

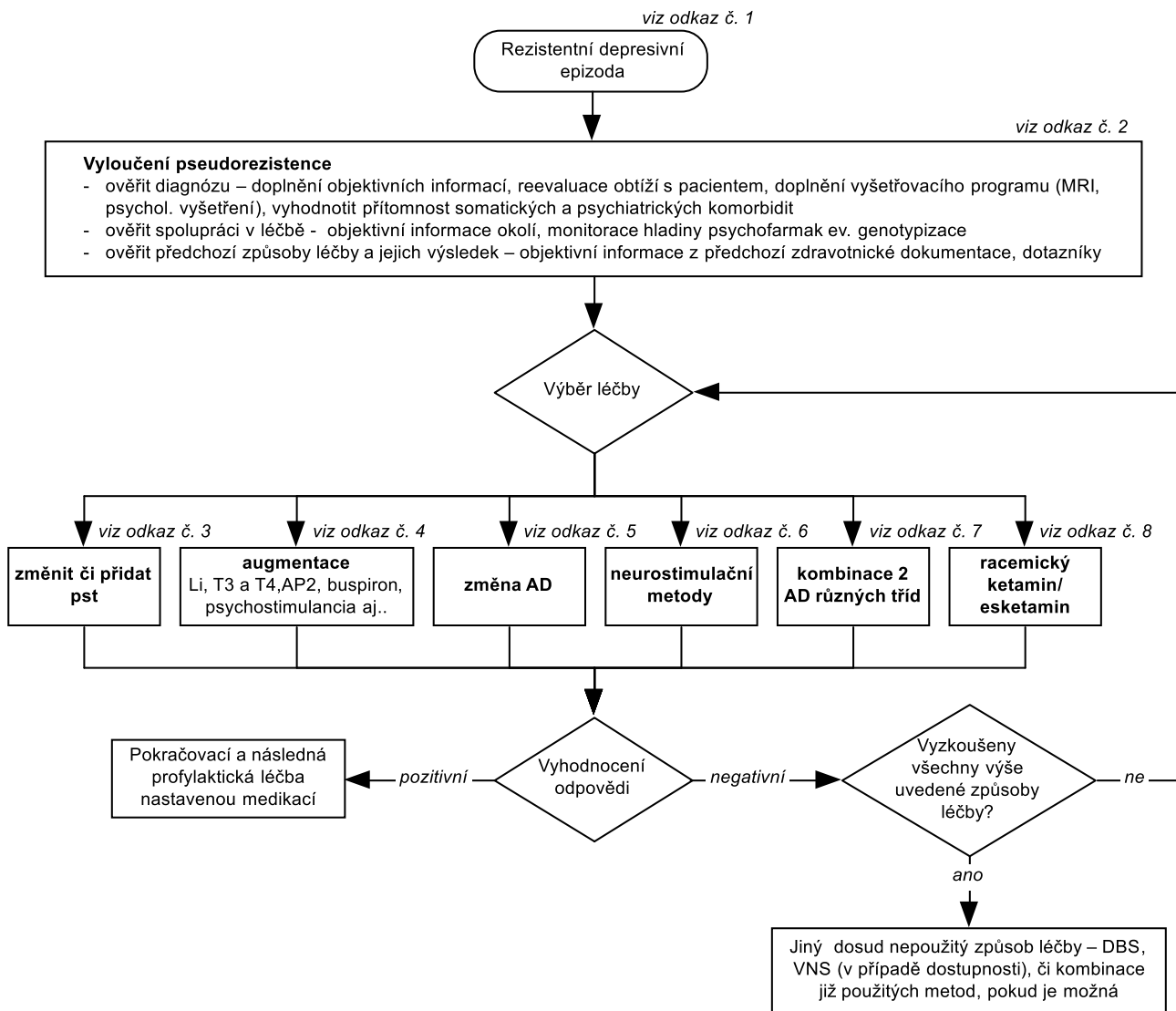
## DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2024

