

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

**Doktorský studijní program
Psychiatrie**

Prospektivní, randomizované hodnocení účinnosti léčby antidepresivní monoterapií a kombinací antidepresiv u pacientů s rezistentní depresí.

Prospective, randomized comparison of efficacy of antidepressant monotherapy and combinations of antidepressants in the treatment of patients with resistant depression.

MUDr. Martin Bareš

Školitel: prof. MUDr. Jan Libiger, CSc.

Hradec Králové, 2012

Obhajoba dne:

Prohlášení autora

Prohlášení:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

MUDr. Martin Bareš

Hradec Králové, 1.9. 2012

Poděkování

Dovoluji si tímto poděkovat svému školiteli prof. MUDr. Janu Libigerovi, CSc. za jeho vedení v průběhu postgraduálního studia včetně zpracování disertační práce a svým kolegům z Psychiatrického centra Praha MUDr. Tomáši Novákovi, PhD., MUDr. Miloslavu Kopečkovi, PhD., MUDr. Janu Čermákovi, MUDr. Pavle Stopkové, PhD., prof. PhDr. Jiřímu Koženému, PhD. a prof. MUDr. Cyrilu Höschlovi, DrSc., kteří byli členy výzkumného, grantového týmu podílejícího se na provedení studie, jež je předmětem disertační práce.

Obsah:

Seznam zkratk	6
Úvod do problematiky	9
Depresivní porucha- základní charakteristika: klinický obraz, diagnostická kritéria, epidemiologie, etiopatogeneza	9
Léčba depresivní porucha–psychoterapie a nefarmakologické léčebné metody	10
Farmakologická léčba depresivní poruchy	11
Rezistentní deprese – definice, klasifikace, rizikové faktory	16
Predikce léčebného účinku antidepresiv	22
Rezistentní deprese – léčba	28
Optimalizace léčby antidepresivy	30
Adekvátní délka léčebného pokusu antidepresivem a její prodloužení	30
Zvýšení dávky antidepresiva	31
Farmakologické způsoby léčby RD	32
Augmentace lithiem	33
Augmentace trijodthyroninem	33
Augmentace buspironem	33
Augmentace pindolololem	34
Augmentace antipsychotiky 2. generace	34
Další augmentace	35
Změna antidepresiva	38
Intraskupinová změna antidepresiva	38
Změna antidepresiva mezi skupinami s různým mechanismem účinku	39
Kombinace antidepresiv	40
Cíle disertační práce	45
Metoda disertační práce	47
Uspořádání studie	47
Populace	47
Léčba ve studii	48
Hodnocení klinického stavu	50
Statistické metody a analýza dat	51
Výsledky	55
Charakteristika souboru	55
Hodnocení účinku léčby a nežádoucích účinků	55

Akutní fáze studie.....	55
Následné sledování.....	63
Diskuse.....	63
Závěry.....	69
Seznam literatury.....	70
Appendix Vlastní práce autora s impaktovým faktorem citované v textu.....	111
Práce autora v časopise s IF na téma disertační práce.....	150

Seznam zkratk:

AD-antidepressivum(a)

ADM- monoterapie antidepressivy

AMI-amitriptylin

ANCOVA-analýza kovariance

AP2G-antipsychotika 2. generace

BAP-bipolární afektivní porucha

BDI-SF-Beckův inventář depresivních příznaků – krátká forma

BDNF-mozkový růstový faktor

BUP-bupropion

BUS-buspiron

CGI-škála Globálního klinického dojmu

CIT-citalopram

DB-dvojitě slepý(á)

DES-desimipramin

DP-depresivní porucha

DSM IV-Diagnostický a statistický manuál Americké psychiatrické společnosti 4. verze

DSM IV-TR-Diagnostický a statistický manuál Americké psychiatrické společnosti 4. verze-
revidovaný text

