

Rückfallprophylaxe bei Depression

Uta Kempermann, Marie Henke, Johanna Sasse, Michael Bauer

Einleitung

Unipolare Depressionen treten mit einer Lebenszeitprävalenz von etwa 15% - 18% in der Bevölkerung auf und stellen eine hohe Belastung sowohl für das Individuum als auch deren Angehörige dar. Aufgrund gesundheitsökonomischer Aspekte nimmt die Erkrankung auch hinsichtlich gesellschaftlicher Fragen einen hohen Stellenwert ein. Bis zum Jahr 2020 wird erwartet, dass affektive Störungen als Krankheitsgruppe neben den Herz-Kreislauf-Erkrankungen weltweit das meiste Leiden und die höchsten Kosten verursachen. Obwohl die einzelne depressive Episode heutzutage aufgrund moderner Therapiemöglichkeiten weitgehend gut zu behandeln ist, kommt es häufig zu Rückfällen bis hin zu einem chronischen Verlauf der Erkrankung. Daher stellt die Identifikation derjenigen Therapieoptionen, die eine langfristige Symptombefreiung erzielen, einen suffizienten Rückfallschutz bieten und gleichzeitig von den Patienten gut toleriert werden, ein primäres Ziel des Kliniklers in der Behandlung rezidivierender depressiver Erkrankungen dar.

Epidemiologie

Etwa 50% bis 85% der Patienten mit einer ersten depressiven Episode entwickeln im Verlauf ihres Lebens eine oder mehrere weitere Episoden. Bei schweren ersten Episoden mit somatischen Symptomen liegt die Wahrscheinlichkeit eines monophasischen Verlaufs nur bei etwa 25%. Mit jeder weiteren Episode steigen das Wiedererkrankungsrisiko, die Therapieresistenz und das Risiko eines chronischen Verlaufs. Nach drei Episoden einer Major Depression liegt die Rezidivwahrscheinlichkeit bereits bei 90%. Selbst Patienten, die nach einer ersten depressiven Episode über fünf Jahre beschwerdefrei waren, entwickelten in einer prospektiven Verlaufsstudie über weitere 10 Jahre in 58% der Fälle eine erneute Episode. Mit jeder weiteren Episode stieg das Risiko für einen weiteren Rückfall um 16%. Wann und ob eine neue Episode auftritt, lässt sich jedoch bislang nicht vorhersagen. Es können mehrere Episoden innerhalb weniger Jahre auftreten, oder aber eine erneute Episode erst nach jahrzehntelanger Beschwerdefreiheit. Der mittlere zeitliche Abstand zwischen zwei depressiven Episoden liegt bei vier bis fünf Jahren und nimmt mit dem Alter ab. Das heißt, die Frequenz des Auftretens von

Rezidiven nimmt mit zunehmendem Lebensalter zu. Bei etwa 20% bis 30% der Patienten bleiben trotz Behandlung der akuten Episode residuale Symptome bestehen. 15% der depressiven Patienten suizidieren sich im weiteren Verlauf. Bei etwa 10% der depressiv Erkrankten entwickelt sich ein chronischer Verlauf. In 10-20% der Fälle erfolgt im Verlauf eine Diagnoseänderung zu Bipolarer Störung. Somit stellt die Rezidivprophylaxe einen wesentlichen Teil der Behandlung depressiver Erkrankungen dar.

(Infobox 1)

Risikofaktoren für Rückfälle

- Frühes Ersterkrankungsalter
- Drei oder mehr Episoden einer Major Depression
- Zwei oder mehr depressive Episoden in den letzten fünf Jahren
- Episoden mit psychotischen, katatonen oder somatischen Symptomen
- Unvollständige Remission (Restsymptome)
- Suizidversuche in der Vorgeschichte
- Rückfall nach Absetzen der Medikation in der Vorgeschichte
- Familiäre genetische Belastung
- Chronische psychosoziale Belastungsfaktoren (z.B. in Familie, Beruf)
- Starke Beeinträchtigung im psychosozialen Funktionsniveau
- Psychiatrische Komorbidität (z.B. Angst, Sucht, Persönlichkeitsstörung)
- Somatische Komorbidität
- Dysthymie (Doppeldepression)
- Entwicklung eines bipolaren Verlaufs

Terminologie zum Verlauf rezidivierender affektiver Störungen:

International wurde eine einheitliche Terminologie zur Beschreibung des Verlaufs rezidivierender affektiver Störungen festgelegt, die vor allem die Vergleichbarkeit von Studien erleichtert:

- Therapeutisches Ansprechen („response“) beschreibt den Zeitpunkt einer Symptombesserung unter Therapie. Response ist als mindestens 50%ige Reduktion der depressiven Symptomatik gemessen an einer Schweregradskala definiert, wohingegen eine Besserung von 25%-50% innerhalb von 4-6 Wochen Behandlung einer partiellen Response entspricht. Sollte ein solcher Wirkeintritt ausbleiben, spricht man von Non-Response.
- Partielle Remission („partial remission“) beschreibt eine deutliche Besserung der Symptome, so dass die Kriterien für eine Major Depression nach ICD-10 oder DSM-IV nicht mehr erfüllt werden. Dennoch sind noch mehrere Symptome der Erkrankung nachweisbar.

- Volle Remission („full remission“) wird dann angenommen, wenn der Patient Symptomfreiheit erreicht oder nur noch minimale Symptome aufweist und sein psychosoziales Funktionsniveau wiederhergestellt ist. Diese Phase der Remission wird über einen Zeitraum von 16-20 Wochen bzw. 6 Monate (WHO) definiert und zählt noch zur vorangehenden Episode.
- Rückfall („relapse“) beschreibt das Wiederauftreten von Symptomen im Zeitraum der Remissionsphase in dem Umfang, dass die Kriterien für eine Major Depression erneut erfüllt sind. Hiermit ist somit ein Wiederkehren der Episode innerhalb von 6 Monaten gemeint.
- Genesung („recovery“) beschreibt unabhängig von einer Behandlung die über 16-20 Wochen (bzw. 6 Monate) anhaltende Remission von der letzten Erkrankungsepisode. Die vorangegangene Episode wird als abgeschlossen angesehen, nicht jedoch die Affektive Erkrankung an sich.
- Wiedererkrankung bzw. ein Rezidiv („recurrence“) tritt dann auf, wenn sich nach Eintreten der Genesung (bzw. Beendigung der Remissionsphase) erneut das Vollbild einer depressiven Episode ausbildet. In diesem Fall ist von einer unabhängigen eigenständigen weiteren Episode zu sprechen.

