

Die Behandlung der unipolaren depressiven Störungen: Update 2025 Teil 1

Die Akutbehandlung depressiver Episoden

Dr. med. Josef Hättenschwiler^a, Prof. Dr. med. Annette Brühl^{a,b,c}, Prof. em. Dr. med. Martin Hatzinger^{a,b,d}, Prof. em. Dr. med. Edith Holsboer-Trachsler^a, PD Dr. med. et Dr. phil. Ulrich Michael Hemmeter^{a,b,c}, Dr. med. Stefan Rennhard^a, Dr. med. Rosilla Bachmann^c, Prof. Dr. med. Guido Bondolfi^a, Prof. em. Dr. med. Martin Preisig^a, Prof. Dr. med. Erich Seifritz^{a,b,c,d}

Einleitung

Diese Behandlungsempfehlungen (Aktualisierung der Version von 2016 [1]) orientieren sich an der internationalen Leitlinie der «World Federation of Societies of Biological Psychiatry» (WFSBP) [2] und der S3-Leitlinie / Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) [3] sowie dem Konsensus Statement der österreichischen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik (ÖGPP) [4]. Sie fassen evidenzbasierte Therapiestrategien (besten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin) für die Akutbehandlung depressiver Episoden nach den Kriterien der «International Classification of Disease» (ICD-11, WHO 2022) sowie des «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders» (DSM-5) zusammen. In den

aktualisierten Versionen der DSM-5 und ICD-11 hat sich die Klassifikation der unipolaren Depressionen weitgehend angeglichen. Gemäss DSM-5 und ICD-11 werden Depressionen nach der Anzahl und Ausprägung der Symptome, aber auch nach dem Funktionsniveau klassifiziert und in drei Schweregrade (leicht, mittelgradig und schwer) eingeteilt (Tab. 1). Die Tabelle 2 gibt eine Übersicht zur Veränderung der Diagnosekriterien von ICD-10 zu ICD-11.

^a Schweizerische Gesellschaft für Angst und Depression (SGAD),
^b Schweizerische Gesellschaft für Biologische Psychiatrie (SGBP),
^c Schweizerische Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie (SGPP),
^d Swiss Conference of Academic Psychiatry (SCAP)

Mit Dank an Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael Bauer, Dresden, und em. O. Univ.-Prof. Dr. h. c. mult. Dr. med. Siegfried Kasper, Wien, für die kritische Durchsicht und die wertvollen Kommentare.

Diese Behandlungsempfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Angst und Depression (SGAD) wurden in Zusammenarbeit mit der Schweizerischen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie (SGPP) und der Schweizerischen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie (SGBP) sowie der «Swiss Conference of Academic Psychiatry» (SCAP) auf der Grundlage der Behandlungsempfehlungen der unipolaren depressiven Störungen von 2016 [1], der Leitlinien der «World Federation of Societies of Biological Psychiatry» (WFSBP) 2013 [2] und der S3-Leitlinie / Nationalen Versorgungsleitlinie «Unipolare Depression» der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) [3] 2022, sowie dem Konsensus Statement der österreichischen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik (ÖGPP) 2021 erstellt [4]. Die Artikel in der Rubrik «Richtlinien» geben nicht unbedingt die Ansicht der Redaktion wieder. Die Inhalte unterliegen der redaktionellen Verantwortung der unterzeichnenden Fachgesellschaft bzw. Arbeitsgruppen.

Zur besseren Lesbarkeit wird in diesen Behandlungsempfehlungen das generische Maskulinum verwendet. Die verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich auf alle Geschlechter, sofern nicht explizit anders bezeichnet.

Tabelle 1: Diagnose der Depression nach ICD 11

Affektives Cluster		≥ 1	
• Gedrückte, depressive Stimmung • Interessenverlust, Freudlosigkeit			
		+	
Kognitives Cluster		≥ 3	
• Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit • Vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen, Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit • Hoffnungslosigkeit • Wiederkehrende Gedanken an den Tod, Suizidgedanken/-handlungen			
Neurovegetatives Cluster			
• Schlafstörungen • Signifikant verminderter oder erhöhter Appetit • Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung • Antriebsmangel, erhöhte Ermüdbarkeit			
Symptome ≥ 2 Wochen fast jeden Tag		≥ 5	
Ausprägung der Symptomatik	Kein Symptom stärker ausgeprägt	Mehrere Symptome stärker ausgeprägt oder grosse Anzahl an gering ausgeprägten Symptomen	Viele/die meisten Symptome stärker ausgeprägt oder geringe Anzahl von Symptomen intensiv ausgeprägt
Funktionsfähigkeit (persönlich, familiär, sozial, schulisch, beruflich...)	In einem oder mehreren Bereichen etwas eingeschränkt	In mehreren Bereichen erheblich eingeschränkt	In den meisten Bereichen ernsthaft eingeschränkt
Schweregrad nach ICD-11	Leicht	Mittelgradig	Schwer
Ohne psychotische Symptome	6A70/71.0	6A70/71.1	6A70/71.3
Mit psychotischen Symptomen	–	6A70/71.2	6A70/71.4

Angepasst nach NVL 2023 [3]

Tabelle 2: Formen depressiver Episoden und rezidivierender depressiver Störungen nach ICD-10 und -11

Depressive Episode			Rezidivierende depressive Störung		
ICD-10	ICD-11		ICD-10	ICD-11	
F32.0	6A70.0	leichte depressive Episode	F33.0	6A71.0	ggw. leichte Episode
.00		ohne somatische Symptome	.00		ohne somatische Symptome
.01		mit somatischen Symptomen	.01		mit somatischen Symptomen
F32.1	6A70.1	mittelgradige depressive Episode	F33.1	6A71.1	ggw. mittelgradige depressive Episode
		ohne psychotische Symptome			ohne psychotische Symptome
.10		ohne somatische Symptome	.10		ohne somatische Symptome
.11		mit somatischen Symptomen	.11		mit somatischen Symptomen
	6A70.2	mit psychotischen Symptomen		6A71.2	mit psychotischen Symptomen
F32.2	6A70.3	schwere depressive Episode	F33.2	6A71.3	ggw. schwere depressive Episode
		ohne psychotische Symptome			ohne psychotische Symptome
F32.3	6A70.4	schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	F33.3	6A71.4	ggw. schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen
-			F33.4		ggw. remittiert
	6A70.6	ggw. in Teilremission		6A71.6	ggw. in Teilremission
	6A70.7	ggw. in Vollremission		6A71.7	ggw. in Vollremission
F32.8	6A70.Y	sonstige	F33.8	6A71.Y	sonstige
F32.9	6A70.Z	nicht näher bezeichnet	F33.9	6A71.Z	nicht näher bezeichnet

Angepasst nach Lieb K. 2023 [5]

Für die Diagnose einer depressiven Episode müssen mindestens 5 Symptome (ICD-10: 4) vorliegen, davon mindestens ein Symptom aus dem affektiven Cluster.

Die Einstufung der Episodenschwere (leicht, mittelgradig, schwer) erfolgt – anders als in der ICD-10 – nicht allein anhand der Summe der Symptome, sondern berücksichtigt neben der Anzahl auch deren Intensität sowie den Grad der Funktionseinschränkung. Darüber hinaus sind klinisch für die Beurteilung neben der Schwere der Symptomatik auch die Verlaufsscharakteristik (frühere Episoden, Anzahl, zeitlicher Abstand, Schwere), Suizidversuche und psychotische Symptome bei früheren Episoden für die aktuellen Behandlungsempfehlungen relevant.

Es wird eine gründliche diagnostische Abklärung durch eine ärztliche Fachperson empfohlen. Insbesondere dann, wenn eine mittelgradige oder schwere Form der Depression vorliegt oder nach zwei bis drei Monaten keine Besserung der Beschwerden eintritt, sollte eine fachärztliche Abklärung und Behandlung erfolgen. Dabei sollten neben der Erfassung der Symptomatik und des zeitlichen Verlaufs auch andere psychische und somatische Erkrankungen ausgeschlossen, depressionsauslösende Faktoren (z.B. Medikamente, Alkohol, Drogen, psychosoziale Stressfaktoren usw.) und Komorbiditäten erfasst werden [1]. Dies beinhaltet auch verschiedene Laboruntersuchungen (siehe Tab. 4) sowie eine Untersuchung in Bezug auf u.a. internistische und neurologische Erkrankungen. Bei einer erstmaligen Erkrankung kann zudem eine zerebrale Bildgebung sinnvoll sein (CT, MRI). Liegen Begleiterkrankungen wie z. B. ADHS vor, sollen diese ebenfalls behandelt werden. Ferner muss die Suizidalität erfasst und die psychosoziale Anamnese mit Einschränkungen der Lebensqualität, Funktionsfähigkeit und Teilnahme am Alltags- und Sozialleben erhoben werden. Dies gilt auch vor dem Einsatz von Internet- und App-basierten Interventionen zur Behandlung depressiver Störungen [3].

Tabelle 3:

Basisdiagnostik bei einer depressiven Episode	
Blutbild	
Gerinnungsstatus	
Leber- und Nierenwerte	
Elektrolyte	
CRP	
Blutzucker, HbA1c	
Ferritin	
Cholesterin, LDL, HDL	
TSH	
Urinstatus	
Drogenurinscreening (bei Verdacht)	
Ev. Schwangerschaftstest	
Ruhe-EKG	
EEG, CT, MRT nach klinischer Einschätzung v.a. bei Ersterkrankung im höheren Lebensalter	
Blutdruck, Puls, Körpergewicht	

Bei der Behandlung depressiver Störungen sind kurz-, mittel- und langfristige Ziele zu beachten. Die Akutphase der Behandlung erstreckt sich von Beginn der Behandlung bis zur Remission, die als primäres Therapieziel gilt. Die Erhaltungsphase folgt der Akutphase und dient der Aufrechterhaltung der Remission. Dabei geht es darum, einem frühen Rückfall vorzubeugen, Residualsymptome zu beseitigen und das psychosoziale und berufliche Funktionsniveau wiederherzustellen. Die dritte Phase ist die Rezidivprophylaxe bzw. die Langzeittherapie. Ihr Ziel ist die Verhinderung einer erneuten depressiven Episode und möglicher Folgen wie Chronifizierung oder gar Suizid. Die Dauer der Langzeittherapie (siehe Behandlung der unipolaren depressiven Störungen Teil 2) orientiert sich an den Risikofaktoren und am bisherigen Verlauf.

Man unterscheidet **fünf Grundelemente der psychiatrischen-psychotherapeutischen Behandlung**. Diese umfassen:

1. aktiv abwartende Begleitung respektive Massnahmen mit niedriger Intensität (angeleitete Selbsthilfe, gesprächsbasierte Interventionen mit psychotherapeutischen Techniken)
2. medikamentöse Behandlung
3. psychotherapeutische Behandlung
4. interventionelle Behandlungsmethoden wie repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) und Elektrokonvulsions-therapie (EKT), sowie
5. ergänzende Therapiemassnahmen (Bewegungs- und Sporttherapie, Soziotherapie, Ergotherapie, Musiktherapie, Lichttherapie, Schlafentzugsbehandlung).

Die Behandlung setzt sich aus diesen Grundelementen zusammen, wobei klinische Faktoren wie Symptomschwere, Erkrankungsverlauf und Patientenpräferenz berücksichtigt werden. Der Behandlungsplan richtet sich in erster Linie nach dem Schweregrad der Depression (Abb. 1). Dabei soll der Ausgangsbefund mithilfe validierter Instrumente (Fragebögen) dokumentiert werden, um das Ansprechen auf die Behandlung im Verlauf bewerten zu können. Bei einer leichten depressiven Episode sollen Massnahmen mit niedriger Intensität angeboten und die Besserung der Symptomatik (Reduktion von Werten der Ratingskalen um 50%) innerhalb von zwei Wochen überprüft werden [3].