DBS-hluboká mozková stimulace

ECT-elektrokonvulzivní léčba

EEG-elektroencefalografie

FDA-Food and Drugs Administration

FIBSER-Frequency, Intensity, and Burden of Side Effects

FLU-fluoxetin

fMRI-funkční magnetická resonance

GENDEP- Genomed-based Therapeutic Drugs for Depression

HAMD-Hamiltonova stupnice pro posuzování deprese

ICC-intraclass correlation coefficient –nitrotřídní korelační koeficient

IMAO-inhibitory monoaminoxidázy

IMID-imipraminový ekvivalent

ITT-intent to treat, zamýšlení k léčbě

Li-Lithium

LOCF-analýza posledního pozorování (last observation carried forward)

KAD-kombinace antidepresiv
MADRS-Stupnice pro hodnocení deprese podle Montgomery a Åsbergové
MARS-Munich Antidepressant Response Signature Project
MGH-ATQR-The Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment Response Questionnaire
MGH-S-Massachusetts General Hospital Staging Method for Treatment Resistant Depression
MIA-mianserin
MIR-mirtazapin
MRS-magnetická rezonanční spektroskopie
NaSSA-noradrenergní a specificky serotoninergní antidepresiva
NICE-National Institute for Clinical Excellence
NDRI-inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu
NPV-negativní prediktivní hodnota
NÚ-nežádoucí účinky
OC-analýza souboru, který dokončil studii (observed cases analysis; completers-případy, které dokončili studii)
OFC-kombinace olanzapinu s fluoxetinem
PET-pozitronová emisní tomografie
pd-pro die (za den)
PHE-fenelzin
PHQ-2-Patient Health Questionnaire
P-gp-p-glykoprotein
Pin-pindolol
PPV-pozitivní prediktivní hodnota
QEEG-kvantitativní encefalografie
QIDS-C, SR – Quick Inventory of Depressive Symptoms – clinician, self-rated
RCT-randomizovaná, klinická studie (randomized, clinical trial)
RIMA- reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy
RD-rezistentní deprese
RM ANOVA G-G-analýza variance pro opakovaná měření s Greenhouse-Geisserovou korekcí
ROC-“receiver operating curve” analýza
rTMS-repetitivní transkraniální magnetická stimulace

SCID-Structured Clinical Interview for DSM III-R

SER-sertralin

SNRI-inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu.

SSRI-selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

STAR*D-Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression

SPC-souhrn údajů o přípravku (Summary of product)

SUKL-Státní ústav pro kontrolu léčiv

TCA-tricyklická antidepresiva

TRA-trazodon

TRN-tranlycypromin

TR-S-Thase and Rush Staging Method

VNF-venlafaxin

VNS-stimulace n.vagus

Úvod do problematiky

a. Depresivní porucha- základní charakteristika: klinický obraz, diagnostická kritéria, epidemiologie, etiopatogeneza

Depresivní porucha (DP) je psychické onemocnění, které je známo již od nejstarších časů (1). Základním rysem DP je patologicky pokleslá nálada (depresivní nálada), smutek nebo ztráta zájmů či potěšení téměř ze všech obvyklých činností nebo zábav. Tyto příznaky jsou v popředí, přetrvávají a mohou být spojeny s dalšími příznaky depresivního syndromu, např. změnou hmotnosti, poruchou spánku, psychomotorickým útlumem či agitovaností, poruchou vůle, nesoustředěností, suicidální aktivitou, úzkostí aj. DP je dále definována dobou trvání - příznaky mají být přítomny alespoň 2 týdny. Některé depresivní příznaky mají zvláštní klinický význam a jsou nazývány somatické (biologické, vitální, endogenomorfní). Jsou odrazem koncepce tzv. endogenní deprese (2,3) a de facto ji charakterizovaly. Současná klasifikace Mezinárodní klasifikace nemocí, X. decenální revize) jejich soubor nazývá somatickým syndromem (zřetelná ztráta zájmu a radosti z aktivit, které normálně přinášejí uspokojení; chybí emoční reaktivita na události nebo aktivity, které normálně vyvolávají emoční odezvu; ranní probouzení alespoň o 2 hodiny dříve než obvykle; deprese je výraznější ráno; je objektivně prokázáno zřetelné psychomotorické zpomalení nebo agitovanosti, výrazná ztráta chuti k jídlu; úbytek hmotnosti; ztráta libida) (4). Použití dvou základních příznaků DP (depresivní nálada a ztráta zájmů a potěšení vtělené do 2-položkové škály Patient Health Questionnaire- PHQ-2) dosáhlo vysoké senzitivity (83%) a specificity (92%) ve studii (5), která se zabývala skríníngem DP, kde výskyt DP byl ověřen příslušným odborníkem a stupnicí SCID (Structured clinical interview for DSM-III-R) (6). Obdobný výsledek byl dosažen při následné replikaci v Evropě (7).

