

Aus dem CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie  
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie – Campus Mitte  
Direktor: Professor Dr. med. Andreas Heinz

## **Habilitationsschrift**

### **Sequentielle Pharmakotherapie bei therapieresistenter Depression: Standardisierung oder Personalisierung ?**

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach

Psychiatrie und Psychotherapie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Mazda Adli**  
**geboren am 29. September 1969 in Köln**

**Eingereicht: April 2010**

**Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich**

**1. Gutachter: Prof. Dr. Ulrich Hegerl**

**2. Gutachter: Prof. Dr. Klaus Lieb**

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	4
2. Einführung zu den eigenen Arbeiten.....	12
3. Evaluierung systematischer Therapiealgorithmen in der Depressionsbehandlung.....	13
3.1 Ein stufenplanbasierter Therapiealgorithmus für stationär behandelte Patienten mit depressiven Erkrankungen zeigt gute Wirksamkeit bei moderater Akzeptanz – das German Algorithm Project 1: Effectiveness and feasibility of a standardized stepwise drug treatment algorithm for inpatients with depressive disorders –The German Algorithm Project 1(GAP 1) .....	13
3.2 Ein stufenplanbasierter Therapiealgorithmus ist bei stationären Patienten mit depressiven Erkrankungen der Behandlung nach freier Arztentscheidung überlegen – German Algorithm Project 2 (GAP 2): Efficacy of an Algorithm-Guided Treatment Compared to Treatment as Usual – The German Algorithm Project 2 (GAP 2).....	15
3.3 Patienten mit ängstlicher Depression haben eine geringere Remissionsrate aber profitieren von algorithmusgesützter Therapie: Prevalence and Treatment Outcome in Anxious versus Nonanxious Depression: Results from the German Algorithm Project.....	17
4. Perspektiven für eine individualisierte Navigation durch standardisierte Therapiealgorithmen: Molekulargenetische Analysen zum personalisierten Einsatz der Lithiumaugmentation in standardisierten Therapiealgorithmen .....	21
4.1 Der promoterständige GSK3B -50T/C SNP ist mit Response auf Lithiumaugmentation bei Antidepressiva-resistenter Depression assoziiert: Response to lithium augmentation treatment in depression is associated with the glycogen synthase kinase 3-beta (GSK3-beta) - 50T/C single nucleotide polymorphism .....	23
4.2 Der Insertions-/Deletionspolymorphismus der Serotonintransportergens 5HTTLPR ist mit Response auf Lithiumaugmentation bei Antidepressiva- resistenter Depression assoziiert. Serotonin transporter gene and lithium augmentation response in depression. ....	25
5. Diskussion .....	26
6. Zusammenfassung.....	36
7. Literatur.....	38

<b>8. Danksagung</b> .....	<b>49</b>
<b>9. Eidesstattliche Erklärung</b> .....	<b>52</b>

## 1. Einleitung

*Wo süß Erholen mangelt, was kann folgen,  
Als trübe Schwermut und Melancholie,  
Der grimmmigen Verzweiflung nah verwandt?*

-Shakespeare (1564-1616), Komödie der Irrungen, 5. Aufzug, 1. Szene

*Verkriecht Euch nun, ich bin Euch leid,  
Melancholie, und seht Euch vor,  
Die frohe Zeit ist jetzt im Flor  
Und jagt Euch fort, wo Ihr auch seid.  
Verschlossen bleibt Euch nun mein Tor.*

-Charles d'Orléans (1394-1465), Poésies. Rondeaux. CCCLIX 1-4, CCC 6-

Diese kumulative Habilitationsschrift geht mit den ihr zugrundeliegenden Studien zwei eng zusammenhängenden Fragen nach:

1. Welchen Effekt hat der Einsatz von Therapiealgorithmen in der Behandlung von stationären Patienten mit akuter Depression?
2. Wie lässt sich das Prinzip der Individualisierung als der der Personalisierten Medizin zugrunde liegende Ansatz mit einer algorithmusgestützten Behandlung verbinden?

Ziel des German Algorithm Project (GAP) und seiner Anschlussprojekte ist es, algorithmusgestützte Therapiesysteme zur Depressionsbehandlung systematisch zu evaluieren und zugleich die Kombinierbarkeit von Standardisierung und Individualisierung in der Depressionsbehandlung zu untersuchen. Am Beispiel von 5 Hauptstudien aus dem German Algorithm Project werden beide Fragestellungen bearbeitet.

### **Die Major Depression (Unipolare Depression) –Therapieresistenz als klinische Herausforderung**

Die Major Depression (MD) zählt zu den großen Volkskrankheiten. Nach Schätzung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) steht die Unipolare Depression heute weltweit an Platz 4 der globalen Krankheitsbelastungen, gemessen am zentralen Indikator der Disability Adjusted Life Years (DALYs) (Lopez and Murray, 1998;

Murray and Lopez, 1997) und ist die weltweit führende Ursache für mit Beeinträchtigung gelebter Lebensjahre (years lived with disability, YLD) (Lopez et al., 2006). Therapieresistente Verläufe depressiver Erkrankungen stellen dabei trotz zunehmender Behandlungsmöglichkeiten sowie der Entwicklung neuer antidepressiver Substanzen in den letzten 30 Jahren nach wie vor ein signifikantes Problem in der klinischen Praxis dar (Bauer et al., 2002; Bschor and Adli, 2008; Frye et al., 2000).

Die MD geht mit einer mittleren Lebenszeitprävalenz von etwa 16% einher (Wittchen and Jacobi, 2005), ist mit erheblicher Lebensbeeinträchtigung für Erkrankte und deren Angehörigen verbunden und birgt ein Suizidrisiko von 3-15% (Bostwick and Pankratz, 2000; Fawcett et al., 2009; Sokero et al., 2003), ein signifikanter Risikofaktor für suizidales Verhalten ist Therapieresistenz (Oquendo et al., 1997; Seemuller et al., 2009). Die mittleren depressions-spezifischen Behandlungskosten pro Patient liegen in Deutschland bei ca. 2.500 Euro pro Jahr (Salize et al., 2004). Daher spielen die Vermeidung oder Überwindung therapieresistenter Verläufe eine entscheidende Rolle bei der Therapie der Depression.

Ziel der antidepressiven Akuttherapie ist daher die (weitgehende) Remission der depressiven Symptomatik. Da depressive Erkrankungen unterschiedlich schnell auf die Behandlung ansprechen, kann die Dauer der Akuttherapie zwischen wenigen Wochen und vielen Monaten betragen. Allerdings zeigen in typischen 8-wöchigen plazebo-kontrollierten Studien mit Antidepressiva (AD) nur ca. 50% der Patienten eine Besserung der Symptomatik um mindestens 50% (= Response), eine Remission (häufigstes Kriterium Wert auf der Hamilton-Depressions-Skala  $\leq 7$ ), wird lediglich in ca. 30-40% der Fälle erreicht. Weitere 20-30 % der Patienten remittieren nach zwei Behandlungsversuchen (Rush et al., 2006b). 15 % der Patienten erreichen auch nach einem dritten adäquaten Therapieversuch keine Remission. Persistieren Restsymptome einer MD ist dies mit einem niedrigeren Funktionsniveau (Judd et al., 2000) und einer deutlich höheren kurzfristigen Rückfallrate (Paykel et al., 1995) assoziiert. Trotz der erheblichen Entwicklungen und Innovationen im Bereich der Antidepressiva in den vergangenen Jahrzehnten, ist die Zahl derjenigen Patienten,

die auch auf mehrere Behandlungsversuche nicht oder nicht ausreichend ansprechen, gleichgeblieben (Bauer et al., 2002).

### **Systematische Therapiealgorithmen – Therapieoptimierung durch Standardisierung**

Als eine der Kardinalursachen für mangelnde Therapieresponse wird eine unstrukturierte und unsystematische Behandlung angesehen. Hierzu zählen eine wahllose Aneinanderreihung von Therapieversuchen (Bschor and Baethge, 2009), inadäquate Dosierung der Medikamente, eine zu kurze oder zu lange Behandlungsdauer oder eine anderweitig inadäquate Anwendung der verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten (Adli et al. 2006). Therapiealgorithmen, Leitlinien und Disease Management Programme gelten daher als wesentliches Instrument zur Optimierung von Therapieerfolgsrate und Behandlungsqualität. Sie verhindern ein inadäquates Ausmaß an Varianz in der Behandlung und verringern das Risiko insuffizient durchgeführter Therapieversuche (Adli et al., 2003). Die Einführung systematischer Therapiealgorithmen soll therapieresistente Verläufe verhindern oder überwinden und damit Krankheits- und Behandlungsdauern senken und Therapiekosten verringern (Rush et al., 1999). Die Ziele algorithmusgestützter Therapie liegen somit einerseits in der Reduktion von Pseudotherapieresistenz (Nonresponse als Folge mangelnder Behandlungsqualität) sowie andererseits in der Überwindung tatsächlicher Therapieresistenz (chronischer und residualer Symptome) durch eine systematisierte Behandlungsdurchführung.

Therapiealgorithmen sind – in Abgrenzung zu Leitlinien – klar formulierte Behandlungsprotokolle, die nach definierten „Wenn-Dann-Regeln“ strukturierte und systematische Behandlungsempfehlungen für den Fall anbieten, dass eine adäquat durchgeführte antidepressive Monotherapie nicht den zuvor definierten Behandlungserfolg erzielt. Kennzeichnend sind spezifische Prozesselemente. Hierzu gehören: 1) Strategien (welche Behandlung wird angewendet?), 2) Taktiken (wie wird eine Strategie angewendet?), 3) Therapiestufen, die die Reihenfolge der Therapiestrategien vorgeben, 4) standardisierte Evaluation des Therapieerfolgs (mittels psychopathometrischer und Nebenwirkungsskalen) sowie 5) kritische Entscheidungszeitpunkte (critical decision points, CDP) (Adli et al., 2006; Rush et al., 1998). An diesen CDP, die sich in der Regel am Ende einer Behandlungsstufe

befinden, wird der Erfolg einer Behandlungsstrategie erfasst. Die Frequenz der CDP beeinflusst dabei die Dauer einzelner Behandlungsstrategien. Zu häufige Responseevaluationen bergen das Risiko, dass eine Behandlung ihre Wirksamkeit nicht ausreichend entwickeln kann; zu seltene Untersuchungen können dazu beitragen, dass Patienten zu lange mit ineffektiven Optionen behandelt werden.

Im Wesentlichen lassen sich vier Methoden zur Entwicklung von Algorithmen und Leitlinien unterscheiden (Gilbert et al., 1998): 1. formloser Konsens (setzt sich aus Ergebnissen offener Diskussionen zusammen), 2. formaler Konsens (Präsentation der Evidenz durch Experten, gefolgt von einer geschlossenen Versammlung mit anschließender offener Präsentation der Leitlinienempfehlung), 3. evidenzbasierte Leitlinienentwicklung (Leitlinienempfehlungen werden anhand a priori erstellter Regeln hinsichtlich der Qualität ihrer Evidenz kategorisiert) und 4. explizite Leitlinienentwicklung (Vor- und Nachteile sowie Kostenaspekte werden gegeneinander abgewogen, die Wahrscheinlichkeit des Erreichens eines bestimmten klinischen Ergebnisses wird geschätzt).

Die heutigen Leitlinien und Therapiealgorithmen beruhen Einzelschritten mit kategorisiertem Evidenzgrad, denen in der Regel randomisierte kontrollierte Studien zugrunde liegen (Bauer et al., 2002), die optimale Anordnung und Abfolge von bestimmten Therapieschritten beruht jedoch überwiegend auf Expertenkonsens und kaum auf Ergebnissen kontrollierter, klinischer Studien (Fava et al., 2003; Linden et al., 2008). Unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) wurde 2009 eine S3-Leitlinie (evidenzbasierte Leitlinie mit allen Elementen systematischer Entwicklung) zur Behandlung der Unipolaren Depression herausgegeben (DGPPN, 2009).

Den Vorteilen, die von der Einführung von Therapiealgorithmen und -leitlinien erwartet werden, stehen auch Risiken gegenüber, wie beispielsweise mangelnde empirische Evidenz einzelner Schritte, Expertenbias in der Formulierung der Algorithmen, Schwierigkeiten bei der Umsetzung im klinischen Alltag sowie die falsche Anwendung der Algorithmen (Rush et al., 1999). In Einzelfällen mag es notwendig sein, die Vorgaben eines Algorithmus mit den individuellen Bedürfnissen

des Patienten abzustimmen. Allerdings entsteht selbst in den Fällen, in denen von Algorithmusvorgaben abgewichen wird, durch die Notwendigkeit der stichhaltigen Begründung und der Entwicklung von Alternativstrategien ein expliziter medizinischer Entscheidungsprozess, der zur Qualitätssicherung in der Behandlung beitragen kann. Als eine der herausragenden Aufgaben in der Anwendung von Therapiealgorithmen, und im weiteren Sinne auch von Therapieleitlinien, steht die Klärung der Frage, wie eine adäquate Individualisierung standardisierter Therapievorgaben erreicht werden kann (Linden et al., 1994).

Therapiealgorithmen sind in der Praxis oft eingebettet in komplexere Disease Management Systeme. Wirksamkeitsnachweise bei der MD konnten in einer größeren Übersichtsarbeit sowohl für Disease Management Systeme (Badamgarav et al. 2003) als auch für Therapiealgorithmen in der Akutbehandlung ambulanter Patienten geliefert werden (Trivedi et al. 2004, Rush et al. 2006).

Therapiealgorithmen bringen im Allgemeinen Eskalationsstrategien bei Antidepressivaresistenz in eine kohärente Abfolge. Zu den „Second-Step-Strategien“ bei Resistenz auf eine initiale adäquat durchgeführte Antidepressiva-Monotherapie gehören die 1) Dosissteigerung, 2) Antidepressiva-Wechsel 3) Augmentation mit einer hierfür geeigneten Substanz 4) Kombination von Antidepressiva. Diese Strategien beruhen auf sehr unterschiedlicher Evidenz. Bei höhergradigen Resistenzen können desweiteren irreversible Monoaminoxidase- (MAO-) Inhibitoren (MAOI) sowie Neurostimulationsverfahren (vor allem die Elektrokonvulsionstherapie, EKT) zur Anwendung gelangen.

