

Behandlung therapieresistenter Depression nach Non-Response auf Tranylcypromin

Sven Ulrich, Berlin, Alina Dimboiu, Kiedrich im Rheingau, Thomas Messer, Pfaffenhofen an der Ilm, und Joachim Röschke, Kiedrich im Rheingau

Tranylcypromin (TCP) wird zur Behandlung therapieresistenter Depression (TRD) verordnet. Entsprechend gängiger Bewertungen sah man den irreversiblen Monoaminoxidase-(MAO-)A/B-Hemmer dabei häufig als eine Art „Ultima Ratio“ der pharmakologischen Depressionsbehandlung an, was vor allem auf Abschätzungen zum Nutzen-Risiko-Verhältnis, aber auch durch die früher begrenzte Zahl von Therapieoptionen begründet ist. Bei im Durchschnitt 58 % Respondern einer TCP-Behandlung in kontrollierten Studien bei TRD stellt sich die Frage, welche therapeutischen Möglichkeiten eigentlich für die Nonresponder von TCP (TCP-NR) bestehen.

In einer Übersicht kontrollierter und unkontrollierter klinischer Studien von TCP bei Depression sowie Fallberichten der Fachliteratur wurde die Vorgehensweise bei TCP-NR systematisch untersucht. Im Follow-up von TCP-Studien wurden 63 und in Fallberichten 30 Behandlungen von TCP-NR gefunden. Studien speziell zu TCP-NR gibt es nicht. Die Sicht der Fachliteratur auf die Therapie von TCP-NR ist also sehr begrenzt und vor allem mit den Fallberichten auch sehr selektiv. Hervorzuheben ist eine unkontrollierte Studie mit sequenzieller TCP-Monotherapie, Augmentation von TCP und nachfolgenden Therapieschritten ohne TCP. Bei 48 Therapien von TCP-NR war augmentiertes oder kombiniertes TCP selbst weiter eingeschlossen.

Im Ergebnis der insgesamt 93 Therapien von TCP-NR wurde zu 51,6 % (n = 48) eine Response erreicht und zwar bei 36 von 48 Therapien mit TCP-Augmentationen/Kombinationen (75 %) und bei 12 von 45 Therapien ohne weiteres TCP (26,7 %). Die höhere Zahl von Respondern bei Augmentation und Kombination ist aber auf die Selektivität der Fallberichte zurückzuführen. Für die Lithium-Augmentation von TCP ist die Datenlage aber trotzdem solide, da eine gute Response auch im Follow-up von Studien gefunden wurde. In Übereinstimmung mit der Fachliteratur zu anderen Antidepressiva erscheint die Augmentation von TCP mit Antipsychotika der zweiten Generation ebenfalls als sinnvolle Option zur Behandlung von TCP-NR. Für die Therapie von TCP-NR ohne weiteres TCP kommen alle üblichen Therapieverfahren bei TRD infrage, eventuell verdient entsprechend der sequenziellen TCP-Studie die Lithium-Augmentation trizyklischer Antidepressiva (TCA) besondere Aufmerksamkeit. Es wird

geschlussfolgert, dass auch nach TCP-Non-Response noch gute Therapiemöglichkeiten für Patienten mit TRD bestehen. Dabei ist es überlegenswert, die Anwendung von TCP generell nicht zu lange hinauszuzögern. Angesichts der heutzutage vielfältigen Therapiemöglichkeiten von TRD erscheint eine Einordnung des MAO-Hemmers als „Ultima Ratio“ der Depressionsbehandlung nicht mehr zweckmäßig.

Schlüsselwörter: Tranylcypromin, Depression, MAO-Inhibitor, therapieresistente Depression

Psychopharmakotherapie 2019;26:24–38.

Die hohe medizinische, soziale und ökonomische Last der Depression vervielfacht sich für Patienten mit therapieresistenter Depression (TRD). Selbst angesichts weniger Subtypspezifischer Studien und mit der unscharfen Definition von TRD wird dieser plausible Schluss durch einige epidemiologische Daten bestätigt. Beispielsweise werden Patienten mit TRD doppelt so häufig stationär behandelt wie andere depressive Patienten [28], wobei stationär behandelte Patienten mit affektiven Erkrankungen wiederum einem doppelt so hohen Suizidrisiko verglichen mit ambulanten Patienten unterliegen [7]. Diese erhöhte Lebensbedrohlichkeit der TRD ist Ausdruck der größeren Krankheitslast und Ergebnis einer anhaltenden oder sogar chronischen Symptomatik, die häufig eine beständige Suizidalität einschließt. Entsprechend der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale war Suizidalität bei 50 % der Patienten mit TRD klinisch stark ausgeprägt, 93 % der Patienten waren zumindest geringfügig suizidal gemäß drei expliziten Suizidalitätsskalen einschließlich der Beck Scale for

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Joachim Röschke, Alina Dimboiu, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, St. Valentinus-Krankenhaus, Suttonstraße 24, 65399 Kiedrich im Rheingau, E-Mail: joachim.roeschke@scivias-caritas.de

Dr. rer. nat. Sven Ulrich, Med.-wiss. Abt., Aristo Pharma GmbH, Wallenroder Straße 8–10, 13435 Berlin

Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Messer, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Danuvius Klinik, Krankenhausstraße 68, 85276 Pfaffenhofen an der Ilm

Suicide Ideation. 31,6% der Patienten mit TRD hatten schon einen Suizidversuch hinter sich [39, 40]. Ökonomische Abschätzungen zeigen schließlich, dass die Kosten der Behandlung von TRD die der einfachen Depression um das 6-Fache übersteigen [28]. Es besteht demzufolge bei TRD ein hoher Bedarf an weitergehenden therapeutischen Ansätzen. Häufig werden dafür Monoaminoxidase-(MAO-)Hemmer in Erwägung gezogen.

Irreversible MAO-Hemmer wie Tranylcypromin (TCP) werden als Antidepressiva der zweiten oder dritten Wahl eingeordnet [13, 47, 51, 55]. Obwohl sie in diesem Therapie-segment durchaus als etabliert gelten, bedeutet dies für die Praxis überwiegend eine Wahrnehmung der MAO-Hemmer als letzte Option der Pharmakotherapie der Depression. Diese Einteilung basiert nicht auf einer mangelnden Wirksamkeit, sondern dem Risiko für Interaktionen mit Tyramin-reichen Nahrungsmitteln. Andererseits wird eine zu starke Zurückhaltung bei der Verordnung von MAO-Hemmern erst nach zehn oder mehr Antidepressiva und in lang anhaltenden oder chronifizierten Verläufen kritisiert [48]. In der Konsequenz schließt ein genereller Verzicht auf den Einsatz von MAO-Hemmern sogar die Deprivation einer Gruppe von Patienten ein, die erfahrungsgemäß gut auf den speziellen Therapieansatz mit MAO-Hemmung reagiert und darunter häufig auch dauerhaft eine verbesserte psychische Stabilität aufweist [50]. Auch wenn es Ansatzpunkte zur Prognose dieser „MAO-Hemmer-Patienten“ auf der Basis diagnostischer (z. B. atypische Depression) und biologischer Korrelate (z. B. erhöhte MAO-A-Aktivität) bis hin zu familiären Korrelationen gibt, unterliegt die erfolgreiche Umstellung auf einen MAO-Hemmer dem Verfahren von Versuch und Irrtum [9, 34].

Eine Ursache des verspäteten Einsatzes von MAO-Hemmern könnte in der häufig vorgenommenen Einordnung als letztes Mittel der Therapie selbst liegen. Denn es ist nachvollziehbar und üblich, dass die Anwendung einer „Ultima Ratio“ möglichst weit hinausgezögert wird, um bei einem Scheitern das therapeutische Dilemma eines „austherapierten“ Patienten zu vermeiden. Der etwas unglückliche technische Begriff der „therapieresistenten“ Depression trägt wahrscheinlich zu dieser Wahrnehmung bei, denn im allgemeinen Sprachgebrauch wird „Resistenz“ zumeist auch als unveränderliche Eigenschaft aufgefasst, wogegen jegliches Vorgehen zwecklos ist. Die häufig gebrauchte Einteilung von TRD nach Thase und Rush [28] mit MAO-Hemmern als letztem Schritt vor nichtpharmakologischen Therapien suggeriert geradezu ein Ende der psychopharmakologischen Therapie nach MAO-Hemmern.

In acht kontrollierten Studien von TCP bei TRD mit positiver Bewertung des Studiendesigns betrug die Responderrate bei einem Mittelwert von 58,1% zwischen 29,4% und 75,0% [59]. Im Durchschnitt von etwa 42% waren die Patienten also TCP-Nonresponder (TCP-NR), was Stufe-IV-TRD entsprechend dem Schema von Thase und Rush entspricht [28]. Gemäß



Therapy of treatment resistant depression after nonresponse to tranylcypromine

Tranylcypromine (TCP) is prescribed for treatment resistant depression (TRD). Often, the irreversible monoamine oxidase (MAO)-A/B inhibitor has been classified as a “last resort” in the pharmacological treatment of depression according to conventional evaluations of benefit-risk ratio, perhaps partly because of a limited number of treatment options in the past. With a mean of 58% responders of TCP-treatment of TRD in controlled studies, the question arises which therapeutic options actually occur in non-responders of TCP (TCP-NR). Therefore, the therapy of TCP-NR was investigated systematically in a review of controlled and non-controlled clinical studies of TCP in depression as well as in case reports of medical-scientific literature. Accordingly, 93 therapies of TCP-NR have been found, 63 in the follow-up of clinical studies and 30 in case reports. There are no studies designed specifically for TCP-NR. The view of medical-scientific literature to the therapy of TCP-NR is therefore limited and case reports are expected to be very selective. Special attention should be directed to a non-controlled study of sequential treatment with TCP-monotherapy and augmentation of TCP followed by treatment steps without TCP. Continuing TCP itself was included in 48 trials of TCP-NR, i. e. as an augmentation or combination of TCP. In the result of the 93 trials of TCP-NR, response was achieved in 51.6% (n = 48), namely in 36 of 48 therapies with TCP-augmentation/combination (75%) and 12 of 45 therapies without continuing TCP (26.7%). The higher number of responders in augmentation and combination of TCP is explained by the selectivity of case reports. For lithium-augmentation, however, data are considered as less selective because results of the follow-up of TCP-studies are also included. Lithium-augmentation of TCP is therefore considered as a valuable option for TCP-NR. The augmentation of TCP with second generation antipsychotics for the therapy of TCP-NR also seems to be a reasonable option which is in agreement with medical-scientific literature of other antidepressants. All usual therapies of TRD may be considered for the therapy of TCP-NR without continuing TCP. Lithium augmentation of tricyclic antidepressants (TCA) may merit special attention according to the study of sequential TCP-treatment. It is concluded that there exist good chances of treatment response for the therapy of TCP-NR in TRD. It may be advised, however, not to wait too long with the application of TCP. A definition of the MAO-inhibitor as a “last resort” in the treatment of depression seems to be misleading today because of the manifold treatment options in TRD.