Eingebettet in ein Gesamtkonzept mit therapeutischer Begleitung und Monitoring können auch Internet- und App-basierte Interventionen vorgeschlagen werden (allerdings besteht in der Schweiz noch kein Konzept zur Evaluation und Finanzierung von solchen Angeboten analog den Digitalen Gesundheitsanwendungen (DIGA) in Deutschland). Antidepressiva sollten nicht generell zur Erstbehandlung von leichten depressiven Episoden eingesetzt werden, sondern nur nach kritischer Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses. Dieses berücksichtigt u.a. den Wunsch des Patienten, positive Erfahrung bzw. Ansprechen in der Vergangenheit, Fortbestehen von Symptomen nach anderen Interventionen sowie mittelgradige oder schwere Depressionen in der Vorgeschichte. Zur Behandlung von leichten bis mittelschweren Depressionen soll eine evidenzbasierte Psychotherapie angeboten werden. Bei anhaltenden leichten depressiven Episoden ist eine antidepressive

Pharmakotherapie dann indiziert, wenn die niedrigintensiven und psychotherapeutischen Interventionen innerhalb von 4-8 Wochen keine Besserung bringen. Der Einsatz von Antidepressiva ist insbesondere bei mittelgradigen und schweren depressiven Episoden indiziert. Ein wesentlicher Behandlungsbaustein/-aspekt ist die vertrauensvolle Beziehung zwischen Patienten und Behandler, weshalb jede Pharmakotherapie in ein entsprechendes Gesprächs- und Behandlungssetting eingebettet gehört. Die Empfehlungsgraduierung der einzelnen Therapien wird analog zu den S-3-Leitlinien in Stufen angegeben (Tab. 3). Dabei sind methodische Kriterien wie die Abwägung von potenziellem Nutzen und Schaden, die Qualität der identifizierten Evidenz, die Relevanz der Endpunkte für Patienten und die Umsetzbarkeit im klinischen Alltag eingeflossen (siehe Methodenreport und AWMF-Regelwerk) [3].

Das Monitoring sowohl unter niedrigintensiver wie auch unter medikamentöser, psychotherapeutischer oder ergänzender psychosozialer Behandlung sollte sinnvollerweise die strukturierte Symptomerfassung inkl. Suizidalität, Nebenwirkungen, psychosozialen Status und Teilnahme am Alltagsleben sowie die Adhärenz umfassen (↑) [3].

Die psychiatrisch-psychotherapeutische Theorie und Praxis in der Diagnostik und Behandlung psychischer Störungen (vgl. Weiterbildungsprogramm und Leitbild der SGPP) beruht in der Schweiz auf einem biopsychosozialen Ansatz (siehe Abb. 1).

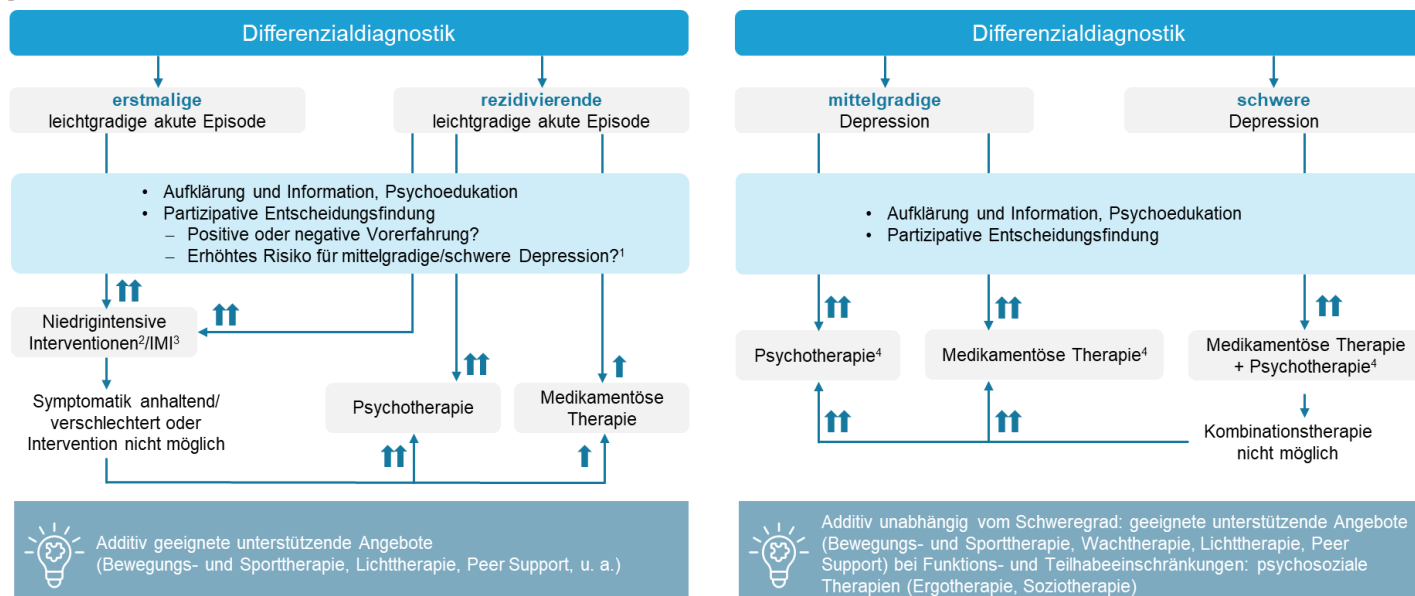
Im folgenden Abschnitt werden die Behandlungsoptionen beschrieben, die aktuell für die Therapie der unipolaren Depressionen zur Verfügung stehen (Behandlungsalgorithmus Abbildung 1).

Tabelle 4: Empfehlungsgraduierung

	Formulierung		Symbol	
Starke Empfehlung	Soll	(nicht)	↑↑	↕
Abgeschwächte Empfehlung	Sollte	(nicht)	↑	↓
Offene Entscheidung	Kann		↔	

Angepasst nach S3-Leitlinie / Nationale Versorgungsleitlinie „Unipolare Depression“ der DGPPN [3]

Abbildung 1: Behandlungsschema bei akuter depressiver Episode. Angepasst nach S3-Leitlinie / Nationale Versorgungsleitlinie «Unipolare Depression» der DGPPN [3]



¹ z.B. frühere mittelschwere/schwere Episoden, psychosoziale Risikofaktoren, Komorbidität

² angeleitete Selbsthilfe, hausärztliche (psychosomatische) Grundversorgung oder psychiatrische, psychosomatische bzw. psychotherapeutische Basisbehandlung

³ Internet- und mobilbasierte Interventionen (IMI) sollen Patienten mit leichten depressiven Episoden angeboten werden, eingebettet in ein therapeutisches Grundkonzept (obwohl gemäss S3-Leitlinien empfohlen, gibt es in der Schweiz noch keine Angebote, die über die Krankenversicherung abgerechnet werden können).

⁴ Internet- und mobilbasierte Interventionen

Können Patienten mit mittelgradigen depressiven Episoden zusätzlich zu einer Behandlung mit Antidepressiva bzw. Psychotherapie angeboten werden, eingebettet in ein therapeutisches Gesamtkonzept.

Sollen Patienten mit mittelgradigen depressiven Episoden als alternativer Behandlungsansatz angeboten werden, wenn sowohl Psychotherapie als auch Antidepressiva abgelehnt werden.

Können Patienten mit schweren depressiven Episoden zusätzlich zu einer Behandlung mit Antidepressiva und/oder Psychotherapie angeboten werden.

Übersicht über die Antidepressiva

Zur Pharmakotherapie von Depressionen steht eine Vielzahl von Substanzen zur Verfügung (Tab. 5), die sich im Hinblick auf ihre depressionslösende Wirkung/Effektivität nicht wesentlich unterscheiden. Unterschiede bestehen jedoch im neurochemischen Wirk- und im Nebenwirkungsprofil [6]. Behandlungsziel jeder akuten depressiven Episode ist die vollständige Remission (Abb. 1) und darüber hinaus die funktionelle Wiederherstellung, also in Bezug auf Lebensqualität, soziale und auch Arbeitsintegration. Die Information des Patienten und seiner Angehörigen über die zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen, Wirklatenz, unerwünschte Arzneimittelwirkungen und deren Linderung sind unverzichtbar [1].

Für die **Akutbehandlung mittelschwerer und schwerer depressiver Störungen** (Abb. 1) sind Antidepressiva (Tab. 5) neben der Elektrokonvulsionstherapie (EKT, früher auch als Elektrokrampttherapie bezeichnet) die wirksamsten und am besten belegten Therapieverfahren. So zeigen Metaanalysen, dass die depressive Symptomatik durch eine medikamentöse antidepressive Behandlung innerhalb von 4–8 Wochen wirksamer reduziert wird als durch die Gabe von Placebo. Neben den klassischen trizyklischen Antidepressiva (TZA) stehen heute modernere Antidepressiva zur Verfügung. Dazu gehören die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) wie Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Sertralin sowie andere neuere Substanzen mit unterschiedlichen Wirkprinzipien: Mirtazapin als noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum (NaSSA), Duloxetin und Venlafaxin als selektive Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), Reboxetin als selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NARI), Trazodon als Serotonin-Rezeptor-Antagonist und Wiederaufnahmehemmer (SARI), Moclobemid als reversibler Inhibitor der Monoaminoxidase-A (MAO-A) (RIMA), Bupropion als selektiver Noradrenalin-/Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (SNDRI). Neuere Entwicklungen umfassen Agomelatin, ein Agonist an Melatonin-1- und -2 sowie an 5-HT_{2C}-Rezeptoren sowie das multimodale Antidepressivum Vortioxetin, welches verschiedene Serotoninrezeptor-Subtypen beeinflusst und den Serotonintransporter inhibiert (Tab. 5). Für die Behandlung von leichten bis mittelschweren, nicht aber schweren Depressionen steht in der Schweiz zudem der pflanzliche Wirkstoff *Hypericum* zur Verfügung [1].

Die Auswahl eines Antidepressivums soll gemäss den im Vordergrund stehenden Symptomausprägungen, dem jeweiligen Sicherheits- und Interaktionsprofil, der Präferenz des Patienten (v.a. hinsichtlich Nebenwirkungen), früheren Behandlungserfahrungen mit einem bestimmten Antidepressivum, der Erfahrung des Behandelnden sowie weiteren Kriterien wie Komorbidität und Komedikation erfolgen. Vor Beginn einer medikamentösen Therapie wird mit dem Patienten vereinbart, zu welchem Zeitpunkt das Ansprechen der Behandlung bewertet und über das weitere Vorgehen entschieden werden soll. Aufgrund der Wirklatenz ist ein Zeitpunkt 3–4 Wochen nach Erreichen der Standarddosis sinnvoll zur Evaluation. Die Evaluation soll mittels standardisierter quantitativer Erfassung, am besten mit den bekannten validierten Selbst- und/oder

Fremdbeurteilungsskalen (BDI, HAMD/MADRS) erfolgen. Zusätzlich gibt es spezifische Empfehlungen dazu, welche initialen Untersuchungen für das jeweilige Medikament vor Therapiebeginn und als Verlaufskontrollen indiziert sind. Die antidepressive Medikation soll mit der als „Anfangsdosis“ bezeichneten Tagesdosis begonnen werden, dann aber unter Berücksichtigung der individuellen Verträglichkeit so schnell wie möglich zur empfohlenen Standarddosis aufdosiert werden. Bei stationären Patienten und/oder Patienten mit schwerer Depression kann die Dosis gemäss Fachinformation vorsichtig auf die Maximaldosis erhöht werden [7]. Für das Monitoring unter medikamentöser Therapie wird empfohlen, Wirkungen und typische Nebenwirkungen regelmässig aktiv abzufragen und unter gewissen Bedingungen (Behandlung mit der Maximaldosis, Verträglichkeitsproblemen, Nichtansprechen u.a.) auch Serumspiegel zu kontrollieren [3].

