

Antidepressive Pharmakotherapie

Für jeden Patienten den optimalen Wirkstoff finden

In ihrer Wirksamkeit unterscheiden sich die einzelnen Klassen von Antidepressiva nur wenig. Es gibt jedoch Wirkunterschiede, die für den einzelnen Patienten und für die Behandlung diagnostischer Subgruppen depressiver Störungen durchaus von Bedeutung sind. Auch das Alter und somatische Begleiterkrankungen des Patienten spielen für die Auswahl eines Antidepressivums eine nicht unbeträchtliche Rolle. Eine individuelle Differenzialtherapie ist daher Voraussetzung für eine wirksame und verträgliche Behandlung, nicht zuletzt im Interesse der Therapietreue.

MARTIN LIEB, RAINER RUPPRECHT UND THOMAS C. BAGHAI, REGENSBURG



Obwohl die einzelnen Klassen von Antidepressiva alle eine vergleichbare Wirksamkeit haben, muss für jeden Patienten abhängig vom klinischem Bild und eventuellen Begleiterkrankungen individuell die am besten passende Substanz ausgewählt werden.

26 Antidepressive Pharmakotherapie

Für jeden Patienten den optimalen Wirkstoff finden

36 PSYCHIATRISCHE KASUISTIK
Zerebrale Angiomatose und Borderline-Störung**40 Autoimmune und paraneoplastische Enzephalitiden**

Was ist die Ursache für Amnesie, Desorientiertheit und Epilepsie?

46 Galenus-von-Pergamon-Preis 2012**48 CME Aphasie, Dysarthrie, Sprechapraxie**

Sprachtherapie – auf dem Weg zur evidenzbasierten Therapie

56 CME Fragebogen

Die adäquate Behandlung depressiver Erkrankungen besteht aus einer Kombinationstherapie mit individuellen Schwerpunkten. Grundpfeiler sind die Pharmakotherapie, die Psychotherapie und die Soziotherapie. Während manchmal bei leichteren Depressionen auf eine Pharmakotherapie verzichtet werden kann, ist dies bei schweren Depressionen kaum möglich. Daher war die Entdeckung der antidepressiven Wirkung des Monoaminoxidase-Inhibitors (MAOI) Iproniazid und des trizyklischen Antidepressivums (TCA) Imipramin vor mehr als 50 Jahren ein Meilenstein in der antidepressiven Therapie. Mit der Entwicklung der selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI), der selektiven Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (NARI), der dual wirksamen selektiven Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (SNRI), der noradrenergen und spezifisch serotonergen, die α -Rezeptoren blockierenden Antidepressiva (NaSSA), der Dopamin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (DNRI) sowie der selektiven reversiblen MAOI (Reversible Inhibitors of the Monoaminoxidase A, RIMA) wurde ein enormer Fortschritt erzielt. Das gilt vor allem bezüglich der Sicherheit und Verträglichkeit antidepressiver Pharmakotherapien (Übersichten bei [6, 7, 103]).

Obwohl die neueren Antidepressiva weitgehend frei von insbesondere anticholinergen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) sind, ist eine Reihe möglicher anderer UAW zu beachten (**Tabelle 1**). Ferner weisen bislang alle Präparate eine mitunter mehrwöchige Latenz bis zur antidepressiven Wirksamkeit auf. Rascher einsetzende antidepressive Effekte nach einer Wachtherapie [123] oder nach Gabe von Ketamin [15] belegen jedoch eindrucksvoll, dass zumindest vorübergehende Therapieeffekte bereits in-

nerhalb einer deutlich kürzeren Zeitspanne erreicht werden können. Ein weiteres Problem bei der Pharmakotherapie der Depression ist die Non-Response-Rate von circa 30 % [25]. Die EKT zum Beispiel weist deutliche höhere Ansprechraten auf.

Im Folgenden werden die Grundprinzipien einer antidepressiven Pharmakotherapie sowie Unterschiede und Gemeinsamkeiten verschiedener pharmakodynamischer Wirkprinzipien der zurzeit erhältlichen Antidepressiva hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit

erläutert. Ziel ist die Darstellung der aktuellen differenzialtherapeutischen Möglichkeiten (aus Platzgründen ohne Phytotherapeutika und Augmentationsstrategien) in der Akuttherapie für Patienten mit depressiven Störungen.

Einleitung einer antidepressiven Pharmakotherapie

Eine erste antidepressive Pharmakotherapie sollte neben einer guten klinischen Wirksamkeit, die im Mittel für alle zugelassenen Antidepressiva in gleichem

Behandlungsziele

Traditionell wird die Behandlung depressiver Erkrankungen in die Therapieabschnitte Akuttherapie, Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe eingeteilt [61, 62]. Ziel der Behandlung ist es, nach möglichst kurzer Zeit zunächst ein Ansprechen auf die Therapie zu erreichen. Dies wird meist als 50%ige Symptomreduktion in Depressionsrating-skalen (z. B. Hamilton-Depressionsskala, HAM-D [46] oder Montgomery-Åsberg-Depressionsratingskala, MADRS [79]) definiert. Das Behandlungsziel der klinischen Remission besteht generell in vollständiger Symptombefreiheit ohne Vorliegen der diagnostischen Kriterien der depressiven Erkrankung. Dies gilt als Voraussetzung, um die prämorbid vorhandene soziale und berufliche Leistungsfähigkeit wieder voll herzustellen. Daneben ist es Ziel der antidepressiven Behandlung, weitere Krankheitsepisoden zu verhindern und eine gute Lebensqualität zu erhalten [2].

Die in einer Metaanalyse [59] publizierten mittleren Placebo-Verum-Differenzen bei SSRI-Therapie von insgesamt zwei Punkten auf der HAM-D-Skala entsprechen dagegen keineswegs dem individuell erreichbaren Therapieziel und verunsichern die Patienten eher [50]. Vielmehr kann das individuelle Behandlungsziel, das häufig durch eine sequenzielle und kombinierte Behandlung erreicht wird, besser durch Responderanalysen abgebildet werden, bei denen nach oben genannten Kriterien Placebo-Verum-Differenzen von circa 20 % errechnet werden können. Dies entspricht einer Number Needed to Treat (NNT) von fünf, das heißt es müssen fünf Patienten behandelt werden, damit einer von der Behandlung profitiert. Eine NNT von fünf wird als mittelstarke bis starke Wirksamkeit angesehen und entspricht den diesbezüglichen Werten vieler Therapien, die beispielsweise in der Inneren Medizin Standard sind.

Aus Sicht der behandelten Patienten bestehen die wichtigsten Remissionskriterien in einer Rückkehr zu Optimismus, Selbstvertrauen und der prämorbid üblichen Selbsteinschätzung, die ein normalisiertes Funktionsniveau auf allen Ebenen einschließt [124]. Besonders wichtig ist dieses Therapieziel aber auch deshalb, weil nur nach möglichst vollständiger Remission von einem reduzierten Rückfallrisiko ausgegangen werden kann [95, 100].

Maße anzunehmen ist [87] (Ausnahmen gelten für spezielle Subgruppen depressiver Patienten), besonders sicher und gut verträglich sein, um die Therapietreue der Patienten zu fördern. Als Mittel der ersten Wahl gelten daher meist SSRI, NARI, RIMA oder selektiv dual wirkende Antidepressiva (SNRI, NaSSA, DNRI). Allerdings können weiterhin auch diejenigen TCA, die weniger starke anticholin-

erge und antihistaminerge Eigenschaften besitzen, eingesetzt werden. Die Behandlung mit irreversiblen MAOI sowie antidepressive Augmentations- und Kombinationsstrategien und die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) bleiben zunächst schwierig zu behandelnden depressiven Störungen mit erhöhter Pharmakotherapieresistenz vorbehalten. Lediglich Symptomkomplexe, die bei allei-

niger Gabe von Antidepressiva zunächst nicht rasch genug beeinflussbar sind, zum Beispiel Depressionen mit psychotischen Symptomen oder mit ausgeprägter Insomnie (bei gleichzeitiger Behandlung mit nichtsedierenden Antidepressiva), erfordern häufig eine Begleitbehandlung, zum Beispiel mit Neuroleptika oder Hypnotika.

