



Klinisches Management der therapieresistenten Depression

Bernhard T. Baune^{1,2,3} · Sarah E. Fromme¹ · Maximilian Kiebs^{4,5} · René Hurlemann⁴

¹ Klinik für Psychische Gesundheit, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland

² Department of Psychiatry, University of Melbourne, Melbourne, Australien

³ The Florey Institute of Neuroscience and Mental Health, Melbourne, Australien

⁴ Universitätsklinik für Psychiatrie & Psychotherapie, Fakultät VI Medizin & Gesundheitswissenschaften, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Oldenburg, Deutschland

⁵ Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland

In diesem Beitrag

- Therapieresistente Depression
- Management der TRD
- Neue aufkommende Behandlungsmöglichkeiten
Psychedelika • Esmethadon • Dextromethorphan • Brexanolon und Zuranolon • Antiinflammatorische Wirkstoffe
- Neuere pharmakologische Interventionen

Zusammenfassung

Die therapieresistente Depression (TRD) ist eine komplexe Erkrankung. Obwohl es bisher keine einheitliche Definition gibt, existieren vielversprechende und gut etablierte Behandlungsoptionen. Betrachtet man die gängigen pharmakologischen und neuromodulatorischen Strategien, wird ein dringender Bedarf im Hinblick auf schnell wirksame und gut verträgliche Therapieoptionen deutlich. Auch gibt es einen Bedarf an neuen Wirkmechanismen jenseits der Monoaminhypothese. Beispielsweise ist die Esketamintherapie ein bereits etabliertes Therapieverfahren, welches schnell wirkt und gut verträglich ist, während sich Psychedelika oder Esmethadon aktuell noch in klinischer Prüfung befinden. Aber auch Präparate, die off-label genutzt werden können, wie Dextromethorphan oder antiinflammatorische Strategien, werden vorgestellt. Ansätze, die sich auf eine Modulation des glutamatergen Systems konzentrieren oder die zur Klasse der Psychedelika gehören, scheinen von besonderem Interesse für die derzeitige Forschung und Entwicklung zu sein. Hierzu zählen insbesondere Substanzen mit schnell einsetzendem klinischem Wirkeintritt und einem günstigen Nebenwirkungsprofil.

Schlüsselwörter

Pharmakologische Therapie · Experimentelle Behandlung · Off-label-Use · Glutamaterges System · Psychedelika

Therapieresistente Depression

Die therapieresistente Depression (TRD) zeichnet sich sowohl in ihrer Erforschung als auch in ihrer Behandlung durch eine enorme Komplexität aus. Bereits für ihre Definition finden sich 150 verschiedene Formulierungsversuche [9]. In Ermangelung von Ansätzen mit prädiktivem Wert für Diagnostik und Therapie genießen die von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA; [42]) und der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA; [19]) vorgelegten Definitionen – d. h. das Nichtansprechen auf zwei oder mehr Antidepressiva trotz angemessener Dosis und Dauer sowie Therapietreue – nach wie vor Referenzstatus [31]. Unumstritten ist, dass die

TRD ein Thema hoher gesellschaftlicher Relevanz ist, da schätzungsweise 30–55 % der Menschen, die an einer Depression erkranken, nicht vollständig remittieren [31] und ein hohes Suizidrisiko aufweisen [5].

Das grundlegende Konzept der TRD stammt aus den 1970er-Jahren [41]. Damals entstand eine „intuitive“ Hierarchie auf der Grundlage des klinischen Aufwands, der für die Durchführung einer Depressionsbehandlung erforderlich war: Trizyklika (TCAs) wurden im Allgemeinen zuerst eingesetzt, Monoaminoxidase(MAO)-Hemmer (MAOIs) an zweiter und Elektrokonvulsionstherapie (EKT) an dritter Stelle. Da es noch keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zu TRD gab, lehrte die klinische Erfahrung, dass MAOIs

B.T. Baune und S.E. Fromme teilen sich die Erstautorenschaft.

M. Kiebs und R. Hurlemann teilen sich die Letztautorenschaft.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

in etwa der Hälfte der Fälle, in denen TCAs versagten, wirksam waren und dass die EKT mindestens 80% der Patient:innen, die nicht auf Antidepressiva ansprachen, helfen würde. Mitte der 1990er-Jahre hatten selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRIs) die TCAs als Erstlinientherapie verdrängt, wodurch sich der Algorithmus auf vier Behandlungsstufen erweiterte. Es wurde angenommen, dass eine kumulative Ansprechrate von bis zu 90% erzielt werden könnte. In den 1980er- und 1990er-Jahren wurde diese Zuversicht aufgrund der Ergebnisse qualitativ hochwertiger RCTs gebremst. In der berühmten STAR*D-Studie lag die kumulative Ansprechrate auf eine Folge von vier Behandlungsversuchen nur noch in der Größenordnung von 50–60% [41]. Seitdem sind 20 Jahre vergangen und zum Glück nicht ohne wichtige Neuerungen geblieben, die nachfolgend diskutiert werden.