### **Lithiumaugmentation – entscheidende Strategie bei der Antidepressiva-resistenten Depression**

Lithiumaugmentation bezeichnet die zusätzliche Gabe von Lithium zu einem bislang in Monotherapie unwirksamen Antidepressivum. Hierdurch kann bei einem relevanten Teil der Patienten ein Ansprechen auf die Pharmakotherapie erzeugt werden. Dieses Verfahren ist in zahlreichen Studien in seiner Wirksamkeit belegt. Eine Metaanalyse über zehn verfügbare plazebo-kontrollierte Studien zeigte eine signifikante Überlegenheit der Lithiumaugmentation mit einer Odds Ratio von 3,11



und einer NNT von 5 und eine signifikant höhere Responderrate im Vergleich zu Plazebo (41,2% vs. 14,4%) (Crossley and Bauer, 2007). Einige neuere offene Studien finden geringere Responderraten (Fava et al., 2002; Nierenberg et al., 2006), jedoch zeigen die meisten offenen Studien Responseraten von etwa 50% (Bauer et al., 2003). Die Lithiumaugmentation ist damit in internationalen Behandlungsleitlinien eine evidenzbasierte Therapiestrategie der ersten Wahl bei Patienten, die auf eine Antidepressiva-Monotherapie nicht ausreichend ansprechen (Bauer et al., 2002; Bschor; Bschor and Adli, 2008).

Der neurobiologische Wirkmechanismus der Lithiumaugmentation ist bislang nicht ausreichend geklärt (Bschor and Bauer, 2006). Neurobiologisch gibt es konsistente Hinweise für verschiedene Mechanismen:

1. Erhöhung der serotonergen synaptischen Transmission (Blier and De Montigny, 1985; Juckel and Mavrogiorgou, 2006; McCance-Katz et al., 1992; Okamoto et al., 1996; Wegener et al., 2003). Der Effekt wird vermutlich sowohl postsynaptisch über eine Wirkung an sensitivierten 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren vermittelt, als auch über eine präsynaptische Erhöhung der Serotoninkonzentration.
2. Hemmung von Inositolmonophosphatasen (IMPAs) (Beaulieu and Caron, 2008; Berridge et al., 1989; van Calker, 2006). Die Inhibierung von IMPAs führt zu einer Inositoldepletion und dessen Derivaten (z.B. Myoinositol). Inositolderivate gehören zu den wichtigsten Second-Messenger-Systemen der Zelle. IMPA-Knockout-Modelle haben jedoch keine konsistenten Daten auf behavioraler Ebene hervorgebracht (Shaldubina et al., 2007).
3. Hemmung der Glykogen-Synthase-Kinase 3beta (GSK3B) Aktivität. GSK3B vermittelt den intrazellulären Wnt-beta-Catenin-Signaltransduktionsweg. Die Inhibierung von GSK3B wirkt neuroprotektiv, während die Aktivität des Enzyms apoptotisch wirkt und mit einer erhöhten Tau-Phosphorylierungsrate assoziiert ist (Adli et al., 2007; Chin et al., 2005; Gould et al., 2004a; Hong et al., 1997).
4. Zudem lassen sich unter einer Lithiumaugmentation charakteristische Veränderungen der HPA-Systemregulation beobachten. Neuroendokrine Veränderungen im HPA-System gehören zu den konsistentesten biologischen Veränderungen, die in der Pathophysiologie der MD beschrieben sind (Bschor et al.,

2002; Bschor et al., 2003). Dabei zeigt sich eine Erhöhung der HPA-System-Reagibilität unter Lithium (gemessen an ACTH und Cortisol-Peaks im kombinierten Dexamethason-CRH-Test), unabhängig vom klinischen Verlauf (Adli et al., 2009).

Eine Identifizierung derjenigen Patienten, die auf eine Lithiumaugmentation ansprechen und damit eine differenzielle Zuweisung zu dieser Therapiestrategie bzw. eine individualisierte Entscheidung über den optimalen Zeitpunkt einer Lithiumaugmentation, ist bisher nicht möglich. Unter klinischen Gesichtspunkten ist eine Responseprädiktion gerade bei Antidepressiva-resistenten Patienten mit in der Regel langen Behandlungsdauern, erheblicher Krankheitsbelastung und hohen direkten und indirekten Behandlungskosten sehr wünschenswert. Der Einfluss genetischer Faktoren, die die serotoninerge Transmission modulieren (Alda et al., 2005; Serretti et al., 2005; Serretti et al., 2004), sowie des funktionellen -50T/C SNP im GSK3B Gen (Benedetti et al., 2005), ist für das Ansprechen auf eine Lithiumphasenprophylaxe bei Patienten mit bipolaren Störungen bereits gezeigt, ebenso wie eine Lithium-induzierte Regulierung von Genen (Sun et al., 2004).

Zur Augmentationstherapie kommen grundsätzlich auch andere Substanzen (wie z.B. atypische Antipsychotika oder Schilddrüsenhormone) in Betracht, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll.

Bislang gibt es keine ausreichende Evidenz dazu, welche Strategie zu welchem Zeitpunkt innerhalb eines Therapiealgorithmus idealerweise eingesetzt werden sollte. Auch gibt es einen erheblichen Forschungsbedarf zur Identifizierung von Patientensubgruppen, die eine angepasste Navigation, z.B. nach Syndromausprägung, durch Therapiealgorithmen erlauben würden.

Die der vorliegenden kumulativen Habilitation zugrunde liegenden Studien haben zunächst die Wirksamkeit einer algorithmusgestützten Therapie bei stationären Patienten mit MD untersucht, um den Effekt einer Standardisierung antidepressiver Therapie zu bemessen. Desweiteren werden Studien präsentiert, die der Frage nachgehen, inwiefern eine Individualisierung anhand klinischer und genetischer Kriterien im Rahmen standardisierter Therapieabläufe erreicht werden kann. Ziel ist

es zu untersuchen, inwiefern algorithmus- bzw. leitliniengestützte Standardisierung mit dem Paradigma der Personalisierten Medizin vereinbar ist.

## 2. Einführung zu den eigenen Arbeiten

Die im Folgenden vorgestellten Arbeiten befassen sich zunächst mit der Evaluierung algorithmusgestützter Therapiesysteme bei stationären Patienten mit MD im Rahmen des dreiphasigen German Algorithm Project (GAP). Zudem werden zwei Arbeiten vorgestellt, die genetische Responseprädiktoren der Lithiumaugmentation als entscheidende Strategie bei Non-Response auf eine initiale Antidepressiva-Monotherapie im GAP untersuchen. Übergeordnetes Ziel dieser Arbeit ist es zur Kombination von Standardisierung und Personalisierung im Sinne einer Genotyp-basierten Navigation durch systematische Therapiealgorithmen beizutragen.

GAP 1 war eine offene monozentrische Anwendungsbeobachtung (GAP1), bei der ein Stufenplanalgorithmus bei stationären Patienten auf Akzeptanz, Wirksamkeit und Durchführbarkeit untersucht wurde (Beitrag 2.1).

GAP2 war eine randomisierte kontrollierte monozentrische Studie (GAP2), die einen Stufenplanalgorithmus mit *Treatment as Usual* (TAU) verglich (Beitrag 2.2).

GAP 3 war eine randomisierten kontrollierte Multizenterstudie (GAP3) die im Rahmen des BMBF-geförderten Kompetenznetz Depression die Wirksamkeit von zwei verschiedener Therapiealgorithmen mit TAU verglichen hat (Beitrag 2.3).

Bei Patienten, die auf eine initiale Antidepressivatherapie nicht ausreichend angesprochen hatten und daher lithiumaugmentiert wurden, wurden der promoterständige -50T/C-Einzelnukleotidpolymorphismus (single nucleotide polymorphism, SNP) des GSK3B (Glykogen-Synthase-Kinase 3beta) Gens (Beitrag 2.4) sowie der ebenfalls promoterständige Insertions-Deletionspolymorphismus des Serotonintransportergens (5HTTLPR) (Beitrag 2.5) genotypisiert. Dabei wurde untersucht, ob die Response auf eine Lithiumaugmentation mit dem Genotyp an diesen beiden Kandidatengenen assoziiert ist. Im GAP3 wurden für Patienten mit ängstlicher Depression das Responseverhalten sowie die Interaktion dieses Subtyps mit der Wirksamkeit algorithmusgestützter Therapie untersucht.

### **3. Evaluierung systematischer Therapiealgorithmen zur antidepressiven Pharmakotherapie**

#### **3.1 Ein stufenplanbasierter Therapiealgorithmus für stationär behandelte Patienten mit depressiven Erkrankungen zeigt gute Wirksamkeit bei moderater Akzeptanz – das German Algorithm Project 1 (GAP1)**

Adli M, Berghöfer A, Linden M, Helmchen H, Müller-Oerlinghausen B, Mackert A, Stamm T; Bauer M (2002). Effectiveness and feasibility of a standardized stepwise drug treatment algorithm for inpatients with depressive disorders – results of a two-year observational study. J Clin Psychiatry 63: 782-79

Das *Berliner Algorithmusprojekt* (German Algorithm Project, GAP) ist ein dreiphasiges Projekt zur Evaluierung von Therapiealgorithmen in der Behandlung stationärer Patienten mit depressiven Erkrankungen (Adli et al., 2006; Adli et al., 2003). Von 1990 bis 1992 wurde ein Stufenplanalgorithmus („Berliner Stufenplan“) für die Therapie von Patienten mit depressiven Syndromen im Rahmen einer offenen Anwendungsbeobachtung hinsichtlich seiner Praktikabilität, Akzeptanz und therapeutischen Wirkungen geprüft (GAP 1). Dieser Stufenplan beinhaltete eine festgelegte Abfolge von Therapieschritten, regelmäßige Therapiekontrollen in Form standardisierter Befundbeurteilung mithilfe etablierter Fremdbeurteilungsskalen depressiver Symptomatik (Bech-Rafaelsen-Melancholie-Skala, BRMS) (Bech and Rafaelsen, 1986), wovon die Entscheidung über Beibehaltung oder Änderung der Therapiestrategie zu vorgegebenen Zeitpunkten sowie die konsequente Durchführung einzelner Therapieschritte abhängig gemacht wurden. Der Stufenplan in GAP1 umfasste die Abfolge von bis zu vier aufeinander folgenden Behandlungsschritten (1. Antidepressiva-Monotherapie, 2. Lithiumaugmentation, 3. Einsatz des irreversiblen Monoaminoxidase-Inhibitors Tranylcypromin, 4. Elektrokonvulsionstherapie). Von 248 Patienten, die im Studienzeitraum die Einschlusskriterien erfüllten, wurden 119 (48%) eingeschlossen. Von den Patienten, die an der Behandlung nach Stufenplan teilnahmen, wiesen 38% Remission auf (BRMS-Wert < 5), zusätzliche 34% erreichten das klassische Responsekriterium ( $\Delta$ BRMS > 50%), 15% zeigten eine Teilresponse ( $\Delta$ BRMS 26% bis 49%) und weitere

13% respondi­erten nicht. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Akzeptanz von Therapiealgorithmen bei nicht geschulten, „algorithmusnaiven“ Klinikärzten eher moderat ausfällt. Daher sind Vorbereitung und Instruktion der behandelnden Ärzte zu empfehlen. Nach Einschluss in die Studie zeigten sich jedoch eine relativ hohe Therapieerfolgsrate und eine gleichzeitig relativ geringe Drop-Out-Rate, so dass die Anwendbarkeit des Vorgehens insgesamt als gut bewertet werden kann.

### **3.2 Ein stufenplanbasierter Therapiealgorithmus ist bei stationären Patienten mit depressiven Erkrankungen der Behandlung nach freier Arztentscheidung überlegen – German Algorithm Project 2 (GAP2)**

Bauer M, Pfennig A, Linden M, Smolka M, Neu P, Adli M (2009). Efficacy of an Algorithm-Guided Treatment Compared to Treatment as Usual: A Randomized Controlled Study of Inpatients with Depression. *J Clin Psychopharmacology*, 29: 327-333

(Diese Arbeit erhielt den *Mitchell B. Balter Award 2009* des *Journal of Clinical Psychopharmacology* für herausragende klinisch relevante Arbeiten auf dem Gebiet der Pharmakoepidemiologie.)

GAP2 („Berliner Stufenplanstudie“) unterzog einen Stufenplanalgorithmus (*Standardized Stepwise Drug Treatment Regimen, SSTR*) einer randomisierten und kontrollierten Studie im Vergleich zu TAU. In dieser Phase des Projektes umfasste der Stufenplan bis zu zehn Therapiestufen, die Schlafentzug, Antidepressiva-Monotherapie, Dosisescalation, Lithiumaugmentation, den irreversiblen Monoaminoxidase-Inhibitor Tranylcypromin sowie die Elektrokonvulsionstherapie umfassten. Das Ansprechen auf die jeweilige Behandlung wurde in 14-tägigen Abständen anhand der BRMS erfasst. Von 160 möglichen Patienten wurden 148 (74 pro Arm) in die Studie einbezogen. Primäres Outcome-Kriterium waren die Zeit bis zur Remission (BRMS-Score  $\leq 7$ ). Sekundäre Kriterien waren die Remissionsraten sowie die Anzahl von Strategiewechseln und der verwendeten Psychopharmaka bis zum Erreichen der Remission. SSTR-Patienten zeigten signifikant kürzere Zeiten bis zur Remission (SSTR  $7,0 \pm 0,9$  Wochen, TAU  $12,3 \pm 1,8$  Wochen). Remittierte SSTR-Patienten benötigten signifikant weniger Strategiewechsel (SSTR:  $1,0 \pm 1,5$ , TAU:  $3,0 \pm 2,7$ ) und weniger Polypharmazie (Anzahl fest verordneter Medikamente: SSTR:  $1,9 \pm 1,1$ , TAU:  $3,0 \pm 1,5$  / Bedarfsmedikamente: SSTR:  $1,5 \pm 1,0$ , TAU:  $0,9 \pm 0,7$ ). Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines definierten Zeitraums Remission zu erreichen, erwies sich unter der Stufenplanbehandlung als doppelt so groß im Vergleich zu TAU (Hazard Ratio: 2,02, 95% Konfidenzintervall: 1,25-3,28; Wald = 8,156;  $p = 0,004$ ). Es zeigt sich damit, dass ein Stufenplanalgorithmus bei

stationären Patienten mit Depression zu einem besseren Therapieergebnis und gleichzeitig zu weniger Strategiewechseln und Polypharmazie führt.



