



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-141-z Esketamin

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

**Esketamin
[Therapieresistente Depression]**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Psychotherapeutische Verfahren gemäß Psychotherapie-Richtlinie
- Elektrokonvulsionstherapie (EKT)

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Beschluss vom 16.09.2010 über eine Änderung der AM-RL: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse – Reboxetin: Verordnungsausschluss
- Beschluss vom 15.10.2015 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vortioxetin
- Beschluss vom 19.08.2021 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Esketamin

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| Wirkstoff ATC-Code Handelsname | Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation) |
|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Esketamin N06AX27 Spravato® | Zugelassenes Anwendungsgebiet: „Spravato, in Kombination mit einem SSRI oder SNRI, wird bei Erwachsenen mit therapieresistenter Major Depression angewendet, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben.“ |
| Tri- und tetrazyklische Antidepressiva (TZA) – nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI) | |
| Amitriptylin N06AA09 generisch | Behandlung von depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) bei Erwachsenen. |
| Amitriptylinoxid N06AA09 generisch | Behandlung depressiver Erkrankungen. |
| Clomipramin N06AA04 generisch | Depressive Syndrome unabhängig von ihrer nosologischen Zuordnung. |
| Dosulepin N06AA16 Idom mite® | Depressive Erkrankungen. |
| Doxepin N06AA12 generisch | <ul style="list-style-type: none"> – Depressive Erkrankungen. – Unruhe, Angst oder Schlafstörungen im Zusammenhang mit depressiven Erkrankungen oder leichten Entzugssyndromen. |
| Imipramin N06AA02 | Depressive Syndrome unabhängig von ihrer nosologischen Zuordnung. |

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| | |
|--|--|
| generisch | |
| Maprotilin N06AA21 generisch | Depressive Erkrankungen. |
| Nortriptylin N06AA10 generisch | Behandlung depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) bei Erwachsenen. |
| Trimipramin N06AA06 generisch | Depressive Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) mit den Leitsymptomen Schlafstörungen, Angst, innere Unruhe. |
| Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI) | |
| Citalopram N06AB04 generisch | Behandlung von Episoden einer Major Depression |
| Escitalopram N06AB10 generisch | Behandlung von Episoden einer Major Depression. |
| Fluoxetin N06AB03 generisch | Erwachsene: Episoden einer Major Depression. |
| Fluvoxamin N06AB08 generisch | Depressive Erkrankungen (Episoden einer Major Depression). |
| Paroxetin N06AB05 | Behandlung von Episoden einer Major Depression. |

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| | |
|---|---|
| generisch | |
| Sertralin N06AB06 generisch | Episoden einer Major Depression. Rezidivprophylaxe von Episoden einer Major Depression. |
| Vortioxetin N06AX26 Brintellix® | Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen. <i>Hinweis: wird in Deutschland derzeit nicht vertrieben.</i> |
| Selektive Serotonin-/ Noradrenalin- Rückaufnahme-Inhibitoren (SSNRI) | |
| Venlafaxin N06AX16 generisch | <ul style="list-style-type: none"> – Behandlung von Episoden einer Major Depression – Rezidivprophylaxe von Episoden einer Major Depression |
| Desvenlafaxin N06AX23 Desveneurax® | Behandlung der Major Depression bei Erwachsenen. |
| Duloxetin N06AX21 generisch | Zur Behandlung von depressiven Erkrankungen (Major Depression). |
| Milnacipran N06AX17 generisch | Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen. |
| Alpha2-Rezeptor-Antagonisten | |
| Mirtazapin N06AX11 generisch | Behandlung von Episoden einer Major Depression. |
| Mianserin | Depressive Störungen. |

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| | |
|--|---|
| N06AX03 generisch | |
| Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren | |
| Moclobemid N06AG02 generisch | Behandlung depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression). |
| Tranlycypromin N06AF04 generisch | Zur Behandlung von depressiven Episoden (Episoden einer Major Depression). Dieses Arzneimittel sollte als Reserveantidepressivum zum Einsatz kommen, d.h. <ul style="list-style-type: none">– wenn eine adäquate Therapie mit 2 antidepressiven Standardwirkstoffen (einschließlich trizyklischer Antidepressiva) keinen ausreichenden Erfolg brachte oder– wenn solche Standardwirkstoffe kontraindiziert sind oder vom Patienten nicht vertragen werden. |
| Sonstige | |
| Agomelatin N06AX22 generisch | Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen. |
| Bupropion N06AX12 generisch | Behandlung von Episoden einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression). |
| Johanniskraut N06AX25 generisch | Behandlung von leichten bis mittelschweren depressiven Episoden. |
| Reboxetin N06AX18 Edronax® | Behandlung akuter depressiver Erkrankungen/Major Depression. Die Behandlung sollte bei Patienten, die initial auf dieses Arzneimittel angesprochen haben, zur Aufrechterhaltung der klinischen Besserung fortgeführt werden. |
| Sulpirid N05AL01 | Depressive Erkrankungen, wenn die Behandlung mit einem anderen Antidepressivum erfolglos war. |

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| | |
|--|---|
| generisch | |
| Tianeptin N06AX14 generisch | Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen. |
| Trazodon N06AX05 generisch | Depressive Erkrankungen. |
| Als Zusatztherapie und/oder bei Therapieresistenz | |
| Lithiumcarbonat N05AN01 generisch | <ul style="list-style-type: none"> – Zur Prophylaxe der bipolaren affektiven Störung und Episoden einer Major Depression. – Bei bestimmten akuten Depressionen, z.B. bei Therapieresistenz oder Unverträglichkeit von Antidepressiva. |
| Quetiapin retard N05AH04 generisch | Behandlung depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) als Zusatztherapie bei Patienten, die unzureichend auf die Monotherapie mit einem Antidepressivum angesprochen haben. Vor Beginn der Behandlung sollte der behandelnde Arzt das Sicherheitsprofil von Quetiapin beachten. |

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-141-z (Esketamin)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 12. Mai 2023

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abkürzungsverzeichnis | 3 |
| 1 Indikation | 5 |
| 2 Systematische Recherche | 5 |
| 3 Ergebnisse..... | 6 |
| 3.1 Cochrane Reviews..... | 6 |
| 3.2 Systematische Reviews | 10 |
| 3.3 Leitlinien..... | 22 |
| 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie..... | 57 |
| Referenzen | 61 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------|---|
| AE | Adverse events |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften |
| BDI | Beck Depression Inventory |
| CANMAT | The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments |
| CBASP | Cognitive-Behavioural Analysis System of Psychotherapy |
| CBT | Cognitive-behavioural therapy |
| CGI-S | Clinical Global Impression –Severity of illness |
| CI | Confidence Interval |
| CONSORT | Consolidated Standards of Reporting Trials |
| CT | Cognitive therapy |
| DBS | Deep Brain Stimulation, Tiefe Hirnstimulation |
| DTD | schwierig zu behandelnde Depression |
| ECT | Electroconvulsive therapy |
| EKT | Elektrokonvulsionstherapie, Elektrokrampftherapie |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GIN | Guidelines International Network |
| GoR | Grade of Recommendations |
| GRADE | Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation |
| HAM-A | Hamilton-Angst-Skala |
| HAM-D | Hamilton Rating Scale for Depression |
| HDRS | Hamilton Depression Rating Scale |
| HoNOS | Health of the Nation Outcome Scales |
| HR | Hazard Ratio |
| ICD | International Classification of Diseases |
| IPT | Interpersonal therapy |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| KI | Konfidenzintervall |
| LoE | Level of Evidence |
| MADRS | Montgomery Åsberg Depression Rating Scale |
| MAO | Monoaminoxidase |
| MAOI | Monoaminoxidase-Inhibitoren |
| MDD | Major depressive disorder |
| MDSI | Major depression with suicide ideation |
| NaSSAs | Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressan |

| | |
|--------|--|
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NMA | Network meta-analysis |
| NSRI | Selective Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor |
| OR | Odds Ratio |
| PDD | Persistent depressive disorder |
| RCT | Randomized controlled trial |
| RR | Relatives Risiko |
| rTSM | repetitive Transkranielle Magnetstimulation |
| SGA | Second-generation antipsychotic |
| SF-36 | Short Form (SF)-36 |
| SIGN | Scottish Intercollegiate Guidelines Network |
| SJW | St. John's wort (Johanniskraut) |
| (S)MD | (Standardized) mean difference |
| SNRI | Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor |
| SSRI | Selective serotonin reuptake inhibitors |
| STPP | Short-term psychodynamic psychotherapy |
| tACS | Transcranial alternating current stimulation, transkranielle Wechselstromstimulation |
| TAU | Treatment as usual |
| TCA | Tricyclic antidepressants |
| tDCS | Transcranial Direct Current Stimulation, transkranielle Gleichstromstimulation |
| TDM | Therapeutic Drug Monitoring, Therapeutisches Medikamentenmonitoring |
| TRD | Treatment resistant depression |
| TRIP | Turn Research into Practice Database |
| TZA | Tri- und tetrazyklische Antidepressiva |
| VNS | Vagus-Nerv-Stimulation |
| WHO | World Health Organization |
| WHOQOL | World Health Organization Quality of Life |

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer therapieresistenten Depression.

Hinweis zur Synopse: „Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.“

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Depression* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 07.02.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 2.354 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 15 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Davies P et al., 2019 [5].

Pharmacological interventions for treatment-resistant depression in adults

Fragestellung

To assess the effectiveness of standard pharmacological treatments for adults with TRD.

Methodik

Population:

- participants aged 18 to 74 years with unipolar depression (based on criteria from DSM-IV-TR or earlier versions, International Classification of Diseases (ICD)-10, Feighner criteria or Research Diagnostic Criteria) who had not responded to a minimum of four weeks of antidepressant treatment at a recommended dose.

Intervention:

- (1) increasing the dose of antidepressant monotherapy;
- (2) switching to a different antidepressant monotherapy;
- (3) augmenting treatment with another antidepressant;
- (4) augmenting treatment with a non-antidepressant.

Komparator:

- All were compared with continuing antidepressant monotherapy.

Endpunkte:

Primary outcomes

- Change in depressive symptoms as measured on rating scales for depression, either clinician-rated (e.g. Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) or Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), or self-report (e.g. Beck Depression Inventory (BDI) (or other validated measures)). Data on observer-rated and self-report outcomes were analysed separately.
- Number of dropouts from study or treatment (all-cause dropout) within the trials. Where available, we extracted data on reasons for dropout and summarised these in narrative form.

Secondary outcomes

- Response or remission rates (Response is frequently quantified as at least a 50% reduction in symptoms on the HAM-D or BDI but we accepted the study's original definition).
- Improvement in social adjustment and social functioning including the Global Assessment of Function (Luborsky 1962) scores, where reported, were summarised in narrative form (Methodikernmerkung: nicht dargestellt)
- Improvement in quality of life as measured on the Short Form (SF)-36, Health of the Nation Outcome Scales (HoNOS), or World Health Organization Quality of Life

(WHOQOL) or similar scale, where reported, were summarised in narrative form. (Methodikernmerkung: dargestellt, sofern ausgewertet)

- Economic outcomes (Methodikernmerkung: nicht dargestellt)
- Adverse effects (e.g. completed/attempted suicides) (Methodikernmerkung: nicht dargestellt)

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched the Cochrane Common Mental Disorders Controlled Trials Register (CCMDCTR) (March 2016), CENTRAL, MEDLINE, Embase, PsycINFO and Web of Science (31 December 2018), the World Health Organization trials portal and ClinicalTrials.gov for unpublished and ongoing studies, and screened bibliographies of included studies and relevant systematic reviews without date or language restrictions.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's 'Risk of bias' tool (Higgins 2011a)
- GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

We included 10 RCTs (2731 participants). These trials investigated three different treatment strategies:

1. changing to a different antidepressant,
2. adding a second antidepressant to the current antidepressant treatment, or
3. adding a different type of medication to current antidepressant treatment - an anti-anxiety medication or an antipsychotic

Charakteristika der Population:

- Nine were conducted in outpatient settings and one in both in- and outpatients. Mean age of participants ranged from 42 - 50.2 years, and most were female. One study investigated switching to, or augmenting current antidepressant treatment with, another antidepressant (mianserin). Another augmented current antidepressant treatment with the antidepressant mirtazapine. Eight studies augmented current antidepressant treatment with a non-antidepressant (either an anxiolytic (buspirone) or an antipsychotic (cariprazine; olanzapine; quetiapine (3 studies); or ziprasidone (2 studies)).

Qualität der Studien:

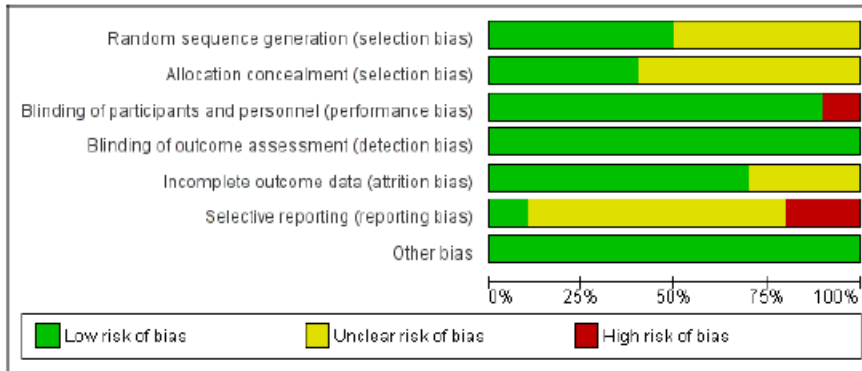
- Qualitätsbewertung auch im jeweiligen Abschnitt der Ergebnisse dargestellt
- We rated the evidence to be low quality for:
 1. switching from the current antidepressant treatment to another antidepressant (mianserin);
 2. supplementing current antidepressant treatment with a second antidepressant (mianserin),

This means we are uncertain about the effects of these treatments on depression symptoms or the likelihood of dropping out of treatment.

We rated the quality of the evidence for adding mirtazapine (an antidepressant), or quetiapine (an antipsychotic) to ongoing antidepressant treatment on depressive

symptoms as high, meaning we are very confident in the effect of these treatment strategies.

We rated the quality of the evidence for adding mirtazapine (an antidepressant) to ongoing antidepressant treatment on the likelihood of dropping out of treatment as high.



| | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|-------------------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| Appelberg 2001 | ? | ? | + | + | ? | - | + |
| Bauer 2009 (ONYX) | ? | ? | + | + | + | ? | + |
| Dunner 2007 | ? | ? | - | + | + | ? | + |
| Durgam 2016 | + | + | + | + | + | ? | + |
| Ei-Khalili 2010 (PEARL) | + | + | + | + | ? | + | + |
| Ferri 2001 | + | ? | + | + | + | ? | + |
| Kessler 2018 | + | + | + | + | + | ? | + |
| McIntyre 2007 | ? | ? | + | + | + | ? | + |
| Papakostas 2015 | + | + | + | + | ? | ? | + |
| Shelton 2001 | ? | ? | + | + | + | - | + |

Studienergebnisse:

Anmerkung FBMed: Im Folgenden sind nur die Daten zu den im AWG zugelassenen AM (mianserin, mirtazapine, quetiapine) als Monotherapie oder Augmentationstherapie zu SSRI/NSRI dargestellt.

Switching to mianserin compared to continuing on current antidepressant (fluoxetine)

- There was no evidence of a difference in depression severity when current treatment was switched to mianserin (MD on Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) = -1.8, 95% CI -5.22 to 1.62, low-quality evidence) compared with continuing on antidepressant monotherapy. Nor was there evidence of a difference in numbers dropping out of treatment (RR 2.08, 95% CI 0.94 to 4.59, low-quality evidence; dropouts 38% in the mianserin switch group; 18% in the control).

Augmentation of current antidepressant (fluoxetine) with mianserin compared to augmentation of current antidepressant (fluoxetine) with placebo

- Augmenting current antidepressant treatment with mianserin was associated with an improvement in depression symptoms severity scores from baseline (MD on HAM-D - 4.8, 95% CI -8.18 to -1.42; moderate-quality evidence). There was no evidence of a difference in numbers dropping out (RR 1.02, 95% CI 0.38 to 2.72; low-quality evidence; 19% dropouts in the mianserin-augmented group; 38% in the control).

Augmentation of current antidepressant (SSRI/SNRI) with mirtazapine compared to augmentation of current antidepressant (SSRI/SNRI) therapy with placebo

- When current antidepressant treatment was augmented with mirtazapine, there was little difference in depressive symptoms (MD on Beck Depression Inventory (BDI-II) -1.7, 95% CI -4.03 to 0.63; high-quality evidence) and no evidence of a difference in dropout numbers (RR 0.50, 95% CI 0.15 to 1.62; dropouts 2% in mirtazapine-augmented group; 3% in the control).
- Quality of life: MD 0.01 lower (0.06 lower to 0.04 higher) with high certainty of evidence

Augmentation of current antidepressant (various) with quetiapine compared to augmentation of current antidepressant (various) with placebo

- Severity of depressive symptoms reduced when current treatment was augmented with quetiapine (SMD -0.32, 95% CI -0.46 to -0.18; I² = 6%, high-quality evidence) compared with continuing on antidepressant monotherapy.
- However, a greater number of participants dropped out when antidepressant monotherapy was augmented with an antipsychotic (quetiapine RR 1.33, 95% CI: 0.9 to 1.95) compared with antidepressant monotherapy. The most common reasons for dropping out were side effects or adverse events.
- Quality of life: MD 0.57 higher (1.52 lower to 2.65 higher) with moderate certainty of evidence

Anmerkung/Fazit der Autoren

A small body of evidence shows that augmenting current antidepressant therapy with mianserin or with an antipsychotic (quetiapine) improves depressive symptoms over the short-term (8 to 12 weeks). However, this evidence is mostly of low or moderate quality due to imprecision of the estimates of effects. Improvements with antipsychotics need to be balanced against the increased likelihood of dropping out of treatment or experiencing an adverse event. Augmentation of current antidepressant therapy with a second antidepressant, mirtazapine, does not produce a clinically important benefit in reduction

of depressive symptoms (high-quality evidence). The evidence regarding the effects of switching current antidepressant treatment to mianserin is currently insufficient.

Further trials are needed to increase the certainty of these findings and to examine long-term effects of treatment, as well as the effectiveness of other pharmacological treatment strategies.

Kommentare zum Review

- Only one of the included studies was not industry sponsored.

3.2 Systematische Reviews

Cantù F et al., 2021 [4].

Augmentation with Atypical Antipsychotics for Treatment-Resistant Depression

Fragestellung

The aim of this study was to review the clinical studies evaluating the efficacy of SGA as add-on therapy in TRD.

Methodik

Population:

- adult patients aged from 18 to 65
- patients included suffered from an episode of depression with residual symptoms, not responding completely to at least one antidepressant to the optimal dose;

Intervention:

- atypical antipsychotic was used and studied as an augmentation therapy in addition to an antidepressant

Komparator:

- siehe Results

Endpunkte:

- nicht im Methodenteil definiert
- Aus Ergebnissen: The mean MADRS change, Withdrawal rates, HAM-D mean scores, serious adverse events, HAM-A

Recherche/Suchzeitraum:

- PUBMED, Medline and PsychINFO
- published from January 2000 until March 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- GRADE Principles (Andrews, J. C., Schünemann, H.J., Oxman, A. D., Pottie, K., Meerpohl, J. J., Coello, P. A., Rind, D., Montori, V. M., Brito, J. P., Norris, S., Elbarbary, M., Post, P., Nasser, M., Shukla, V., Jaeschke, R., Brozek, J., Djulbegovic, B., & Guyatt, G.(2013). GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation -Determinants of a

recommendation's direction and strength. Journal of Clinical Epidemiology.
<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.02.003>

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n=16
- Quetiapin: n=5

Charakteristika der Population:

Table 1

Socio-demographic and clinical characteristic of all randomized clinical trials (RCTs) assessing the augmentation with antipsychotics in TRD.

| TRIAL | POPULATION OF TRD AFFECTED PATIENTS Male: female ratio (M:F); mean age (years) \pm SD | APS | ANTIDEPRESSANTS AND PRIOR FAILED TRIALS | DURATION (weeks) | RATING SCALE | QUALITY OF EVIDENCE BASED ON GRADE PRINCIPLES* | RESULTS |
|-------------------------|---|--|---|------------------|----------------|--|---|
| Bauer et al., 2009 | Total sample (n = 487) Age and gender not specified | QTP 300 mg/day vs QTP 150 mg/day vs placebo | SSRI/SNRI; 1 historical | 6 | MADRS | High | The mean MADRS change for both QTP groups showed a significant difference from placebo starting from week 1 maintained up to week 6 (end-point). Withdrawal rates due to adverse events were 11.7%, 6.6% and 3.7% with the three groups respectively. The most common adverse events were dry mouth (35.6%, 20.4%, 6.8%) and somnolence (23.3%, 16.8%, 3.1%). |
| Dorée et al., 2007 | Total sample (n = 17) QTP group (n = 10) M:F = 5:5 52.3 \pm 8.1 Li group (n = 10) M:F = 3:7 49.3 \pm 9.4 | QTP (average final dose 430 mg/day) vs Lithium (adjusted to reach a level of 0.8–1.2 mmol/L) | Various; 1 historical | 8 | MADRS HAM-D | High | Significant improvement in HAM-D mean scores in both QTP group and Li group. QTP group showed a greater improvement than the Li group. Significant difference between the two groups started from day 28 onwards. No serious adverse events occurred in either group. |
| El-Khalili et al., 2010 | Total sample (n = 258) QTP XR 150 mg/day (n = 143) M:F = 23.8:76.2 45.0 \pm 11.0 QTP XR 300 mg/day (n = 146) M:F = 27.4:72.6 44.3 \pm 11.3 Placebo (n = 143) M:F = 31.5 \pm 68.5 46.2 \pm 10.9 | QTP (mean 250–400 mg/day) vs QTP (mean 150–250 mg/day) vs placebo | SSRI/SNRI; 1 historical | 6 | MADRS HAM-D | High | For QTP 150 mg/day: non-significant improvements from placebo. For QTP 300 mg/day: significant improvement compared to placebo for MADRS total scores after one week, and for HAM-D from week 6. The most common adverse effects with QTP were dry mouth, somnolence, sedation, nausea, insomnia, headache, dizziness, constipation, and fatigue. |
| Li et al., 2013 | Total sample (n = 95) QTP + VNL (n = 49) M:F 48.9:51.1 41.8 \pm 5.9 VNL (n = 46) M:F = 47.8: 52.2 42.6 \pm 5.4 | VNL + QTP (mean dose 324.42 mg) vs VNL | VNL; 1 prospective | 8 | HAM-D HAM-A | Moderate | The QTP + VNL group showed a significantly higher rate of efficacy compared to placebo. Lower HAM-D and HAM-A for QTP + VNL total scores compared to placebo. The experimental group showed a greater incidence of excessive sedation and weight gain, and a lower incidence of insomnia. The overall adverse-reaction rate did not differ significantly between the two groups. |
| McIntyre et al., 2007 | Total sample (n = 58) QTP (n = 29) M:F = 35:65 44 \pm 10 Placebo (n = 29) M:F 41 \pm 69 45 \pm 12 | QTP (200 - 600 mg/day) vs placebo | SSRI/SNRI; 1 or more trial | 8 | HAM-D-17 | High | QTP significantly improved symptoms of depression and anxiety compared to placebo. Sedation was the most commonly reported adverse effect in both groups and was most often mild to moderate in intensity, decreasing over time. |

Qualität der Studien:

- Bauer: high; Dorée: high; El-Khalili: high; Li: moderate; McIntyre: high

Studienergebnisse:

Anmerkung FBMed: Im Folgenden sind nur die Ergebnisse für das im AWG zugelassene Quetiapin dargestellt.