Key words: tranylcypromine, depression, MAO inhibitor, treatment resistant depression

dieser Sichtweise wäre zu befürchten, dass für TCP-NR außer Elektrokrampftherapie (EKT) nahezu keine weiteren Therapieoptionen bestehen. Hinsichtlich der Behandlungsmöglichkeiten von TCP-NR, scheint also eine Wissenslücke vorzuliegen.

Ziel dieser Arbeit ist deshalb die Sichtung, Zusammenstellung und Bewertung von Daten zu Therapiemöglichkeiten nach Non-Response auf TCP bei TRD.

Methode

Zunächst wurden kontrollierte Studien von TCP bei Depression hinsichtlich einer Anschluss-therapie (Follow-up) für TCP-

NR untersucht. Weiterhin erfolgte eine Recherche der Fachliteratur in Medline mit dem Suchwort „tranylcypromin“ in den Kategorien „clinical trials“ (99 Treffer) und „case reports“ (205 Treffer). In anhand der Abstracts ausgewählten geeigneten Berichten (unkontrollierte Studien, Fallberichte) wurde dann nach TCP-NR und Ergebnissen einer Behandlung von TCP-NR gesucht. In der Datenbank von TCP-Fachliteratur der Aristo Pharma GmbH mit nahezu 1000 Artikeln erfolgte zusätzlich eine Handsuche nach weiteren geeigneten Artikeln, wofür ebenfalls eine Vorauswahl für klinische Studien und Fallberichte getroffen wurde.

Schließlich wurden zur Vervollständigung die Daten von TCP-NR aus den vorläufigen Ergebnissen einer retrospektiven Studie über TCP an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des St. Valentinus-Krankenhauses in Kiedrich/Rheingau ausgewertet. Surrogat für TCP-NR war hier die zwischenzeitliche stationäre Behandlung mit TCP, jedoch Fehlen von TCP in der Entlassungsmedikation. Aufgrund der Struktur der gefundenen Daten erwies es sich als zweckmäßig, zwischen TCP-NR einer TCP-Monotherapie (TCP_{Monother}-NR) und TCP-NR nach zusätzlicher Kombination von Antidepressiva oder mit typischen Augmentationsverfahren (TCP_{Komb/Augm}-NR) zu unterscheiden. Im Einzelfall ist diese Unterscheidung nicht einfach, da aufgrund der Komplexität der Psychopharmakotherapie der Übergang von einfacher Komedikation mit spezifischen therapeutischen Ansatzpunkten jenseits der Depression (z. B. Benzodiazepine als Anxiolytikum oder Hypnotikum) zu Komedikation mit einem hypothetisch antidepressiven Zusatzeffekt fließend ist. Komedikation mit Antipsychotika der ersten Generation wurde in diesem Zusammenhang als spezifisch jenseits der Depression, Antipsychotika der zweiten Generation, falls nicht anders angegeben, als Augmentation der antidepressiven Therapie aufgefasst. Beispielsweise ist hier also ein TCP-NR bei Komedikation mit Haloperidol ein TCP_{Monother}-NR, dagegen ein TCP-NR bei Komedikation mit Aripiprazol ein TCP_{Komb/Augm}-NR.

Daten aus Fallberichten und retrospektiven Studien mit dem überwiegenden Charakter einer Fallserie wurde ein hohes Risiko selektiven Berichts zugeordnet, Daten aus prospektiven Studien ein niedriges Risiko. Bei der Zusammenstellung von Datensätzen wurde das Risiko selektiven Berichts als niedrig, mittel und hoch eingestuft, wenn entsprechend 66,7 bis 100 %, 33,4 bis 66,6 % und 0 bis 33,3 % der Daten aus prospektiven Studien stammten. Für die statistische Zusammenfassung von TCP-Dosen wurde bei variabler Dosis die Maximaldosis eingesetzt.

Ergebnisse

Kontrollierte Studien, die explizit TCP-NR rekrutierten, liegen nicht vor.

Umstellung von TCP-Nonrespondern im Follow-up kontrollierter Studien

Nur wenige kontrollierte Studien von TCP bei Depression enthielten Ergebnisse einer Weiterverfolgung der Therapie von TCP-NR. In zwei niederländischen Studien der 80er-Jahre des Vergleichs von TCP mit 5-Hydroxytryptophan und Nomifensin bei Patienten mit TRD nach selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) und trizyklischen Antidepressiva (TCA) wurden von elf bzw. neun TCP_{Monother}-NR jeweils fünf auf den Serotoninpräkursor 5-Hydroxytryptophan oder den Dopamin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor (DNRI) Nomifensin umgestellt, wovon keiner reagierte [31, 32]. Von vier auf Imipramin umgestellten TCP_{Monother}-NR reagierte ein Patient [23, 56]. In einem Vergleich von TCP mit dem reversiblen MAO-A-Inhibitor Brofaromin bei TRD nach TCA sind Ergebnisse der Umstellung von acht der zwölf TCP_{Monother}-NR gegeben. Keiner der drei nach Abschluss der randomisiert kontrollierten Phase der Studie auf Brofaromin umgestellten TCP_{Monother}-NR reagierte, jedoch vier von fünf auf TCP-Lithiumaugmentation umgestellten TCP_{Monother}-NR. Drei von fünf NR (unter Einschluss von zwei Brofaromin-NR) reagierten auf eine EKT [29]. Schließlich wird diese Aufstellung durch einen von drei auf Lamotrigin umgestellten TCP_{Monother}-NR vervollständigt, der nicht reagierte [30]. Charakteristisch für diese Studien ist eine relativ kurze Dauer der kontrollierten Studienphase. Deshalb ist es wichtig zu ergänzen, dass die einfache Fortsetzung der Behandlung mit TCP bei insgesamt sechs TCP_{Monother}-NR über die nach Studienplan angesetzten vier Wochen hinaus schließlich nach einer allerdings nicht genauer spezifizierten Dauer („wenige Wochen“) doch noch je drei Mal zu Response und partieller Response führte [29, 31].

Umstellung von TCP-Nonrespondern im Follow-up nicht kontrollierter Studien

Auch in nicht kontrollierten Studien gibt es nur sehr wenige Daten zur weiteren Therapie der TCP-NR. Von drei TCP_{Monother}-NR einer 6-wöchigen Therapie mit 30 bis 60 mg/Tag TCP wurden zwei auf TCA umgestellt, ein Patient reagierte [27]. In einer retrospektiven Studie von Patienten mit TRD (≥ ein Antidepressivum für zwei Jahre) wurden sieben Patienten, die auch auf eine TCP-Monotherapie von 20 bis 40 mg/Tag nicht reagierten (TCP_{Monother}-NR), mit Methylphenidat (10 bis 15 mg/Tag) oder d-Amphetamin (10 mg/Tag) augmentiert. Drei Patienten reagierten und waren entsprechend dem Abstand zur Zeit der Publikation des Berichts für mindestens 6 bis 48 Monate stabil, drei Patienten erreichten eine partielle Response und ein Patient zeigte keine Besserung [16].

Von 14 Patienten mit einer saisonalen Depression reagierte ein Patient nicht auf 20 bis 40 mg/Tag TCP (TCP_{Monother}-NR), nach Umstellung reagierte der Patient jedoch auf den DNRI Bupropion [14].

In einer Algorithmusstudie zur TRD wurden in der dritten Stufe acht Patienten über vier bis sechs Wochen mit 30 mg/Tag TCP behandelt. Von den vier TCP_{Monother}-NR und zwei partiellen Respondern (pR) konnten je ein NR und pR in die vierte Stufe (EKT) übernommen werden. Keiner der beiden Patienten erreichte damit eine Response [1].

Schließlich wurde auch eine TCP-spezifische Algorithmusstudie publiziert, weshalb hier darauf etwas genauer eingegangen werden soll. Die ersten beiden Therapiestufen für Patienten mit TRD nach mindesten zwei erfolglosen Therapieversuchen mit anderen Antidepressiva bestanden aus einer Standarddosis von 60 mg/Tag und einer sich anschließenden Hochdosis-therapie von 120 mg/Tag TCP. In Stufe 3 schloss sich eine Augmentation mit d-Amphetamin an, woraufhin bei weiterer Nichtremission in Stufe 4 auf Lithium-augmentiertes Nortriptylin umgestellt wurde. In Stufe 5 wurde dann noch das Lithium-augmentierte Nortriptylin mit Phenelzin ergänzt, welches wie TCP ein irreversibler MAO-A/B-Hemmer ist. Danach erfolgte die weitere Behandlung ohne vorgegebenen Algorithmus. Die 28 eingeschlossenen Patienten konnten wenn notwendig eine Stufe überspringen, beispielsweise Stufe 3 bei Amphetamin-Missbrauch in der Vorgeschichte. Klinischer Endpunkt der Studie war Remission statt nur Response [52]. Im Ergebnis erreichten unter TCP-Monotherapie 14 Patienten (50%) eine Remission, was in guter Übereinstimmung mit den in der Einleitung zusammengefassten kontrollierten Studien ist. Von den für die weiteren Stufen verbleibenden 12 TCP_{Monother}-NR (zwei Patienten entzogen ihre Einwilligung für eine weitere Therapie) remittierten ein Patient von sechs (Stufe 3: TCP mit d-Amphetamin), zwei von zehn (Stufe 4: Nortriptylin mit Lithium) bzw. zwei von fünf (Stufe 5: Nortriptylin mit Lithium und Phenelzin). Weitere fünf Patienten kamen dann noch in der freien Therapiephase zu einer Remission (Tab. 1). Insgesamt hatten also 10 der 12 umgestellten TCP_{Monother}-Nonremitter (83,3%) noch eine Therapieoption gefunden, die zu einer Remission führte. Bezogen auf elf umgestellte TCP_{Komb/Augm}-Nonremitter remittierten in der Sequenz mehrerer Therapieversuche noch neun Patienten (81,8%).