Im Folgenden werden die in Europa derzeit verfügbaren Antidepressiva kurz vorgestellt (**Tabelle 2**). Die Wirksamkeitsdaten beziehen sich meist auf randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trials, RCTs), die an Erwachsenen im Alter zwischen 18 und 65 Jahren durchgeführt wurden. Aus historischen Gründen wird eine gemischte Klassifikation nach Wirkmechanismen und chemischer Struktur beibehalten, die medizinisch sinnvolle Einteilung nach Wirkmechanismen wird jedoch betont (aktuelle Leitlinien in deutscher und englischer Sprache bei [11, 12]).

Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI)

Zurzeit sind in Europa sechs SSRI zur Behandlung depressiver Erkrankungen zugelassen: Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Sertralin. Obwohl die pharmakodynamischen Wirkmechanismen (Blockade des Serotonintransporters) und somit die klinische Effektivität sehr ähnlich sind, ergeben sich in der praktischen Anwendung vor allem aufgrund der Verschiedenheit der UAW-Spektren, des Interaktionspotenzials und abweichender Eliminationshalbwertszeiten klinisch relevante Unterschiede.

Wirksamkeit und Effektstärke von SSRI werden im Vergleich zu anderen Antidepressiva im Allgemeinen ähnlich gesehen [71]. Gleiches gilt für den Effektivitätsvergleich zwischen verschiedenen SSRI [35]. Ein leichter Vorteil von Escitalopram gegenüber Citalopram [20, 82, 86] und Paroxetin [20] sowie von dual wirksamen SNRI [27] gegenüber Fluoxetin wurde allerdings beschrieben. Im Vergleich zu NaSSAs ergaben sich widersprüchliche Hinweise; während zunächst ein Vorteil angenommen wurde [111], konnte dieser in einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse lediglich nominell bestätigt werden, ein statistisch signifi-

Ursachen unerwünschter Arzneimittelwirkungen (aus [103])			Tabelle 1
Einfluss auf Rezeptoren oder Neurotransmitter	Wirkmechanismus der UAW	Typische UAW (Rezeptor)	
M ₁ -Rezeptor	antimuskarinisch/anticholinerg	<ul style="list-style-type: none"> — Mundtrockenheit — Akkommodationsstörungen — Obstipation — Miktionsstörungen — Verschlechterung bei Engwinkelglaukom — Hyperhidrosis — Kognitive Störungen — Delir — Kardiale Arrhythmien 	
H ₁ -Rezeptor	antihistaminerg	<ul style="list-style-type: none"> — Sedierung — Benommenheit — Tagesmüdigkeit — Appetitsteigerung — Gewichtszunahme — Metabolisches Syndrom 	
α _{1/2} -Rezeptor	antiadrenerg	<ul style="list-style-type: none"> — Hypotension 	
NA-Transporter	Noradrenalinwiederaufnahmehemmung/noradrenerge Effekte	<ul style="list-style-type: none"> — Tremor — Mundtrockenheit — Tachykardie — Unruhe — Schlafstörungen — Hypertonie 	
5-HT-Transporter-Blockade/5-HT-Rezeptor-Agonismus	Serotoninwiederaufnahmehemmung/serotonerge Effekte	<ul style="list-style-type: none"> — Kopfschmerz (5-HT_{1D}) — Unruhe, Agitation, Akathisie (5-HT₂) — Angst, Panik (5-HT₂) — Verminderter Appetit (5-HT₂) — Gewichtsreduktion (5-HT₂) — Schlafstörungen (5-HT₂) — Sexuelle Dysfunktion (5-HT₂) — Übelkeit (5-HT₃) — Diarrhö (5-HT₄) — Schwindel (5-HT₃) — Serotoninsyndrom (alle 5-HT-Rezeptoren) — Emotionslosigkeit — SIADH* — Erhöhtes Blutungsrisiko** 	
* Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (Hyponatriämie und generalisierte epileptische Anfälle möglich)			
** Durch verminderte Thrombozytenzahl oder verringerte Thrombozytenaggregation			

kanter Unterschied ergab sich jedoch nicht [91]. Escitalopram war in einer Metaanalyse im Vergleich zu anderen SSRI (Citalopram, Fluoxetin, Sertralin) und dem SNRI Venlafaxin hinsichtlich der Ansprechgeschwindigkeit von Vorteil [55]. Bei Subgruppen stationär behandelter depressiver Patienten und besonders schwer kranker Patienten ergaben sich allerdings Vorteile von TCA, vor allem Amitriptylin, im Vergleich zu SSRI [4, 5].

Vergleicht man SSRI hinsichtlich anderer klinisch relevanter Parameter, sind besonders Citalopram [17], Escitalopram [9] und Sertralin [58] aufgrund ihrer hohen Selektivität und des geringen Interaktionspotenzials hervorzuheben. Eine besonders gute Wirksamkeit gerade bei ängstlich gefärbten depressiven Syndromen wurde für Escitalopram [9], Paroxetin [41] und Fluvoxamin [119] beschrieben, während für Fluoxetin [24] und Sertralin [58] besonders gute Behandlungserfolge bei atypischen Depressionen publiziert wurden.

Fluoxetin und sein pharmakologisch aktiver Metabolit zeichnen sich durch eine Eliminationshalbwertszeit von mehr als 300 Stunden [24] im Vergleich zu 15 bis 30 Stunden bei anderen SSRI [53] aus. Dies kann aufgrund des Ausbleibens von Absetzeffekten nach (zu) schneller Dosisreduktion oder durch die Möglichkeit der Gabe nur einmal pro Woche [24] im Sinne eines „antidepressiven Depotpräparats“ von Vorteil sein, schränkt jedoch die Verwendung aufgrund einer schlechteren Steuerbarkeit und einer auch nach dem Absetzen wochenlang bestehenden Interaktionsgefahr (z. B. bei dem Wunsch, eine dann kontraindizierte MAOI-Therapie einzusetzen) deutlich ein. Zu beachten ist auch, dass bei einer Behandlung mit Paroxetin milde anticholinerge Effekte mit deutlich höherer Wahrscheinlichkeit als bei den selektiveren anderen SSRI auftreten können [41].

Das Profil serotonerger UAWs [39] umfasst gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö), Unruhe und Agitation, Schlafstörungen, Benommenheit und Kopfschmerzen. Vor allem bei Langzeittherapie kann es nicht selten zu sexuellen Funktionsstörungen (Libidominderung, Anorgasmie, erektile Dysfunktion, verzögerte Ejakulation) kommen. Desorientierung, Unruhe und Myo-

klonien können zusammen mit Hyperreflexie und Tremor auf ein potenziell lebensbedrohliches Serotoninsyndrom, das mit höherer Wahrscheinlichkeit bei Überdosierung oder Interaktionen auftritt, hinweisen [21].

Zusammenfassend kann man den meisten SSRI mit Ausnahme von Escitalopram [80] eine leichte Unterlegenheit gegenüber dual wirkenden Antidepressiva bei schweren Depressionen, die häufig stationär behandelt werden, attestieren, während ihre Effektivität bei atypischen und eher antriebsarmen Depressionen besser ist. SSRI sind im Vergleich zu älteren trizyklischen Präparaten deutlich besser verträglich, gegenüber anderen neueren Präparaten (SNRI, NaSSA, RIMA) sind – wiederum mit Ausnahme von Escitalopram – keine wesentlichen Unterschiede erkennbar [71]. Absetzeffekte sind vor allem nach zu raschem Absetzen des ältesten SSRI Paroxetin zu erwarten [102]. Hinsichtlich der Sicherheit ergeben sich aufgrund der geringeren kardiovaskulären Toxizität deutliche Vorteile sowohl gegenüber den TCA [26] als auch gegenüber SNRI [60], wobei natürlich trotz der guten klinischen Verträglichkeit entsprechende Sicherheitshinweise der Hersteller (z. B. bei Citalopram und Escitalopram) beachtet werden müssen.