### **3.3 Patienten mit ängstlicher Depression haben eine geringere Remissionsrate aber profitieren von algorithmusgestützter Therapie.**

Wiethoff K, Bauer M, Baghai TC, Möller HJ, Fisher R, Hollinde D, Kiermeir J, Hauth I, Laux G, Cordes J, Marneros A, Kronmüller K, Zeiler J, Adli M. Prevalence and Treatment Outcome in Anxious versus Nonanxious Depression: Results from the German Algorithm Project, J Clin Psychiatry, in press

Das German Algorithm Project (GAP3) verglich im Rahmen des BMBF-geförderten Kompetenznetz Depression zwei verschiedene Therapiealgorithmen in einem randomisierten kontrollierten fünf-armigen multizentrischen Design mit der üblichen Behandlung nach freier Arztentscheidung. 475 Patienten mit MD wurden in diese Studie eingeschlossen, 429 Patienten gingen nach post hoc Ausschluss von Screening Failures in die Auswertung ein. Algorithmus 1 war ein Stufenplanalgorithmus mit – je nach Therapiearm – bis zu sieben bzw. acht Therapiestufen, die jeweils bei Non-Response auf die vorangegangene Stufe durchlaufen wurden. Dabei wurden drei unterschiedliche Stufenpläne (SSTR) miteinander verglichen, die sich jeweils in der Folgestrategie (Stufe 2) bei Non-Response auf eine initiale Antidepressiva-Monotherapie unterschieden: SSTR 1: Lithiumaugmentation, SSTR 2: Dosiserhöhung des initialen Antidepressivum, SSTR 3: Wechsel des Antidepressivum. Das Ansprechen auf die jeweilige Therapiestufe wurde 14-tägig zu kritischen Entscheidungszeitpunkten mittels der Hamilton-Depressionsskala (HAMD-21) (Hamilton, 1960) untersucht. Algorithmus 2 war ein computerisiertes Dokumentations- und Expertensystem (CDES), in das Informationen zu Anamnese, Risikofaktoren, Vorbehandlung und aktuelle Verlaufsinformationen in 14-tägigen Abständen für jeden Patienten eingehen. Ein über einen Algorithmus hieran geknüpftes Expertensystem setzte die Individualdaten mit einer Wahrscheinlichkeitsmatrix aus einem aus 650 Behandlungsfällen gewonnenen und entsprechend aufbereiteten Datenpool ins Verhältnis (Faltermaier-Temizel et al., 1997). Die Wahrscheinlichkeit des therapeutischen Ansprechens auf eine bestimmte Strategie wird hierbei prospektiv berechnet und gegebenenfalls eine Veränderung der Pharmakotherapie vorgeschlagen. Das CDES bietet eine mehr auf

den einzelnen Patienten abgestimmte algorithmusgestützte Behandlungsweise auf Kosten einer weniger standardisierten und expliziten Praxis.

**Initiale AD (mittlere Dosis)**

- Amitriptylin (150 mg)
- Sertralin (100 mg)
- Reboxetin (8 mg)
- Venlafaxin (225 mg)

**Initiale AD (Hochdosis)**

- Amitriptylin (300 mg)
- Sertralin (200 mg)
- Reboxetin (12 mg)
- Venlafaxin (375 mg)

**Lithiumaugmentation**

- Serumspiegel (0,6-0,8 mmol/l)

**MAO-Hemmer**

- Tranlycypromin
  - mittel: 30 mg
  - hoch: 60 mg
  - ultrahoch: 80 mg

**T3-Augmentation**

- Trijodthyronin: 37,5 µg

**EKT 3x / Woche**

Wochen	SSTR (I/1)	SSTR (I/2)	SSTR (I/3)	CDES (II)	STA (III)		
0	Absetzperiode			Computerisiertes Dokumentations- und Expertensystem EVT-gestützte Pharmakotherapie	Standardbehandlung Freies ärztliches Ermessen nach gegenseitigem Kenntnisstand		
1-4	Antidepressiva-Monotherapie						
5	Lithium augmentation	Hochdosierte Antidepressiva-Monotherapie	Umsetzen auf anderes Antidepressivum (Monotherapie)				
6-7							
8-9	Lithium monotherapie	Lithium augmentation	Lithium augmentation				
10-11	MAO-Hemmer	Lithium monotherapie	Lithium monotherapie				
12-13	MAO-Hemmer-Hochdosis	MAO-Hemmer	MAO-Hemmer				
14-15	EKT	atypisch: MAO-I Ultrahochdosis	MAO-Hemmer Hochdosis			MAO-Hemmer Hochdosis	
16-17			T3 Augmentation			EKT	atypisch: MAO-I Ultrahochdosis
18-19		EKT	T3 Augmentation			EKT	atypisch: MAO-I Ultrahochdosis
20			T3 Augmentation				T3 Augmentation

Abb. 1: German Algorithm Project 3 (GAP3) – Übersicht über die Studiengruppen. Angegeben sind die Dosierungsvorgaben für die Stufenplangruppen SSTR1-3. Modifiziert nach (Adli et al., 2006)

Remissionskriterium war ein HAMD-21 Wert von  $\leq 9$ . Primäres Outcome-Kriterium war die Zeit bis zur Remission. SSTR (gepoolt) zeigte eine signifikant höhere Remissionswahrscheinlichkeit als TAU (HR=1,48 [95% CI 1,05-2,07]; p=0,027) während CDES und TAU sich nicht voneinander unterschieden (HR=0,95 [95% CI 0,61-1,48]; p=0,822).

Die in der vorliegenden Habilitationsschrift nicht gezeigte Cox Regressionsanalyse der 5 Studienarme demonstriert, dass SSTR2 und SSTR3 mit einer signifikant höheren Remissionswahrscheinlichkeit pro Zeit einhergehen als TAU (SSTR2: HR 1,67 [95% CI 1,11-2,52]; p=0,014 und SSTR3: HR 1,64 [95% CI 1,10-2,48]; p=0,018) und als CDES (SSTR2: HR=1,59 [95% CI 1,04-2,41]; p=0,031 und SSTR3: HR=1,56 [95% CI 1,03-2,37]; p=0,038). SSTR1 zeigt einen nicht-signifikanten Trend zur

Überlegenheit gegenüber TAU (HR=1,49 [95% CI 0,99-2,25]; p=0,055) und CDES (HR=1,42 [95% CI 0,93-2,15]; p=0,103). CDES und TAU unterscheiden sich nicht. Patienten in CDES und TAU erhalten häufiger nicht ausreichende Dosierungen von Antidepressiva als Patienten in SSTR (Adli, submitted).

Die hier vorgestellte Untersuchung aus GAP 3 hat die Prävalenz ängstlicher Depression in der Studienstichprobe berechnet und auf ein differenzielles Ansprechverhalten dieses Depressionssubtyps untersucht. Um ferner den Einfluss ängstlicher Depression auf die Wirksamkeit von Therapiealgorithmen zu untersuchen, wurde die Interaktion zwischen ängstlicher Depression und Therapiemodus berechnet. Ein HAMD-21 Anxiety/Somatization-Faktor von  $\geq 7$  bei Baseline zeigte dabei das Vorliegen einer ängstlichen Depression an (Fava et al., 2004; Fava et al., 2008). Ängstliche Depression lag in knapp der Hälfte (49%) der Stichprobe vor und entsprach damit denjenigen Prävalenzraten, die aus anderen ähnlichen Studien berichtet werden (Fava et al., 2004; Fava et al., 2006). Nach Korrektur für Depressionsschwere waren ängstlich-depressive Patienten häufiger älter, vorzeitig berentet oder hatten keinen Schulabschluss. Sie litten häufiger unter einer schweren depressiven Episode und zeigten eher eine längere Dauer der aktuellen Krankheitsperiode. Patienten mit ängstlicher Depression zeigten häufiger Melancholiemerkmale, hatten eine geringere Remissionsrate (48,6% vs. 61,5%, OR=0,63 [95% CI 0,42-0,92]; p=0,018) und brauchten längere Zeit bis zur Remission (30±2,8 vs. 44±3,4 Tage, HR=0,65 [95% CI 0,50-0,85]; p=0,001). Patienten mit ängstlicher Depression zeigten zudem eine signifikant längere Liegedauer als nicht-ängstliche Patienten (M=59,16±40,51 Tage vs. M=50,25±35,54 Tage; t=-2,416, p=0,016). Der Gesamtscore des HAMD Anxiety/Somatization Faktor war nach Kontrolle für Depressionsschwere bei Baseline negativ mit Remission (OR=0,91 [95% CI 0,85-0,98]; p=0,016) und Response (mind. 50% Scorereduktion) (OR=0,92 [95% CI 0,85-0,99]; p=0,032) bei Studienende assoziiert. Eine Interaktion mit dem angewendeten Therapiemodus zeigte sich indes nicht, so dass sich dieses Merkmal nicht auf die Wirksamkeit der algorithmusgestützten Behandlung auswirkte. Der Vorteil des SSTR zeigt sich also bei ängstlichen wie nicht-ängstlichen Patienten gleichermaßen. Jedoch erscheint es sinnvoll, angesichts des insgesamt schlechteren Therapieergebnisses spezifische Therapiestrategien für diese schwerer zu

behandelnde Subgruppe zu diskutieren. Spezifische Therapieempfehlungen für Patienten mit ängstlicher Depression gibt es bislang kaum. Offen bleibt die Frage, ob die ängstliche Depression eine eigene diagnostische Entität im Sinne eines Subtyps der MD darstellt oder ob es sich um die Ausprägung des Merkmals Ängstlichkeit entlang eines Kontinuums handelt, die zumindest in einer diagnostischen Subkategorie, ähnlich wie z.B. die schwere depressive Episode, erfasst werden könnte.

#### 4. Perspektiven für eine individualisierte Navigation durch standardisierte Therapiealgorithmen: Molekulargenetische Analysen zum personalisierten Einsatz der Lithiumaugmentation in standardisierten Therapiealgorithmen

Als Responseprädiktoren für eine individuelle Anpassung der Abläufe in Therapiealgorithmen kommen prinzipiell Biomarker, wie z.B. genetische Polymorphismen, oder phänotypische Marker, wie z.B. klinische Charakteristika (wie Syndromausprägung oder Verlaufseigenschaften), in Frage. Ziel ist es, eine differenzielle Zuweisung von Patienten zu einer der möglichen Second-Step-Strategien bei Antidepressivaresistenz vornehmen zu können. Der herausragenden Bedeutung der Lithiumaugmentation als „Second-Step-Strategie“ mit höchster Evidenzstufe entsprechend, wurden im Rahmen von GAP zwei verschiedene Kandidatengene untersucht, die für die Lithiumwirkung von Interesse scheinen:

1. die *Glykogen-Synthase-Kinase 3beta (GSK3B)*, eine ubiquitäre Serin-Threonin-Kinase, die vor allem im Hirn vorkommt und direkt und indirekt durch Lithium inhibiert wird (Gould et al., 2004b; Woodgett, 1990). Der promoterständige -50T/C SNP wurde mit besserer Response auf eine Lithiumprophylaxe bei Patienten mit bipolarer Störung assoziiert (Benedetti et al., 2005).

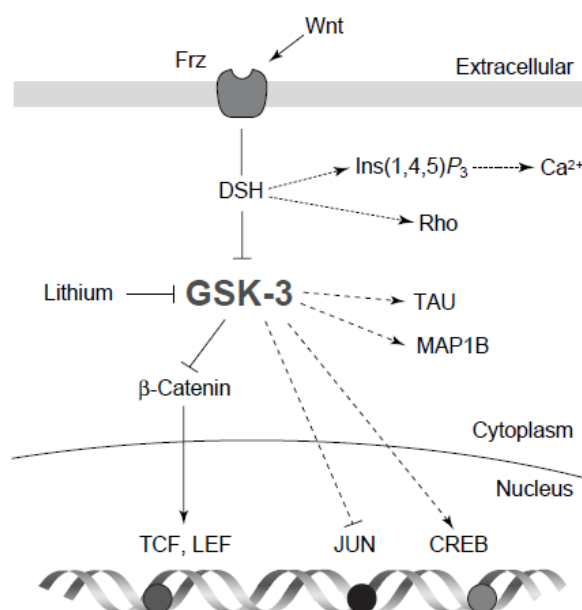


Abb. 2:  
Signaltransduktion im Wnt-beta-Catenin-Pathway über GSK3B. Lithium inhibiert GSK3B. Das führt in der Folge zum Anstieg von beta-Catenin im Nucleus, DNA-Bindung des Transkriptionsfaktors JUN, reduzierter Aktivität des Transkriptionsfaktors CREB und Hemmung der Phosphorylierung von Mikrotubulus-assoziiertem Protein (MAP) 1B und TAU-Protein (nach Williams and Harwood, 2000)

2. der *Serotonin-Transporter* mit seinem promotorständige Insertions-Deletions Polymorphismus (*5HTTLPR*). Das resultierende lange (long, l-) Allel ist mit besserer Response auf selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer assoziiert (Arias et al., 2003; Huezo-Diaz et al., 2009; Pollock et al., 2000; Smeraldi et al., 1998; Zanardi et al., 2000), während der Resposenachteil der Träger des kurzen (short, s-) Allel durch Augmentation mit Pindolol kompensiert werden kann (Zanardi et al., 1998; Zanardi et al., 2001).

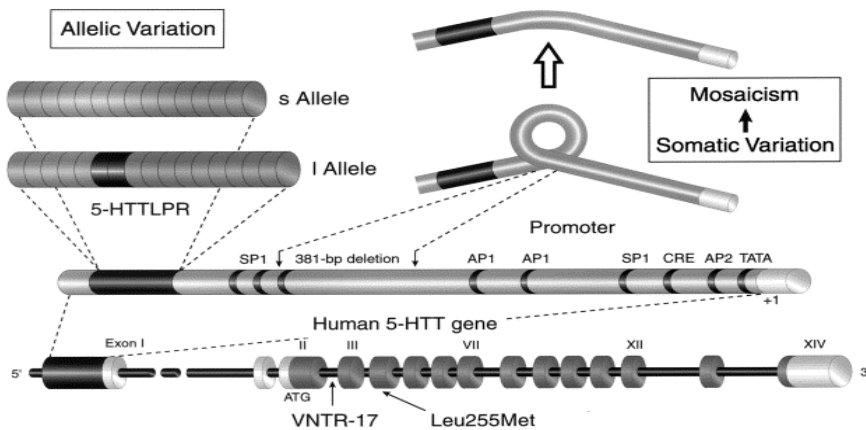


Abb. 3  
Insertions-Deletions-  
Polymorphismus 5HTTLPR  
am Serotonintransportergen  
(nach Kim et al., 2006;  
Kirchheiner and Seeringer,  
2007; Lesch et al., 1994;  
Uhr et al., 2008)

#### **4.1 Ansprechen auf eine Lithiumaugmentation ist mit dem GSK3B-Genotyp assoziiert**

Adli M, Hollinde D, Stamm T, Wiethoff K, Tsahuridu M, Kirchheiner J, Heinz A, Bauer M (2007). Response to lithium augmentation treatment in depression is associated with the glycogen synthase kinase 3-beta (GSK3-beta) - 50T/C single nucleotide polymorphism. *Biol Psychiatry*, 62: 1295-1302

Glykogen-Synthase-Kinase 3beta (GSK3B) ist eine ubiquitäre, jedoch vor allem im Hirn vorkommende Serin-Threonin-Kinase (Woodgett, 1990), die eine zentrale Position im intrazellulären Wnt-beta-Catenin-Signaltransduktionsweg über diesen Weg erfolgt eine Inhibition des Enzyms. Das codierende Gen liegt auf Chromosom 3q13.3 in der Nähe einer Region, die in einigen (Badenhop et al., 2002) (Dick et al., 2003), jedoch nicht allen Studien (Lambert et al., 2005; Liu et al., 2003) mit bipolaren Störungen assoziiert ist. Die Inhibition von GSK3B ist mit neurotrophen und neuroprotektiven Effekten sowie der Regulierung zirkadianer Rhythmen assoziiert (Gould et al., 2004b; Gould et al., 2004c; Grimes and Jope, 2001; Yin et al., 2006), während die Aktivität von GSK3B mit einer verstärkten Tau-Phosphorylierungsrate (Kwok et al., 2005), einem entscheidenden Pathomechanismus bei der Entstehung der Alzheimer-Demenz, verbunden ist. Lithium hat eine direkte und indirekte inhibitorische Wirkung auf GSKB (Beaulieu and Caron, 2008; Chin et al., 2005; Gould et al., 2004a; Klein and Melton, 1996; O'Brien and Klein, 2009; van Calker, 2006).