Epizody DP se podle závažnosti dělí na mírné, středně těžké, těžké bez psychotických příznaků a těžké s psychotickými příznaky. V případě opakování depresivních epizod je nutno použít diagnózu periodické (rekurentní) DP.

DP je běžnou chorobou s celosvětovým výskytem a významnými zdravotními a ekonomickými důsledky (8,9). Její celoživotní prevalence se pohybuje kolem 16% a prevalence pro 12 měsíců je mezi 5-7% (10,11,12). Patří mezi vedoucí příčiny neschopnosti (disability) v celosvětovém měřítku a odhaduje se, že jí trpí asi 121 milionů lidí (<http://www.who.int>). Nejčastěji začíná kolem 30. roku věku (13,14,15) a je asi 2x častější u žen než u mužů (10,16).

Současná psychiatrická literatura má k dispozici velké množství prací, které popisují nálezy u DP např. v oblasti genetiky, molekulární biologie, struktury mozku a jeho metabolismu

(17,18,19,20,21,22,23,24,25). Přes výrazný pokrok ve výzkumu afektivních poruch zůstává ne zcela jasné, zda identifikované nálezy (neurobiologické koreláty deprese) či alterace oproti běžné nedepresivní populaci jsou skutečně kauzálně spojeny s patofyziologií DP ev. s výsledkem její léčby (26). V současné době neumožňují jednoznačné vysvětlení etiopatogeneze DP. Lze předpokládat, že DP je onemocněním jehož původ je heterogenní a navíc s výrazným vlivem prostředí a individuálních psychologických procesů, které navíc ovlivňují i odpověď na léčbu (27,28).

Žádný z biologických či jiných nálezů (krevní testy, nálezy zobrazovacích metod, neurofyziologické, genetické či psychologické výsledky aj.) u DP nedisponuje dostatečnou senzitivitou a specificitou, aby mohl být použit jako diagnostické kritérium DP (20) a tak její diagnóza zůstává založena i v 21. století na klinickém zjištění přítomnosti depresivního syndromu (27) jako vedoucího příznakové souboru a vyloučení jeho jiných psychických onemocnění, u kterých může být depresivní syndrom přítomen (kupř. bipolární afektivní porucha, dystymie, schizoafektivní porucha, organická afektivní porucha, demence etc.) a somatických onemocnění, jež mohou být příčinou tzv. organické afektivní poruchy (např. stav po traumatech mozku, endokrinopatie etc.). Diagnostika zůstává tedy po výtce subjektivní s možností určité variace mezi diagnostikujícími. Ta je spíše než chybou klinického psychiatra v diagnostickém procesu reflexí komplexního původu a zdrojů DP. Problém diagnostiky DP z pohledu genetiky byl plasticky ilustrován v přehledové práci Garriockové et al. (27) , která uvedla, že současná diagnostická kritéria (DSM IV-TR – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV-Text Revision; <http://dsm.psychiatryonline.org/book.aspx?bookid=22>), jsou taková, že umožňují, aby dva subjekty s korektně provedenou diagnózou DP, měli takřka kompletně rozdílné sady příznaků (např. melancholická deprese s psychotickými příznaky versus deprese s atypickými rysy) a u kterých je tedy dosti dobře možné, že genetický základ jejich onemocnění je rozdílný. Naopak ani stejný klinický obraz (fenotyp) nemusí být důkazem, stejného genetického pozadí, ale kupříkladu vlivem působení faktorů prostředí (fenokopie). Navíc jeden gen může hrát úlohu v patofyziologie riziku pro různé fenotypicky odlišné onemocnění (pleiogenické riziko). Nedostatečná biologická definovanost DP může vést nejenom k tomu, že někteří pacienti mohou být nesprávně diagnostikováni, ale i k tomu, že diagnóza DP může zahrnovat stavy s potenciálně různou etiologií a patofyziologií a důsledkem mohou být inkonzistence ve výsledcích výzkumu a to nejenom v oblasti patogeneze ale i léčby DP.

