

## NEUES IN DER BEHANDLUNG DER MAJOR DEPRESSION: QUETIAPIN XR ALS ZUSATZTHERAPIE BEI DEPRESSIVEN EPISODEN

Univ.-Prof. Dr. Christoph Stuppäck, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg

Dr. Erwin Rebhandl, Arzt für Allgemeinmedizin und Univ.-Lektor für Allgemeinmedizin, Haslach

Depressionen zählen mit einer Lebenszeitprävalenz von 15–17 % und einer 12-Monats-Prävalenz von ca. 10 % zu den häufigsten psychischen Erkrankungen (Wittchen & Jacobi, 2005; Kasper & Lehofer, 2007). Trotz ausreichend langer und adäquat dosierter antidepressiver Therapie ist davon auszugehen, dass in ca. 50 % der Fälle kein zufriedenstellendes Ansprechen auf die Ersttherapie mit einem Antidepressivum erreicht wird. Dabei weisen Betroffene mit Residualsymptomen ein 3 bis 6-fach höheres Rückfallrisiko im Vergleich zu remittierten Patienten auf (Petersen et al., 2005; Trivedi et al., 2006). Effektive und rasch wirksame Therapiestrategien sind daher gefragt, um auch bei schwierig zu behandelnden Patienten eine erfolgreiche Behandlung zu gewährleisten.

### THERAPIE DER MAJOR DEPRESSION

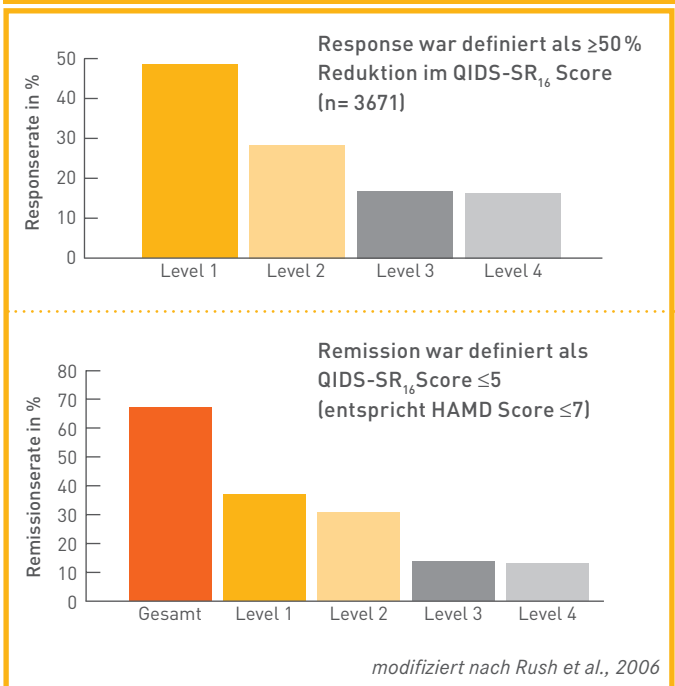
Mittel der Wahl in der Erstbehandlung der unipolaren Depression sind moderne Antidepressiva (SSRIs, SNRIs, Mirtazapin, Bupropion, Agomelatin). Der Erfolg der Behandlung wird anhand des therapeutischen Ansprechens und des Erreichens von Remission beurteilt, wobei das Ansprechen als Symptomreduktion um  $\geq 50\%$  definiert ist. Als primäres Behandlungsziel gilt das Erreichen einer Remission, d.h. eines praktisch symptomfreien Zustands.

Mit antidepressiven Ersttherapien wird bei ca. der Hälfte der Patienten kein ausreichendes Ansprechen erreicht und bei 60%–70% der Betroffenen lässt sich keine vollständige Remission erzielen (Bauer et al., 2007; Nemeroff, 2007). Darüber hinaus setzt die Wirkung moderner Antidepressiva wie SSRIs und SNRIs häufig erst einige Wochen nach Behandlungsbeginn ein. Zudem stellen deren Nebenwirkungen wie z. B. sexuelle Dysfunktion ein von Patienten häufig berichtetes Problem dar (Hansen et al., 2005).