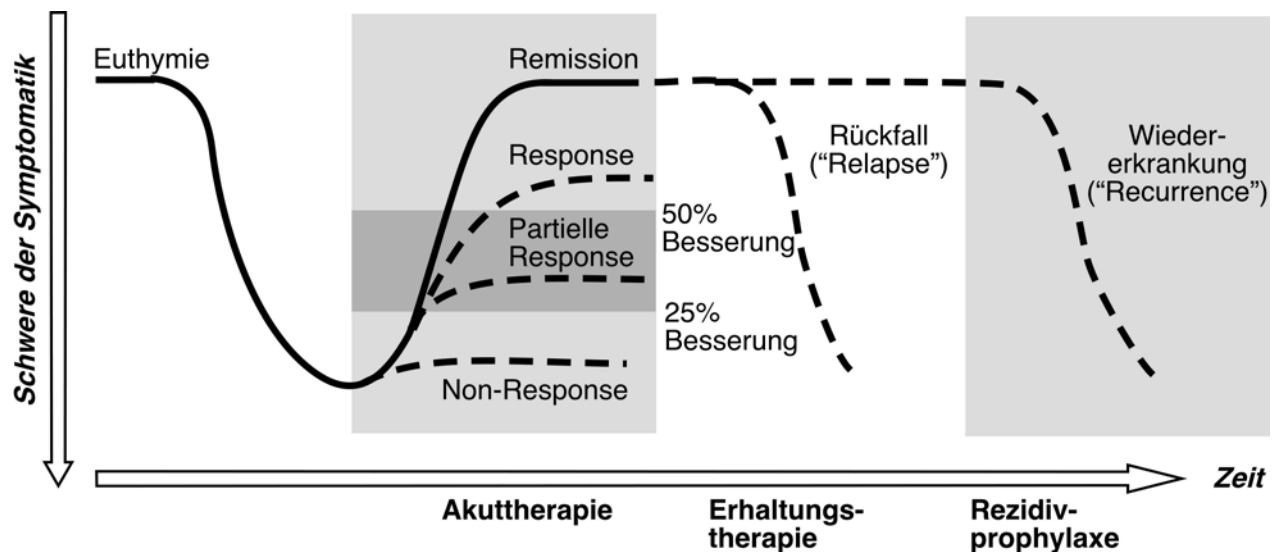


Abb. 1: Schematische Darstellung möglicher Verlaufsformen der unipolaren Depression (nach Kupfer 1991)

Phasen der Behandlung

Akuttherapie

Die Akuttherapie behandelt die akute depressive Episode mit dem Ziel der vollständigen Remission. Die minimale Behandlungsdauer entspricht 4-6 Wochen, bei Nichtansprechen auf die primär gewählte Medikation häufig jedoch entsprechend länger (etwa 16 Wochen). **Die vollständige Remission von einer Episode einer Major Depression wird mit einer günstigeren Krankheitsprognose und dem Hinauszögern von Rückfällen und Rezidiven in Verbindung gebracht.** Bereits die inkomplette Remission der ersten depressiven Episode (Erstmanifestation) scheint die Langzeitprognose hinsichtlich Rückfallrisiko und Chronifizierung zu verschlechtern.

Erhaltungstherapie

Die Erhaltungstherapie schließt sich an die Akuttherapie direkt an. Ziel der Erhaltungstherapie ist die Aufrechterhaltung der Remission der aktuellen Episode und die Verhinderung eines Rückfalls in die aktuelle Episode. **Heute wird generell für alle Patienten eine Mindestdauer der Erhaltungstherapie von 6 Monaten empfohlen.** Je nach Risikofaktoren (z.B. lange vorangegangene Episode, vorangehende psychotische Symptome) wird empfohlen, die Erhaltungstherapie bis zu 12 Monate auszudehnen. Mögliche Residualsymptome sollten stets im Fokus der Behandlung stehen, da diese ein bedeutendes Risiko für einen Rückfall darstellen. Absetzen der antidepressiven Medikation während der Remissionszeit hat in bis zu 75% der Fälle einen Rückfall zur Folge.

Rezidivprophylaxe

Ziel der Rezidivprophylaxe ist die Verhinderung einer neuen Episode (Rezidiv) nach kompletter Remission der vorangegangenen Episode entsprechend einer asymptomatischen Phase über mindestens 6 Monate. Des Weiteren soll einer Chronifizierung der Erkrankung vorgebeugt werden. Es gibt bisher keine eindeutige evidenzbasierte Meinung darüber, wann und wie lange eine Rezidivprophylaxe nach erfolgreicher Erhaltungstherapie indiziert ist. Generell wird eine Rezidivprophylaxe für alle Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko empfohlen (siehe Infobox 1). **Eine mindestens 3jährige Rezidivprophylaxe wird bei allen Patienten empfohlen, die neben der aktuellen Episode mindestens eine weitere Episode in den letzten fünf Jahren erlitten haben, aktuell an einer 3. Episode leiden und keine Vollremission erreichen konnten.** Eine mindestens 5jährige oder gar lebenslange Rezidivprophylaxe wird bei Patienten mit multiplen Erkrankungsepisoden empfohlen, oder aber bei solchen, die bereits mehrere Rückfälle nach Absetzversuchen in der Vorgeschichte erlitten haben. Bei der Entscheidung über eine Rezidivprophylaxe sollten der bisherige individuelle Krankheitsverlauf, der Patientenwunsch und potentielle Nebenwirkungen während der Erhaltungstherapie beachtet werden. Neben einer Pharmakotherapie und entsprechendem Monitoring spielt hier die Psychoedukation und eine

vertrauensvolle therapeutische Beziehung zur Verbesserung der Compliance eine wesentliche Rolle. Bei einigen Patienten sollte eine zusätzliche Psychotherapie in Betracht gezogen werden.

Tab. 1: Behandlungsphasen der unipolaren Depression

Behandlungsphase	Ziel	Indikation	Dauer
Akuttherapie	Symptombehandlung bis zum Erreichen einer Remission	Episode einer Major Depression (MDE)	Mindestens 4-6 Wochen je nach therapeutischem Ansprechen
Erhaltungstherapie	Erhaltung der Remission und Verhinderung eines Rückfalls	Nach Erreichen der Remission ab der 1. MDE	Mindestens 6 Monate, je nach Vorgeschichte bis zu 12 Monate
Rezidivprophylaxe	Langfristige Symptombefreiheit und Verhinderung eines Rezidivs	2. MDE innerhalb von 5 Jahren aktuell 3. MDE fehlende volle Remission multiple Rezidiv-Risikofaktoren	Mindestens 3 Jahre, je nach Vorgeschichte ggf. 5 Jahre bis lebenslang

Pharmakotherapie

Antidepressiva

Diverse randomisierte placebo-kontrollierte Studien der letzten 15-20 Jahre konnten zeigen, dass praktisch alle Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva [TZA], Monoaminoxigenase-Inhibitoren [MAOI], selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren [SSRI], duale Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren [SSNRI], Alpha-2-Antagonisten [Mirtazapin]), die in der akuten Erkrankungsphase zur Remission führen, bei Fortsetzung der Therapie signifikant das Risiko eines Rückfalls reduzieren. **Das Antidepressivum, welches zur Remission geführt hat, ist Mittel der 1. Wahl für die Erhaltungs- und Rückfalltherapie. Größte Effektivität zeigt sich hierbei unter langzeitiger Beibehaltung der Dosis, die initial zur Remission geführt hat.**

In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine 5jährige medikamentöse Rückfalltherapie mit dem initial eingesetzten Antidepressivum in der initialen Dosis effektiver war als Placebo. Bisher gibt es keine randomisierte Studie, die die Effektivität der Erhaltungstherapie gegenüber Placebo länger als 5 Jahre untersucht hat, so dass hierüber nur spekuliert werden kann. Da selbst nach mehrjähriger Symptommfreiheit Rückfälle auftreten, muss bei Patienten mit erhöhtem Rückfallrisiko eine lebenslange Prophylaxe in Erwägung gezogen werden.