b. Léčba DP – psychoterapie a nefarmakologické léčebné metody

Léčbu DP lze rozdělit na biologickou, která spočívá v uplatnění nefarmakologických a farmakologických léčebných přístupů a nebiologickou, která je představována psychoterapií. Psychoterapie je indikována u pacientů trpících lehkou až středně těžkou depresivní epizodou s přítomnými psychosociálními stresory, intrapsychickými konflikty, interpersonálními obtížemi či komorbiditou poruchy osobnosti (29). Ověření účinnosti různých psychoterapeutických směrů je často komplikováno nedostatkem provedených studií či jejich metodologickými nedostatky (30). Metaanalýzy účinnosti z posledních let na jedné straně dokládají dobrou účinnost psychoterapie či její kombinace s antidepresivy (AD) u DP (31,32,33,34,35) a na druhou stranu upozorňují na možnost přecenění jejího efektu a to zvláště v případech, kdy ve výzkumu nejsou použity striktní diagnostická a metodologická kritéria a postupy (standardní diagnostika, jasná definice psychoterapeutické léčby, odpovídající hodnotící nástroje psychopatologie), jež jsou běžně aplikována ve farmakologickém výzkumu (36). O účinnosti psychoterapie v léčbě rezistentní deprese (RD) není k dispozici dostatek údajů (37,38).

K biologickým, nefarmakologickým léčebným metodám je řazena repetitivně transkraniální magnetická stimulace (rTMS) (39,40), elektrokonvulzivní léčba (ECT) (41,42), léčba světlem (43,44,45), vagová stimulace (VNS) (46,47,48,49), hluboká mozková stimulace (DBS) (50,51,52). První čtyři z uvedených metod jsou používány v léčbě DP (VNS je však v ČR používána spíše výjimečně) (53) a objevují se ve vodících k léčbě, zatímco DBS je nutno v současné době považovat metodu, jejíž účinnost je teprve ověřována (54). S výjimkou léčby světlem, která je indikována hlavně u sezonních afektivních poruch, jsou ostatní stimulační metody vyhrazeny pro léčbu pacientů, kteří nedostatečně odpověděli na předchozí standardní léčbu a ECT i pro obzvláště závažné průběhy DP (psychotická deprese), které potencionálně mohou ohrozit život pacienta.

c. Farmakologická léčba DP

Ve farmakoterapeutické léčbě DP jednoznačně dominují AD. Ačkoli od roku 1958, kdy bylo na trh uvedeno první tricyklické AD (TCA) imipramin, vedl farmakoterapeutický výzkum k vývoji a syntéze mnoha dalších AD s různým mechanismem účinku (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu – SSRI, inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu – SNRI, inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu – NDRI, inhibitory monoaminoxidázy – IMAO, reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy RIMA, noradrenergní a specificky serotoninergní antidepresiva – NaSSA aj.) – v přehledu Bareš a Novák, 2008 (30) – nepodařilo se v zásadě vylepšit jejich účinnost v léčbě DP.