Das Nichterreichen von Remission bedeutet eine schwere Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit und ein erhöhtes Rückfallrisiko für den Patienten (McIntyre & O'Donovan, 2004; Cornwall et al., 1997). Darüber hinaus ist die Anzahl der erforderlichen Behandlungsschritte in der antidepressiven Therapie mit geringeren Remissionsraten und höheren Rückfallraten assoziiert. Das verdeutlicht das „Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression“- (STAR\*D-) Studienprogramm mit vier möglichen Behandlungsschritten bei ambulant behandelten Major-Depression-Patienten (Rush et al., 2006): Die Remissionsraten sanken von 36,8% unter der Ersttherapie (SSRI) auf 30,6%, 13,7% und 13,0% in den weiteren Behandlungsschritten (Abb. 1). Das

Rückfallrisiko im Follow-up bei Patienten mit akzeptablem Behandlungserfolg stieg von 33,5% nach der ersten Behandlung auf 50% nach der vierten Behandlung.

**ABBILDUNG 1: Ansprech- und Remissionsraten in vier sequenziellen Behandlungsschritten antidepressiver Therapien (STAR\*D)**



Neben klinischen weisen auch neurobiologische Studienergebnisse auf die dringende Notwendigkeit hin, Patienten mit depressiven Störungen frühzeitig und ausreichend zu behandeln, um eine Chronifizierung der Erkrankung zu vermeiden (Erfurth et al., 1994; Czéh et al., 2001).

### UNZUREICHENDES ANSPRECHEN AUF EIN ANTI-DEPRESSIVUM

Bei unzureichendem Therapieerfolg stehen dem behandelnden Arzt – nach Abklärung möglicher Gründe wie z. B. mangelnder Adhärenz – folgende Optionen zur Verfügung: Therapieoptimierung, Wechsel des Antidepressivums, Kombination von Antidepressiva, antidepressive Augmentationstherapien sowie nicht-pharmakologische Zusatzbehandlungen wie Psychotherapie, Schlafentzug sowie ggf. auch Elektrokonvulsionstherapie (EKT).

### Therapieoptimierung

Maßnahmen zur Therapieoptimierung sind eine adäquate Behandlungsdauer und eine ausreichend hohe Dosierung. Bei mangelndem Ansprechen auf die antidepressive Ersttherapie innerhalb von 14 Tagen sollte zunächst eine Dosissteigerung erfolgen. Bei einem Viertel bis zu einem Drittel der Patienten, die nach adäquat dosierter Therapie über vier Wochen noch kein der Definition gemäßes Ansprechen zeigen, ist ein verzögertes Ansprechen nach acht Wochen zu erwarten (Rush & Ryan, 2002).

### Wechsel des Antidepressivums

Gemäß einer Metaanalyse ist bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf SSRIs der Wechsel auf ein Antidepressivum mit einem anderen Wirkmechanismus dem Wechsel auf einen anderen SSRI vorzuziehen, da dies mit statistisch signifikant besseren Remissionsraten verbunden ist (Papakostas et al., 2008). Bei Umstellung nach zwei erfolglosen antidepressiven Therapien auf eine dritte Monotherapie mit einem Antidepressivum sind nur geringe Remissionsraten von 8%–20% zu verzeichnen (Fava et al., 2006). Zudem sind beim Wechsel von Antidepressiva Probleme wie ein erhöhtes Risiko von Entzugserscheinungen beim Absetzen vorheriger Antidepressiva sowie ein langsames Ansprechen auf das zweite Antidepressivum zu beachten.

### Kombination von Antidepressiva

Für die Kombination von zwei Antidepressiva mit unterschiedlichem Wirkmechanismus liegt nur eingeschränkte Evidenz für eine verbesserte Wirksamkeit gegenüber der antidepressiven Monotherapie vor (Carpenter et al., 2002; Ferreri et al., 2001; Blier et al., 2010). Bei Kombination von Antidepressiva besteht ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen wie z. B. Sedierung, Mundtrockenheit und Kopfschmerzen (Blier et al., 2010).

