

Schwer behandelbare Depressionen – Konzept und Behandlungsplanung



Foto: zVg

Annette B. Brühl

von Annette B. Brühl

Relevanz von Depressionen

Depressionen sind schwere psychische Erkrankungen, die jedes Jahr über 600 000 Personen in der Schweiz betreffen: 2017 waren 7,8 Prozent der Männer und 9,5 Prozent der Frauen an einer Major Depression erkrankt (1). In internationalen Studien beträgt die Lebenszeitprävalenz mindestens 20 Prozent (2) und bis 32 Prozent in der Zürich-Studie (3). Depressive Erkrankungen sind belastend für die Betroffenen selbst, sei es, weil die Lebenserwartung um 5 bis 10 Jahre reduziert ist (4), die Einschränkungen durch unipolare Depressionen und bipolare Erkrankungen deutlich höher sind als durch körperliche Erkrankungen wie Diabetes, Tumorerkrankungen und kardiovaskuläre Erkrankungen (5) oder das Risiko für verschiedene chronische Erkrankungen deutlich erhöht ist. Zusätzlich wird der Verlauf von Erkrankungen und auch grösseren operativen Eingriffen durch Depressionen negativ beeinflusst (5–8). Eine leitliniengerechte Therapie der Depression kann nicht nur den klinischen Verlauf der Depression verbessern sowie die Behandlungskosten verringern (9–11), sondern auch den Verlauf und das Outcome anderer Erkrankungen positiv beeinflussen (12). Auch für Angehörige, das Gesundheitssystem und die Gesellschaft als Ganzes sind Depressionen belastend (5, 13–15): Sie verursachen unter anderem häufig Frühberentungen (15), wobei solche detaillierten Zahlen aus der Schweiz nicht vorliegen.

Mit einer leitlinien- und algorithmusbasierten Behandlung können depressive Episoden prinzipiell gut behandelt werden, allerdings gibt es in der Therapie noch Raum für Optimierung (16):

1. verbesserte Aufklärung der Bevölkerung (Erkennen von psychischen Erkrankungen, die behandelt werden können, Hilfesuchen)
2. verbesserte Diagnose bei ärztlichem Kontakt (z. B. Hausärzte)
3. Zugang zu qualitativ hochstehender psychiatrisch-psychotherapeutischer Behandlung
4. Durchführung und Intensivierung der leitliniengerechten Behandlung, konsequente Einhaltung der Behandlungsalgorithmen mit regelmässiger Verlaufsmessung, Überprüfung von Medikationsdosis wie auch Plasmaspiegeln und evidenzbasierter Psychotherapie.

Therapieresistente oder schwer behandelbare Depressionen – konzeptuelle Fragen

Trotz konsequenter Behandlung gibt es Patienten, die im Rahmen einer solchen Therapie keine Remission erreichen. Wenn ein Patient auf «zwei Behandlungsversu-

che mit verschiedenen Antidepressiva in ausreichender Dosis und Dauer nicht anspricht, spricht man von therapieresistent (17, 18). International erfüllen zirka 15 bis 30 Prozent der Patienten mit Depressionen (19) dieses Kriterium, das allerdings auch kritisiert wird: Mit dem Begriff «behandlungsresistent» wird eine kategoriale und möglicherweise absolute Einheit («Resistenz») impliziert, und es stellt sich auch die Frage, wer oder was resistent ist – der Patient oder die Erkrankung (20)? Zudem ist diese Krankheitsentität bei Weitem nicht einheitlich definiert. Das betrifft einerseits andere Therapiemethoden als Antidepressiva wie zum Beispiel Psychotherapie und auch interventionelle Behandlungsmethoden wie beispielsweise die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) oder die Elektrokonvulsionstherapie (EKT), die in dieser Definition nicht berücksichtigt sind (21–27). Andererseits gibt es nicht nur Patienten, die im Rahmen der Akutbehandlung nicht oder nicht ausreichend ansprechen, sondern zum Beispiel auch Verläufe mit rascher Rückkehr der depressiven Symptomatik nach kurzer Stabilisierung, initiale Verbesserungen mit weiter nur partiellem Ansprechen oder auch mit anhaltenden, zum Teil quälenden und funktionell sehr einschränkenden Residualsymptomen. Deshalb wird in den letzten Jahren zunehmend der Begriff «schwer behandelbare Depression» (difficult to treat depression, DTD) bevorzugt (20, 28): «depression that continues to cause significant burden despite usual treatment efforts» (20). Faktoren, die mit einem schwer behandelbaren Verlauf assoziiert sind, sind unter anderem komorbide Angsterkrankungen, wiederholte Episoden und Hospitalisationen, Suizidalität und ein früher Krankheitsbeginn (vor dem 18. Lebensjahr) (29). Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Qualität der Remission: Inkomplette Remissionen können das Risiko für einen ungünstigen Verlauf verzehnfachen (20). Im Vergleich zu Depressionen, die nicht therapieresistent sind, sind die direkten und indirekten Gesundheitskosten bei diesen Patienten nochmals höher, die Lebensqualität ist deutlich geringer (30), und das Risiko für einen Suizidversuch ist mindestens doppelt so hoch (30%) (31). Therapieresistente Depressionen sind auch ein noch stärkerer Risikofaktor für Demenzen und Alzheimer-Erkrankungen (32) als nicht therapieresistente Depressionen.