» Die Betonung von zwei oder mehr erfolglosen Therapien suggeriert eine zu überwindende „Schwelle“

Die derzeit etablierte Referenzdefinition der TRD ist nicht frei von Schwächen: (1) Die Verortung von Psychotherapie sowie der Stellenwert z.B. sozialer und umweltbedingter Einflussfaktoren bleiben unklar. Ersteres findet in der 3. Fassung der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Unipolare Depression Berücksichtigung, die in ihrer TRD-Definition das Nichtansprechen auf Psychotherapie einschließt [10]. (2) Die Betonung von zwei oder mehr erfolglosen Therapieversuchen suggeriert, dass eine „Schwelle“ existiert, die zu überwinden sei, um Remission zu erzielen [43]. Stattdessen gibt es, wie die Star*D-Studie gezeigt hat, mit jedem weiteren Behandlungsversuch abnehmende Remissionsraten. Zwar empfiehlt die NVL Unipolare Depression ein Vorgehen bei Nichtansprechen auf eine medikamentösen Therapie, doch existieren aktuell noch (zu viele) parallele Optionen (z.B. EKT, repetitive transkranielle Magnetstimulation, nasales Esketamin) anstelle einer anhand von Wirksamkeitsvergleichen und patient:innenzentrierten Kriterien stratifizierten Behandlungssequenz. (3) Oft und

auch in der NVL Unipolare Depression finden sich missverständliche Formulierungen, ob sich die angenommene Resistenz auf die Betroffenen selbst oder ihre Erkrankung bezieht. Dies verdeutlicht den Spagat zwischen einer entstigmatisierenden phänomenologischen Beschreibung einerseits und einer für die klinische Versorgung wegweisenden Behandlungsempfehlung andererseits. Hier ist auch das Konstrukt der schwer behandelbaren Depression (Difficult-to-treat-Depression, DTD) einzuordnen, das die Notwendigkeit individualisierter Therapie und die Möglichkeit einer „Verlagerung der Therapieziele von Remission auf eine optimale Symptomkontrolle und funktionelle Verbesserungen“ hervorhebt [10, 38].

Weitere Definitionsversuche sind als Stufenmodelle operationalisiert und ermöglichen die Einschätzung von Therapieresistenz auf einem parameterbasierten Kontinuum. Beispiele hierfür sind das Thase-und-Rush-Modell, die Maudsley-Staging-Methode oder die Massachusetts-General-Hospital-Staging-Methode [37]. Problematisch ist hingegen, dass meist keine quantifizierbare Grenze für das Nichtansprechen auf den Behandlungsversuch gegeben ist [32]. Eine Ausnahme bildet die Group-for-the-Study-of-Resistant-Depression(GSRD)-Staging-Methode [2], die einen solchen Cut-off-Wert als Reduktion von weniger als 50% auf einer Depressionsskala definiert.

Management der TRD

In der klinischen Praxis empfiehlt sich aus unserer Sicht ein besonderes Augenmerk auf den Ausschluss von Pseudoresistenz, z.B. durch Korrektur der Diagnose oder Anpassung von Behandlungsfaktoren wie Dosierung und Dauer der Pharmakotherapie [33], sowie auf ein differenzielles Vorgehen mit Orientierung an folgenden vier Leitprinzipien zu richten:

1. frühe Evaluation der Behandlungsmethode,
2. frühe Intensivierung der Therapie,
3. Evaluation individueller (Kontra-)Indikationen,
4. Berücksichtigung spezifischer Symptomprofile.

Die Behandlungsmöglichkeiten der TRD sind vielfältig und von unterschiedlichsten Faktoren abhängig. Hierbei ist unbedingt hervorzuheben, dass es bereits zahlreiche gut erprobte Behandlungsstrategien gibt. Neben einer Optimierung der Pharmakotherapie im Sinne einer Umstellung, Kombination oder Augmentation [12] hat sich auch die Kombination mit Psychotherapie als bedeutsam erwiesen [31]. Die Behandlung mit Esketamin [13] weist beispielsweise großes Potenzial auf. Wichtige neurostimulative Verfahren in der TRD-Behandlung sind die EKT [18], die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) insbesondere unter Verwendung individualisierter funktioneller Neuronavigation und akzelerierter Theta-Burst-Protokolle [23, 34], die Vagusnervstimulation (VNS; [28, 36]) oder als experimentelles Verfahren die tiefe Hirnstimulation (DBS; [26]).