### Augmentationsstrategien

Augmentationsstrategien bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen basieren auf der Kombination eines Antidepressivums mit einem Medikament einer anderen Substanzklasse wie Stimmungsstabilisierer (z. B. Lithium, Carbamazepin, Valproat, Lamotrigin) oder Schilddrüsenhormonen (z. B. Thyroxin). Lithium ist die bislang am besten dokumentierte Augmentationstherapie in Kombination mit Trizyklika, es ist jedoch nur tendenziell mit einem beschleunigten Ansprechen auf die antidepressive Therapie assoziiert (Crossley & Bauer, 2007). In Kombination mit SSRI konnte zudem kein signifikanter Benefit für Lithium gezeigt werden (Connolly & Thase, 2011). Für die Wirksamkeit von Trijodthyronin (T3) bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Trizyklika liegt nur relativ schwache Evidenz vor (Aronson et al., 1996).

### Atypische Antipsychotika als Zusatztherapie

Bei wahnhaften Depressionen gilt die Kombination von Antidepressiva mit atypischen Antipsychotika als Therapie der Wahl. In letzter Zeit wurden atypische Antipsychotika zunehmend als Zusatztherapie bei Patienten mit nichtwahnhaften Depressionen untersucht, wobei für mehrere Substanzen (Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon) eine klinisch relevante Wirksamkeit bei Major Depression nachgewiesen wurde (Berman et al., 2007; Mahmoud et al., 2007; Thase et al., 2007; Bauer et al., 2009). Atypische Antipsychotika stellen in Bezug auf Ansprechen und Remission eine effektive therapeutische Option dar, die allerdings mit einem erhöhten Risiko für einen Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Wirkungen assoziiert ist, wobei v. a. extrapyramidal-motorische und metabolische Nebenwirkungen zu beachten sind (Nelson & Papakostas, 2009).

## QUETIAPIN XR ALS ZUSATZTHERAPIE DER UNIPOLAREN DEPRESSION

Quetiapin ist ein atypisches Antipsychotikum, das im Vergleich zu anderen Atypika über einen zusätzlichen antidepressiven Wirkmechanismus verfügt (Goldstein et al., 2007) und nun auch für die Behandlung depressiver Episoden (Major Depression) als Zusatztherapie für Patienten, die unzureichend auf die Monotherapie mit einem Antidepressivum ansprechen, zugelassen ist. Die in klinischen Studien dokumentierte breite antidepressive Wirksamkeit von Quetiapin zeigte sich bei einem Spektrum psychiatrischer Erkrankungen von Major Depression und bipolarer Depression bis hin zur Schizophrenie (Doree et al., 2007; Buckley, 2004; Calabrese, 2005). Die Wirksamkeit der einmal täglichen Extended-Release-Formulierung Quetiapin XR in der Behandlung der unipolaren Depression wurde als Kurz- und Langzeit-Monotherapie – auch bei älteren Patienten – sowie als akute Zusatztherapie in placebokontrollierten klinischen Studien konsistent nachgewiesen.

Der Stellenwert einer Zusatztherapie mit Quetiapin XR in Kombination mit einem Antidepressivum wurde in zwei doppelblinden, placebokontrollierten Studien, nämlich „Pearl“ (n = 446) und „Onyx“ (n = 493), bei ambulant behandelten Patienten mit Major Depression, die während der aktuellen Episode trotz adäquater Wirkspiegel nur unzureichend auf ein Antidepressivum in Standard- oder höherer Dosierung angesprochen haben, evaluiert (Bauer et al., 2009; El-Khalili et al., 2010). Auf eine 14-tägige Einschlussphase folgte jeweils eine sechswöchige randomisierte Behandlungsphase, in welcher die Patienten zusätzlich zu einem Antidepressivum (SSRIs, SNRIs, TZA, Bupropion) Quetiapin XR 150 mg/d, 300 mg/d oder Placebo erhielten.

Im Rahmen der „Pearl“-Studie wurde unter Zusatztherapie mit Quetiapin XR 300 mg/d eine signifikante Verbesserung der Symptomatik gemäß Montgomery Asberg Depression Rating Scale-(MADRS-)Gesamtscore im Vergleich zu Placebo erreicht (–14,7 vs. –11,7; p < 0,01). Bereits ab der ersten Woche war eine signifikante Symptomreduktion zu verzeichnen (El-Khalili et al., 2010). Darüber hinaus waren nach sechswöchiger Behandlung unter Quetiapin XR 300 mg/d vs. Placebo die folgenden signifikanten Verbesserungen zu verzeichnen:

- therapeutisches Ansprechen (Reduktion des MADRS-Gesamtscores um  $\geq 50\%$ ): 58,9% vs. 46,2% (p < 0,05)
- Remission (MADRS-Gesamtscore  $\leq 8$ ): 42,5% vs. 24,5% (p < 0,01)
- Symptomreduktion gemäß HAM-D-Skala: –13,53 vs. –10,80 (p < 0,01)
- ein klinischer Gesamteindruck gemäß Clinical Global Impression/Severity (CGI-S): –1,52 vs. –1,23 (p < 0,05)

Unter der niedrigeren Dosierung von Quetiapin XR (150 mg/d) wurde eine signifikante Symptomreduktion gemäß MADRS-Gesamtscore in der Woche 1 (p < 0,001) und in der Woche 2 (p < 0,01) sowie HAM-D-Gesamtscore in der Woche 6 (p < 0,05) verzeichnet, ansonsten waren die dokumentierten Verbesserungen der Symptomatik im Vergleich zu Placebo nicht signifikant.

In der „Onyx“-Studie wurde nach sechs Wochen sowohl unter Quetiapin XR 300 mg/d als auch 150 mg/d eine signifikante Symptomreduktion gemäß MADRS im Vergleich zu Placebo dokumentiert (–15,26 bzw. –14,94 vs. –12,21; jeweils p < 0,01), die unter beiden Dosierungen bereits ab der ersten Behandlungswoche zu verzeichnen war. Die Ansprechraten waren unter Quetiapin

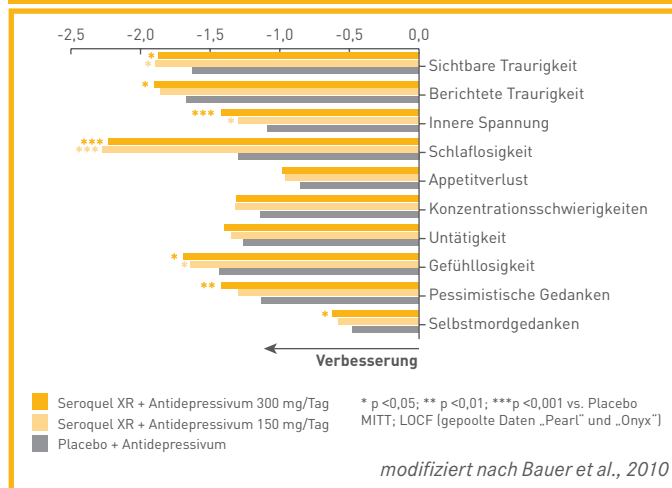
XR 300 mg/d (57,8%) signifikant höher und unter Quetiapin XR 150 mg/d (55,4%) tendenziell höher als unter Placebo (46,3%) ( $p < 0,05$  bzw.  $p = 0,107$ ). Die Remissionsraten hingegen waren unter Quetiapin XR 150 mg/d (36,1%) signifikant höher als unter Placebo (23,8%), während unter Quetiapin XR 300 mg/d (31,1%) kein signifikanter Unterschied zu Placebo festzustellen war ( $p < 0,05$  bzw.  $p = 0,126$ ).

Die gepoolte Auswertung der „Pearl“- und „Onyx“-Studie ( $n = 919$ ) bestätigt die Wirksamkeit von Quetiapin XR als Zusatztherapie zu einem Antidepressivum (Bauer et al., 2010). Über die sechswöchige Behandlung einschließlich Woche 1 und Woche 6 war sowohl unter Quetiapin XR 150 mg/d als auch 300 mg/d eine hochsignifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu verzeichnen:

- Woche 6: -14,5 (150 mg/d), -14,8 (300 mg/d) vs. -12,0 (Placebo); jeweils  $p < 0,001$
- Woche 1: -7,8 (150 mg/d), -7,3 (300 mg/d) vs. -5,1 (Placebo); jeweils  $p < 0,001$

Nach sechs Wochen waren in der Gruppe der mit Quetiapin XR 150 mg/d behandelten Patienten die MADRS-Symptombereiche „offensichtliche Traurigkeit“, „innere Spannung“, „reduzierter Schlaf“ und „Unfähigkeit zu empfinden“ gegenüber Placebo signifikant verbessert. In der Gruppe der mit Quetiapin XR 300 mg/d behandelten Patienten zeigte sich auch eine signifikante Verbesserung von „berichteter Traurigkeit“, „pessimistischen Gedanken“ und „suizidalen Gedanken“ (Abb. 2).