Depressionen als chronisch rezidivierende Erkrankungen?

Zwar gibt es hinreichende Evidenz, dass eine leitlinien- oder sogar algorithmusbasierte Therapie das Behandlungsergebnis positiv beeinflusst (33, 34) und auch noch günstiger ist (35). Dennoch gibt es zunehmend Hinweise, dass Depressionen in der Realität selten

Tabelle 1:

Differenzialdiagnosen somatisch	Differenzialdiagnosen/Komorbiditäten psychiatrisch
neurologisch: Epilepsie, Multiple Sklerose, Tumoren (ZNS, andere), vaskuläre ZNS-Veränderungen, M. Parkinson, neurodegenerative Erkrankungen, ...	prolongierte Trauer/Anpassungsstörung
kardiovaskuläre Erkrankungen	bipolare Störung
nephrologische Erkrankungen	Angsterkrankungen, Zwangserkrankungen
endokrine Erkrankungen	Demenz/beginnende demenzielle Entwicklung
Schlafapnoe	Schmerzstörungen, somatoforme Störungen
pulmonale Erkrankungen	posttraumatische Belastungsstörung, andere Traumafolgestörungen
muskuloskeletale Erkrankungen	Abhängigkeitserkrankungen
metabolische Erkrankungen	Essstörungen
Infektionserkrankungen	Persönlichkeitsstörungen
Nebenwirkungen somatischer Medikamente (Cortison, Interferone, ...)	

Tabelle 2:

Abklärungsempfehlungen bei schwer behandelbarer Depression (modifiziert nach [20])

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

einmalige Episoden bleiben. Die niederländische NESDA-Studie hat insgesamt fast 3000 Personen bis zu 6 Jahre engmaschig verfolgt, mit dem Fokus auf depressive und Angsterkrankungen. Bei den Personen mit der Diagnose einer depressiven Episode (n = 900) (36) zeigte sich mit zunehmender Beobachtungsdauer, dass die Anzahl remittiert bleibender Patienten kontinuierlich abnahm. Wenn zusätzlich zur engen Definition einer depressiven Episode noch weitere Diagnosen wie Angsterkrankungen, Dysthymie oder auch (hypo)mane Episoden hinzugenommen wurden, blieben über 6 Jahre nur 17 Prozent der Patienten in kompletter «Heilung», 55 Prozent entwickelten einen chronischen Verlauf. Auch wenn es für die Betroffenen positiver und hoffnungsvoller erscheint, eine depressive Episode als einmaliges Ereignis zu betrachten, das, wenn es einmal überwunden ist, ein weiterhin «ungestörtes» Leben erhoffen lässt, sollten diese und auch andere Studien Anlass dazu geben, aus einer ärztlich-therapeutischen

Perspektive vielleicht mehr Realismus zu wagen und Depressionen eher als eine chronische beziehungsweise chronisch rezidivierende Erkrankung mit hoher Komorbiditätslast zu betrachten, ähnlich zum Beispiel einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung oder einer rheumatischen Erkrankung. Diese Betrachtungsweise klingt zunächst negativer als die einer einmaligen Episode. Allerdings weitet eine solche Perspektive den Blick für eine längerfristige Therapieplanung, die bereits frühzeitig Rückfallprophylaxe, Rehabilitation und auch Dimensionen wie Lebensqualität und psychosoziale Funktionen beinhaltet.