Selektiver Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (NARI)

Reboxetin, der einzige NARI, der in Europa zur Behandlung depressiver Erkrankungen zugelassen ist, wurde im Vergleich zu anderen Antidepressiva als ähnlich gut wirksam beschrieben: Ein Vergleich mit dem TCA Imipramin ergab keinen Unterschied [16], bei Vergleich mit dem SSRI Sertralin zeigte sich ebenfalls kein unterschiedliches Ansprechen auf die Therapie [36]. Bei generell gleich guter Wirkung konnten bei einer Subgruppe schwer depressiver Patienten Vorteile von Reboxetin im Vergleich zu Fluoxetin beobachtet werden [72]. Das Gleiche galt für Patienten mit antriebsarm-depressiven Syndromen nach Schlaganfall im Vergleich zu Citalopram [96]. Hingegen fanden sich bei Depressionen mit melancholischen Symptomen Vorteile von TCA gegenüber dem NARI [84].

Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Reboxetin ist gut [22] und

den TCA überlegen. Im Vergleich zu SSRI wird bei der NARI-Therapie seltener über sexuelle Funktionsstörungen [28] und gastrointestinale Störungen berichtet [84]; Reboxetin kann bei Patienten, die unter serotonergen UAW leiden, eine wichtige Behandlungsalternative darstellen. Typische UAW nach Gabe von Reboxetin sind Unruhe, Schlafstörungen und Hyperhidrosis. Selten können Tachykardie, Mundtrockenheit, Blutdrucksteigerung und Gewichtsverlust auftreten. Trotz des Fehlens anticholinergischer Effekte können durch α -Rezeptor-agonistische Effekte Miktionsstörungen auftreten.

Reboxetin erweitert somit das Spektrum der verfügbaren Antidepressiva um die Möglichkeit, eine sehr selektive und damit gut verträgliche Therapie ohne große Interaktionsgefahr durchzuführen, die zudem antriebsfördernde Eigenschaften ohne Sedierung und Appetitsteigerung aufweist.

Selektive Noradrenalin- und Serotoninwiederaufnahmehemmer (SNRI)

Die erste Gruppe in der Reihe der dual wirkenden selektiven Monoaminwiederaufnahmehemmer stellen die SNRI dar. In Deutschland sind Venlafaxin und Duloxetine zur Behandlung depressiver Störungen zugelassen. Obwohl für Duloxetine im Vergleich zu Venlafaxin eine stärkere Blockade des Serotonin- und Noradrenalintransporters beschrieben wurde [23] (für den Serotonintransporter gilt dies vor allem im niedrigeren Dosisbereich), wurde eine ähnliche klinische Effektivität für alle SNRI (einschließlich Milnacipran, für das eine Zulassung im deutschsprachigen Raum lediglich in Österreich, jedoch nicht in Deutschland und in der Schweiz vorliegt), postuliert [109]; auch nach Metaanalysen wurden für beide Substanzen gleiche Ansprechraten publiziert [118].

Für Venlafaxin wurden im Vergleich zu den SSRI Sertralin [107] und Fluoxetin [29] vergleichbare Ansprechraten gefunden. Bei direktem Vergleich mit Escitalopram wurden zum Teil widersprüchliche Ergebnisse publiziert [18, 78]. In Metaanalysen konnte dagegen im Vergleich zu Fluoxetin oder Paroxetin vor allem bei Berücksichtigung der Remissionsraten ein Vorteil von Venlafaxin gefunden werden [27, 108, 109]. Für

Dosierungsempfehlung für Antidepressiva (aktualisiert nach [103])		
Wirkstoff	Dosisempfehlung des Herstellers	
	Startdosis (mg)	Erhaltungstherapie (mg/d)
Agomelatin	25	25–50
Amitriptylin	25–75	150–300
Amitriptylinoxid	30–60	180–300
Amoxapin	50	100–400
Bupropion	100	200–300
Citalopram	20	20–40
Clomipramin	25–50	100–250
Desipramin	25–75	100–300
Dibenzepin*	120–180	240–720
Dosulepin/Dothiepin	75	75–150
Doxepin	25–75	150–300
Duloxetin	60	60–120
Escitalopram	5–10	10–20
Fluoxetin	20	20–80
Fluvoxamin	50–100	100–300
Imipramin	25–75	150–300
Isocarboxacid*	20	20–60
Lofepamin*	70	140–210
Maprotilin	25–75	150–225
Melitracen*	20	20–30
Mianserin	30	60–120
Milnacipran*	50	100–200
Mirtazapin	15	30–45
Moclobemid	150–300	300–600
Nefazodon*	100	300–600
Nortriptylin	25–50	75–300
Paroxetin	20	20–60
Phenelzin*	15	30–90
Protriptylin*	10	20–60
Reboxetin	4	8–12
Selegilin*	oral: 30, transdermal: 6	oral: 30–60, transdermal: 6–12
Sertralin	50	50–200
Tianeptin*	37,5	37,5
Tranlylcypromin	10	20–40
Trazodon	50–100	200–600
Trimipramin	25–50	150–400
Venlafaxin	75	75–375
Viloxazin*	100	200–500

*Derzeit nicht in allen Ländern zur Behandlung depressiver Störungen zugelassen bzw. erhältlich.

Tabelle 2

Duloxetin gilt Ähnliches: Sowohl eine Überlegenheit gegenüber Paroxetin [40] als auch eine gleich gute Wirksamkeit im Vergleich zu Paroxetin [34] und Escitalopram [49] wurden publiziert. Im Vergleich zu TCA (Milnacipran vs. Imipramin) [116] und NaSSA (Venlafaxin vs. Mirtazapin) [43] konnten keine signifikanten Effektivitätsunterschiede gefunden werden. Hervorzuheben ist neben der antidepressiven Wirksamkeit eine signifikante Reduktion von Schmerzsyndromen bei Einsatz von SNRI [33, 117]. Dies gilt insbesondere für Duloxetin, das auch bei der Behandlung von Schmerzsyndromen unabhängig von depressiven Erkrankungen, zum Beispiel bei der diabetischen Polyneuropathie, wirksam war [110].

Im Vergleich zu TCA wurde für SNRI ein deutlich günstigeres Spektrum an möglichen UAW beschrieben [109], allerdings konnte für Venlafaxin im Vergleich zum SSRI Sertralin ein höheres Risiko für Absetzeffekte und eine Blutdrucksteigerung gezeigt werden [107]. Das UAW-Risiko scheint bei Einsatz von Duloxetin geringer zu sein [109], allerdings wurden auch hier mehr UAW als unter Paroxetin registriert [34].

Typische UAW von SNRI sind (vor allem bei Gabe unretardierter Präparate [88] und höherer Dosierungen [112]) gastrointestinale Störungen, sexuelle Funktionsstörungen, Blutdrucksteigerung durch noradrenerge Effekte und Absetzeffekte bei zu raschem Therapieausstieg. Die Toxizität von Venlafaxin bei Überdosierung liegt, wie bereits beschrieben, zwischen der von TCA und SSRI [60].

Zusammenfassend bereichern SNRI das Pharmakotherapiespektrum wesentlich und werden in der klinischen Routine auch häufig bei Pharmakotherapieresistenz nach Gabe von selektiven Substanzen mit nur einem Wirkmechanismus eingesetzt. Die Verträglichkeit ist dabei insgesamt sehr gut, die Sicherheit befriedigend.

Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva (NaSSA) – α -Rezeptor-blockierende tetrazyklische Antidepressiva

Mirtazapin und Mianserin verstärken aufgrund einer α_2 -adrenergen Blockade von Auto- und Heterorezeptoren die

Serotonin- und Noradrenalinfreisetzung. Beide Präparate werden als mindestens genauso wirksam wie TCA beschrieben [14, 76]. Zusätzlich zu den antidepressiven Effekten wird eine günstige Wirkung auf Schlafstörungen verzeichnet [114], zudem berichten retrospektive und eine prospektive randomisierte kontrollierte Studie von einem schnelleren Ansprechen auf die Therapie im Vergleich zum SSRI Paroxetin [105]. Gegenüber Fluoxetin konnte eine bessere Reduktion depressiver Symptome beobachtet werden [121]. Im Vergleich zu dem NARI oder den SNRI konnte kein schnelleres Ansprechen gemessen werden [77, 89].