### Depresivní porucha u dospělých Postup v léčbě rezistentní deprese

Autoři: Martin Bareš, Tomáš Novák, Antonín Šebela

Garant: Martin Bareš

Oponent: Pavel Mohr



#### Odkaz č. 1

##### **Definice rezistentní depresivní epizody, epidemiologie:**

Cca 1/3 pacientů neodpoví či netoleruje první léčebný pokus v dané epizodě a stejný podíl pacientů trpí rezistentní depresí (prevalence 30%) (1, 2). Rezistentní deprese je nejčastěji definována



## DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2024

selháním dvou adekvátních léčeb antidepresivy (dávka, doba podání) (European Medicines Agency, 2013; Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. EMA/CHMP/185423/2010 Rev 2). Existují i další definice charakterizující adekvátní léčby rozdílnými mechanismy účinku antidepresiv, či stratifikující závažnost rezistentní deprese podle počtu léčebných pokusů, aplikace ECT či augmentace (1, 3-5).

### Odkaz č. 2

#### **Vyloučení pseudorezistence: délka adekvátní léčby, dávkování, mapování klinického stavu, ověření adherence a spolupráce v léčbě:**

Za adekvátní dobu léčby přes částečné posuny v nových algoritmech léčby je stále považována doba 6 týdnů (1, 6, 7). Podávané dávky antidepresiv se mají pohybovat v mezích stanovených v Souhrnech údajů o přípravku. V případě nedostatečné odpovědi na léčbu či výskytu neočekávaných nežádoucích účinků, je vhodné stanovit hladinu antidepresiva v plazmě, což je zároveň i kontrolou adherence k léčbě (8, 9). Nelze opominout i vyhodnocení somatického stavu a přítomnost psychiatrických komorbidit. Klinický stav je mapován pečlivým klinickým vyšetřením (umožní identifikovat residuální symptomy, nežádoucí účinky léčby, nové symptomy onemocnění) a hodnotícími škálami – viz Deprese u dospělých - Základní principy léčby. V případě rezistentní deprese je ke zvážení prodloužení léčebného pokusu.

#### **IV-expertní názory, klinická zkušenost**

### Odkaz č. 3

#### **Psychoterapie kombinovaná s farmakoterapií**

Kombinovaná léčba antidepresivy s psychoterapií byla opakovaně prokázána jako účinnější ve srovnání s monoterapií antidepresivy (10, 11).

#### **I - metaan <3 RCT nebo RCT,**

### Odkaz č. 4

#### **Augmentační léčba**

Augmentace je podle striktní definice přidáním léku, který není antidepresivem k antidepresivu (již podávanému či s nově nasazovaným). Některé literární zdroje považují za augmentaci i přidání druhého antidepresiva k původnímu. S výjimkou lithia a atypických antipsychotik není jasné, zdali pokračovat v podávání augmentoru po dosažení odpovědi a jak dlouho.

#### **Augmentace lithiem**

Přidání lithia k předchozímu podávanému antidepresivu (SSRI, TCA) je účinnější v dosažení odpovědi na léčbu než placebo (OR 2,34 (95% CI: 1,57–3,51) a bylo podáváno v dávkách dosahujících 0,5 -1,0 mikromol/l. Augmentace delší než 6 týdnů bez dosažení alespoň parciální odpovědi nepřináší další benefit. Počet vyřazených ze studií se neliší mezi lithiem a placebem (12, 13). Podávání lithia po úspěšné augmentaci snížilo riziko relapsu deprese.

#### **Úroveň důkazů: I - metaan <3 RCT nebo RCT**

#### **Augmentace atypickými antipsychotiky**

Atypická psychotika (aripiprazol, brexpiprazol, kariprazin, olanzapin, quetiapin, risperidon,) jsou účinná v augmentační léčbě rezistentní deprese, nicméně jsou spojena s vyšším podílem výskytu



## DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2024

nežádoucích účinků a vyřazení ze studií; jako lépe účinné a snášené jsou hodnoceny risperidon a aripiprazol (14, 15). Podávání atypických antipsychotik po úspěšné augmentaci snížilo riziko relapsu deprese.