In einer Meta-Analyse von Geddes et al. aus dem Jahr 2003 wurden die Ergebnisse von 31 randomisierten Studien zur Rückfallprophylaxe mit Antidepressiva, hierunter 15 Studien zu TZA, 10 Studien zu SSRI und 4 Studien zu MAOI, mit insgesamt 4410 Patienten analysiert. Die Dauer der Rückfallprophylaxe in den einzelnen Studien belief sich auf mindestens 6 Monate, maximal 36 Monate. Die durchschnittlichen Rückfallraten lagen bei 41% unter Placebo und 19% unter antidepressiver Therapie. Rückfallraten innerhalb von 2 Jahren lagen unter Placebo bei etwa 62%, wobei ein erneutes Auftreten der Symptome in den ersten sechs Monaten nach Absetzen der Medikation am häufigsten zu beobachten war, unabhängig von der vorangehenden Remissionsdauer. Dahingegen lagen Rückfallraten unter fortgeführter Pharmakotherapie innerhalb von 2 Jahren bei 24%. **Somit ist von einer mindestens 50%igen Reduktion des Rückfallrisikos unter Erhaltungs- bzw. Rückfalltherapie auszugehen.** In dieser Metaanalyse zeigte sich unabhängig von der Dauer der Vorbehandlung, der Dauer der Rückfallprophylaxe und individuellen Risikofaktoren eine gleich bleibende Risikoreduktion für alle behandelten Patienten. Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Effektivität verschiedener Antidepressiva, sofern sie miteinander verglichen wurden, festgestellt werden. Auch neuere Vergleichsstudien zwischen dem SSNRI Venlafaxin und diversen SSRI (Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin, Cipramil) zeigten zwar keine eindeutig signifikanten Vorteile von Venlafaxin in der Rückfallprophylaxe, aber Venlafaxin führte in der Regel schneller zu einer Remission in der Akutbehandlung.

Da generell empfohlen wird, dasjenige Antidepressivum in der Erhaltungs- und Rückfalltherapie fortzuführen, das in der Akuttherapie eine Remission herbeigebracht hat, ist es sinnvoll, bereits bei der Wahl des Medikaments in der Akuttherapie an potentielle Nebenwirkungen und generelle langfristige Verträglichkeit und mögliche Interaktion mit vorhandener Begleitmedikation zu denken. Daher ist SSRI und SSNRI aufgrund besserer Verträglichkeit bei implizierter Langzeittherapie gegenüber TZA und MAOI der Vorzug zu geben.

Induktion von Manien

In 10-20% der Patienten mit Diagnose einer unipolaren affektiven Störung kommt es im Verlauf zum Diagnosewechsel einer bipolaren affektiven Störung. Insbesondere unter der Behandlung von trizyklischen Antidepressiva scheint ein erhöhtes Risiko für einen Wechsel in die Manie zu bestehen. In einem solchen Fall sollte die rezidivprophylaktische antidepressive Medikation abgesetzt und eine antimanische Behandlung eingeleitet werden.

Die Rezidivprophylaxe der bipolaren Depression erfolgt primär mit stimmungsstabilisierenden Medikamenten, insbesondere Lithium, Carbamazepin, Valproat und Lamotrigin. Des Weiteren finden auch atypische Neuroleptika zunehmend Anwendung in dieser Indikation. Für Olanzapin besteht eine Zulassung zur Phasenprophylaxe der bipolaren Störung. Antidepressiva sollten hingegen nur zusammen mit einem Stimmungsstabilisierer und kurzzeitig unter der

Berücksichtigung des bestehenden Risikos eines Wechsels in eine Manie und der Induktion eines Rapid-Cyclings eingesetzt werden. Für weitere Details der Rezidivprophylaxe bipolarer Depressionen sei auf die Guidelines zur Behandlung bipolarer Störungen der World Federation of Societies of Biological Psychiatry hingewiesen.

Lithium

Wirkung in der Rückfallprophylaxe

Lithium wird seit über 30 Jahren in der Langzeitbehandlung affektiver Erkrankungen u.a. zur Rückfallprophylaxe der unipolaren Depression eingesetzt. Die Evidenzen für eine Wirksamkeit von Lithium in dieser Indikation sind weniger robust als bei der Bipolaren Störung. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2003 konnte aber einen signifikanten Vorteil für Lithium gegenüber Placebo in der Rückfallprophylaxe unipolarer Depression finden. Eine weitere Metaanalyse aus dem Jahr 2006 verglich Lithium mit Antidepressiva hinsichtlich der rezidivprophylaktischen Wirksamkeit in der unipolaren Depression. Hier ergab sich kein richtungsweisender Unterschied. Es gibt zudem aus mehreren retrospektiven und prospektiven Studien Hinweise, dass Lithium einen suizidpräventiven Effekt aufweist.

Bei der Wahl der Rückfallprophylaxe sollte der individuelle Krankheitsverlauf, die bisherige Medikamentenanamnese, Nebenwirkungen und die Patientencompliance Beachtung finden. Sollte auf Lithium umgestellt werden, so ist eine Überlappung von Antidepressivum und Lithium über mindestens 6 Monate empfohlen, da ein vollständiger prophylaktischer Wirkeintritt des Lithiums gegebenenfalls erst nach 6 Monaten eintritt. Ein Absetzen von Lithium sollte immer langsam über Wochen erfolgen, da bei abruptem Absetzen ein hohes Rückfallrisiko besteht.

Klinische Handhabung von Lithium

Es gibt verschiedene Lithiumpräparate. Zur besseren Verträglichkeit und Compliance empfiehlt sich die einmal tägliche Einnahme von Retardpräparaten. Regelmäßige Kontrollen des Lithium-Serumspiegels sind vor allem bei Eindosierung bis zum Erreichen einer stabilen Plasmakonzentration (nach etwa drei Wochen), bei Veränderung der Schilddrüsen- oder Nierenfunktion sowie bei älteren Menschen mit Unregelmäßigkeiten im Wasserhaushalt indiziert. Ansonsten reicht bei erfolgter Einstellung und Compliance des Patienten eine regelmäßige Bestimmung des Lithiumspiegels im Abstand von 3-6 Monaten aus. Der empfohlene Lithium-Serumspiegel, der 12 Stunden nach der letzten Einnahme gemessen wird, liegt für die Rezidivprophylaxe bei: 0,5-0,8 mmol/l. Zu niedrige Spiegel können einen Rückfall begünstigen und sollten korrigiert werden.