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse von insgesamt 63 Therapien von TCP-NR, darunter fünf TCP_{Komb/Augm}-NR, aus zehn kontrollierten und nicht kontrollierten Studien zusammengefasst. Mit 44 Fällen basierten diese Therapien der TCP-NR überwiegend nicht mehr auf TCP, 19 Therapien waren eine Augmentation oder Kombination auf der Basis von TCP. Die TCP-NR entstammen in sechs der zehn Studien einer Patientenpopulation mit TRD höherer Stufe, in zwei Studien bestand eine TRD der Stufe 1 sowie je 1-mal eine majore Depression ohne Therapieresistenz und saisonale Depression. Die TCP-Dosis betrug im Durchschnitt aller Patienten 82,9 mg/Tag.

Umstellung von TCP-Nonrespondern in Fallberichten

In der Fachliteratur wurden 21 Berichte zu 27 Kasuistiken gefunden, die aufgrund der Einbeziehung sequenzieller Therapieversuche 30 Therapien von TCP-NR enthalten, darunter fünf Therapien von TCP_{Komb/Augm}-NR. Mit einer Ausnahme waren diese Therapieversuche durchweg Augmentationen von oder Kombinationen mit TCP, enthielten also weiterhin TCP als Basistherapie. Von besonderer Bedeutung ist deshalb ein mögliches Risiko von Wechselwirkungen mit TCP. Entsprechend sind die überwiegend recht detaillierten Fallbeschreibungen getrennt in Tabelle 2 für nicht kontraindizierte und in Tabelle 3 für aufgrund erhöhter Risiken von Arzneimittelwechselwirkungen mit Kontraindikationen versehene Therapien zusammengefasst.

Die 17 weiblichen (63%) und zehn männlichen Patienten hatten ein durchschnittliches Alter von $43,5 \pm 12,6$ (22–63) Jahren [Mittelwert \pm Standardabweichung (Bereich)]. Bis auf drei Patienten aus älteren Berichten (um 1985) hatten alle Patienten eine TRD wie explizit ausgewiesen oder sich implizit aus der Anzahl der Vortherapien ergebend. Die Erkrankungsdauer lässt sich statistisch mit $10,5 \pm 12,0$ (0,5–50) Jahren beschreiben bei einer Anzahl der depressiven Episoden von $4,1 \pm 5,6$ (1–24). Acht Fallberichte gaben die Anzahl der Vortherapien mit anderen Antidepressiva als „multiple“ an, die übrigen Patienten erhielten vor TCP $3,8 \pm 1,6$ (2–8) Antidepressiva und $1,4 \pm 1,0$ (0–3) Augmentationen. Für drei Patienten war eine Antidepressiva-Kombination erkennbar und elf Patienten erhielten eine EKT. In der Summe ergibt das $5,9 \pm 2,0$ (3–10) Therapien vor TCP. Ausgehend von einem diesbezüglich eingeschränkten Datensatz ($n = 11$) betrug die Behandlungsdauer in der aktuellen Episode $1,9 \pm 1,6$ (0,5–6) Jahre.

Im ersten Therapieversuch, also vor TCP-Non-Response, wurden TCP-Dosen von $66,4 \pm 29,7$ (20–160) mg/Tag verordnet, in 13 Fällen > 60 mg/Tag (48%). Bei Fortsetzung der Therapie der TCP_{Monother}-NR mit TCP-Kombinationen oder -Augmentationen war die TCP-Dosis mit $66,8 \pm 31,4$ (20–160) mg/Tag unverändert. Jedoch war die TCP-Dosis bei für TCP kontraindizierten Kombinationen und Augmentationen signifikant niedriger als für erlaubte Kombinationen und Augmentationen, entsprechend $45,6 \pm 21,9$ (20–80) mg/Tag gegenüber $78,8 \pm 30,1$ (40–160) mg/Tag ($p = 0,008$).

Auswertung der Responder-Raten von TCP-NR der Fachliteratur: Studien und Fallberichte

Es konnten die Daten von 93 TCP-NR der Fachliteratur erfasst werden, die in Tabelle 4 geordnet nach den verwendeten Therapien zusammengestellt sind. Insgesamt 48 der TCP-NR (51,6%) respondierten später auf eine der Therapien nach TCP. Ebenfalls 48 Therapien von TCP-NR waren Augmentationen oder Kombinationen auf der Basis von TCP selbst, wovon 36 Responder (75,0%) zu verzeichnen sind. 45 Therapien von

Tab. 1. Ergebnisse der weiteren Behandlung von Tranylcypromin-Nonrespondern (TCP-NR) in kontrollierten und nicht kontrollierten Studien von TCP bei Depression

Studie	Diagnose	TCP-Dosis* [mg/Tag]	TCP-R [%]	Anzahl TCP-NR Gesamt	Anzahl TCP-NR Umgestellt	Therapie der TCP-NR	Anzahl Responder nach Umstellung
Kontrollierte Studien							
Nolen 1985 [31]	TRD (≥2 AD, Schlafentzug)	82 (60–100)	57,7	11	5	5-Hydroxytryptophan	0
Nolen 1988 [32]	TRD (≥2 AD, Schlafentzug)	78 (40–100)	52,6	9	5	Nomifensin	0
Himmelhoch 1991 [23], Thase 1992 [56]	MD, v. a. anerge BD, RVS	40–60	75,0	7	4	Imipramin	1
Nolen 1993 [29]	TRD (2–3 TCA)	81,2 ± 25,9 (bis 100)	29,4	12	3	Brofaromin	0
Nolen 2007 [30]	TRD (1 AD)	20–100	62,5	3	1	TCP (bis 100)/Li EKT Lamotrigin	4 n.d. (3)** 0
Nicht kontrollierte Studien							
McGrath 1984 [27]	MD (1 unzureichende Vortherapie, zumeist Amoxapin)	30–60	75,0	3	2	TCA	1
Feighner 1985 [16]	TRD (≥1 AD, 2 Jahre)	20–40	n.d.***	7	3	TCP (20–40)/Methylphenidat (10–15)	2
Dilsaver 1990 [14]	Saisonale Depression	20–40	92,8	1	4	TCP (20–40)/d-Amphetamin (10)	4
Adli 2002 [1]	TRD (≥2 AD, Li-Augmentation)	30	25,0	6	1	Bupropion	1
Stewart 2014, # [52]	TRD (≥2 AD)	120	50,0	14	2	EKT	0
					6	TCP (100–120)/d-Amphetamin (5–45)	1
					11	Nortriptylin/Li	2
					10##	Nortriptylin/Li/Phenelzin	2
					5##	Nortriptylin/Li/Phenelzin	2
					7##	Nortriptylin/d-Amphetamin, Sertralin (hohe Dosis)/Methylphenidat, Testosteron, Clomipramin/Anionen, TCP/helles Licht am Morgen	5 (je 1)

AD: Antidepressiva; BD: bipolare Depression; EKT: Elektrokampftherapie; MD: majore Depression; n. d.: nicht definiert (keine Daten); RVS: reverse vegetative Symptomatik; TCA: trizyklische Antidepressiva;

TCP: Tranylcypromin; TCP-R: TCP-Responder; TRD: therapieresistente Depression;

* Zielosis oder Mittelwert, Mittelwert (Bereich), Mittelwert ± SD, Bereich;

** Statt separater Angabe für TCP-NR nur summarisches Ergebnis von TCP-NR und Brofaromin-NR;

*** Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns wurden nur TCP-NR erfasst;

Aufgrund des sequenziellen Studiendesigns ist die Summe von Umstellungen der TCP-NR auf eine neue Therapie größer als die Zahl der TCP-NR;

Entsprechend dem sequenziellen Studiendesign mit optionalem Überspringen einer Stufe sind hierunter 5 NR für Augmentation von TCP (als TCP_{Kombi/Augm}-NR);

Zellen mit fett gestellten Zahlen: Summe von 63 Therapien von TCP-NR

Tab. 2. Ergebnisse der Behandlung von Tranlycypromin-Nonrespondern (TCP-NR) mit nicht kontraindizierten Therapien in Fallberichten der Fachliteratur