**Úroveň důkazů: I - metaan <3 RCT nebo RCT**

### **Augmentace buspironem**

Důkazy o účinnosti buspironu (agonista 5HT<sub>1a</sub> postsynaptických receptorů) pocházející z dvojité slepých studií jsou rozporné, účelnost jeho použití lze založit na výsledcích otevřené studie STAR\*D, kde v augmentaci citalopramu dosáhl stejného účinku jako nová léčba bupropionem (16-18). Ve světle důkazů lze hodnotit užitečnost použití buspironu jako nejasnou.

**Úroveň důkazů: II-kvalitní, kohortová studie**

### **Augmentace hormony štítné žlázy**

K augmentaci antidepresiv je používán jak trijodthyronin (T<sub>3</sub>; 25-50 mikrogram), tak tyroxin (T<sub>4</sub>; suprafyziologické dávky) (19). Metaanalýza účinku T<sub>3</sub> v augmentaci TCA prokázala jeho 2-násobnou účinnost v porovnání s placebem v dosažení odpovědi na léčbu, byť její autoři upozornili na nevyrovnanou kvalitu analyzovaných studií (20). Další dvě metaanalýzy poukázaly, jak na potenciál T<sub>3</sub> urychlit nástup odpovědi na TCA (21), tak na absenci efektu augmentace T<sub>3</sub> a T<sub>4</sub> oproti placebo (22). Nicméně poslední dostupná práce shledala T<sub>3</sub> i T<sub>4</sub> účinnější oproti placebo v dosažení odpovědi na léčbu v kombinaci s antidepresivy (23). Použití hormonů štítné žlázy lze doporučit s mírnou nejistotou k augmentační léčbě deprese. Není jasné, jak dlouhou př úspěchu augmentace (6 týdnů) hormony štítné žlázy podávat.

**Úroveň důkazů: I - metaanalýza <3 RCT nebo RCT**

### **Augmentace psychostimulancii**

Psychostimulancia jsou další možností léčby rezistentní depresivní epizody, kde dominují příznaky únavy a ospalosti. Metaanalýzy prokázaly účinnost této augmentace, nikoliv však u všech psychostimulancí a nejsou k dispozici data týkající se dlouhodobější léčby (24-26). Spolehlivost těchto nálezu je hodnocená jako nízká až velmi nízká. Není jasno, jak dlouho podávat po úspěchu intervence.

**Úroveň důkazů: I - metaanalýza <3 RCT nebo RCT**

**Z celkového pohledu se podle výsledků metaanalýzy jeví jako superiorní augmentace použití atypických antipsychotik, thyreoidálních hormonů, lithia a překvapivě dopaminergních látek (modafinil) a jako další možnosti jsou uvedeny novější atypická antipsychotika - ziprasidon, kariprazin a antidepresivum mirtazapin (23).**

**Celkově: I - metaanalýza <3 RCT nebo RCT**

### **Odkaz č. 5**

#### **Změna antidepresiva:**

Hlavní principy jsou uvedeny v odkazech č. 4-5 v schématu Deprese u dospělých - Farmakologická léčba depresivní poruchy.

**I - metaan <3 RCT nebo RCT**

### **Odkaz č. 6**



## DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2024

### **Neurostimulační metody (ECT, rTMS):**

EKT a rTMS jsou prokazatelně účinné v léčbě depresivní poruchy (27, 28). Pro ECT je problematická pokračovací a profylaktická léčba (29) a pokud je prováděna pomocí antidepresiva, je doporučováno kombinovat je s lithiem (30). Pokračovací léčba rTMS je prováděna již poměrně často, nicméně důkazy o její účinnosti nebyly podrobeny metaanalytickému zkoumání (31). S metodami seznamují speciální kapitoly Vodítek. Další neurostimulační metody nejsou součástí běžné klinické praxe. Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS) není v léčbě rezistentní deprese úspěšná.

**I - metaan <3 RCT nebo RCT**

### **Odkaz č. 7**

#### **Kombinace antidepresiv:**

Kombinace antidepresiv je často používanou metodou překonání nedostatečné odpovědi na léčbu či rezistence. Lze ji aplikovat od počátku léčby, či v jejím průběhu. Její účinnost byla ověřena několika metaanalýzami (32-34). Poslední z nich uvádí vyšší počet vypadnutí ze studií (snášenlivost) u pacientů léčených kombinací. Základním principem kombinací by mělo být zvýšení počtu mechanismu účinků působících na jeden neurotransmiterový a receptorový systém (např. NaSSA+SNRI) anebo zvýšení počtu ovlivňovaných neurotransmiterových systémů (např. SSRI+SARI) (35).