Die S3-Leitlinien geben eine ausführliche Anleitung bezüglich empfohlener Untersuchungen vor Behandlungsbeginn und während der Therapie mit verschiedenen Antidepressiva. Da diese Empfehlungen bisher nicht empirisch belegt sind, handelt es sich somit um Orientierungswerte, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann [3].

Eine depressive Episode kann mit psychotischen Symptomen wie Wahn und/oder Halluzinationen assoziiert sein. Patienten mit psychotischen Symptomen im Rahmen einer depressiven Störung zeigen deutlich höhere Ansprechraten bei Kombination eines Antidepressivums mit einem Antipsychotikum als unter einer Monotherapie der einzelnen Substanzen (↑↑). Die neueren atypischen Antipsychotika sollten aufgrund ihres geringeren Risikos für extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen den klassischen Antipsychotika (z.B. Haloperidol) vorgezogen werden [1].

Zugabe von Anxiolytika

Der Nutzen einer Therapie mit Anxiolytika muss sorgfältig gegen das mögliche Risiko einer Abhängigkeit und einer erhöhten Neigung zu Stürzen und Unfällen abgewogen werden. Die Kombination von Antidepressivum und Anxiolytikum ist besonders bei Stupor, Angst, Erregung, starker Unruhe und Schlaflosigkeit erfolgreich. Diese empfiehlt sich auch in der Einleitungsphase einer antidepressiven Behandlung mit Antidepressiva. Die Dauer der Benzodiazepin- und Z-Substanzengabe bei depressiven Patienten sollte im Standardfall 2 bis maximal 4 Wochen nicht überschreiten. Wichtig ist es, die Indikation der Benzodiazepin-Komedikation regelmässig zu überprüfen [1]. Bei Patienten mit einer Abhängigkeitserkrankung in der Vorgeschichte sollen Benzodiazepine nur mit sorgfältiger Indikationsstellung verabreicht werden.

Verträglichkeit und Wirksamkeit

Die Verträglichkeit der SSRI und neueren Antidepressiva ist meist besser als die der TZA, so dass die Behandlungsabbruchraten unter SSRI/neueren Antidepressiva deutlich geringer sind (↑↑) [9]. SSRI und neuere Antidepressiva haben auch gegenüber tri- und tetrazyklischen Substanzen ein günstigeres Sicherheitsprofil, indem sie

weniger anticholinerge Nebenwirkungen, metabolische Effekte und kaum kardiovaskuläre Toxizität aufweisen (↑↑) [10]. Daher sind SSRI und andere neuere Antidepressiva bei leichten bis mittelschweren Depressionen erste Wahl, besonders bei Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen. Dosisabhängig besteht bei Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Venlafaxin, Mianserin, Mirtazapin, Trazodon und Bupropion das Risiko für eine Verlängerung der QTc-Zeit, so dass bei Dosierungen oberhalb der Standarddosis EKG-Kontrollen unverzichtbar sind [1, 7]. Zur Behandlung einer schweren Depression sollten SSRI, SNRI und TZA empfohlen werden (↑) (für detaillierte, laufend aktualisierte Fachinformationen siehe www.swissmedicinfo.ch [7]).

Nebenwirkungsrate und -profil variieren zwischen den Antidepressiva-Klassen und auch zwischen einzelnen Wirkstoffen (Tab. 6). Liegen somatische Begleiterkrankungen vor, muss differenziert zwischen den einzelnen Wirkstoffen abgewogen werden. Die häufigsten Nebenwirkungen von TZA und tetrazyklischen Antidepressiva sind anticholinerg/antimuskarinerg, kardiovaskulär, antihistaminerg und neurologisch (Tab. 6). Deshalb werden TZA und tetrazyklische Antidepressiva nicht bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, kognitiven Einschränkungen, Epilepsie und solchen im Delirium empfohlen. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen von SSRI sind innere Unruhe, sexuelle Dysfunktion, sowie gastrointestinale und neurologische Nebenwirkungen (Tab. 6) [1, 7].

Kontraindiziert ist die Anwendung von SSRI/SNRI und anderen serotonerg wirksamen Medikamenten in Kombination mit irreversiblen MAO-Hemmern aufgrund des Risikos eines Serotonin-Syndroms. Dies kann auch bei der gleichzeitigen Einnahme mehrerer

serotonerg wirksamer Substanzen (wie z.B. Tramadol) auftreten, so dass auch dann ein engmaschiges Monitoring erfolgen soll [1, 7].

Phytopharmaka

Pflanzliche Präparate sind in der Bevölkerung beliebt und werden von einigen Patienten als „natürliches Produkt“ eher akzeptiert als synthetische Antidepressiva. Evidenz für antidepressive Wirksamkeit aus kontrollierten Studien besteht für Auszüge der Pflanze *Hypericum perforatum* (Johanniskraut) für die Behandlung von leichten bis mittelschweren depressiven Störungen gegenüber Placebo (↑↑) [11]. Die Evidenz für Johanniskraut ist für die depressive Symptomatik moderat. Wenn bei leichten depressiven Episoden eine medikamentöse Therapie erwogen wird, kann nach Aufklärung über spezifische Nebenwirkungen und Interaktionen ein erster Therapieversuch mit einem als Arzneimittel zugelassenen Johanniskrautpräparat angeboten werden (↔) [3]. Man geht davon aus, dass der Wirkmechanismus die Blockade der Serotonin-, Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahme umfasst. Aufgrund der Enzyminduktion von CYP3A4 können bei der Einnahme von Johanniskraut Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten auftreten (für weitere Informationen siehe [NVL 2023](#)). In der Schweiz sind drei Präparate für die Diagnose «leichte bis mittelschwere Depression» zugelassen. Sie unterscheiden sich bezüglich Hyperforingehalt, welcher mit Interaktionen assoziiert wird. Daten einer neueren randomisierten kontrollierten Studie könnten darauf hinweisen, dass neben Johanniskraut auch weitere Phytopharmaka einen Platz in der individualisierten Behandlung von leichten und mittelschweren Depressionen haben könnten [12].

Tabelle 5: Antidepressiva – Klassifikation und Standarddosierungen.

Generischer* ^{a,b} Name (alphabetisch)	Anfangsdosis ^c (mg/d)	Standarddosis (mg/d)
TZA		
Amitriptylin ^{e,f}	10–50	50–150
Clomipramin ^{e,g,h,i}	25–75	100–250
Doxepin	25–50	25–300
Imipramin ^d	25–50	50–300
Trimipramin ^f	25–75	50–300
TetraZA		
Mianserin	30	60–90
NDRI		
Bupropion	150	150–300
SSRI		
Citalopram ^{a,j}	20	20–40
Escitalopram ^{a,i,k,l}	10	10–20
Fluoxetin ^m	20	20–60
Fluvoxamin ^g	25–50	100–200
Paroxetin ^{a,j,k,l,n}	20	20–40
Sertralinalin ^{a,h,k,n}	50	50–200
SNRI		
Desvenlafaxin	50	100
Duloxetin ^{o,p}	30–60	60–120
Milnacipran ^{d,l,p}	50–100	100
Venlafaxin ^{a,i,k,l}	37.5–75	75–300
MAO-Hemmer		
Moclobemid ^q (reversibler Hemmer)	300	300–600
Tranylcypromin ^d	10	20–40
Glutamatmodulatoren		
Tianeptin ^d	12.5	25–37.5
NaSSA		
Mirtazapin	15–30	15–45
NARI		
Reboxetin	4–8	6–8
Multimodales Antidepressivum		
Vortioxetin	5–10	5–20
SARI		
Trazodon ^q	75–150	200–300
MASSA		
Agomelatin	25	25–50
Phytopharmakon		
Johanniskraut / Hypericum	50–100 mg Trockenextrakt	

^a Abkürzungen: MASSA = Melatonin-Agonisten und spezifischer Serotoninantagonist, MAO = Monoaminoxidase; MT-Agonist = Agonist der Melatonin-Rezeptoren (MT1 und MT2); NARI = Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; NASSA = noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum; NDRI = Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer; RIMA = reversible Hemmer der Monoaminoxidase-A; SNRI = selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI = selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TZA = trizyklische Antidepressiva; SARI = Serotonin-Antagonist und Wiederaufnahmehemmer; TetraZA = tetrazyklische Antidepressiva.

^b Erhältlichkeit auf dem Markt divergiert von Land zu Land.

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

^d In der Schweiz nicht zugelassen.

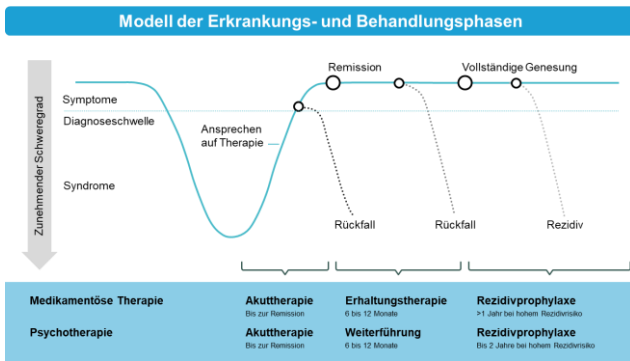
Andere Indikation als Depression (bewährt in einigen Ländern) oder häufige Anwendungsgebiete: ^e chronischer Schmerz, ^f Prophylaxe bei Migräne, ^g Zwangsstörungen („obsessive-compulsive disorder“, OCD), ^h Panikattacken und Phobien, ⁱ Kataplexie bei Narkolepsie, ^j Panik-Erkrankungen ± Agoraphobie, ^k soziale Phobie, ^l generalisierte Angststörungen, ^m Bulimia nervosa, ⁿ posttraumatische Belastungsstörung, ^o durch diabetische Neuropathie verursachte Schmerzen, ^p Fibromyalgie (für Duloxetin nur von der FDA zugelassen).

^q verschiedene galenische Formen verfügbar

Tianeptin und Tranylcypromin sind in der Schweiz nicht zugelassen, jedoch in Deutschland und Österreich. Sie können über die internationale Apotheke bezogen werden.

Adaptiert nach [1, 7]

Abbildung 2: Erkrankungsphasen nach Kupfer 1991 [13]



Suizidalität

Das Suizidrisiko soll nicht nur am Anfang, sondern auch regelmäßig während der Behandlung depressiver Patienten beurteilt werden. Wichtigste Risikofaktoren sind frühere eigene Suizidversuche, Suizide in der Familienanamnese, Substanzmissbrauch und fehlende soziale Unterstützung [1]. Bei akuter Suizidgefahr soll gemeinsam mit den Patienten ein Notfallplan erstellt werden (↑↑). Zusätzlich zur psychotherapeutischen Krisenintervention kann dem Patienten eine EKT angeboten werden, auch Esketamin Nasenspray ist für die akute Behandlung des psychiatrischen Notfalls im stationären Rahmen (Suizidalität) zugelassen. Bei schwerer akuter Suizidalität ist oft eine stationäre Therapie indiziert, wobei auch eine Einweisung unter dem Titel einer fürsorglichen Unterbringung (FU) gegen den Patientenwillen nötig sein kann. Patienten mit Risiko für Selbstintoxikation sollte ein Antidepressivum mit geringer Toxizität verschrieben und nur die Menge für eine Woche abgegeben werden. In jedem Fall muss ein enges Monitoring des Patienten erfolgen. Je nach Schwere des Zustandsbildes sollten eine bis mehrere wöchentliche Konsultationen stattfinden, und die Behandelnden sollten niederschwellig erreichbar sein [1].

Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung

Um die Wirksamkeit der Behandlung beurteilen zu können, sollte das Ansprechen auf die Therapie («response», Verbesserung der depressiven Symptomatik um 50%) klinisch und allenfalls unter Nutzung von spezifischen Beurteilungsskalen, z.B. des «Beck Depression Inventory» (BDI), evaluiert werden [14]. Das Monitoring sollte in den ersten 4 Behandlungswochen wöchentlich, im 2. und 3. Monat je nach Entwicklung alle 2 bis 4 Wochen, gegebenenfalls auch öfter, und danach in längeren Intervallen erfolgen (↑). Bei unzureichendem Ansprechen nach einer 2- bis 4-wöchigen antidepressiven Behandlung sollten Strategien zur Behandlungsoptimierung gemeinsam mit dem Patienten besprochen und entschieden werden (Abb. 3).

Vor einem Wechsel der Behandlungsstrategie müssen die Diagnose überprüft und allfällige pharmakologische Faktoren, die die Wirksamkeit eines Antidepressivums beeinflussen können, evaluiert werden [1]. Dazu gehören das Therapeutische Drug Monitoring und pharmakogenetische Biomarker.

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

Das Therapeutische Drug Monitoring (TDM) dient der Ermittlung der Plasmakonzentration eines Medikaments. Es ist ein einfaches Mittel zum Nachweis einer verlangsamten oder beschleunigten Metabolisierung. Zudem kann das TDM auch Einflussfaktoren erfassen, wie Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten bzw. mit Rauchen, Koffein- oder Grapefruit-Konsum, sowie Probleme der patientenseitigen Adhärenz [3].

Das TDM wird bei vielen Antidepressiva eingesetzt. Bei den TZA ist der Nutzen des TDM zur Verbesserung der Patientensicherheit aufgrund potenziell schwerwiegender Nebenwirkungen allgemein anerkannt. Bei den SSRI sind die TDM-Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie unterschiedlich: Für Citalopram wurde ein Empfehlungsgrad der Kategorie 1 (stark empfohlen), für Escitalopram, Paroxetin, Fluvoxamin und Sertralin der Kategorie 2 (empfohlen) und für Fluoxetin der Kategorie 3 (nützlich) ausgesprochen [5]. Die SNRI, insbesondere Venlafaxin und Duloxetin, fallen in die Empfehlungskategorie 2. Für andere Antidepressiva ist die Evidenz zum Nutzen bei TDM bisher begrenzt. Mirtazapin zeigt eine schwache Beziehung zwischen Plasmakonzentration und oraler Dosis. TDM bei Bupropion kann die Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie verbessern, wird aber nicht routinemässig durchgeführt. Die Bestimmung der Plasmakonzentrationen von MAO-Hemmern ist aufwändig und daher selten praktikabel. Vortioxetin wird der Kategorie 2 zugeordnet, die Datenlage zum Nutzen von TDM ist für diese Substanz jedoch noch unzureichend [15]. Auch die deutsche NVL hat Empfehlungsgrade zum TDM von Antidepressiva publiziert. Die einzigen Substanzen, bei denen ein TDM nicht empfohlen wurde, sind Tranylcypromin und Agomelatin, und bei *Hypericum perforatum* ist diese Praxis wegen unterschiedlicher Wirkstoffkonzentrationen und -Zusammensetzung der verschiedenen Präparate nicht etabliert. Die Leitlinie empfiehlt TDM zur Therapieoptimierung und Vermeidung unerwünschter Nebenwirkungen in bestimmten Situationen. Dazu zählen die Behandlung mit der Maximaldosis, bei Verträglichkeitsproblemen, Leber- oder Niereninsuffizienz, multimedikamentöser Therapie oder multimorbiden Patienten, bei Symptomverschlechterung trotz stabiler Dosis, fehlendem Ansprechen, genetischen Metabolisierungsbesonderheiten sowie bei mangelnder Mitarbeit der Patienten (↑) [3]. Da die Plasmakonzentration der Antidepressiva zwischen einzelnen Patienten erheblich variieren kann, muss darauf geachtet werden, dass Patienten nicht fälschlicherweise der Non-Adhärenz beschuldigt werden. Bei Nichtansprechen einer antidepressiven Medikation ist das Monitoring der Serumkonzentration inzwischen für die meisten Antidepressiva gut etabliert (siehe oben). Eine Optimierung der Behandlung kann oft allein schon durch eine Dosiserhöhung des Antidepressivums erreicht werden [16]. Die Durchführung eines TDMs erfolgt in der Regel am Morgen vor der Einnahme der nächsten Antidepressivum-Dosis [17].

Pharmakogenetische Marker

Einzelne pharmakogenetische Kandidatengene haben heute eine ausreichende Evidenz, um als Biomarker in therapeutische Entscheidungen einbezogen zu werden. Insbesondere pharmakokinetische Biomarker spielen eine Rolle: In der Metabolisierung von Medikamenten sind dabei genetische Varianten im Cytochrom-P450-Isoenzymssystem (CYP450) von Bedeutung. Trotz regelmässiger Einnahme einer Standarddosis kann dadurch ein deutlich erniedrigter (*Ultra-Rapid-Metabolizer*) oder ein erhöhter (*Slow-Metabolizer*) Serumspiegel vorliegen, was potenziell Einfluss auf die Wirksamkeit eines Medikaments sowie die Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen haben kann. So wird heute der Einsatz pharmakogenetischer Tests für einige CYP-Genanalysen (CYP2D6, CYP2C19) im Rahmen einer eskalativen Behandlungsstrategie befürwortet [18, 19]. Hinsichtlich der Verteilung der Wirkstoffe

(*Distribution*) liegen mehrere Studien zum P-Glykoprotein-Transporter an der Bluthirnschranke vor: Das dafür kodierende ABCB1-Gen weist Varianten auf, die die Verfügbarkeit von Antidepressiva im Gehirn und damit das Therapieansprechen beeinflussen könnten [20]. Initiale, vielversprechende Studien, die eine Assoziation von genetischer Variante mit klinischem Ansprechen zeigten, konnten in der Zwischenzeit nur partiell repliziert werden. Deshalb kann aktuell keine Empfehlung für eine Testung vor der primären Auswahl eines Antidepressivums ausgesprochen werden [21, 22]. Allerdings kann im Rahmen einer eskalativen Strategie bei schwierig zu behandelnden Depressionen eine Bestimmung in Erwägung gezogen werden, um den Patienten nicht eine Möglichkeit zur Therapieoptimierung vorzuenthalten. Diverse Datenbanken geben Hinweise zum Einsatz und zur Dosierung von Antidepressiva in Abhängigkeit des Genotyps:

<https://cpicpgx.org/guidelines>, <https://pharmgkb.org>.

Tabelle 6: Antidepressiva: Neben- und Wechselwirkungen, Kontraindikationen

Wirkstoffgruppe	Wichtige Nebenwirkungen ¹	Wichtige Wechselwirkungen ^{1,2}	Wichtige Kontraindikationen
TZA (Amitriptylin, Clomipramin u. a.)	Anticholinerge Effekte, Sedierung; Appetit- und Gewichtszunahme; kardiale Überleitungsstörungen/ Herzrhythmusstörungen; Dysorthostase; Kopfschmerz, Schwindel und Hypotonie; Übelkeit, Mundtrockenheit; Verwirrtheit, Akkomodationsstörungen; Delir CAVE: enge therapeutische Breite	Substanzen mit anticholinergem Wirkprofil; Alkohol; Sympathomimetika, Substanzen mit QT-Zeit verlängernden Effekten, Antimykotika	Harnverhalt / Prostatahyperplasie; Engwinkelglaukom; schwere kardiale Erkrankungen einschliesslich Überleitungsstörungen und Arrhythmien; Demenz, Delir
SSRI (Citalopram, Fluoxetin, Sertralin u. a.)	Übelkeit, Durchfall, Unruhe und Antriebssteigerung, Schlafstörungen, sexuelle Dysfunktion, Schwitzen, Tremor; Hyponatriämie/SIADH; bei manchen Substanzen QT-Zeit-Verlängerung	Gerinnungshemmende Medikamente, Substanzen mit QT-Zeit verlängernden Effekten (v.a. Citalopram, Escitalopram), andere Substanzen mit serotonerger Wirkprofil	Bekannte QT-Zeit-Verlängerung, erhöhte Blutungsneigung; schwere Leberinsuffizienz (v.a. Sertralin); Einnahme von irreversiblen MAO-Hemmern
SNRI (Venlafaxin, Duloxetin)	Übelkeit, Unruhe und Antriebssteigerung, Schlafstörungen, sexuelle Dysfunktion, Schwitzen, Tremor; Hypertonie; Mundtrockenheit, Hyponatriämie/SIADH CAVE: z. T. ausgeprägte Absetz-Symptome (→ langsam ausschleichen)	Gerinnungshemmende Medikamente, Substanzen mit serotonerger Wirkprofil, Substanzen mit QT-Zeit verlängernden Effekten	Bekannte QT-Zeit-Verlängerung, erhöhte Blutungsneigung, schwere Leberfunktionsstörung; Einnahme von irreversiblen MAO-Hemmern
MAO-Hemmer (Moclobemid, Tranylcypromin)	Schwindel, Schlafstörungen; Übelkeit, Mundtrockenheit; orthostatische Dysregulation; Hautausschlag Tranylcypromin: hypertensive Krisen (→ tyraminarme Diät)	Substanzen mit serotonerger Wirkprofil	Tranylcypromin: Leberinsuffizienz, schwere Hypertonie, Phäochromozytom, vaskuläre Erkrankungen des Gehirns, rupturgefährdete Gefässfehlbildungen
α2R-Antagonisten (Mianserin, Mirtazapin)	Sedierung, Appetit- und Gewichtszunahme, Ödeme, Mundtrockenheit, Kopfschmerzen, Übelkeit, orthostatische Dysregulation, Verwirrtheit, Alpträume	Substanzen mit serotonerger Wirkprofil	Schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen; Dosisreduktion bei Nierenfunktionsstörungen; gleichzeitige Einnahme von MAO-Hemmern
Trazodon	Müdigkeit, Mundtrockenheit, gastrointestinale Beschwerden, orthostatische Dysregulation	Sedierende Substanzen, Substanzen mit QT-Zeit verlängernden Effekten, Substanzen mit α2R-Blockade	Intoxikationsgefahr mit anderen sedierenden Substanzen, akuter Myokardinfarkt
Bupropion	Unruhe, Schlafstörungen, Hypertonie; Mundtrockenheit, Appetitverlust, gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen, Tremor, Schwindel, Urtikaria, Geschmack- und Sehstörungen, Tinnitus	Substanzen, die die Krampfschwelle senken, MAO-Hemmer, dopaminerge Substanzen	Schwere Hypertonie, Epilepsie, schwere Leberzirrhose, akuter Entzug, Essstörungen, Einnahme von MAO-Hemmern
Agomelatin	Leberfunktionsstörungen; Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Gewichtszunahme, Angst, Alpträume	Rauchen, Fluvoxamin (CYP1A2-Inhibitoren)	Lebererkrankungen, Einnahme von CYP1A2-Inhibitoren
Tianeptin	Appetitminderung, Schlafstörungen; CAVE: missbräuchliche Verwendung	Serotonerges Syndrom bei Kombination mit MAO-Hemmern, geringer bei SSRI, SNRI	Abhängigkeitserkrankungen, Einnahme von MAO-Hemmern
Vortioxetin	Übelkeit, Durchfall, Schwindel, Alpträume, Pruritus	MAO-Hemmer, Substanzen mit serotonerger Wirkprofil, Substanzen, welche die Krampfschwelle senken	Einnahme von MAO-Hemmern

Stand März 2025. Unvollständige Auflistung; vor dem Verschreiben soll die aktuelle Fachinformation konsultiert werden; Adaptiert nach S3-Leitlinie und Arzneimittelkompendium der Schweiz [3, 7].