Fallbericht	Patient	Alter	Geschlecht	Dauer der Erkrankung [Jahre]	Behandlung aktuelle Episode	Anzahl Episoden	TCP vor Umstellung		Therapie der TCP-Non-Response		Nebenwirkungen (NW)
							TCP-Dosis [mg/Tag]	Komedikation	Arzneimittel (Dosis [mg/Tag])	Ergebnis	
Cohen 1985 [10]	MD, melanch.	28	w	5	n.d.	4	Keine	Keine	EKT/Phen (60)/Ami (150)	R: mind. 24 Monate stabil	n.d.
Ries 1986 [44]	Atyp. D, suiz., Imi, Traz, EKT, Li/Alpraz	53	m	8	2	4	AP bei Bedarf	40, 60-90	TCP (60-90 später 45-60)/Alpraz (0,75)	Rem: mind. 9 Monate stabil	n.d.
Tariot 1986 [54]	Chron. TRD, suiz. (3 TCA, Phen, Augm. T3 u. 2 AP, Selegilin)	48	w	6	n.d.	4**	Keine	40	TCP (40)/Li (900: 0,7 mEq/l)	R (sehr schnelle Besserung): mind. 12 Monate stabil	Ödem u. Nervosität mit vorübergehend höherer Li-Dosis (1200 mg)
Kraus 1997 [24]	Schwere psychot. D, suiz. (Traz, 1 TCA, Li, VPA, EKT)	29	w	7	0,5	3	Haloperidol	70	TCP (50)/Pindolol (7,5)	R nach 2 Tagen, Rem (HAMD = 3), 2 Rückfälle, erneute Rem mit 10 mg Pindolol: mind. 8 Monate stabil	orthostat. Hypotension (Fludrocortison)
Stoll 2000 [53]	Chron. nichtpsychot. D, TRD (multiple AD inkl. Augm.), TCP-Monother.: pR	45	m	n.d.	n.d.	n.d.	Keine	n.d.	TCP (n.d.)/Risperidon (0,5)	R (dramatische Response, nie so gut gefühlt): mind. >12 Monate stabil	n.d.
	Nichtpsychot. D, TRD (multiple AD inkl. Augm.)	47	w	Viele	n.d.	n.d.	Keine	50	TCP (10-50)/Risperidon (0,5-2)	Rem (längste Zeit als Erwachsene): mind. 12 Monate stabil	n.d.
	BD Typ 2, nichtpsychot. D, TRD (multiple AD inkl. Augm.)	63	w	n.d.	n.d.	n.d.	Keine	n.d.	TCP (n.d.)/Risperidon (1,5)	R	Sedierung (Absetzen Risperidon)
Goforth 2007 [19]	Melanch. D, TRD (1 SSRI, 1 SSNRI, Augm. Li, EKT), TCP-Monother.: pR (CGI = 3)	34	w	n.d.	n.d.	Mehrere	Keine	160	TCP (160)/Aripiprazol (5)	R in 2 Wochen (CGI = 2, stark gebessert)	milde orthostat. Dysreg., Halluz. (eigenmächtige Dosissteig. >160 mg/Tag), abgesetzt: Rückfall)
	Melanchol. D, TRD (1 SSRI, 1 SSNRI, 1 TCA, Augm. Li u. T3, Phen), TCP-Monother.: pR (CGI = 3)	52	w	0,5	0,5	1	Keine	60	TCP (60)/Aripiprazol (10)	R in 2 Wochen (CGI = 1, sehr stark gebessert): mind. 2 Monate stabil	keine wesentlichen Veränderungen des Blutdrucks
Ribeiro 2008 [43]	Chron. TRD, suiz. (2 SSRI, 1 TCA, Mirta, SSRI/TCA, EKT)	37	w	8	6	2	Keine	60-80	TCP (80)/EKT	pR: 40% BDI-Besserung von 23 auf 14	Sicher

Tab. 2. Fortsetzung

Fallbericht	Alter	Geschlecht	Psychiatrische Diagnose (antidepressive Vormedikation)*	Dauer der Erkrankung [Jahre]	Behandlung aktuelle Episode	Anzahl Episoden	TCP vor Umstellung	TCP-Dosis [mg/Tag]	Komedikation	Therapie der TCP-Non-Response	Arzneimittel (Dosis [mg/Tag])	Ergebnis	Nebenwirkungen (NW)
Quante 2012 [41]	54	m	TRD (2 SSRI, 1 SSNRI, Augm. Li u. AP)	> 5	n.d.	3**	n.d.	40	n.d.	TCP (40)/Agomelatin/Quet/Pregabalin	NR	n.d.	
Tobe 2012 [57]	59	w	Chron. TRD, schwere Anergie, bleibende Schwere (2 SSRI, SSNRI, EKT), HAMD17 = 17	Ca. 50	Niemals in Rem		80	120	Quet., Aripiprazol	TCP (80)/Quet/Aripiprazol/EKT	NR	n.d.	
Hamani 2012 [20]	35	m	TRD (multiple AD, PT, TMS, VNS, EKT)	11	ca. 2	2	Keine	80	Keine	TCP (80)/Tiefe Hirnstimulation	Rem (HAMD17 = 8)	n.d.	
Carvalho 2013 [8]	22	m	Atyp. D, suiz., TRD (2 SSRI, 1 SSNRI, 1 TCA, TCA-Augm. Li u. AP)	1,5	1,5	1	Keine	90	Keine	TCP (90)/Glutathion (4-000)	Rem (HAMD17 = 5): mind. 7 Monate stabil	Gut verträglich	
Bartova 2015 [3]	43	w	Melanchol. D, suiz., TRD (2 SSRI, 1 SSNRI, 1 TCA, TCA-Augm. Li u. Li/AP, EKT)	12	2	2	Keine	60	Keine	TCP (80)/Glutathion (4-000)	Rem (HAMD17 = 8): mind. 13 Monate stabil	Gut verträglich	
Schipper 2016 [46]	59	w	TRD, suiz. (multiple AD, Augm. Li, T4 u. AP), EKT, LT, PT	n.d.	n.d.	n.d.	Keine	40	Keine	TCP (n.d.)/Li (n.d.)	pR: einige Monate stabil	n.d.	
							Li	40	Keine	TCP (80)/Li (n.d.)/ Ketamin (75 mg i. v. mehrfach)	Guter antisuizidaler Effekt	Keine kardiovaskulären NW	
							Keine	80	Keine	TCP (80)/Ketamin (50 mg i. v. 2x wö.)	Guter antisuizidaler Effekt	Keine kardiovaskulären NW	
							Olanzapin	100	Olanzapin	TCP (80)/Nortriptylin (75, 124 ng/ml)	R (merkliche Besserung der Stimmung, völliges Verschwinden Suizidalität, MADRS = 12)	Tremor, Konzentrationsstörungen	

Alpraz: Alprazolam; Ami: Amitriptylin; AP: Antipsychotika; BDI: Beck Depression Inventory; CGI: Clinical Global Impression Scale; D: Depression; HAMD: Hamilton Depression Scale; Imi: Imipramin; LT: Lichttherapie; Mira: Mirtazapin; Quet: Quetiapin; NR: no Response; pR: partielle Response; PT: Psychotherapie; R: Response; Rem: Remission; SSNRI: selektive Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren; SSRI: selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren; suiz.: suizidal; T3/T4: Tri-/Tetraiodthyronin; TMS: transkranielle Magnetstimulation; Traz: Trazodon; VNS: Vagusnervstimulation; VPA: Valproat; Zipras: Ziprasidon; weitere Abkürzungen wie in **Tabelle 1**; * überwiegend multiple Episoden, teilweise nicht alle Vortherapien erfasst; ** Zahl stationärer Behandlungen, *** spezifische Anwendung der Komedikation: Topiramate als Anxiolytikum, Trazodon als Hypnotikum und Ziprasidon als Antipsychotikum

Tab. 3. Ergebnisse der Behandlung von Tranylcypromin-Nonrespondern (TCP-NR) mit kontraindizierten Arzneimittelkombinationen in Fallberichten der Fachliteratur

Fallbericht	Patient	Psychiatrische Diagnose (anti-depressive Vormedikation)*	Dauer der Erkrankung [Jahre]	Behandlung [Jahre]	aktuelle Episode [Jahre]	Anzahl Episoden	TCP vor Umstellung		Therapie der TCP-Non-Response		Nebenwirkungen (NW)
							TCP-Dosis [mg/Tag]	Komedikation	Arzneimittel (Dosis [mg/Tag])	Ergebnis	
Barker 1984 [2]	w 60	MD, psychot. D., suiz., starke Tagesschwankungen	32	1	> 1	24**	30	L-Tryptophan, Li	TCP (30)/L-Tryptophan (3000)/Li (750)/CBZ (200; 5 µg/ml)	R: mind. 2 Monate stabil	n. d.
Goff 1985 [18]	w 28	Depr. Episoden, Alkoholimissbr., Persönlichkeitsst.	n. d.	n. d.	> 1	> 1	60	Keine	TCP (50)/L-Tryptophan (2000)	n. d.	Hypomanie, Absetzen der Kombination
Sovner 1990 [49]	m 28	D. mit Hyperphag./Hypersomn., suiz., TRD (multiple TCA, MAOH, Methylphenidat, Pemolin, Augm. Li, CBZ u. VPA), d-Amphetamin: vorübergehende pR	10-15	n. d.	n. d.	n. d.	20	Keine	TCP (20)/d-Amphetamin (10)	Rem: 14 Monate stabil, Rückfall nach Absetzen von d-Amphetamin, nach Absetzen von TCP und Wiederbeginn von TCP/d-Amphetamin erneute Rem	Keine akuten NW, später Unruhe
Zajacka 1991 [64]	m 38	TRD (5 TCA, 1 SSRI, 2 MAOH), TCP mit Augm. T3, Li, Pemolin: pR	8	1,25	n. d.	n. d.	70	Ami, T3, Li, Cyproheptadin	TCP (70)/Ami (100)/Li (900)/d-Amphetamin (30)	Rem („mood returned to baseline level“); mind. 3 Monate	Keine Blutdruckprobleme mehr
Bhatara 1992 [5]	m 46	TRD (1 TCA, 1 SSRI, Methylphenidat), TCP-Monotherapie: pR	3 + länger leichte D	n. d.	2**	30	30	Clonazepam	TCP (30)/Sertralin (25)/Clonazepam (15)	NR	Serotoninsyndrom, nächtliche Myoklonien, u. a.
Pierre 2000 [36]	w 23	Chron. MD, TRD (1 SSRI, 2 TCA, Traz, Augm. Methylphenidat, T3 u. Bupropion)	6	n. d.	n. d.	n. d.	50	Keine	TCP (50-60)/Bupropion (300)	Rem: mind. 36 Monate stabil außer bei Absetzen von TCP wegen OP	1-mal hypertensive Krise bei Verletzung der Tyramin-armen Diät (Käse)
Feinberg 2004 [17]	m 38	ADHS, TRD (1 SSRI, SSRI/Mirtaza, TCA), TCP-Monotherapie: pR	Mehrere	0,83	3	3	50	Keine	TCP (n. d.)/Methylphenidat (2,5-45)	Stark verbesserte Funktionalität	Keine NW, normale Blutdruckwerte
Rim 2010 [45]	w 41	Chron. TRD (letzte Therapie: Bupropion, Dulox, Zipras), nach SST mit TCP/Zipras	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	80	Lorazepam	TCP (80)/Methylphenidat (40)	R (50%) nach 2 Monaten	n. d.
Quante 2012 [41]	m 63	TRD (3 SSRI, 2 SSNRI, 1 TCA, Augm. Li, Modafinil u. AP, EKT)	> 6	3	3**	60	60	Keine	TCP (20)/Bupropion (150-300)	Rem (HAMD17 = 8): mind. 6 Monate stabil	Keine relevanten NW
	m 54	TRD (2 SSRI, 2 SSNRI, Bupropion, Augm. Li u. 3 AP inkl. Quet, Pregabalin, EKT)	> 5	n. d.	3**	80	80	Quet, Aripiprazol	TCP (40-50)/Quet (150)/ Bupropion (150-450)	R (HAMD17 = 11): mind. 2 Monate stabil	Keine relevanten NW

CBZ: Carbamazepin; Dulox: Duloxetin; MAOH: Monoaminoxidasehemmer; SST: schwere Serotonintoxizität; weitere Abkürzungen wie in **Tabelle 1** und **Tabelle 2**.