Aufgrund der langjährigen Verfügbarkeit von Lithium gibt es ausreichende Erfahrung in der Langzeitbehandlung mit der Substanz. Nebenwirkungen treten zu Beginn der Behandlung auf, sind meist dosisabhängig und können oft durch eine Dosisreduktion behoben werden. Zu den häufigen unerwünschten Wirkungen zählen insbesondere Tremor, Polyurie, Gewichtszunahme und subjektiv erlebte kognitive Störungen. Unter Langzeittherapie kann es in bis zu 10% der Fälle zum Auftreten von einer Struma oder klinisch relevanten Hypothyreose kommen, der mit

Gabe von L-Thyroxin begegnet werden kann. Daher sollten Schilddrüsenparameter regelmäßig kontrolliert werden. In seltenen Fällen kann es zu einer dauerhaften Beeinträchtigung der Nierenfunktion durch Lithium kommen. Deshalb sollten zu einer Vermeidung dieser seltenen unerwünschten Wirkung die Nierenfunktionsparameter regelmäßig überprüft werden.

Carbamazepin und andere Phasenprophylaktika

Carbamazepin hat in Deutschland nur die Zulassung für die Phasenprophylaxe bipolarer affektiver Störungen, wenn Lithium nicht ausreichend wirksam ist. Es gibt nur wenige kleine Studien, die die Wirksamkeit von Carbamazepin in der Rezidivprophylaxe unipolarer Depressionen untersucht haben. Möglicherweise ist Carbamazepin bei unipolaren Patienten eine Alternative, wenn diese nicht ausreichend auf Lithium und Antidepressiva respondieren. Das ausgeprägte Interaktionspotential von Carbamazepin und seine potentiellen Nebenwirkungen (insbesondere Knochenmarkschädigung und Leberfunktionsstörungen) bedürfen einer besonders gründlichen Überwachung dieser Patienten.

Für weitere bei der Bipolaren Störung eingesetzte Phasenprophylaktika (Valproat, Lamotrigin und Gabapentin) gibt es keine Daten bezüglich der Rezidivprophylaxe der unipolaren Depression.

Tabelle 2: Auswahlkriterien für eine antidepressive Langzeitmedikation

TZA	Hohes Nebenwirkungsrisiko: anticholinerge Nebenwirkungen, Sedierung, orthostatische Hypotonie, Gewichtszunahme, Gefahr der Letalität bei Überdosierung, Kontraindikation bei kardialer Vorschädigung und bekannten cerebralen Krampfanfällen
MAOI	Einhalten einer tyraminarmen Diät bei irreversiblen MAOI
SSRI	Mittel der 1. Wahl, initiale vegetative Nebenwirkungen meist vorübergehend, bei Langzeittherapie ggf. anhaltend sexuelle Dysfunktion, Alteration der Thrombozytenfunktion
SSNRI	Mittel der 1. Wahl, führt möglicherweise in Akuttherapie schneller zu Remission als SSRI, initiale vegetative Nebenwirkungen meist vorübergehend, bei Langzeittherapie in etwa 8% anhaltend sexuelle Dysfunktion, vermehrtes Schwitzen
Bupropion	Dopaminerg-noradrenerges Antidepressivum mit günstigem Profil hinsichtlich sexueller Dysfunktionen und Gewichtszunahme
Lithium	Regelmäßige Spiegelkontrollen, erfordert hohe Compliance des Patienten, Gefahr der Intoxikation bei Überdosierung
Carbamazepin	Nur indiziert, falls Lithium und Antidepressiva nicht erfolgreich, keine Zulassung zur Phasenprophylaxe unipolarer Depression in Deutschland

TZA: trizyklische Antidepressiva; MAOI: Monoaminoxidase-Inhibitoren; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren; SSNRI: duale Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren

Ärztliche Betreuung von remittierten Patienten

Bei remittierten Patienten empfiehlt sich je nach Medikament eine Wiedervorstellung alle 2-3 Monate, spätestens jedoch nach 6 Monaten zur Überprüfung des psychopathologischen Befundes, zur Bestimmung von Serumspiegeln insbesondere bei Lithium, zur Überprüfung des empfohlenen Routinelabors sowie Routineuntersuchungen (EKG) und Evaluierung potentieller Nebenwirkungen. Auch pharmakologische Interaktionen mit eventuellen neuen Begleitmedikationen sollten regelmäßig überprüft werden.

Auftreten eines Rezidivs trotz pharmakologischer Rezidivprophylaxe

Pro Jahr kommt es bei 5-10% der Patienten trotz Rückfallprophylaxe zum Auftreten erneuter Episoden. Die Entwicklung einer „Tachyphylaxie“ bzw. eines verminderten Ansprechens auf die bestehende Medikation im Verlauf wird kontrovers diskutiert. Sicherlich sollten zunächst alternative Erklärungen wie unregelmäßige Medikamenteneinnahme, Interaktionen mit möglichen neuen, ggf. internistischen Medikamenten, Verschlechterung der Erkrankungsintensität oder Veränderung des Krankheitsbildes sowie externe Verstärker der Erkrankung, wie z. B. stressvolle Lebensereignisse in Erwägung gezogen werden. Ebenso muss an Substanzmissbrauch und an die Möglichkeit neu aufgetretener internistischer Erkrankungen wie z.B. eine Schilddrüsenfunktionsstörung gedacht werden. Auch wird der Verlust eines initialen Placeboeffektes in der Literatur als mögliche Ursache eines Rückfalls diskutiert. Bei Auftreten erneuter depressiver Symptomatik unter fortgeführter Rezidivprophylaxe sollten durch einen intensivierten Patientenkontakt die oben genannten möglichen Ursachen geprüft und ggf. behandelt werden. Kurze milde depressive Symptome sind häufig und führen nicht zwangsläufig zu einer erneuten depressiven Episode. Sie sind meist selbstlimitierend. Stützende therapeutische Gespräche und kurze psychotherapeutische Interventionen können milde depressive Symptome abfangen.

Kommt es zu einem tatsächlichen Rückfall, so ist bei fehlenden anderen Ursachen eine frühe pharmakotherapeutische Intervention indiziert. Es empfiehlt sich häufig primär eine Dosiserhöhung der Psychopharmaka im Sinne einer Therapieoptimierung. Sollte dies nicht ausreichen, so wird alternativ der Wechsel zu einem anderen Antidepressivum, der Wechsel zu Lithium oder die Zugabe von Lithium zu einem initial verabreichten Antidepressivum im Sinne einer Lithiumaugmentation empfohlen. Bei weiterhin unzureichender Wirkung kann entweder die Kombination zweier Antidepressiva, die Kombination eines anderen Antidepressivums mit Lithium oder Carbamazepin oder beiden Stimmungsstabilisierern erfolgen (siehe Abb.2).