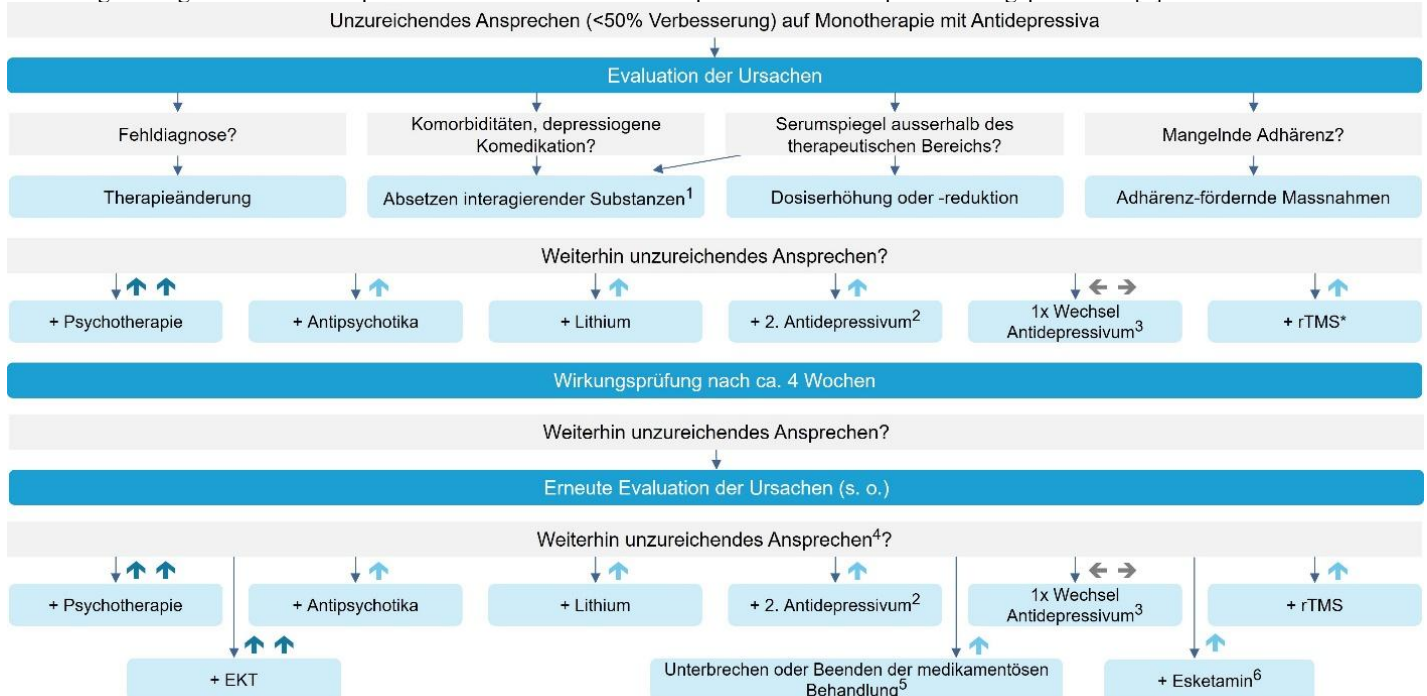
Tianeptin und Tranylcypromin sind in der Schweiz nicht zugelassen, jedoch in Deutschland und Österreich. Sie können über die internationale Apotheke bezogen werden.

Psychotherapie

Bei einer leichten bis mittelgradigen depressiven Episode soll eine Psychotherapie angeboten werden (↑↑). Die Kombination von Antidepressiva und Psychotherapie ist bei mittelgradiger Episode wirksamer als die alleinige Pharmakotherapie [23]. Darüber hinaus wird sie in Kombination mit Antidepressiva bei mittelgradiger bis schwerer Depression oder bei Teilresponse auf eine antidepressive Medikation empfohlen. Wird eine Kombinationstherapie abgelehnt, kann bei einer akuten schweren depressiven Episode die Psychotherapie oder die medikamentöse Therapie als Monotherapie angeboten werden. Vor Beginn der Psychotherapie ist analog zu einer Pharmakotherapie eine Information über mögliche Nebenwirkungen wichtig, und im Behandlungsverlauf auftretende unerwünschte Wirkungen sollen mit dem Patienten besprochen werden. Mögliche Nebenwirkungen einer Psychotherapie schliessen vor allem Aspekte wie eine (kurzfristige) Verstärkung und/oder Ausweitung der Symptomatik, sowie eine mögliche starke emotionale Bindung zum Psychotherapeuten bis hin zur Abhängigkeit ein. Die Therapie kann ausserdem mit negativen Einflüssen auf das Lebensumfeld oder der Induktion von Fehlerinnerungen einhergehen. Diese Nebenwirkungen können auch bei regelhaft und sorgfältig durchgeführter Psychotherapie auftreten [24]. Bleibt der Behandlungserfolg der vereinbarten individuellen Therapieziele unter alleiniger Psychotherapie nach 8-12 Wochen aus (regelmässiges

Monitoring mit validierten Instrumenten/Fragebögen), soll mit den Patienten über eine Anpassung des psychotherapeutischen Vorgehens und/oder einen Wechsel auf bzw. Kombination mit Pharmakotherapie gesprochen und entschieden werden [3]. Es existiert eine Vielzahl unterschiedlicher psychotherapeutischer Verfahren. Die Schweizerische Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie kennt folgende wissenschaftlich begründete Psychotherapiemethoden an: die psychodynamisch orientierte Therapie, die kognitive und Verhaltenstherapie sowie die systemische Therapie. Alle drei Methoden tragen zur Behandlung von Depressionen in verschiedenartiger Weise bei, obwohl deutliche Unterschiede bezüglich Evidenz bestehen [1, 25]. Für die kurzen strukturierten Psychotherapien konnte gezeigt werden, dass sie in der Akutphase der Behandlung einer depressiven Episode wirksam sind und einem Rückfall während der Erhaltungsphase vorbeugen können. Die stärkste Evidenz besteht derzeit für die kognitive Verhaltenstherapie (KVT), die interpersonelle Therapie und das kognitive Verhaltensanalysesystem für chronische Depressionen (CBASP, *Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy*). Welches psychotherapeutische Verfahren für den Patienten adäquat ist, kann unter Berücksichtigung verfahrensübergreifender Wirk- und Einflussfaktoren in partizipativer Entscheidungsfindung geklärt werden. Der Entscheid zur Beendigung einer Psychotherapie soll nach patientenbezogenen Kriterien erfolgen, dabei ist eine gezielte Vorbereitung zur Vorbeugung von Rückfällen wichtig [3].

Abbildung 3: Vorgehen bei Nichtansprechen oder unzureichendem Ansprechen von Antidepressiva. Angepasst nach [3]



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

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

³ Max. 1x Wechsel auf Antidepressivum mit anderem Wirkmechanismus innerhalb der gleichen Episode

⁴ Bei wiederholtem Nichtansprechen, d. h. bei Nichtansprechen auf eine initiale Monotherapie sowie mindestens eine weitere Behandlungsstrategie, kommen erneut die sechs als erste Behandlungsstrategie aufgeführten Optionen (jedoch nicht: 2x Wechsel des Antidepressivums) sowie drei weitere Optionen infrage.

⁵ Die Anzahl der Therapielinien vor Infragekommen dieser Option kann individuell sehr verschieden sein. Bei leitliniengerechter Behandlung können, müssen zuvor aber nicht, alle anderen Strategien bei Nichtansprechen ausgeschöpft werden, inklusive der Augmentation mit Lithium und Antipsychotika.

⁶ Seit Redaktionsschluss der deutschen NVL sind eine Reihe weiterer auch nicht durch den Hersteller finanzierter Studien erschienen, die eine günstige Wirkung bestätigen und damit die stärkere Empfehlung begründen.

* Seit Redaktionsschluss der S3-Leitlinie hat sich die Evidenz bezüglich rTMS verstärkt.

Soziotherapie

Soziotherapie wird als langfristige, koordinierende psychosoziale Unterstützung und Handlungsanleitung im häuslichen und sozialen Umfeld definiert. Die Indikation zur Soziotherapie sollte bei schwerer Symptomatik mit deutlicher Beeinträchtigung der Aktivitäten bzw. der Partizipation im Alltag geprüft werden. Eine soziotherapeutische Begleitung kann die soziale Kontaktfähigkeit und Kompetenz, Eigeninitiative, Lebensqualität und die Therapieadhärenz fördern [3].

Behandlungsoptionen bei Teil- und Non-Response

Unabhängig von der anfänglichen Wahl des Antidepressivums zeigt sich bei mindestens 30% der Depressionen eine ungenügende Therapieantwort auf die initiale Behandlung [26]. Vor einer Änderung der Therapiestrategie ist die Prüfung möglicher Ursachen des Nichtansprechens wichtig. Wurden Komorbiditäten weitgehend ausgeschlossen oder angemessen berücksichtigt und eine regelmäßige Medikamenteneinnahme bejaht, sollte der Serumspiegel kontrolliert werden (†). Es werden verschiedene Behandlungsstrategien für Depressionen mit weiterhin (nach Ausschluss von differentialdiagnostischen und anderen Gründen für ein Nichtansprechen) unzureichendem Ansprechen vorgeschlagen (Abb. 3). Die wichtigsten sind: 1. Kombination zweier Antidepressiva verschiedener Klassen (z.B. Kombination eines SSRI mit Mirtazapin). 2. Augmentation oder Add-on eines Antidepressivums mit einem anderen Wirkstoff (z.B. Lithium, atypische Antipsychotika oder Ketamin/Esketamin), um die antidepressive Wirkung zu erhöhen (siehe unten Abschnitt «Augmentation»). 3. Wechsel zu einem Antidepressivum einer anderen pharmakologischen Klasse (z.B. von einem SSRI zu einem dual wirkenden Antidepressivum). 4. Eine individuell angemessene Psychoedukation, supportive psychotherapeutische Führung bzw. spezifische Psychotherapie gehören zu den Grundelementen jeder Behandlung, welche ebenfalls zu überprüfen und ggf. zu adaptieren sind (siehe unten Abschnitt «Psychotherapie»).

Tabelle 7: Strategien bei Non- oder Teilresponse angepasst nach [1]

Strategie 1

Kombination zweier Antidepressiva unterschiedlicher Klassen

Es gibt nur wenige kontrollierte Daten zugunsten des Nutzens dieser Strategie, mit jedoch teils guter Evidenz (z.B. Mirtazapin mit SSRI) (††). Die Kombination von Antidepressiva mit einem irreversiblen MAO-Hemmer oder mit L-Tryptophan muss aufgrund potenziell schwerwiegender Komplikationen vermieden werden (Serotonin-Syndrom).