* überwiegend multiple Episoden, teilweise nicht alle Vortherapien erfasst; ** Zahl stationärer Behandlungen

Tab. 4. Zusammenfassung der Behandlungsergebnisse von Tranylcypromin-Nonrespondern (TCP-NR) aus publizierten klinischen Studien und Fallberichten

Therapie von TCP-Nonrespondern (TCP _{Monother-NR} und TCP _{Komb/Augm-NR})	Anzahl Therapien	Anzahl prospektiven Studien	Anteil aus prospektiven Studien [%]	Relatives Risiko selektiver Bericht	Responder [n]	Responder [%]	Mechanismus
Nortriptylin/Li*	15	15	100,0	↓	4	26,7	Noradrenalin-Reuptake-Inhibition/nicht ausreichend bekannt
TCP/Li	7	5	71,4	↓	5,5#	78,6	Nicht ausreichend bekannt
TCP/Antipsychotika	7	0	0,0	↑	5	71,4	Dopamin-Rezeptor-Blockade u. a.
TCA oder Imipramin	7	7	100,0	↓	3	42,9	v. a. Serotonin- und Noradrenalin-Reuptake-Inhibition
5-Hydroxytryptophan	5	5	100,0	↓	0	0,0	Serotonin-Präkursor
Nomifensin	5	5	100,0	↓	0	0,0	v. a. Dopamin- und Noradrenalin-Reuptake-Inhibition
EKT**	4	2	50,0	→	1,5#	37,5	Nicht ausreichend bekannt
Brofaromin	3	3	100,0	↓	0	0,0	Reversible MAO-A-Hemmung
TCP/d-Amphetamin	12	6	50,0	→	7	58,3	Freisetzung von Neurotransmittern (Serotonin, Noradrenalin, Dopamin)
TCP/Methylphenidat	5	0	0,0	↑	4	80,0	Freisetzung von Neurotransmittern (Noradrenalin)
TCP/Bupropion	3	0	0,0	↑	3	100,0	v. a. Dopamin- und Noradrenalin-Reuptake-Inhibition, Erhöhung des verfügbaren präsynaptischen Dopamins
Andere	20	8	40,0	→	15	75,0	Nortriptylin: Noradrenalin-Reuptake-Inhibition, Ketamin: v. a. NMDA-Rezeptor-Blockade, Glutathion: antientzündlich, indirekte Verringerung der Glutamat-Freisetzung, Erhöhung striataler Dopamin-Freisetzung, Tianeptin: NMDA-Rezeptor-Modulation, Serotonin-Reuptake-Verstärker, Pindolol: Betablocker mit sympathomimetischer Aktivität, Sertralin: SSRI, Clonazepam und Alprazolam***, allosterische Modulation von GABA-A-Rezeptoren, Phenelzin: irreversible MAO-A/B-Hemmung, L-Tryptophan: Serotonin-Präkursor
TCP-Komb./Augm.	48	12	25,0	↑	36	75,0	
Ohne weiteres TCP	45	44	97,8	↓	12	26,7	
Summe	93	56	60,2	→	48	51,6	

Abkürzungen wie in den Tabellen 1 bis 3;

* davon fünf sequenziell zusätzlich mit Phenelzin;

** Darunter auch zwei Fälle mit EKT/MAOH (1-mal TCP, 1-mal Phenelzin);

*** Die Autoren diskutieren eine intrinsische antidepressive Zusatzwirkung von Alprazolam;

Partielle Responder wurden mit 0,5 gezählt;

Kodierung für das relative Risiko eines selektiven Berichts der Therapie im Kontext dieser Übersicht: ↓ gering (66,7–100 % der Datensätze aus prospektiven Studien), → mittel (33,4–66,6 %),

↑ hoch (0–33,3 %)

TCP-NR basierten nicht mehr auf TCP, wovon 12 respondierten (26,7%). Aus prospektiven Studien stammen 56 Datensätze (60,2%), was wichtig ist, da im Gegensatz dazu Berichte aus Fallberichten als weitgehend selektiv zu werten sind und kaum Auskunft über die tatsächlichen Erfolgchancen der Therapie geben können. Entsprechend kann insgesamt ein mittleres relatives Risiko selektiven Berichts abgeschätzt werden. Für die Therapien von TCP-NR mit TCP-Kombinationen/Augmentationen oder Therapien ohne weiteres TCP beträgt der Anteil prospektiver Studien 25,0% bzw. 97,8%. Die relativ hohe Zahl der Responder durch TCP-Kombination/Augmentation (75,0%) entstammt also einem Datensatz mit relativ hohem Risiko selektiven Berichts. Dagegen ist das Risiko selektiven Berichts für den Datensatz der Therapien ohne weiteres TCP mit der geringeren Rate von Respondern (26,7%) relativ klein. Unter den einzelnen Therapien sind die Daten der TCP-Lithium-Augmentation auffallend, weil (i) eine hohe Responder-Rate von etwa 80% gefunden wurde, (ii) das Risiko selektiven Berichts im Gegensatz zu den anderen Kombinationen/Augmentationen relativ gering ist und (iii) keine Kontraindikation dafür besteht.

Vorläufige Ergebnisse der eigenen retrospektiven Studie

In Tabelle 5 sind die Daten von fünf TCP-NR zusammengefasst. In keinem Fallbericht war die TCP-Therapie mit einer Monotherapie beendet, wobei für drei Patienten die TCP-Dosis über 60 mg/Tag hinausging. Alle fünf Patienten erhielten eine Augmentation der TCP-Therapie mit Lithium und/oder Antipsychotika der zweiten Generation, diese TCP-NR sind also als TCP_{Komb/Augm}-NR einzuordnen. Bei zwei der fünf TCP-NR lag Non-Response im weiteren Sinne allein aufgrund von Unverträglichkeit oder Nebenwirkungen vor, ohne vorliegende Hinweise auf fehlende Wirksamkeit. Alle fünf TCP_{Komb/Augm}-NR erreichten nach Absetzen von TCP und Umstellung auf andere Antidepressiva eine Besserung, wie sich aus der Tatsache der Entlassung aus der Klinik selbst und zumeist auch einer beschreibenden Beurteilung ableiten lässt. Die beschreibende Beurteilung der Besserung nach TCP-NR enthält jedoch in keinem Fall schon Hinweise, die man als Remission auffassen könnte. In drei Fällen war Bupropion Teil dieser Entlassungsmedikation, wovon zwei Patienten bereits schon früher mit Bupropion behandelt wurden.

Diskussion

Bei TRD kann sich für Ärzte und Patienten auch die Frage von Therapiemöglichkeiten nach TCP-Non-Response stellen, zumeist im Kontext einer langen Krankengeschichte und hoher Morbidität bis hin zu teilweise hoher Lebensbedrohlichkeit. Aufgrund der Wahrnehmung von TCP als vermeintliche „Ultima Ratio“ der Depressionsbehandlung kann diese Situation auch in therapeutische Ratlosigkeit münden. In der vorliegen-

den Literaturübersicht wurde deshalb der Versuch unternommen, eine systematische Sicht auf die Therapie von TCP-NR zu erreichen. Schnell wurde klar, dass die Interpretation der Daten aufgrund geringer Fallzahlen, großer Heterogenität, selektiven Berichts und fehlender Kontrollen stark limitiert ist. Potenzielle Therapien fehlen, wie beispielsweise heute übliche Antidepressiva-Kombinationen. Aufgrund der Intentionen der Autoren und publikatorischer Gewohnheiten sind besonders die gefundenen Fallberichte hinsichtlich Auswahl der Therapie (Besonderheiten wie TCP-Kombination/Augmentation) und des Therapieerfolgs (Responder) höchst selektiv. Wenn TCP-Non-Response in einem Fallbericht auftrat, dann zumeist nur als Zusatzinformation zur Krankengeschichte, welche gar nicht im Mittelpunkt des Berichts stand. Mildern für die hohe Selektivität könnte lediglich die Vorstellung sein, dass die Mitteilung eines derartigen Fallberichts eine allgemeine Erfahrung der Autoren abbilden soll und auf diese Art eine doch größere Repräsentativität beansprucht.