Das C-Allel des -50T/C SNP wurde mit besserer Response auf eine Lithiumprophylaxe der bipolaren Störung assoziiert (Benedetti et al., 2005). Für das C-Allel konnte eine niedrigere Genexpressionsrate in zwei verschiedenen Zelllinien nachgewiesen werden, so dass eine funktionelle Relevanz dieses SNPs angenommen werden kann (Kwok et al., 2005). Die vorliegende Studie hat diesen SNP an 81 Patienten genotypisiert, die im Rahmen von GAP2 und GAP3 nach vorangegangener Resistenz auf eine adäquat durchgeführte Antidepressiva-Monotherapie über mindestens vier Wochen eine Lithiumaugmentation erhielten. Dabei wurde gezeigt, dass die heterozygoten und homozygoten Träger des C-Allels signifikant besser auf eine Lithiumaugmentation ansprechen als homozygote Träger

des T-Allels (HR 2,7;  $p=0,007$ ). Die mittlere Remissionsrate nach vier Wochen betrug 56,25% für C-Allel-Träger und 31% für homozygote T-Allelträger ( $\chi^2=4,1$ ;  $p=0,04$ ). Ein signifikanter Einfluss der untersuchten klinischen oder soziodemographischen Variablen auf die Lithiumresponse fand sich indes nicht. Der Befund stimmt daher mit Vorbefunden an bipolaren Patienten überein, die eine überlegene Response von C-Allelträgern auf eine Lithiumprophylaxe finden (Benedetti et al., 2005). Die Genotypfrequenzen unserer Stichprobe (CC 14,8%, CT 48,2%, TT 37%) entsprechen den genannten Studien mit bipolaren Patienten ebenso wie denjenigen von gesunden Kontrollen (Nishiguchi et al., 2006).

Eine Reihe von präklinischen Daten legen einen antidepressiven Effekt der GSK3B Inhibition nahe, wie sie etwa durch BDNF (Mai et al., 2002) sowie durch Substanzen, die die serotoninerge Transmission erhöhen, wie d-Fenfluramin (Steigerung der Serotoninausschüttung), Clogylin (Monoaminoxidasehemmer), Imipramin, Fluoxetin (Kaidanovich-Beilin et al., 2004; Li et al., 2004), aber auch atypische Antipsychotika (Li et al., 2007) erreicht werden kann. Die Inhibition von GSK3B führt in der Folge zu verstärkter Aktivität von CREB (response element binding protein) und dies wiederum zu erhöhter Genexpression, ein Mechanismus dessen Zusammenhang mit der Wirkung von Antidepressiva, Lithium und anderen Stimmungsstabilisierern beschrieben wurde (Duman et al., 1997).

Die Daten dieser Studie lassen die Frage offen, ob das C-Allel generell mit einer besseren Response auf antidepressive Strategien verbunden ist. Allerdings zeigt sich keine Veränderung der erwarteten Genotypverteilung der Stichprobe vor Lithiumaugmentation, die auf einen Genotyp-abhängigen Selektionsprozess nach vorangegangener Antidepressiva-Monotherapie schließen lässt.



#### **4.2 Ansprechen auf eine Lithiumaugmentation ist mit dem Serotonintransporter genotyp (5HTTLPR) assoziiert**

Stamm TJ, Adli M, Kirchheiner J, Smolka MN, Kaiser R, Tremblay P, Bauer M (2008). Serotonin transporter gene and lithium augmentation response in depression. *Psychiatr Genetics* 18: 92-97

Das Serotonintransportergen ist auf Chromosom 17q11.2 lokalisiert und trägt einen promoterständigen Insertions-/Deletionspolymorphismus (5HTTLPR), der zur Bildung eines langen (l-) und eines kurzen (s-) Allels führt. Das kurze Allel geht in vitro mit einer geringeren Genexpressionsrate einher (Collier et al., 1996). Der Polymorphismus wurde mit suizidalem Verhalten assoziiert – das s-Allel zeigt eine positive Assoziation mit suizidalem Verhalten -(Anguelova et al., 2003) und stellt ein interessantes Model für eine Gen-Umwelt-Interaktion bei der Pathogenese der Major Depression dar (Caspi et al., 2003), auch wenn eine kürzlich publizierte Meta-Analyse einen Zusammenhang zwischen Stressexposition und Depressionsrisiko in Frage stellt (Risch et al., 2009). Träger des kurzen Allels sprechen vermutlich schlechter auf selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) an (Smeraldi et al., 1998; Zanardi et al., 2000). Dabei kompensiert die Augmentation mit Pindolol diesen genetischen Nachteil (Zanardi et al., 2001). Wir haben bei 50 Patienten aus GAP2, die nach erfolgloser mindestens vierwöchiger Antidepressiva-Monotherapie nicht remittiert waren, eine Lithiumaugmentation durchgeführt. Die Dauer der Lithiumaugmentation betrug im Mittel 28 ( $\pm$  14) Tage, 27 von 50 (54%) der Patienten remittierten hierunter (Bech-Rafaelsen-Melancholie-Score ( $\leq$  7). Nur der 5HTTLPR Genotyp zeigte in der Cox Regressionsanalyse einen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis. Homozygote Träger des s-Allels sprachen besser auf die Lithiumbehandlung an als heterozygote (HR=6,9; SD 1,9–25,0; P=0,005) oder homozygote Träger des l-Allels (HR=4,5; SD 1,6–12,8; P=0,003; overall model: p<0,006). Das Ergebnis zeigt eine Assoziation der Response auf Lithiumaugmentation bei Antidepressiva-resistenten Patienten. Ähnlich wie bei den Ergebnissen zur Pindololaugmentation, weisen unsere Ergebnisse darauf hin, dass der s/s-Genotyp mit Non-Response auf Antidepressiva assoziiert ist, aber dass gerade diese Patienten von einer Augmentationsstrategie profitieren.

## 5. Diskussion

Die vorgestellten Arbeiten folgten dem Ziel die Anwendbarkeit und Wirksamkeit systematischer Therapiealgorithmen in der Behandlung stationärer Patienten mit MD zu evaluieren und diese mit der üblichen Behandlung (Treatment as Usual, TAU) zu vergleichen. Pharmakogenetische Untersuchungen zur Lithiumaugmentation sollten zur individuell angepassten und rechtzeitigen Verordnung dieser im therapeutischen Armamentarium wesentlichen Eskalationsstrategie im Rahmen von standardisierten Algorithmen beitragen. Durch diese Verbindung von Standardisierung und Individualisierung sollen somit Optionen für eine Genotyp-basierte personalisierte Navigation durch standardisierte Therapiealgorithmen vorbereitet werden.

Das mehrphasige German Algorithm Project hat in seiner ersten Phase der offenen Anwendungsbeobachtung (GAP1) gezeigt, dass ein stufenplanbasierter Therapiealgorithmus bei stationären Patienten mit MD hocheffektiv ist, in einem algorithmusnaiven Umfeld jedoch nur mäßig akzeptiert wird. GAP2 zeigte in einem randomisierten kontrollierten Design, dass ein Stufenplanalgorithmus eine signifikant höhere Remissionswahrscheinlichkeit mit sich bringt als TAU und im Vergleich remittierter Patienten weniger Strategiewechsel und Polypharmazie erfordert, um das gleiche Ergebnis (Remission) zu erzielen. GAP3 zeigte im multizentrischen Design, dass knapp die Hälfte des stationären Samples ein ängstlich-depressives Syndrom aufweist und dass diese Gruppe eine niedrigere Remissionswahrscheinlichkeit hat als Patienten mit nicht-ängstlicher Depression. Eine Interaktion mit dem angewendeten Therapiemodus zeigte sich dabei nicht. Die in GAP3 gezeigte Überlegenheit des Stufenplanalgorithmus gilt damit für ängstliche wie nicht-ängstliche Patienten gleichermaßen.

Wir haben ferner Assoziationen der genetischen Polymorphismen der Glykogen-Synthase-Kinase 3beta (GSK3B) (-50T/C SNP) sowie des Serotonintransporters (5HTTLPR) mit dem Ansprechen auf eine Lithiumaugmentation gezeigt. Dabei sprechen hetero- und homozygote Träger des C-Allels des GSK3B -50T/C SNP sowie homozygote Träger des s-Allels des 5HTTLPR besser auf die Lithiumzugabe an als ihre jeweils alternativen Genotypen. Damit ergeben sich Hinweise auf

mögliche Responseprädiktoren für diese Therapiestrategie bei Patienten, die auf eine erste Stufe der Antidepressiva-Monotherapie nicht ausreichend angesprochen haben.

### **Therapieoptimierung durch Standardisierung – die Anwendung von Therapiealgorithmen**

Die bisher durchgeführten Studien zu Therapiealgorithmen in der Depressionsbehandlung unserer eigenen sowie anderer Gruppen zeigen, dass diese zu einem besseren klinischen Ergebnis führen als die übliche Standardbehandlung, sowohl im stationären als auch im ambulanten Sektor sowie bei speziellen (gerontopsychiatrischen) Patientengruppen.

Ob die spezifischen angewandten Behandlungsmethoden oder die sorgfältige, hochstrukturierte Vorgehensweise mit ihrer genauen Überwachung der Behandlungserfolge und Arzneimittelnebenwirkungen und der entsprechenden rechtzeitigen Anpassung der Therapie zu der Überlegenheit der algorithmusgestützten Therapie führt, ist indes noch nicht zu beantworten. Ein Einfluss der eingesetzten Therapiestrategien bzw. Medikamente auf diesen Unterschied ist allerdings unwahrscheinlich, nachdem sich in GAP2 keine Gruppenunterschiede in der Anwendung von einzelnen Medikamentenklassen oder Therapiestrategien zwischen SSTR und TAU zeigen ließ (Daten nicht gezeigt). GAP3 zeigte, dass Patienten, die einem computerbasierten Dokumentations- und Expertensystem folgen mit höherer Wahrscheinlichkeit unterdosierte Antidepressiva erhalten als Patienten in SSTR (Daten nicht gezeigt) und die Anzahl der insgesamt verwendeten Antidepressiva in SSTR1 und SSTR 2 geringer ist. Wir gehen daher davon aus, dass das strukturierte Vorgehen mit seiner operationalisierten und standardisierten Erfassung von Response und Nebenwirkungen und der damit verbundenen fein abgestimmten Anpassungsmöglichkeit der Therapie sowie deren adäquate Durchführung zu den Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen beiträgt.

GAP1 machte deutlich, dass die Implementierung von Therapiealgorithmen im klinischen Alltag sorgfältig durchgeführt werden muss, um die Akzeptanz seitens der

Kliniker zu sichern. Ein algorithmusnaives Umfeld hat keine ausreichende Bereitschaft, standardisierten Therapievorgaben zu folgen. Auch bei grundsätzlicher Akzeptanz von Therapiealgorithmen stellen wir eine hohe Dropoutrate aus den Algorithmen fest. In GAP1 lag diese bei 34%, in GAP2 bei 45% für SSTR und in GAP3 bei 42,1% (SSTR) und 50,6% (CDES). Führende Ursache hierfür sind nicht etwa arzneimittelbedingte Nebenwirkungen, sondern „ärztliche Non-Compliance“ (GAP2: 39% der SSTR-Dropouts; GAP3: 38,1% der SSTR-Dropouts, 51,2% der CDES-Dropouts). Nähere Ursachen für die ärztlichen Protokollverstöße hat GAP nicht erfasst, es ist jedoch davon auszugehen, dass diese meist aus dem Bedarf heraus entstanden ist, das Regime an individuelle Besonderheiten anzupassen. Selbst in den Fällen allerdings, in denen von Algorithmusvorgaben abgewichen wird, entsteht durch die Notwendigkeit der stichhaltigen Begründung und der Entwicklung von Alternativstrategien ein expliziter medizinischer Entscheidungsprozess, der zur Qualitätssicherung in der Behandlung beitragen kann (Linden et al., 1994). Interessanterweise zeigt sich, dass sich Dropouts meist früh im Verlauf ergeben: 85,7% der SSTR Dropouts und 57,5% der CDES Dropouts in GAP3 ereignen sich während der ersten vier Behandlungswochen, die eine Antidepressiva-Monotherapie umfasst und seltener während der Durchführung komplexerer Therapiestrategien (wie Lithiumaugmentation oder MAO-Hemmer-Behandlung (Adli, submitted)). In GAP3 konnten wir zeigen, dass die Gruppe der Patienten, die bei stationärer Aufnahme in SSTR randomisiert wurde, eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit hatte in Vollremission entlassen zu werden als die Patienten in CDES (HR 2,5;  $p=0,007$ ) oder TAU (HR: 2,6;  $p=0,003$ ) (Adli, submitted), selbst wenn alle Dropouts als Non-Remitter berücksichtigt werden. Daraus lässt sich schließen, dass eine SSTR-Exposition unabhängig von der Dauer der Teilnahme die Remissionswahrscheinlichkeit erhöht.

Unter Berücksichtigung der Dropout- und Remissionsquoten in den Behandlungsgruppen finden wir für SSTR eine günstigere Kosten-Effizienz-Ratio als für TAU oder CDES. In GAP2 verursachte eine Remission in SSTR 20.115€, in TAU 39.097€ (durchschnittliche stationäre Behandlungskosten SSTR 10.862€, TAU 15.247€,  $p=0,014$ ) In GAP3 ergeben sich während der Studiendauer 11.064€ pro Remission in SSTR und 16.379€ pro Remission in TAU (durchschnittliche stationäre

Behandlungskosten SSTR 6.406€, TAU 8.189€,  $p=0,08$ ). CDES wurde wegen der mit TAU vergleichbaren Remissionsrate nicht weiter in die Analyse einbezogen (Ricken et al., 2009).