Strategie 2

Augmentation eines Antidepressivums und Add-on-Strategie

Unter Augmentationsstrategie versteht man das Zufügen eines zweiten Wirkstoffs (kein klassisches Antidepressivum), mit dem Ziel, die antidepressive Wirkung zu verstärken und damit die Behandlung zu optimieren. Die Augmentation mit Lithium ist die wichtigste und am besten dokumentierte Strategie und damit erste Wahl (††, Review [27]). Eine weitere Intervention ist die Augmentation mit atypischen Antipsychotika in tiefer Dosierung [28]. Positive Wirknachweise gibt es für Quetiapin (zugelassen), Aripiprazol, Brexpiprazol, Olanzapin und Risperidon (jeweils off-label) in niedrigeren Dosierungen als bei akuter Schizophrenie üblich. Seit 2020 ist Esketamin in Form eines Nasensprays in der Schweiz als Add-on-Therapie zugelassen (third-line).

Strategie 3

Wechsel zu einem Antidepressivum einer anderen Klasse

Es kann sowohl der Wechsel von einem SSRI zu einem dual wirkenden Antidepressivum als auch zu einem noradrenergen/dopaminergen Wirkstoff erfolgreich sein. Beim Wechsel von oder zu einem irreversiblen MAO-Hemmer sollte eine zweiwöchige Auswaschperiode zwischen den Medikamenten (beim Wechsel von Fluoxetin sogar eine fünfjährige Auswaschperiode) eingehalten werden (†).

Weitere Behandlungsoptionen

Für die zusätzliche Behandlung depressiver Episoden wurden Augmentationsstrategien, Add-on Strategien und nichtpharmakologische Zusatzbehandlungen untersucht. Unter Augmentation wird die Zugabe eines Pharmakons zu einem Antidepressivum verstanden, wobei dieses Pharmakon für sich allein kein Antidepressivum ist (z.B. Antipsychotika). Zu den nicht-pharmakologischen Therapien zählen u.a. neurostimulatorische und chronobiologische Verfahren (Lichttherapie und Schlafentzug) sowie Bewegungs- und Sporttherapien.

Augmentation

Lithium

Zur Augmentation mit Lithium liegen Placebo-kontrollierte klinische Studien mit guten Ergebnissen vor, sowohl für die Augmentation von trizyklischen Antidepressiva als auch von SSRI [27, 28]. Es ist das bewährteste Augmentationsmittel [29], allerdings zu selten angewendet, und sollte unter Beachtung der Nebenwirkungen als erstes in Erwägung gezogen werden (s. Tabelle 6: Strategie 3). Zudem hat es eine nachgewiesene Wirkung gegen Suizidalität, weshalb Lithium insbesondere bei schweren Depressionen mit hohem Suizidrisiko, favorisiert werden sollte. Der Zielspiegel 12 h nach der Einnahme sollte sowohl für die Augmentation als auch für die Rezidivprophylaxe bei rezidivierender depressiver Erkrankung zwischen 0,4-0,6 mmol/l liegen. Eine einmal tägliche Anwendung reduziert wahrscheinlich das Risiko von Nierenschäden in der Langzeitbehandlung (30). Die NNT beträgt 5. Die Wirklatenz nach Erreichen des Zielspiegels beträgt 4-6 Wochen bei Depression (mind. 2 Wochen bei Manie), so dass eher früh an eine Lithiumaugmentation gedacht werden sollte, insbesondere bei Patienten mit mehreren (>2) Episoden in der Vergangenheit, bei denen nicht nur die Augmentationswirkung, sondern auch gleichzeitig die Erhaltungs-/Rückfallprophylaxe intendiert wird.

Lithium hat insbesondere in der Langzeitanwendung (meist zur Rückfallprophylaxe) potenzielle Nebenwirkungen. Diese betreffen u.a. einerseits die Niere (Lithium-Nephropathie), andererseits die Schilddrüse (Hypothyreose einschliesslich Strumaentwicklung). Diese beiden Nebenwirkungen sollten in der Erhaltungsbehandlung durch 6-monatliche Kontrollen der entsprechenden Parameter (Kreatinin-Spiegel/Clearance, Elektrolyte, TSH, Lithium-Serumspiegel) überwacht werden. Wenn in der Langzeitanwendung entsprechende Veränderungen auftreten, sollten sie jeweils spezifisch differentialdiagnostisch abgeklärt werden unter Hinzuziehung der jeweiligen Spezialdisziplin (Nephrologie, Endokrinologie). Seltenere können ein Hyperparathyreoidismus (jährliche Calciumspiegelkontrolle) oder ein nephrogener Diabetes insipidus (Frage nach Polyurie, Polydipsie) auftreten. Die von den Patienten meist mehr gefürchteten Nebenwirkung des Tremors ist klar spiegelabhängig und sollte bei einem Lithium-Serumspiegel im Zielbereich (0,4-0,6 mmol/l) zunächst differentialdiagnostisch abgeklärt werden (Art des Tremors: feinschlägig = eher lithiumtypisch vs. grobschlägig, situativ, angstassoziiert, etc.). Bei guter Wirksamkeit von Lithium und störendem Tremor trotz normwertigem Serumspiegel kann ein Behandlungsversuch mit Propranolol erwogen werden.

Gewichtszunahme ist keine direkte Nebenwirkung der Lithiumbehandlung, sondern kann dadurch bedingt sein, dass Patienten eine mögliche Mundtrockenheit oder auch Geschmacksveränderung (salzig) durch Lithium mit kalorienhaltigen Getränken bekämpfen, was zur Gewichtszunahme führen kann. In diesem Fall sollte eine Beratung des Patienten diesbezüglich und evtl. eine Verschiebung des Einnahmezeitpunktes auf den Abend (Verschlafen der Nebenwirkung Mundtrockenheit) erfolgen. Bezüglich Interaktionen sind insbesondere Medikamente, welche die Nierenfunktion beeinträchtigen können (NSAR wie z.B. Diclofenac oder Ibuprofen) oder anderweitig die renale Reabsorption beeinflussen (ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Diuretika), zu beachten. Dies gilt insbesondere bei Neueinstellung oder Dosisänderung.

Antipsychotika

In der Augmentation einer antidepressiven Behandlung gibt es zunehmende Evidenz für positive Effekte von atypischen Antipsychotika. Quetiapin ist bereits für diese Indikation zugelassen, off-label Evidenz gibt es für u.a. Aripiprazol, Brexpiprazol, Olanzapin und Risperidon [30, 31].

Schilddrüsenhormone

Die Schilddrüsenhormone Thyroxin (T4) und Trijodthyronin (T3) wirken vorrangig unspezifisch stoffwechselaktivierend und haben potenziell einen augmentativen Effekt, so dass sie auch bei schilddrüsengesunden Patienten zur Depressionsbehandlung untersucht wurden. Allerdings konnten neuere Meta-Analysen keinen signifikanten Effekt einer Augmentation mit Schilddrüsenhormonen belegen [32, 33].

Add-on Therapie

Ketamin/Esketamin

Ketamin erhöht die glutamaterge Neurotransmission und hat Effekte auf die Neuroplastizität. Es zeigte klinisch nach intravenöser oder intranasaler Verabreichung eine rasche, hohe Wirksamkeit bei therapieresistenten Depressionen. Die intravenöse oder intranasale Behandlung mit Ketamin als Razemat, das gleiche Anteile des S(+)- und R(-)-Enantiomers enthält, entspricht einer off-label Behandlung. Die typische intravenöse Behandlung besteht aus einer Infusion von 0,5 mg/kg Körpergewicht Ketamin über 40 Minuten. Für die intranasale Behandlung mit Ketamin-Razemat gibt es keine klaren Empfehlungen. Seit 2020 ist Esketamin, das S-Enantiomer von Ketamin, in intranasaler Applikation kombiniert mit einem oralen Antidepressivum zur Behandlung therapieresistenter Episoden einer Major Depression zugelassen, die auf mindestens 2 verschiedene Antidepressiva zur Behandlung der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode nicht angesprochen haben. Ebenso kann Esketamin in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie als akute Kurzzeitbehandlung zur raschen Reduktion depressiver Symptome bei Patienten mit einer schweren Episode einer Major Depression (ohne psychotische Symptome) indiziert sein, wenn die Symptomatik nach klinischer Beurteilung als ein psychiatrischer Notfall eingestuft wird (in der Regel im stationären Setting). Die Entscheidung zur Verordnung von Esketamin muss von einem Psychiater getroffen werden. Nur eine

beschränkte Anzahl von Zentren in der Schweiz ist für diese Behandlungsoption vom Bundesamt für Gesundheit (BAG) zur Abrechnung über die obligatorische Krankenpflegeversicherung (OKP) zugelassen. Eine aktuelle Liste dazu findet sich auf der Seite des Bundesamtes für Gesundheit (Link). Vor Behandlungsbeginn muss bei der Krankenkasse eine Kostengutsprache eingeholt werden.

Die Behandlung erfolgt in der Schweiz in der Regel ambulant, wobei die Anwendung von Esketamin Nasenspray im Zentrum selbst erfolgen muss. Eine einzelne Anwendung einschliesslich der erforderlichen Überwachung dauert ca. 2 Stunden. Die Behandlungsserie besteht aus einer sogenannten Induktionsphase (2 Behandlungen/Woche während 4 Wochen) und wird bei Ansprechen der Symptomatik von einer Erhaltungsphase (zunächst 1x/Woche, dann langsam ausschleichend) gefolgt. Die Dauer der Erhaltungsphase ist momentan bei Anwendung von Esketamin-Nasenspray durch das BAG auf 3x3 Monate beschränkt. Die S3-Leitlinie bewertete die Esketamin-Nasenspraybehandlung im Jahr 2021 mit einer „kann“-Bewertung ($\Leftrightarrow$), insbesondere da sie die zu diesem Zeitpunkt vorliegenden 9 klinischen Studien als noch nicht ausreichend für eine stärkere Empfehlung einschätzten. Da in der Zwischenzeit eine Reihe weiterer, auch nicht durch den Hersteller finanzierte Studien erschienen sind, die den Effekt bestätigen (u.a. [34] sowie auch [35-37], u.v.m.), wurde der Empfehlungsgrad hier auf „sollte“ erhöht ($\uparrow$), wobei jedoch die Bedingungen des BAG beachtet werden müssen. Diese verlangen neben dem Nichtansprechen auf zwei verschiedene Antidepressiva und eine Augmentation (Lithium, Antipsychotika) auch mindestens die Diskussion einer Neurostimulationsbehandlung (rTMS, EKT) als Bedingung für die Kostenübernahme.

Neurostimulatorische Verfahren

Zu den neurostimulatorischen respektive interventionellen Verfahren zur Behandlung von therapieresistenten depressiven Episoden gehören konvulsive Verfahren wie die EKT, nichtinvasive transkranielle Verfahren wie die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) sowie invasive Verfahren wie die Vagus-Nerv-Stimulation oder tiefe Hirnstimulation [3].