Die Verträglichkeit von NaSSA ist deutlich besser als die von TCA [115], die Sicherheit wird mit der von SSRI gleichgesetzt [89]. Typische serotonerge UAW wie zum Beispiel sexuelle Funktionsstörungen und gastrointestinale Störungen sind nach Gabe von Mirtazapin seltener zu beobachten [85]. Dies beruht wahrscheinlich auf den 5HT₂- und 5HT₃-Rezeptor-blockierenden Eigenschaften. Die häufigsten UAW entstehen dagegen durch antihistaminerge Eigenschaften der NaSSA, in erster Linie sind initiale Benommenheit und Sedierung sowie eine Appetitsteigerung mit konsekutiver Gewichtszunahme zu nennen [115]. Die Gefahr einer im weiteren Verlauf deutlichen Gewichtszunahme kann bei einigen Patienten durch das Frühsymptom massiver Heißhungerattacken in den ersten Behandlungstagen rechtzeitig erkannt werden. Vor allem für Mirtazapin kann die Entwicklung oder Verstärkung eines Restless-Legs-Syndroms (RLS) eine relativ häufige UAW sein [99]. Als sehr seltene, aber potenziell lebensbedrohliche UAW, ist für beide Präparate die Verstärkung oder Auslösung einer Neutropenie [90] und für Mianserin die Gefahr einer Agranulozytose zu beachten [63].

NaSSA erweitern somit das Spektrum dual wirkender Antidepressiva bei sehr guter Wirksamkeit vor allem auch bei depressionsassoziierten Schlafstörungen. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil ist dabei deutlich besser als bei den meisten TCA, wobei metabolische Veränderungen oder eine RLS-Symptomatik die Therapietreue negativ beeinflussen können.

Dopamin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (DNRI)

Bupropion ist das einzige derzeit erhältliche dual wirkende Antidepressivum, das die noradrenerge- und dopaminerge Neurotransmission vor allem durch eine selektive Wiederaufnahmehemmung beider Monoamine aus dem synaptischen Spalt verstärkt [37]. Es ist damit neben dem NARI Reboxetin eines der wenigen Antidepressiva ohne Wirkung auf das zentralnervöse Serotoninsystem [8].

Die antidepressive Wirksamkeit von Bupropion unterschied sich in Vergleichsstudien nicht von der Wirkung der SSRI Sertralin [31], Fluoxetin [30] und Paroxetin [120], des SNRI Venlafaxin [122] sowie der TCA Doxepin [38], Amitriptylin [97] und Imipramin [122]. Da bei Behandlung mit Bupropion eine sedierende Wirkkomponente fehlt, zeigte sich allerdings beim direkten Vergleich mit TCA nach Gabe von Doxepin eine deutlichere Verbesserung von Schlafparametern [38]. Aufgrund eines möglicherweise geringeren Risikos der Induktion einer Manie oder Hypomanie („Switch-Risiko“) [65] wird Bupropion trotz des dualen Wirkmechanismus zur Behandlung bipolarer Depressionen empfohlen [94].

Hinsichtlich der Verträglichkeit ergeben sich durch das Fehlen anticholinerg und antihistaminerg Effekte Vorteile von Bupropion im Vergleich zu TCA [38], durch das Fehlen serotonerger Wirkungen konnte eine niedrigere Rate an gastrointestinalen Beschwerden und an sexuellen Funktionsstörungen im Vergleich zu den SSRI Sertralin [31] und Fluoxetin [80] registriert werden. Obwohl die Induktion generalisierter zerebraler Krampfanfälle durch Bupropion eine seltene UAW darstellt [83], muss sie bei Risikofaktoren wie Alkoholkonsum oder Elektrolytstörungen bei Anorexie oder Bulimie [51], bei Patienten mit bekannter Epilepsie sowie vor allem nach Überdosierungen [106] bedacht werden.

DNRI erweitern somit das Spektrum dual wirkender antriebsfördernder Antidepressiva bei günstigem Profil vor allem hinsichtlich des Fehlens sedierender und appetitfördernder Wirkungen sowie des geringeren Risikos für sexuelle Funktionsstörungen. Bei bipolarer Depression ist der Einsatz von DNRI aufgrund des geringeren Switch-Risikos, vor allem im

Vergleich zu anderen dual wirkenden Antidepressiva, von besonderem Vorteil. Ein im Vergleich zu anderen Antidepressiva höheres Risiko epileptischer Anfälle muss vor allem bei Überdosierungen, aber auch bei prädisponierenden Begleiterkrankungen beachtet werden.

Unselektive Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer, tri- und tetrazyklische Antidepressiva (TCA)

Tri- und tetrazyklische Antidepressiva (TCA) können anhand ihrer pharmakodynamischen Wirkprinzipien in verschiedene Substanzgruppen eingeteilt werden. Sie verstärken überwiegend, aber nicht selektiv, die monoaminerge Neurotransmission durch Wiederaufnahmehemmung. Während Clomipramin überwiegend serotonerg, Maprotilin überwiegend noradrenerg und Trimipramin überwiegend dopaminerg wirkt, entfalten die übrigen TCA (Amitriptylin, Amitriptylinoxid, Desipramin, Dosulepin, Doxepin, Imipramin, Nortriptylin, Protriptylin) ihre Wirkung durch kombinierte serotonerge und noradrenerge Effekte. Tianeptin wird hingegen als modifiziertes Trizyklikum bezeichnet, das adaptive Veränderungen kortikaler Serotonintransporter induziert [93] und möglicherweise die antidepressive Wirkung über neuroprotektive Effekte entfaltet [74].

TCA können meist unabhängig vom Subtyp depressiver Erkrankungen eingesetzt werden. Eine im Vergleich zu SSRI bessere Wirkung von TCA wurde bei besonders schweren Depressionen und bei hospitalisierten Patienten beschrieben [4, 5]. Für Tianeptin wurde lediglich in einer Studie eine Unterlegenheit gegenüber Fluoxetin erwähnt [44], während alle anderen RCT eine den SSRI vergleichbare Effektivität belegten [54]. Eine deutlich schwächere Evidenz liegt hingegen für die beschriebene bessere Wirksamkeit von TCA im höheren Alter [92] oder die besonders gute Wirksamkeit antriebssteigernder TCA wie beispielsweise Clomipramin und Desipramin bei gehemmten Depressionen [104] vor. Aufgrund der guten Beeinflussbarkeit chronischer neuropathischer Schmerzsyndrome durch TCA – klassischer Vertreter ist hier vor allem Amitriptylin [101] – haben TCA, die sowohl auf die serotonerge als auch

auf die noradrenerge Neurotransmission wirken, ihren besonderen Stellenwert in der Behandlung von Depressionen mit komorbiden Schmerzsyndromen. Allerdings konnte bei diesen Krankheitsbildern eine ebenso gute Wirksamkeit von NaSSA [73] und SNRI [10] gezeigt werden. Atypische Depressionen sind charakterisiert durch Appetitsteigerung, Hypersomnie, die „bleierne Schwere in Armen oder Beinen“ und eine länger bestehende (d. h. nicht nur auf die Episoden der affektiven Störung beschränkte) Überempfindlichkeit gegenüber Zurückweisungen, die zu deutlichen sozialen oder beruflichen Beeinträchtigungen führt. Hier scheinen TCA den MAOI und SSRI unterlegen zu sein [47].

Bei den meisten TCA stellen anticholinerge (Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, Obstipation, Miktionsstörungen bei Prostatahypertrophie, Erhöhung des Augeninnendrucks bei Engwinkelglaukom) und antihistaminerge (Müdigkeit, Benommenheit, Appetitsteigerung, metabolisches Syndrom) UAW Einschränkungen dar, die sich auf die Behandlungssicherheit und die Therapie-treue auswirken [103]. Ebenso muss eine mögliche Erhöhung des Switch-Risikos bei bipolaren Depressionen berücksichtigt werden [42]. Zudem ist die Toxizität von TCA im Vergleich zu moderneren Antidepressiva höher. Dies gilt im Besonderen für die erhöhte Kardiotoxizität nach Überdosierung, beispielsweise im Zusammenhang mit suizidalem Verhalten, bei Patienten mit QTc-Zeit-Verlängerung [52], wobei sich einige TCA, beispielsweise Tianeptin [68] oder Desipramin, durch deutlich schwächere anticholinerge und kardiotoxische UAW auszeichnen.