» Die meisten Interventionen haben eine erhebliche Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt

Konkret könnte ein differenzielles Vorgehen anhand der vier Leitprinzipien beinhalten, dass eine Pharmakotherapie frühzeitig evaluiert [31], mit Psychotherapie kombiniert oder durch eine Augmentation mit Lithium, rTMS oder Esketamintherapie intensiviert wird (Prinzip 1 und 2). Eine Evaluation bestimmter Therapieindikationen (Prinzip 3) sollte beispielsweise beinhalten, dass gerade ältere Menschen von EKT profitieren [18], oder auch die zunehmende Evidenz berücksichtigen, dass Menschen, die günstig auf EKT ansprechen, auch von VNS profitieren [28, 36]. Eine Einbeziehung der Symptomprofile (Prinzip 4) kann bei der Wahl der Medikation relevant sein. So zeigen sich symptom-spezifische pharmakologische Effekte bei der Behandlung der Depression [3]. Neben einer Wirksamkeit im Bereich der Stimmungsaufhellung zeigen verschiedene Substanzklassen darüber hinaus spezifische Effekte auf einzelne Symptome oder Symptomcluster. Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva (NaSSas) weisen beispielsweise eine hohe Wirksamkeit bei Schlafstörungen auf. Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (NDRIs) sind besonders bei Angstsymptomen der Depression wirksam, während sich Serotoninmodulatoren

in der Domäne der Kognition durch eine zusätzliche klinische Wirksamkeit kennzeichnen. MAOIs zeigen eine klinisch gute Wirkung bei der Steigerung von Antrieb und körperlicher Aktivität. Die dargestellte Vorgehensweise einer symptomorientierten differenziellen Therapieindikation könnte beim Management der TRD wertvolle Fortschritte ermöglichen.

Bei den etablierten Behandlungsansätzen handelt es sich ausnahmslos um Therapieoptionen, die bereits in klinischen Studien umfassend erprobt wurden und welche allesamt im europäischen Raum im Allgemeinen für die Therapie der Depression oder im Speziellen für die Behandlung der TRD zugelassen sind. Darüber hinaus gibt es eine Reihe von experimentellen oder Off-label-Use-Therapien, die aktuell Gegenstand laufender Forschungsprojekte und klinischer Erprobung sind, gerade auch im Hinblick auf die potenzielle Behandlung der TRD. Im zweiten Teil unseres Beitrags zum klinischen Management der TRD stellen wir diese experimentellen und neu aufkommenden Behandlungsmethoden der TRD vor, wobei innovative pharmakologische Strategien besonders im Fokus unseres Interesses stehen.

» Ein differentielles Vorgehen bei der Therapieauswahl könnte zeitnäheres Therapienansprechen begünstigen

Betrachtet man die etablierten Behandlungsmöglichkeiten der TRD, so zeigt sich, dass ein großes Problem darin besteht, dass trotz des hohen Leidensdrucks und der Beeinträchtigung der Betroffenen die meisten Interventionen eine erhebliche Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt aufweisen. Dies betrifft die gängigen Antidepressiva, welche im Allgemeinen auf der Monoaminhypothese basieren und vor mehr als 40 Jahren zugelassen wurden. Daraus ergibt sich ein dringender Bedarf nach Substanzen mit schnellerem Wirkungseintritt und neuartigen Wirkprinzipien [39]. Eine Errungenschaft ist deshalb insbesondere die Ketamintherapie, da diese auf einem neuartigen Wirkprinzip beruht und sich durch einen beschleunigten Wirkeintritt auszeichnet.

In den letzten Jahren gab es insbesondere wichtige neue Erkenntnisse in der

Pathophysiologie, bei den translationalen Tiermodellen und im Hinblick auf objektive diagnostische Marker [7]. Basierend auf diesen Erkenntnissen werden aktuell mehrere Wirkstoffkandidaten, die neue Zielstrukturen adressieren, in klinischen Studien getestet, welche wir im Folgenden skizzieren möchten.