Diagnose und Therapie von schwer behandelbaren Depressionen

Generell unterscheiden sich die Leitlinien für die Behandlung von Depressionen, die nicht auf die erste Behandlungsrunde ansprechen, international vor allem in Details wie der Häufigkeit der Überprüfung der Behand-

lung (2–6 Wochen) oder der Reihenfolge der nächsten Schritte (Dosissteigerung, Augmentation, Wechsel des Antidepressivums) (37–41). Ein aktuelles internationales Konsensuspapier zum Konzept und zur Therapie von schwer behandelbaren Depressionen (20) schlägt eine mehrdimensionale Betrachtung vor. Dabei sollten als Dimensionen vor allem Eigenschaften a) des Patienten, b) der Erkrankung (einschliesslich Komorbiditäten und Differenzialdiagnosen) und c) der Behandlungsgeschichte betrachtet werden. Dementsprechend sollten danach gemäss Leitlinien zusammen mit dem Patienten der bisherige Therapieverlauf und die Therapieziele (Symptomkontrolle, Rückfallprävention, psychosoziales Funktionsniveau) reevaluiert werden und die Therapieansätze konsequent daraufhin ausgerichtet und regelmässig überprüft werden. Ein erster wichtiger Schritt sind eine Reevaluation der Diagnose und die Erfassung möglicher komorbider Erkrankungen (Tabelle 1). Dazu sind neben einem einmaligen gründlichen somatischen Assessment (Tabelle 2) auch eine strukturierte psychiatrische Diagnostik hinsichtlich zum Beispiel bisher nicht diagnostizierter Komorbiditäten wie Angst-erkrankungen, Zwangserkrankungen oder Traumafolgestörungen, am besten mit strukturierten Instrumenten wie dem Mini Neuropsychiatric Interview (Dauer ca. 20–30 min.) (42) oder dem Mini-DIPS (43), und quantitativ-dimensionale und strukturierte Erfassungen der Symptome und auch des sozialen Funktionsniveaus wichtig.

Unerkannte Bipolarität kann eine weitere wichtige Differenzialdiagnose für ein Nichtansprechen auf klassische Antidepressiva sein: Patienten mit bipolaren Erkrankungen verbringen generell mehr Zeit in depressiven und auch subklinischen depressiven Zuständen als Patienten mit unipolaren Depressionen (44). Dabei ist das Suizidrisiko nochmals erhöht (45) und die Wirksamkeit von Antidepressiva häufig vermindert bis sogar fehlend (46, 47).

Im Anschluss erfolgt eine Erfassung und Bewertung der bisherigen antidepressiven und sonstigen Psychopharmakotherapie, die dann optimiert werden soll (Dosisüberprüfung, Augmentation mit Lithium beziehungsweise Antipsychotika, gegebenenfalls Umstellung oder Hinzugabe eines weiteren Antidepressivums (18, 20) (Abbildung). Dabei sollte von Beginn bereits an eine medikamentöse Rezidivprophylaxe respektive Stimmungsstabilisierung gedacht werden. Psychotherapeutisch sollten evidenzbasierte Verfahren (48) wie die kognitive Verhaltenstherapie, vor allem auch das speziell für chronische Depressionen entwickelte Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy, die interpersonelle Therapie oder die fokussierte psychodynamische/psychoanalytische Therapie zum Einsatz kommen (48, 49), wobei eine alleinige Psychotherapie einer unspezifischen Standardbehandlung (treatment as usual) unterlegen ist, die Kombination mit Pharmakotherapie jedoch positive Effekte zeigt (49). Wichtig ist bezüglich Pharmako- und Psychotherapie eine regelmässige Messung der Verlaufsparemeter, sowohl hinsichtlich Depression als auch kognitiver und sozialer Funktionsparameter, um den Erfolg oder den fehlenden Effekt der Therapie erfassen und gegebenenfalls Anpassungen vornehmen zu können.

Zudem sollten spätestens an diesem Punkt mit dem Patienten interventionelle Methoden der Psychiatrie, vor