Seit Entdeckung des Imipramins waren TCA weltweit die primäre Option für antidepressive Pharmakotherapien, und noch heute wird Amitriptylin zusammen mit einem SSRI in der Liste der essenziellen Pharmaka der Weltgesundheitsorganisation (WHO) geführt. Nach Einführung von selektiveren und daher meist besser verträglichen modernen Antidepressiva haben TCA ihren Status als Therapieoption der ersten Wahl in vielen Industrienationen verloren. Dennoch bieten sie gerade bei schwierig zu behandelnden, pharmakotherapieresistenten Depressionen weiterhin eine nicht voll-

ständig ersetzbare Behandlungsmöglichkeit, die bei Beachtung der genannten Kontraindikationen auch ausreichend sicher und verträglich ist.

Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI, RIMA, MAOBI)

Derzeit werden drei verschiedene Subtypen von MAOI in der Therapie depressiver Erkrankungen eingesetzt. Zu den unselektiven und irreversiblen MAOI gehört das Tranylcypromin, für das aufgrund der irreversiblen Enzymhemmung im zentralen Nervensystem von bis zu zwei Wochen spezielle Sicherheitsabstände bei Einsatz vor anderen Antidepressiva sowie spezifische Diätrichtlinien gelten. Nach serotonergen Antidepressiva muss entsprechend der Halbwertszeit dieser Substanzen zur Vermeidung der Gefahr eines Serotoninsyndroms ebenfalls ein Sicherheitsabstand eingehalten werden. Aufgrund der selektiven und reversiblen MAO-Hemmung durch Moclobemid (Reversible Inhibitor of Monoaminoxidase A, RIMA) ist bei Einsatz dieses Präparats im üblichen Dosisbereich keine Diät erforderlich. Gleiches gilt für den MAO-B-Hemmer Selegilin bei transdormaler Anwendung im niedrigen Dosisbereich, der allerdings in Europa bislang nicht zur Behandlung depressiver Erkrankungen zugelassen ist.

Für irreversible MAOI wird ein den TCA vergleichbares Wirksamkeitsprofil berichtet, das allerdings überwiegend an ambulanten Patienten untersucht wurde [113]. Im Vergleich zur SNRI/NaSSA-Kombinationstherapie mit Venlafaxin und Mirtazapin konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Wirksamkeit gezeigt werden [75]. In retrospektiven Studien wurde eine gute Effektivität gerade bei therapieresistenten depressiven Erkrankungen [3], bei antriebsarmen [48] und atypischen [47] Depressionen berichtet. Für Moclobemid wird in einer Metaanalyse eine im Vergleich zu Tranylcypromin niedrigere Effektstärke berichtet, die durch Dosissteigerung bei schweren Depressionen angehoben werden kann [70]. Im Vergleich zu SSRI und TCA werden keine Wirksamkeitsunterschiede angenommen. Selegilin wird in Europa bei oraler Gabe zur Behandlung des Morbus Parkinson eingesetzt. Signifikante antidepressive Effekte des trans-

dermalen Systems konnten belegt werden, in der niedrigsten wirksamen Dosierung von 6 mg/d sind keine diätetischen Maßnahmen erforderlich [98]. Eine Zulassung besteht derzeit jedoch nur in den USA.

Trotz der guten Wirksamkeit werden irreversible MAOI aufgrund ihres Potenzials für schwere UAW, wie zum Beispiel hypertone Krisen bei Diätfehlern mit tyraminreicher Nahrung oder Gabe sympathomimetischer Medikation, heute als Therapieoption der zweiten Wahl betrachtet [13]. Gleiches gilt für Ultra-Hochdosisstrategien bei schwer zu behandelnden Depressionen [1]. Ohne Diätfehler sind nicht selten hypotone Kreislaufreaktionen zu beobachten, bei Hochdosistherapie sowie nach abruptem Absetzen kann ein Delir auftreten. Es wurde diskutiert, ob Absetzeffekte sowie Symptome einer Substanzabhängigkeit möglicherweise durch dopaminerge Effekte von Tranylcypromin sowie amphetaminartige Effekte der Abbauprodukte entstehen [45].

Aufgrund der Gefahr eines Serotoninsyndroms dürfen MAOI nicht mit anderen serotonerg wirkenden Substanzen kombiniert werden. Bei irreversiblen MAOI ist bei Therapieumstellungen eine definierte Wartezeit einzuhalten. Bei Umstellungen von serotonergen Antidepressiva auf Tranylcypromin sollte ein Abstand von fünf Halbwertszeiten, das heißt meist circa fünf bis sieben Tagen, eingehalten werden (lediglich bei vorherigem Einsatz von Fluoxetin muss der Abstand auf fünf Wochen ausgedehnt werden). Bei umgekehrter Reihenfolge sollte ein Abstand von 14 Tagen eingehalten werden [103]. Bei Einsatz eines RIMA kann der Abstand auf drei Tage verkürzt werden [103].

Während bei Einsatz von RIMA in üblichen Dosierungen keine Diät eingehalten werden muss, können bei Hochdosistherapie (über 900 mg/d) Interaktionen mit tyraminreicher Nahrung klinisch relevant werden [19]. Ebenso muss auf mögliche Interaktionen mit anderen serotonergen Substanzen bis hin zum Serotoninsyndrom geachtet werden [32]. Bei Verordnung von Selegilin (transdermales Applikationssystem) in einer Dosierung von 9 oder 12 mg/d muss eine tyraminarme Diät eingehalten werden.

Irreversible MAOI bereichern somit das Spektrum therapeutischer Möglichkeiten gerade bei schwierig zu behandelnden Depressionen, werden aber aufgrund des Potenzials schwerer UAW nur als Therapie der zweiten Wahl eingesetzt. RIMA und MAOBI stellen eine gut verträgliche Therapiealternative dar.

Melatoninagonist und selektiver 5HT_{2c}-Antagonist

Im Gegensatz zu reinen Melatoninagonisten wurde für Agomelatin, welches das neue Therapieprinzip des MT1- und MT2-Melatoninrezeptoragonisten bei gleichzeitigem selektiven 5HT_{2c}-Serotoninantagonismus repräsentiert, eine gute antidepressive Wirksamkeit belegt [56]. Zudem konnte ohne direkt sedierende Wirkkomponente sowie ohne Unterdrückung des REM-Schlafs eine gute Wirkung auf Schlafstörungen beobachtet werden [66, 67].

Im Vergleich zum SSRI Paroxetin [69] sowie zum SNRI Venlafaxin [57] zeigte Agomelatin eine vergleichbare gute antidepressive Wirksamkeit bei gleich hohen Remissionsraten. Verträglichkeitsuntersuchungen zeigten dabei dosisabhängig UAW, die im Mittel nicht häufiger als bei Placebogabe auftraten [69]. Insbesondere fanden sich im Vergleich zum SNRI Venlafaxin weniger häufig sexuelle Funktionsstörungen [57] sowie im Vergleich zu dem SSRI Paroxetin ein geringeres Risiko für Absetzeffekte [81].

Aufgrund der besonders guten Verträglichkeit [64] und des neuen pharmakodynamischen Wirkprinzips stellt Agomelatin eine interessante Bereicherung des therapeutischen Spektrums dar. Insbesondere die kurz- bis mittelfristig schlaffördernde Wirkung ohne sedierende und appetitsteigernde Wirkung macht es zu einer klinisch sehr interessanten Behandlungsalternative.

Fazit für die Praxis

Während der letzten vier Jahrzehnte wurde eine Vielzahl antidepressiver Behandlungsformen verfügbar, deren Wirksamkeit generell gut belegt ist [6, 7]. Generell wird bei mittel- bis schwergradigen Depressionen die Kombination einer psychopharmakologischen Therapie mit psycho- und soziotherapeutischen Maßnahmen empfohlen. Die Fortschritte der antidepressiven Phar-

makotherapie des letzten Jahrzehnts bestanden hauptsächlich in immer besser verträglichen Präparaten. Allerdings wurden und werden die therapeutischen Möglichkeiten auch bei schwierig zu behandelnden Depressionen, den therapieresistenten Erkrankungen, durch die Einführung neuer und neu kombinierter selektiver Wirkmechanismen ständig erweitert.

Im Mittel sind die Wirksamkeitsunterschiede zwischen verschiedenen Antidepressivaklassen eher gering. Für individuelle Patienten und für diagnostische Subgruppen depressiver Störungen sind jedoch durchaus Wirksamkeitsunterschiede bekannt. Zudem spielen für Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Therapie das Alter der Patienten und somatische Komorbiditäten eine nicht unbeträchtliche Rolle. Individualisierte Differenzialdiagnostik und Differenzialtherapie sind daher Voraussetzungen für eine besser und schneller wirksame, gut verträgliche und damit auch die Therapietreue fördernde erfolgreiche Therapie depressiver Störungen.