Quetiapine

5 studies explored the use of quetiapine as an add-on strategy for TRD.

- Dorée et al. (2007):
 - Compared quetiapine augmentation to lithium as an add-on strategy.
 - Twenty patients were randomised to either quetiapine up to 800 mg/day or Lithium to reach 0.8-1-2 mmol/L. In this study a total of 20 MDD-affected patients, failing to respond to a full-dose antidepressant, were enrolled.
 - The authors found that the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) total score significantly improved from baseline to the end-point, in both quetiapine and lithium groups.
 - Furthermore, the quetiapine group showed a greater improvement than the lithium group, with a difference between the two groups being significant from day 28 onwards (Dorée et al., 2007).
- McIntyre et al., (2007):
 - 8-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study, enrolling a total number of 34 patients affected by MDD with residual symptoms, randomised to receive quetiapine (mean dose of 182 ± 69 mg/day) or placebo for 8 weeks without though discontinuing the antidepressant treatment (if present).
 - The authors found that quetiapine significantly improved symptoms of depression and anxiety compared to placebo, as demonstrated by the mean change on both the HAM-D and Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) scales at end point.
 - Interestingly, the effect of quetiapine was statistically significant versus placebo as early as week 1 and continued throughout the study.
 - Responding and remission rates were higher in quetiapine group, but did not reach significance.
- Bauer et al. (2009):
 - Investigated the extended-release formulation (XR) of quetiapine in addition to an SSRI in 487 patients with TRD, divided into three groups:
 - (1) SSRI + quetiapine 300 mg/day,
 - (2) SSRI + quetiapine 150 mg/day,
 - (3) SSRI + placebo.
 - In this study, the authors found that the mean change from the beginning of the study to week 6 in the MADRS score was -15.26 for quetiapine XR 150 mg/day and -14.94 for quetiapine 300 mg/day, with the separation from placebo in MADRS scores beginning to be significant from week 1 onward.
- El-Khalili et al. (2010):
 - Randomized, double-blind, placebo-controlled study comparing quetiapine, in two different doses (i.e. 150 mg/day and 300 mg/day), versus placebo and reported contrasting results.
 - Indeed, for quetiapine 150 mg/day, the authors found that improvements were not significantly different from placebo whereas for quetiapine 300 mg/day they showed

significant improvements compared to placebo, for MADRS total scores, after just one week, and for HAM-D and Clinical Global Impression – Severity of illness (CGI-S) from week 6 (El-Khalili et al., 2010).

- Li et al. (2013):
 - Compared in 95 patients with TRD, the strategy of switching to venlafaxine to combining venlafaxine and quetiapine.
 - The experimental group, which received the two drugs, showed a significantly higher effective rate (i.e. 87.6%, with efficacy defined as a diminution of the HAM-D > 50%) than the control, monotherapy group (i.e. 69.57%).

Anmerkung/Fazit der Autoren

- Results indicate the effectiveness and the possible benefits of the use of SGAs, especially aripiprazole and quetiapine, in the treatment of TRD. Therefore, we might reasonably hypothesize that the augmentation of antidepressants with SGA could be considered a robust strategy in TRD, consistently with what has been reported by two meta-analyses (Nelson and Papakostas, 2009; Papakostas et al., 2007).
- Indeed, it has been reported that by adding even a low dose of the above mentioned drugs (i.e. 2.5 –10 mg/day of aripiprazole, 150 –300 mg/day for quetiapine, 5 –15 mg/day for olanzapine, 0.5 –3 mg/day for risperidone) seems to be effective in treating depressive episodes in patients partially responding to SSRI.
- In particular, aripiprazole has a great evidence in literature for its use as an augmentation strategy together with quetiapine, which showed positive effects on depression with anxiety symptoms [...].
- Limitation: the lack of consistency in the definition of TRD together with the small sample sizes and the heterogeneity of antipsychotics dosages used in the reviewed RCTs may have limited the strength of evidences obtained.

Kommentare zum Review

- Keine detaillierte Darstellung der Qualitätsbewertung, lediglich das Fazit (siehe oben)

Wang SM et al., 2021 [14].

Rapid Onset of Intranasal Esketamine in Patients with Treatment Resistant Depression and Major Depression with Suicide Ideation: A Meta-Analysis

Fragestellung

to investigate efficacy and safety of intranasal esketamine in treating major depressive disorder (MDD) including treatment resistant depression (TRD) and major depression with suicide ideation (MDSI).

Methodik

Population:

- patients with TRD and MDSI

Intervention:

- adjunctive treatment of intranasal esketamine with standard antidepressants

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- Primary outcome: change of MADRS total score from baseline to different time points until the end of double blinded phase.
- Secondary efficacy measure: rate of study-defined remission and resolution of suicidality at different time points during the double blinded phase.
- Safety and tolerability: total number of adverse events (AEs) and common AEs including dissociation, blood pressure increment, nausea, vertigo, dysgeusia, dizziness, somnolence, and headache

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Pubmed, PsycINFO, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), and Web of Science. Cochrane Central Register of Controlled Trials Library and ClinicalTrials.gov
- Until January 10th, 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- We also assessed quality of double-blinded RCTs based on recommendations of Cochrane Review

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 studies
- Five trials involved TRD while other three involved patients with MDSI.
- A total of 1,488 participants were included, and number of patients included in placebo and intranasal esketamine groups were 661 and 827 respectively.

Charakteristika der Population:

Table 1. General characteristics of double-blinded randomized clinical trials included in the meta-analysis

| Study name (trial number) | Length of DB | Mean age (SD) | Subjects | Clinical phase | Number of participants | Primary outcome measure | Study location | Intervention Frequency | Remission |
|--|--------------|---------------|--|----------------|--|-------------------------|--|-------------------------------|------------|
| NCT02918318 ^a | 4 wk | 43.4 (10.35) | MDD with treatment resistant to more than 2 antidepressants | II | PBO: 80 ESK 28 mg: 41 ESK 56: 40 ESK 84: 41 | MADRS change at week 4 | Japan only | Twice weekly Fixed dose | MADRS < 12 |
| Daly <i>et al.</i> [19] (NCT01998958) | 2 wk | 44.7 (10.0) | MDD with treatment resistant to more than 2 antidepressants | II | PBO: 33 ESK 28 mg: 11 ESK 56: 10 ESK 84: 12 | MADRS change at day 8 | 13 in US 1 in Belgium | Twice weekly Fixed dose | MADRS < 10 |
| Canuso <i>et al.</i> [17] (NCT02133001) | 4 wk | 35.8 (13.03) | MDD with imminent suicide risk | II | PBO: 31 ESK 84: 35 | MADRS change at 4 hours | 11 in US | Twice weekly Fixed dose | MADRS < 12 |
| Fedgchin <i>et al.</i> [29] TRANSFORM-1 (NCT02417064) | 4 wk | 46.3 (11.16) | MDD with treatment resistant to more than 2 antidepressants | III | PBO: 80 ESK 28 mg: 41 ESK 56: 40 ESK 84: 41 | MADRS change at week 4 | 91 centers in 9 countries | Twice weekly Fixed dose | MADRS < 12 |
| Popova <i>et al.</i> [20] TRANSFORM-2 (NCT02418585) | 4 wk | 45.7 (11.89) | MDD with treatment resistant to more than 2 antidepressants | III | PBO: 114 ESK 56–84 mg: 109 | MADRS change at week 4 | 39 centers in 5 countries | Twice weekly Flexible dose | MADRS < 12 |
| Ochs-Ross <i>et al.</i> [21] TRANSFORM-3 (NCT02422186) | 4 wk | 70 (4.52) | MDD (age > 65) with treatment resistant to more than 2 antidepressants | III | PBO: 65 ESK 28–84 mg: 72 | MADRS change at week 4 | 69 centers in 12 countries | Twice weekly Flexible dose | MADRS < 12 |
| Fu <i>et al.</i> [15] ASPIRE-1 (NCT03039192) | 25-day | 39.3 (12.88) | MDD with suicide intent/idea | III | PBO: 112 ESK 56–84 mg: 112 | MADRS change at 24 hrs | 51 sites in US, Europe, Asia, and South Africa | Twice weekly Flexible dose | MADRS < 12 |
| Ionescu <i>et al.</i> [16] ASPIRE-2 (NCT03097133) | 25-day | 40.8 (13.07) | MDD with suicide intent/idea | III | PBO: 113 ESK 56–84 mg: 114 | MADRS change at 24 hrs | 47 centers in 13 countries | Twice weekly Flexible dose | MADRS < 12 |

DB, double-blinded phase; SD, standard deviation; MDD, major depressive disorder; PBO, placebo; ESK, esketamine; MADRS, Montgomery-Åsberg depression rating scale; US, U
^aUnpublished study.

Qualität der Studien:

| | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|--|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| ASPIRE-1 Fu <i>et al.</i> [15] Esketamine 56–84 mg | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ? |
| ASPIRE-2 Ionescu <i>et al.</i> [16] Esketamine 56–84 mg | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ? |
| Canuso <i>et al.</i> [17] Esketamine 84 mg | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ? |
| Daly <i>et al.</i> [19] Esketamine 28–84 mg | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ? |
| NCT02918318 ^a Esketamine 28–84 mg | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ? |
| TRANSFORM-1 Fedgchin <i>et al.</i> [29] Esketamine 56–84 mg | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ? |
| TRANSFORM-2 Popova <i>et al.</i> [20] Esketamine 56–84 mg | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ? |
| TRANSFORM-3 Ochs-Ross <i>et al.</i> [21] Esketamine 28–84 mg | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ? |

Supplementary Fig. 1. Risk of bias in individual studies included in the meta-analysis.

^aUnpublished study.

Studienergebnisse:

Anmerkung FBMed: Es wurden nur Ergebnisse extrahiert, die sich ausschließlich auf TRD beziehen, wenn nicht anders vermerkt.

Mean change of MADRS

- In terms of patients with TRD, MADRS improvement was significantly more superior in intranasal esketamine group than in placebo group from 2–4 hours (SMD, -0.67 [95% CI, -1.16 to -0.17], $p = 0.008$) to 24 hours (SMD, -0.48 [95% CI, -0.82 to -0.13], $p = 0.007$), week 1 (SMD, -0.27 [95% CI, -0.42 to -0.12], $p = 0.0003$), and week 3–4 (SMD, -0.23 [95% CI, -0.37 to -0.10], $p = 0.0007$).
- However, only one study assessed MADRS at 2–4 hours after the first injection. Significant heterogeneity was noted for 24 hours ($I^2 = 73\%$, $p = 0.02$), so random effect model was used. For 2–4 hours, week 1, and week 3–4 fixed effect model was utilized because no significant heterogeneity was observed.

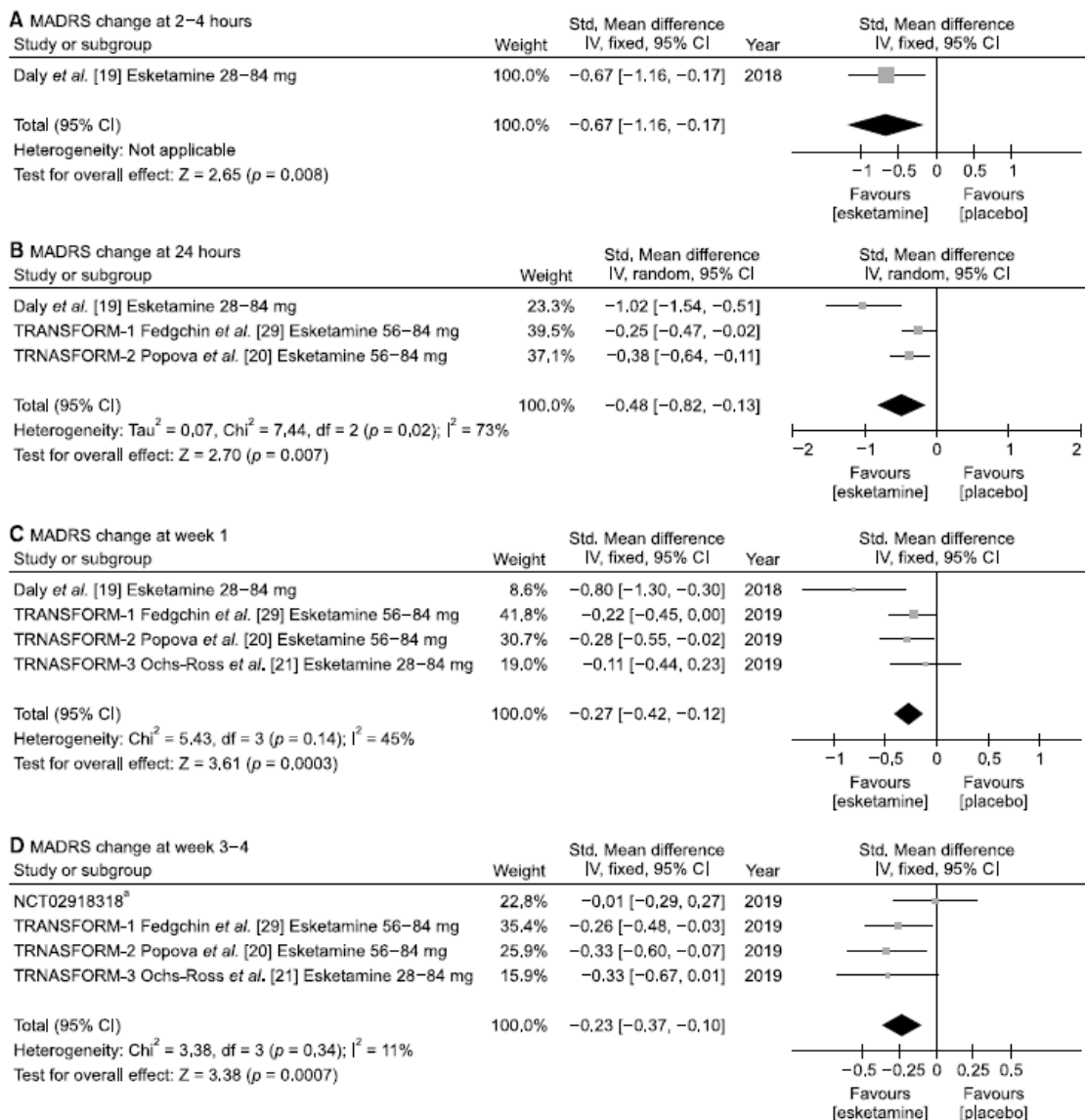


Fig. 3. Mean change of Montgomery-Åsberg depression rating scale (MADRS) at (A) 2–4 hours, (B) 24 hours, (C) week 1, and (D) week 3–4 between intranasal esketamine and placebo in patients with treatment resistant depression (TRD).

Std., standard deviation; CI, confidence interval; IV, inverse variance.

^aUnpublished study.

Safety and tolerability (*Ergebnisse beziehen sich auf Patienten mit TRD und MDSI*)

- In terms of commonly observed side effects, esketamine showed higher incidence of
 - total AEs (OR = 4.23, 95% CIs, 2.85 to 6.27, $p < 0.00001$; heterogeneity = 55%, $p = 0.04$),
 - dissociation (OR = 7.93, 95% CIs, 5.36 to 11.72, $p < 0.00001$; heterogeneity = 0%),
 - blood pressure increment (OR = 7.18, 95% CIs, 4.82 to 10.69, $p < 0.00001$; heterogeneity = 0%),
 - nausea (OR = 3.28, 95% CIs, 2.40 to 4.48, $p < 0.00001$; heterogeneity = 30%, $p = 0.20$),
 - vertigo (OR = 6.22, 95% CIs, 3.97 to 9.73, $p < 0.00001$; heterogeneity = 43%, $p = 0.10$),
 - dysgeusia (OR 1.67, 95% CIs, 1.21 to 2.31, $p = 0.002$; heterogeneity = 0%),
 - dizziness (OR = 4.47, 95% CIs, 3.27 to 6.11, $p < 0.00001$; heterogeneity = 0%),
 - and somnolence (OR = 2.08, 95% CIs, 1.49 to 2.89, $p < 0.0001$; heterogeneity = 0%) compared with placebo.

- Although headache was numerically more common in esketamine group than in placebo group, the two groups did not differ statistically.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the present meta-analysis confirmed that intranasal esketamine was effective in patients with MDD including TRD and MDSI. Our meta-analysis further showed that intranasal esketamine was associated with rapid antidepressant effect for patients with TRD and MDSI.

Siehe auch:

- *Papakostas GI et al., 2020 [13].*
- *Dean R. L. et al., 2021 [6].*
- *Liu P. et al., 2022 [10].*

Dold M et al., 2020 [8].

Treatment Response of Add-On Esketamine Nasal Spray in Resistant Major Depression in Relation to Add-On Second-Generation Antipsychotic Treatment

Fragestellung

We aimed to estimate and compare the efficacy of add-on treatment of antidepressants with esketamine nasal spray and second-generation antipsychotics in patients with nonpsychotic major depressive disorder and inadequate response to antidepressants.

Methodik

Population:

- people with MDD and previous inadequate response to treatment with antidepressants

Intervention:

- add-on treatment of antidepressant drugs with SGAs (antidepressant + SGA) or esketamine nasal spray (antidepressant + esketamine nasal spray)

Komparator:

- add-on placebo administration (antidepressant + placebo)

Endpunkte:

- Mean change (from study baseline to endpoint) in the Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) total score
- If change data were not available, we considered mean values at study endpoint.

Recherche/Suchzeitraum:

- ClinicalTrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), EMBASE, PubMed/Medline, and PsycINFO
- last search January 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 25 studies: 22 SGA augmentation trials (21 publications) with 23 relevant comparisons (n = 8363) and 3 intranasal esketamine RCTs (n = 641)
- The examined SGAs were aripiprazole (n = 6, n = 2284), brexpiprazole (n = 5, n = 2393), cariprazine (n = 3, n = 1563), olanzapine (n = 5, n = 1012), quetiapine (n = 3, n = 1088), and risperidone (n = 1, n = 23).

Charakteristika der Population:

- Keine Angabe

Qualität der Studien:

| | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|---------------------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| Bauer et al. 2009 | ? | ? | ? | ? | ? | + | + |
| Bauer et al. 2019 | + | + | + | + | ? | + | + |
| Berman et al. 2007 | + | ? | ? | ? | + | + | + |
| Berman et al. 2009 | ? | ? | ? | ? | ? | + | + |
| Corya et al. 2006 | ? | ? | + | ? | ? | + | + |
| Durgam et al. 2016 | + | + | + | + | ? | + | + |
| Earley et al. 2018 | + | + | + | + | ? | + | + |
| El-Khalili et al. 2010 | + | ? | + | ? | ? | + | + |
| Fava et al. 2012 | ? | ? | ? | ? | ? | + | + |
| Fava et al. 2018 | + | ? | + | + | ? | + | + |
| Fedgchin et al. 2019 | + | ? | + | + | + | + | + |
| Hobart et al. 2018a | + | + | + | + | + | + | + |
| Hobart et al. 2018b | + | + | + | + | ? | + | + |
| Kamijima et al. 2013 | ? | ? | ? | ? | + | + | + |
| Kamijima et al. 2018 | + | + | + | + | + | + | + |
| Marcus et al. 2008 | ? | ? | ? | ? | ? | + | + |
| Ochs-Ross et al. in press | + | ? | + | + | ? | + | + |
| Popova et al. 2019 | + | ? | + | + | ? | + | + |
| Reeves et al. 2008 | ? | ? | ? | ? | ? | + | + |
| Shelton et al. 2001 | ? | ? | ? | ? | ? | + | + |
| Shelton et al. 2005 | ? | ? | + | ? | ? | + | + |
| Thase et al. 2007 study 1 | ? | + | ? | ? | + | + | + |
| Thase et al. 2007 study 2 | ? | + | ? | ? | + | + | + |
| Thase et al. 2015a | + | + | ? | ? | + | + | + |
| Thase et al. 2015b | + | + | ? | ? | + | + | + |

- Briefly, all studies were clearly stated to be randomized, and 14 of the 25 included RCTs described an appropriate randomization procedure and 10 adequate concealment of allocation. The mechanism of blinding was sufficiently indicated in 13 trials for participants and personnel (performance bias) and in 10 studies for outcome assessment (detection bias). Overall attrition (incomplete outcome data) was low (<10%) in 7 studies, moderate (10–25%) in 16, and high (>25%) in 2 trials. With one exception, all studies appeared to be free of selective reporting.