Stellung von Tranylcypromin (TCP) in der Therapie der Depression

Aufgrund der klinischen Dringlichkeit der Fragestellung und des Fehlens besserer Daten sollen die vorliegenden Ergebnisse trotzdem einer vorsichtigen Diskussion unterzogen werden. Die berechneten Prozentzahlen sind dabei aufgrund der genannten Einschränkungen lediglich als eine Form der Veranschaulichung aufzufassen. Wesentliches Ergebnis könnte demnach eine doch recht hohe mit Umstellung der Therapie nach TCP-Non-Response erreichbare Responder-Rate sein. Für eine Abschätzung am besten geeignet erscheint die TCP-Algorithmusstudie mit 20% Remittern in der ersten auf TCP folgenden Stufe sowie kumulativ 83,3% Remittern bezogen auf vorherige TCP_{Monother}-NR und 81,8% Remittern bezogen auf vorherige TCP_{Komb/Augm}-NR in der Sequenz mehrerer Therapieversuche [52]. Wenn TCP in einem adäquaten Therapieversuch nicht die beabsichtigte Besserung ergibt, scheint also noch gute Aussicht auf Response oder sogar Remission zu bestehen, im Grunde nicht anders als für NR von Antidepressiva allgemein. Die Therapieoptionen dafür sind sehr vielfältig. Eine starre Sequenz von antidepressiven Therapien mit definierten Therapieversuchen auf Basis verschiedener Wirkungsmechanismen als Algorithmus für eine Art „Mechanismustitration“ eines depressiven Patienten hat ihre gute Berechtigung, gerade auch für den besonderen Mechanismus der MAO-Hemmung und die Suche nach „MAO-Hemmer-Patienten“. Offensichtlich bestehen aber starke, vom pharmakologischen Wirkungsmechanismus der antidepressiven Therapie unabhängige Faktoren wie gesamte Therapiedauer, natürlicher Krankheitsverlauf, Lebensereignisse und Wechselhaftigkeit sozialer Stressoren, die einzubeziehen sind und die Erfolgchancen weiterer Therapien beeinflussen. Vor allem scheinen die Erfolgchancen weiterer Therapien in wenig vorhersehbarer Weise laufend weiter

Tab. 5. Zusammenfassung von fünf Fallberichten von Patienten mit TCP als vorübergehende antidepressive Therapie, jedoch ohne TCP als Entlassungsmedikation als Surrogat für Tranylcypromin-Nonresponder (TCP-NR)

Geschlecht	Alter	Psychiatrische Diagnose (ICD10)	Psychofarmaka bei Aufnahme			TCP-Therapie		Kombination, Augmentation	Wirkung/Nebenwirkungen	EKT	Psychopharmakologische Entlassungsmedikation nach Absetzen von TCP	Beschreibung der Wirkung der Entlassungsmedikation
			Maximaldosis [mg/Tag]	Dauer [Wochen]								
w	74	F31.5, F06.7	Duloxetin, Aripiprazol, T4	70	8,5	Quet, Aripiprazol, Li	Konnte aufgrund kognitiver Defizite	Ja	Vortioxetin, Risperidon, Olanzapin, Pipamp, Diazepam, T4	Verbessert im Kontakt mit Mitpatienten, aufgehellter und schwingungsfähiger.		
w	53	F33.2	Doxepin, Memantin, Moclobemid	160	5	Aripiprazol	Tyramin-arme Diät nicht einhalten. Massiver Haarausfall	Ja	Bupropion, Prothipendyl, Quet, T4	Wir entlassen ... in gebesserem, jedoch teilremittiertem Zustand nach Absetzen von Tranylcypromin und Aripiprazol und Einstellung auf Bupropion und Quetiapin sowie Durchführung einer EKT-Serie mit 9 Sitzungen sowie Beginn einer EKT-Erhaltungstherapie. Die ersten vier Sitzungen finden in wöchentlichem Abstand, die weiteren Sitzungen voraussichtlich in zweiwöchigem Abstand statt.		
m	77	F33.2	Bupropion, VPA, Lorazepam	40	9,5	Aripiprazol	Blutdruckkrisen	Nein	Bupropion, Clomipramin, Lorazepam	Mehrere soziale Belastungsproben im häuslichen Rahmen verliefen erfolgreich, sodass wir ... in stabiler Verfassung, in guter Stimmungslage mit ausreichendem Antrieb nach Hause und in die Weiterbehandlung entlassen können.		
w	79	F33.2, F41.1	Venlafaxin, Olanzapin, Pipamp, T4	80	16	Li, Pregabalin	Blutdruckkrisen*	Nein	Imipramin, Quetiapin, Lorazepam	Auf die EKT konnte glücklicherweise (in Anbetracht der gesundheitlichen Risiken) verzichtet werden.		
w	70	F33.2	Bupropion, Pregabalin, Aripiprazol	60	6,5	Quet	Keine Wirkung, eigenständig abgesetzt	Ja	Bupropion, Methylphenidat	Wir empfehlen die antidepressive Substanz dauerhaft weiter zu verordnen. Unbedingt sollte die Behandlung mit Methylphenidat fortgesetzt werden.		

Pipamp: Pipamperon; weitere Abkürzungen wie in den Tabellen 1 bis 4.

* bis > 190 mm Hg systolischer Blutdruck;

F31.5: bipolare affektive Störung in gegenwärtig schwerer depressiver Episode mit psychotischen Symptomen; F06.7: leichte kognitive Störung; F33.2: rezidivierende depressive Störung in gegenwärtig schwerer Episode ohne psychotische Symptome; F41.1: generalisierte Angststörung

zu bestehen. Der Hypothese des Therapiealgorithmus folgend, könnte die Stufe der MAO-Hemmer immerhin die letzte pharmakologische Stufe sein, in der noch mit einer größeren Zahl von Respondern zu rechnen ist, also von „ausgesiebten“ potenziellen MAO-Hemmer-Respondern. Die Patienten danach, TCP-NR, scheinen hinsichtlich einer Mechanismus-basierten spezifischen Response, die zumindest ansatzweise vorliegen kann, heterogener zu sein. Für eine Sequenz von antidepressiven Therapieversuchen ist es deshalb überlegenswert, den relativ chancenreichen Mechanismus der MAO-Hemmung nicht zu spät einzusetzen. Basierend auf den guten Responder-Raten der kontrollierten TCP-Studien bei TRD von im Mittel 58 % (siehe Einleitung) könnte das eine zweite Schlussfolgerung der TCP-basierten Algorithmusstudie sein, obwohl in dieser Studie die Stufe der Lithium-Augmentation von TCP sogar noch fehlt [52]. Das gut bekannte Phänomen einer unspezifisch mit zunehmender Zahl von Therapieversuchen abnehmenden Response depressiver Patienten wäre bei den hier vorgenommenen Abschätzungen ebenfalls zu berücksichtigen [4, 26], eine Extrapolation auf null ist aber offensichtlich unzulässig.

Therapieoptionen für Nonresponder der TCP-Monotherapie (TCP_{Monother}-NR): Augmentationen und Kombinationen von TCP

Hinsichtlich einer Auswahl von Therapieverfahren bei TCP-NR scheinen für TCP_{Monother}-NR verschiedene Augmentationsverfahren von TCP, beispielsweise mit Lithium und Antipsychotika der zweiten Generation, im Vordergrund zu stehen. Vor allem die Daten der Lithium-Augmentation in der Weiterverfolgung einer kontrollierten TCP-Studie sind vergleichsweise günstig [29]. Schon eine ältere Übersicht mit einem Abschnitt speziell zur Non-Response von MAO-Hemmern empfiehlt die Lithium-Augmentation [60]. Unterstützend dafür sind Ergebnisse zur umgekehrten Sequenz, also Zugabe von TCP zu einer laufenden Lithium-Therapie mit ebenfalls hohen Responder-Raten [21, 38], sowie die übergreifend günstigen Empfehlungen der Lithium-Augmentation von Antidepressiva [4, 13]. Die Augmentation von TCP mit Antipsychotika der zweiten Generation erscheint weniger aufgrund der verfügbaren geringen Zahl von Kasuistiken als sinnvolle Option, sondern vor allem wegen der allgemein guten Evidenz dieser Augmentation von Antidepressiva [4, 13] und der historisch guten Erfahrungen und Evidenz aus kontrollierten Studien zur Komedikation von TCP mit Antipsychotika der ersten Generation bei Depression (v.a. mit Trifluoperazin) [25, 63]. Über drei Dekaden bis 1990 wurde dafür in Deutschland sogar eine fixe Kombination aus TCP und Trifluoperazin vermarktet. Nach guten Erfahrungen zur Augmentation von TCP mit Risperidon wurde deshalb auch zum sofortigen Beginn mit der Augmentation ohne die Stufe der TCP-Monotherapie übergegangen [53]. Für weitere Augmentationen von TCP existieren im Einzelnen noch weniger

Fallberichte (z. B. Pindolol [24], Glutathion [8]) und insbesondere gibt es keine ausreichende positive Evidenz aus der Augmentation anderer Antidepressiva, sodass diesen eine geringere allgemeine Bedeutung zukommt [15]. Auffällig ist dabei, dass moderne Verfahren mit überwiegend experimentellem Status, wie beispielsweise Ketamin und tiefe Hirnstimulation, auch zusammen mit TCP durchgeführt werden [3, 20]. Ein aktueller Fallbericht der Kombination von TCP mit Nortriptylin verlangt Aufmerksamkeit, weil TCP-TCA-Kombinationen in der Vergangenheit recht häufig verordnet wurden [46]. Für stark serotonerge TCA wie Clomipramin und Imipramin besteht mit MAO-Hemmern das große Risiko einer schweren Serotonin-Toxizität und damit eine strenge Kontraindikation. Das hat Kombinationen von TCA mit MAO-Hemmern generell in Misskredit gebracht, auch weil der genaue pharmakologische Mechanismus der Interaktion früher zunächst nicht erkannt wurde. Zumindest für rein noradrenerge TCA wie Nortriptylin und schwach serotonerge TCA wie Amitriptylin besteht dieses Risiko aber nicht [58]. Übersichtsarbeiten zu TCP-TCA-Kombinationen bestätigen die Erfahrung eines guten Therapieansprechens nicht weniger Patienten und in drei kontrollierten Studien wurde die Kombination von TCP und Amitriptylin bei gleichzeitigem Beginn als weitgehend sicher gefunden. Die kontrollierten Studien erbrachten zwar keine Überlegenheit der Kombination gegenüber TCP- oder Amitriptylin-Monotherapie, jedoch waren diese nicht in TRD [33, 42, 61, 62].