Die Erforschung neuer Behandlungsmöglichkeiten ist von höchster Wichtigkeit, um in Zukunft bessere klinische Strategien in der Behandlung depressiver Erkrankungen zur Verfügung zu haben. Dies ist zudem von herausragender sozioökonomischer Bedeutung. □

LITERATUR

Springermedizin.de/neurotransmitter

Dr. med. Martin Lieb

Prof. Dr. med. Rainer Rupprecht

Prof. Dr. med. Thomas C. Baghai

(Korrespondenz)

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Universität Regensburg

Universitätsstraße 84, 93053 Regensburg

E-Mail: Thomas.Baghai@medbo.de



Arztrecht

Praxishandbuch für Mediziner

H. Ries, K. Schnieder, B. Papendorf, R. Großbölting

Ein Arzt ist immer weniger allein Mediziner, sondern auch selbständiger Unternehmer, der die sich wandelnden Bedürfnisse der Patienten ebenso zu beachten hat, wie die sich permanent verändernde Rechtslage. Dieses Buch soll dem Arzt ein übersichtlicher und verständlicher Ratgeber sein – ein Wegweiser durch die rechtlichen Labyrinth. Einen Schwerpunkt des Buchs bildet dabei der Bereich des Vertragsarztrechts mit seinen vielfältigen Problemen.

- ▶ Hohe Aktualität aufgrund der Einarbeitung des Versorgungsstrukturgesetzes (GKV-VStG 2012)
- ▶ Neu: Kapitel zum Familien- und Erbrecht
- ▶ Zahlreiche Beispiele aus praxisnaher Sicht
- ▶ Checklisten, praxisrelevante Hinweise und Empfehlungen

3. Aufl. 2012. XIII, 359 S. 10 Abb.

ISBN 978-3-642-25884-8

▶ € (D) 49,95 | € (A) 51,35 | *sFr 62,50

springer.de

Bei Fragen oder Bestellung wenden Sie sich bitte an

▶ Springer Customer Service Center GmbH, Haberstr. 7, 69126 Heidelberg

▶ **Telefon:** +49 (0) 6221-345-4301

▶ **Fax:** +49 (0) 6221-345-4229

▶ **Email:** orders-hd-individuals@springer.com

▶ € (D) sind gebundene Ladenpreise in Deutschland und enthalten 7% MwSt; € (A) sind gebundene Ladenpreise in Österreich und enthalten 10% MwSt.

▶ Preisänderungen und Irrtümer vorbehalten.

015725x

LITERATUR

- Adli M., Baethge C., Heinz A., Langlitz N., Bauer M. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255: 387–400.
- AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research). Evidence report on Treatment of depression: Newer Pharmacotherapies. Washington DC: AHCPR, 1999.
- Amsterdam J.D., Shults J. MAOI efficacy and safety in advanced stage treatment-resistant depression – A retrospective study. *J Affect Disord* 2005; 89(1–3): 183–188.
- Anderson I.M. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2000; 58(1): 19–36.
- Anderson I.M. SSRI versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *Depress Anxiety* 1998; 7 Suppl 1: 11–17.
- Baghai T.C., Blier P., Baldwin D.S., Bauer M., Goodwin G.M., Fountoulakis K.N. et al. Executive summary of the report by the WPA section on pharmacopsychiatry on general and comparative efficacy and effectiveness of antidepressants in the acute treatment of depressive disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2012; 262(1): 13–22.
- Baghai T.C., Blier P., Baldwin D.S., Bauer M., Goodwin G.M., Fountoulakis K.N. et al. General and comparative efficacy and effectiveness of antidepressants in the acute treatment of depressive disorders: a report by the WPA section of pharmacopsychiatry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011; 261 Suppl 3: 207–245.
- Baghai T.C., Volz H.P., Moller H.J. Drug treatment of depression in the 2000s: An overview of achievements in the last 10 years and future possibilities. *World J Biol Psychiatry* 2006; 7(4): 198–222.
- Baldwin D.S. Escitalopram: efficacy and tolerability in the treatment of depression. *Hosp Med* 2002; 63(11): 668–671.
- Barkin R.L., Barkin S. The role of venlafaxine and duloxetine in the treatment of depression with decremental changes in somatic symptoms of pain, chronic pain, and the pharmacokinetics and clinical considerations of duloxetine pharmacotherapy. *Am J Ther* 2005; 12(5): 431–438.
- Bauer M., Bschor T., Pfennig A., Whybrow P.C., Angst J., Versiani M. et al. Biologische Behandlung unipolarer depressiver Störungen in der allgemeinärztlichen Versorgung. *Psychopharmakotherapie* 2008; 15(6): 239–264.
- Bauer M., Bschor T., Pfennig A., Whybrow P.C., Angst J., Versiani M. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care. *World J Biol Psychiatry* 2007; 8(2): 67–104.
- Bauer M., Whybrow P.C., Angst J., Versiani M., Moller H.J. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 2: Maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions. *World J Biol Psychiatry* 2002; 3(2): 69–86.
- Benkert O., Muller M., Szegedi A. An overview of the clinical efficacy of mirtazapine. *Hum Psychopharmacol* 2002; 17 Suppl 1: S23–S26.
- Berman R.M., Cappiello A., Anand A., Oren D.A., Heninger G.R., Charney D.S. et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 47(4): 351–354.
- Berzowski H., van M.M., Gagiano C.A. Efficacy and tolerability of reboxetine compared with imipramine in a double-blind study in patients suffering from major depressive off-sodes. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; 7 Suppl 1: S37–S47.
- Bezchlibnyk-Butler K., Aleksic I., Kennedy S.H. Citalopram—a review of pharmacological and clinical effects. *J Psychiatry Neurosci* 2000; 25(3): 241–254.
- Bielski R.J., Ventura D., Chang C.C. A double-blind comparison of escitalopram and venlafaxine extended release in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(9): 1190–1196.
- Bonnet U. Moclobemide: therapeutic use and clinical studies. *CNS Drug Rev* 2003; 9(1): 97–140.
- Boulenger J.P., Huusom A.K., Florea I., Baekdal T., Sarchiapone M. A comparative study of the efficacy of long-term treatment with escitalopram and paroxetine in severely depressed patients. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(7): 1331–1341.
- Boyer E.W., Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352(11): 1112–1120.
- Burrows G.D., Maguire K.P., Norman T.R. Antidepressant efficacy and tolerability of the selective norepinephrine reuptake inhibitor reboxetine: a review. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 Suppl 14: 4–7.
- Bymaster F.P., Dreshfield-Ahmad L.J., Threlkeld P.G., Shaw J.L., Thompson L., Nelson D.L. et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25(6): 871–880.
- Calil H.M. Fluoxetine: a suitable long-term treatment. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 22: 24–29.
- Charney D.S., Grothe D.R., Smith S.L., Brady K.T., Kaltsounis-Puckett J., Wright C.W. et al. Overview of psychiatric disorders and the role of newer antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 3–9.
- Cheeta S., Schifano F., Oyefeso A., Webb L., Ghodse A.H. Antidepressant-related deaths and antidepressant prescriptions in England and Wales, 1998–2000. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 41–47.
- Cipriani A., Barbui C., Brambilla P., Furukawa T.A., Hotopf M., Geddes J.R. Are All Antidepressants Really the Same? The Case of Fluoxetine: A Systematic Review. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(6): 850–864.
- Clayton A.H., Zajecka J., Ferguson J.M., Filipiak-Reisner J.K., Brown M.T., Schwartz G.E. Lack of sexual dysfunction with the selective noradrenaline reuptake inhibitor reboxetine during treatment for major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18(3): 151–156.
- Clerc G.E., Ruimy P., Verdeau-Palles J. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia. The Venlafaxine French Inpatient Study Group. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9(3): 139–143.
- Coleman C.C., King B.R., Bolden-Watson C., Book M.J., Seagraves R.T., Richard N. et al. A placebo-controlled comparison of the effects on sexual functioning of bupropion sustained release and fluoxetine. *Clin Ther* 2001; 23(7): 1040–1058.
- Croft H., Settle E. Jr., Houser T., Batey S.R., Donahue R.M., Ascher J.A. A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. *Clin Ther* 1999; 21(4): 643–658.
- Dardennes R.M., Even C., Ballon N., Bange F. Serotonin syndrome caused by a clomipramine-moclobemide interaction. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(7): 382–383.
- Detke M.J., Lu Y., Goldstein D.J., Hayes J.R., Demitrack M.A. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(4): 308–315.
- Detke M.J., Wiltse C.G., Mallinckrodt C.H., McNamara R.K., Demitrack M.A., Bitter I. Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14(6): 457–470.
- Edwards J.G., Anderson I. Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs* 1999; 57(4): 507–533.
- Eker S.S., Akkaya C., Akgoz S., Sarandol A., Kirli S. [Comparison of reboxetine and sertraline in terms of efficacy and safety in major depressive disorder]. *Turk Psikiyatri Derg* 2005; 16(3): 153–163.
- Fava M., Rush A.J., Thase M.E., Clayton A., Stahl S.M., Pradko J.F. et al. 15 years of clinical experience with bupropion HCl: from bupropion to bupropion SR to bupropion XL. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005; 7(3): 106–113.
- Feighner J., Hendrickson G., Miller L., Stern W. Double-blind comparison of doxepin versus bupropion in outpatients with a major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6(1): 27–32.
- Ferguson J.M. SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2001; 3(1): 22–27.
- Goldstein D.J., Lu Y., Detke M.J., Wiltse C., Mallinckrodt C., Demitrack M.A. Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24(4): 389–399.
- Green B. Focus on paroxetine. *Curr Med Res Opin* 2003; 19(1): 13–21.
- Grunze H., Kasper S., Goodwin G., Bowden C., Baldwin D., Licht R. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of bipolar disorders. Part I: Treatment of bipolar depression. *World J Biol Psychiatry* 2002; 3(3): 115–124.
- Guelfi J.D., Anseau M., Timmerman L., Korsgaard S. Mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patients with melancholic features. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21(4): 425–431.
- Guelfi J.D., Bouhassira M., Bonett-Perrin E., Lancrenon S. [The study of the efficacy of fluoxetine versus tianeptine in the treatment of elderly depressed patients followed in general practice]. *Encephale* 1999; 25(3): 265–270.