Studienergebnisse:

- We determined a higher mean difference (vs antidepressant/ placebo) for the pooled add-on esketamine nasal spray trials (n = 3, n = 641; MD = 4.09, 95% CI: 2.01 to 6.17) than for the pooled SGA augmentation trials (n = 23, n = 8363; MD = 2.05, 95% CI: 1.51 to 2.59)

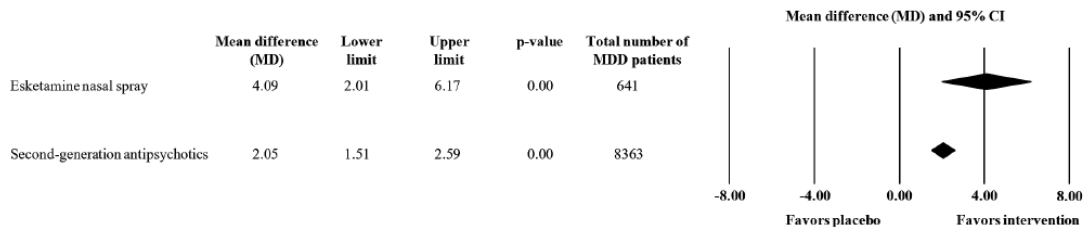


Figure 1. Effect sizes (mean differences) for the outcome mean change in Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) total score from baseline to study endpoint. Comparison: pooled esketamine nasal spray group vs placebo nasal spray group and pooled second-generation antipsychotic (SGA) group vs placebo group. Data synthesis: random-effects model. The forest plot illustrates the mean differences with the associated 95% confidence intervals (CIs). Numerical values greater than 0 indicate a larger MADRS total score reduction in the esketamine/SGA group than in the placebo group. Statistical significance can be assumed if the 95% CI does not comprise the numerical value of 0, and/or if the P-value of the comparison is <.05.

- Itemization according to the individual SGA/antidepressant medications revealed significant superiority over antidepressant/placebo for aripiprazole (n = 6, n = 2284; MD = 2.51, 95% CI 1.81 to 3.21), brexpiprazole (n = 5, n = 2393; MD = 1.46, 95% CI 0.18 to 2.74), cariprazine (n = 3, n = 1563; MD = 1.02, 95% CI 0.12 to 1.91), olanzapine (n = 5, n = 1012; MD = 3.19, 95% CI 0.45 to 5.92), and quetiapine (n = 3, n = 1088; MD = 1.89, 95% CI 0.31 to 3.47). Risperidone (n = 1, n = 23) failed to differentiate significantly from antidepressant/placebo

Anmerkung/Fazit der Autoren

This meta-analysis comprising a total of 25 RCTs (26 relevant study arms) with altogether 9004 MDD patients revealed a higher mean difference for add-on pharmacotherapy with intranasal esketamine (4.09 MADRS total score points) compared with SGAs (2.05 points).

Comparing the different effect sizes for add-on intranasal esketamine and SGA treatment, it should be considered that the large majority of SGA augmentation trials methodologically differ from those investigating esketamine.

Kommentare zum Review

- Die Charakteristika der Population wurden nicht ausreichend dargestellt.

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit ähnlicher Schlussfolgerung vor:

- *Jawad et al, 2022 [9]*

Zakhour S et al., 2020 [15].

Cognitive-behavioral therapy for treatment-resistant depression in adults and adolescents: a systematic review

Fragestellung

To conduct a systematic review of literature on use and efficacy of cognitive-behavioral therapy (CBT) for treatment of treatment-resistant depression in adults and adolescents.

Methodik

Population:

- participants that meet criteria for TRD defined in Trevino et al.
- adolescent (12-18 years old) and adult populations

Intervention:

RCTs:

- face-to-face CBT +TAU

other study types:

- CBT

Komparator:

- TAU alone (TAU: medication only - Psychiatrists usually use SSRI antidepressants)

Endpunkte:

- primary outcome assessed was alleviation of depressive symptoms measured using validated scales and compared from baseline to at least 12-month follow-up and as much as 40-month follow-up.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, SciELO, Psychiatry Online, Scopus, PsycArticles, Science Direct, and the Journal of Medical Case Reports
- Additional records were identified from other sources by searching references lists of the studies found in databases.
- The search was last run on April 8, 2019.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Only the randomized controlled trials selected for the review study were assessed for quality and risk of bias. The Randomized Controlled Trial Psychotherapy Quality Rating Scale (RCT-PQRS) was used.*

* Kocsis JH, Gerber AJ, Milrod B, Roose SP, Barber J, Thase ME, et al. A new scale for assessing the quality of randomized clinical trials of psychotherapy. *Compr Psychiatry*. 2010;51:319-24.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 1,056 patients were enrolled in the 8 studies

Charakteristika der Population:

- 722 of whom were adults and 334 of whom were adolescents. Of these, 364 adults (78.16% female, mean age 30.68) and 166 adolescents (69.9% female, mean age 16.0) received CBT treatment in addition to TAU, compared to 358 adults (65.1% female, mean age 44.9) and 168 adolescents (69.6% female, mean age 15.8) who received TAU alone.
- Six of the studies included both genders while two of them only included women.

Qualität der Studien:

- All randomized controlled studies were rated as low risk of bias.

Studienergebnisse:

- Four of these studies were randomized controlled trials with adults, one of which covered a post-study follow-up period; two were randomized controlled trials with adolescents, one of which presented follow-up data; one was an open study; and one was a case report.

Results RCTs (only adults):

- Nakagawa et al.:
 - SSRIs were the most common antidepressant medication prescribed for the TAU only group.
 - The results showed that alleviation of depressive symptoms at 16 weeks was greater in the CBT group than in the TAU group and that the beneficial effects of CBT were maintained over the 12-month follow-up period. 82.5% of those receiving CBT + TAU and 50% of those receiving TAU alone showed a $\geq 50\%$ reduction in the GRID-HDRS.
- Wiles et al.:
 - Participants were taking antidepressants at the time of randomization and were expected to continue with the drugs.
 - After 6 months, participants in the intervention group had a BDI score that was 5.7 points lower (less depressed). At 12-month follow-up, participants had a mean BDI score of 17.0. Hence, CBT as an adjunct to TAU was effective in reducing depressive symptoms in patients with TRD and effects were maintained over 12 months.
 - long-term effectiveness of CBT as an adjunct to TAU: At trial entry, participants had a mean BDI score of 31.8, whereas at 46 months, the mean BDI score had reduced to 19.2, which was a similar score to results at 6 and 12-month follow-ups. CBT as an adjunct to TAU was effective in reducing depressive symptoms in patients with TRD and the effects were maintained over 46 months (3-5 years).
- Lopez and Basco's study:
 - Only those who had failed to achieve full remission of depression after two trials of medication and who had a Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS) score of 11 or greater.
 - The results showed that, utilizing the final QIDS score, 36.7% of participants in CBT group had a clinically significant response to treatment (50% decrease) compared to 22.9% of those in the TAU group. Utilizing the BDI score, 57.5% demonstrated meaningful response to CBT.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Since the available findings are interesting and some demonstrate the efficacy of CBT for TRD patients, this study has provided further support for the contention that adding CBT to TRD treatment is a promising and effective approach. Significantly more CBT patients had clinically meaningful reductions in symptoms, according to the validated scales of depression used in the studies reviewed. However, it should be noted that there is a need to conduct additional studies of this topic.

3.3 Leitlinien

**Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV),
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF),
2022 [2,3].**

Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, Version 3.1. 2022

Zielsetzung/Fragestellung

Nationale VersorgungsLeitlinien sollen die Versorgung von Patient*innen in Deutschland verbessern durch aktuelle wissenschaftlich begründete Empfehlungen zu Diagnostik, Behandlung, Rehabilitation und Teilhabe sowie zu einem strukturierten und optimierten Management der Erkrankung. Dazu gehört insbesondere auch eine verbesserte Kommunikation zwischen den Behandelnden über alle Sektoren- und Fächergrenzen hinaus sowie der Einbezug der Patient*innen in alle Behandlungsentscheidungen.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft weitestgehend zu: das Evidenzlevel ist bei Empfehlungen nicht gesondert angegeben, die Evidenzbasis ist jedoch ausgeführt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche nach Quell- und Referenzleitlinien (2019)
- Themenübergreifende strukturierte Suche nach HTA-Berichten oder systematischen Übersichtsarbeiten, die durch das IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), das National Institute for Health and Care Excellence (NICE), die Agency for Healthcare Re-search and Quality (AHRQ), das Joanna Briggs Institute (JBI) oder die Cochrane Collaboration erstellt wurden
- Eine zusätzliche themenspezifische systematische Recherche erfolgte bei Fehlen thematisch passender Übersichtsarbeiten. Es erfolgten insgesamt 11 systematische Recherchen in den Datenbanken Medline (via pubmed), Cochrane Library sowie teils zusätzlich in Psynex und/oder Epistemonikos. Primär wurde nach aggregierter Evidenz recherchiert. Bei Themen mit hoher Dynamik wurde (auch) nach Primärstudien (RCT) gesucht. Bei einigen Recherchen wurde zusätzlich nach Primärstudien aus dem deutschen Versorgungskontext gesucht, um Aussagen zur Übertragbarkeit der internationalen Evidenz treffen zu können sowie um die Durchführbarkeit im deutschen Versorgungssystem zu prüfen.
- Für ausgewählte Fragestellungen wurden Veröffentlichungen der European Medicines Agency (EMA) und des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gezielt durchsucht

LoE

- Übersichtsarbeiten: AMSTAR-2-Tool

- Primärstudien:
 - RCT: in Anlehnung an das Cochrane RoB Tool
 - Nicht-randomisierte Studien: nach „Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung“ (Cochrane)

GoR

Tabelle 1: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation), modifiziert nach [3,4]

| Empfehlungsgrad | Beschreibung | Formulierung | Symbol |
|-----------------|----------------------------------|--------------|--------|
| A | Starke Positiv-Empfehlung | soll | ↑↑ |
| B | Abgeschwächte Positiv-Empfehlung | sollte | ↑ |
| O | Offene Empfehlung | kann | ↔ |
| B | Abgeschwächte Negativ-Empfehlung | sollte nicht | ↓ |
| A | Starke Negativ-Empfehlung | soll nicht | ↓↓ |

Die in der NVL verwendete Graduierung der Empfehlungen orientiert sich, wie im Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben [5], am AWMF-Regelwerk [3,4] und an dem von der internationalen GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)-Arbeitsgruppe vorgeschlagenen Vorgehen [6,7]. Die Vergabe der Empfehlungsgrade berücksichtigt dabei neben der zugrunde liegenden Evidenz z. B. ethische Verpflichtungen, klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien, Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Zielgruppe, individuelle Präferenzen und die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag [2].

Referenzen:

2. Europarat, Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte, Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ), et al. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec (2001)13 des Europarates am 10. Oktober 2001 und Erläuterndes Memorandum. Deutschsprachige Ausgabe. Z Arztl. Fortbild. Qualitätssich. 2002; 96(Suppl III):3–60.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Das AWMF-Regelwerk Leitlinien. München: Zuckschwerdt; 2012.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk Leitlinien: Version 2.0. 2020 [cited: 2021-03-22]. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>.
5. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien - Methodenreport, 5. Auflage. Version 1. 2017 [cited: 2019-09-05]. DOI: 10.6101/AZQ/000169. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000169>.
6. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004; 328(7454):1490–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205295>.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008; 336(7650):924–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>. Sonstige methodische Hinweise

Empfehlungen

Anmerkung FBMed: Im Folgenden sind nicht alle Hintergründe zu den Empfehlungen extrahiert. Diese können der Original-LL entnommen werden.

<https://www.leitlinien.de/themen/depression/pdf/depression-vers3-1-lang.pdf>

7 Maßnahmen bei Nichtansprechen und Therapieresistenz

Definition

Bei Nichtansprechen kommen verschiedenste Strategien infrage, abhängig von der Art der Vorbehandlung (siehe Abbildung 13 und Abbildung 14). Wenn die erste Strategie bei

Nichtansprechen ebenfalls nicht effektiv ist, kommen weitere in den Algorithmen aufgeführte Optionen infrage. Ab der zweiten oder spätestens dritten Therapiestufe existiert jedoch keine spezifische Evidenz mehr, da in den Studien Patient*innen mit einer ganz unterschiedlichen Art und Anzahl von Vorbehandlungen eingeschlossen wurden. Vor jedem Strategiewechsel ist eine nochmalige Evaluation behebbarer Ursachen notwendig.

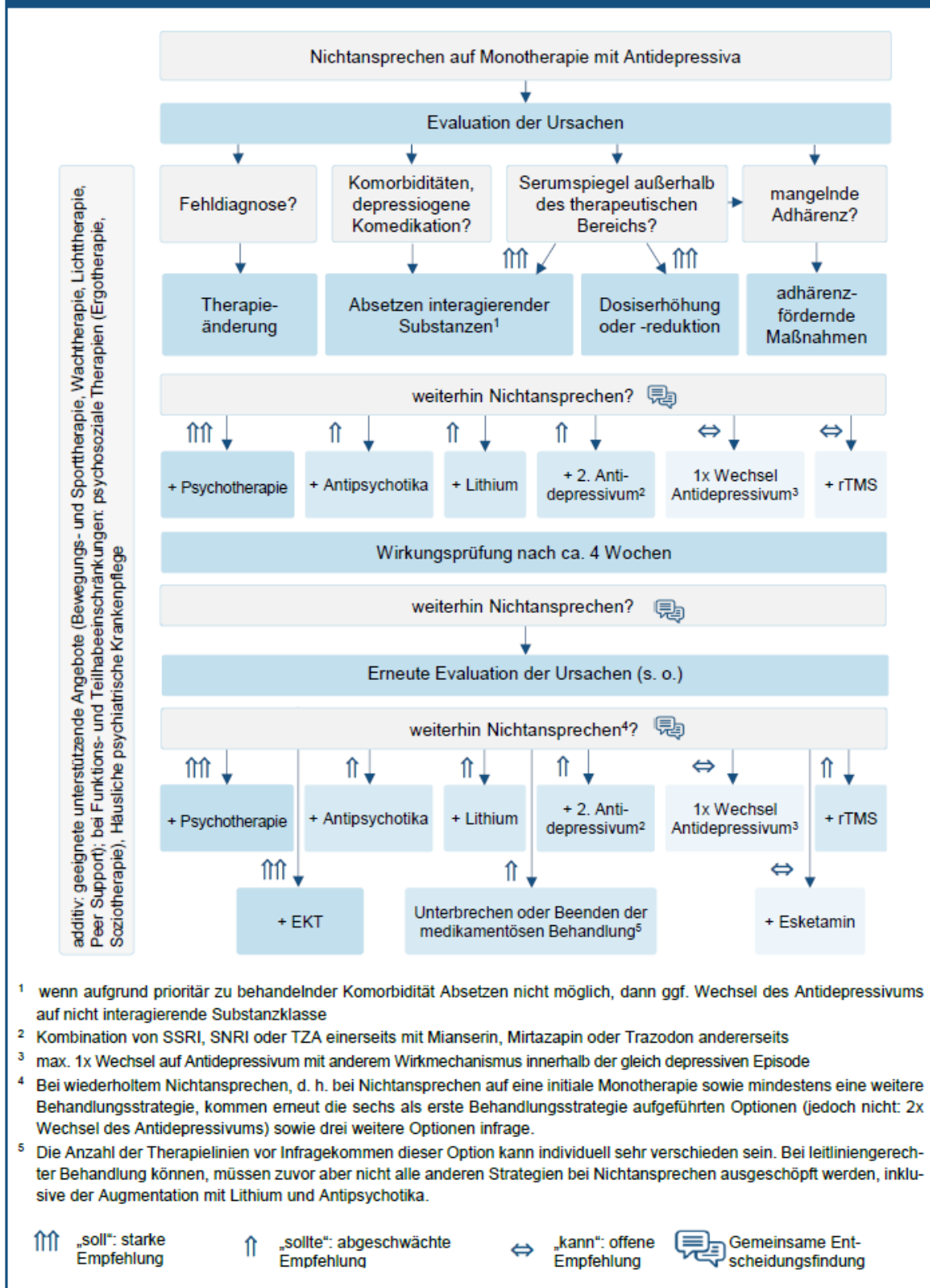
Als therapieresistent gelten allgemein Patient*innen, die auf mindestens zwei unterschiedliche, adäquat (auf-)do-sierte Antidepressiva aus verschiedenen Wirkstoffklassen nicht angesprochen haben. Unklar ist, wie in der Definition der therapieresistenten Depression (TRD) das Nichtansprechen auf psychotherapeutische Interventionen zu verorten ist, insbesondere wenn sie in Kombination mit einer medikamentösen Behandlung eingesetzt wurden. In der NVL wird unter Therapieresistenz daher ein Nichtansprechen auf eine initiale Therapie sowie ≥ 1 weitere Behandlungsstrategie verstanden. In der jüngeren Literatur wird alternativ zu TRD der inklusivere Begriff „schwierig zu behandelnde Depression“ (DTD) vorgeschlagen [291]. Das DTD-Konzept betont die Notwendigkeit einer lang-fristigen und ganzheitlichen Behandlung, die individuell auf die Patient*innen zugeschnitten ist und akzeptiert, dass sich die Behandlungsziele nach mehreren erfolglosen Behandlungsversuchen von Remission auf eine optimale Symptomkontrolle und funktionelle Verbesserungen verlagern können (siehe auch Kapitel 3.2 Behandlungsziele und klinische Endpunkte).

Das Kapitel fokussiert auf die medikamentösen, psychotherapeutischen und neurostimulatorischen Therapieoptionen. Die Empfehlungen für additive psychosoziale Therapien und unterstützende Maßnahmen gelten parallel (siehe Kapitel 9 Psychosoziale Therapien und unterstützende Maßnahmen).

7.1 Vorgehen bei Nichtansprechen einer medikamentösen Therapie

| Empfehlung | Empfehlungsgrad |
|--|-----------------|
| <p>7-1 neu 2022 Bei Nichtansprechen einer medikamentösen Behandlung unipolarer Depressionen soll gemäß Algorithmus (Abbildung 13) vorgegangen werden.</p> | <p>↑↑↑</p> |

Abbildung 13: Vorgehen bei Nichtansprechen einer medikamentösen Therapie





7.1.1 Evaluation der Ursachen bei Nichtansprechen von Antidepressiva

| Empfehlung | Empfehlungsgrad |
|--|-----------------|
| <p>7-2 modifiziert 2022</p> <p>Sprechen Patient*innen nach 4 Wochen nicht auf eine Antidepressiva-Monotherapie an, sollen zunächst Ursachen für diesen Verlauf evaluiert werden. Zu diesen Ursachen gehören insbesondere</p> <ul style="list-style-type: none">▪ die Fehldiagnose einer depressiven Störung,▪ eine nicht ausreichende Mitarbeit der Patient*innen,▪ eine nicht angemessene Dosis und ein zu niedriger Serumspiegel (TDM),▪ somatische und psychische Komorbidität sowie eine depressiogene Komedikation. | ⇓⇓ |

Rationale

Um eine potenziell wirksame Behandlung nicht grundlos abubrechen und unnötige, mit erhöhten Nebenwirkungen und Kosten verbundene Therapieintensivierungen zu vermeiden, ist vor einer Änderung der Therapiestrategie die Prüfung möglicher behebbarer Ursachen des Nichtansprechens und damit der Ausschluss einer Pseudotherapie-resistenz notwendig. Der Zeitpunkt für die Wirkungsprüfung leitet sich aus der Wirksamkeit von Antidepressiva ab; aufgrund eines bisweilen verzögerten Ansprechens erscheinen bei älteren Patient*innen 6 Wochen angemessen.

Zu möglichen Ursachen für Nicht-Adhärenz siehe ausführlich Kapitel 3.5 Mitarbeit der Patient*innen. Zur Abgrenzung somatischer Ursachen als Ursache der Therapieresistenz siehe Kapitel 2.4.4 Organische affektive Störungen sowie 11 Komorbidität.

Evidenzbasis

Die konsensbasierte Empfehlung beruht auf guter klinischer Praxis, empirischen Kenntnissen sowie ethischen Aspekten; die Zeitangabe basiert auf pharmakokinetischen Kenntnissen.