Neue aufkommende Behandlungsmöglichkeiten

Psychedelika

Psychedelika wie Psilocybin und Ayahuasca haben in den letzten Jahren erhebliche Aufmerksamkeit als potenzielle Behandlung der TRD erzielt. Carhart-Harris und Kollegen [11] berichteten eine starke und anhaltende antidepressive Wirkung von Psilocybin bei Patient:innen mit schwer behandelbarer Depression. Diese Ergebnisse haben das Interesse an der therapeutischen Verwendung von Psychedelika geweckt. Die existierenden Phase-II-Studien mit insgesamt über 400 Patient:innen bestätigten die Befunde aus den bestehenden Open-label-Studien mit TRD-Patient:innen (e.g. [11, 14, 21, 35]). Eine Dosis von 25 mg gegenüber 1 mg Psilocybin zeigte bereits nach nur einer Sitzung eine stärkere antidepressive Wirkung bei TRD-Patient:innen, die bis zu drei Wochen anhält [21]. Auch im randomisierten Vergleich mit Escitalopram bei nichttherapieresistenten Verläufen zeigte sich nach zwei Psilocybin-Sitzungen eine stärkere Verbesserung der Symptome als in der SSRI-Gruppe [11].

Diese Ergebnisse sind vielversprechend. Sie sollten aber im Licht der unerwünschten Ereignisse und möglicher Konfundierung des Studiendesigns (z.B. ungenügende Verblindung, hohe Erwartungseffekte), welche die interne sowie externe Validität der Ergebnisse infrage stellen, mit Vorsicht interpretiert werden [16].

Esmethadon

Esmethadon, ein primärer NMDA(N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptor-Antagonist (und ein Opioidagonist mit ca. 20 nM Affinität an my-Opiatrezeptoren), wurde in jüngsten Studien als vielversprechende

Option bei TRD untersucht. Forschungsergebnisse von Fava und Kollegen [20] deuten darauf hin, dass Esmethadon in der Lage ist, depressive Symptome bei einigen Patient:innen zu lindern, die auf herkömmliche Antidepressiva nicht ansprechen. Initiale Daten sprechen zudem für ein geringes Abhängigkeitspotenzial [30]. Randomisierte Studien sind jedoch erforderlich, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Esmethadon zu bestätigen (zz. laufen 2 Phase-III-Studien).

Dextromethorphan

Das Antitussivum Dextromethorphan zeigt ebenfalls Potenzial in der Behandlung schwer behandelbarer Depression. Erste Pilotstudien deuten darauf hin, dass Dextromethorphan die NMDA-Rezeptorvermittelte Neurotransmission beeinflussen kann, was bei einigen Patient:innen zu einer Linderung der depressiven Symptome führt. Zusätzlich wirkt die Substanz auf Opiat- und Sigmarezeptoren und sie ist ein Monoaminrücknahmehemmer. Interaktionen mit Bupropion über CYP2D6 sind zu erwarten [7]. In der großen Phase-III-Studie „GEMINI“ ($n=327$) führte die tägliche Kombinationsbehandlung von Dextromethorphan und Bupropion im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verringerung der Werte auf der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) bis zu sechs Wochen nach Behandlung [25]. Die FDA (U.S. Food and Drug Administration) erteilte daraufhin die Zulassung für die Kombination von Dextromethorphan und Bupropion zur Behandlung von Depression [30]. Allerdings ist zu vermuten, dass die derzeitige Studienlage für eine Zulassung im europäischen Raum wohl nicht ausreichend sein wird. Außerdem ist es aktuell zweifelhaft, ob diese Kombinationen die Chance haben, einen Zusatznutzen zugesprochen zu bekommen, was eine Voraussetzung für eine Etablierung in Deutschland wäre.

Brexanolon und Zuranolon

Eine weitere Behandlungsoption, die in den letzten Jahren Aufmerksamkeit erregt hat, ist Brexanolon. Dieses Medikament wurde 2020 zur Behandlung postpartaler Depression in den USA zugelassen. Brexa-