Die Wirksamkeit algorithmusgestützter Depressionsbehandlung konnte bislang in mehreren kleineren sowie einigen großen Multizenterstudien für unterschiedliche Behandlungssettings gezeigt werden. Das Texas Medication Algorithm Project (TMAP) umfasste eine algorithmusgestützte sequenzielle Therapie, regelmäßige standardisierte Symptom- und Nebenwirkungserfassung sowie Einbindung in ein umfassendes Beratungsprogramm für Patienten, Angehörige und behandelnde Ärzte. TMAP zeigte an 350 ambulanten Patienten mit MD ein besseres Therapieergebnis und weniger Arzneimittelnebenwirkungen im Vergleich zu TAU (Trivedi et al., 2004). Die Unterschiede waren bereits nach drei Monaten statistisch signifikant und blieben über den Untersuchungszeitraum von neun Monaten konstant. Bei der Follow-up-Untersuchung nach zwölf Monaten zeigte sich eine Response bei 19,4 % der Kontrollgruppe und bei 26,4 % der Interventionsgruppe. Die Remissionsrate in beiden Gruppen war indes vergleichsweise gering, was vermutlich an Ausmaß und Schwere somatischer Komorbiditäten, den ungünstigen sozialen Variablen und der hohen Rate an Missbrauchs- und Abhängigkeitserkrankungen in der untersuchten Stichprobe lag.

Die STAR\*D-Studie (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) verglich in einer großen Multizenterstudie mit 4000 ambulanten Patienten mit MD ohne psychotische Symptome unterschiedliche Folgestrategien bei Non-Respondern auf eine initiale Antidepressiva-Monotherapie (Rush et al., 2004). Patienten ohne ein adäquates Ansprechen auf die initiale Behandlung wurden randomisiert einem Wechsel des Medikamentes oder verschiedenen Augmentationsmöglichkeiten zugewiesen. Überlegenheit einer der Folgestrategien konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (Rush et al., 2006b; Trivedi et al., 2006). Remissionsraten waren 36,8% in Stufe 1, 30,6% in Stufe 2, 13,7% in Stufe 3 und 13,0% in Stufe 4.

Birkenhäger et al (2006) zeigten in einer offenen Studie an stationären Patienten, dass ein stufenplanbasierter Algorithmus, der in Anlehnung an GAP1 konfiguriert

war, eine Remissionsrate von 50% zur Folge hatte. Dies entspricht der 54%igen Remissionsrate, die wir sowohl in GAP2 als auch in GAP3 finden.

Katon et al. (Katon et al., 1999) verglichen eine leitliniengestützte Behandlung, eingebettet in ein intensiviertes Versorgungsprogramm, für 228 Patienten mit MD im primärärztlichen Bereich mit TAU. Die Interventionsgruppe zeigte eine höhere Responserate als TAU und eine bessere Medikamentencompliance. Auch noch 28 Monate nach Beginn der Intervention konnte eine Überlegenheit der Intervention im Vergleich zu TAU nachgewiesen werden (Katon et al., 2002).

Kontrollierte sowie offene Studien in geriatrischen Stichproben zeigten ebenfalls die Wirksamkeit von standardisierten und intensivierten Managed Care Programmen mit höheren Responseraten und größerem Symptomrückgang sowie besserer Beeinflussung von Suizidgedanken.(Alexopoulos et al., 2005; Bruce et al., 2004; Flint and Rifat, 1996; Hawley et al., 1998; Mulsant et al., 2001; Unutzer et al., 2002).

Die heutigen Therapiealgorithmen beruhen, insbesondere was ihre Folgeschritte auf eine erste nicht erfolgreiche Antidepressiva-Monotherapie angeht, weitgehend auf Expertenkonsens. Dies liegt in erster Linie am Mangel an Daten zur differenziellen Anwendung von Folgestrategien. Sowohl GAP als auch das US amerikanische Großforschungsprojekt STAR\*D konnte keine Unterschiede zwischen verschiedenen 2nd Step-Strategien zeigen (Adli et al., 2006; Adli, submitted; Rush et al., 2006a; Trivedi et al., 2006). Ebenso unbeantwortet bleibt die Frage nach validen klinischen oder soziodemographischen Parametern, für eine differenzielle Zuweisung zu Therapiealgorithmen im allgemeinen sowie zu einer Strategiewahl bei initialen Antidepressiva-Non-Respondern im speziellen.

Eine sorgfältige Implementierung der Algorithmen setzt gerade deshalb heute eine Anpassung der Abläufe in der Praxis voraus. Die Anwender von Therapiealgorithmen müssen die Grundlagen für die Empfehlungen nachvollziehen können, müssen bereit sein, die Behandlungsstrategien individuellen Patienten anzupassen und dabei gleichzeitig ihre medizinische Autorität behalten. Eine konsequente Schulung und anfängliche Supervision sind entscheidend für die erfolgreiche Implementierung von

Therapiealgorithmen in der klinischen Praxis (Adli et al., 2006). Verschiedene Ärzte, die denselben Patienten gleichzeitig oder nacheinander behandeln, wird es erleichtert, eine aufeinander abgestimmte Therapie durchzuführen, indem die Behandlung nahtlos, ohne unnötige Strategiewechsel oder zu lange Beobachtungszeiträume fortgesetzt werden kann. Für eine optimale Umsetzung muss der Kliniker jedoch auch erfahren genug sein, um die algorithmusgestützten Anweisungen an den einzelnen Patienten anpassen zu können oder sie ggf. zu ignorieren.

### **Therapieoptimierung durch Individualisierung – Subtypisierung nach klinischen und genetischen Kategorien**

Die Identifizierung geeigneter Responseprädiktoren, die die individualisierte Auswahl von Therapiestrategien aufgrund ihrer Ansprechwahrscheinlichkeit für einen Patienten erlauben, ist eines der priorisierten Ziele in der antidepressiven Therapieforschung. Besonders in der schwer behandelbaren Gruppe der Antidepressiva-Non-Responder ist ein valider klinischer Responseprädiktor, der die Auswahl der „Second-Step-Strategie“ erleichtert, von hohem Wert. Gerade diese Patientengruppe erfordert einen erhöhten Behandlungsaufwand und längere Behandlungsdauern, ist einem größeren Risiko für Nebenwirkungen von Polypharmazie und höheren Medikamentendosierungen ausgesetzt und verursacht höhere direkte und indirekte Krankheitskosten.

Wir konnten zeigen, dass eine klinische Unterscheidung von Patienten mit ängstlicher Depression von denjenigen mit nicht-ängstlicher Depression sinnvoll ist. In unserer sowie Stichproben anderer Studien machen Patienten mit ängstlicher Depression etwa die Hälfte der Stichprobengröße aus. Ängstliche Depression war nach Kontrolle für Depressionsschwere bei Baseline häufiger mit negativen Verlaufsprädiktoren (schwere Syndromausprägung, längere Dauer der Indexepisode, vorzeitige Berentung, fehlender Schulabschluss) verbunden und zeigt eine schlechtere Remissions- und Responsewahrscheinlichkeit sowie längere Behandlungs- und Krankenhausverweildauern. Die Wirksamkeit einer stufenplanbasierten antidepressiven Therapie gegenüber TAU wurde durch

ängstliche Depression jedoch nicht beeinflusst. Das Kriterium „ängstliche Depression“ ist daher für eine differenzielle Zuweisung zu einer algorithmusgestützten Behandlung nach Stufenplan nicht geeignet. Beide Patientengruppen –ängstliche und nicht-ängstliche– profitieren gleichermaßen von einer Stufenplanbehandlung. Das Vorliegen einer ängstlichen Depression ist jedoch ein Prädiktor für einen chronischen Krankheitsverlauf. Es zeigte sich kein Unterschied im Benzodiazepingebrauch und im Gegensatz zur Studie von Fava et al. (2008) auch keinen Unterschied in der Häufigkeit von Suizidalität sowie von Medikamentennebenwirkungen.

Gerade für die in der klinischen Praxis als aufwändig und risikobehaftet angesehene Lithiumaugmentation wäre ein valider Responseprädiktor von hohem klinischen Nutzen. Die Lithiumaugmentation wird trotz der sehr eindeutigen Evidenzlage nur wenig eingesetzt. Dies liegt in erster Linie an Unsicherheiten bezüglich des engen therapeutischen Fensters und der Furcht vor Nebenwirkungen.

Wir haben zwei Kandidatengene untersucht, die in ihren Promoterbereichen SNPs mit hoher Polymorphismusfrequenz zeigen und die mit dem Ansprechen auf eine Lithiumaugmentation assoziiert sind. Das pro-apoptisch wirksame GSK3B wird direkt (und indirekt) von Lithium inhibiert und spielt in der Vermittlung des therapeutischen Lithiumeffekts vermutlich eine zentrale Rolle. Der -50T/C SNP ist funktional relevant und ist bereits zuvor mit dem Ansprechen auf eine Lithiumphasenprophylaxe bei bipolaren Patienten assoziiert worden. Das C-Allel ist mit einer verminderten Genexpression assoziiert sowie in unserer Studie als auch Benedetti et al. (2005) mit besserem Ansprechen auf Lithiumsalze.

Der Serotonintransporterpolymorphismus 5HTTLPR ist ebenso funktionell relevant, das s-Allel geht mit einer niedrigeren Genexpressionsrate einher. Eine Assoziation mit der Response auf SSRI ist gezeigt, wenn auch neuere Daten aus der STAR\*D Studie diese Assoziation nicht replizieren können (Kraft et al., 2007), wohl aber eine häufigere Assoziation des s-Allels mit Nebenwirkungen zeigen. Homozygote Träger des s-Allels haben in unserer Stichprobe eine höhere Remissionswahrscheinlichkeit unter Lithiumaugmentation als heterozygote und homozygote Träger des l-Allels. Da



das s-Allel in den meisten Vorstudien mit einer schlechteren SSRI-Response assoziiert ist, gehen wir davon aus, dass gerade s-Allelträger besonders von einer Lithiumaugmentation profitieren. Ein ähnlicher Effekt wurde bereits für die Pindololaugmentation von Fluvoxamin gezeigt (Smeraldi et al., 1998).

Beide Assoziationsbefunde bedürfen der Replikation an unabhängigen Stichproben. Unklar bleibt, ob die Assoziation auch bei höheren Lithiumserumspiegeln ( $\geq 0,08$  mmol/L), wie sie etwa zur Maniebehandlung eingesetzt werden, besteht. Unsicher bleibt auch, ob die Assoziationen auf Lithiumaugmentation beschränkt sind oder auch für andere augmentative Strategien (z.B. mit atypischen Antipsychotika oder Schilddrüsenhormonen) gelten. Es bleibt gegenwärtig offen, ob der GSK3B -50T/C SNP mit Response auf Antidepressiva bzw. der verwendeten Antidepressivaklassen im allgemeinen assoziiert ist. Dagegen spricht, dass die Depressionsscores sich zwischen den Genotypen in unserem Sample bei Einschluss nicht unterscheiden und die Genotypfrequenzen vorbeschriebenen Verteilungen entsprechen und damit vermutlich nicht nach initialer Response auf Antidepressiva selektiert sind.

Die Entschlüsselung des menschlichen Genoms, das gerade seinen zehnten Geburtstag feiert („The Human Genome at Ten“, Nature 464, Mar 31, 2010: 649-50) hat die Vorstellung einer Personalisierten Medizin („One size fits one“) zu einer greifbaren Perspektive werden lassen; sie hat aber auch viele unrealistische Vorstellungen hierzu genährt (Roses, 2002). Die hohe Prävalenz depressiver Erkrankungen und die auch nach Einführung moderner, selektiver Antidepressiva bestehende hohe Non-Responderrate hat die Hoffnung in eine maßgeschneiderte und damit individuell wirksame Therapie wachsen lassen. Die Identifizierung einzelner SNPs, die mit Response auf eine Therapiestrategie assoziiert sind, ist von einer klinisch anwendungsbereiten Personalisierten Medizin noch weit entfernt. Eine personalisierte Entscheidungsfindung wird mehrere Variablen berücksichtigen müssen, neben genetischen, auch Biomarker (wie z.B. eine persistierende HPA-Dysregulation) (Holsboer, 2008). Dennoch ist jeder validierte genetische Responseprädiktor ein wichtiger Baustein für eine individualisierte Therapie.

Eine Replikationsstudie zur prädiktiven Rolle des GSK3B -50T/C SNP und der Bedeutung des intrazellulären Wnt-beta-Catenin Pathways, in dem GSK3B eine prominente Rolle spielt, wird gegenwärtig in unserer Arbeitsgruppe vorbereitet.

Das German Algorithm Project ist in allen Phasen mit stationären Patienten in Deutschland durchgeführt worden. Inwiefern die Ergebnisse auf den ambulanten Bereich oder auf die Behandlungssituation in anderen Ländern mit unterschiedlichem Versorgungssystem übertragbar sind, bleibt offen. Für die Konsistenz unserer Daten im stationären Umfeld spricht, dass alle drei Phasen von GAP einheitlich die Wirksamkeit von SSTR und Überlegenheit gegenüber TAU zeigen.

In GAP wurden ausschließlich Algorithmen zur somatotherapeutischen Behandlung der MD evaluiert. Es handelt sich um expertenbasierte Therapiesysteme, die den Stand der Evidenz zu ihrem jeweiligen Entstehungszeitpunkt wiedergeben. Psychotherapeutische Verfahren, die leitlinienentsprechend ebenso zum therapeutischen Arsenal gehören (DGPPN, 2009), waren nicht Gegenstand des Projektes. In GAP 2 durften spezifische Psychotherapien während der Studiendauer nicht angewendet werden, im multizentrischen GAP 3 war Psychotherapie uneingeschränkt erlaubt und in ihrer Anwendung zwischen den Studiengruppen gleichverteilt.

Wir benötigen vergleichende Daten zur differenziellen Wirksamkeit verschiedener Eskalationsstrategien. Zahlreiche klinische Modulatoren können das Responseverhalten beeinflussen. Dazu gehören unter anderem: psychiatrische und nicht-psychiatrische Komorbiditäten, Depressionsausprägung, Ausmaß einer vorbestehenden Therapieresistenz, Episodendauer, und klinischer Subtyp (Fava et al., 1997; Iosifescu et al., 2003; Keller et al., 1998; Keller et al., 2000; Viinamäki et al., 2002). Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass die Gruppe von Patienten mit MD nach den gängigen Diagnosekriterien ausgesprochen heterogen ist und vermutlich sehr unterschiedliches Responseverhalten auf die verschiedenen Therapiestrategien zeigt. Eine subtypspezifische Auswahl von Therapiestrategien und individualisierte Navigation durch einen Therapiealgorithmus erscheint daher theoretisch sinnvoll. Es ist davon auszugehen, dass die Grenzen dieser Subtypen

anders verlaufen als diejenigen unserer gängigen klinisch-diagnostischen Kategorien (Holsboer, 2008).