7.1.1.1 Serumspiegelkontrollen bei Nichtansprechen (Therapeutisches Medikamentenmonitoring)

| Empfehlung | Empfehlungsgrad |
|---|-----------------|
| <p>7-3 modifiziert 2022</p> <p>Wenn als Ursachen für ein Nichtansprechen einer Antidepressiva-Behandlung Komorbidität weitgehend ausgeschlossen werden kann und die Patient*innen eine regelmäßige Einnahme berichten, sollte bei Antidepressiva, für die das Monitoring der Konzentrationen im Serum gut etabliert ist (siehe Anhang 3), der Serumspiegel kontrolliert werden.</p> | ↑ |
| <p>7-4 neu 2022</p> <p>Wenn der Serumspiegel außerhalb des therapeutischen Bereichs liegt, sollen Maßnahmen ergriffen werden, um dies zu korrigieren, z. B.</p> <ul style="list-style-type: none">▪ erneute Adhärenzprüfung und -förderung;▪ Prüfung und ggf. Absetzen interagierender Substanzen (zu niedrige Spiegel, z. B. aufgrund von Rauchen, Gingko, Johanniskraut; zu hohe Spiegel, z. B. aufgrund der Ernährung mit Grapefruit);▪ Dosiserhöhung bei zu niedrigem Spiegel aufgrund von unveränderbaren Interaktionen oder genetischer Prädisposition (sog. „Ultra-rapid Metabolizer“);▪ Dosisreduktion bei zu hohem Spiegel aufgrund von unveränderbaren Interaktionen oder genetischer Prädisposition (sog. „Poor Metabolizer“). | ⇓⇓ |

Rationale

Bei Nichtansprechen auf eine medikamentöse Behandlung stellt das Therapeutische Medikamentenmonitoring (TDM) aus Sicht der Leitliniengruppe eine wertvolle Option dar, um inadäquate Plasmaspiegel als ursächlich für ein Nichtansprechen identifizieren zu können. Damit kann es dazu

beitragen, die Wirksamkeit von Behandlungen zu steigern und unnötige Therapiewechsel zu vermeiden. Liegen die Plasmaspiegel außerhalb des therapeutischen Bereichs, schließt sich die Evaluation möglicher Gründe dafür an, z. B. mangelnde Adhärenz, Interaktionen oder genetische Prädisposition. Daraus können dann individuelle Maßnahmen abgeleitet werden, um die Effektivität der medikamentösen Therapie zu verbessern. Aufgrund der fraglichen Umsetzbarkeit in der ambulanten Versorgungs-praxis spricht die Leitliniengruppe eine abgeschwächte Empfehlung aus.


Evidenzbasis

Die Empfehlung zum Therapeutischen Medikamentenmonitoring (TDM) basiert auf einer evidenzbasierten Leitlinie [167]; die konsensbasierte Empfehlung zu daraus resultierenden Maßnahmen basiert auf guter klinischer Praxis und pharmakokinetischen Kenntnissen.

Referenz

167. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018; 51(1-02):9–62. DOI: 10.1055/s-0043-116492. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28910830>.

7.1.2 Kombination mit Psychotherapie

| Empfehlung | Empfehlungsgrad |
|--|---|
| 7-5 neu 2022 Bei Nichtansprechen einer Therapie mit Antidepressiva soll den Patient*innen zusätzlich eine Psychotherapie angeboten werden. |  |

Rationale


Die Leitliniengruppe beurteilt die Evidenzqualität für die Kombinationsbehandlung bei Nichtansprechen vor dem Hintergrund methodischer Limitationen einerseits und der Ergebnisse der Metaanalysen zur Effektivität andererseits als moderat. Sie sieht die Kombination mit Psychotherapie bei Nichtansprechen als gleichwertig zu anderen Strategien bei Nichtansprechen einer Erstlinientherapie mit Antidepressiva. Auch in späteren Therapielinien ist sie eine Option, wobei dafür keine direkte Evidenz vorliegt.

Evidenzbasis

Die Empfehlungen beruht auf der systematischen Recherche zur 2. Auflage und wurden um systematische Übersichtsarbeiten ergänzt, die in der themenübergreifenden systematischen Recherche identifiziert bzw. selektiv ein-gebracht wurden.

7.1.3 Augmentation mit Antipsychotika, Lithium oder anderen Substanzen

7.1.3.1 Augmentation mit Antipsychotika

| Empfehlung | Empfehlungsgrad |
|---|---|
| 7-6 modifiziert 2022 Patient*innen, die nicht auf eine Monotherapie mit Antidepressiva ansprechen, sollte eine Augmentation von Antidepressiva mit den Antipsychotika Quetiapin (zugelassen), Aripiprazol, Olanzapin oder Risperidon (jeweils off-label) in verhältnismäßig niedrigen Dosierungen angeboten werden, um depressive Symptome zu reduzieren. |  |

Rationale

Die Augmentation mit Nicht-Antidepressiva zielt auf eine durch Interaktion hervorgerufene Wirkungsverstärkung. Die Evidenzqualität für synergistische Effekte bei der Augmentation mit Antipsychotika ist für die einzelnen Wirkstoffe sehr heterogen. Dennoch bewertet die Leitliniengruppe die Augmentation mit Antipsychotika als eine Strategie der 1. Wahl bei Nichtansprechen einer Monotherapie mit Antidepressiva, gleichwertig zu den anderen im Algorithmus genannten Optionen. Auch in späteren Therapielinien ist sie eine Option, wobei dafür keine direkte Evidenz vorliegt. Da eine Augmentation mit einem erhöhten Risiko von Nebenwirkungen verbunden ist, spricht die Leitliniengruppe eine abgeschwächte Empfehlung aus.

Die Empfehlung bildet bewusst die Evidenzlage und nicht den Zulassungsstatus ab. Quetiapin ist zwar zugelassen, bezüglich der Nebenwirkungen aber ggf. problematischer als andere Antipsychotika. Die Formulierung „niedrige Dosierung“ bezieht sich auf den Vergleich mit der Dosierung bei Schizophrenie.

Evidenzbasis

Die Empfehlung beruht auf der systematischen Recherche zur 2. Auflage und wurde um systematische Übersichtsarbeiten ergänzt, die in der themenübergreifenden systematischen Recherche identifiziert bzw. selektiv eingebracht wurden.

7.1.3.2 Augmentation mit Lithium

| Empfehlung | Empfehlungsgrad |
|--|-----------------|
| 7-7 modifiziert 2022 Patient*innen, die nicht auf eine Monotherapie mit Antidepressiva ansprechen, sollte ein Versuch zur Wirkungsverstärkung (Augmentation) mit Lithium angeboten werden. | ↑ |
| 7-8 bestätigt 2022 Wenn bei Patient*innen 2–4 Wochen nach Erreichen wirksamer Lithiumspiegel keine Wirkung festzustellen ist, sollte Lithium wieder abgesetzt werden. | ↑ |
| 7-9 modifiziert 2022 Patient*innen, die gut auf ein Antidepressivum mit Lithium-Augmentation ansprechen, sollte eine Erhaltungstherapie für mindestens 6 Monate empfohlen werden | ↑ |

Rationale

Die Evidenzqualität für die Augmentation mit Lithium ist aus Sicht der Leitliniengruppe niedrig. Limitationen bestehen im hohen Verzerrungsrisiko, in Impräzision und Indirektheit; es mangelt an qualitativ hochwertigen, verblindeten RCT, insbesondere mit neueren Antidepressiva. Dennoch erscheint ein Therapieversuch mit Lithium-Augmentation als mögliche Strategie der 1. Wahl bei Nichtansprechen einer Antidepressiva-Monotherapie, gleichwertig zu anderen Strategien, da Lithium einen völlig anderen Wirkansatz als Antidepressiva und damit eine gute Chance bietet, ein Ansprechen zu erreichen. Auch in späteren Therapielinien ist Lithium eine Option, wobei dafür keine direkte Evidenz vorliegt. Aufgrund der niedrigen Evidenzqualität und der Gefahr von Nebenwirkungen spricht die Leitliniengruppe eine abgeschwächte Empfehlung aus.

Zum Einsatz von Lithium bei suizidalen Patient*innen siehe Kapitel 12 Management bei Suizidalität und anderen Notfallsituationen; zum Absetzen von Lithium siehe Kapitel 4.4.8 Absetzen von Antidepressiva.

Evidenzbasis

Die Empfehlung zur Monotherapie beruht auf der systematischen Recherche zur 2. Auflage und wurde um systematische Übersichtsarbeiten ergänzt, die in der themenübergreifenden systematischen Recherche identifiziert bzw. selektiv eingebracht wurden. Die Empfehlungen zum Absetzen und zur Erhaltungstherapie sind konsensbasiert.

7.1.3.3 Augmentation mit weiteren Substanzen

| Empfehlung | Empfehlungsgrad |
|--|-----------------|
| 7-10 modifiziert 2022 Bei Patient*innen, die nicht auf eine Monotherapie mit Antidepressiva ansprechen, sollen stimmungsstabilisierende Antiepileptika, Dopaminagonisten oder Psychostimulanzien nicht zur Augmentation eingesetzt werden. | ↓↓ |


Rationale

In der Versorgungsrealität wird nach Erfahrung der Leitliniengruppe mitunter noch an Augmentationsstrategien festgehalten, die auf pharmakodynamischen Erwägungen basieren, für die aber kein belastbarer Effektivitätsbeleg aus klinischen Studien für unipolare Depressionen existiert. Da evidenzbasierte Alternativen existieren, spricht die Leitliniengruppe eine ausdrückliche Negativempfehlung aus. Allerdings sind die in der Empfehlung genannten Substanzen ggf. bei komorbiden Erkrankungen indiziert, die teilweise auch ursächlich für ein Nichtansprechen von Antidepressiva sein können (z. B. ADHS, Morbus Parkinson, Restless-legs-Syndrom); der Einsatz erfolgt dann allerdings nicht im Sinne einer Augmentation, sondern als erkrankungsspezifische Komedikation.

Evidenzbasis

Die konsensbasierte Empfehlung beruht auf klinischer Erfahrung, unterstützt durch selektiv eingebrachte Literatur. Auf eine systematische Recherche wurde aufgrund der vergleichsweise geringen Relevanz der Fragestellung verzichtet.

7.1.4 Kombination mit einem zweiten Antidepressivum

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



Rationale

Die Leitliniengruppe bewertet die Evidenzqualität als heterogen für die verschiedenen Antidepressiva. Sie schätzt die in der Empfehlung genannten Kombinationen als gleichwertig zur Augmentation mit Antipsychotika als Strategie der 1. Wahl bei Nichtansprechen einer Antidepressiva-Monotherapie ein. Auch in späteren Therapielinien ist dies eine Option, wobei dafür keine direkte Evidenz vorliegt. Da Kombinationen mit einem erhöhten Risiko von Nebenwirkungen verbunden sind, spricht die Leitliniengruppe eine abgeschwächte Empfehlung aus.

Evidenzbasis

Die Empfehlung beruht auf der systematischen Recherche zur 2. Auflage und wurde um systematische Übersichtsarbeiten ergänzt, die in der themenübergreifenden systematischen Recherche identifiziert bzw. selektiv eingebracht wurden.

7.1.5 Wechsel des Antidepressivums

| Empfehlung | Empfehlungsgrad |
|--|---|
| <p>7-12 modifiziert 2022 Patient*innen, die nicht auf eine Monotherapie mit Antidepressiva ansprechen, kann ein einmaliger Wechsel auf ein Antidepressivum mit anderem Wirkmechanismus angeboten werden.</p> |  |
| <p>7-13 bestätigt 2022 Beim Wechsel zwischen Antidepressiva sollten wegen möglicher Wechselwirkungen eine schrittweise Aufdosierung des neuen und ein ausschleichendes Absetzen des alten Antidepressivums erfolgen.</p> |  |

Rationale

Im Falle des Nichtansprechens einer Antidepressiva-Monotherapie sprechen pharmakologische Überlegungen für die Sinnhaftigkeit der Switch-Strategie, insbesondere beim Wechsel der Wirkstoffgruppe, weil andere Wirkmechanismen und Metabolisierungswege genutzt werden. Die klinische Evidenz spricht allerdings gegen die Wirksamkeit der Switch-Strategie, wenn auch die Evidenzqualität sehr niedrig ist, insbesondere für spezifische Wirkstoffe. Daher beurteilt die Leitliniengruppe diese Option als den anderen Strategien bei Nichtansprechen nachgeordnet. Ein einmaliger Wechsel erscheint vertretbar, nicht jedoch ein sukzessives Ausprobieren mehrerer Antidepressiva. Aufgrund der Unsicherheit formuliert die Leitliniengruppe eine offene Empfehlung.

Für das Ausschleichen vor einem Wechsel des Antidepressivums spricht die Leitliniengruppe konsensbasiert eine abgeschwächte Empfehlung aus, weil nicht bei allen Antidepressiva ein Ausschleichen notwendig ist und weil bei Unverträglichkeit ein sofortiges Absetzen notwendig sein kann (siehe Kapitel 4.4.8 Absetzen).

Evidenzbasis

Die Empfehlung zum Wechsel des Antidepressivums beruht auf der systematischen Recherche zur 2. Auflage, die um systematische Übersichtsarbeiten aus themenübergreifenden systematischen Recherche bzw. selektiv eingebrachte Arbeiten ergänzt wurde. Die Empfehlung zum klinischen Vorgehen bei Wechsel des Antidepressivums ist konsensbasiert und beruht auf pharmakokinetischen Kenntnissen und guter klinischer Praxis.

7.1.6 Dosiserhöhung

| Empfehlung | Empfehlungsgrad |
|---|-----------------|
| 7-14 modifiziert 2022 Bei Patient*innen, die mit Serumspiegeln im therapeutischen Bereich nicht auf eine Monotherapie mit SSRI ansprechen, soll die Dosis des SSRI nicht erhöht werden. | ⇓⇓ |
| 7-15 modifiziert 2022 Bei Patient*innen, die auf eine Monotherapie mit MAO-Inhibitoren, SNRI oder TZA trotz mit Standarddosierung (MAO-Inhibitoren) bzw. Serumspiegeln im therapeutischen Bereich (SNRI, TZA) nicht ansprechen, sollte die Dosis nicht erhöht werden. | ⇓ |

Rationale

Eine Dosiserhöhung von Antidepressiva, für die eine Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht, erscheint aus rein pharmakologischer Sicht sinnvoll. Für SSRI konnte eine Dosis-Wirkungs-Beziehung jedoch nicht bestätigt werden (moderate Evidenzqualität), so dass die Leitliniengruppe von dieser Strategie abrät. Für eine Dosiserhöhung bei Nicht-SSRI ist die Evidenzqualität sehr niedrig. Den fehlenden Belegen für mögliche Vorteile steht eine zu erwartende höhere Rate unerwünschter Arzneimittelwirkungen gegenüber, so dass die Leitliniengruppe ebenfalls davon abrät, die Dosis von Nicht-SSRI bei Nichtansprechen über die Standarddosierung (MAO-Inhibitoren) bzw. über den empfohlenen Serumspiegel (SNRI, TZA) hinaus zu erhöhen, wobei der Empfehlungsgrad aufgrund der schmalen Evidenzbasis für diese Substanzen abgeschwächt wurde.

Mit einer Dosiserhöhung als Strategie bei Nichtansprechen einer Monotherapie mit Antidepressiva ist ausdrücklich nicht die Aufdosierung zur Standarddosis bzw. therapeutisch wirksamen Dosierung bei zu niedrigen Serumspiegeln gemeint. In diesen Fällen greifen die im Kapitel 7.1.1 Evaluation der Ursachen aufgeführten Empfehlungen.

Zu empfohlenen Serumspiegeln bzw. Standarddosierungen siehe Anhang 3.

Evidenzbasis

Die Empfehlungen beruhen auf der systematischen Recherche zur 2. Auflage und wurden um selektiv eingebrachte systematische Übersichtsarbeiten ergänzt.

7.1.7 Repetitive transkranielle Magnetstimulation

| Empfehlung | Empfehlungsgrad |
|---|-----------------|
| 7-16 neu 2022 Bei Patient*innen, die nicht auf eine Monotherapie mit Antidepressiva ansprechen, kann eine Augmentation mit repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) angeboten werden. | ↔ |


Rationale

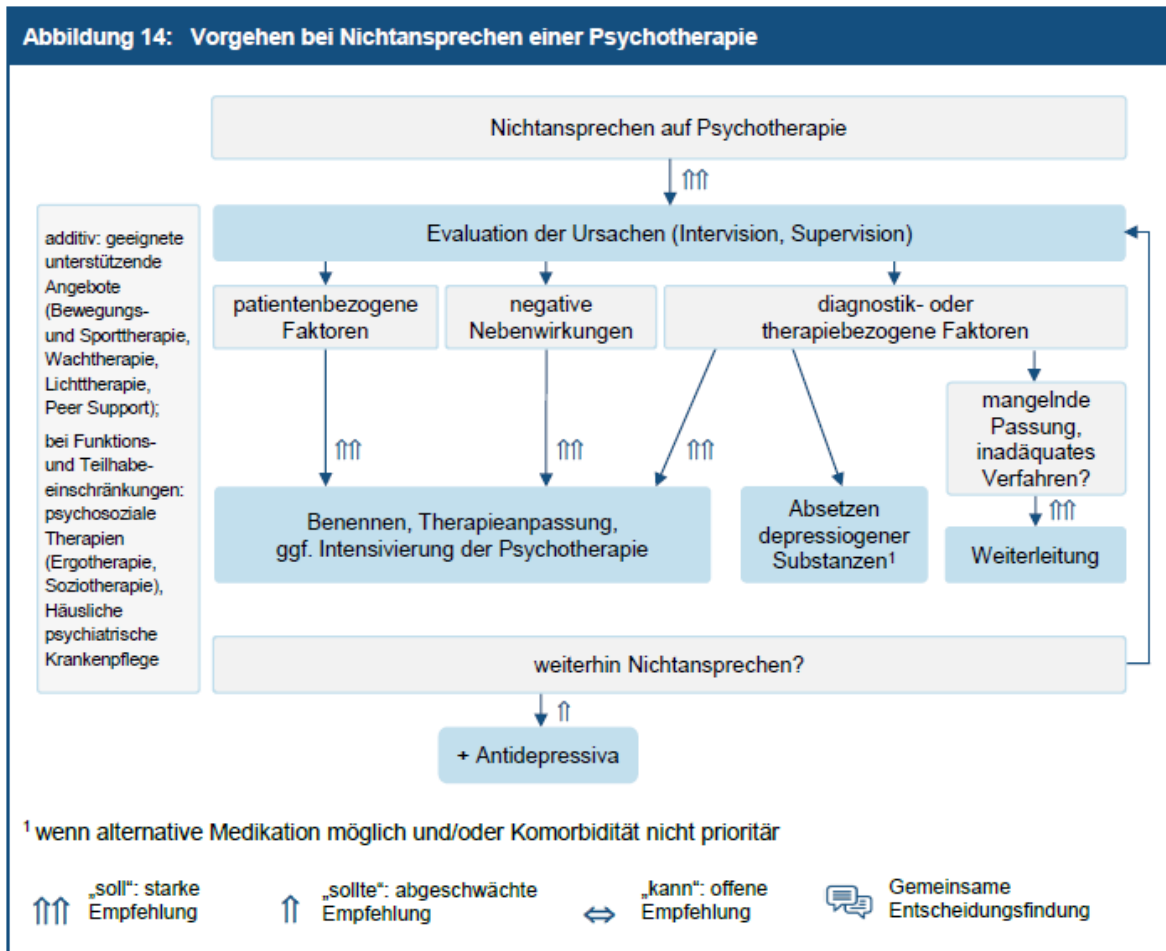
Die Evidenzqualität für transkranielle Magnetstimulation (rTMS) nach einmaligem Nichtansprechen einer medikamentösen Behandlung ist sehr niedrig, weil in die Studien zumeist Mischpopulationen eingeschlossen waren, in denen der Anteil der Patient*innen mit nur einer Vorbehandlung niedrig war. Zudem existieren nur Subgruppenanalysen zur Frage der Effektivität in Abhängigkeit von der Anzahl der medikamentösen Vorbehandlungen. Deren Ergebnisse weisen jedoch konsistent darauf hin, dass die Wirksamkeit von rTMS mit der Anzahl der Therapielinien sinkt. Für rTMS sprechen zudem der schnelle Wirkeintritt sowie die im Vergleich zu anderen Strategien größeren zu erwartenden Effekte, wenn auch unklar ist, wie nachhaltig diese sind. rTMS ist allerdings aufwändiger durchzuführen als die meisten anderen Optionen bei Nichtansprechen und wird in Deutschland bisher nur an wenigen Kliniken angeboten, wobei sich dies zukünftig aufgrund einer 2021 veränderten Vergütung ändern könnte. Insgesamt erscheint der Leitliniengruppe eine offene Empfehlung für rTMS in diesem Setting gerechtfertigt.

Evidenzbasis



Es erfolgte eine systematische Recherche nach aggregierter Evidenz.

7.2 Vorgehen bei Nichtansprechen einer Psychotherapie

| Empfehlung | Empfehlungsgrad |
|--|---|
| 7-17 neu 2022 Bei Nichtansprechen einer psychotherapeutischen Behandlung unipolarer Depressionen soll gemäß Algorithmus (Abbildung 14) vorgegangen werden. |  |



7.2.1 Evaluation der Ursachen bei Nichtansprechen einer Psychotherapie

| Empfehlung | Empfehlungsgrad |
|---|---|
| 7-18 neu 2022 Erleben Patient*innen keine ausreichende initiale Entlastung und sprechen sie auch nach einem angemessenen Zeitraum nicht auf eine Psychotherapie an, sollen zunächst Ursachen für diesen Verlauf evaluiert werden. Zu diesen Ursachen gehören patientenbezogene Faktoren, Diagnose- und therapiebezogene Faktoren und negative Nebenwirkungen von Psychotherapie (Tabelle 38). |  |
| 7-19 neu 2022 Wenn sich eine Ursache für das Nichtansprechen einer Psychotherapie nicht im direkten Kontakt zwischen Patient*in und Psychotherapeut*in finden lässt, sollten zur weiteren Klärung Intervision oder Supervision in Anspruch genommen werden. |  |

Rationale

Um eine potenziell wirksame Behandlung nicht grundlos abzubrechen und unnötige, mit erhöhten Kosten verbundene Therapieintensivierungen zu vermeiden, ist vor einer Änderung der Therapiestrategie die Prüfung möglicher Ursachen des Nichtansprechens notwendig. Bei einer psychotherapeutischen Behandlung können Intervention und Supervision dazu beitragen, diese Ursachen zu identifizieren sowie mögliche Lösungsansätze zu erarbeiten. Aufgrund der fehlenden Evidenz sowie der mangelnden Umsetzbarkeit insbesondere von Supervision in der ambulanten Praxis spricht die Leitliniengruppe konsensbasiert eine abgeschwächte Empfehlung aus.