Kontraindizierte Augmentationen und Kombinationen von TCP

Ein Kommentar ist zur kontraindizierten Augmentationen von TCP mit Stimulanzien (d-Amphetamin, Methylphenidat) und L-Tryptophan sowie der Kombination mit Bupropion notwendig. Besonders für d-Amphetamin und Methylphenidat besteht ein hohes Risiko hypertensiver Krisen aufgrund MAO-Hemmer-verstärkter Noradrenalin-Ausschüttung („Noradrenalin-Sturm“). Wenngleich es Autoren gibt, die diese Augmentation gerade auch für Patienten mit ohnehin niedrigem Blutdruck anwenden [11, 16] und die kontrollierte Gabe auch zusammen mit Antihypertensiva (Nifedipin, Amlodipin) Blutdruckprobleme minderte [52], sind Stimulanzien mit TCP keinesfalls zu empfehlen. Die Responder-Rate der d-Amphetamin-Augmentation von TCP war in der prospektiven Studie ohnehin nicht hoch (16,7%), wie die retrospektiven Studien und Fallberichte eventuell suggerieren, und in der Erhaltungstherapie entwickelte sich später eine (nach Absetzen wieder verschwindende) paranoid psychotische Symptomatik [52]. Für den Serotonin-Präkursor L-Tryptophan besteht bei Augmentation von TCP das Risiko einer schweren Serotonin-Toxizität [37]. Das Besondere dieser Augmentation von TCP ist das Vorliegen einer frühen doppelblinden Studie mit insgesamt 25 Patienten, die die Überlegenheit von TCP/L-Trypto-

phan gegenüber TCP-Monotherapie zeigte, jedoch ohne dass das Interaktionsrisiko schon erkannt wurde [12]. Ebenfalls nicht empfehlenswert ist die Kombination von TCP und Bupropion, auch wenn das Risiko des NDRI gegenüber Stimulanzien und L-Tryptophan als weniger hoch einzuschätzen ist.

Therapieoptionen für Nonresponder der Augmentation und Kombination von TCP (TCP_{Komb/Augm}-NR)

Definitionsgemäß kommt für TCP_{Komb/Augm}-NR nur eine grundlegende Umstellung der Therapie mit Absetzen von TCP in Betracht. Gemäß der TCP-spezifischen Algorithmusstudie, in der jedoch die Lithium-Augmentation von TCP fehlt, wäre nach Absetzen von TCP die Lithium-Augmentation von Nortriptylin zu erwägen [52]. Da Nortriptylin in Deutschland nicht mehr vermarktet wird, kommt Maprotilin als möglicher Ersatz in Betracht, da es dem Nortriptylin als TCA und Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor pharmakologisch am nächsten steht, oder auch andere TCA. In Ergänzung zur obigen Diskussion von TCP-TCA-Kombinationen und mit Berücksichtigung der Stufe 5 der TCP-Algorithmusstudie (Nortriptylin/Lithium/Phenelzin) wäre auch an ein Wiederaufgreifen von TCP in einer Lithium-augmentierten TCP-TCA-Kombination zu denken. Die Zugabe von TCP zu einer laufenden TCA-Behandlung mit nicht oder schwach serotonergen TCA gilt als ausreichend sicher [62]. Über Einzelfallberichte hinausgehende Anhaltspunkte für eine bevorzugte Therapie von TCP_{Komb/Augm}-NR sind den hier recherchierten Daten schwerlich zu entnehmen. Deshalb ist es wahrscheinlich sinnvoll, sich an den allgemein empfohlenen Therapien von TRD wie etwa verschiedene Antidepressiva-Kombinationen und nichtpharmakologische Verfahren, gegebenenfalls auch als Wiederaufgreifen, zu orientieren [4, 15, 28, 47].

Eigene Erfahrungen in der Behandlung von TCP-NR

Die vorläufigen Ergebnisse der eigenen Studie und eigene Erfahrungen sind in Übereinstimmung mit den Literaturdaten. Die Datenlage reicht allerdings nicht aus, um eine bestimmte praktische Strategie ausreichend zu bestätigen. Entsprechend kann die Dosis von TCP in der Monotherapie erfahrungsgemäß bis 90 mg/Tag gesteigert werden, soweit keine unverträglichen Nebenwirkungen auftreten. Bei Non-Response auf die TCP-Monotherapie wird mit der Augmentation nicht zu lange gewartet, auch um die Patienten schnellstmöglich einer Psychotherapie zugänglich zu machen. Die Augmentation von TCP mit vor allem Lithium und Antipsychotika der zweiten Generation ist also fest in die Behandlung mit TCP einbezogen. Erfahrungen mit Lithium zeigen, dass ein Effekt gegebenenfalls zumeist schon eine Woche nach Erreichen eines Plasmaspiegels von 0,6 mmol/l gefunden wird. Bei einer Kontraindikation für Lithium wird Aripiprazol 5 mg für zwei Wochen verordnet, die für das Abwarten einer Besserung ausreichen. Als nächste

Option wurde weiterhin auch die Kombination von TCP mit TCA (Amitriptylin, Nortriptylin, Maprotilin) genutzt. Für die Augmentationen, besonders mit Antipsychotika der zweiten Generation, kann dabei nicht immer mit Sicherheit gesagt werden, ob diese bevorzugt (allein) im Sinne einer Augmentation der antidepressiven Therapie oder (auch) einer Behandlung spezifischer Symptomatik der psychischen Erkrankung, wie etwa psychotische Symptome oder Unruhe/Agitiertheit, zu verordnen sind. Für TCP_{Komb/Augm}-NR sind schließlich die allgemeinen Erfahrungen der Literatur bei TRD mit Kombinationen und Augmentationen von Antidepressiva zu bestätigen, wobei Bupropion eine häufiger gewählte Option darstellt. Zum Behandlungserfolg ist anzumerken, dass die beschreibende Beurteilung der Besserung von TCP-NR in Tabelle 5 auch eine zeitweilige Anpassung der Therapieziele erkennen lässt, die in der klinischen Praxis bei TRD notwendig sein kann.

Grenzen der diskutierten pharmakologischen Konzepte

Die recherchierten Studien und Fallberichte zu TCP-NR setzen erst ab dem Jahr 1984 ein, obwohl zu dieser Zeit TCP schon 25 Jahre lang verordnet wurde. Daran ist zu erkennen, dass das Thema TRD naturgemäß erst mit zunehmender Zahl von verfügbaren Antidepressiva-Gruppen, nämlich mehr als zwei (TCA und MAO-Hemmer), bedeutsam wurde. Für die Zeit von 1984 bis 2016 muss dann eine hinsichtlich der Antidepressiva-Anamnese zunehmende Heterogenität von Patienten mit TRD berücksichtigt werden.

Wenngleich eine zeitige Response schon nach einer Woche mit TCP gut bekannt ist [22], zeigen hier recherchierte Studien auch einen deutlichen Zeiteffekt für TCP-NR im späteren Therapieverlauf. Eine geduldige Fortsetzung der TCP-Monotherapie brachte für Patienten, die nach vier Wochen als TCP-NR eingeordnet wurden, später doch noch Erfolg [29, 31]. Auch ist fluktuierendes Therapieansprechen während Erhaltungstherapie mit TCP beschrieben, beispielsweise dreimal jährlich spontan remittierende dysthyme Episoden, einschließlich wechselnder TCP-Dosis [35]. Diese bekannten Unsicherheiten der Therapie von TRD bestehen also nicht unerwartet auch für TCP [13]. Relativ frühes Augmentieren, wie oben diskutiert, kann gleichwohl in vielen Fällen sinnvoll sein, da der Zeiteffekt ja trotzdem mitgenutzt wird. Vor allem bedarf es aber einer Abstimmung mit dem Patientenwunsch, denn beispielsweise ist nicht jeder Patient als TCP-NR einer geduldigen TCP-Monotherapie über sechs bis acht Wochen und mehr zugänglich. Abschließend sei angemerkt, dass aufgrund der Spezialisierung dieses Beitrags nicht weiter auf Psychotherapie eingegangen wird. Vermutlich ist das Angebot einer fortgesetzten oder neu beginnenden Psychotherapie auch für TCP-NR sinnvoll [13].

Fazit

Begriffe wie therapieresistente Depression (TRD) und Wendungen wie „Ultima Ratio der Depressionsbehandlung“ sind in einer praktischen Sicht der Depressionsbehandlung entstanden. Weitergehende nosologische Überlegungen und therapeutische Erfordernisse sowie tiefer gehende ethische Fragen zeigen schnell die Begrenztheit dieser Konzepte und ihrer impliziten Wertungen [6, 15]. So auch für TCP, dem einzigen Antidepressivum, für das TRD laut Zulassung technisch-formal als Anwendungsgebiet festgelegt ist. Am Beispiel des TCP konnte für MAO-Hemmer gezeigt werden, dass es keine letzte Option der Depressionsbehandlung als sogenannte „Ultima Ratio“ gibt. Die Chance einer Spätremission ist auch für TCP-NR gegeben. Damit besteht auch ein Substrat für Hoffnung, der wiederum selbst eine therapeutische Bedeutung zukommt. Sorge um TCP-Non-Response sollte deshalb nicht von Therapieversuchen mit dem MAO-Hemmer abhalten, eventuell bereits nach zwei bis drei zuvor erfolglosen Antidepressiva. Die Einordnung von MAO-Hemmern als „Ultima Ratio“ der Depressionsbehandlung war zu einer Zeit mit wenigen pharmakologischen Therapieoptionen sinnvoll. Bei heute über 20 verfügbaren Antidepressiva und den verschiedensten Optionen der Kombination und Augmentation ist diese Einordnung aber gerade für MAO-Hemmer fehlleitend, da sie deshalb oft zu spät eingesetzt werden.

Danksagung

Die Autoren danken Dr. Ken Gillman, Queensland, Australien, für die Durchsicht und Korrektur des englischen Abstracts.

Interessenkonflikterklärung

JR und AD sind Angestellte der SCIVIAS Caritas gGmbH, St. Valentinshaus. SU ist Angestellter der Med.-wiss. Abteilung der Aristo Pharma GmbH.