Auf klinischen, genetischen oder anderen biologischen Markern basierte Responseprädiktoren, die eine differenzielle Zuweisung zu Folgestrategien bei Antidepressiva-Non-Response zulassen und damit ein individuelles Zuschneiden des Therapieprozesses, sind daher sowohl im Rahmen algorithmusgestützter Vorgehensweisen als auch unter TAU dringend zu fordern. Bis dahin sind auch die besten Therapiealgorithmen „one size fits all“ – Protokolle, die im günstigen Fall den meisten, jedoch nicht allen Patienten gerecht werden. Solange obliegt es der Erfahrung des behandelnden Arztes standardisierte Empfehlungen von Therapiealgorithmen behutsam auf individuelle Besonderheiten anzupassen.

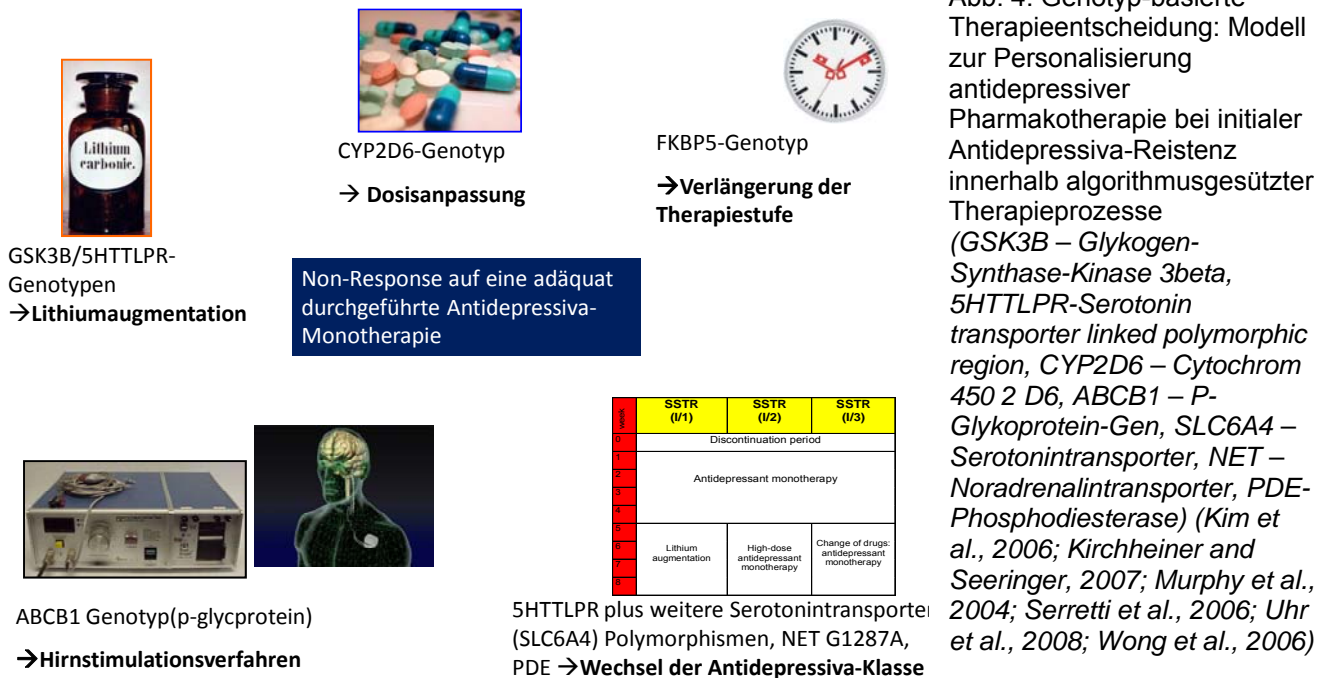


Abb. 4: Genotyp-basierte Therapieentscheidung: Modell zur Personalisierung antidepressiver Pharmakotherapie bei initialer Antidepressiva-Reistenz innerhalb algorithmusgestützter Therapieprozesse (GSK3B – Glykogen-Synthase-Kinase 3beta, 5HTTLPR-Serotonin transporter linked polymorphic region, CYP2D6 – Cytochrom 450 2 D6, ABCB1 – P-Glykoprotein-Gen, SLC6A4 – Serotonintransporter, NET – Noradrenalintransporter, PDE-Phosphodiesterase) (Kim et al., 2006; Kirchheiner and Seeringer, 2007; Murphy et al., 2004; Serretti et al., 2006; Uhr et al., 2008; Wong et al., 2006)

Dass die Einführung systematischer Therapiealgorithmen zu einem verbesserten Therapieergebnis und einer besseren Therapiequalität führt, kann als erwiesen gelten. Therapiealgorithmen beruhen dabei auf Optimierung durch Standardisierung. Die Personalisierte Medizin sucht nach Optimierung durch Individualisierung. Die Verbindung beider Prinzipien ist eine individualisierte Navigation durch einen algorithmusbasierten Therapiefahrplan. Genotyp (und ggf. weitere

Responseprädiktoren) fließen dann in die algorithmusgestützte Entscheidung an den CDP ein.

## **6. Zusammenfassung**

In den vorgestellten Studien wurden der Effekt algorithmusgestützter Depressionsbehandlung sowie unterschiedliche Ansätze zur individualisierten Anwendung von Therapiealgorithmen untersucht. Hierzu wurde das dreiphasige German Algorithm Project vorgestellt: GAP1 war eine offene Anwendungsbeobachtung zur Evaluierung von Wirksamkeit und Akzeptanz, GAP2 eine monozentrische randomisierte kontrollierte Studie und GAP3 eine im Rahmen des BMBF-geförderten Kompetenznetz Depression durchgeführte multizentrische randomisierte kontrollierte Studie.

Es konnte erstmals an verschiedenen stationär behandelten Patientenstichproben gezeigt werden, dass ein hochstandardisierter stufenplanbasierter Therapiealgorithmus wirksam ist, jedoch in einem algorithmusnaiven Umfeld nur moderate Akzeptanz genießt und daher einer sorgfältigen Implementierung bedarf (GAP1). Im Vergleich zur üblichen Behandlung nach freier Arztentscheidung (Treatment As Usual, TAU) führt ein SSTR zu einer höheren Remissionswahrscheinlichkeit, einem überlegenen Therapieergebnis und zu Verbesserungen im Therapieprozess (weniger Strategiewechsel, weniger Polypharmazie) (GAP2). Im multizentrischen bundesweit durchgeführten Design konnte die höhere Remissionswahrscheinlichkeit unter SSTR repliziert werden, sowohl im Vergleich zu TAU als auch im Vergleich zu einem individualisierten computergestützten Dokumentations- und Expertensystem (CDES). Die Hälfte der Studienstichprobe waren Patienten mit ängstlicher Depression, ein Subtyp, der sich als negativer klinischer Responseprädiktor erweist, jedoch keine Interaktion mit der Wirksamkeit algorithmusgestützter Therapie zeigt. Ängstliche wie nicht-ängstliche Patienten profitieren gleichermaßen von einem hochstandardisierten Stufenplanalgorithmus, eine differenzielle Zuweisung zu SSTR aufgrund dieses klinischen Merkmals erscheint nicht sinnvoll.

Für die Stufe der Lithiumaugmentation als hochgradig evidenzbasierte Eskalationsstrategie bei Non-Response auf eine Antidepressiva-Monotherapie konnten wir den -50T/C SNP des Glykogen-Synthase-Kinase 3beta (GSK3B) – Gens sowie den Längenpolymorphismus des Serotonintransportergens (5HTTLPR) als mögliche Responseprädiktoren identifizieren. Heterozygote und homozygote Träger des C-Allels am GSK3B -50T/C SNP sowie homozygote Träger des kurzen s-(short)-Allels des 5HTTLPR zeigen eine höhere Remissionswahrscheinlichkeit auf eine Lithiumaugmentation als die jeweils alternativen Genotypen. Solche Genotyp-basierten Responseprädiktoren können, sofern sie in Replikationsstudien validiert werden können, Ansätze für eine Personalisierung standardisierter Therapiealgorithmen darstellen.

Dass Standardisierung durch Therapiealgorithmen eine effektive Methode zur Therapieoptimierung ist, konnte von uns und anderen Arbeitsgruppen mittlerweile für verschiedene Behandlungskonstellationen gezeigt werden. Personalisierte Therapieansätze stellen sich als sehr vielversprechende Möglichkeit zur Therapieoptimierung durch maßgeschneiderte Anpassung von Behandlungsstrategien und -taktiken dar. Wie auf der Basis Genotyp-basierter und anderer Responseprädiktoren und deren Kombination eine wirksame Synthese von Standardisierung und Individualisierung erreicht werden kann, wird Aufgabe zukünftiger Forschung sein.

## 7. Literatur

The human genome at ten. *Nature* 464, 649-650.

Adli, M., Bauer, M., Rush, A.J., 2006. Algorithms and collaborative-care systems for depression: are they effective and why? A systematic review. *Biol Psychiatry* 59, 1029-1038.

Adli, M., Bschor, T., Bauer, M., Lucka, C., Lewitzka, U., Ising, M., Uhr, M., Mueller-Oerlinghausen, B., Baethge, C., 2009. Long-term outcome after lithium augmentation in unipolar depression: focus on HPA system activity. *Neuropsychobiology* 60, 23-30.

Adli, M., Hollinde, D.L., Stamm, T., Wiethoff, K., Tsahuridu, M., Kirchheiner, J., Heinz, A., Bauer, M., 2007. Response to lithium augmentation in depression is associated with the glycogen synthase kinase 3-beta -50T/C single nucleotide polymorphism. *Biol Psychiatry* 62, 1295-1302.

Adli, M., Rush, A.J., Moller, H.J., Bauer, M., 2003. Algorithms for optimizing the treatment of depression: making the right decision at the right time. *Pharmacopsychiatry* 36 Suppl 3, S222-229.

Adli, M.W., K.; Baghai, T.; Fisher, R.; Bottlender, R.; Jäger, M.; Marneros, A.; Cordes, J.; Laux, G.; Hauth, I.; Möller, H.J.; Smolka, M.N.; Ricken, R.; Heinz, A.; Bauer, M., submitted. Algorithm-guided treatment of depression compared to treatment as usual - results from the randomized multicenter German Algorithm Project 3

Alda, M., Grof, P., Rouleau, G.A., Turecki, G., Young, L.T., 2005. Investigating responders to lithium prophylaxis as a strategy for mapping susceptibility genes for bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29, 1038-1045.

Alexopoulos, G.S., Katz, I.R., Bruce, M.L., Heo, M., Ten Have, T., Raue, P., Bogner, H.R., Schulberg, H.C., Mulsant, B.H., Reynolds, C.F., 3rd, 2005. Remission in depressed geriatric primary care patients: a report from the PROSPECT study. *Am J Psychiatry* 162, 718-724.

Anguelova, M., Benkelfat, C., Turecki, G., 2003. A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: II. Suicidal behavior. *Mol Psychiatry* 8, 646-653.

Arias, B., Catalan, R., Gasto, C., Gutierrez, B., Fananas, L., 2003. 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene predicts non-remission in major depression patients treated with citalopram in a 12-weeks follow up study. *J Clin Psychopharmacol* 23, 563-567.

Badenhop, R.F., Moses, M.J., Scimone, A., Mitchell, P.B., Ewen-White, K.R., Rosso, A., Donald, J.A., Adams, L.J., Schofield, P.R., 2002. A genome screen of 13 bipolar affective disorder pedigrees provides evidence for susceptibility loci on chromosome 3 as well as chromosomes 9, 13 and 19. *Mol Psychiatry* 7, 851-859.

Bauer, M., Adli, M., Baethge, C., Berghofer, A., Sasse, J., Heinz, A., Bschor, T., 2003. Lithium augmentation therapy in refractory depression: clinical evidence and neurobiological mechanisms. *Can J Psychiatry* 48, 440-448.

Bauer, M., Whybrow, P.C., Angst, J., Versiani, M., Moller, H.J., 2002. 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* 3, 5-43.

Beaulieu, J.M., Caron, M.G., 2008. Looking at lithium: molecular moods and complex behaviour. *Mol Interv* 8, 230-241.

Bech, P., Rafaelsen, O.J., 1986. The melancholia scale: Development, consistency, validity and utility. In: Sartorius, N. and Ban, T. (Eds.), *Assessment of depression*. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 259-269.

Benedetti, F., Serretti, A., Pontiggia, A., Bernasconi, A., Lorenzi, C., Colombo, C., Smeraldi, E., 2005. Long-term response to lithium salts in bipolar illness is influenced by the glycogen synthase kinase 3-beta -50 T/C SNP. *Neurosci Lett* 376, 51-55.

Berridge, M.J., Downes, C.P., Hanley, M.R., 1989. Neural and developmental actions of lithium: a unifying hypothesis. *Cell* 59, 411-419.

Birkenhager, T.K., van den Broek, W.W., Moleman, P., Buijij, J.A., 2006. Outcome of a 4-step treatment algorithm for depressed inpatients. *J Clin Psychiatry* 67, 1266-1271.

Blier, P., De Montigny, C., 1985. Short-term lithium administration enhances serotonergic neurotransmission: electrophysiological evidence in the rat CNS. *Eur J Pharmacol* 113, 69-77.

Bostwick, J.M., Pankratz, V.S., 2000. Affective disorders and suicide risk: a reexamination. *Am J Psychiatry* 157, 1925-1932.

Bruce, M.L., Ten Have, T.R., Reynolds, C.F., 3rd, Katz, II, Schulberg, H.C., Mulsant, B.H., Brown, G.K., McAvay, G.J., Pearson, J.L., Alexopoulos, G.S., 2004. Reducing suicidal ideation and depressive symptoms in depressed older primary care patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 291, 1081-1091.

Bschor, T., Therapy-resistant depression. *Expert Rev Neurother* 10, 77-86.

Bschor, T., Adli, M., 2008. Treatment of depressive disorders. *Dtsch Arztebl Int* 105, 782-792.

Bschor, T., Adli, M., Baethge, C., Eichmann, U., Ising, M., Uhr, M., Modell, S., Kunzel, H., Muller-Oerlinghausen, B., Bauer, M., 2002. Lithium augmentation increases the ACTH and cortisol response in the combined DEX/CRH test in unipolar major depression. *Neuropsychopharmacology* 27, 470-478.

Bschor, T., Baethge, C., 2009. No evidence for switching the antidepressant: systematic review and meta-analysis of RCTs of a common therapeutic strategy. *Acta Psychiatr Scand*.