Elektrokonvulsionstherapie (EKT)

Die EKT ist besonders bei therapieresistenten depressiven Episoden im höheren Lebensalter oder bei schweren depressiven Episoden mit stuporösen oder psychotischen Symptomen indiziert. In lebensbedrohlichen Situationen, z.B. bei Verweigerung von Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr oder in stuporösen oder katatonen Zuständen, kann sie als Notfallbehandlung sinnvoll sein. Sie wird in Form einer initialen Behandlungsserie (i.d.R. 9-12 Behandlungen innerhalb von 4-6 Wochen, ggf. auch mehr bei partiellem Ansprechen) durchgeführt. Eine solche Behandlungsserie führt bei einem Grossteil der Patienten zu einer Response oder sogar Remission. Ältere Menschen zeigen bessere Remissionsraten als jüngere. Eine EKT-Erhaltungstherapie ist bei Patienten, die auf die initiale Serie angesprochen haben, indiziert und sollte danach über ca. 6-12 Monate ausgeschlichen werden. Eine längerfristige

Erhaltungsbehandlung ist für Patienten indiziert, die unter einer anderen Rezidivprophylaxe einen Rückfall erlitten haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer anderen Rezidivprophylaxe aufweisen. Bessere Kenntnisse über Kontraindikationen, Weiterentwicklungen der EKT-Protokolle und der Anästhesiologie haben die Sicherheit des Verfahrens erhöht. Als wichtigste Nebenwirkung gelten kognitive Störungen, die vor allem das Kurzzeitgedächtnis betreffen, sich aber innerhalb von mehreren Wochen zurückbilden. Absolute Kontraindikationen gibt es nicht, aber bestimmte zerebrale und extrazerebrale Erkrankungen (insbesondere Anästhesiekontraindikationen, sowie ein erhöhter intrakranieller Druck, Aneurysma oder ein kürzlich überstandener Herz- oder Hirninfarkt) gelten als relative Kontraindikationen [3]. Die EKT wird in der Schweiz in spezialisierten Zentren ambulant oder stationär angeboten (siehe Liste der SGIP-SSIP <https://www.sgip-sspi.ch/deutschinformationpatienten>).

Repetitive Transkranielle Magnetstimulation (rTMS)

Bei der rTMS werden kortikale Neurone nicht-invasiv durch magnetische Induktion stimuliert. Ihre Anwendung zielt u.a. auf die Normalisierung von Dysregulationen im präfrontalen Kortex ab. Die akute Wirksamkeit der rTMS ist bei der nicht-psychotischen unipolaren Depression belegt (↑↑) [38]. Die rTMS ist bei therapieresistenten depressiven Episoden indiziert, also bei Nicht- oder Teilansprechen auf einen Behandlungsversuch mit mindestens zwei verschiedenen Antidepressiva, wobei sich die Effektstärke je nach rTMS-Verfahren etwas unterscheidet. Auch für die second-line Behandlung, also nach dem Nichtansprechen auf die erste antidepressive Behandlung gibt es zunehmende Evidenz (↑). Die beste Evidenz liegt für die hochfrequente Stimulation des linken dorsolateralen präfrontalen Cortex vor [3]. Zudem sind intensivierte Behandlungen, die eine intensivere und raschere Wirkung zeigen, entwickelt worden und auch weiter in Entwicklung [39]. Die rTMS kann allein oder in Kombination mit antidepressiver Begleitmedikation und Psychotherapie oder anderen Strategien bei Nichtansprechen eingesetzt werden [40]. Aufgrund der Vielzahl möglicher Stimulationsparameter (z.B. Frequenz, Stimulationsstärke, Lokalisation, Dauer) wird empfohlen, dass die Therapie von einem in der rTMS erfahrenen Psychiater bzw. Zentrum ausgewählt und durchgeführt wird [41]. Die häufigsten Nebenwirkungen sind lokale Missempfindungen am Ort der Stimulation und vorübergehende Kopfschmerzen. Sehr selten kann eine Synkope oder ein epileptischer Anfall ausgelöst werden. rTMS wird gegenwärtig noch nicht von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung übernommen.

Vagus-Nerv-Stimulation (VNS)

Die VNS ist ein invasives Verfahren, bei dem der linke Vagusnerv im Halsbereich elektrisch stimuliert wird. Mögliche Nebenwirkungen können Veränderungen der Stimme, Husten, Dyspnoe, Nackenschmerzen, Dysphagie, Laryngismus, Parästhesien und Pharyngitis sein. Die Studienlage zur Wirksamkeit ist sehr heterogen und aufgrund von kaum vorhandenen Doppelblindstudien ist die Evidenz sehr gering [3]. Die VNS kann im Einzelfall auch bei Patienten, die auf eine EKT angesprochen haben, aber eine anhaltende Erhaltungsbehandlung benötigen, eingesetzt werden.

Transkranielle Gleichstromstimulation

Bei der transkraniellen Gleichstromstimulation (*Transcranial Direct Current Stimulation*, tDCS) wird über auf der Kopfhaut angebrachte Elektroden ein schwacher Gleichstrom appliziert. Das optimale Stimulationsprotokoll für tDCS hinsichtlich Stromstärke, Ort, Dauer und Intervall der Applikation wird derzeit noch untersucht – die Evidenz für die tDCS ist insbesondere für das therapieresistente Setting niedrig, und sie wird daher als experimentelle Therapie betrachtet [3].

Weitere Behandlungsmöglichkeiten

Chronobiologische Verfahren

Lichttherapie

Die saisonale depressive Störung (*seasonal affective disorder*, SAD) stellt einen speziellen Subtyp der rezidivierenden depressiven Störung dar, die in einem saisonalen Muster auftritt. Die Winterdepression ist die häufigste Form einer SAD. Die Behandlung der ersten Wahl bei SAD ist die Lichttherapie (Phototherapie) (↑↑) - in der Regel morgens (ca. 7-10 Uhr) mit Lampen mit einer Lichtstärke von 10'000 Lux während 30 Minuten oder entsprechend länger bei geringerer Lichtstärke. Auch bei Depressionen ohne saisonales Muster kann ein Therapieversuch mit Lichttherapie angeboten werden [3]. Falls eine Therapielampe nicht zur Verfügung steht, kann eine Behandlung mit natürlichem Licht in Form eines täglichen einstündigen Morgenspaziergangs durchgeführt werden, wobei die beste Evidenz für Lichtlampen vorliegt.

Schlafentzug (Wachtherapie)

Partieller oder vollständiger Schlafentzug zeigt bei rund 60% der Patienten eine antidepressive Wirkung noch am gleichen Tag (↑↑). Jedoch erleiden die meisten Patienten einen Rückfall nach nur einer Nacht normalen Schlafs. Die antidepressive Wirkung sollte durch wiederholten Schlafentzug (↑) oder durch eine Kombination aus Schlafentzug, Lichttherapie und/oder antidepressiver Pharmakotherapie stabilisiert werden [1]. Die Wachtherapie erfolgt grundsätzlich zusätzlich unterstützend zu anderen Interventionen.

Bewegungs- und Sporttherapien

Studien mit gesunden jungen Menschen haben gezeigt, dass körperliche Aktivität eine positive Wirkung auf die Stimmung haben kann. Generell empfehlen die WHO und das Bundesamt für Sport mindestens 150-300 Minuten moderates Training oder mindestens 60-75 Minuten kräftige Bewegung pro Woche [42-44]. Cochrane-Analysen zeigen, dass Sport zwar als Augmentationstherapie wirksam sein, jedoch eine antidepressive Behandlung nicht ersetzen kann [45]. Patienten ohne Kontraindikation sollen zu sportlichen Aktivitäten motiviert werden, idealerweise innerhalb einer Gruppe. Sie sollen bei der Umsetzung supervidiert und unterstützt werden. Die beste Evidenz liegt für aerobe Ausdauertrainings, Krafttrainings oder eine Kombination beider Trainings vor [3]. Regelmässiges supervidiertes Training (3x/Woche, Fokus Ausdauer und/oder Kraft) bringt über mehrere Wochen einen kleinen bis

moderaten Effekt auf die depressive Symptomatik und ist somit eine sinnvolle Therapieergänzung. Zudem hat solches Training einen positiven Effekt zur Prävention somatischer chronischer Erkrankungen und Mortalität [46].

Ernährungsbasierte Interventionen

Sofern kein Mangel an Mikronährstoffen vorliegt, sollen Patienten mit depressiven Störungen Nahrungsergänzungsmittel nicht empfohlen werden. Hingegen sollen sie dazu ermuntert werden, sich ausgewogen und gesund zu ernähren [3]. Hierzu verweisen wir auf die Empfehlungen der WHO und internationaler Gesellschaften bzgl. einer kardiovaskulär-gesunden Ernährung, die prinzipiell einer mediterranen Diät entspricht [47, 48]. Weitere ausführliche Empfehlung, die noch nicht Leitliniencharakter haben, sind in den Leitlinien der *Taskforce der World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) und dem *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) zu finden [49].

Arbeitsunfähigkeit

Vor der Entscheidung, ob eine Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung aufgrund depressiver Störungen ausgestellt werden sollte, sollen alle Vor- und Nachteile mit den Patienten erörtert werden. Falls eine Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung ausgestellt wird, soll immer auch eine angemessene therapeutische Intervention angeboten werden und eine wiederholte Verlängerung soll mit dem Angebot einer intensivierten Behandlung verbunden sein [3].

Chronische Depression

„Chronisch“ bedeutet, dass das depressive Syndrom über eine Dauer von mehr als 2 Jahren besteht, ungeachtet der Frage, ob in diesem Zeitraum Behandlungsversuche stattfanden. „Therapieresistenz“ bedeutet nicht „unbehandelbare Depression“, sondern eine auf Standardtherapieverfahren nicht unmittelbar oder ausreichend ansprechende Depression. Eine verbreitete Definition orientiert sich an der Pharmakotherapie, wenngleich die medikamentöse Behandlung nur eine von mehreren Behandlungsstrategien ist.

Therapieresistente Depression

Therapieresistenz wird als fehlende Response auf zumindest zwei konsekutive Behandlungen mit Antidepressiva gleicher oder unterschiedlicher Wirkstoffklassen definiert, welche über einen ausreichenden Behandlungszeitraum (> 4 Wochen) und in einer ausreichenden Tagesdosis bei therapieadhärenten Patienten verabreicht wurden [3]. Psychotherapeutisch wurde die CBASP als spezifische Behandlungsmethode für chronische Depressionen entwickelt. Generell gilt, dass auch chronische Depressionen mit denselben Methoden wie akute Episoden behandelt werden sollten (Pharmakotherapie, Psychotherapie, interventionelle Methoden) [3].

Behandlung in speziellen Situationen

In speziellen Situationen muss die Therapie einer depressiven Episode individuell angepasst werden. Zu diesen Situationen zählen Depressionen, die komorbid mit anderen psychiatrischen

Erkrankungen auftreten (z.B. Angststörungen, Substanzmissbrauch). Bei diesen Patienten sollte eher frühzeitig eine Behandlung durch einen Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie erfolgen.

Bei anderen speziellen Situationen wie z.B. Depressionen bei älteren Menschen, somatische Erkrankungen als Depressionsursache sowie bei schwangeren oder stillenden Frauen (peripartale Depression) ist eine multidisziplinäre Behandlung wichtig, die sowohl Fachärzte für Psychiatrie und Psychotherapie als auch Spezialisten der jeweiligen anderen Spezialitäten (z.B. Innere Medizin, Gynäkologie, Pharmakologie) involviert [1].

Depressionen und Komorbidität mit anderen psychiatrischen Erkrankungen

Komorbide Angststörungen

Bis zu 30% der Patienten mit unipolarer Depression leiden zusätzlich an Angststörungen (siehe auch Behandlungsempfehlungen Angststörungen) [50]. SSRI, dual wirksame Antidepressiva, SARI, TZA, reversible MAO-Hemmer haben eine Zulassung für Angststörungen und können somit, wie auch die KVT, wirksam zur Behandlung eingesetzt werden. Anxiolytika (Benzodiazepine) können über einen begrenzten Zeitraum (s.o., Ziel: maximal 2-4 Wochen) zum Einsatz kommen, falls Angst ein relevantes Zielsymptom ist [1].