Zu möglichen Ursachen von Nicht-Adhärenz siehe auch Kapitel 3.5. Mitarbeit der Patient*innen. Zur Abgrenzung somatischer Ursachen als Ursache der Therapieresistenz siehe Kapitel 2.4.4 Organische affektive Störungen sowie 11 Komorbidität. Für Empfehlungen zur stationären Einweisung siehe Kapitel 14.3.1 Einweisungskriterien für eine stationäre Versorgung.


Evidenzbasis

Die konsensbasierten Empfehlungen beruhen auf guter klinischer Praxis, empirischen Kenntnissen sowie ethischen Aspekten.

Tabelle 38: 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 Adhärenz ▪ zu hohe Erwartungshaltung ▪ Schweregrad, Komorbidität ▪ ggf. sekundärer Krankheitsgewinn | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fehldiagnose einer depressiven Störung ▪ somatische und psychische Komorbidität ▪ 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 |

7.2.2 Weiterleitung

| Empfehlung | Empfehlungsgrad |
|--|---|
| <p>7-20 neu 2022</p> <p>Wenn entweder die Passung zwischen Patient*in und Psychotherapeut*in nicht gegeben ist oder das Verfahren nicht adäquat erscheint, soll dies benannt und der*die Patient*in entsprechend weitergeleitet werden.</p> |  |


Rationale

Wenn keine tragfähige therapeutische Beziehung zustande kommt oder wenn sich während der Behandlung zeigt, dass das angewendete psychotherapeutische Verfahren nicht passt, ist ein Therapieerfolg unwahrscheinlich und die Aufrechterhaltung der Behandlung daher unethisch. Für diese Fälle empfiehlt die Leitliniengruppe konsensbasiert eine Weiterleitung zu einer anderen Psychotherapeutin oder einem anderen Psychotherapeuten.

Evidenzbasis

Die konsensbasierte Empfehlung beruht auf guter klinischer Praxis und ethischen Aspekten.

7.2.3 Intensivierung der Psychotherapie

| Empfehlung | Empfehlungsgrad |
|---|---|
| 7-21 neu 2022 Wenn eine stabile therapeutische Arbeitsbeziehung besteht, soll bei Nichtansprechen die Möglichkeit der Intensivierung der Psychotherapie geprüft werden (höhere Frequenz). |  |


Rationale

Für die Effekte einer Intensivierung der Psychotherapie bei Nichtansprechen existiert keine direkte Evidenz. Indirekte Evidenz spricht dafür, dass die Frequenz der Sitzungen, nicht aber deren Dauer oder die Gesamtdauer einer Psychotherapie die Wirksamkeit verstärkt. Eine engere Taktung der Sitzungen ist aus terminlichen Gründen in der Praxis zwar schwer umzusetzen. Dennoch spricht die Leitliniengruppe konsensbasiert eine starke Empfehlung für die Prüfung der Erhöhung der Sitzungsfrequenz als erste Strategie bei Nichtansprechen aus, da sie das Nutzen-Risiko-Verhältnis im Vergleich zu anderen Optionen als am günstigsten einschätzt.

Evidenzbasis

Die konsensbasierte Empfehlung beruht auf klinischen Erfahrungen und selektiv eingebrachter Evidenz zur Intensität von Psychotherapien.

7.2.4 Kombination mit Antidepressiva

| Empfehlung | Empfehlungsgrad |
|--|---|
| 7-22 neu 2022 Wenn eine stabile therapeutische Arbeitsbeziehung besteht und bei Nichtansprechen eine Intensivierung der Psychotherapie nicht hinreichend ist, sollte den Patient*innen eine Kombination mit Antidepressiva angeboten werden. |  |

Rationale


Analog zur Empfehlung einer Kombination mit Psychotherapie bei Nichtansprechen einer medikamentösen Behandlung sieht die Leitliniengruppe eine Kombination mit Antidepressiva bei Nichtansprechen einer Psychotherapie als adäquate Option an. Aufgrund des höheren Potenzials an Nebenwirkungen und aufgrund des zusätzlichen Aufwandes für Behandelnde und Patient*innen (Überweisung zwecks Medikamentenverordnung) ist diese Strategie einem Versuch der Therapieintensivierung nachgeordnet. Der Empfehlungsgrad ist aufgrund der fehlenden direkten Evidenz abgeschwächt.

Evidenzbasis

Die Empfehlung beruht auf der Extrapolation von Evidenz für die Kombinationsbehandlung bei Nichtansprechen einer medikamentösen Behandlung.

7.3 Weitere Optionen bei mehrfachem Nichtansprechen

7.3.1 Unterbrechen oder Beenden der medikamentösen Therapie

| Empfehlung | Empfehlungsgrad |
|--|---|
| 7-23 neu 2022 Wenn mehrere adäquat durchgeführte medikamentöse Behandlungsversuche nicht zu einer Response geführt haben, sollte den Patient*innen als eine Behandlungsoption ein Ausschleichen der Medikation und der Versuch einer ausschließlich nicht-pharmakologischen Weiterbehandlung angeboten werden. |  |

Rationale

Aus Sicht der Leitliniengruppe werden in der ambulanten Praxis zu häufig zu lange unwirksame medikamentöse Therapien fortgeführt. Es existiert zwar keine Evidenz für die Wirksamkeit eines Absetzens oder Unterbrechens einer medikamentösen Behandlung bei mehrfachem Nichtansprechen. Klinische Erfahrungen und pharmakologische Überlegungen bezüglich möglicher Vorteile sowie die Abwägung

gegen die Risiken einer fortgesetzten un-wirksamen medikamentösen Therapie rechtfertigen aus Sicht der Leitliniengruppe jedoch konsensbasiert eine ab-geschwächte Empfehlung.

Die Anzahl der Therapielinien vor Infragekommen dieser Option kann individuell sehr verschieden sein. Bei leitlini-engerechter Behandlung können, müssen zuvor aber nicht alle anderen Strategien bei Nichtansprechen ausge-schöpft werden, inklusive der Augmentation mit Lithium und Antipsychotika (vgl. Abbildung 13).

Beim Absetzen gelten die Empfehlungen zu einer schrittweisen Dosisreduktion (siehe Kapitel 4.4.8 Absetzen von Antidepressiva).

Evidenzbasis

Die konsensbasierte Empfehlung beruht auf pharmakologischen, klinischen und ethischen Überlegungen.

7.3.2 Esketamin intranasal

| Empfehlung | Empfehlungs-grad |
|---|------------------|
| <p>7-24 neu 2022 Bei einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode, die auf mehrere adäquat durchgeführte Behandlungsversuche nicht angesprochen hat, kann im (teil-)stationären Setting zusätzlich zu einem Antidepressivum Esketamin in intranasaler Applikation angeboten werden.</p> | ↔ |

Rationale

Insgesamt ergab sich für Esketamin nasal eine Kurzzeit-Wirksamkeit für die Dauer der Behandlung (1 Monat), die jedoch nicht in allen Studien statistische Signifikanz erreichte. Die Evidenzqualität ist niedrig bis moderat, da zwar rein quantitativ ausreichend Daten aus qualitativ guten Studien zur Verfügung stehen, aber mit funktioneller Ent-blindung zu rechnen ist, die Effekte nicht konsistent sind und alle relevanten Studien direkt vom Hersteller gespon-sert waren. Esketamin ergänzt aus Sicht der Leitliniengruppen erstmals seit Jahren die Möglich-keiten der medika-mentösen Therapie um einen neuen Ansatz, dessen Stärke vor allem der schnelle Wirkungseintritt ist. Sie spricht eine offene Empfehlung aus, da die Evidenz nicht konsistent signifikante Effekte gegenüber Placebo zeigt.

Esketamin ist in Deutschland derzeit nur über Krankenhausapotheken verfügbar; eine ambulante Abgabe ist nicht möglich, da die Patient*innen das Medikament nicht unbeaufsichtigt ausgehändigt bekommen dürfen. Dies schließt in der deutschen Versorgungsrealität eine Anwendung in ambulanten Praxen bisher aus.

Die Leitliniengruppe verzichtet darauf, die vor einer Anwendung für Esketamin notwendige Zahl und Art der Thera-pieversuche genauer zu definieren. Sie setzt eine leitliniengerechte Vorbehandlung gemäß den Empfehlungen der NVL voraus, d. h. gegebenenfalls inklusive einer Kombination von medikamentöser Behandlung und Psychothera-pie sowie den verschiedenen anderen Strategien bei Nichtansprechen (vgl. Abbildung 13).

Zur Anwendung von Esketamin im Psychiatrischen Notfall siehe Kapitel 12 Management bei Suizidalität und ande-ren Notfallsituationen.

Evidenzbasis

Die Empfehlung beruht auf einer systematischen Recherche nach aggregierter Evidenz und Primärstudien. Da eine große Zahl von RCT nach den Suchzeiträumen der identifizierten systematischen Reviews publiziert worden war, wurde die Evidenzsynthese auf RCT-Basis vorgenommen.

7.3.3 Ketamin i. v.

| Empfehlung | Empfehlungs-grad |
|---|------------------|
| <p>7-25 neu 2022 Ketamin i. v. (off-label) soll nicht außerhalb eines stationären psychiatrischen Set-tings angewendet werden.</p> | ↓↓↓ |

Rationale


Die Leitliniengruppe rät von der Anwendung von Ketamin i. v. im ambulanten Bereich ab, weil die Evidenzqualität niedrig ist und dem zu erwartenden kurzzeitigen Nutzen relevante Nebenwirkungen gegenüberstehen. Im stationä-ren Setting sieht die Leitliniengruppe eine Indikation im Einzelfall bei schwersten therapieresistenten Störungen, insbesondere in Verbindung mit akuter Suizidalität (siehe

Kapitel 12 Management bei Suizidalität und anderen Notfallsituationen). Die Anwendung von Ketamin i. v. zur Behandlung von depressiven Störungen ist off-label.

Evidenzbasis

Die Empfehlung beruht auf einer systematischen Recherche nach aggregierter Evidenz und Primärstudien.

7.3.4 Experimentelle medikamentöse Ansätze

| Empfehlung | Empfehlungsgrad |
|---|---|
| <p>7-26 neu 2022 Experimentelle medikamentöse Ansätze sollen Patient*innen mit unipolarer Depression nur im Rahmen von klinischen Studien angeboten werden.</p> |  |

Rationale


Aufgrund der teils starken medialen Präsenz kommt es in der klinischen Praxis oft zu Nachfragen durch Patient*in-nen bezüglich nicht zugelassener medikamentöser Optionen (Psilocybin, Botox, Cannabinoid-Produkte wie CBD-Öl, Lachgas u. a.). Aus Sicht der Leitliniengruppe könnten einige dieser experimentellen Substanzen zukünftig eine Option für therapieresistente Patient*innen darstellen. Die Evidenzlage reicht jedoch noch nicht aus, um spezifische Empfehlungen zu formulieren. Vor dem Hintergrund, dass die Anwendung nicht nur off-label ist, sondern mitunter für den Behandelnden und die Patient*innen strafrechtliche Konsequenzen haben kann, sowie aus ethischen und Sicherheitsgründen kommt ausschließlich eine Anwendung innerhalb klinischer Studien infrage.

Evidenzbasis

Die konsensbasierte Empfehlung basiert auf ethischen und rechtlichen Aspekten.

7.3.5 Neurostimulatorische Verfahren

7.3.5.1 Elektrokonvulsionstherapie

| Empfehlung | Empfehlungsgrad |
|---|---|
| <p>7-27 modifiziert 2022 Elektrokonvulsionstherapie soll Patient*innen bei therapieresistenten depressiven Episoden angeboten werden, insbesondere im höheren Lebensalter oder bei psychotischer Symptomatik.</p> |  |


Rationale

Die Evidenzqualität für den Vergleich einer Elektrokonvulsionstherapie (EKT) gegen Scheinintervention ist sehr niedrig, da nur wenige Daten aus Doppelblindstudien existieren. Aufgrund der benötigten Vollnarkose sind solche Studien aus ethischen Gründen jedoch nicht durchführbar. Bessere Kenntnisse zu Kontraindikationen, Weiterentwicklungen der EKT-Protokolle sowie der Anästhesiologie haben die Sicherheit des Verfahrens erhöht. Deshalb und in Anbetracht der großen Effekte spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung aus.

Die Leitliniengruppe verzichtet darauf, die vor einer EKT notwendige Zahl und Art der Therapieversuche genauer zu definieren. Sie setzt eine leitliniengerechte Vorbehandlung gemäß den Empfehlungen der NVL voraus, d. h. gegebenenfalls inklusive einer Kombination von medikamentöser Behandlung und Psychotherapie sowie den verschiedenen anderen Strategien bei Nichtansprechen (vgl. Abbildung 13).

Evidenzbasis

Es erfolgte eine systematische Recherche nach aggregierter Evidenz.

| Empfehlung | Empfehlungsgrad |
|--|---|
| <p>7-28 modifiziert 2022 Eine EKT-Erhaltungstherapie nach einer erfolgreichen EKT-Behandlungsserie soll Patient*innen angeboten werden, die</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ unter einer adäquaten sonstigen Rezidivprophylaxe in der Anamnese einen Rückfall erlitten hatten oder ▪ eine Unverträglichkeit gegenüber einer anderen Rezidivprophylaxe aufweisen oder ▪ eine entsprechende Präferenz haben. |  |



Rationale

Die Evidenzqualität für die EKT-Erhaltungstherapie ist sehr niedrig, vor allem aufgrund der schmalen Datenbasis und des Verzerrungsrisikos (v. a. Nicht-Verblindung). Doch auch langjährige klinisch-praktische Erfahrungen unterstützen eine EKT-Erhaltungstherapie, so dass die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung ausspricht. Allerdings wird die Empfehlung aus versorgungspraktischen Gründen auf bestimmte Patientengruppen eingeschränkt, da eine EKT-Erhaltungstherapie aufwändig und nur (teil-)stationär möglich ist.

Evidenzbasis

Es erfolgte eine systematische Recherche nach aggregierter Evidenz.

7.3.5.2 Repetitive transkranielle Magnetstimulation

| Empfehlung | Empfehlungsgrad |
|---|---|
| <p>7-29 modifiziert 2022 Eine repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) sollte bei therapieresistenten depressiven Episoden angeboten werden.</p> |  |
| <p>7-30 neu 2022 Die Auswahl der rTMS-Methode (Stimulationsort und -art) soll durch ein spezialisiertes Zentrum erfolgen.</p> |  |

Rationale

Die Evidenzqualität ist je nach Verfahren der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) sehr niedrig bis moderat, wobei die beste Evidenz für die hochfrequente Stimulation des linken dorsolateralen präfrontalen Cortex vorliegt. Viele Studien wurden jedoch nicht oder nicht ausschließlich bei therapieresistenter Depression durchgeführt, so dass die Übertragbarkeit auf dieses Setting limitiert ist. Bisher hat rTMS in Deutschland keinen großen Stellenwert und wird nur an wenigen Kliniken durchgeführt, wobei sich dies zukünftig aufgrund der 2021 veränderten Vergütung ändern könnte. Die praktische Durchführung einer rTMS ist weniger aufwändig als die einer EKT. Allerdings ist die rTMS im Vergleich zur EKT weniger effektiv, so dass die Leitliniengruppe die rTMS als der EKT nachgeordnete Option ansieht und den Empfehlungsgrad abschwächt.

Die Leitliniengruppe verzichtet darauf, die vor rTMS notwendige Zahl und Art der Therapieversuche genauer zu definieren. Sie setzt eine leitliniengerechte Vorbehandlung gemäß den Empfehlungen der NVL voraus, d. h. gegebenenfalls inklusive einer Kombination von medikamentöser Behandlung und Psychotherapie sowie den verschiedenen anderen Strategien bei Nichtansprechen (vgl. Abbildung 13).

Die unter rTMS zusammengefassten Verfahren sind sehr heterogen und unterliegen einem schnellen Wandel. Die Leitliniengruppe hat sich daher entschieden, in der NVL keine Aussage zur Wahl des spezifischen Verfahrens zu treffen, sondern diese Entscheidung den jeweiligen Behandelnden zu überlassen.

Evidenzbasis

Es erfolgte eine systematische Recherche nach aggregierter Evidenz.

7.3.5.3 Transkranielle Gleichstromstimulation

Rationale

Speziell für das therapieresistente Setting ist die Evidenzqualität für die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) niedrig, wegen einer hohen Heterogenität auf PICO-Ebene und weil nur ein kleiner Teil der Studien Patient*innen nach Nichtansprechen einschloss. Weil der Stellenwert von tDCS

im Vergleich zu Behandlungsalternativen unklar ist und weil das Verfahren in Deutschland nur als Selbstzahlerleistung und nur in wenigen Einrichtungen verfügbar ist, spricht die Leitliniengruppe aktuell noch keine Empfehlung für das Verfahren aus.

Evidenzbasis

Es erfolgte eine systematische Recherche nach aggregierter Evidenz.

7.3.5.4 Vagus-Nerv-Stimulation

Rationale

Die Evidenzqualität für die Vagus-Nerv-Stimulation (VNS) ist sehr niedrig, da kaum Daten aus Doppelblindstudien existieren. Der Stellenwert des invasiven Verfahrens ist somit vorerst weiterhin unklar, sodass die Leitliniengruppe keine Empfehlung ausspricht.

Evidenzbasis

Es erfolgte eine systematische Recherche nach aggregierter Evidenz.

7.3.5.5 Experimentelle neurostimulatorische Verfahren

In der systematischen Recherche wurden Übersichtsarbeiten zu weiteren neurostimulatorischen Verfahren identifiziert:

- Tiefe Hirnstimulation (Deep Brain Stimulation, DBS), invasiv
- Magnetkrampftherapie/Magnetkonvulsionstherapie (Magnetic Seizure Therapy, MST), nicht-invasiv, Weiterentwicklung der rTMS
- Craniale Elektrostimulation (Cranial Electrotherapy Stimulation, CES), nicht-invasiv

Hinzu kommen weitere Verfahren, für die keine aggregierte Evidenz identifiziert wurde, die aber ebenfalls bei uni-polaren Depressionen untersucht werden, wie z. B. Transkranielle Wechselstromstimulation (tACS). Diese Verfahren sind in Deutschland nicht zugelassen und/oder nicht verfügbar und befinden sich bezüglich depressiver Störungen noch im experimentellen Stadium. Daher wurde auf eine Aufbereitung der Literatur verzichtet.

9 Psychosoziale Therapien und unterstützende Maßnahmen

9.1 Ergotherapie

| Empfehlung | Empfehlungsgrad |
|---|-----------------|
| <p>9-1 neu 2022</p> <p>Die Indikation für eine ambulante Ergotherapie nach den Heilmittelrichtlinien sollte insbesondere dann gemeinsam mit den Patient*innen geprüft werden, wenn Interventionen zur Verbesserung oder zum Erhalt der psychosozialen Funktionsfähigkeit und der Teilhabe am Arbeits- und gesellschaftlichen Leben angezeigt sind.</p> | ↑ |

9.2 Soziotherapie

| Empfehlung | Empfehlungsgrad |
|---|-----------------|
| <p>9-2 neu 2022</p> <p>Die Indikation für Soziotherapie sollte insbesondere bei schwerer Symptomatik mit deutlichen Beeinträchtigungen der Aktivitäten und/oder Teilhabe geprüft werden.</p> | ↑ |

9.3 Selbsthilfe und Peer Support

| Empfehlung | Empfehlungsgrad |
|--|-----------------|
| <p>9-3 neu 2022</p> <p>Patient*innen und Angehörige sollen über Selbsthilfe- und Angehörigenangebote, Peer-Counselling sowie Genesungsbegleitung informiert und, wenn angebracht, zur Teilnahme motiviert werden.</p> | ↑↑ |



9.4 Lichttherapie

| Empfehlung | Empfehlungsgrad |
|--|-----------------|
| 9-4 modifiziert 2022 Bei Depressionen mit saisonalem Muster soll ein Therapieversuch mit Lichttherapie angeboten werden. | ↑↑ |
| 9-5 neu 2022 Bei Depressionen ohne saisonales Muster kann ein Therapieversuch mit Lichttherapie angeboten werden. | ↔ |

9.5 Wachtherapie

| Empfehlung | Empfehlungsgrad |
|--|-----------------|
| 9-6 modifiziert 2022 Bei Patient*innen mit unipolaren Depressionen sollten die Vor- und Nachteile einer Wachtherapie gemeinsam abgewogen und Unterstützung bei der Umsetzung angeboten werden. | ↑ |

9.6 Bewegungs- und Sporttherapien

| Empfehlung | Empfehlungsgrad |
|--|-----------------|
| 9-7 neu 2022 Patient*innen mit einer depressiven Störung und ohne Kontraindikation für körperliche Belastungen sollen zu sportlichen Aktivitäten motiviert werden, idealerweise innerhalb einer Gruppe. | ↑↑ |
| 9-8 modifiziert 2022 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. | ↑↑ |

9.7 Psychiatrische Häusliche Krankenpflege

| Empfehlunge | Empfehlungsgrad |
|---|-----------------|
| 9-9 neu 2022 Psychiatrische häusliche Krankenpflege soll angeboten werden, wenn aufgrund von Funktionsstörungen und Beeinträchtigungen der Aktivität oder der Teilhabe eine selbstständige Versorgung im häuslichen Umfeld nicht gewährleistet ist und/oder damit voraussichtlich stationäre Aufenthalte vermieden bzw. verkürzt werden können. | ↑↑ |

9.9 Künstlerische Therapien

Die Leitliniengruppe verzichtet auf die Formulierung einer Empfehlung. Ausführliche Informationen zu Künstlerischen Therapien bietet die S3-Leitlinie „Psychosoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen“ [115].