**ABBILDUNG 2: Quetiapin XR als Zusatztherapie bei Patienten mit unipolarer Depression: Verbesserung in den einzelnen MADRS-Items in Woche 6**

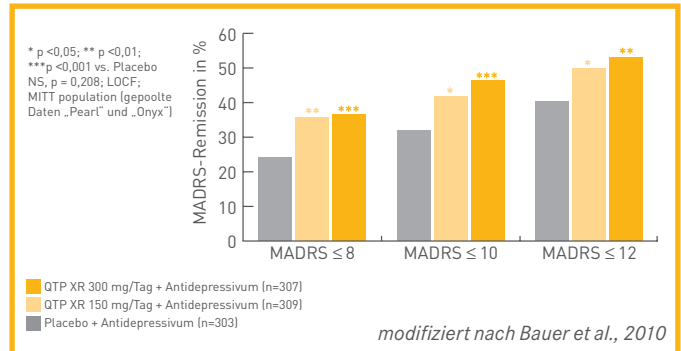


Das therapeutische Ansprechen lag unter Quetiapin XR 300 mg/d mit 58,3% signifikant über der Ansprechrate in der Placebogruppe (46,2%;  $p < 0,01$ ); die Ansprechrate unter Quetiapin XR 150 mg/d betrug 53,7% ( $p = 0,063$ ). Der Anteil der mit Quetiapin XR behandelten Patienten, die eine Remission (definiert als MADRS-Gesamtscore  $\leq 8$ ) erreichten, war bei beiden Dosierungen signifikant höher als jener unter Placebo (35,6% und 36,5% vs. 24,1%;

**FACHKURZINFORMATION:** BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Seroquel XR 50 mg Retardtabletten, Seroquel XR 200 mg Retardtabletten, Seroquel XR 300 mg Retardtabletten, Seroquel XR 400 mg Retardtabletten. *Pharmakotherapeutische Gruppe:* Antipsychotika; Diazepine, Oxazepine und Thiazepine. ATC-Code: N05A H04. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Seroquel XR 50 mg enthält 50 mg Quetiapin (als Quetiapinfumarat). Sonstiger Bestandteil: 119 mg Lactose (Anhydrid) pro Retardtablette. Seroquel XR 200 mg enthält 200 mg Quetiapin (als Quetiapinfumarat). Sonstiger Bestandteil: 50 mg Lactose (Anhydrid) pro Retardtablette. Seroquel XR 300 mg enthält 300 mg Quetiapin (als Quetiapinfumarat). Sonstiger Bestandteil: 47 mg Lactose (Anhydrid) pro Retardtablette. Seroquel XR 400 mg enthält 400 mg Quetiapin (als Quetiapinfumarat). Sonstiger Bestandteil: 15 mg Lactose (Anhydrid) pro Retardtablette. **SONSTIGE BESTANDTEILE:** *Tablettenkern:* Mikrokristalline Cellulose, Natriumcitrat, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Hypromellose. *Tablettenüberzug:* Hypromellose, Macrogol, Titandioxid (E171), Eisenoxid, Gelb (E172) (50 mg, 200 mg und 300 mg Retardtabletten), Eisenoxid, Rot (E172) (50 mg Retardtabletten). **ANWENDUNGSGEBIETE:** Seroquel XR wird verwendet zur: • Behandlung von Schizophrenie, einschließlich der Rückfallprävention bei mit Seroquel XR stabil eingestellten Patienten. • Behandlung der bipolaren Erkrankung. • Behandlung von mittelgradigen bis schweren manischen Episoden innerhalb der bipolaren Erkrankung. • Behandlung von Episoden der Major Depression innerhalb der bipolaren Erkrankung. • Rückfallprävention bei bipolaren Patienten, die in der manischen oder depressiven Episode auf die Quetiapin-Behandlung angesprochen haben. • Behandlung depressiver Episoden (Episoden einer Major Depression) als Zusatztherapie bei Patienten, die unzureichend auf die Monotherapie mit einem Antidepressivum angesprochen haben. Vor Beginn der Behandlung sollte der behandelnde Arzt das Sicherheitsprofil von Seroquel XR beachten. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels. Die gleichzeitige Verabreichung von Cytochrom-P-450-3A4-Inhibitoren wie HIV-Proteasehemmern, Antimykotika vom Azoltyp, Erythromycin, Clarithromycin und Nefazodon ist kontraindiziert. **INHABER DER ZULASSUNG:** AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien. **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Stand: Jänner 2011. Informationen zu den Abschnitten besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen.