Literatur

- Adli M, Berghöfer A, Linden M, Helmchen H, et al. Effectiveness and feasibility of a standardized stepwise drug treatment regimen algorithm for inpatients with depressive disorders: results of a 2-year observational algorithm study. *J Clin Psychiatry* 2002;63:782–90.
- Barker WA, Eccleston D. The treatment of chronic depression. An illustrative case. *Br J Psychiatry* 1984;144:317–9.
- Bartova L, Vogl SE, Stamenkovic M, Praschak-Rieder N, et al. Combination of intravenous S-ketamine and oral tranylcypropromine in treatment-resistant depression: A report of two cases. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:2183–4.
- Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry* 2013;14:334–85.
- Bhatara VS, Bandettini FC. Possible interaction between sertraline and tranylcypropromine. *Clin Pharm* 1993;12:222–5.
- Blikshavn T, Husum TL, Magelssen M. Four reasons why assisted dying should not be offered for depression. *J Bioeth Inq* 2017;14:151–7.
- Bostwick JM, Pankratz VS. Affective disorders and suicide risk: a reexamination. *Am J Psychiatry* 2000;157:1925–32.
- Carvalho AF, Macêdo DS, Goulia P, Hyphantis TN. N-acetylcysteine augmentation to tranylcypropromine in treatment-resistant major depression. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33:719–20.
- Chiucariello L, Houle S, Miler L, Cooke RG, et al. Elevated monoamine oxidase A binding during major depressive episodes is associated with greater severity and reversed neurovegetative symptoms. *Neuropsychopharmacol* 2014;39:973–80.
- Cohen BM, Baldessarini RJ. Tolerance to therapeutic effects of antidepressants. *Am J Psychiatry* 1985;142:489–90.
- Cole JO, Bodkin JA. MAO inhibitors: An option worth trying in treatment-resistant cases. *Curr Psychiatry* 2002;1:40–7.
- Coppen A, Shaw DM, Farrell JP. Potentiation of the antidepressive effect of a monoamine oxidase inhibitor by tryptophan. *Lancet* 1963;1:79–81.
- DGPPN. S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression. 2015.
- Dilsaver SC, Jaekle RS. Winter depression responds to an open trial of tranylcypropromine. *J Clin Psychiat* 1990;51:326–9.
- Dold M, Kasper S. Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression. *Int J Psychiat Clin Pract* 2017;21:13–23.
- Feighner JP, Herbstein J, Damlouji N. Combined MAOI, TCA, and direct stimulant therapy of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 1985;46:206–9.
- Feinberg SS. Combining stimulants with monoamine oxidase inhibitors: a review of uses and one possible additional indication. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1520–4.
- Goff DC. Two cases of hypomania following the addition of L-tryptophan to a monoamine oxidase inhibitor. *Am J Psychiatry* 1985;142:1487–8.
- Goforth HW, Carroll BT. Aripiprazole augmentation of tranylcypropromine in treatment-resistant major depression. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:216–7.
- Hamani C, Giacobbe P, Diwan M, Balbino ES, et al. Monoamine oxidase inhibitors potentiate the effects of deep brain stimulation. *Am J Psychiatry* 2012;169:1320–1.
- Himmelhoch JM, Detre T, Kupfer DJ, Schwartzburg M, et al. Treatment of previously intractable depressions with tranylcypropromine and lithium. *J Nerv Ment Dis* 1972;155:216–20.
- Himmelhoch JM, Fuchs CZ, Symons BJ. A double-blind study of tranylcypropromine treatment of major anergic depression. *J Nerv Ment Dis* 1982;170:628–34.
- Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG, Houck P. Tranylcypropromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1991;148:910–6.
- Kraus RP. Pindolol augmentation of tranylcypropromine in psychotic depression. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:225–6.
- Lesse S. Tranylcypropromine (Parnate) – a study of 1000 patients with severe agitated depressions. *Am J Psychother* 1978;32:220–42.
- Mathys M, Mitchell BG. Targeting treatment-resistant depression. *J Pharm Pract* 2011;24:520–33.
- McGrath PJ, Quitkin FM, Harrison W, Stewart JW. Treatment of melancholia with tranylcypropromine. *Am J Psychiatry* 1984;141:288–9.
- Nemeroff CB. Prevalence and management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2007;68(Suppl 8):17–25.
- Nolen WA, Haffmans PM, Bouvy PF, Duijvenvoorden HJ. Monoamine oxidase inhibitors in resistant major depression. A double-blind comparison of brofaromine and tranylcypropromine in patients resistant to tricyclic antidepressants. *J Affect Disord* 1993;28:189–97.
- Nolen WA, Kupka RW, Hellemann G, Frye MA, et al. Tranylcypropromine vs. lamotrigine in the treatment of refractory bipolar depression: a failed but clinically useful study. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115:360–5.
- Nolen WA, van de Putte JJ, Dijken WA, Kamp JS. L-5HTP in depression resistant to re-uptake inhibitors. An open comparative study with tranylcypropromine. *Br J Psychiatry* 1985;147:16–22.
- Nolen WA, van de Putte JJ, Dijken WA, Kamp JS, et al. Treatment strategy in depression. II. MAO inhibitors in depression resistant to cyclic antidepressants: two controlled crossover studies with tranylcypropromine versus L-5-hydroxytryptophan and nomifensine. *Acta Psychiatr Scand* 1988;78:676–83.
- O'Brien S, McKeon P, O'Regan M. The efficacy and tolerability of combined antidepressant treatment in different depressive subgroups. *Br J Psychiatry* 1993;162:363–8.
- O'Reilly RL, Bogue L, Singh SM. Pharmacogenetic response to antidepressants in a multicas family with affective disorder. *Biol Psychiatry* 1994;36:467–71.
- Pearlman C. High dose tranylcypropromine in refractory depression. *J Clin Psychiatry* 1987;48:424–5.
- Pierre JM, Gitlin MJ. Bupropion-tranylcypropromine combination for treatment-refractory depression. *J Clin Psychiatry* 2000;61:450–1.
- Pope HG Jr, Jonas JM, Hudson JI, Kafka MP. Toxic reactions to the combination of monoamine oxidase inhibitors and tryptophan. *Am J Psychiatry* 1985;142:491–2.
- Price LH, Charney DS, Heninger GR. Efficacy of lithium-tranylcypropromine treatment in refractory depression. *Am J Psychiatry* 1985;142:619–23.
- Price RB, Nock MK, Charney DS, Mathew SJ. Effects of intravenous ketamine on explicit and implicit measures of suicidality in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2009;66:522–6.

40. Price RB, Iosifescu DV, Murrough JW, Chang LC, et al. Effects of ketamine on explicit and implicit suicidal cognition: a randomized controlled trial in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 2014;31:335–43.
41. Quante A, Zeugmann S. Tranylcypromin and bupropion combination therapy in treatment-resistant major depression: a report of 2 cases. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:572–4.
42. Razani J, White KL, White J, Simpson G, et al. The safety and efficacy of combined amitriptyline and tranylcypromin antidepressant treatment. A controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:657–61.
43. Ribeiro RB, Rosa MA, Rigonatti SP. Electroconvulsive therapy and monoamine oxidase inhibitors. *Rev Bras Psiquiatr* 2008;30:406–7.
44. Ries RK, Wittkowsky AK. Synergistic action of alprazolam with tranylcypromin in drug-resistant atypical depression with panic attacks. *Biol Psychiatry* 1986;21:522–6.
45. Rim CL, Gitlin MJ. Ziprasidone, monoamine oxidase inhibitors, and the serotonin syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30:470–1.
46. Schipper P, Vanmolkot L, Peeters FP. Combining a classic monoamine oxidase inhibitor with a tricyclic antidepressant in therapy-resistant depression: a case report and literature review. *Tijdschr Psychiatr* 2016;58:886–90.
47. Schmauss M, Messer T. Therapieresistente Depressionen. Teil II: Psychopharmakologische Behandlungsstrategien, Hirnstimulations- und andere somatische Therapieverfahren. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2010;78:169–83.
48. Schwartz TL. A neuroscientific update on monoamine oxidase and its inhibitors. *CNS Spectr* 2013;18(Suppl 1):22–33.
49. Sovner R. Amphetamine and tranylcypromin in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 1990;28:1011–2.
50. Shulman KI, Herrmann N, Walker SE. Current place of monoamine oxidase inhibitors in the treatment of depression. *CNS Drugs* 2013;27:789–97.
51. Spijker J, Nolen WA. An algorithm for the pharmacological treatment of depression. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121:180–9.
52. Stewart JW, Deliyannides DA, McGrath PJ. How treatable is refractory depression? *J Affect Disord* 2014;167:148–52.
53. Stoll AL, Haura G. Tranylcypromin plus risperidone for treatment-refractory major depression. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:495–6.
54. Tariot PN, Murphy DL, Sunderland T, Mueller EA, et al. Rapid antidepressant effect of addition of lithium to tranylcypromin. *J Clin Psychopharmacol* 1986;6:165–7.
55. Thase ME. The role of monoamine oxidase inhibitors in depression treatment guidelines. *J Clin Psychiatry* 2012;73(Suppl 1):10–6.
56. Thase ME, Mallinger AG, McKnight D, Himmelhoch JM. Treatment of imipramine-resistant recurrent depression, IV: A double-blind crossover study of tranylcypromin for anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1992;149:195–8.
57. Tobe EH. Tianeptine in combination with monoamine oxidase inhibitors for major depressive disorder. *BMJ Case Rep* 2012; pii: bcr2012007044. doi: 10.1136/bcr-2012-007044.
58. Ulrich S, Ricken R, Adli M. Tranylcypromin in mind (Part I): Review of pharmacology. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017;27:697–713.
59. Ulrich S, Ricken R, Schlattmann P, Adli M. Metaanalyse kontrollierter Studien von Tranylcypromin bei Depression und Bewertung der Qualität des Studiendesigns. *Psychopharmakotherapie* 2017;24:259–71.
60. Wager SG, Klein DF. Drug therapy strategies for treatment-resistant depression. *Psychopharmacol Bull* 1988;24:69–74.
61. White K, Pistole T, Boyd JL. Combined monoamine oxidase inhibitor-tricyclic antidepressant treatment: a pilot study. *Am J Psychiatry* 1980;137:1422–5.
62. White K, Simpson G. Combined MAOI-tricyclic antidepressant treatment: a reevaluation. *J Clin Psychopharmacol* 1981;1:264–82.
63. Winkelman NW. Three evaluations of a monoamine oxidase inhibitor and phenothiazine combination. *Dis Nerv Syst* 1965;26:160–4.
64. Zajecka J, Fawcett J. Susceptibility to spontaneous MAOI hypertensive episodes. *J Clin Psychiatry* 1991;52:513–4.