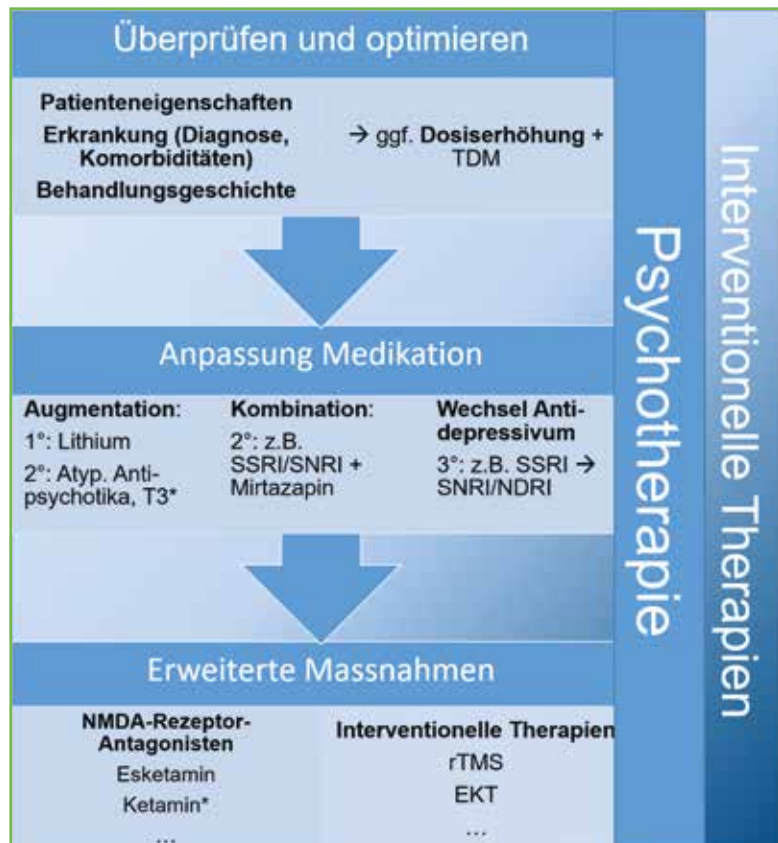


Abbildung: Entwurf eines erweiterten Algorithmus zur Abklärung und Therapie von schwer behandelbaren Depressionen
Abkürzungen: TDM: therapeutisches Drug-Monitoring (Plasmaspiegelbestimmung), T3: Triiodthyronin, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, NDRI: Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer, rTMS: repetitive transkranielle Magnetstimulation, EKT: Elektrokonvulsionstherapie
*Off-label

allem Elektrokonvulsionstherapie (EKT) (50) und repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS, als Add-on), und auch weiterführende medikamentöse Augmentationsmöglichkeiten zum Beispiel mit Esketamin besprochen werden, selbst wenn sie im aktuellen Behandlungssetting nicht verfügbar sind (51). Während die EKT bereits eine lange Tradition und auch Evidenz in der Therapie schwer behandelbarer Depressionen hat, ist mittlerweile auch für die rTMS der Effekt gut belegt (52), und mit der Entwicklung von akzelerierten Protokollen wie der intermittierenden Theta-Burst-Stimulation (53), die die Dauer einer Einzelbehandlung deutlich verkürzen, sind weitere Evidenzen zu erwarten. Beide Verfahren sind jedoch nicht überall verfügbar.

Esketamin als Nasenspray (Spravato®) ist seit März 2020 in der Schweiz für die Behandlung von therapieresistenten unipolaren Depressionen als Zusatz zu einer oralen Antidepressivatherapie zugelassen. Es hat eine gute Verträglichkeit und Wirksamkeit, muss aber in der ärztlichen Praxis verwendet werden, wird also nicht dem Patienten mit nach Hause gegeben. Während der Behandlung geht es vor allem um mögliche kurzzeitige dissoziative Erlebnisse sowie um die Kontrolle des Blutdrucks, der unter Esketamin leicht ansteigt. Zudem dürfen die Patienten nach der Behandlung bis zum nächsten Morgen keine Fahrzeuge bedienen. Bei fast

70 Prozent der Patienten kommt es zu einer deutlichen Response und bei über 50 Prozent sogar zu einer Remission (54).

Neben diesen medizinischen Behandlungen sollten weitere Behandlungen wie nonverbale Therapien (körperbezogene Therapien, Kunsttherapie, etc.) und Rehabilitation (Alltag, Ergotherapie, Arbeitstherapie) und das Umfeld einbezogen werden, um die ganzheitliche und mehrdimensionale Perspektive zu behalten und alle Felder zu adressieren.