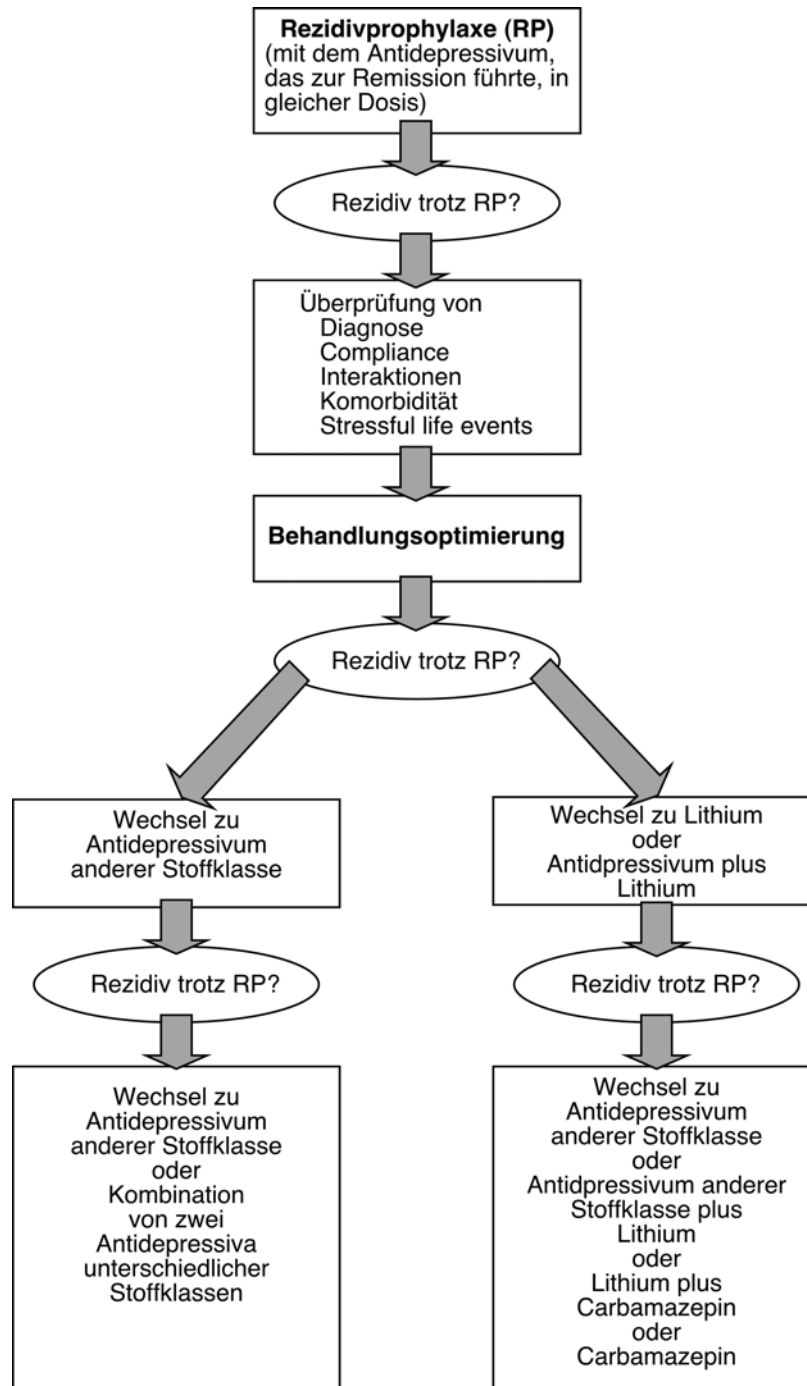


Abb. 2: Pharmakotherapeutische Empfehlungen zur Rezidivprophylaxe der unipolaren Depression

Beendigung einer medikamentösen Rezidivprophylaxe

Das Absetzen der Rezidivprophylaxe sollte stets langsam über mehrere Monate erfolgen. In dieser Zeit und auch noch nach dem kompletten Absetzen der Medikation sollte der Patient eine

engmaschige Betreuung und Psychoedukation bezüglich früher Warnsymptome eines Rückfalls erhalten. Insbesondere nach schnellem Absetzen von Lithium wurden mehr Rückfälle beschrieben als unter langsamer Dosisreduktion.

Durch langsames Abdosieren der Medikation werden zudem Absetzsymptome reduziert bzw. verhindert. Derartige Symptome sind bei verschiedenen Antidepressiva beschrieben worden und können trotz meist milder Ausprägung für Patienten sehr unangenehm sein. Für das Absetzen von TZA wird ein cholinerges Syndrom mit depressiver Verstimmung und Alpträumen berichtet, unter Absetzen von SSRI kann es zu Dyskinesien, Parästhesien, Schwindel, Kopfschmerzen, Schwäche und auch Schlafstörungen kommen. Derartige Symptome scheinen nach Behandlung mit Paroxetin häufiger vorzukommen als unter Fluoxetin, Sertralin und Citalopram. Diese Symptome dauern in der Regel maximal 2 Wochen an.

Infobox 2

Folgende Strategien im klinischen Management der Beendigung der Rezidivprophylaxe werden empfohlen:

- Langsame Reduktion der Medikation über mehrere Monate unter engmaschiger Betreuung
- Psychoedukation über Frühwarnsymptome eines Rückfalls
- Aufklärung der Patienten über mögliche Absetzphänomene und deren übliche kurze und milde Ausprägung
- Bei deutlicher Symptomausprägung der Absetzphänomene erneute Erhöhung auf die vorangehende Dosis und erneuter langsamerer Absetzversuch
- Bei SSRI-Absetzsymptomen ggf. Wechsel zu einem SSRI mit längerer Halbwertszeit (Fluoxetin) und dann Reduktion

Rezidivprophylaxe in Schwangerschaft und Stillzeit

Generell sollten Frauen im gebärfähigen Alter bei Beginn einer Pharmakotherapie grundsätzlich über die Risiken einer Psychopharmakotherapie während einer möglichen Schwangerschaft und Stillzeit aufgeklärt und eine Kontrazeption sollte empfohlen werden. Ein Schwangerschaftstest sollte durchgeführt werden. Eine große Herausforderung an Arzt und Patient stellt ein Schwangerschaftswunsch oder aber eine ungeplante Schwangerschaft unter bestehender rezidivprophylaktischer Pharmakotherapie dar.

Bei stabilen Patienten sollte vor einer geplanten Schwangerschaft ein langsamer Absetzversuch der Medikation unter engmaschiger ärztlicher Betreuung vorgenommen werden. Sollte es zum Auftreten erneuter depressiver Symptome kommen, so ist zunächst kognitive Verhaltenstherapie oder interpersonelle Psychotherapie indiziert. Sollte hierdurch keine Stabilisierung erfolgen, so ist auch eine Elektrokonvulsionstherapie unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen zu erwägen. Da fast alle Psychopharmaka plazentagängig sind, ist während der Schwangerschaft die Gabe von Psychopharmaka stets sorgfältig zu prüfen und das Risiko eines Rückfalls der Mutter gegen die Medikamentenexposition des Kindes abzuwägen. Insbesondere im 1. Trimenon sollte aufgrund potentieller teratogener Risiken möglichst auf eine Psychopharmakotherapie verzichtet werden. Bezüglich Antidepressiva gibt es bei eingeschränkter Datenlage bisher keine eindeutigen Hinweise auf Teratogenität, von der Einnahme im ersten Trimenon wird jedoch abgeraten.