Bschor, T., Bauer, M., 2006. Efficacy and mechanisms of action of lithium augmentation in refractory major depression. *Curr Pharm Des* 12, 2985-2992.

Bschor, T., Lewitzka, U., Sasse, J., Adli, M., Koberle, U., Bauer, M., 2003. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: clinical evidence, serotonergic and endocrine mechanisms. *Pharmacopsychiatry* 36 Suppl 3, S230-234.

Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., Taylor, A., Craig, I.W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., Poulton, R., 2003. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 301, 386-389.

Chin, P.C., Majdzadeh, N., D'Mello, S.R., 2005. Inhibition of GSK3beta is a common event in neuroprotection by different survival factors. *Brain Res Mol Brain Res* 137, 193-201.

Collier, D.A., Stober, G., Li, T., Heils, A., Catalano, M., Di Bella, D., Arranz, M.J., Murray, R.M., Vallada, H.P., Bengel, D., Muller, C.R., Roberts, G.W., Smeraldi, E., Kirov, G., Sham, P., Lesch, K.P., 1996. A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Mol Psychiatry* 1, 453-460.

Crossley, N.A., Bauer, M., 2007. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 68, 935-940.

DGPPN, B., KBV, AWMF, AkdÄ, BPtK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW (Hrsg) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression, 2009. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression. DGPPN, ÄZQ, AWMF Berlin, Düsseldorf.

Dick, D.M., Foroud, T., Flury, L., Bowman, E.S., Miller, M.J., Rau, N.L., Moe, P.R., Samavedy, N., El-Mallakh, R., Manji, H., Glitz, D.A., Meyer, E.T., Smiley, C., Hahn, R., Widmark, C., McKinney, R., Sutton, L., Ballas, C., Grice, D., Berrettini, W., Byerley, W., Coryell, W., DePaulo, R., MacKinnon, D.F., Gershon, E.S., Kelsoe, J.R., McMahon, F.J., McInnis, M., Murphy, D.L., Reich, T., Scheftner, W., Nurnberger, J.I., Jr., 2003. Genomewide linkage analyses of bipolar disorder: a new sample of 250 pedigrees from the National Institute of Mental Health Genetics Initiative. *Am J Hum Genet* 73, 107-114.

Duman, R.S., Heninger, G.R., Nestler, E.J., 1997. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 54, 597-606.

Faltermaier-Temizel, M., Laakmann, G., Baghai, T., Kuhn, K., 1997. [Predictive factors for therapeutic success in depressive syndrome]. *Nervenarzt* 68, 62-66.



Fava, M., Alpert, J., Nierenberg, A., Lagomasino, I., Sonawalla, S., Tedlow, J., Worthington, J., Baer, L., Rosenbaum, J.F., 2002. Double-blind study of high-dose fluoxetine versus lithium or desipramine augmentation of fluoxetine in partial responders and nonresponders to fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 22, 379-387.

Fava, M., Alpert, J.E., Carmin, C.N., Wisniewski, S.R., Trivedi, M.H., Biggs, M.M., Shores-Wilson, K., Morgan, D., Schwartz, T., Balasubramani, G.K., Rush, A.J., 2004. Clinical correlates and symptom patterns of anxious depression among patients with major depressive disorder in STAR\*D. *Psychol Med* 34, 1299-1308.

Fava, M., Rush, A.J., Alpert, J.E., Balasubramani, G.K., Wisniewski, S.R., Carmin, C.N., Biggs, M.M., Zisook, S., Leuchter, A., Howland, R., Warden, D., Trivedi, M.H., 2008. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 165, 342-351.

Fava, M., Rush, A.J., Alpert, J.E., Carmin, C.N., Balasubramani, G.K., Wisniewski, S.R., Trivedi, M.H., Biggs, M.M., Shores-Wilson, K., 2006. What clinical and symptom features and comorbid disorders characterize outpatients with anxious major depressive disorder: a replication and extension. *Can J Psychiatry* 51, 823-835.

Fava, M., Rush, A.J., Trivedi, M.H., Nierenberg, A.A., Thase, M.E., Sackeim, H.A., Quitkin, F.M., Wisniewski, S., Lavori, P.W., Rosenbaum, J.F., Kupfer, D.J., 2003. Background and rationale for the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D) study. *Psychiatr Clin North Am* 26, 457-494, x.

Fava, M., Uebelacker, L.A., Alpert, J.E., Nierenberg, A.A., Pava, J.A., Rosenbaum, J.F., 1997. Major depressive subtypes and treatment response. *Biol Psychiatry* 42, 568-576.

Fawcett, J.A., Baldessarini, R.J., Coryell, W.H., Silverman, M.M., Stein, D.J., 2009. Definition and management of suicidality in psychiatric patients. *J Clin Psychiatry* 70, e38.

Flint, A.J., Rifat, S.L., 1996. The effect of sequential antidepressant treatment on geriatric depression. *J Affect Disord* 36, 95-105.

Frye, M.A., Ketter, T.A., Leverich, G.S., Huggins, T., Lantz, C., Denicoff, K.D., Post, R.M., 2000. The increasing use of polypharmacotherapy for refractory mood disorders: 22 years of study. *J Clin Psychiatry* 61, 9-15.

Gilbert, D.A., Altshuler, K.Z., Rago, W.V., Shon, S.P., Crismon, M.L., Toprac, M.G., Rush, A.J., 1998. Texas Medication Algorithm Project: definitions, rationale, and methods to develop medication algorithms. *J Clin Psychiatry* 59, 345-351.

Gould, T.D., Chen, G., Manji, H.K., 2004a. In vivo evidence in the brain for lithium inhibition of glycogen synthase kinase-3. *Neuropsychopharmacology* 29, 32-38.

Gould, T.D., Quiroz, J.A., Singh, J., Zarate, C.A., Manji, H.K., 2004b. Emerging experimental therapeutics for bipolar disorder: insights from the molecular and cellular actions of current mood stabilizers. *Mol Psychiatry* 9, 734-755.

Gould, T.D., Zarate, C.A., Manji, H.K., 2004c. Glycogen synthase kinase-3: a target for novel bipolar disorder treatments. *J Clin Psychiatry* 65, 10-21.

Grimes, C.A., Jope, R.S., 2001. CREB DNA binding activity is inhibited by glycogen synthase kinase-3 beta and facilitated by lithium. *J Neurochem* 78, 1219-1232.

Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23, 56-62.

Hawley, C.J., Pattinson, H.A., Quick, S.J., Echlin, D., Smith, V., McPhee, S., Sivakumaran, T., 1998. A protocol for the pharmacologic treatment of major depression. A field test of a potential prototype. *J Affect Disord* 47, 87-96.

Holsboer, F., 2008. How can we realize the promise of personalized antidepressant medicines? *Nat Rev Neurosci* 9, 638-646.

Hong, M., Chen, D.C., Klein, P.S., Lee, V.M., 1997. Lithium reduces tau phosphorylation by inhibition of glycogen synthase kinase-3. *J Biol Chem* 272, 25326-25332.

Huezo-Diaz, P., Uher, R., Smith, R., Rietschel, M., Henigsberg, N., Marusic, A., Mors, O., Maier, W., Hauser, J., Souery, D., Placentino, A., Zobel, A., Larsen, E.R., Czerski, P.M., Gupta, B., Hoda, F., Perroud, N., Farmer, A., Craig, I., Aitchison, K.J., McGuffin, P., 2009. Moderation of antidepressant response by the serotonin transporter gene. *Br J Psychiatry* 195, 30-38.

Iosifescu, D.V., Nierenberg, A.A., Alpert, J.E., Smith, M., Bitran, S., Dording, C., Fava, M., 2003. The impact of medical comorbidity on acute treatment in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 160, 2122-2127.

Juckel, G., Mavrogiorgou, P., 2006. Interaction of lithium with neurotransmitter systems: serotonin and others. In: Bauer, M., Grof, P. and Müller-Oerlinghausen, B. (Eds.), *Lithium in Neuropsychiatry: The Comprehensive Guide*. informa healthcare, London, pp. 329-340.

Judd, L.L., Paulus, M.J., Schettler, P.J., Akiskal, H.S., Endicott, J., Leon, A.C., Maser, J.D., Mueller, T., Solomon, D.A., Keller, M.B., 2000. Does incomplete recovery from first lifetime major depressive episode herald a chronic course of illness? *Am J Psychiatry* 157, 1501-1504.

Kaidanovich-Beilin, O., Milman, A., Weizman, A., Pick, C.G., Eldar-Finkelman, H., 2004. Rapid antidepressive-like activity of specific glycogen synthase kinase-3 inhibitor and its effect on beta-catenin in mouse hippocampus. *Biol Psychiatry* 55, 781-784.

Katon, W., Russo, J., Von Korff, M., Lin, E., Simon, G., Bush, T., Ludman, E., Walker, E., 2002. Long-term effects of a collaborative care intervention in persistently depressed primary care patients. *J Gen Intern Med* 17, 741-748.

Katon, W., Von Korff, M., Lin, E., Simon, G., Walker, E., Unutzer, J., Bush, T., Russo, J., Ludman, E., 1999. Stepped collaborative care for primary care patients with persistent symptoms of depression: a randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 56, 1109-1115.

Keller, M.B., Gelenberg, A.J., Hirschfeld, R.M., Rush, A.J., Thase, M.E., Kocsis, J.H., Markowitz, J.C., Fawcett, J.A., Koran, L.M., Klein, D.N., Russell, J.M., Kornstein, S.G., McCullough, J.P., Davis, S.M., Harrison, W.M., 1998. The treatment of chronic depression, part 2: a double-blind, randomized trial of sertraline and imipramine. *J Clin Psychiatry* 59, 598-607.

Keller, M.B., McCullough, J.P., Klein, D.N., Arnow, B., Dunner, D.L., Gelenberg, A.J., Markowitz, J.C., Nemeroff, C.B., Russell, J.M., Thase, M.E., Trivedi, M.H., Zajecka, J., 2000. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med* 342, 1462-1470.

Kim, H., Lim, S.W., Kim, S., Kim, J.W., Chang, Y.H., Carroll, B.J., Kim, D.K., 2006. Monoamine transporter gene polymorphisms and antidepressant response in Koreans with late-life depression. *JAMA* 296, 1609-1618.

Kirchheiner, J., Seeringer, A., 2007. Clinical implications of pharmacogenetics of cytochrome P450 drug metabolizing enzymes. *Biochim Biophys Acta* 1770, 489-494.

Klein, P.S., Melton, D.A., 1996. A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93, 8455-8459.

Kraft, J.B., Peters, E.J., Slager, S.L., Jenkins, G.D., Reinalda, M.S., McGrath, P.J., Hamilton, S.P., 2007. Analysis of association between the serotonin transporter and antidepressant response in a large clinical sample. *Biol Psychiatry* 61, 734-742.

Kwok, J.B., Hallupp, M., Loy, C.T., Chan, D.K., Woo, J., Mellick, G.D., Buchanan, D.D., Silburn, P.A., Halliday, G.M., Schofield, P.R., 2005. GSK3B polymorphisms alter transcription and splicing in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 58, 829-839.

Lambert, D., Middle, F., Hamshere, M.L., Segurado, R., Raybould, R., Corvin, A., Green, E., O'Mahony, E., Nikolov, I., Mulcahy, T., Haque, S., Bort, S., Bennett, P., Norton, N., Owen, M.J., Kirov, G., Lendon, C., Jones, L., Jones, I., Holmans, P., Gill, M., Craddock, N., 2005. Stage 2 of the Wellcome Trust UK-Irish bipolar affective disorder sibling-pair genome screen: evidence for linkage on chromosomes 6q16-q21, 4q12-q21, 9p21, 10p14-p12 and 18q22. *Mol Psychiatry* 10, 831-841.

Lesch, K.P., Balling, U., Gross, J., Strauss, K., Wolozin, B.L., Murphy, D.L., Riederer, P., 1994. Organization of the human serotonin transporter gene. *J Neural Transm Gen Sect* 95, 157-162.

Li, X., Rosborough, K.M., Friedman, A.B., Zhu, W., Roth, K.A., 2007. Regulation of mouse brain glycogen synthase kinase-3 by atypical antipsychotics. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 10, 7-19.

- Li, X., Zhu, W., Roh, M.-S., Friedman, A.B., Rosborough, K., Jope, R.S., 2004. In Vivo Regulation of Glycogen Synthase Kinase-3[beta] (GSK3[beta]) by Serotonergic Activity in Mouse Brain. *Neuropsychopharmacology* 29, 1426-1431.
- Linden, M., Helmchen, H., Mackert, A., Muller-Oerlinghausen, B., 1994. Structure and feasibility of a standardized stepwise drug treatment regimen (SSTR) for depressed inpatients. *Pharmacopsychiatry* 27 Suppl 1, 51-53.
- Linden, M., Westram, A., Schmidt, L.G., Haag, C., 2008. Impact of the WHO depression guideline on patient care by psychiatrists: a randomized controlled trial. *Eur Psychiatry* 23, 403-408.
- Liu, J., Juo, S.H., Dewan, A., Grunn, A., Tong, X., Brito, M., Park, N., Loth, J.E., Kanyas, K., Lerer, B., Endicott, J., Penchaszadeh, G., Knowles, J.A., Ott, J., Gilliam, T.C., Baron, M., 2003. Evidence for a putative bipolar disorder locus on 2p13-16 and other potential loci on 4q31, 7q34, 8q13, 9q31, 10q21-24, 13q32, 14q21 and 17q11-12. *Mol Psychiatry* 8, 333-342.
- Lopez, A.D., Mathers, C.D., Ezzati, M., Jamison, D.T., Murray, C.J., 2006. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 367, 1747-1757.
- Lopez, A.D., Murray, C.C., 1998. The global burden of disease, 1990-2020. *Nat Med* 4, 1241-1243.
- Mai, L., Jope, R.S., Li, X., 2002. BDNF-mediated signal transduction is modulated by GSK3beta and mood stabilizing agents. *J Neurochem* 82, 75-83.
- McCance-Katz, E., Price, L.H., Charney, D.S., Heninger, G.R., 1992. Serotonergic function during lithium augmentation of refractory depression. *Psychopharmacology (Berl)* 108, 93-97.
- Mulsant, B.H., Alexopoulos, G.S., Reynolds, C.F., 3rd, Katz, I.R., Abrams, R., Oslin, D., Schulberg, H.C., 2001. Pharmacological treatment of depression in older primary care patients: the PROSPECT algorithm. *Int J Geriatr Psychiatry* 16, 585-592.
- Murphy, G.M., Jr., Hollander, S.B., Rodrigues, H.E., Kremer, C., Schatzberg, A.F., 2004. Effects of the serotonin transporter gene promoter polymorphism on mirtazapine and paroxetine efficacy and adverse events in geriatric major depression. *Arch Gen Psychiatry* 61, 1163-1169.
- Murray, C.J., Lopez, A.D., 1997. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349, 1436-1442.
- Nierenberg, A.A., Fava, M., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., Thase, M.E., McGrath, P.J., Alpert, J.E., Warden, D., Luther, J.F., Niederehe, G., Lebowitz, B., Shores-Wilson, K., Rush, A.J., 2006. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 163, 1519-1530; quiz 1665.