Tab. 1 Pharmakologische Präparate zur Behandlung der therapieresistenten Depression im Evaluationsprozess				
Name	Firma	Wirkmechanismus	Phase	Administration, Indikation und Befunde bei der klinischen Prüfung
Aticaprant	Johnson & Johnson	Selektiver κ -Opioid-Rezeptor(KOR)-Antagonist	III	Orale tägliche Einnahme; Augmentationstherapie bei MDD mit Anhedonie
Ansofaxinhydrochlorid (LY03005, LPM570065)	Luye	Wiederaufnahmehemmer von Serotonin, Noradrenalin und Dopamin	III	Orale tägliche Einnahme; Verbesserung der Symptomschwere
AXS-05 (Dextromethorphan-Bupropion)	Axsome	NMDA-Rezeptor-Antagonist und Sigma-1-Rezeptor-Agonist	III	Orale Einnahme; schnelle und dauerhafte Verbesserung der Symptomschwere
Ayahuasca	–	5-HT _{2A} -Agonist und Monoamin-Oxidase-Hemmer	II	Psychedelisches Pflanzenpräparat; rasche antidepressive Wirksamkeit
Botulinum toxin A (BTA)	–	Hemmer der Freisetzung des Neurotransmitters Acetylcholin; komplexer Wirkmechanismus, z. T. vermittelt über H- und L-Ketten des Toxins	II	Injektion zur Muskelrelaxation; Verbesserung der Symptomschwere
Casopitant (GW679769)	GlaxoSmithKline	Neurokinin-1 (NK-1)-Rezeptor-Antagonist	II	Orale tägliche Einnahme; Verbesserung der Symptomschwere
Esmethadon (REL-1017)	Relmada Therapeutics	NMDA-Rezeptor-Antagonist	III	Orale tägliche Einnahme; Augmentationstherapie
Lumateperone tosylate	Intra-Cellular Therapies	5-HT _{1A} -Agonist, Partialagonist am präsynaptischen D ₂ -Rezeptor und Antagonist am postsynaptischen D ₂ -Rezeptor	III	Orale tägliche Einnahme; Augmentationstherapie bei MDD mit Schlafstörungen
MIJ821 (CAD9271)	Novartis	Negativer allosterischer Modulator des NMDA-Rezeptors	II	Gabe als Infusion; Verbesserung der Symptomschwere
Nitrous oxide	–	NMDA-Rezeptor-Antagonist	II	Einmalige Inhalation; antidepressive Wirksamkeit
Prasterone (DHEA)	–	Sigma-1-Rezeptor Agonist	II	Orale tägliche Einnahme; Verbesserung der Symptomschwere
Psilocybin	Compass Pathways	5-HT _{1A} - und 5-HT _{2A} -Rezeptor-Agonist	III	Einmalige Therapie mit psychologischer Begleitung, TRD
Seltorexant	Johnson & Johnson	Orexin-2-Rezeptor-Antagonist	III	Orale tägliche Einnahme; Augmentationstherapie bei MDD
Zuranolon (SAGE-217)	Sage Therapeutics	Neuroaktives Steroid und positiver allosterischer Modulator des GABA _A -Rezeptors	III	Orale zweiwöchige Akuttherapie mit schneller Wirksamkeit

GABA γ -Aminobuttersäure, *MDD* „major depressive disorder“, *NMDA* N-Methyl-D-Aspartat, *TRD* therapieresistente Depression

nolon ist ein GABA(γ -Aminobuttersäure)_A-Rezeptor-positiver Modulator, der die inhibitorische Neurotransmission im Gehirn verstärkt. Eine Analyse der Daten aus drei doppelt verblindeten RCTs hat gezeigt, dass Brexanolon bei Patient:innen mit postpartaler Depression zu einer raschen und signifikanten Verbesserung der Symptome führen kann [17]. Dennoch erscheint eine Zulassung im europäischen Raum in absehbarer Zeit noch nicht realistisch.

Zuranolon, ein synthetisches neuroaktives Steroid, welches als positiver allosterischer Modulator an GABA_A-Rezeptoren wirkt, zeigte eine signifikant antidepressive Wirkung in einer Phase-II-Studie mit einer Verabreichung von 30 mg einmal täglich für 14 Tage [1]. Ergebnisse aus belast-

baren Phase-III-Studien werden erwartet. Inwieweit Zuranolon eine Zulassung auf dem europäischen Markt erreichen wird, lässt sich derzeit nicht abschließend bewerten. Auch hier stellt sich die Frage, ob ein Zusatznutzen nachzuweisen ist.

Antiinflammatorische Wirkstoffe

Die Entzündungshypothese der Depression hat in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Einige Studien deuten darauf hin, dass eine übermäßige Entzündungsreaktion im Gehirn zur Pathophysiologie der Depression beitragen könnte [6]. Infolgedessen wurden in klinischen Studien antiinflammatorische Wirkstoffe auf ihre antidepressive Wirksamkeit untersucht, darunter nichtsteroidale ent-

zündungshemmende Medikamente wie nichtsteroidale Antirheumatika (NSARs) und Zytokininhibitoren. Eine Metaanalyse von Köhler et al. [27] ergab, dass die augmentative Therapie mit dem COX-2-Hemmer Celecoxib therapeutisches Potenzial aufweist, während eine aktuelle umfangreiche Studie diesen Effekt nicht bestätigen konnte [4]. Die wenigen Studien, die Zytokininhibitoren untersucht haben, lieferten in Summe keine dem Placebo überlegenen Effekte. Eine große multizentrische Studie, die die Wirksamkeit des Antibiotikums Minocyclin als Add-on-Therapie zur antidepressiven Medikation bei TRD testete, konnte ebenfalls keine zusätzliche Symptomreduktion im Vergleich zur Placebobedingung nachweisen [22].