Neugeborene von Müttern unter Behandlung mit SSRI oder TZA in der Perinatalzeit zeigen mitunter Auffälligkeiten, die einem Absetzsyndrom von SSRI bzw. TZA ähneln. Diskutiert wird jedoch alternativ als Ursache bei SSRI-Gabe auch eine Serotoninintoxizität im Neugeborenen. Des Weiteren scheint eine SSRI-Einnahme der Mutter nach der 20. Schwangerschaftswoche mit einem erhöhten Risiko für eine pulmonale Hypertension des Neugeborenen einherzugehen. Über langfristige postnatale Entwicklungs- und Verhaltensstörungen ist bisher wenig bekannt. Zu den „neueren“ Antidepressiva, insbesondere SSNRI, gibt es noch keine umfangreichen Daten. Im Fall einer Psychopharmakotherapie während der Schwangerschaft ist unbedingt eine enge Zusammenarbeit mit Gynäkologen und Pädiatern anzustreben.

Alle Antidepressiva sowie Lithium (10%-50%) gehen in die Muttermilch über. Vom Stillen ist unter Antidepressivaeinnahme, Lithium und auch Carbamazepin abzuraten.

Nichtpharmakologische Therapieverfahren

Elektrokonvulsive Therapie (EKT)

Bei Patienten, die während der Akuttherapie aufgrund pharmakotherapeutischer Therapieresistenz eine EKT erhielten und auf diese gut ansprachen, zeigt eine Serie von Erhaltungs-EKT häufig gute rückfallprophylaktische Wirkung. Auch für Patienten, die eine Pharmakotherapie nicht tolerieren, sollte die EKT in Betracht gezogen werden.

Die EKT stellt insbesondere in der Schwangerschaft unter erweiterten Vorsichtsmaßnahmen eine relativ sichere Behandlungsmethode für Mutter und Kind dar.

Psychoedukation

Patient und Angehörige sollen zur Verbesserung der Compliance ein verständliches Krankheitsmodell vermittelt bekommen. Wichtige Aspekte hierbei sind Kenntnisse über die Ursache und den Verlauf der Erkrankung, Wirkung pharmakologischer Behandlungsoptionen sowie deren potentielle Risiken, Nebenwirkungen und mögliche Interaktionen mit anderen Pharmaka. Der Patient sollte über die geplante Dauer der Therapie informiert werden. Wichtig ist es, dem Patienten zu erläutern, dass die Pharmakotherapie biologische Aspekte der Erkrankung auch nach Abklingen der akuten Symptome behandelt und daher langfristig notwendig sein kann. Viele Studien weisen darauf hin, dass durch Langzeitbehandlung mit Antidepressiva eine Dysbalance der neurochemischen Umgebung im Gehirn ausgeglichen werden kann, die die Erholung oder Stabilisierung der geschädigten Hirnstrukturen depressiv Erkrankter ermöglicht. Hilfreich ist hier die Veranschaulichung mit dem Begriff „Stoffwechselstörung im Gehirn“ und der Vergleich mit nicht stigmatisierten chronischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder arterielle Hypertonie, die ebenfalls dauerhafter Behandlung bedürfen. Häufig geäußerten wissenschaftlich nicht begründeten Bedenken des Patienten hinsichtlich einer Medikamentenabhängigkeit bei Langzeiteinnahme von Antidepressiva sollte begegnet werden. Auch die Sorge, dass die Langzeittherapie zu einer Veränderung der Persönlichkeit führen könnte

(„nicht mehr ich selbst sein“) muss angesprochen und bearbeitet werden. Ist eine Beendigung der Therapie geplant, so soll der Patient zuvor unbedingt über mögliche Absetzsymptome informiert werden (s. Infobox 2), die nicht mit Entzugssymptomen gleich gesetzt werden können. Individuelle Frühsymptome müssen identifiziert werden. Der Patient sollte möglichst regelmäßig sein Befinden hiernach überprüfen, z. B. durch tägliche Selbstbeurteilungen, und sich frühzeitig bei Neuauftreten von depressiven Symptomen wiedervorstellen.

Psychotherapie

Neben der in der Regel üblichen pharmakologischen Rückfallbehandlung sollte auch eine psychotherapeutische Behandlung alleine oder in Kombination mit Medikation in Erwägung gezogen werden. **Insbesondere in den Fällen, in denen eine Pharmakotherapie auf Dauer aufgrund von nicht tolerablen Nebenwirkungen, Ablehnung durch den Patient bzw. fehlender Compliance oder Schwangerschaft schwierig ist, können spezifisch für die Therapie der Depression entwickelte Verfahren eine Behandlungsalternative darstellen.**

Einige Studien weisen auf die Wirksamkeit psychotherapeutischer Behandlungen alleine oder in Kombination mit Pharmakotherapie als Rückfallprophylaxe bei rezidivierenden unipolaren Depressionen hin. Am besten untersucht ist die Wirksamkeit der störungsspezifischen Verfahren der Interpersonellen Psychotherapie (IPT nach Klermann und Weissman) und der kognitiven Verhaltenstherapie (KVT nach Beck). Bei leichten bis mittelschweren Depressionen kann eine alleinige KVT oder IPT bereits in der Akutbehandlung gute Response- und Remissionsraten erzielen, wobei eine längere Wirklatenz (etwa 12 vs. 4-6 Wochen) gegenüber Antidepressiva zu erwarten ist. Bezüglich der Langzeiteffekte gibt es hingegen Hinweise, dass die durch KVT oder IPT erreichte bessere soziale Anpassung und Leistungsfähigkeit sowie bessere Compliance mit weniger Therapieabbrüchen der Patienten und langfristig geringeren Rückfallraten korreliert. Dieser Effekt scheint auch nach Beendigung der Psychotherapie länger anzuhalten als der Effekt einer beendeten Pharmakotherapie. Auch ist die Verbesserung resistenter residualer Symptome durch Psychotherapie nach Beendigung der Pharmakotherapie beobachtet worden. **Von Kombinationstherapien mit Psychotherapie und Antidepressiva profitieren vor allem Patienten mit chronischer oder schwerer rezidivierender Depression und auch Patienten mit Altersdepression, die noch eine gute kognitive Funktion aufweisen.**

Interpersonelle Therapie (IPT)

Einige randomisierte kontrollierte Studien zeigen die Wirksamkeit der interpersonellen Therapie (IPT) auf. Die IPT, ursprünglich von Klerman und Weissman 1984 entwickelt, fokussiert auf die mit der depressiven Episode zusammenhängenden kritischen Lebens- bzw. Stressereignisse, vor allem auf Trauer, zwischenmenschliche Konflikte, Rollenübergänge sowie soziale Isolation. Frank und Mitarbeiter untersuchten die Wirksamkeit der IPT als Rezidivprophylaxe bei Patienten mit rezidivierender unipolarer Depression und konnten einen kleinen protektiven Effekt der IPT in der Verhinderung eines Rückfalls feststellen. Dabei zeigte sich jedoch, dass nach drei Jahren die Kombinationstherapie aus Imipramin und IPT einer Monotherapie mit Imipramin nicht signifikant überlegen war. Wurde jedoch die IPT mit Fokus auf IPT-spezifische Themen nach Absetzen von Imipramin fortgesetzt, so konnte ein Rückfall hinausgezögert werden. In einer weiteren Studie wurden Patienten mit rezidivierender unipolarer Depression mit einem Alter von