Referenz

115. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN). S3-Leitlinie Psychosoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen: Registernummer

9.10 Komplementär- und alternativmedizinische Interventionen

9.10.1 Ernährungsbasierte Interventionen

| Empfehlung | Empfehlungsgrad |
|--|-----------------|
| 9-13 neu 2022 Wenn kein Mangel an Mikronährstoffen vorliegt, sollen Patient*innen mit depressiven Störungen Nahrungsergänzungsmittel nicht empfohlen werden. | ⇓⇓ |
| 9-14 neu 2022 Patient*innen mit depressiven Störungen sollen dazu ermuntert werden, sich ausgewogen und gesund zu ernähren. | ⇓⇓ |

9.10.2 Akupunktur

Insgesamt schätzt die Leitliniengruppe die Evidenz zu Akupunktur bei depressiven Störungen als wenig belastbar ein und verzichtet daher auf die Formulierung einer Empfehlung. Da der überwiegende Anteil der Studien in Asien durchgeführt wurde, ist zudem unklar, inwieweit die Ergebnisse auf Deutschland übertragen werden können. Dem unsicheren Nutzen steht als Schadenspotenzial das Risiko einer mangelnden Adhärenz bzw. Ablehnung evidenz-basierter Therapien gegenüber. Hinzu kommen die von den Patient*innen privat zu tragenden Kosten.

Evidenzbasis

Das Kapitel beruht auf in der themenübergreifenden systematischen Recherche identifizierter Evidenz.

Malhi et al., 2020 [11].

Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP)

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

Zielsetzung/Fragestellung

To provide advice and guidance regarding the management of mood disorders, derived from scientific evidence and supplemented by expert clinical consensus to formulate recommendations that maximise clinical utility.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – kein genauer Suchzeitraum identifizierbar;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren sind beschrieben;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist indirekt über den Hintergrundtext dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – unklar, aber es handelt sich hier um das Update zu der Leitlinie von 2015.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, MEDLINE, PsycINFO and Google Scholar were supplemented by literature known to the mood disorders committee (e.g. books, book chapters and government reports) and from published depression and bipolar disorder guidelines.

LoE

Levels of evidence for intervention studies*, used to determine evidence-based recommendations (EBR) in the 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders.

| Level | Design |
|-------|---|
| I | A systematic review of level II studies |
| II | A randomised controlled trial (RCT) |
| III | <p>A pseudo-randomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)</p> <p>A comparative study with concurrent controls:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Non-randomised, experimental trial - Cohort study Case-control study Interrupted time series with a control group <p>A comparative study without concurrent controls:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Historical control study - Two or more single arm studies - Interrupted time series without a parallel control group |
| IV | A case series with either post-test or pre-test/post-test outcomes |

*Adapted from the National Health and Medical Research Council (NHMRC) levels of evidence for intervention studies. National Health and Medical Research Council. (2009) NHMRC additional levels of evidence and grades for recommendations for developers of guidelines. *NHMRC*.

GoR

- Evidence-based recommendations (EBRs): sufficient consistent evidence from intervention studies is available to support a recommendation on a given topic.
- Consensus based recommendation (CBR) formulated when:
 - the existing intervention evidence base was absent, ambiguous, or of doubtful clinical impact in the Australian and New Zealand context; and
 - the guideline panel (based on collective clinical and research knowledge and experience) reached consensus on the clinical utility of the recommendations.

Empfehlungen

Anmerkung FBMed: Im Folgenden sind nur die Empfehlungen für die TRD (poor response) dargestellt

| Recommendation Box 6. The pharmacological management of poor response | | Grade |
|---|---|-------|
| Increasing dose | | |
| 6.1 | If there is no improvement after 3 weeks of treatment using standard antidepressant doses it is reasonable to consider dose escalation | CBR |
| 6.2 | Dose escalation beyond recommended maximum doses should only be considered if the patient has had a partial response at a lower dose | CBR |
| 6.3 | Higher than recommended dose ranges should only be employed in specialist psychiatric settings where regular, careful and close monitoring is possible | CBR |
| 6.4 | When prescribing above the recommended maximum dose, the patient should be made aware a higher than usual dose is being used and a second opinion can be considered | CBR |
| Augmentation | | |
| 6.5 | Lithium | EBR I |
| 6.6 | Second/third generation antipsychotics | CBR |
| Switching | | |
| 6.7 | Switching to an antidepressant from a <i>different</i> class, improves the likelihood of response when switching for reasons of either non-response or intolerability | CBR |
| 6.8 | Switching <i>within</i> class is best reserved for when the first antidepressant has had to be ceased because of intolerable side effects | CBR |

CBR: consensus-based recommendation.

Evidence for strategies and interventions used to overcome poor response to treatment

Psychological treatment

- Effect sizes for psychological treatment of acute depression are only small in good quality trials (Cuijpers, 2017), and perhaps half of patients fail to achieve reliable improvement under naturalistic conditions (Pybis et al., 2017). While psychological treatment generally protects against deterioration, it is not a silver bullet – and some 5–10% of patients may still deteriorate despite psychological treatment (Rozental et al., 2019), and therefore clinicians should remain alert to this possibility.
- There is a paucity of information about modifying treatment plans in the face of poor response to psychological treatments for depression. A number of principles are worth noting.
 1. First and foremost, clinicians offering psychological intervention should monitor progress and response (in a similar way to that used to monitor response following pharmacotherapy).
 2. Second, as noted above, where psychological monotherapy is insufficient, data suggests the addition of antidepressant medication should be considered.
 3. Revisiting the case formulation (potentially in consultation with an experienced colleague) may identify barriers to progress from a psychological and behavioural perspective.
 4. Revisiting the case formulation may lead to consideration of the ‘fit’ of the therapeutic approach to the patient. Although evidence is limited, clinical consensus suggests that varying emphases of different therapies (e.g. behavioural, cognitive, schema-focused, interpersonal, short-term psychodynamic and supportive) may resonate with patients to different degrees.
 5. In practice, reviewing the fit between the patient and the therapy they are receiving may raise the possibility of changing the therapist; a strategy with a number of challenges if the patient is acutely depressed. Such a change should only be considered in consultation with the patient, taking care to maximise support/continuity, to

minimise additional illness work on their part, and proactively address the risk of engendering feelings of rejection or abandonment.

6. Finally, different patients may preferentially respond to individual, supported online, or group treatment approaches, and poor response should encourage consideration of changes in therapeutic modality (keeping in mind the cautions raised above).

Pharmacological treatment

Dose increase

- Increasing the dose of an antidepressant beyond its recommended standard dose may improve the clinical response with some antidepressants, but the evidence from clinical trials suggests that there is limited improvement in response at doses above the recommended dose for the second generation antidepressants (e.g. the SSRIs) (Furukawa et al., 2019), and that any modest benefit comes at the risk of more side effects (Jakubovski et al., 2015). Therefore, dose escalation beyond the recommended range should only be considered if the patient has had a partial response at a lower dose. However, this strategy is unlikely to be of significant benefit if there has been no response using standard doses (fluoxetine equivalents 20–40 mg) (Furukawa et al., 2019) and adherence has been assured. It is important to note that the evidence for the benefit of high-dose treatment is sparse with few large randomised studies, though STAR*D did show some differential efficacy with an increase in the dose of SSRIs. However, the literature is mixed, with other data suggesting switching to mirtazapine is more beneficial than escalating an SSRI such as sertraline (Kato et al., 2018). An early systematic review (Adli et al., 2005) was supportive of high-dose treatment with tricyclics (other than nortriptyline) and tranylcypromine, where serum levels of these antidepressants can be used to guide dosage, (Hiemke et al., 2018). But at present, there is insufficient evidence for high-dose treatment with SNRIs to draw any clear conclusions and given the very many mixed findings in the literature, a case by case risk benefit analysis is needed. Thus, higher than recommended dose ranges should only be employed in specialist psychiatric settings where regular, careful and close monitoring is possible (e.g. QTc interval for TCAs and escitalopram/citalopram) (Beach et al., 2018). In addition, when prescribing above the recommended dose, a second opinion is advisable. Also, when considering high-dose approaches it is important the patient is made aware a high dose is being used and the limited evidence, and potential risks are documented. Caution is particularly needed in older patients.
- Before dose escalation is considered it is essential to allow a trial of appropriate duration, at least 3 weeks, at an adequate initial dosage (De Vries et al., 2019; Licht and Qvitza, 2002; Ruhé et al., 2006). Having said this, there will be a subpopulation of patients who are late responders (Nierenberg et al., 2000). This creates a clinical dilemma, but taking a probabilistic approach, if there is no improvement after 3 weeks of treatment using standard doses it is reasonable to consider dose escalation (Henkel et al., 2009). It is noteworthy that in practice high-dose medication can often serve as a proxy marker of nonresponse. However, this can be misleading, especially as a small proportion of patients may rapidly or poorly metabolise certain antidepressants, explaining lack of response/side effects and need for dose escalation (in such instances monitoring serum drug levels or pharmacogenomic testing may be required).
- Some antidepressants (particularly first-generation agents) have a relatively narrow therapeutic range in which the agent is considered effective and safe, and research shows that increasing the dose of these medications does not always increase effectiveness but that it may assist some individuals (Ruhé et al., 2006). However, antidepressants, such as venlafaxine and TCAs (other than nortriptyline), have very broad dose ranges with up to a ten-fold increase in oral dosage, for example, venlafaxine

can be safely administered at effective doses from 37.5 to 375 mg (Debonnel et al., 2007). This is putatively related to genetic variability at P450 2D6 and/or 2C19 (Hicks et al., 2017). Clinical monitoring at high doses is especially important as side effects and therapy discontinuations usually increase with dosage.

Augmentation

- Lithium and second/third generation antipsychotics remain preferred options for augmentation in treatment-resistant depression (Bassett et al., 2019; Mulder et al., 2018; Strawbridge et al., 2019).
- Clinical observations encourage the use of liothyronine (T3) even though objective research studies remain negative (Lorentzen et al., 2020; Parmentier and Sienaert, 2018). Evidence for the use of modafanil and methylphenidate is emerging (Bassett et al., 2019) and stimulants may be useful for the management of ‘treatment-resistant depression’ (see section 9.3 for discussion of this term).
- Minocycline is also showing promise as an adjunctive medication (Husain et al., 2017), as are oestrogen supplements, which have a role as augmenting agents in some perimenopausal women (Maki et al., 2018).
- In addition, a combination of ‘wake’ (total sleep deprivation) and light therapies (facilitating sleep cycle with light exposure) have also shown promise in the management of poorly responding depression, especially when diurnal mood variation is a prominent feature of the illness (Kragh et al., 2018).

Switching

- Despite a limited evidence base to support this strategy, switching medication, and using an antidepressant from a different class, is a common strategy for managing partial or nonresponse (Boyce et al., 2020). This raises two questions: 1) first, is switching medication an effective strategy? And second, having decided to switch, does it matter which antidepressant is prescribed?
- With respect to the first question, a recent large prospective study suggests that switching to mirtazapine from sertraline is more beneficial than escalating the dose of sertraline (Kato et al., 2018). Furthermore, switching between escitalopram and nortriptyline (in either direction) may be beneficial if the initial medication is ineffective (Köhler-Forsberg et al., 2019). However, contrary to these findings, a systematic review of three randomised controlled studies that compared switching antidepressant treatment to continuation of the same antidepressant failed to show any significant overall advantage for switching (Bschor et al., 2018).
- Nevertheless, on balance and on the basis of clinical experience, in many cases of non-response, switching is a strategy worthy of consideration and it is a logical choice given there are few alternatives once a trial of a particular antidepressant has failed. As regards the second question – which antidepressant to prescribe next, RCTs have found that switching to an antidepressant from a different class, improves response and remission rates when switching for reasons of either non-response (Nakajima et al., 2011) or intolerability (Köhler-Forsberg et al., 2019). Switching within class is best reserved for when the first antidepressant has had to be ceased because of intolerable side effects. It is also indicated for patients with mild to moderate depression. Switching out of class (e.g. from an SSRI to an SNRI) especially to an antidepressant with greater efficacy is indicated when the patient has severe depression or melancholia.

Referenzen aus Leitlinien

Adli M, Baethge C, Heinz A, et al. (2005) Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium -dose treatment has failed? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 255: 387–400.

- Bassett D, Parker G, Hamilton A, et al. (2019) Treatment-resistant depressive disorders: The when, how and what of augmentation therapy. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 53: 187–189.
- Beach SR, Celano CM, Sugrue AM, et al. (2018) QT prolongation, Torsades de Pointes, and psychotropic medications: A 5-year update. *Psychosomatics* 59: 105–122.
- Boyce P, Hopwood M, Morris G, et al. (2020) Switching antidepressants in the treatment of major depression: When, how and what to switch to? *Journal of Affective Disorders* 261: 160–163.
- Bschor T, Kern H, Henssler J, et al. (2018) Switching the antidepressant after nonresponse in adults with major depression: A systematic literature search and meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry* 79: 16r10749.
- Cuijpers P (2017) Four decades of outcome research on psychotherapies for adult depression: An overview of a series of meta-analyses. *Canadian Psychology* 58: 7–19.
- Debonnel G, Saint-André É, Hébert C, et al. (2007) Differential physiological effects of a low dose and high doses of venlafaxine in major depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 10: 51–61.
- De Vries YA, Roest AM, Bos EH, et al. (2019) Predicting antidepressant response by monitoring early improvement of individual symptoms of depression: Individual patient data meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry* 214: 4–10
- Furukawa TA, Cipriani A, Cowen PJ, et al. (2019) Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: A systematic review and dose-response meta-analysis. *The Lancet Psychiatry* 6: 601–609.
- Henkel V, Seemüller F, Obermeier M, et al. (2009) Does early improvement triggered by antidepressants predict response/remission? Analysis of data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with major depression. *Journal of Affective Disorders* 115: 439–449.
- Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, et al. (2017) Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 102: 37–44.
- Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. (2018) Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 51: 9–62.
- Husain MI, Chaudhry IB, Husain N, et al. (2017) Minocycline as an adjunct for treatment-resistant depressive symptoms: A pilot randomised placebo-controlled trial. *Journal of Psychopharmacology* 31: 1166–1175.
- Jakubovski E, Varigonda AL, Freemantle N, et al. (2015) Systematic review and meta-analysis: Dose-response relationship of selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry* 173: 174–183.
- Kato T, Furukawa TA, Mantani A, et al. (2018) Optimising first- and second-line treatment strategies for untreated major depressive disorder – The SUND study: A pragmatic, multi-centre, assessor-blinded randomised controlled trial. *BMC Medicine* 16: 103.
- Köhler-Forsberg O, Larsen ER, Buttenschøn HN, et al. (2019) Effect of antidepressant switching between nortriptyline and escitalopram after a failed first antidepressant treatment among patients with major depressive disorder. *The British Journal of Psychiatry* 215: 494–501.
- Kragh M, Larsen ER, Martiny K, et al. (2018) Predictors of response to combined wake and light therapy in treatment-resistant inpatients with depression. *Chronobiology International* 35: 1209–1220.
- Licht RW and Qvitzau S (2002) Treatment strategies in patients with major depression not responding to first-line sertraline treatment. *Psychopharmacology* 161: 143–151.
- Lorentzen R, Kjaer JN, Ostergaard SD, et al. (2020) Thyroid hormone treatment in the management of treatment-resistant unipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 141: 316–326.
- Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, et al. (2018) Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: Summary and recommendations. *Menopause* 25: 1069–1085.
- Mulder R, Hamilton A, Irwin L, et al. (2018) Treating depression with adjunctive antipsychotics. *Bipolar Disorders* 20(Suppl. 2): 17–24.
- Nierenberg AA (2019) Bipolar II disorder is NOT a myth. *The Canadian Journal of Psychiatry* 64: 537–540.
- Nakajima S, Uchida H, Suzuki T, et al. (2011) Is switching antidepressants following early nonresponse more beneficial in acute-phase treatment of depression? A randomized open-label trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 35: 1983–1989.
- Parmentier T and Sienaert P (2018) The use of triiodothyronine (T3) in the treatment of bipolar depression: A review of the literature. *Journal of Affective Disorders* 229: 410–414.
- Pybis J, Saxon D, Hill A, et al. (2017) The comparative effectiveness and efficiency of cognitive behaviour therapy and generic counselling in the treatment of depression: Evidence from the 2nd UK National Audit of psychological therapies. *BMC Psychiatry* 17: 215.
- Ruhé HG, Huyser J, Swinkels JA, et al. (2006) Dose escalation for insufficient response to standard-dose selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: Systematic review. *The British Journal of Psychiatry* 189: 309–316.

Strawbridge R, Carter B, Marwood L, et al. (2019) Augmentation therapies for treatment-resistant depression: Systematic review and metaanalysis. The British Journal of Psychiatry 214: 42–51. Referenzen

McQuaid JR et al., 2019 [1].

American Psychological Association

Clinical Practice Guideline for the Treatment of Depression Across Three Age Cohorts

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline is intended to provide recommendations for the treatment of depressive disorders (including major depression, subsyndromal depression, and persistent depressive disorder) based on systematic reviews of the evidence. It addresses three developmental cohorts: children and adolescents, general adults, and older adults (ages 60 and over2).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu (guideline development panel consisted of health professionals from psychology, psychiatry, and primary care as well as community members);
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft teilweise zu (evidence profiles and decision tables available; systematische Suche siehe unten);
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu (The final document will be reviewed within 5 years following adoption as policy. A decision to sunset, update, or revise the guideline will be made at that time.).

Recherche/Suchzeitraum:

- With the support of the RTI-UNC Evidence-Based Practice Center scientists, the older adult literature was reviewed based on the results of an umbrella review they conducted to determine existing systematic reviews in the literature RTI-UNC Evidence-Based Practice Center scientists developed evidence profiles for the panel compiling data from reviews by Wilkinson and Izmeth (2012) and Cuijpers, Karyotaki, Pot, et al. (2014a).
- For the general adult section, the panel used data from an existing systematic review by RTI-UNC Evidence-Based Practice Center scientists (Gartlehner et al., 2015). The panel supplemented this to fill in gaps of information with data from several others reviews that met quality criteria based on either an AMSTAR (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews; an instrument used to evaluate systematic reviews and meta-analyses for quality; Shea et al., 2007) review (Cuijpers, Driessen, et al., 2012a; Cuijpers, Koole, et al., 2014b; Cuijpers et al., 2016; Driessen et al., 2015) or having followed IOM systematic review standards (ECRI Institute, 2015).
- The panel utilized systematic reviews/meta-analyses that were current within the past 5 years at the time the panel made its recommendation decisions that met IOM (2011b) development and AMSTAR quality standards.

Summary of Systematic Reviews and Meta-Analyses Used for Each Age Group

| Age Group | Systematic Reviews and Meta-Analyses Used |
|--------------------------|--|
| Children and Adolescents | <ul style="list-style-type: none"> • “Comparative efficacy and acceptability of psychotherapies for depression in children and adolescents: A systematic review and network meta-analysis” (Zhou et al., 2015) • “Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: A network meta-analysis” (Cipriani et al., 2016) |
| General Adult Population | <ul style="list-style-type: none"> • “Nonpharmacological versus pharmacological treatments for adult patients with major depressive disorder” (Gartlehner et al., 2015) • “Management of major depressive disorder, Evidence synthesis report, Clinical practice guideline” (ECRI Institute, 2015) • “The efficacy of non-directive supportive psychotherapy for adult depression: A meta-analysis” (Cuijpers, Driessen, et al., 2012a) • “Psychotherapy for subclinical depression: Meta-analysis” (Cuijpers, Koole, et al., 2014b) • “The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy for depression: A meta-analysis update” (Driessen et al., 2015) • “Interpersonal Psychotherapy for Mental Health Problems: A Comprehensive Meta-Analysis” (Cuijpers et al., 2016) |
| Older Adults | <ul style="list-style-type: none"> • “Managing depression in older age: Psychological interventions” (Cuijpers Karyotaki, Pot, et al., 2014a) • “Continuation and maintenance treatments for depression in older people” (Wilkinson & Izmeth, 2012) |

LoE

- GRADE
- Strength of evidence was rated as either insufficient/very low, low, moderate, or high based on the combined results of analyses of risk of bias, inconsistency, indirectness, and imprecision

GoR

- 1) The panel *recommended* treatments that were consistently superior to nonactive control conditions or for which there was evidence of equivalency or superiority to other treatments.
- 2) The panel *conditionally recommended* treatments that were consistently superior to nonactive control conditions but there were either:
 - a. Other active treatments that were superior to the treatment being conditionally recommended.
 - b. Insufficient evidence that the treatment was equivalent to other effective treatments.
 - c. Greater harms/burdens than with other treatments.
- 3) The panel *did not recommend* treatments or *recommended against* treatments if there was insufficient evidence of efficacy or if the harms were considered to outweigh any benefits.