Weitere Forschung ist jedoch erforderlich, um die genaue Rolle der Entzündung bei der Depression besser zu verstehen und die unerwünschten Effekte der NSAR-Behandlung besser einordnen zu können.

Neuere pharmakologische Interventionen

Die neuesten pharmakotherapeutischen Entwicklungen bündelt **Tab. 1**, die auch für die Behandlung der TRD potenziell relevant werden können [1, 15, 29, 39, 40]. Diese Substanzen werden aktuell in Phase-II- und -III-Studien erprobt. Auch wenn potenzielle Zulassungen im europäischen Raum aktuell nicht absehbar sind bzw. nicht eintreten werden, befinden sich die Präparate im akademischen Evaluationsprozess und markieren den aktuellen Entwicklungsstand im Feld, weshalb sie hier von Relevanz sind.

Vielversprechend scheinen insbesondere Ansätze, die sich auf eine Modulation des glutamatergen Systems konzentrieren, und solche, die zur Klasse der Psychedelika zählen. Ebenfalls Gegenstand aktueller Untersuchungen sind Substanzen, die das Opioidsystem modulieren [7].

Weitere klinische Studien, insbesondere Phase-III-Studien, sind bei allen vorgestellten Präparaten notwendig, um deren antidepressive Wirkung weiter zu evaluieren. Insbesondere müssen vor der Zulassung im europäischen Raum die Wirksamkeit und Sicherheit der Präparate weiter gründlich überprüft werden. Der Zulassungs- und Etablierungsprozess kann, wie das Beispiel rTMS zeigt, durchaus langwierig sein [8], dennoch ist es sowohl für die Betroffenen als auch für die Gesellschaft unerlässlich, effektive Behandlungsoptionen der TRD voranzubringen, da es eine Erkrankung mit hoher Prävalenz und Suizidrate ist [24].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es eine Vielfalt experimenteller und innovativer pharmakologischer Behandlungsstrategien der TRD gibt, die auf neueren Wirkmechanismen beruhen. Auch wenn die TRD eine wissenschaftliche und klinische Herausforderung bleibt, weisen die vorgestellten Entwicklungen darauf hin, dass die neueren Behandlungsansätze ihre klinische Wirksamkeit schneller, d. h. mit geringerer Latenz entfalten.

Außerdem scheinen die neueren Behandlungsansätze im Hinblick auf potenzielle Nebenwirkungen besser verträglich zu sein, welches ebenfalls eine vielversprechende Perspektive wäre. Sollten sich die ersten positiven Signale im Hinblick auf Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil in klinischen Studien bestätigen, könnten daraus relevante individuelle und gesellschaftliche Vorteile resultieren.

Fazit für die Praxis

- Für die therapieresistente Depression (TRD) gibt es etablierte Behandlungsmethoden.
- Für die Behandlung der TRD empfiehlt sich ein differenzielles Vorgehen auf Basis von vier Leitprinzipien.
- Es gibt insbesondere einen Bedarf an innovativen Medikamenten mit schnellem Wirkungseintritt und günstigem Nebenwirkungsprofil.
- Aktuell werden einige vielversprechende Phase-II- und -III-Studien durchgeführt.
- Substanzen, die sich auf die Modulation des glutamatergen Systems konzentrieren und die zur Klasse der Psychedelika gehören, zeigen besonders vielversprechende vorläufige Ergebnisse.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. René Hurlmann, MBA