über 59 Jahren untersucht. Reynolds und Mitarbeiter fanden heraus, dass diese Patienten von einer Kombinationstherapie mit IPT und Nortriptylin am stärksten profitierten und dass eine solche Kombination einer Monotherapie mit Nortriptylin tendenziell im Hinblick auf soziale Funktionsfähigkeit überlegen war. Eine neuere kontrollierte randomisierte Studie von Elisabeth Schramm und Mitarbeitern verglich die Wirksamkeit der Kombination von Medikation und IPT mit der Kombination von Medikation und Standardbetreuung (Clinical Management) bei 124 schwer depressiven hospitalisierten Patienten. Sowohl in der 5wöchigen Akuttherapie als auch bei der Nachuntersuchung nach 3 Monaten zeigte sich für die während der stationären Zeit durchgeführte IPT-Kombinationsbehandlung ein signifikanter Vorteil (3% vs. 25% Rückfälle), nach 12 Monaten war diese Tendenz jedoch nicht mehr signifikant.

Kognitive Verhaltenstherapie (KVT)

Kognitive Therapie bzw. kognitive Verhaltenstherapie (KVT nach Beck) beinhaltet die Vermittlung von Strategien und Techniken zur systematischen Veränderung dysfunktionaler Wahrnehmungsmuster, Gedanken und Einstellungen.

Mehrere randomisierte kontrollierte Studien stellen die Wirksamkeit der kognitiven Verhaltenstherapie in der Rezidivprophylaxe bei Patienten mit unipolarer Depression fest. Insbesondere scheint es eine spezielle Indikation zu dieser Therapie bei Patienten mit Residualsymptomatik nach einer akuten pharmakologischen Behandlung zu geben. So konnte von Fava und Mitarbeitern gezeigt werden, dass sich durch die kognitive Verhaltenstherapie die Residualsymptomatik nach der akuten pharmakologischen Therapie signifikant verbesserte im Gegensatz zur klassischen klinischen Behandlung. Dementsprechend lagen auch die Rückfallraten nach zwei Jahren bei der Patientengruppe, die die kognitive Verhaltenstherapie erhielt, bei 25% im Gegensatz zu 80% in der mit klassischer Pharmakotherapie behandelten Gruppe. Somit scheint diese Therapie die Rückfallraten nach Beendigung einer erfolgreichen Behandlung mit Antidepressiva zu reduzieren. Diese Ergebnisse, die an einer relativ kleinen Stichprobe mit 40 Patienten gefunden wurden, treffen auch für größere Stichproben zu. Paykel und Mitarbeiter untersuchten 158 Patienten mit partieller Remission und residualer Symptomatik nach akuter Pharmakotherapie. Dabei wurde der additive Effekt der kognitiven Therapie zur Pharmakotherapie durch die randomisierte Zuordnung der Patienten zu entweder nur Pharmakotherapie oder einer Kombinationstherapie aus Pharmakotherapie und kognitiver Therapie überprüft. Die kognitive Therapie reduzierte die Rückfallraten nach 17 Monaten von 47% in der klinischen Behandlungsgruppe auf 29% in der kognitiven Therapiegruppe. Des Weiteren führte die Behandlung mit der kognitiven Therapie zu einem etwas höheren Anteil an Patienten mit einer vollständigen Remission und zu einer besseren sozialen Anpassung. In einer neueren Studie von Hollon und Mitarbeitern wurden Patienten über 24 Monate hinsichtlich des Auftretens von Rückfällen entweder nach Absetzen einer erfolgreichen KVT, nach Absetzen einer erfolgreichen Pharmakotherapie oder Fortführung der erfolgreichen Pharmakotherapie nachuntersucht. Nach Beendigung der KVT kam es in nur 30% der Fälle zu Rückfällen, bei Fortführung der Medikation in 47% und nach Absetzen der Medikation in 76%. Somit konnte in dieser Studie eine fortdauernde Wirksamkeit in der Rückfallprophylaxe auch nach Beendigung der KVT gezeigt werden, die der Wirkung weitergeführter Medikation gleichkommt. Eine weitere randomisierte kontrollierte Studie von Bockting und Mitarbeiter zeigte nach 2 Jahren eine deutliche Überlegenheit in den Rückfallraten rezidivierend depressiver Patienten, die im remittierten Stadium neben der Fortführung ihrer Medikation zusätzlich eine kurze KVT erhielten, gegenüber solchen, die nur weiterhin ihre Medikation erhielten. **Insgesamt deuten randomisierte kontrollierte Untersuchungen darauf hin, dass Pharmakotherapie in Kombination mit kognitiver Therapie zu einer signifikanten Reduktion der Rückfallraten**

und einem verbesserten klinischen Ergebnis führen im Vergleich zur alleinigen Pharmakotherapie.

Kernaussagen

Die unipolare Depression verläuft in bis zu 85% als rezidivierende Erkrankung. Daher stellt die Rückfallprophylaxe eine bedeutende Aufgabe in der Behandlung depressiver Patienten dar. Nach der Akuttherapie wird auch vollremittierten Patienten eine Fortführung der Behandlung für mindestens 6 Monate, je nach Vorgeschichte bis zu 12 Monaten im Rahmen der Erhaltungstherapie angeraten. Eine hiernach folgende mindestens 3jährige Rezidivprophylaxe empfiehlt sich für alle Patienten mit mindestens 3 depressiven Episoden, 2 Episoden in den letzten 5 Jahren oder teilremittierte Patienten. Bei multiplen Episoden oder mehreren Rezidiven nach Absetzversuchen wird eine gar lebenslange Rezidivprophylaxe diskutiert. Ziel der Rezidivprophylaxe ist die Vorbeugung einer erneuten depressiven Episode, einer Chronifizierung und auch eines Suizids.

Neben der Pharmakotherapie spielt eine enge therapeutische Beziehung sowie Psychoedukation eine entscheidende Rolle in der Langzeitbehandlung. Hinsichtlich der Pharmakotherapie existieren die verlässlichsten Daten zur Wirksamkeit in der Rezidivprophylaxe für Antidepressiva und Lithium. Sowohl während der Erhaltungstherapie als auch Rezidivprophylaxe wird die Fortführung der Medikation, die zur Remission geführt hat, in gleich bleibender Dosis empfohlen. Aufgrund besserer Verträglichkeit empfiehlt sich für die Langzeitbehandlung die Wahl eines „neueren“ Antidepressivums (z.B. SSRI, SSNRI oder Bupropion). Tritt dennoch ein Rückfall auf, so ist der Wechsel von Antidepressiva, Wechsel zu Lithium oder entsprechende Kombinationstherapien zu erwägen.