**I - metaan <3 RCT nebo RCT**

### **Odkaz č. 8**

#### **Ketamin/esketamin**

Ketamin (racemická forma) aplikovaný i.v. i intranasální esketamin jsou prokazatelně účinné v léčbě depresivní poruchy v monoterapii i v augmentaci antidepresiv (esketamin by měl být podáván podle SPC pouze v kombinaci s antidepresivem) (36-38). Obě látky mají i antisucidální efekt (39, 40). Ketamin lze aplikovat i dalšími cestami – perorálně, subkutánně, intramuskulárně či intranasálně (41). Za kontraindikaci podání látek je považována hypertenze a nestabilní kardiovaskulární obtíže. U esketaminu není již výskyt psychotických příznaků v anamnéze či u příbuzných prvního stupně uveden jako kontraindikace. Pro aplikaci racemického ketaminu jsou k dispozici vodítka k léčbě Kanadské psychiatrické společnosti (42). Zatím poslední dvojitě slepá studie prokázala superioritu augmentace esketaminem nad augmentací quetiapinem (43). Nová, rozsáhlá non-inferiority studie prokázala účinnost racemického ketaminu ve srovnatelnou s elektrokonvulzemi (44). Racemický ketamin je v léčbě depresivní poruchy účinnější (odpověď, remise) a spojený s menším počtem vyřazení z léčby (36).

**I - metaan <3 RCT nebo RCT**

### **Závěrečný komentář**

**Ověření diagnózy, přítomnosti psychických a somatických komorbidit, ověření kompliace léčby a údaje o průběhu předchozích léčeb je základem léčby rezistentní deprese. Tato analýza nám umožní sestavit patřičný léčebný plán, který by měl zahrnovat, pokud je nutno i adekvátní léčbu somatických onemocnění. Ačkoli jsou k dispozici některé metaanalýzy či síťové metaanalýzy porovnávající účinnost jednotlivých augmentací (23) či metod léčby rezistentní deprese (44), lze najít pouze malé množství „head to head“ porovnání jednotlivých metod. Není jasné, který postup v léčbě rezistentní deprese je superiorní a který by měl po prvním pokusu o její ovlivnění**



## DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2024

*následovat. Volba léčebné intervence je závislá na celkovém klinickém stavu (včetně somatického) pacienta, historii předchozích léčeb a rozvaze psychiatra. V případě závažného klinického stavu s riziky pro nemocného je plně na místě aplikace EKT a nadějná může být i augmentace antidepresiva racemickým ketaminem/esketaminem.*