Universitätsklinik für Psychiatrie & Psychotherapie, Fakultät VI Medizin & Gesundheitswissenschaften, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg
Ammerländer Heerstraße 114–118,
26129 Oldenburg, Deutschland
rene.hurlmann@uni-oldenburg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. B.T. Baune erhält Referenten- und Beraterhonorare von AstraZeneca, Lundbeck, Pfizer, Takeda, Servier, Bristol Myers Squibb, Otsuka, LivaNova, Sunovion, Biogen, Sumitomo Dainippon Pharma, Janssen-Cilag und Boehringer Ingelheim. R. Hurlmann erhält Referenten- und Beraterhonorare von Boehringer Ingelheim, Janssen-Cilag und Rovi. S.E. Fromme und M. Kiebs geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Ali M, Ullah I, Diwan MN et al (2023) Zuranolone and its role in treating major depressive disorder: a narrative review. *Horm Mol Biol Clin Investig* 44:229–236. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2022-0042>
2. Bartova L, Dold M, Kautzky A et al (2019) Results of the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD)—basis for further research and clinical practice. *World J Biol Psychiatry* 20:427–448. <https://doi.org/10.1080/15622975.2019.1635270>
3. Baune BT, Boyce P, Morris G et al (2019) Organising the front line: Is there a rationale for the first-line pharmacotherapy of major depressive disorder? *Aust N Z J Psychiatry* 53:279–281. <https://doi.org/10.1177/0004867418824026>
4. Baune BT, Sampson E, Louise J et al (2021) No evidence for clinical efficacy of adjunctive celecoxib with vortioxetine in the treatment of depression: A 6-week double-blind placebo controlled randomized trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 53:34–46. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.07.092>
5. Bergfeld IO, Mantione M, Figuee M et al (2018) Treatment-resistant depression and suicidality. *J Affect Disord* 235:362–367. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.04.016>
6. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB (2020) The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron* 107:234–256. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.002>
7. Borbély É, Simon M, Fuchs E et al (2022) Novel drug developmental strategies for treatment-resistant depression. *British J Pharmacology* 179:1146–1186. <https://doi.org/10.1111/bph.15753>
8. Brem A-K, Lehto SM (2017) Stuck between Bench and Bedside: Why Non-invasive Brain Stimulation Is Not Accessible to Depressed Patients in Europe. *Front Hum Neurosci*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00039>
9. Brown S, Rittenbach K, Cheung S et al (2019) Current and Common Definitions of Treatment-Resistant Depression: Findings from a Systematic Review and Qualitative Interviews. *Can J Psychiatry* 64:380–387. <https://doi.org/10.1177/0706743719828965>
10. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2022) Nationale Versorgungs Leitlinie Unipolare Depression. Leitlinien.de
11. Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts Retal (2021) Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *N Engl J Med* 384:1402–1411. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032994>
12. Carvalho AF, Berk M, Hyphantis TN, McIntyre RS (2014) The Integrative Management of Treatment-Resistant Depression: A Comprehensive Review and Perspectives. *Psychother Psychosom* 83:70–88. <https://doi.org/10.1159/000357500>
13. Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M et al (2018) Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 75:139. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3739>
14. Dawood Hristova JJ, Pérez-Jover V (2023) Psychotherapy with Psilocybin for Depression: Systematic Review. *Behav Sci* 13:297. <https://doi.org/10.3390/bs13040297>

15. Duteil S, Watson LS, Davis RE, Snyder GL (2023) Lumateperone Normalizes Pathological Levels of Acute Inflammation through Important Pathways Known to Be Involved in Mood Regulation. *J Neurosci* 43:863–877. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0984-22.2022>
16. van Elk M, Fried EI (2023) History repeating: A roadmap to address common problems in psychedelic science <https://doi.org/10.31234/osf.io/ak6gx>
17. Epperson CN, Rubinow DR, Meltzer-Brody S et al (2023) Effect of brexanolone on depressive symptoms, anxiety, and insomnia in women with postpartum depression: Pooled analyses from 3 double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials in the HUMMINGBIRD clinical program. *J Affect Disord* 320:353–359. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.09.143>
18. Espinoza RT, Kellner CH (2022) Electroconvulsive Therapy. *N Engl J Med* 386:667–672. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2034954>
19. European Medicines Agency (2018) Clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression—Scientific guideline. European Medicines Agency, Amsterdam
20. Fava M, Stahl S, Pani L et al (2022) REL-1017 (Esmethadone) as Adjunctive Treatment in Patients With Major Depressive Disorder: A Phase 2a Randomized Double-Blind Trial. *Am J Psychiatry* 179:122–131. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2021.21020197>
21. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O et al (2022) Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. *N Engl J Med* 387:1637–1648. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206443>
22. Hellmann-Regen J, Clemens V, Grözinger M et al (2022) Effect of Minocycline on Depressive Symptoms in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 5:e2230367. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.30367>
23. Höflich G, Kasper S, Hufnagel A et al (1993) Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression—a report of two cases. *Hum Psychopharmacol* 8:361–365. <https://doi.org/10.1002/hup.470080510>
24. Howes OD, Thase ME, Pillinger T (2022) Treatment resistance in psychiatry: state of the art and new directions. *Mol Psychiatry* 27:58–72. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01200-3>
25. Iosifescu DV, Jones A, O’Gorman C et al (2022) Efficacy and Safety of AXS-05 (Dextromethorphan-Bupropion) in Patients With Major Depressive Disorder: A Phase 3 Randomized Clinical Trial (GEMINI). *J Clin Psychiatry* 83:21m14345. <https://doi.org/10.4088/JCP.21m14345>
26. Kisely S, Li A, Warren N, Siskind D (2018) A systematic review and meta-analysis of deep brain stimulation for depression. *Depress Anxiety* 35:468–480. <https://doi.org/10.1002/da.22746>
27. Köhler O, Benros ME, Nordentoft M et al (2014) Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry* 71:1381–1391. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1611>
28. Kraus C, Quach D, Sholtes DM et al (2022) Setting Up a Successful Vagus Nerve Stimulation Service for Patients With Difficult-to-Treat Depression. *Neuromodulation: Technol At Neural Interface*