$p < 0,01$  bzw.  $p < 0,001$ ) (Abb. 3). Darüber hinaus war nach sechswöchiger Behandlung mit Quetiapin XR 150 mg/d und 300 mg/d eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik, der Angstsymptomatik, der Schlafqualität und des klinischen Gesamteindrucks festzustellen. Quetiapin XR zeigte unabhängig von anderen Faktoren einschließlich des begleitenden Antidepressivums eine breite antidepressive Wirksamkeit (Bauer et al., 2010).

**ABBILDUNG 3: Quetiapin XR als Zusatztherapie bei Patienten mit unipolarer Depression: Remission gemäß MADRS in Woche 6**



**Sicherheit und Verträglichkeit**

Die Studien zur Behandlung der unipolaren Depression bestätigen das in anderen Indikationen gezeigte gute Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Quetiapin XR. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen in der Behandlung der unipolaren Depression sind Mundtrockenheit, Somnolenz und Sedierung, wobei diese meist mild bis moderat bleiben (Bauer et al., 2010). Quetiapin zeigt bei Patienten in placebokontrollierten Kurzzeitstudien zur Behandlung depressiver Episoden (Episoden einer Major Depression) und bipolarer Depression im Vergleich zu Placebo eine leicht erhöhte Rate für extrapyramidal-motorische Symptome, während bei Patienten mit manischen Episoden bzw. Schizophrenie in Dosierungen von 150–750 mg/d eine mit Placebo vergleichbare Inzidenz extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen zu beobachten ist (Arvanitis & Miller, 1997). Quetiapin ist mit einer gering- bis mittelgradigen Gewichtszunahme assoziiert (Brecher et al., 2007). In Bezug auf kardial unerwünschte Wirkungen und Prolaktinspiegelveränderungen weist Quetiapin ein günstiges Sicherheitsprofil auf.

**Dosierung**

Die Initialdosis von Quetiapin XR als Zusatztherapie zur Behandlung depressiver Episoden (Episoden einer Major Depression) beträgt 50 mg/d am ersten und zweiten Tag und 150 mg/d am dritten und vierten Tag (Aufdosierung mit 50-mg-Kleinpäckung à 10 Stück). Die Zieldosis liegt bei 150–300 mg/d (für die Dauertherapie steht Quetiapin XR mit 200-mg- bzw. 300-mg-Retardtabletten zur Verfügung). Die Gabe von Quetiapin XR sollte am Abend erfolgen. Bei eingeschränkter Leberfunktion ist eine Abnahme der Clearance zu erwarten, was eine Dosisreduktion erfordern kann; bei renaler Insuffizienz hingegen ist keine Dosisanpassung notwendig.

## EMPFEHLUNGEN ZUM EINSATZ VON QUETIAPIN XR ALS ZUSATZTHERAPIE DER MAJOR DEPRESSION

In der Behandlung der unipolaren Depression stellen der hohe Anteil an Patienten mit ungenügendem therapeutischen Ansprechen (ca. 50 %) sowie der verzögerte Eintritt des therapeutischen Ansprechens nach wie vor eine klinische Herausforderung dar.