### Literatura:

1. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2003;53(8):649-59.
2. Zhdanova M, Pilon D, Ghelerter I, Chow W, Joshi K, Lefebvre P, Sheehan JJ. The Prevalence and National Burden of Treatment-Resistant Depression and Major Depressive Disorder in the United States. *J Clin Psychiatry*. 2021;82(2).
3. Fekadu A, Wooderson S, Donaldson C, Markopoulou K, Masterson B, Poon L, Cleare AJ. A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(2):177-84.
4. Souery D, Papakostas GI, Trivedi MH. Treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(Suppl. 6):16-22.
5. Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry*. 1997;58 Suppl 13:23-9.
6. Chandler GM, Iosifescu DV, Pollack MH, Targum SD, Fava M. RESEARCH: Validation of the Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment History Questionnaire (ATRHQ). *CNS Neurosci Ther*. 2010;16(5):322-5.
7. Sackeim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 16:10-7.
8. Hayasaka Y, Purgato M, Magni LR, Ogawa Y, Takeshima N, Cipriani A, et al. Dose equivalents of antidepressants: Evidence-based recommendations from randomized controlled trials. *J Affect Disord*. 2015;180:179-84.
9. Eap CB, Grunder G, Baumann P, Ansermot N, Conca A, Corruble E, et al. Tools for optimising pharmacotherapy in psychiatry (therapeutic drug monitoring, molecular brain imaging and pharmacogenetic tests): focus on antidepressants. *World J Biol Psychiatry*. 2021;22(8):561-628.
10. Cuijpers P, Dekker J, Hollon SD, Andersson G. Adding psychotherapy to pharmacotherapy in the treatment of depressive disorders in adults: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(9):1219-29.
11. Karyotaki E, Smit Y, Holdt Henningsen K, Huibers MJ, Robays J, de Beurs D, Cuijpers P. Combining pharmacotherapy and psychotherapy or monotherapy for major depression? A meta-analysis on the long-term effects. *J Affect Disord*. 2016;194:144-52.
12. Nelson JC, Baumann P, Delucchi K, Joffe R, Katona C. A systematic review and meta-analysis of lithium augmentation of tricyclic and second generation antidepressants in major depression. *J Affect Disord*. 2014;168:269-75.
13. Undurraga J, Sim K, Tondo L, Gorodischer A, Azua E, Tay KH, et al. Lithium treatment for unipolar major depressive disorder: Systematic review. *J Psychopharmacol*. 2019;33(2):167-76.
14. Cantu F, Ciappolino V, Enrico P, Moltrasio C, Delvecchio G, Brambilla P. Augmentation with Atypical Antipsychotics for Treatment-Resistant Depression. *J Affect Disord*. 2021;280(Pt A):45-53.
15. Yan Y, Yang X, Wang M, Chen B, Yin L, Ma X. Efficacy and acceptability of second-generation antipsychotics with antidepressants in unipolar depression augmentation: a systematic review and network meta-analysis. *Psychol Med*. 2022;52(12):2224-31.



## DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2024

16. Appelberg BG, Syvalahti EK, Koskinen TE, Mehtonen OP, Muhonen TT, Naukkarinen HH. Patients with severe depression may benefit from buspirone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors: results from a placebo-controlled, randomized, double-blind, placebo wash-in study. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(6):448-52.
17. Landen M, Bjorling G, Agren H, Fahlen T. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of buspirone in combination with an SSRI in patients with treatment-refractory depression. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(12):664-8.
18. Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, Thase ME, Quitkin F, Warden D, et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*. 2006;354(12):1243-52.
19. Bauer M, Whybrow PC. Role of thyroid hormone therapy in depressive disorders. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(11):2341-7.
20. Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(9):842-8.
21. Altshuler LL, Bauer M, Frye MA, Gitlin MJ, Mintz J, Szuba MP, et al. Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature. *Am J Psychiatry*. 2001;158(10):1617-22.
22. Lorentzen R, Norgaard Kjaer J, Dinesen Ostergaard S, Madsen MM. Thyroid hormone treatment in the management of treatment-resistant unipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2020;141(4):316-26.
23. Nunez NA, Joseph B, Pahwa M, Kumar R, Resendez MG, Prokop LJ, et al. Augmentation strategies for treatment resistant major depression: A systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord*. 2022;302:385-400.
24. Bahji A, Mesbah-Oskui L. Comparative efficacy and safety of stimulant-type medications for depression: A systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord*. 2021;292:416-23.
25. Candy M, Jones L, Williams R, Tookman A, King M. Psychostimulants for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):CD006722.
26. McIntyre RS, Lee Y, Zhou AJ, Rosenblat JD, Peters EM, Lam RW, et al. The Efficacy of Psychostimulants in Major Depressive Episodes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2017;37(4):412-8.
27. Bahji A, Hawken ER, Sepehry AA, Cabrera CA, Vazquez G. ECT beyond unipolar major depression: systematic review and meta-analysis of electroconvulsive therapy in bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2019;139(3):214-26.
28. Sehatzadeh S, Daskalakis ZJ, Yap B, Tu HA, Palimaka S, Bowen JM, O'Reilly DJ. Unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a meta-analysis of randomized controlled trials over 2 decades. *J Psychiatry Neurosci*. 2019;44(3):151-63.
29. Jelovac A, Kolshus E, McLoughlin DM. Relapse following successful electroconvulsive therapy for major depression: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(12):2467-74.
30. Lambrichts S, Detraux J, Vansteelandt K, Nordenskjold A, Obbels J, Schrijvers D, Sienaert P. Does lithium prevent relapse following successful electroconvulsive therapy for major depression? A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2021;143(4):294-306.
31. Hejzlar M, Novák T, Renka J, Bareš M. Neurostimulation method (ECT, rTMS, tDCS) in the treatment of depression - continuation and maintenance treatment. *Psychiatrie*. 2018;22(1):15-21.



## DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2024

32. Henssler J, Alexander D, Schwarzer G, Bschor T, Baethge C. Combining Antidepressants vs Antidepressant Monotherapy for Treatment of Patients With Acute Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2022;79(4):300-12.
33. Henssler J, Bschor T, Baethge C. Combining Antidepressants in Acute Treatment of Depression: A Meta-Analysis of 38 Studies Including 4511 Patients. *Can J Psychiatry*. 2016;61(1):29-43.
34. Rocha FL, Fuzikawa C, Riera R, Hara C. Combination of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(2):278-81.
35. Stahl SM. Enhancing outcomes from major depression: using antidepressant combination therapies with multifunctional pharmacologic mechanisms from the initiation of treatment. *CNS Spectr*. 2010;15(2):79-94.
36. Bahji A, Zarate CA, Vazquez GH. Efficacy and safety of racemic ketamine and esketamine for depression: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2022;21(6):853-66.
37. Liu P, Zhang SS, Liang Y, Gao ZJ, Gao W, Dong BH. Efficacy and Safety of Esketamine Combined with Antidepressants for Treatment-Resistant Depression: A Meta-Analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2022;18:2855-65.
38. Wilkinson ST, Ballard ED, Bloch MH, Mathew SJ, Murrough JW, Feder A, et al. The Effect of a Single Dose of Intravenous Ketamine on Suicidal Ideation: A Systematic Review and Individual Participant Data Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2018;175(2):150-8.
39. Jawad MY, Di Vincenzo JD, Ceban F, Jaberi S, Lui LMW, Gillissie ES, et al. The efficacy and safety of adjunctive intranasal esketamine treatment in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2022;21(6):841-52.
40. Xiong J, Lipsitz O, Chen-Li D, Rosenblat JD, Rodrigues NB, Carvalho I, et al. The acute antisuicidal effects of single-dose intravenous ketamine and intranasal esketamine in individuals with major depression and bipolar disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2021;134:57-68.
41. Swainson J, Klassen LJ, Brennan S, Chokka P, Katzman MA, Tanguay RL, Khullar A. Non-parenteral Ketamine for Depression: A Practical Discussion on Addiction Potential and Recommendations for Judicious Prescribing. *CNS Drugs*. 2022;36(3):239-51.
42. Swainson J, McGirr A, Blier P, Brietzke E, Richard-Devantoy S, Ravindran N, et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force Recommendations for the Use of Racemic Ketamine in Adults with Major Depressive Disorder: Recommendations Du Groupe De Travail Du Réseau Canadien Pour Les Traitements De L'humeur Et De L'anxiété (Canmat) Concernant L'utilisation De La Ketamine Racémique Chez Les Adultes Souffrant De Trouble Dépressif Majeur. *Can J Psychiatry*. 2021;66(2):113-25.
43. Reif A, Bitter I, Buyze J, Cebulla K, Frey R, Fu DJ, et al. Esketamine Nasal Spray versus Quetiapine for Treatment-Resistant Depression. *N Engl J Med*. 2023;389(14):1298-309.
44. Anand A, Mathew SJ, Sanacora G, Murrough JW, Goes FS, Altinay M, et al. Ketamine versus ECT for Nonpsychotic Treatment-Resistant Major Depression. *N Engl J Med*. 2023;388(25):2315-25.
45. Davies P, Ijaz S, Williams CJ, Kessler D, Lewis G, Wiles N. Pharmacological interventions for treatment-resistant depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;12(12):CD010557.