45. Haddad P. Do antidepressants have any potential to cause addiction? *J Psychopharmacol* 1999; 13(3): 300–307.
46. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967; 6(4): 278–296.
47. Henkel V, Mergl R, Allgaier A.K., Kohlen R., Möller H.J., Hegerl U. Treatment of depression with atypical features: a meta-analytic approach. *Psychiatry Res* 2006; 141(1): 89–101.
48. Himmelhoch J.M., Thase M.E., Mallinger A.G., Houck P. Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1991; 148(7): 910–916.
49. Hirschfeld R.M., Vornik L.A. Newer antidepressants: review of efficacy and safety of escitalopram and duloxetine. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 Suppl 4: 46–52.
50. Holzer M., Langer A., Müller N. [Consequences of public discussion on the ineffectiveness of antidepressives: attempted suicide after stopping medication]. *Nervenarzt* 2008; 79(9): 1074–1075.
51. Horne R.L., Ferguson J.M., Pope H.G., Jr., Hudson J.L., Lineberry C.G., Ascher J. et al. Treatment of bulimia with bupropion: a multicenter controlled trial. *J Clin Psychiatry* 1988; 49(7): 262–266.
52. Jonsson A., Holmgren P., Ahlner J. Fatal intoxications in a Swedish forensic autopsy material during 1992–2002. *Forensic Sci Int* 2004; 143(1): 53–59.
53. Kasper S., Möller H.J. Antidepressive Psychopharmakotherapie: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) als neues Wirkprinzip. *Deutsches Ärzteblatt* 1995; 92: A428–434.
54. Kasper S., Olie J.P. A meta-analysis of randomized controlled trials of tianeptine versus SSRI in the short-term treatment of depression. *Eur Psychiatry* 2002; 17 Suppl 3: 331–340.
55. Kasper S., Spadone C., Verpillat P., Angst J. Onset of action of escitalopram compared with other antidepressants: results of a pooled analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21(2): 105–110.
56. Kennedy S.H., Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16(2): 93–100.
57. Kennedy S.H., Rizvi S., Fulton K., Rasmussen J. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28(3): 329–333.
58. Khouzam H.R., Emes R., Gill T., Raroque R. The antidepressant sertraline: a review of its uses in a range of psychiatric and medical conditions. *Compr Ther* 2003; 29(1): 47–53.
59. Kirsch I., Deacon B.J., Huedo-Medina T.B., Scoboria A., Moore T.J., Johnson B.T. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008; 5(2): e45.
60. Koski A., Vuori E., Ojanpera I. Newer antidepressants: evaluation of fatal toxicity index and interaction with alcohol based on Finnish postmortem data. *Int J Legal Med* 2005; 119(6): 344–348.
61. Kupfer D.J. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1991; 52 Suppl: 28–34.
62. Kupfer D.J. The pharmacological management of depression. *Dialogues Clin Neurosci* 2005; 7(3): 191–205.
63. Launay D., Queyrel V., Hatron P.Y., Michon-Pasturel U., Caron J., Hachulla E. et al. [Agranulocytosis connected with the taking of mianserin: a complication to be feared in the aged]. *Rev Med Interne* 2000; 21(7): 642–643.
64. Laux G. The Antidepressant Agomelatine in Daily Practice: Results of the Non-Interventional Study VIVALDI. *Pharmacopsychiatry* 2012.
65. Leverich G.S., Altshuler L.L., Frye M.A., Suppes T., McElroy S.L., Keck P.E., Jr. et al. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry* 2006; 163(2): 232–239.
66. Loo H., Dalery J., Macher J.P., Payen A. [Pilot study comparing in blind the therapeutic effect of two doses of agomelatine, melatoninergic agonist and selective 5HT2C receptors antagonist, in the treatment of major depressive disorders]. *Encephale* 2002; 28(4): 356–362.
67. Loo H., Dalery J., Macher J.P., Payen A. [Pilot study comparing in blind the therapeutic effect of two doses of agomelatine, melatonin-agonist and selective 5HT2c receptors antagonist, in the treatment of major depressive disorders]. *Encephale* 2003; 29(2): 165–171.
68. Loo H., Deniker P. Position of tianeptine among antidepressive chemotherapies. *Clin Neuropharmacol* 1988; 11 Suppl 2: S97–102.
69. Loo H., Hale A., D'haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatoninergic agonist and selective 5-HT(2C) antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17(5): 239–247.
70. Lotufo-Neto F., Trivedi M., Thase M.E. Meta-analysis of the reversible inhibitors of monoamine oxidase type A moclobemide and brofaromine for the treatment of depression. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20(3): 226–247.
71. Mace S., Taylor D. Selective serotonin reuptake inhibitors: a review of efficacy and tolerability in depression. *Expert Opin Pharmacother* 2000; 1(5): 917–933.
72. Massana J., Moller H.J., Burrows G.D., Montenegro R.M. Reboxetine: a double-blind comparison with fluoxetine in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14(2): 73–80.
73. Mattia C., Paoletti F., Coluzzi F., Boanelli A. New antidepressants in the treatment of neuropathic pain. A review. *Minerva Anestesiol* 2002; 68(3): 105–114.
74. McEwen B.S., Olie J.P. Neurobiology of mood, anxiety, and emotions as revealed by studies of a unique antidepressant: tianeptine. *Mol Psychiatry* 2005; 10(6): 525–537.
75. McGrath P.J., Stewart J.W., Fava M., Trivedi M.H., Wisniewski S.R., Nierenberg A.A. et al. Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163(9): 1531–1541.
76. Möller H.J., Kasper S., Müller H., Kissling W., Fuger J., Ruhmann S. A controlled study of the efficacy and safety of mianserin and amitriptyline in depressive inpatients. *Pharmacopsychiatry* 1995; 28(6): 249–252.
77. Möller H.J. Are all antidepressants the same? *J Clin Psychiatry* 2000; 61 Suppl 6: 24–28.
78. Montgomery S.A., Andersen H.F. Escitalopram versus venlafaxine XR in the treatment of depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21(5): 297–309.
79. Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134: 382–389.
80. Montgomery S.A., Baldwin D.S., Blier P., Fineberg N.A., Kasper S., Lader M. et al. Which antidepressants have demonstrated superior efficacy? A review of the evidence. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22(6): 323–329.
81. Montgomery S.A., Kennedy S.H., Burrows G.D., Lejoyeux M., Hindmarch I. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19(5): 271–280.
82. Montgomery S.A., Möller H.J. Is the significant superiority of escitalopram compared to other antidepressants clinically relevant? In preparation 2008.
83. Montgomery S.A. Antidepressants and seizures: emphasis on newer agents and clinical implications. *Int J Clin Pract* 2005; 59(12): 1435–1440.
84. Montgomery S.A. Chairman's overview. The place of reboxetine in antidepressant therapy. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 Suppl 14: 26–29.
85. Montgomery S.A. Safety of mirtazapine: a review. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10 Suppl 4: 37–45.
86. Moore N., Verdoux H., Fantino B. Prospective, multicentre, randomized, double-blind study of the efficacy of escitalopram versus citalopram in outpatient treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20(3): 131–137.
87. Nierenberg A.A., Ostacher M.J., Huffman J.C., Ametrano R.M., Fava M., Perlis R.H. A brief review of antidepressant efficacy, effectiveness, indications, and usage for major depressive disorder. *J Occup Environ Med* 2008; 50(4): 428–436.
88. Olver J.S., Burrows G.D., Norman T.R. The treatment of depression with different formulations of venlafaxine: a comparative analysis. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19(1): 9–16.
89. Olver J.S., Burrows G.D., Norman T.R. Third-generation antidepressants: do they offer advantages over the SSRIs? *CNS Drugs* 2001; 15(12): 941–954.
90. Ozcanli T., Unsalver B., Ozdemir S., Ozmen M. Sertraline- and mirtazapine-induced severe neutropenia. *Am J Psychiatry* 2005; 162(7): 1386.
91. Papakostas G.I., Homberger C.H., Fava M. A meta-analysis of clinical trials comparing mirtazapine with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *J Psychopharmacol* 2008.
92. Parker G. Differential effectiveness of newer and older antidepressants appears mediated by an age effect on the phenotypic expression of depression. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106(3): 168–170.
93. Pineyro G., Deveault L., Blier P., Dennis T., de M.C. Effect of acute and prolonged tianeptine administration on the 5-HT transporter: electrophysiological, biochemical and radioligand binding studies in the rat brain. *Naunyn Schmiedebergs Arch*