Zusammenfassung

Schwierig zu behandelnde Depressionen sind eine Herausforderung in der Psychiatrie und sollten ernstgenommen, konsequent leitliniengerecht und dann auch mit erweiterten Methoden therapiert werden. Insbesondere eine regelmässige Reevaluation mit Messung der Symptomatik auf verschiedenen Ebenen ist dabei wichtig. Die Konzeptualisierung von Depressionen und insbesondere schwer behandelbaren Depressionen als chronisch rezidivierende Erkrankung kann eine frühzeitige umfassende Behandlungsplanung und Aufklärung der Patienten ermöglichen und trotz der zunächst weniger positiv erscheinenden Perspektive auf lange Frist einen besseren Verlauf erzielen, wenn zum Beispiel die Rezidivprophylaxe beziehungsweise die Stimmungsstabilisierung früher berücksichtigt wird. ●

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Annette B. Brühl
Universität Basel und
Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel
Klinik für Erwachsene
Zentrum für Affektive, Stress- und Schlafstörungen
Zentrum für Alterspsychiatrie
Wilhelm-Klein-Strasse 27
4002 Basel
E-Mail: Annette.bruehl@upk.ch

Referenzen:

- Bundesamt für Statistik: Psychische Gesundheit. 2018 [cited 2019 24.07.2019]; Available from: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/gesundheits/gesundheitszustand/psychische.html>.
- Kessler et al.: Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(6):593-602.
- Angst J et al.: The epidemiology of common mental disorders from age 20 to 50: results from the prospective Zurich cohort Study. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2016 Feb;25(1):24-32.
- Walker ER et al.: Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(4):334-341.
- Kessler RC: The costs of depression. *Psychiatr Clin North Am*. 2012;35(1):1-14.
- Ko A et al.: Association of pre-existing depression with all-cause, cancer-related, and noncancer-related mortality among 5-year cancer survivors: a population-based cohort study. *Sci Rep*. 2019;9(1):18334.
- Yang L et al.: Pre-existing depression predicts survival in cardiovascular disease and cancer. *J Epidemiol Community Health*. 2018;72(7):617-622.
- Batty GD et al.: Psychological distress in relation to site specific cancer mortality: pooling of unpublished data from 16 prospective cohort studies. *BMJ*. 2017;356:j108.
- Wang PS et al.: The economic burden of depression and the cost-effectiveness of treatment. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2003;12(1):22-33.
- Meeuwissen JAC et al.: The cost-utility of stepped-care algorithms according to depression guideline recommendations - Results of a state-transition model analysis. *J Affect Disord*. 2019;242:244-254.
- Bauer M et al.: Algorithms for treatment of major depressive disorder: efficacy and cost-effectiveness. *Pharmacopsychiatry*. 2019;52(3):117-125.
- Shoval G et al.: Adherence to antidepressant medications is associated with reduced premature mortality in patients with