Ta je považována za srovnatelnou mezi jednotlivými skupinami AD a pohybuje se v rozmezí 50 až 75 % z pohledu dosažení terapeutické odpovědi, tj. $\geq 50\%$ redukce příznaků při použití specifické hodnotící škály (29,55,56,57,58). Dostupné metaanalýzy porovnávající vzájemně účinnost jednotlivých AD neposkytují jasnou odpověď na otázku, zda některé z AD disponuje superiorní účinností vzhledem k ostatním, resp. bývají uváděna AD z různých antidepressivních skupin jako kupř. klomipramin, sertralin, escitalopram, venlafaxin aj. (59,60,61,62).

Pouze kolem 40% léčených pacientů dosáhne remise (tj. stavu bez příznaků deprese, resp. stavu dosažení určeného skóru v hodnotící škále) (63,64,65), která je zároveň výrazným prediktorem další stability stavu a naopak přítomnost residuálních depresivních příznaků výrazně zvyšuje riziko nového vzplanutí příznaků - relapsu (57,66). Výsledky klinických studií poukazují i na relativně vysoké procento pacientů, kteří nedosáhnou remise ani po několika léčebných kúrách AD (56,67,68). V rozsáhlé americké multicentrické studii Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) (69) nedosáhla remise po 4 akutních farmakologických léčbách, které zahrnovaly i kombinovanou léčbu AD a augmentace lithiem či trijodthyroninem, jedna třetina léčených (56). Navíc podíl dosažených remisí klesal s každým dalším léčebným krokem (36,8%, 30,6%, 13,7%, a 13,0%) viz **tabulka č. 1** -výše uvedené údaje o remisích jsou platné pro celý stupeň léčby, tabulka uvádí remise pro jednotlivé léčebné alternativy při definici remise HAMD ≤ 7 bodů, Quick Inventory of Depressive Symptoms-Self-rated (QIDS-SR) ≤ 5 bodů (70).

Tabulka č.1 : Účinnost léčby různými antidepresivními intervencemi ve studii STAR*D (56)

pořadí léčby	léčba a její průměrná dávka	% remitérů (HAM-D ≤ 7)	% remitérů (QIDS-SR ≤ 7)	prům. doba k dosažení remise (QIDS-SR) (t)
1. léčba	citalopram 42 mg	27,5	36,8	6,3
2.léčba	bupropion SR 282 mg	21,3	25,5	5
	venlafaxin ER 193 mg	24,8	25,0	5,3
	sertralin 135mg	17,6	26,6	5,8
	citalopram 54 mg + bupropion SR 268 mg	29,7	39,0	5,7
	citalopram 55 mg + buspiron 41 mg	30,1	32,9	4,8
3.léčba	mirtazapin 42 mg	12,3	8,3	5,7
	nortriptylin 97 mg	19,8	12,9	6,3
	předchozí léčba + lithium 859,8 mg	15,9	14,5	5,3
	předchozí léčba +T3 45,2 µg	24,7	25,7	5,3
4.léčba	tranylcypromin 37 mg	6,9	14,5	6,7
	venlafaxin ER 210 mg + mirtazapin 36 mg	13,7	16,0	8,2

Upraveno podle Bareš a Novák, 2008 (30)

Vysvětlivky: HAM-D-Hamiltonova stupnice pro hodnocení deprese, t-týdny, mg-miligram, µg-mikrogram, QIDS-SR- Quick Inventory of Depressive Symptoms-Self-rated, T3-trijodthyronin

V posledních letech bylo publikováno několik metaanalýz zpochybňujících klinickou účinnost AD zvláště v případě lehké epizody DP, u které podle těchto prací, AD dosahují malé velikosti účinku (effect size) a důkazy o jejich efektivitě mohou být výsledkem publikačního zkreslení (71,72,73). Značnou pozornost na sebe upoutala zvláště Kirschova práce, která analyzovala data o výsledcích antidepressivních léčeb z americké FDA (Food and Drug Administration) (73). Důvodem analýzy údajů obdržенých přímo z americké lékové agentury bylo vyloučit tzv. publikační bias, tj. potencionální tendenci odborných časopisů a autorů publikovat pouze pozitivní výsledky výzkumu.