Komorbider Substanzmissbrauch und Abhängigkeit

Substanzmissbrauch tritt bei Depression mit einer hohen Prävalenz auf. Verschiedene Substanzen weisen bei längerem Gebrauch einen depressiogenen Effekt auf. Es ist dabei besonders wichtig, beide Störungen adäquat zu behandeln. Eine auf den Patienten zugeschnittene Psychotherapie hat sich als wirksam erwiesen [1].

Depressionsbehandlung bei älteren Patienten

Physiologische Veränderungen führen im Alter zu Veränderungen in der Metabolisierung und Pharmakokinetik der Medikamente. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit der SSRI bei älteren Patienten wurde in einer Reihe von klinischen Studien mit Sertralin, Paroxetin und Fluoxetin untersucht (↑↑) [1]. Zudem werden auch Duloxetin, Moclobemid und Trazodon mit guter Evidenz empfohlen (siehe Behandlungsempfehlungen Depression im Alter [51]). Für die Rezidivprophylaxe gibt es Evidenz, dass Antidepressiva, insbesondere Citalopram, sowie auch Lithium als Augmentation wirksam sind (↑). Da ältere Patienten einerseits häufiger zu orthostatischer Hypotension neigen und andererseits vulnerabler für andere kardiovaskuläre und anticholinerge Nebenwirkungen sind, sollen SSRI und andere neuere Antidepressiva den TZA vorgezogen werden (↑↑) [1]. Auch Vortioxetin, ein multimodales Antidepressivum, hat v.a. bei älteren Patienten mit Depression und kognitiven Störungen ein gutes Profil (↑). Für weiterführende Informationen siehe Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie der Depression im Alter der SGAP-SPPA [51].

Korrespondenz:

Dr. med. Josef Hättenschwiler
Zentrum für Angst- und Depressionsbehandlung Zürich ZADZ
Riesbachstrasse 61
CH-8008 Zürich jhaettenschwiler@zadz.ch

Aktualisierung der Behandlungsempfehlungen

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

Disclaimer

Die SGPP entwickelt Behandlungs- und andere Empfehlungen zu wichtigen Fragen der psychiatrisch-psychotherapeutischen Behandlung, um

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

Disclosure statement

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

Literatur

1. Holsboer-Trachsler, E., et al., *Die Akutbehandlung depressiver Episoden*. Swiss Medical Forum, 2016. **16**(35): p. 716-724.
2. Bauer, M., et al., *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders*. World J Biol Psychiatry, 2013. **14**(5): p. 334-85.
3. S3-Leitlinie / Nationale VersorgungsLeitlinie „Unipolare Depression“ der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN). 3. Auflage, Version 3.2, Juli 2023. (<http://www.versorgungsleitlinien.de>).
4. Kasper S, et al., *Therapieresistente Depression: Diagnose und Behandlung, Konsensus-Statement*. Sonderheft JATROS Neurologie & Psychiatrie, März 2021.
5. Lieb, K., *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie*. Urban & Fischer in Elsevier, 2023. **10**.
6. Lam, R.W., et al., *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults: Réseau canadien pour les traitements de l'humeur et de l'anxiété (CANMAT) 2023 : Mise à jour des lignes directrices cliniques pour la prise en charge du trouble dépressif majeur chez les adultes*. Can J Psychiatry, 2024. **69**(9): p. 641-687.
7. *Swissmedic Fachinformationen*. Abrufbar unter: www.swissmedicinfo.ch. Aktueller Stand.
8. Tebartz van Elst L, Schramm E, Berger M. *Psychiatrie und Psychotherapie. Klinik und Therapie psychischer Erkrankungen*. 7. Auflage, Urban & Fischer in Elsevier, 2024.
9. Cipriani, A., et al., *Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis*. Lancet, 2018. **391**(10128): p. 1357-1366.
10. Peretti, S., R. Judge, and I. Hindmarch, *Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors*. Acta Psychiatr Scand Suppl, 2000. **403**: p. 17-25.
11. Linde, K., et al., *St John's wort for depression*. Cochrane Database Syst Rev, 2005(2): p. Cd000448.
12. Kasper, S., et al., *Lavender oil preparation Silexan is effective in mild-to-moderate major depression: a randomized, placebo- and reference-controlled trial*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2024.
13. Kupfer, D.J., *Long-term treatment of depression*. J Clin Psychiatry, 1991. **52** Suppl: p. 28-34.
14. Beck, A.T., et al., *An inventory for measuring depression*. Arch Gen Psychiatry, 1961. **4**: p. 561-71.
15. Bisio, L., et al., *Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Enhancing Treatment Precision and Patient Outcomes*. Pharmaceuticals (Basel), 2024. **17**(5).
16. Furukawa, T.A., et al., *Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: a systematic review and dose-response meta-analysis*. Lancet Psychiatry, 2019. **6**(7): p. 601-609.
17. Hiemke, C., et al., *Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017*. Pharmacopsychiatry, 2018. **51**(1-02): p. 9-62.
18. Bousman, C.A., et al., *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants*. Clin Pharmacol Ther, 2023. **114**(1): p. 51-68.
19. Bousman, C.A., et al., *Review and Consensus on Pharmacogenomic Testing in Psychiatry*. Pharmacopsychiatry, 2021. **54**(1): p. 5-17.
20. Peters, E.J., V. Reus, and S.P. Hamilton, *The ABCB1 transporter gene and antidepressant response*. F1000 Biol Rep, 2009. **1**: p. 23.
21. Uhr, M., et al., *Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression*. Neuron, 2008. **57**(2): p. 203-9.
22. Magarbeh, L., et al., *ABCB1 Gene Variants and Antidepressant Treatment Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis Including Results from the CAN-BIND-1 Study*. Clin Pharmacol Ther, 2023. **114**(1): p. 88-117.
23. Cuijpers, P., et al., *A network meta-analysis of the effects of psychotherapies, pharmacotherapies and their combination in the treatment of adult depression*. World Psychiatry, 2020. **19**(1): p. 92-107.
24. Linden, M., et al., *[Definition and Decision-Making in the Determination and Detection of Side Effects of Psychotherapy]*. Psychother Psychosom Med Psychol, 2018. **68**(9-10): p. 377-382.
25. Cuijpers, P., et al., *The effects of fifteen evidence-supported therapies for adult depression: A meta-analytic review*. Psychother Res, 2020. **30**(3): p. 279-293.
26. Tranter, R., et al., *Prevalence and outcome of partial remission in depression*. J Psychiatry Neurosci, 2002. **27**(4): p. 241-7.
27. Strawbridge, R., et al., *Augmentation therapies for treatment-resistant depression: systematic review and meta-analysis*. Br J Psychiatry, 2019. **214**(1): p. 42-51.
28. Ercis, M., A. Ozerdem, and B. Singh, *When and How to Use Lithium Augmentation for Treating Major Depressive Disorder*. J Clin Psychiatry, 2023. **84**(2).
29. Gitlin, M. and M. Bauer, *Lithium: current state of the art and future directions*. Int J Bipolar Disord, 2024. **12**(1): p. 40.
30. Kishi, T., et al., *Comparison of brexpiprazole, aripiprazole, and placebo for Japanese major depressive disorder: A*

- systematic review and network meta-analysis. *Neuropsychopharmacol Rep*, 2024. **44**(1): p. 165-175.
31. Nuñez, N.A., et al., *Augmentation strategies for treatment resistant major depression: A systematic review and network meta-analysis*. *J Affect Disord*, 2022. **302**: p. 385-400.
 32. Lorentzen, R., et al., *Thyroid hormone treatment in the management of treatment-resistant unipolar depression: a systematic review and meta-analysis*. *Acta Psychiatr Scand*, 2020. **141**(4): p. 316-326.
 33. Papakostas, G.I., et al., *Simultaneous initiation (coinitiation) of pharmacotherapy with triiodothyronine and a selective serotonin reuptake inhibitor for major depressive disorder: a quantitative synthesis of double-blind studies*. *Int Clin Psychopharmacol*, 2009. **24**(1): p. 19-25.
 34. Reif, A., et al., *Esketamine Nasal Spray versus Quetiapine for Treatment-Resistant Depression*. *N Engl J Med*, 2023. **389**(14): p. 1298-1309.
 35. d'Andrea, G., et al., *The rapid antidepressant effectiveness of repeated dose of intravenous ketamine and intranasal esketamine: A post-hoc analysis of pooled real-world data*. *J Affect Disord*, 2024. **348**: p. 314-322.
 36. Teeple, A., et al., *Access and real-world use patterns of esketamine nasal spray among patients with treatment-resistant depression covered by private or public insurance*. *Curr Med Res Opin*, 2023. **39**(8): p. 1167-1174.
 37. Martinotti, G., et al., *Treating bipolar depression with esketamine: Safety and effectiveness data from a naturalistic multicentric study on esketamine in bipolar versus unipolar treatment-resistant depression*. *Bipolar Disord*, 2023. **25**(3): p. 233-244.
 38. Berlim, M.T., et al., *Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials*. *Psychol Med*, 2014. **44**(2): p. 225-39.
 39. Cole, E.J., et al., *Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy for Treatment-Resistant Depression*. *Am J Psychiatry*, 2020. **177**(8): p. 716-726.
 40. Vida, R.G., et al., *Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) adjunctive therapy for major depressive disorder (MDD) after two antidepressant treatment failures: meta-analysis of randomized sham-controlled trials*. *BMC Psychiatry*, 2023. **23**(1): p. 545.
 41. Schlaepfer, T.E., M.S. George, and H. Mayberg, *WFSBP Guidelines on Brain Stimulation Treatments in Psychiatry*. *World J Biol Psychiatry*, 2010. **11**(1): p. 2-18.
 42. World Health Organization (WHO). *Physical activity*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>. (abgerufen am 27.09.2024).
 43. World Health Organization (WHO). *WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour: at a glance*. Abrufbar unter: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789240014886>. (abgerufen am 27.09.2024).
 44. Imboden, C., et al., *The Importance of Physical Activity for Mental Health*. *Praxis (Bern 1994)*, 2022. **110**(4): p. e186-e190.
 45. Mead, G.E., et al., *Exercise for depression*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(3): p. Cd004366.
 46. Gerber, M., et al., *Cardiovascular Disease and Excess Mortality in Depression: Physical Activity as a Game Changer*. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 2021. **Volume 72**(No. 6): p. 261-270.
 47. Firth, J., et al., *A meta-review of "lifestyle psychiatry": the role of exercise, smoking, diet and sleep in the prevention and treatment of mental disorders*. *World Psychiatry*, 2020. **19**(3): p. 360-380.
 48. World Health Organization (WHO). *Healthy diet*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>. (abgerufen am 27.09.2024).
 49. Sarris, J., et al., *Clinician guidelines for the treatment of psychiatric disorders with nutraceuticals and phytochemicals: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Taskforce*. *World J Biol Psychiatry*, 2022. **23**(6): p. 424-455.
 50. Seifritz, E., et al., *Die Behandlung der Angsterkrankungen. Panikstörung, Agoraphobie, generalisierte Angststörung, soziale Angststörung, spezifische Phobien*. Abrufbar unter: <https://www.sgad.ch/für-fachleute/behandlungsempfehlungen> (abgerufen am 08.04.2025).
 51. Hatzinger, M., et al., *Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie der Depression im Alter. Version 2019*. <https://www.psychiatrie.ch/sgpp/fachleute-und-kommissionen/behandlungsempfehlungen> (abgerufen am 12.08.2024).