagonist und Sigma1-Opioid-Rezeptor-Agonist
- › Bupropion – Dopamin/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, CYP2D6 inhibitor
- › Indikation: Depression
- › Dosierung: zunächst 1 Tbl., dann Zieldosis = Maximaldosis 1-0-1, reduzieren bei Niereninsuffizienz und Komediation mit CYP2D6 Inhibitor/Poor Metabolizer
- › Kontraindikationen: Epilepsie, Bulimie/Anorexie (aktuell/früher), MAOI-Behandlung (14 Tage Mindestabstand)
- › Zu beachten: Blutdruckanstieg möglich, Engwinkelglaukom, Manie-Switch, Serotoninsyndrom bei Ko-Behandlung mit SSRI o.ä.
- › Häufigste Nebenwirkungen: Schwindel, Kopfschmerzen, Durchfall, Müdigkeit, Mundtrockenheit, Sexuelle Funktionsstörungen, Hyperhidrose



Danke für Ihre Aufmerksamkeit!

Annette.bruehl@upk.ch



UPK Basel

Wilhelm Klein-Strasse 27, 4002 Basel
Telefon +41 61 325 51 11, Fax +41 61 325 55 12
info@upk.ch, www.upk.ch