Kirschova metaanalýza konstatovala relativně malý effect size ($<0,5$) a malou změnu (1,8 bodu) v Hamiltonově stupnici pro hodnocení deprese (HAM-D) (74), která je nižší než proponované 3 body podle kritérií NICE (75), jež mají být hranicí klinického významu efektu antidepressivní léčby. Podle Kirsche byl účinek AD klinicky relevantní pouze ve skupině „extrémně depresivních pacientů“. Hranici pro extrémně depresivní pacienty byla ohraničena skórem 28 bodů ve škále HAMD, tedy pouhé tři body na obecně akceptovaným prahem pro těžkou depresi.

Re-analýza Kirschových dat (76) poukázala na některé nedostatky a nepřesnosti jeho práce (kalkulovaná změna v HAMD byla vyšší než 1,8 a nebyla specificky uvedena data pro venlafaxin a paroxetin, kde změna v HAM-D byla vyšší než 3 body) a upozornila na problematičnost celkového hodnocení účinnosti AD s různými mechanismy účinnosti. Rovněž zahrnutí studií s geriatrickou populací mohlo ovlivnit výsledek práce a vést ke konstatované, nízké velikosti účinku při předpokladu nižší účinnosti AD u této populace. Ten však jednoznačně doložen není (77,78,79), ačkoli pro něj přinesla argumenty recentní metaanalýza (80).

U pacientů s lehkou formou deprese (lehká depresivní epizoda) může být skutečně obtížné identifikovat rozdíl mezi účinkem placebo a AD. V jejich léčbě bývají navrhovány a doporučovány i jiné než farmakologické postupy (psychoterapie) či pouze observace stavu (81,82). Nicméně nepoužití AD na základě metaanalýz jejich akutního efektu, může být pacienty v konečném výsledku nepříznivé. Nebudou moci těžit z profylaktického účinku AD (77) a důkazy o účinnosti alternativních metod v pokračovací či profylaktické léčbě

s výjimkou několika studií s použitím psychoterapie de facto schází (83,84) . V kontrastu s mírnou depresí, těžká depresivní epizoda je jasně indikována k antidepressivní léčbě. Metaanalýza šesti studií, kde v léčbě byly použity SSRI a TCA navíc dokumentovala jejich vyšší účinnost oproti placebo ve skupině pacientů se skórem HAMD >25 bodů (85). Některé metaanalýzy pak doložily vyšší účinnost TCA a novějších duálních AD (mirtazapin, venlafaxin, duloxetin) u pacientů s těžkou depresí oproti lehkým depresím(86,87). Navíc závažnější depresivní symptomatika při zahájení léčby predikovala vyšší pravděpodobnost dosažení remise při léčbě escitalopramem oproti starším SSRI (fluoxetin, sertralin, paroxetin, citalopram) (88,89) a při intervenci SNRI (venlafaxin a duloxetin) oproti SSRI (90,91). Dělení depresivních epizod podle závažnosti je pochopitelně poněkud problematické. Závažnost může být určena podle diagnostických kritérií ICD 10 či DSM IV (4,92) či podle škály Globálního klinického dojmu (CGI) (93), ale lze použít i klinické hodnotící škály jako jsou například Hodnotící stupnice deprese Montgomeryho a Asbergové (MADRS) (94) či Hamiltonova hodnotící škála deprese, kde bodové skóry charakterizující těžkou depresi jsou 25 a více bodů pro škálu HAMD (95) a 30 a více bodů pro škálu MADRS (96). Přes tyto možnosti kvantifikace jsou termíny mírná, středně těžká a těžká deprese užívány v různých významech, což je jeden z faktorů způsobujících kontroverze v diskusi o účinnosti AD. Dalším široce diskutovaným problémem v obecné i psychiatrické veřejnosti spojeným s antidepressivní léčbou je možnost zvýšení rizika „suicidality“ (zvýšené riziko výskytu suicidálních myšlenek a suicidálního jednání) v prvních 2 měsících léčby, jak na to upozornila u depresivních dětí a adolescentů americká FDA (Food and Drug Administration; <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm096273.htm>). Možnost zvýšení suicidální ideace v prvních týdnech léčby je klinicky známý fenomén od počátku zavedení AD do léčby (77). Oproti metaanalýzám popisujícím nárůst suicidálních pokusů při léčbě SSRI či jinými AD (97,98,99) ukazují evropská data pouze velmi nízký výskyt „suicidality“ (12 případů suicidálních myšlenek, 18 suicidálních pokusů a 3 spáchaná suicidia na 140 000 pacientů) při léčbě AD (100). Z klinického pohledu autora disertační práce se ovšem tyto údaje jeví jako překvapivě nízké. Další metaanalýzy naopak poukázaly na antisuicidální, protektivní efekt AD (101,102). Mezinárodní data pak svědčí o tom, že zvýšená preskripce AD (zvláště SSRI) vedla k pozorovanému poklesu počtu suicidií ve většině zemí (103,104). To doložila i tzv. Gotlandská studie, která hodnotila efekt postgraduálního tréninkového programu pro praktické lékaře v oblasti rozpoznání a léčby DP (105). Mimo zvýšení preskripce AD a snížení podávání sedativ došlo i k redukci počtu suicidií v následném období (106). Respekt k možnosti kolísání úrovně suicidality v úvodu