Recommendations for the General Adult Population

| PARTIAL or NONRESPONDERS to INITIAL ANTIDEPRESSANT TREATMENT | | |
|--|---|---|
| <p>For adult patients with depression who have either not responded or only partially responded to initial antidepressant medication treatment the panel recommends the following options:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Switch from antidepressant medication alone to cognitive therapy alone or, 2) Switch from antidepressant medication alone to another antidepressant medication | <p>Recommendation for use</p> | <p>Based on the literature reviewed that met the IOM or AMSTAR requirements, the panel equally recommends the listed interventions, there is evidence demonstrating no difference in effect.</p> |
| <p>For adult patients with depression who have either not responded or only partially responded to initial antidepressant medication treatment the panel suggests that clinicians offer one of the following psychotherapies/interventions and select between treatments as follows:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Add psychotherapy (interpersonal psychotherapy, cognitive-behavioral therapy, or psychodynamic therapy)²⁵ to the antidepressant medication treatment 2) Augment with another antidepressant medication | <p>Conditional recommendation for use</p> | <p>Based on the literature reviewed that met the IOM or AMSTAR requirements, the panel suggests adding one of the psychotherapies listed or augmenting with another antidepressant medication the treatment of adult patients who have not responded or only partially responded to initial antidepressant medication treatment. However, the panel does not suggest adding CBASP (cognitive-behavioral analysis system of psychotherapy) or brief supportive therapy to antidepressant medication treatment.</p> |
| <p>For adult patients with major depressive disorder who have either not responded or only partially responded to initial adequate second-generation antidepressant treatment attempt there is insufficient evidence to determine differences in treatment effect for the following:</p> | <p>Insufficient evidence for a recommendation</p> | <p>Based on the literature reviewed that met the IOM or AMSTAR requirements the evidence was insufficient to be able to recommend for or against adding guided cognitive-behavioral therapy self-</p> |

²⁵ The general group of psychotherapies included in the review (ECRI Institute, 2015) were interpersonal psychotherapy, cognitive-behavioral therapy, and CBASP (cognitive behavioral analysis system of psychotherapy). However, based on additional information, CBASP is not recommended due to the increased burden with limited evidence of additional benefit.

| | | |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Switching to another second-generation antidepressant²⁶ • Switching to a nonpharmacologic (i.e., cognitive therapy) monotherapy • Augmenting with guided cognitive-behavioral therapy self-help | | <p>help to antidepressant medication treatment or switching or augmenting among other second-generation antidepressants or nonpharmacologic (i.e., cognitive therapy) modalities.</p> |
|--|--|---|

²⁶ Switches included various medications such as bupropion, sertraline, venlafaxine, etc. Please see Table E22, pages E35–E37 of Gartlehner et al. (2015) for specific switch details.

Referenzen aus Leitlinien

Gartlehner, G., Gaynes, B. N., Amick, H. R., Asher, G., Morgan, L. C., Coker-Schwimmer, E.,...Lohr, K. N. (2015). Nonpharmacological versus pharmacological treatments for adult patients with major depressive disorder (RTI International-University of North Carolina Evidence-based Practice Center Contract No. 290-2012-00008-I). Retrieved from Agency for Healthcare Research and Quality website: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26764438>

ECRI Institute. (2015). Management of major depressive disorder: Evidence synthesis report—clinical practice guideline. Falls Church, VA: The Lewin Group.

Cuijpers, P., Driessen, E., Hollon, S. D., van Oppen, P., Barth, J., & Andersson, G. (2012a). The efficacy of non-directive supportive therapy for adult depression: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 32(4), 280–291.

Cuijpers, P., Koole, S. L., van Dijke, A., Roca, M., Li, J., & Reynolds, C. F., III. (2014b). Psychotherapy for subclinical depression: Meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 205(4), 268–274.

Driessen, E., Hegelmaier, L. M., Abbass, A. A., Barber, J. P., Dekker, J. J., Van, H. L., . . . Cuijpers, P. (2015). The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy for depression: A meta-analysis update. *Clinical Psychology Review*, 42, 1–15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpr.2015.07.004>

Cuijpers, P., Donker, T., Weissman, M. M., Ravits, P., & Cristea, I. A. (2016). Interpersonal psychotherapy for mental health problems: A comprehensive meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 173(7), 680–687.

Cuijpers, P., Karyotaki, E., Pot, A. M., Park, M., & Reynolds, C. F., III. (2014a). Managing depression in older age: Psychological interventions. *Maturitas*, 79(2), 160–169.

Wilkinson, P., & Izmeth, Z. (2012). Continuation and maintenance treatments for depression in older people. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 14(11), 1–47. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006727.pub2>

National Institute for Health & Care Excellence, 2022 [12].

Depression in adults: treatment and management (NG222)

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline covers identifying, treating and managing depression in people aged 18 and over. It recommends treatments for first episodes of depression, further-line treatments, and provides advice on preventing relapse and managing chronic depression, psychotic depression and depression with a coexisting diagnosis of personality disorder.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Update-Recherche für aktuelle Leitlinie:
 - In accordance with the review protocol, data from non-English language or unpublished studies was included where it could be extracted from the previous 2009 NICE Depression guideline or from a systematic review, and data was extracted from

the following systematic reviews: Cipriani 2018; Geddes 1999; Krogh 2017; Smith 2018.

- Embase, Emcare, Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily, PsycINFO, COCHRANE; update search April 2021

LoE

The quality of the evidence was based on the quality assessment components (study design, limitations to study quality, consistency, directness and any other considerations) and graded using the following definitions:

- High = further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of the effect
- Moderate = further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of the effect and may change the estimate
- Low = further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of the effect and is likely to change the estimate
- Very low = any estimate of effect is very uncertain.

GoR

- GRADE

Sonstige methodische Hinweise

- NICE verzichtet auf die Auszeichnung der Stärke der Empfehlung, sondern realisiert das über die Formulierung:
 - In recommendations on activities or interventions that should (or should not) be offered, use directive language such as '**offer**' (or '**do not offer**'), '**advise**', or '**ask about**'. In keeping with the principles of shared decision-making, people may choose whether or not to accept what they are offered or advised.
 - If there is a closer balance between benefits and harms (activities or interventions that could be used), use '**consider**'.
 - If there is a legal duty to apply a recommendation, or the consequences of not following a recommendation are extremely serious, the recommendation should use '**must**' or '**must not**' and be worded in the passive voice.
- Die Empfehlungen basieren auf „Evidence Reviews“, die hier nicht abgebildet sind:
 - The main method used to synthesise evidence on pharmacological, psychological, psychosocial, physical and combined interventions included in this review was network meta-analysis (NMA).

Empfehlungen

1.9 Further-line treatment

Hintergrundinformation

Anmerkung: Der folgende Text ist dem „Evidence Review D“ [12] [12] [12] [12] [13] [13] [13] [13] [13] der Leitlinie entnommen, welcher die Evidenzbasis für die Empfehlungen dieser Therapielinie enthält:

This review was concerned with further-line treatment for those with depression, and included people with coexisting personality disorders, psychotic depression, and chronic depression. **The committee recognised that these were overlapping populations in the context of further-line treatment**, and agreed that a broader evidence base would more accurately reflect the complexities that may be associated with non-response to initial treatment.

Further-line treatments for depression may be required when people with depression have not responded to first-line treatments or are unable to tolerate them, and an alternative treatment is required, or in cases where people have not responded to multiple treatments.

Failure or intolerance of first-line treatment

First-line treatments for depression do not lead to remission in approximately two-thirds of people and therefore the choice of further-line treatment is a common clinical dilemma for patients and professionals. In addition, there will be people who cannot tolerate the original choice of first-line treatment, and these people will also require selection of an appropriate second-line option.

Further-line treatment strategies can include switching to a different medication or psychological therapy, switching from medication to a psychological therapy, or vice versa, using dose escalation, or using combinations of treatments. In addition, choice of second-line therapy may be informed by personal preference, although patient characteristics including previous history of treatment response, type of depressive syndrome and comorbidities can be helpful in guiding the choice.

For the people who remain depressed despite second-line treatment, the terms 'treatment resistance' or 'treatment resistant depression' (TRD) are often used.

Treatment resistant depression

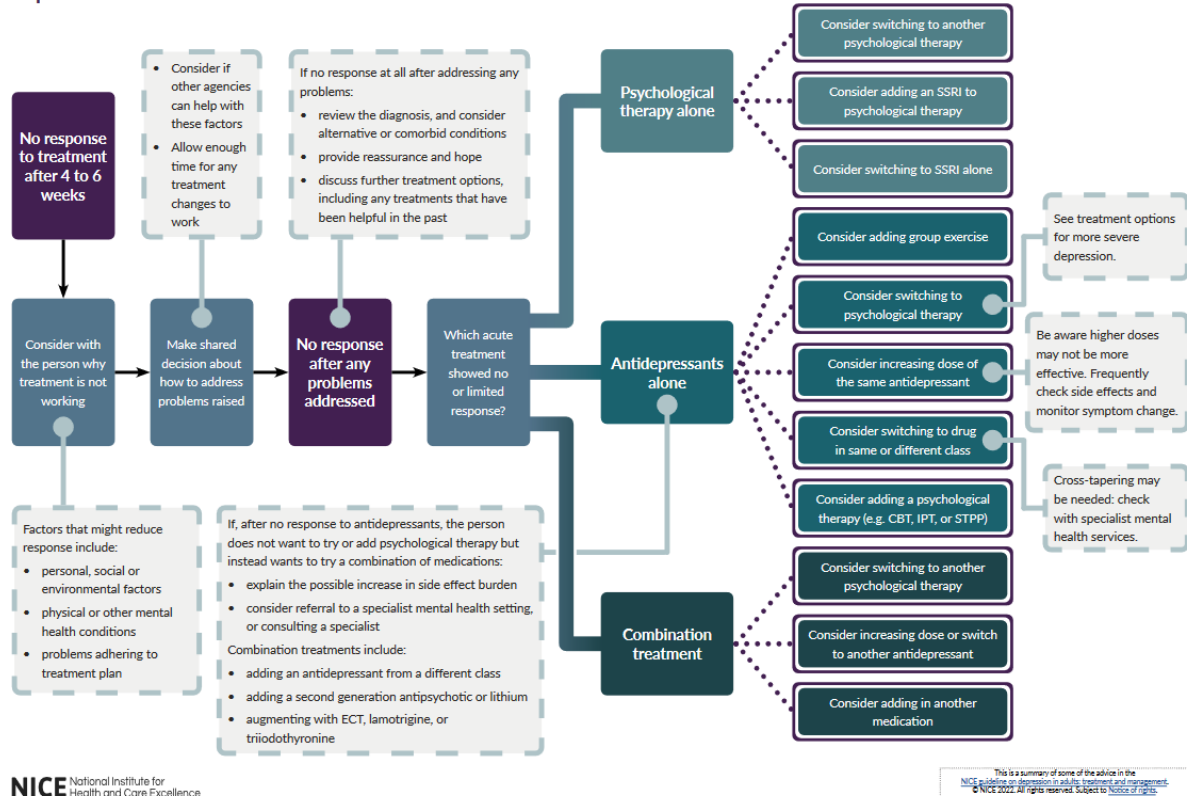
Treatment resistant depression (TRD) is usually defined as a failure to respond to 2 adequate courses of antidepressants within a specified episode of depression. There does not appear to be a similarly accepted definition of failure to 2 adequate courses of psychological therapy.

1.9.1 If a person's depression has not responded at all after 4 weeks of antidepressant medication at a recognised therapeutic dose, or after 4 to 6 weeks for psychological therapy or combined medication and psychological therapy, discuss with them:

- whether there are any personal, social or environmental factors or physical or other mental health conditions that might explain why the treatment is not working
- whether they have had problems adhering to the treatment plan (for example, stopping or reducing medication because of side effects, or missing sessions with their therapist).
- If any of these are the case, make a shared decision with the person about the best way to try and address any problems raised, including how other agencies may be able to help with these factors. See the **visual summary on further-line treatment**.

Visual Summary on further-line treatment:

Depression in adults: further-line treatment



NICE National Institute for Health and Care Excellence

1.9.2 If a person's depression has not responded to treatment after addressing any problems raised (see recommendation 1.9.1), and allowing an adequate time for treatment changes to work, review the diagnosis and consider the possibility of alternative or comorbid conditions that may limit response to depression treatments. [2022]

1.9.3 Reassure the person that although treatment has not worked, other treatments can be tried, and may be effective. [2022]

1.9.4 If a person's depression has had no or a limited response to treatment with psychological therapy alone, and no obvious cause can be found and resolved, discuss further treatment options with the person (including what other treatments they have found helpful in the past) and make a shared decision on how to proceed based on their clinical need and preferences. Options include:

- switching to an alternative psychological treatment
- adding an SSRI to the psychological therapy
- switching to an SSRI alone. [2022]

1.9.5 If a person's depression has had no or a limited response to treatment with antidepressant medication alone, and no obvious cause can be found and resolved, discuss further treatment options with the person and make a shared decision on how to proceed based on their clinical need and preferences. Options include:

- adding a group exercise intervention

- switching to a psychological therapy (see the suggested treatment options for more severe depression [siehe Original-LL; vorliegend nicht dargestellt])
- continuing antidepressant therapy by either increasing the dose or changing the drug. For example, by:
 - increasing the dose of the current medication (within the licensed dose range) if the medication is well tolerated; be aware that higher doses of antidepressants may not be more effective and can increase the frequency and severity of side effects; ensure follow-up and frequent monitoring of symptoms and side effects after dose increases
 - switching to another medication in the same class (for example, another SSRI)
 - switching to a medication of a different class (for example, an SSRI, SNRI, or in secondary care a TCA or MAOI); take into account that:
 - switching medication may mean cross-tapering is needed; see the NICE clinical knowledge summary on switching antidepressants
 - switching to or from an MAOI, or from one MAOI to another, will need to take place in, or with advice from, secondary care
 - TCAs are dangerous in overdose, although lofepramine has the best safety profile
- changing to a combination of psychological therapy (for example, CBT, interpersonal psychotherapy [IPT] or STPP) and medication.
Consider whether some of these decisions and treatments need other services to be involved (for example, specialist mental health services for advice on switching antidepressants).

1.9.6 If a person's depression has had no or a limited response to treatment with a combination of antidepressant medication and psychological therapy, discuss further treatment options with the person and make a shared decision on how to proceed based on their clinical need and preferences. Options include:

- switching to another psychological therapy
- increasing the dose or switching to another antidepressant (see recommendation 1.9.5)
- adding in another medication (see recommendation 1.9.9).

1.9.7 Only consider vortioxetine when there has been no or limited response to at least 2 previous antidepressants. See the NICE technology appraisal guidance on the use of vortioxetine. [2022]

1.9.8 If a person whose depression has had no response or a limited response to antidepressant medication does not want to try a psychological therapy, and instead wants to try a combination of medications, explain the possible increase in their side-effect burden. [2022]

1.9.9 If a person with depression wants to try a combination treatment and is willing to accept the possibility of an increased side-effect burden (see recommendation 1.9.8), consider referral to a specialist mental health setting or consulting a specialist. Treatment options include:

- adding an additional antidepressant medication from a different class (for example, adding mirtazapine or trazodone to an SSRI)
- combining an antidepressant medication with a second-generation antipsychotic (for example, aripiprazole, olanzapine, quetiapine or risperidone) or lithium

- augmenting antidepressants with electroconvulsive therapy (see the recommendations on electroconvulsive therapy for depression), lamotrigine, or triiodothyronine (liothyronine).

Be aware that some combinations of classes of antidepressants are potentially dangerous and should be avoided (for example, a SSRI, SNRI or TCA with a MAOI), and that when using an antipsychotic the effects of this on depression, including loss of interest and motivation, should be carefully reviewed.

In June 2022, this was an off-label use for some antipsychotics, lamotrigine, and triiodothyronine (liothyronine). See NICE's information on prescribing medicines.

Department of Veterans Affairs, 2022 [7].

VA/DoD clinical practice guideline for the management of major depressive disorder, Version 4.0

Zielsetzung/Fragestellung

- Offer best practice advice on the care of adults who have a diagnosis of MDD
- Recommend optimal assessment and diagnosis for MDD
- Recommend best practices for treatment interventions (pharmacotherapy, psychotherapies, and somatic therapies) in patients with MDD
- Address indications for consultation and referral to specialty care

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu (psychiatry, psychology, nursing, pharmacy, social work, family medicine, internal medicine, emergency medicine, and mental and behavioral healthcare);
- Patientenperspektive mittels Fokusgruppen einbezogen;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu (peer review process und Treffen der Arbeitsgruppe beschrieben, externes Begutachtungsverfahren durchgeführt);
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu

Recherche/Suchzeitraum:

- Update im Januar 2021, Recherche in Medline, PsycInfo, AHRQ, VA Evidence Synthesis Programme und Embase
- Literatursuche dokumentiert

LoE

- Nach GRADE: The evidence review used for the development of recommendations for MDD [...] assessed the confidence in the quality of the evidence base and assigned a rate of “High,” “Moderate,” “Low,” or “Very Low.”

GoR

| Recommendation Strength and Direction | General Corresponding Text |
|---------------------------------------|--|
| Strong for | We recommend ... |
| Weak for | We suggest ... |
| Neither for nor against | There is insufficient evidence to recommend for or against ... |
| Weak against | We suggest against ... |
| Strong against | We recommend against ... |

Recommendations

Anmerkung FBMed: Im Folgenden sind nur die Empfehlungen für TRD dargetellt.

Recommendation 15 (GoR: Weak For)

15. We suggest offering a combination of pharmacotherapy and evidence-based psychotherapy for the treatment of patients with MDD characterized as:

- Severe (e.g., PHQ-9 >20)
- Persistent major depressive disorder (duration greater than two years)
- Recurrent (with two or more episodes)

Referenzen aus Leitlinien

117. Li JM, Zhang Y, Su WJ, Liu LL, Gong H, Peng W, et al. Cognitive behavioral therapy for treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2018;268:243-50.

118. Nakao S, Nakagawa A, Oguchi Y, Mitsuda D, Kato N, Nakagawa Y, et al. Web-based cognitive behavioral therapy blended with face-to-face sessions for major depression: randomized controlled trial. *J Med Internet Res.* 2018;20(9):e10743.

119. Steer RA, Clark DA, Beck AT, Ranieri WF. Common and specific dimensions of self-reported anxiety and depression: the BDI-II versus the BDI-IA. *Behaviour research and therapy.* 1999;37(2):183-90. Epub 1999/02/17. doi: 10.1016/s0005-7967(98)00087-4.

120. Karp JF, Gao X, Wahed AS, Morse JQ, Rollman BL, Weiner DK, et al. Effect of problem-solving therapy versus supportive management in older adults with low back pain and depression while on antidepressant pharmacotherapy. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2018;26(7):765-77.

121. Driessen E, Dekker JJM, Peen J, Van HL, Maina G, Rosso G, et al. The efficacy of adding short-term psychodynamic psychotherapy to antidepressants in the treatment of depression: A systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Clin Psychol Rev.* 2020;80:101886.

Recommendation 16 (GoR: Weak For)

16. For patients with MDD who have demonstrated partial or no response to an adequate trial of initial pharmacotherapy, we suggest (not rank ordered):

- Switching to another antidepressant (including TCAs, MAOIs, or those in Recommendation 12)
- Switching to psychotherapy
- Augmenting with a psychotherapy
- Augmenting with a second-generation antipsychotic

Referenzen aus Leitlinien

124. Bschor T, Kern H, Henssler J, Baethge C. Switching the antidepressant after nonresponse in adults with major depression: a systematic literature search and meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry.* 2018; 79(1).

125. Tadic A, Wachtlin D, Berger M, Braus DF, van Calker D, Dahmen N, et al. Randomized controlled study of early medication change for non-improvers to antidepressant therapy in major depression--The EMC trial. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology.* 2016;26(4):705-16.

126. Davies P, Ijaz S, Williams CJ, Kessler D, Lewis G, Wiles N. Pharmacological interventions for treatment-resistant depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;12:CD010557.

127. Xiao L, Zhu X, Gillespie A, Feng Y, Zhou J, Chen X, et al. Effectiveness of mirtazapine as add-on to paroxetine v. paroxetine or mirtazapine monotherapy in patients with major depressive disorder with early

non-response to paroxetine: a two-phase, multicentre, randomized, double-blind clinical trial. *Psychol Med.* 2021;51(7):1166-74.

128. Komossa K, Depping AM, Gaudchau A, Kissling W, Leucht S. Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(12):CD008121. Epub 2010/12/15. doi: 10.1002/14651858.CD008121.pub2.

129. Santaguida PL, MacQueen G, Keshavarz H, Levine M, Beyene J, Raina P. Treatment for depression after unsatisfactory response to SSRIs. Rockville MD; 2012.

130. Dold M, Bartova L, Kasper S. Treatment response of add-on esketamine nasal spray in resistant major depression in relation to add-on second-generation antipsychotic treatment. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2020;23(7):440-5.

131. Carbon M, Kane JM, Leucht S, Correll CU. Tardive dyskinesia risk with first- and second-generation antipsychotics in comparative randomized controlled trials: a meta-analysis. *World Psychiatry.* 2018;17(3):330-40. Epub 2018/09/08. doi: 10.1002/wps.20579.

Medications with Insufficient Evidence to Support For or Against:

Bupropion, Buspirone, Lithium, Liothyronine

Recommendation 17 (GoR: Weak For)

17. For patients who have demonstrated partial or no response to two or more adequate pharmacologic treatment trials, we suggest offering repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment.

Referenzen aus Leitlinien

142. Gaynes BN, Lloyd SW, Lux L, Gartlehner G, Hansen RA, Brode S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry.* 2014;75(5):477-89; quiz 89. Epub 2014/06/13. doi: 10.4088/JCP.13r08815.

143. Liu H, Au-Yeung SS. Reliability of transcranial magnetic stimulation induced corticomotor excitability measurements for a hand muscle in healthy and chronic stroke subjects. *J Neurol Sci.* 2014;341(1-2):105-9. Epub 2014/05/06. doi: 10.1016/j.jns.2014.04.012.

144. Lam RW, Chan P, Wilkins-Ho M, Yatham LN. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and metaanalysis. *Can J Psychiatry.* 2008;53(9):621-31. Epub 2008/09/20.

145. Chen JJ, Liu Z, Zhu D, Li Q, Zhang H, Huang H, et al. Bilateral vs. unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation in treating major depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Res.* 2014;219(1):51-7. Epub 2014/06/04. doi: 10.1016/j.psychres.2014.05.010.

146. Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, Razza LB, Gattaz WF, Daskalakis ZJ, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the acute treatment of major depressive episodes: a systematic review with network meta-analysis. *JAMA psychiatry.* 2017;74(2):143-52. Epub 2016/12/29. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.3644.

147. Yesavage JA, Fairchild JK, Mi Z, Biswas K, Davis-Karim A, Phibbs CS, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on treatment-resistant major depression in US Veterans: a randomized clinical trial. *JAMA psychiatry.* 2018;75(9):884-93.

148. Ren J, Li H, Palaniyappan L, Liu H, Wang J, Li C, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: a systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014;51:181-9. Epub 2014/02/22. doi: 10.1016/j.pnpbp.2014.02.004.

149. Gaynes BN, Lux LJ, Lloyd SW, Hansen RA, Gartlehner G, Keener P, et al. Nonpharmacologic interventions for treatment-resistant depression in adults. Rockville MD 2011 Sep.

Recommendation 19 (GoR: Weak for)

19. For patients with MDD who have not responded to several adequate pharmacologic trials, we suggest ketamine or esketamine as an option for augmentation.

Referenzen aus Leitlinien

152. Papakostas GI, Salloum NC, Hock RS, Jha MK, Murrough JW, Mathew SJ, et al. Efficacy of esketamine augmentation in major depressive disorder: a meta analysis. *The Journal of clinical psychiatry.* 2020;81(4).

153. Kryst J, Kawalec P, Mitoraj AM, Pilc A, Lason W, Brzostek T. Efficacy of single and repeated administration of ketamine in unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Pharmacological reports : PR.* 2020;72(3):543-62.

154. Fond G, Loundou A, Rabu C, Macgregor A, Lancon C, Brittner M, et al. Ketamine administration in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014; 231(18):3663-76. doi: 10.1007/s00213-014-3664-5.
155. Grunebaum MF, Galfalvy HC, Choo TH, Keilp JG, Moitra VK, Parris MS, et al. Ketamine for rapid reduction of suicidal thoughts in major depression: a midazolam-controlled randomized clinical trial. *The American journal of psychiatry*. 2018;175(4):327-35. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17060647.
156. Fan W, Yang H, Sun Y, Zhang J, Li G, Zheng Y, et al. Ketamine rapidly relieves acute suicidal ideation in cancer patients: a randomized controlled clinical trial. *Oncotarget*. 2017;8(2):2356-60. doi: 10.18632/oncotarget.13743.

Recommendation 20 (GoR: Strong For)

20. We recommend offering electroconvulsive therapy (ECT) with or without psychotherapy for patients with severe MDD and any of the following conditions:

- Catatonia
- Psychotic depression
- Severe suicidality
- A history of a good response to ECT
- Need for rapid, definitive treatment response on either medical or psychiatric grounds
- The risks associated with other treatments are greater than the risks of ECT for this specific patient (i.e., co-occurring medical conditions make ECT the safest MDD treatment alternative)
- A history of a poor response or intolerable side effects to multiple antidepressants

Referenzen aus Leitlinien

160. Group UER. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2003;361(9360):799-808. Epub 2003/03/19. doi: 10.1016/s0140-6736(03)12705-5.
161. Coshal S, Jones K, Coverdale J, Livingston R. An overview of reviews on the safety of electroconvulsive therapy administered during pregnancy. *J Psychiatr Pract*. 2019;25(1):2-6. Epub 2019/01/12. doi: 10.1097/PRA.0000000000000359.
162. Kellner CH, Knapp RG, Petrides G, Rummans TA, Husain MM, Rasmussen K, et al. Continuation electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for relapse prevention in major depression: a multisite study from the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE). *Archives of general psychiatry*. 2006;63(12):1337-44. Epub 2006/12/06. doi: 10.1001/archpsyc.63.12.1337.
163. Sackeim HA, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Husain MM, Nahas Z, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology*. 2001;25(5):713-28. doi: 10.1016/S0893-133X(01)00271-8.
164. van den Broek WW, Birkenhäger TK, Mulder PG, Bruijn JA, Moleman P. Imipramine is effective in preventing relapse in electroconvulsive therapy-responsive depressed inpatients with prior pharmacotherapy treatment failure: a randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of clinical psychiatry*. 2006;67(2):263-8. Epub 2006/03/29. doi: 10.4088/jcp.v67n0213.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 02 of 12, February 2023) am 06.02.2023

| # | Suchfrage |
|---|---|
| 1 | [mh "Depressive Disorder"] |
| 2 | ((depression* OR depressive* OR antidepress*):ti |
| 3 | [mh Anhedonia] |
| 4 | Anhedonia:ti,ab,kw |
| 5 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 |
| 6 | #5 with Cochrane Library publication date from Apr 2017 to present, in Cochrane Reviews |

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 06.02.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

| # | Suchfrage |
|----|---|
| 1 | Depressive Disorder/therapy[mh] |
| 2 | depression*[ti] OR depressive*[ti] OR antidepress*[ti] |
| 3 | resistan*[tiab] OR refractor*[tiab] OR major depressi*[tiab] OR unipolar[tiab] |
| 4 | #2 AND #3 |
| 5 | affective disorder*[ti] OR mood disorder*[ti] OR dysthymi*[ti] |
| 6 | #4 OR #5 |
| 7 | ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])) |
| 8 | #6 AND #7 |
| 9 | major depressi*[tiab] OR unipolar depressi*[tiab] OR unipolar disorder*[tiab] |
| 10 | (#9 AND #7) NOT medline[sb] |
| 11 | #1 OR #8 OR #10 |
| 12 | (#11) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal |

| # | Suchfrage |
|----|---|
| | club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab])))))))) |
| 13 | ((#12) AND ("2018/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp])) |
| 14 | (#13) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt]) |

Leitlinien in Medline (PubMed) am 06.02.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

| # | Suchfrage |
|---|--|
| 1 | Depressive Disorder[mh] |
| 2 | depression*[ti] OR depressive*[ti] OR antidepress*[ti] |
| 3 | affective disorder*[ti] OR mood disorder*[ti] OR dysthymi*[ti] |
| 4 | #1 OR #2 OR #3 |

| # | Suchfrage |
|---|---|
| 5 | (#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>) |
| 6 | (#5) AND ("2018/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) |
| 7 | (#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt]) |

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 07.02.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **American Psychological Association (APA).** APA clinical practice guideline for the treatment of depression across three age cohorts [online]. Washington DC (USA): APA; 2019. [Zugriff: 07.02.2023]. URL: <https://www.apa.org/depression-guideline/guideline.pdf>.
2. **Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften.** Unipolare Depression; Langfassung, Version 3.1 [online]. AWMF-Register-Nr. nvl-005. Berlin (GER): Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin; 2022. [Zugriff: 07.02.2023]. (Nationale VersorgungsLeitlinie). URL: <https://www.leitlinien.de/themen/depression/pdf/depression-vers3-1-lang.pdf>.
3. **Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften.** Unipolare Depression; Leitlinienreport, Version 3.0 [online]. AWMF-Register-Nr. nvl-005. Berlin (GER): Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin; 2022. [Zugriff: 07.02.2023]. (Nationale VersorgungsLeitlinie). URL: <https://www.leitlinien.de/themen/depression/leitlinienreport/depression-vers3-0-llr.pdf>.
4. **Cantù F, Ciappolino V, Enrico P, Moltrasio C, Delvecchio G, Brambilla P.** Augmentation with atypical antipsychotics for treatment-resistant depression. *J Affect Disord* 2021;280(A):45-53.
5. **Davies P, Ijaz S, Williams CJ, Kessler D, Lewis G, Wiles N.** Pharmacological interventions for treatment-resistant depression in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2019(12):Cd010557. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010557.pub2>.
6. **Dean RL, Hurducas C, Hawton K, Spyridi S, Cowen PJ, Hollingsworth S, et al.** Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults with unipolar major depressive disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2021(9):Cd011612. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011612.pub3>.
7. **Department of Veterans Affairs (VA), Department of Defense (DoD).** VA/DoD clinical practice guideline for the management of major depressive disorder, Version 4.0 [online]. Washington DC (USA): VA/DoD; 2022. [Zugriff: 07.02.2023]. URL: <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/mdd/VADoDMDDCPGFinal508.pdf>.
8. **Dold M, Bartova L, Kasper S.** Treatment response of add-on esketamine nasal spray in resistant major depression in relation to add-on second-generation antipsychotic treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* 2020;23(7):440-445.
9. **Jawad MY, Di Vincenzo JD, Ceban F, Jaber S, Lui LMW, Gillissie ES, et al.** The efficacy and safety of adjunctive intranasal esketamine treatment in major depressive

- disorder: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2022;21(6):841-852.
10. **Liu P, Zhang SS, Liang Y, Gao ZJ, Gao W, Dong BH.** Efficacy and safety of esketamine combined with antidepressants for treatment-resistant depression: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2022;18:2855-2865.
 11. **Malhi GS, Bell E, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Hazell P, et al.** The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2021;55(1):7-117.
 12. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Depression in adults: recognition and management [online]. London (GBR): NICE; 2022. [Zugriff: 07.02.2023]. (Clinical guideline; Band NG222). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222/resources/depression-in-adults-treatment-and-management-pdf-66143832307909>.
 13. **Papakostas GI, Salloum NC, Hock RS, Jha MK, Murrrough JW, Mathew SJ, et al.** Efficacy of esketamine augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2020;81(4):19r12889.
 14. **Wang SM, Kim NY, Na HR, Lim HK, Woo YS, Pae CU, et al.** Rapid onset of intranasal esketamine in patients with treatment resistant depression and major depression with suicide ideation: a meta-analysis. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2021;19(2):341-354.
 15. **Zakhour S, Nardi AE, Levitan M, Appolinario JC.** Cognitive-behavioral therapy for treatment-resistant depression in adults and adolescents: a systematic review. *Trends Psychiatry Psychother* 2020;42(1):92-101.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

| |
|---|
| Verfasser |
| DGPPN DGMP |
| Indikation |
| ... wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit therapieresistenter Depression. |
| Fragen zur Vergleichstherapie |
| Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i> |
| <p>Einführend ist festzuhalten, dass die Indikation „Therapieresistente Depression“ (im Folgenden „TRD“) unscharf definiert ist; international existieren viele unterschiedliche Auffassungen und Definitionen. Eine ICD-10-Definition bzw. -Diagnose existiert nicht. Zunehmend wird hier auch der Terminus „schwer zu behandelnde Depression“ (<i>difficult-to-treat depression</i>, DTD) verwendet.</p> <p>Aus der o.g. Indikation ist nicht eindeutig ableitbar, welche Patientengruppe mit TRD genau gemeint ist. In der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) „Unipolare Depression“ werden die Maßnahmen bei Nichtansprechen auf eine antidepressive Monotherapie im Detail dokumentiert (NVL „Unipolare Depression“, 2022; Kapitel 7, S. 127ff); dies ist nicht mit TRD gleichzusetzen, sondern setzt bereits eine Stufe früher an, da üblicherweise unter TRD das Versagen von zwei antidepressiven Strategien verstanden wird. Im Verständnis der NVL wird eine TRD definiert als „ein Nichtansprechen auf eine initiale Therapie sowie ≥ 1 weitere Behandlungsstrategie“ (S. 129).</p> <p>In der NVL Unipolare Depression sind die Maßnahmen bei Nichtansprechen auf eine antidepressive Monotherapie und TRD im engeren Sinne zusammengefasst im Kapitel 7, „Maßnahmen bei Nichtansprechen und Therapieresistenz“. Im Folgenden wird komprimiert bereits auf die Stufe der Therapieresistenz abgehoben, und nur wo notwendig auf die erste Stufe (Nichtansprechen auf antidepressive Monotherapie rekuriert). Gemäß NVL soll bei Nichtansprechen gemäß eines Therapie-Algorithmus (S. 130) vorgegangen werden.</p> <p><i>Diagnostik:</i> Zum Ausschluss von fehlender Therapieradhärenz, einer zu niedrigen Dosis oder eines zu niedrigen Plasma- oder Serumspiegels der eingesetzten antidepressiven Medikation wird eine Bestimmung des Blutspiegels des eingesetzten Antidepressivums (sog. Therapeutisches Drug Monitoring, TDM) empfohlen und bei zu niedrigem Spiegel konsequenterweise dann Ursachensuche und (damit einhergehend) eine mögliche Dosisoptimierung mit Erreichen des empfohlenen Spiegels. Auch soll geprüft werden, ob somatische oder psychische Komorbiditäten bestehen und ob die Diagnose einer unipolaren Depression korrekt ist.</p> <p><i>Psychotherapie:</i> Aufgrund der bewerteten Evidenz (moderat) besteht eine starke Empfehlung („soll“, Empfehlung 7-5), dass bei Nichtansprechen eine „angemessene Psychotherapie“ zusätzlich zur Pharmakotherapie angeboten werden soll. Dies gilt selbstverständlich nur für Patienten, die bislang keine</p> |

Psychotherapie erhalten haben (implizite Folgerung aus der Eingrenzung auf „antidepressive Monotherapie“).

Medikamentöse Therapie: Die folgenden medikamentösen Optionen werden als gleichwertig angesehen:

Augmentation: Die bestehende Medikation wird mit einem weiteren Pharmakon, das selbst kein Antidepressivum ist, kombiniert. Als Augmentationsstrategien werden die Hinzugabe von **Lithium** (Empfehlungsgrad „sollte“; zugelassen; Empfehlung 7-7) oder der Antipsychotika **Quetiapin**, Aripiprazol, Olanzapin oder Risperidon (Empfehlungsgrad „sollte“, Empfehlung 7-6) empfohlen. Bei der Gruppe der Antipsychotika ist zu berücksichtigen, dass hier lediglich Quetiapin als Augmentation einer antidepressiven Pharmakotherapie zugelassen ist, bei Augmentation mit einer der anderen Substanzen handelt es sich um eine Off-Label-Behandlung.

Kombination: Hier wird zur bestehenden Medikation ein weiteres Antidepressivum hinzugegeben. Evidenz für eine Wirksamkeit liegt hier für eine Kombination von Mianserin, Mirtazapin oder Trazodon einerseits und einem TZA oder einem SSRI oder SNRI andererseits vor (Empfehlungsgrad „sollte“, Empfehlung 7-11).

In der NVL werden die o.g. Strategien als gleichwertig angesehen. Head-to-head-RCT liegen nur wenige vor. In einer selektiv ausgewählten Studie von Bauer et al. (2013) [1] wurde bei Patienten, die auf mindestens ein Antidepressivum unzureichend angesprochen haben, Lithium-Augmentation head-to-head mit Quetiapin-Augmentation verglichen. Hier zeigte sich in mehreren Endpunkten ein numerischer Vorteil der Quetiapin-Augmentation.

Mit geringerer Empfehlungsstärke („Kann“-Empfehlung 7-12) wird der Wechsel auf ein anderes Antidepressivum („**Switching**“) empfohlen, und dies auch nur im Szenario TRD, falls im Behandlungsschritt bei Nichtansprechen auf die antidepressive Monotherapie diese Strategie noch nicht zum Einsatz kam.

Ebenfalls mit einer „Kann“-Empfehlung versehen ist die Anwendung von intranasalem Esketamin im (teil-)stationären Setting bei Nichtansprechen auf **mehrere** (die Zahl ist nicht weiter definiert) adäquate Behandlungsversuche. Der Zulassungsstatus von intranasalem Esketamin hat sich zwischenzeitlich dahingehend verändert, als dass es in der Indikation TRD auch im ambulanten Setting verabreicht werden kann, so dass sich diese Empfehlung ggf. ändern wird.

Neurostimulatorische Methoden:

Als **neurostimulatorische** Therapiemaßnahme empfiehlt („soll“, Empfehlung 7-28) die NVL bei therapieresistenten depressiven Episoden, insbesondere in höherem Lebensalter oder bei psychotischen Episoden, die Elektrokonvulsive Therapie (EKT). Der Grad der Therapieresistenz ist hier nicht spezifisch angegeben, aus dem Wording des Hintergrundtextes handelt es sich eher nicht um die zweite Therapielinie nach Nichtansprechen auf die initiale Monotherapie (S. 150). In der **klinischen Versorgungspraxis** werden zunächst in aller Regel medikamentöse Behandlungsstrategien ausgeschöpft. Die EKT kommt regelhaft erst dann zum Einsatz, wenn auch diese nicht erfolgreich waren. Das liegt an dem mit ihrer Anwendung verbundenen höheren Aufwand, der nicht ubiquitären Verfügbarkeit und weiterhin möglicherweise einer (historisch) kritischen Einstellung gegenüber diesem Behandlungsverfahren.

Als andere neurostimulatorische Maßnahme empfiehlt die NVL mit dem Empfehlungsgrad „sollte“ die Durchführung einer repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) erhöht werden, insofern als dass bei TRD rTMS angeboten werden sollte (Empfehlung 7-29). Die Auswahl der rTMS-Methode soll (Empfehlung 7-30) hierbei durch ein spezialisiertes Zentrum erfolgen. Der Anwendung von rTMS in der Breite sind daher Grenzen gesetzt, auch ist die Methode nicht in der Fläche verfügbar.

Abgeleitet aus den NVL-Empfehlungen stellt sich die Situation daher wie folgt dar: bei Vorliegen einer therapieresistenten Depression, also ein Nichtansprechen auf eine initiale Therapie sowie ≥ 1 weitere Behandlungsstrategie, erfolgt eine Evaluation der Ursachen und TDM; ist der Plasmaspiegel nicht im Referenzbereich, erfolgt eine Dosisanpassung des eingesetzten Antidepressivums. Zusätzlich soll Psychotherapie angeboten werden, so noch nicht durchgeführt. Besteht das Nichtansprechen fort, werden die folgenden Maßnahmen gleichwertig genannt: Augmentation mit Lithium, Augmentation mit einem Antipsychotikum (Quetiapin, Olanzapin, Risperidon, Aripiprazol; hiervon ist lediglich Quetiapin in dieser Indikation zugelassen), Kombination mit einem zweiten Antidepressivum (Möglichkeiten s. oben) und, mit schwächerer Evidenz, Wechsel des Antidepressivums. Ebenfalls empfohlen werden EKT und rTMS, die beide allerdings nicht in der Fläche verfügbar sind und nicht den *Standard of Care* darstellen; auch ist die EKT eher höheren Graden der Therapieresistenz vorbehalten.

Die zugelassene ZVT für eine TRD unter dem Aspekt Leitlinien-Empfehlungen, und der klinischen Praxis sowie unter Verfügbarkeitsaspekten ist daher eine Kombinationsbehandlung mit Psychotherapie (falls noch nicht durchgeführt), eine Augmentation mit Quetiapin, *oder* Lithium, *oder* eine spezifische Kombinationstherapie von Mianserin, Mirtazapin oder Trazodon einerseits und einem TZA oder einem SSRI oder SNRI andererseits. Die Empfehlungsstärke und Evidenz für diese drei letzteren medikamentösen Strategien ist in etwa gleich hoch einzuschätzen, mit einem leichten Vorteil für Quetiapin aufgrund der o.g. Studie von Bauer et al.; die Augmentation mit Lithium dürfte in der Realität am seltensten eingesetzt werden und ist im Rahmen von RCT am problematischsten, da sie gerade in der Eindosierungsphase aufgrund der geringen therapeutischen Breite engmaschige Blutspiegelkontrollen erfordert.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Es gibt **keine** Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit therapieresistenter Depression, die in der klinischen Praxis regelhaft berücksichtigt werden. Primär stellt sich die Frage nach der Verfügbarkeit einer psychotherapeutischen Behandlung und der Patientenpräferenz hinsichtlich dieser Kombination bzw. der Augmentationsstrategien. Klinische Charakteristika oder Biomarker, die ein differenzielles Therapieansprechen präzisieren, sind nicht bekannt. Bei der Auswahl einer Therapie werden allerdings Aspekte berücksichtigt, die jede Auswahl einer Pharmakotherapie beeinflussen. Dazu zählt zum Beispiel ein früheres Ansprechen auf eine Therapie. Auch das Nebenwirkungsprofil einer Substanz oder Kontraindikationen beeinflussen die Auswahl der Therapie. Bei einem Patienten, der bereits übergewichtig ist, wird man mit der Augmentation mit Quetiapin wegen dessen metabolischer Nebenwirkungen zurückhaltend sein, und ein Patient, bei dem eine Einschränkung der Nierenfunktion aufweist, kommt für eine Behandlung mit Lithium eher weniger in Frage. Bei älteren Patienten und bei Vorliegen von psychotischen Symptomen empfiehlt die NVL besonders den Einsatz der EKT (Empfehlung 7-28). Eine kürzlich publizierte Studie zu TRD bei geriatrischen Patienten (>60 Jahre), die head-to-head Augmentation mit Aripiprazol, Kombination mit Bupropion, als auch Wechsel zu Bupropion untersuchte, zeigte eine Überlegenheit der Aripiprazol-Augmentation [2]).

Verfügbarkeitsaspekte spielen insbesondere für EKT und rTMS in der Versorgung eine nicht zu unterschätzende Rolle.

Referenzliste:

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare

Depression – Langfassung, Version 3.1. 2022. DOI: 10.6101/AZQ/000496. www.leitlinien.de/depression.

[1] Bauer M, Dell'osso L, Kasper S, et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy and quetiapine XR or lithium as add-on to antidepressants in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2013;151(1):209-219. doi:10.1016/j.jad.2013.05.079

[2] Lenze EJ, Mulsant BH, Roose SP, et al. Antidepressant Augmentation versus Switch in Treatment-Resistant Geriatric Depression. *N Engl J Med.* 2023;388(12):1067-1079. doi:10.1056/NEJMoa2204462