Clinical management of treatment-resistant depression

Treatment-resistant depression (TRD) is a complex disorder. Although no standardized definition has been established to date, there are promising and well-established treatment options for the condition. Looking at the current pharmacological and neuromodulatory strategies, there is an urgent need for fast-acting and well-tolerated treatment options. The search for new mechanisms of action goes beyond the monoamine hypothesis. For example, esketamine is already an established treatment method that is fast-acting and well tolerated, while psychedelics or esmethadone are currently still undergoing clinical trials. Compounds that can be used off-label, such as dextromethorphan or anti-inflammatory strategies are also presented. Pharmacological approaches that focus on the modulation of the glutamatergic system or belong to the class of psychedelics, appear to be of particular importance for current research and development. These particularly include substances that rapidly exert clinical effects and have a favorable side-effect profile.

Keywords

Pharmacological therapy · Experimental treatment · Off-label use · Glutamatergic system · Psychedelics

- 25:316–326. <https://doi.org/10.1016/j.neurom.2021.12.010>
29. Krystal AD, Pizzagalli DA, Smoski M et al (2020) A randomized proof-of-mechanism trial applying the “fast-fail” approach to evaluating κ -opioid antagonism as a treatment for anhedonia. *Nat Med* 26:760–768. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0806-7>
30. Marwaha S, Palmer E, Suppes T et al (2023) Novel and emerging treatments for major depression. *Lancet* 401:141–153. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02080-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02080-3)
31. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT et al (2023) Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry* 22:394–412. <https://doi.org/10.1002/wps.21120>
32. McIntyre RS, Filteau M-J, Martin L et al (2014) Treatment-resistant depression: Definitions, review of the evidence, and algorithmic approach. *J Affect Disord* 156:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.043>
33. Murphy JA, Sarris J, Byrne GJ (2017) A Review of the Conceptualisation and Risk Factors Associated with Treatment-Resistant Depression. *Depress Res Treat* 2017:1–10. <https://doi.org/10.1155/2017/4176825>
34. Mutz J, Vipulanathan V, Carter B et al (2019) Comparative efficacy and acceptability of non-surgical brain stimulation for the acute treatment of major depressive episodes in adults: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. <https://doi.org/10.1136/bmj.11079>
35. Raison CL, Sanacora G, Woolley J et al (2023) Single-Dose Psilocybin Treatment for Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 330:843–853. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.14530>
36. Reif-Leonhard C, Reif A, Baune BT, Kavakbasi E (2022) Vagusnervstimulation bei schwerer zu behandelnden Depressionen. *Nervenarzt* 93:921–930. <https://doi.org/10.1007/s00115-022-01282-6>
37. Ruhé HG, Van Rooijen G, Spijker J et al (2012) Staging methods for treatment resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord* 137:35–45. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.02.020>
38. Rush AJ, Aaronson ST, Demyttenaere K (2019) Difficult-to-treat depression: A clinical and research roadmap for when remission is elusive. *Aust N Z J Psychiatry* 53:109–118. <https://doi.org/10.1177/0004867418808585>
39. Sakurai H, Yonezawa K, Tani H et al (2022) Novel Antidepressants in the Pipeline (Phase II and III): A Systematic Review of the US Clinical Trials Registry. *Pharmacopsychiatry* 55:193–202. <https://doi.org/10.1055/a-1714-9097>
40. Savitz A, Wajs E, Zhang Y et al (2021) Efficacy and Safety of Seltorexant as Adjunctive Therapy in Major Depressive Disorder: A Phase 2b, Randomized, Placebo-Controlled, Adaptive Dose-Finding Study. *Int J Neuropsychopharmacol* 24:965–976. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyab050>
41. Thase ME (2023) Recent developments pertaining to treatment-resistant depression: a 40-year perspective. *World Psychiatry* 22:413–414. <https://doi.org/10.1002/wps.21134>
42. U.S. Food and Drug Administration., Center for Drug Evaluation and Research (2018) Major depressive disorder: developing drugs for treatment. U.S. Food and Drug Administration, Silver Spring
43. Cuijpers P (2023) From treatment resistance to sequential treatments of depression. *World Psychiatry* 22:418–419. <https://doi.org/10.1002/wps.21138>

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.