- Pharmacol 1995; 351(2): 111–118.
94. Post R.M., Altshuler L.L., Leverich G.S., Frye M.A., Nolen W.A., Kupka R.W. et al. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 124–131.
 95. Ramana R., Paykel E.S., Cooper Z., Hayhurst H., Saxty M., Surtees P.G. Remission and relapse in major depression: a two-year prospective follow-up study. *Psychol Med* 1995; 25(6): 1161–1170.
 96. Rampello L., Chiechio S., Nicoletti G., Alvano A., Vecchio I., Raffaele R. et al. Prediction of the response to citalopram and reboxetine in post-stroke depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 173(1-2): 73–78.
 97. Remick R.A., Campos P.E., Misri S., Miles J.E., Van Wyck F.J. A comparison of the safety and efficacy of bupropion HCL and amitriptyline hcl in depressed outpatients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1982; 6(4-6): 523–527.
 98. Robinson D.S., Gilmore M.L., Yang Y., Moonsammy G., Azzaro A.J., Oren D.A. et al. Treatment effects of selegiline transdermal system on symptoms of major depressive disorder: a meta-analysis of short-term, placebo-controlled, efficacy trials. *Psychopharmacol Bull* 2007; 40(3): 15–28.
 99. Rottach K.G., Schaner B.M., Kirch M.H., Zivotofsky A.Z., Teufel L.M., Gallwitz T. et al. Restless legs syndrome as side effect of second generation antidepressants. *J Psychiatr Res* 2008; 43(1): 70–75.
 100. Rush A.J., Trivedi M.H., Wisniewski S.R., Nierenberg A.A., Stewart J.W., Warden D. et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163(11): 1905–1917.
 101. Saarto T., Wiffen P.J. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3): CD005454.
 102. Sanz E.J., De-las-Cuevas C., Kiuru A., Bate A., Edwards R. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet* 2005; 365(9458): 482–487.
 103. Sartorius N., Baghai T.C., Baldwin D.S., Barrett B., Brand U., Fleischhacker W. et al. Antidepressant medications and other treatments of depressive disorders: a CINP Task Force report based on a review of evidence. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10 Suppl 1: S1–207.
 104. Sartorius N. Description and classification of depressive disorders. Contributions for the definition of the therapy-resistance and of therapy resistant depressions. *Pharmakopsychiatr Neuro-psychopharmacol* 1974; 7(2): 76–79.
 105. Schatzberg A.F., Kremer C., Rodrigues H.E., Murphy G.M., Jr. Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10(5): 541–550.
 106. Shepherd G., Velez L.I., Keyes D.C. Intentional bupropion overdoses. *J Emerg Med* 2004; 27(2): 147–151.
 107. Sir A., D'Souza R.F., Uguz S., George T., Vahip S., Hopwood M. et al. Randomized Trial of Sertraline Versus Venlafaxine XR in Major Depression: Efficacy and Discontinuation Symptoms. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(10): 1312–1320.
 108. Smith D., Dempster C., Glanville J., Freemantle N., Anderson I. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 396–404.
 109. Stahl S.M., Grady M.M., Moret C., Briley M. SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectr* 2005; 10(9): 732–747.
 110. Sultan A., Gaskell H., Derry S., Moore R.A. Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomised trials. *BMC Neurol* 2008; 8: 29.
 111. Thase M.E., Baker R.A., Simmons J.H., Van Willigenburg A.P., Schutte A.J. Effects of mirtazapine versus SSRIs on core symptoms of depression. *J Affect Disord*. 2006; 91[S1]: S83.
 112. Thase M.E., Shelton R.C., Khan A. Treatment with venlafaxine extended release after SSRI nonresponse or intolerance: a randomized comparison of standard- and higher-dosing strategies. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26(3): 250–258.
 113. Thase M.E., Trivedi M.H., Rush A.J. MAOIs in the contemporary treatment of depression. *Neuropsychopharmacology* 1995; 12(3): 185–219.
 114. Thase M.E. Antidepressant treatment of the depressed patient with insomnia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 17: 28–31.
 115. Tran P.V., Bymaster F.P., McNamara R.K., Potter W.Z. Dual monoamine modulation for improved treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23(1): 78–86.
 116. Van Ameringen A.P., Ferrey G., Tournoux A. A randomised, double-blind comparison of milnacipran and imipramine in the treatment of depression. *J Affect Disord* 2002; 72(1): 21–31.
 117. Venlafaxine vs. SSRIs: Comparison of somatic symptom reduction. Conference of the American Psychiatric Association (APA); 2004.
 118. Vis P.M., van B.M., Einarsen T.R. Duloxetine and venlafaxine-XR in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Pharmacother* 2005; 39(11): 1798–1807.
 119. Ware M.R. Fluvoxamine: a review of the controlled trials in depression. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 Suppl 5: 15–23.
 120. Weihs K.L., Settle E.C., Jr., Batey S.R., Houser T.L., Donahue R.M., Ascher J.A. Bupropion sustained release versus paroxetine for the treatment of depression in the elderly. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(3): 196–202.
 121. Wheatley D.P., van M.M., Timmerman L., Kremer C.M. Mirtazapine: efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder. Mirtazapine-Fluoxetine Study Group. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(6): 306–312.
 122. Workman E.A., Short D.D. Atypical antidepressants versus imipramine in the treatment of major depression: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 1993; 54(1): 5–12.
 123. Wu J.C., Bunney W.E. The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. *Am J Psychiatry* 1990; 147(1): 14–21.
 124. Zimmerman M., McGlinchey J.B., Posternak M.A., Friedman M., Attiullah N., Boerescu D. How Should Remission From Depression Be Defined?

The Depressed Patient's Perspective. *Am J Psychiatry* 2006; 163(1): 148–150.