- cancer: A nationwide cohort study. *Depress Anxiety*. 2019;36(10):921-929.
- Egede LE et al.: Impact of diagnosed depression on healthcare costs in adults with and without diabetes: United States, 2004-2011. *J Affect Disord*. 2016;195:119-126.
- Greenberg PE et al.: The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010). *J Clin Psychiatry*. 2015;76(2):155-162.
- Stamm K, Salize HJ.: Volkswirtschaftliche Konsequenzen. In: Stoppe G, Bramesfeld A, Schwartz FW (Hrsg.): *Volkskrankheit Depression? Bestandaufnahme und Perspektiven*. 2006, Springer: Berlin. 109-120.
- Pence BW et al.: The depression treatment cascade in primary care: a public health perspective. *Curr Psychiatry Rep*. 2012;14(4):328-335.
- Fife D et al.: Epidemiology of pharmaceutically treated depression and treatment resistant depression in Taiwan. *Psychiatry Res*. 2017;252:277-283.
- Holsboer-Trachsler E et al.: The somatic treatment of unipolar depressive disorders. Part 1. *Swiss Medical Forum*. 2016;10(46):182-192.
- Garay RP et al.: Investigational drugs in recent clinical trials for treatment-resistant depression. *Expert Rev Neurother*. 2017;17(6):593-609.
- McAllister-Williams RH et al.: The identification, assessment and management of difficult-to-treat depression: An international consensus statement. *J Affect Disord*. 2020;267:264-282.
- Conway CR et al.: Toward an evidence-based, operational definition of treatment-resistant depression: when enough is enough. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(1):9-10.
- Fogelson DL et al.: Defining treatment-resistant depression. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(7):758-759.
- Gaynes BN et al.: Definition of treatment-resistant depression in the medicare population. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); February 9, 2018.
- Fekadu A et al.: Standardisation framework for the Maudsley staging method for treatment resistance in depression. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):100.
- Schleifer R et al.: Der Begriff der Therapieresistenz bei unipolaren depressiven Störungen aus medizinischer und aus rechtlicher Sicht – eine Standortbestimmung im Nachgang zu BGE 9C_13/2016. *Haftung und Versicherung* 2017;3:266-274.
- McIntyre RS et al.: Treatment-resistant depression: definitions, review of the evidence, and algorithmic approach. *J Affect Disord*. 2014;156:1-7.
- Trevino K et al.: Defining treatment-resistant depression: a comprehensive review of the literature. *Ann Clin Psychiatry*. 2014;26(3):222-232.
- Rush AJ et al.: Difficult-to-treat depression: A clinical and research roadmap for when remission is elusive. *Aust N Z J Psychiatry*. 2019;53(2):109-118.
- Dold M et al.: Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2017;21(1):13-23.
- Johnston KM et al.: The burden of treatment-resistant depression: A systematic review of the economic and quality of life literature. *J Affect Disord*. 2019;242:195-210.
- Bergfeld IO et al.: Treatment-resistant depression and suicidality. *J Affect Disord*. 2018;235:362-367.
- Chan YE et al.: Treatment-Resistant depression enhances risks of dementia and alzheimer's disease: A nationwide longitudinal study. *J Affect Disord*. 2020;274:806-812.
- Bauer M et al.: Efficacy of an algorithm-guided treatment compared with treatment as usual: a randomized, controlled study of inpatients with depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(4):327-333.
- Adli M et al.: How Effective Is Algorithm-Guided Treatment for Depressed Inpatients? Results from the Randomized Controlled Multicenter German Algorithm Project 3 Trial. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20(9):721-730.
- Ricken R et al.: Algorithm-guided treatment of depression reduces treatment costs—results from the randomized controlled German Algorithm Project (GAPII). *J Affect Disord*. 2011;134(1-3):249-256.
- Verduijn J et al.: Reconsidering the prognosis of major depressive disorder across diagnostic boundaries: full recovery is the exception rather than the rule. *BMC Med*. 2017;15(1):215.
- Holsboer-Trachsler E: Die Akutbehandlung depressiver Episoden. *Swiss Med Forum* 2016;16(35):716-724.
- Schneider F, Härter M, Schorr S.: S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression. 2. Aufl. 2017: Springer-Verlag.
- Cleare A et al.: Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*. 2015;29(5):459-525.
- Milev RV et al.: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 4. Neurostimulation treatments. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):561-575.
- Bennabi D et al.: Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the foundation FondaMental. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):262.
- Ackenheil M, Stotz G, Dietz-Bauer R, Vossen A.: Mini-International Neuropsychiatric Interview. German Version 5.0.0. München:

- Psychiatrische Universitätsklinik; 1999.
43. Margraf J, Cwik JC: Mini-DIPS Open Access: Diagnostisches Kurzinterview bei psychischen Störungen. 2. Aufl. 2017.
 44. Gitlin MJ. Antidepressants in bipolar depression: an enduring controversy. *Int J Bipolar Disord.* 2018;6(1):25.
 45. Chen YW et al.: Lifetime rates of suicide attempts among subjects with bipolar and unipolar disorders relative to subjects with other Axis I disorders. *Biol Psychiatry.* 1996;39(10):896-899.
 46. Li CT, et al.: Association between antidepressant resistance in unipolar depression and subsequent bipolar disorder: cohort study. *Br J Psychiatry.* 2012;200(1):45-51.
 47. Perugi G et al.: Patterns of response to antidepressants in major depressive disorder: Drug resistance or worsening of depression are associated with a bipolar diathesis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2019;29(7):825-834.
 48. Jobst A et al.: European Psychiatric Association Guidance on psychotherapy in chronic depression across Europe. *Eur Psychiatry.* 2016;33:18-36.
 49. van Bronswijk S et al.: Effectiveness of psychotherapy for treatment-resistant depression: a meta-analysis and meta-regression. *Psychol Med.* 2019;49(3):366-379.
 50. Brühl A: Elektrokonvulsionstherapie – Indikationen und Anwendungen. *Schweizer Zeitschrift für Psychiatrie & Neurologie.* 2019(03): 8-12.
 51. Wiesing U et al.: Rationalität und Freiheit in der Medizin: Der Fall der Elektrokrampftherapie. *Nervenarzt.* 2018;89(11):1248-1253.
 52. Connolly KR et al.: Effectiveness of transcranial magnetic stimulation in clinical practice post-FDA approval in the United States: results observed with the first 100 consecutive cases of depression at an academic medical center. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(4):e567-e573.
 53. Blumberger DM et al.: Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10131):1683-1692.
 54. Popova V et al.: Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: a randomized double-blind active-controlled study. *Am J Psychiatry.* 2019;176(6):428-438.