Des Weiteren ist eine störungsspezifische Psychotherapie vor allem bei Patienten mit schwerem rezidivierenden oder chronischem Verlauf indiziert. Insbesondere für die kognitive Verhaltenstherapie ist eine Wirksamkeit alleine oder in Kombination mit Pharmakotherapie belegt. Zusätzlich scheinen psychotherapeutische Behandlungen, vor allem die KVT und die IPT zu einer verbesserten sozialen Anpassung, Leistungsfähigkeit und Compliance zu führen.

Über die Autoren

Uta Kempermann

Dr. med. Uta Kempermann, 1992-1999 Studium der Medizin in Marburg und an der LMU München. Promotion 1999, klinische Ausbildung zunächst in der neurologischen Klinik der LMU München, 2001 Wechsel nach Berlin und zunächst neurochirurgische Tätigkeit, von 2002 bis 2007 psychiatrische Ausbildung an der Charité, Campus Benjamin Franklin. 2007 Fachärztin für Psychiatrie und Psychotherapie. Seit 08/2007 wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus in Dresden.

Marie C. Henke

Dipl.-psych. Marie C. Henke. 2001-2007 Studium der Psychologie in Trier. Seit 06/2007 wissenschaftliche und klinische Tätigkeit an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus in Dresden.

Johanna Sasse

Dr. med. Johanna Sasse, Studium der Humanmedizin in Marburg, Wien und Berlin. Von 2001 bis 2007 wissenschaftliche Mitarbeiterin der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité in Berlin. Seit 2007 Oberärztin mit dem Schwerpunkt für Affektive Erkrankungen an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Carl Gustav Carus Universität in Dresden.

Michael Bauer

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat., 1977-1982 Studium der Biologie in Konstanz, 1983-1989 Humanmedizin FU Berlin, 1987 Promotion Dr. rer. nat. Institut für Molekularbiologie & Biochemie FU Berlin, 1993 Promotion Dr. med. Abteilung für Sozialpsychiatrie FU Berlin, 1990-1996 Wissenschaftlicher Mitarbeiter und 1997-1998 Oberarzt Psychiatrische Klinik und Poliklinik FU Berlin, 1994-1998 stellvertretender Leiter und Oberarzt Berliner Lithium Katamnese und Forschergruppe Klinische Psychopharmakologie FU Berlin, 2001 Habilitation im Fach Psychiatrie, Fachbereich Humanmedizin der FU Berlin, 1998-2002 Forschungsaufenthalt und Visiting Professor of Psychiatry, Neuropsychiatric Institute and Hospital, University of California Los Angeles (UCLA), Los Angeles, USA, 2002-2006 Leitender Oberarzt Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Berlin, 2004 C3-Professur für Psychiatrie Charité Universitätsmedizin Berlin, seit 2007 Direktor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus TU Dresden

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Dr. Michael Bauer

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

Technische Universität Dresden

Fetscherstr. 74

01307 Dresden
Telefon: (0351) 458-2772
Telefax: (0351) 458-4324
E-mail: michael.bauer@uniklinikum-dresden.de

Weiterführende Literatur

Bauer M, Bschor T, Pfennig A, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Möller HJ; WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders. 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 PC, Angst J, Versiani M, Möller HJ; World Federation of Societies Biological Psychiatry Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2002 Jan;3(1):5-43

Benkert O, Hippus H. Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie. 6. Auflage. Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2007: 63-73

Bockting CL, Schene AH, Spinhoven P, Koeter MW, Wouters LF, Huyser J, Kamphuis JH. Preventing relapse/recurrence in recurrent depression with cognitive therapy: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol*. 2005 Aug;73(4):647-57.

Cipriani A, Smith K, Burgess S, Carney S, Goodwin G, Geddes J. Lithium versus antidepressants in the long-term treatment of unipolar affective disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD003492

Fava GA, Rafanelli C, Grandi S, Conti S, Belluardo P. Prevention of Recurrent Depression With Cognitive Behavioral Therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 816-820

Frank E, Kupfer DJ, Perel JM et al. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47(12): 1093-1099

Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, Goodwin GM. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet*. 2003 Feb 22;361(9358):653-61

Grunze H, Kaspar S, Goodwin G et al. WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for

the biological treatment of bipolar disorders, part III: maintenance treatment. *World J Biol Psychiatry* 2004; 5: 120-135

Hollon SD, DeRubeis RJ, Shelton RC, Amsterdam JD, Salomon RM, O'Reardon JP, Lovett ML, Young PR, Haman KL, Freeman BB, Gallop R. Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Apr;62(4):417-22.

Judd LL, Paulus MJ, Schettler PJ, Akiskal HS, Endicott J, Leon AC, Maser JD, Mueller T, Solomon DA, Keller MB. Does incomplete recovery from first lifetime major depressive episode herald a chronic course of illness? *Am J Psychiatry*. 2000 Sep;157(9):1501-4

Leon AC, Solomon DA, Mueller TI, Endicott J, Rice JP, Maser JD, Coryell W, Keller MB. A 20-year longitudinal observational study of somatic antidepressant treatment effectiveness. *Am J Psychiatry*. 2003 Apr;160(4):727-33.

Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, Warshaw M, Maser JD. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry*. 1999 Jul;156(7):1000-6

Paykel E. Continuation and maintenance therapy in depression. *Br Med Bull* 2001; 57: 145-159

Paykel ES, Scott J, Teasedale JD, et al. Prevention of Relapse in Residual Depression by Cognitive Therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 829-835

Reynolds CF III, Frank E, Perel JM et al. Nortriptyline and Interpersonal Psychotherapy as Maintenance Therapies for Recurrent Major Depression: a Randomized Controlled Trial in Patients Older Than 59 Years. *JAMA* 1999; 281(1): 39-45

Schatzberg AF, Blier P, Delgado PL, Fava M, Haddad PM, Shelton RC. Antidepressant discontinuation syndrome: consensus panel recommendations for clinical management and additional research. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 Suppl 4:27-30

Schmauss M, Schramm E, Berger M. Unipolare Depression – Pharmakotherapie und Psychotherapie (ICD-10 F3). In: Voderholzer U, Hohagen F (Hrsg). *Therapie psychischer Erkrankungen. State of the Art*. München: Elsevier GmbH; 2. Auflage 2007: 113-150

Schramm E, van Calker D, Dykieriek P, Lieb K, Kech S, Zobel I, Leonhart R, Berger M. An intensive treatment program of interpersonal psychotherapy plus pharmacotherapy for depressed inpatients: acute and long-term results. *Am J Psychiatry*. 2007 May;164(5):768-77.

Shelton CI. Long-term management of major depressive disorder: are differences among antidepressant treatments meaningful? *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 17:29-33

Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, Coryell W, Warshaw M, Turvey C, Maser JD, Endicott J. Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 2000 Feb;157(2):229-33

Sutej I, Wiethoff K, Neuhaus K, Bauer M. Pharmakotherapie und Psychotherapie bei unipolarer Depression - Ist die kombinierte Behandlung einer Monotherapie überlegen? Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie 2006; 54 (3):163-172

Thase ME. Preventing relapse and recurrence of depression: a brief review of therapeutic options. CNS Spectr. 2006 Dec;11(12 Suppl 15):12-21