Nishiguchi, N., Breen, G., Russ, C., St Clair, D., Collier, D., 2006. Association analysis of the glycogen synthase kinase-3beta gene in bipolar disorder. *Neurosci Lett* 394, 243-245.

O'Brien, W.T., Klein, P.S., 2009. Validating GSK3 as an in vivo target of lithium action. *Biochemical Society Transactions* 037, 1133-1138.

Okamoto, Y., Motohoshi, N., Hayakawa, H., Muraoka, M., Yamawaki, S., 1996. Addition of lithium to chronic antidepressant treatment potentiates presynaptic serotonergic function without changes in serotonergic receptors in the rat cerebral cortex. *Neuropsychobiology* 33, 17-20.

Oquendo, M.A., Malone, K.M., Mann, J.J., 1997. Suicide: risk factors and prevention in refractory major depression. *Depress Anxiety* 5, 202-211.

Paykel, E.S., Ramana, R., Cooper, Z., Hayhurst, H., Kerr, J., Barocka, A., 1995. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med* 25, 1171-1180.

Pollock, B.G., Ferrell, R.E., Mulsant, B.H., Mazumdar, S., Miller, M., Sweet, R.A., Davis, S., Kirshner, M.A., Houck, P.R., Stack, J.A., Reynolds, C.F., Kupfer, D.J., 2000. Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine treatment response in late-life depression. *Neuropsychopharmacology* 23, 587-590.

Ricken, R., Wiethoff, K., Todorova, E., Stamm, T., Baghai, T., Fisher, R., Möller, H.J., Hauth, I., Brieger, P., Cordes, J., Laux, G., Heinz, A., Bauer, M., Adli, M., 2009. Is algorithm-guided treatment cost-effective? In: Müller, W.E. (Ed.), 26th Congress of the Arbeitsgemeinschaft Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP). Thieme, Munich, Germany, p. A133.

Risch, N., Herrell, R., Lehner, T., Liang, K.Y., Eaves, L., Hoh, J., Griem, A., Kovacs, M., Ott, J., Merikangas, K.R., 2009. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA* 301, 2462-2471.

Roses, A.D., 2002. Genome-based pharmacogenetics and the pharmaceutical industry. *Nat Rev Drug Discov* 1, 541-549.

Rush, A.J., Crismon, M.L., Toprac, M.G., Trivedi, M.H., Rago, W.V., Shon, S., Altshuler, K.Z., 1998. Consensus guidelines in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 59 Suppl 20, 73-84.

Rush, A.J., Fava, M., Wisniewski, S.R., Lavori, P.W., Trivedi, M.H., Sackeim, H.A., Thase, M.E., Nierenberg, A.A., Quitkin, F.M., Kashner, T.M., Kupfer, D.J., Rosenbaum, J.F., Alpert, J., Stewart, J.W., McGrath, P.J., Biggs, M.M., Shores-Wilson, K., Lebowitz, B.D., Ritz, L., Niederehe, G., 2004. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D): rationale and design. *Control Clin Trials* 25, 119-142.

Rush, A.J., Rago, W.V., Crismon, M.L., Toprac, M.G., Shon, S.P., Suppes, T., Miller, A.L., Trivedi, M.H., Swann, A.C., Biggs, M.M., Shores-Wilson, K., Kashner, T.M., Pigott, T., Chiles, J.A., Gilbert, D.A., Altshuler, K.Z., 1999. Medication treatment for the severely and persistently mentally ill: the Texas Medication Algorithm Project. *J Clin Psychiatry* 60, 284-291.

Rush, A.J., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., Nierenberg, A.A., Stewart, J.W., Warden, D., Niederehe, G., Thase, M.E., Lavori, P.W., Lebowitz, B.D., McGrath, P.J., Rosenbaum, J.F., Sackeim, H.A., Kupfer, D.J., Luther, J., Fava, M., 2006a. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 163, 1905-1917.

Rush, A.J., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., Stewart, J.W., Nierenberg, A.A., Thase, M.E., Ritz, L., Biggs, M.M., Warden, D., Luther, J.F., Shores-Wilson, K., Niederehe, G., Fava, M., 2006b. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 354, 1231-1242.

Salize, H.J., Stamm, K., Schubert, M., Bergmann, F., Harter, M., Berger, M., Gaebel, W., Schneider, F., 2004. [Cost of care for depressive disorders in primary and specialized care in Germany]. *Psychiatr Prax* 31, 147-156.

Seemuller, F., Riedel, M., Obermeier, M., Bauer, M., Adli, M., Mundt, C., Holsboer, F., Brieger, P., Laux, G., Bender, W., Heuser, I., Zeiler, J., Gaebel, W., Jager, M., Henkel, V., Moller, H.J., 2009. The controversial link between antidepressants and suicidality risks in adults: data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with a major depressive episode. *Int J Neuropsychopharmacol* 12, 181-189.

Serretti, A., Benedetti, F., Zanardi, R., Smeraldi, E., 2005. The influence of Serotonin Transporter Promoter Polymorphism (SERTPR) and other polymorphisms of the serotonin pathway on the efficacy of antidepressant treatments. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29, 1074-1084.

Serretti, A., Cusin, C., Rausch, J.L., Bondy, B., Smeraldi, E., 2006. Pooling pharmacogenetic studies on the serotonin transporter: a mega-analysis. *Psychiatry Res* 145, 61-65.

Serretti, A., Malitas, P.N., Mandelli, L., Lorenzi, C., Ploia, C., Alevizos, B., Nikolaou, C., Boufidou, F., Christodoulou, G.N., Smeraldi, E., 2004. Further evidence for a possible association between serotonin transporter gene and lithium prophylaxis in mood disorders. *Pharmacogenomics J* 4, 267-273.

Shaldubina, A., Buccafusca, R., Johanson, R.A., Agam, G., Belmaker, R.H., Berry, G.T., Bersudsky, Y., 2007. Behavioural phenotyping of sodium-myoinositol cotransporter heterozygous knockout mice with reduced brain inositol. *Genes Brain Behav* 6, 253-259.

Smeraldi, E., Zanardi, R., Benedetti, F., Di Bella, D., Perez, J., Catalano, M., 1998. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry* 3, 508-511.

Sokero, T.P., Melartin, T.K., Rytala, H.J., Leskela, U.S., Lestela-Mielonen, P.S., Isometsa, E.T., 2003. Suicidal ideation and attempts among psychiatric patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 64, 1094-1100.

Sun, X., Young, L.T., Wang, J.F., Grof, P., Turecki, G., Rouleau, G.A., Alda, M., 2004. Identification of lithium-regulated genes in cultured lymphoblasts of lithium responsive subjects with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 29, 799-804.

Trivedi, M.H., Fava, M., Wisniewski, S.R., Thase, M.E., Quitkin, F., Warden, D., Ritz, L., Nierenberg, A.A., Lebowitz, B.D., Biggs, M.M., Luther, J.F., Shores-Wilson, K., Rush, A.J., 2006. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 354, 1243-1252.

Trivedi, M.H., Rush, A.J., Crismon, M.L., Kashner, T.M., Toprac, M.G., Carmody, T.J., Key, T., Biggs, M.M., Shores-Wilson, K., Witte, B., Suppes, T., Miller, A.L., Altshuler, K.Z., Shon, S.P., 2004. Clinical results for patients with major depressive disorder in the Texas Medication Algorithm Project. *Arch Gen Psychiatry* 61, 669-680.

Uhr, M., Tontsch, A., Namendorf, C., Ripke, S., Lucae, S., Ising, M., Dose, T., Ebinger, M., Rosenhagen, M., Kohli, M., Kloiber, S., Salyakina, D., Bettecken, T., Specht, M., Putz, B., Binder, E.B., Muller-Myhsok, B., Holsboer, F., 2008. Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression. *Neuron* 57, 203-209.

Unutzer, J., Katon, W., Callahan, C.M., Williams, J.W., Jr., Hunkeler, E., Harpole, L., Hoffing, M., Della Penna, R.D., Noel, P.H., Lin, E.H., Arean, P.A., Hegel, M.T., Tang, L., Belin, T.R., Oishi, S., Langston, C., 2002. Collaborative care management of late-life depression in the primary care setting: a randomized controlled trial. *JAMA* 288, 2836-2845.

van Calker, D., 2006. Lithium and cellular signal transduction pathways. In: Bauer, M., Grof, P. and Müller-Oerlinghausen, B. (Eds.), *Lithium in Neuropsychiatry: The Comprehensive Guide*. informa healthcare, London, pp. 341-363.

Viinamaki, H., Hintikka, J., Honkalampi, K., Koivumaa-Honkanen, H., Kuisma, S., Antikainen, R., Tanskanen, A., Lehtonen, J., 2002. Cluster C personality disorder impedes alleviation of symptoms in major depression. *J Affect Disord* 71, 35-41.

Wegener, G., Bandpey, Z., Heiberg, I.L., Mork, A., Rosenberg, R., 2003. Increased extracellular serotonin level in rat hippocampus induced by chronic citalopram is augmented by subchronic lithium: neurochemical and behavioural studies in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 166, 188-194.

Williams, R.S., Harwood, A.J., 2000. Lithium therapy and signal transduction. *Trends Pharmacol Sci* 21, 61-64.

Wittchen, H.U., Jacobi, F., 2005. Size and burden of mental disorders in Europe--a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 15, 357-376.

Wong, M.L., Whelan, F., Deloukas, P., Whittaker, P., Delgado, M., Cantor, R.M., McCann, S.M., Licinio, J., 2006. Phosphodiesterase genes are associated with susceptibility to major depression and antidepressant treatment response. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 15124-15129.

Woodgett, J.R., 1990. Molecular cloning and expression of glycogen synthase kinase-3/factor A. *EMBO J* 9, 2431-2438.

Yin, L., Wang, J., Klein, P.S., Lazar, M.A., 2006. Nuclear receptor Rev-erb $\alpha$  is a critical lithium-sensitive component of the circadian clock. *Science* 311, 1002-1005.

Zanardi, R., Benedetti, F., Di Bella, D., Catalano, M., Smeraldi, E., 2000. Efficacy of paroxetine in depression is influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *J Clin Psychopharmacol* 20, 105-107.

Zanardi, R., Franchini, L., Gasperini, M., Lucca, A., Smeraldi, E., Perez, J., 1998. Faster onset of action of fluvoxamine in combination with pindolol in the treatment of delusional depression: a controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 18, 441-446.

Zanardi, R., Serretti, A., Rossini, D., Franchini, L., Cusin, C., Lattuada, E., Dotoli, D., Smeraldi, E., 2001. Factors affecting fluvoxamine antidepressant activity: influence of pindolol and 5-HTTLPR in delusional and nondelusional depression. *Biol Psychiatry* 50, 323-330.



## 8. Danksagung

**Prof. Dr. Andreas Heinz**, Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Berlin (Charité Campus Mitte), möchte ich sehr herzlich für die stets wohlwollende Förderung meiner wissenschaftlichen und klinischen Tätigkeit danken.

Aufrichtig danken möchte ich meiner **Arbeitsgruppe für Affektive Störungen** danken, durch deren hohe persönliche Einsatzbereitschaft, Kollegialität, Freundschaft und Loyalität diese Arbeit erst möglich wurde.

Meinen besonderen Dank möchte ich **Herrn Prof. Dr. Dr. Michael Bauer** zum Ausdruck bringen, in dessen Arbeitsgruppe ich als junger Arzt eintrat, was in einer über Jahre dauernden engen und erfreulichen Zusammenarbeit mündete.

Mein Dank gilt desweiteren meinem früheren Klinikdirektor **Prof. Dr. Hanfried Helmchen** sowie **Prof. Dr. Michael Linden**, die weitsichtige Ideengeber für die Erforschung systematischer Therapiealgorithmen waren.

Meinen wissenschaftlichen und klinischen Weggefährten **PD Dr. Tom Bschor** und **PD Dr. Christopher Baethge** meinen besonderen Dank.

Ich möchte mich desweiteren bei den vielen Unterstützern im BMBF-geförderten Kompetenznetz Depression bedanken. Nur durch diese erfolgreiche bundesweite Zusammenarbeit konnte ich die Daten für meine Arbeiten generieren:

**Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität München**

Prof. Dr. Hans-Jürgen Möller, PD Dr. Thomas Baghai, Dr. Florian Seemüller

**Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Martin-Luther-Universität Halle**

Prof. Dr. Andreas Marneros, Prof. Dr. Peter Brieger (jetzt BKH Kempten/Allgäu)

**Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf**

Dr. Joachim Cordes

**Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universität Heidelberg**

Prof. Dr. Klaus-Dieter Kronmüller

**Inn-Salzach-Klinikum Wasserburg/Inn**

Prof. Dr. Gerhard Laux

**Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum Berlin**

Prof. Dr. Joachim Zeiler, Dr. Robert Fisher (jetzt Eastlondon NHS Foundation Trust,  
City and Hackney Centre for Mental Health)

**St. Joseph-Krankenhaus Berlin**

Dr. Iris Hauth

Mein Dank gilt nicht zuletzt den folgenden Kolleginnen und Kollegen, die eng in diese  
Arbeiten involviert waren und auf deren Unterstützung ich stets zählen konnte.

**Department of Genomics, Life and Brain Center, Universitätsklinikum Bonn:**

Prof. Dr. Markus M. Nöthen, PD Dr. Sven Cichon,

**Institut, Universität Ulm:**

Prof. Dr. Julia Kirchheiner

Den ärztlichen und pflegerischen Kollegen auf allen Stationen, die jahrelang die  
Erprobung der Stufenplanbehandlung mitgetragen haben, danke ich für Ihre  
Unterstützung.

Mein herausgehobener Dank gilt den Patientinnen und Patienten, ohne deren aktive  
Unterstützung keine unserer bisherigen oder laufenden Studien denkbar wäre.

Ein sehr persönlicher Dank gilt meinen Kollegen und Freunden die außerhalb meines Forschungsfeldes für Freude, Ausgeglichenheit und viel Glück gesorgt haben. Ohne deren Beitrag wäre diese Arbeit ebenfalls nicht möglich gewesen wäre.

Ein Dank von besonderer Art gilt meiner Familie für die liebevolle Verbundenheit.

## 9. Eidesstattliche Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den 5. April 2010

Dr. Mazda Adli