- Atypische Antipsychotika stellen eine effektive Zusatztherapie bei Patienten mit unipolarer Depression dar.
  - Quetiapin ist ein atypisches Antipsychotikum, das im Vergleich zu anderen Atypika über einen zusätzlichen antidepressiven Wirkmechanismus verfügt.
  - Quetiapin XR ist daher das erste und bisher einzige Medikament, das von der EMA für Patienten mit unipolarer Depression als Zusatztherapie bei unzureichendem Ansprechen auf Antidepressiva zugelassen wurde.
- Die antidepressive Wirksamkeit von Quetiapin XR in der Behandlung der unipolaren Depression wurde in placebokontrollierten Studien konsistent nachgewiesen.
  - Die Zusatztherapie mit Quetiapin XR 150 mg/d oder 300 mg/d führt bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine Monotherapie mit einem Antidepressivum zu einer signifikanten Verbesserung der depressiven Symptomatik.
  - Die Wirkung von Quetiapin XR in der Akutbehandlung der unipolaren Depression setzt bereits innerhalb der ersten Behandlungswoche ein.
  - Quetiapin XR zeigt eine breite antidepressive Wirksamkeit, die unabhängig von anderen Faktoren einschließlich des begleitenden Antidepressivums ist.
  - Die Daten von Quetiapin XR in der Behandlung von Patienten mit Major Depression bestätigen dessen gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil.

## LITERATUR

Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, et al. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. *Archives of General Psychiatry* 1996;53:842–848

Arvanitis L, Miller BG. Multiple Fixed Doses of „Seroquel“ (Quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: A comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group. *Biol Psychiatry* 1997;42:233–246

Bauer M, Pretorius HW, Constant EL, et al. Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2009;70:540–549

Bauer M, El-Khalili N, Datto C, et al. A pooled analysis of two randomised, placebo-controlled studies of extended release quetiapine fumarate adjunctive to antidepressant therapy in patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders* 2010;127:19–30

Berman RM, Marcus RN, Swanink R, et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007;68:843–853

Blier P, Ward HE, Tremblay P, et al. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2010;167(3):281–8

Brecher M, Leong RW, Stening G, et al. Quetiapine and long-term weight change: a comprehensive data review of patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68:597–603

Buckley PF. Efficacy of quetiapine for the treatment of schizophrenia: a combined analysis of three placebo-controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1357–1363

Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, et al. for the BOLDER Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005;162:1351–1360

Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry* 2002;51:183–188

Connolly KR, Thase ME. If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies. *Drugs* 2011;71(1):43–64

Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders. *J Clin Psychiatry* 2007;68:935–940

Czéh B, Michaelis T, Watanabe T, et al. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98:12796–12801

El-Khalili N, Joyce M, Atkinson S, et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2010, doi:10.1017/S1461145710000015

Fava M, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1161–1172

Goldstein JM, Christoph G, Grimm S, et al. Quetiapine's antidepressant properties: direct and indirect pharmacologic actions on norepinephrine and serotonin receptors. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17(Suppl 4):S401

Hansen RA, Gartlehner G, Lohr KN, et al. Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. *Ann Intern Med* 2005;143:415–426

Mahmoud RA, Pandina GJ, Turkoz I, et al. Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:593–602

McIntyre RS, O'Donovan C. The human cost of not achieving full remission in depression. *Can J Psychiatry* 2004;49:10S–16S

Montgomery S, Dell'Osso L, Kasper S, et al. Quetiapine XR or lithium combination with antidepressants in treatment-resistant depression. Presented at the 18th European Congress of Psychiatry. Munich, Germany, 27 February – 2 March 2010

Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 2009;166:980–991

Nemeroff CB. Prevalence and management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2007;68(Suppl 8):17–25

Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. *Biol Psychiatry* 2008;63(7):699–704

Petersen T, Papakostas GI, Pasternak MA, et al. Empirical testing of two models for staging antidepressant treatment resistance. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:336–341

Rush AJ, Ryan ND. Current and emerging therapeutics for depression. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, editors. *Neuropsychopharmacology The Fifth Generation of Progress*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:1081–1095

Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905–1917

Thase ME, Corya SA, Osuntokun O, et al. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, and fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007;68:224–236

Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, et al. Medication augmentation after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006;354:1243–1252

Wittchen HU, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe – a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:357–376

## IMPRESSUM:

AM Plus Initiative für Allgemeinmedizin und Gesundheit  
 Dr. Erwin Rebhandl, Univ.-Prof. Dr. Manfred Maier  
 Anschrift: Lazarettgasse 19/0G 4, 1090 Wien  
 Telefon: 01/409 52 01, E-Mail: office@amplusgesundheit.at  
 Web: www.amplusgesundheit.at

MIT FREUNDLICHER UNTERSTÜTZUNG VON:

**AstraZeneca** 