léčby, ač může být zapříčiněn i přirozeným průběhem choroby, je plně odůvodněný a to zvláště u mladé populace a našel svůj odraz v Údajích o léčebných přípravcích (SPC, Summary of Product) všech AD (www.sukl.cz).

Vzhledem k neuspokojivému podílu pacientů s DP, kteří dosáhnou odpovědi na léčbu AD či remise a k jeho pravděpodobnosti poklesu v průběhu dalších antidepressivních léčebných kúr (107,108), se dostala do popředí výzkumného zájmu v posledních dekáдах léčba tzv. rezistentní deprese (RD).

c. Rezistentní deprese – definice, klasifikace, rizikové faktory

V letech 1996 – 2006 bylo provedeno celkem 47 randomizovaných, kontrolovaných studií (RCT), ve kterých bylo použito celkem 11 různých názvu pro RD a 6 jejích definicí (109). Zároveň však v 37 z těchto studiích nebyl uveden způsob hodnocení adekvátnosti předchozích léčeb a v prospektivní části studií bylo pouze velmi obecně popsáno dávkování a způsob nové léčby. To ilustruje jeden ze základních problémů výzkumu RD, ergo jak definovat RD a jak vyhodnotit adekvátnost předchozích léčeb. Nejčastěji užívaným kritériem rezistence DP na léčbu je nedostatečná odpověď na 2 adekvátní léčby AD z různých farmakologických skupin (110,111). Je jistě zajímavé, že do definic rezistence není zahrnuta nedostatečná odpověď na léčbu psychoterapií, ač v některých vodítcích(29) k léčbě je doporučována jako další možný postup při nedostatečné odpovědi na léčbu.

Z klinického pohledu je tato definice velmi dobře použitelná, nijak však nereflektuje míru rezistence. Obdobnou definici používá Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMC), která je sekci European Medicines Agency, ve své Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Depression (www.tga.gov.au/pdf/euguide/ewp051897en.pdf). Tento dokument nijak neohraničuje adekvátní dobu léčby ani adekvátnost dávky AD, či stupeň rezistence (112).

Další klasifikační systémy RD se již pokusily kvantifikovat stupeň a závažnost rezistence na léčbu na základě počtu předchozích antidepressivních léčeb. Američtí autoři Thase a Rush vytvořili model, který definuje nejenom RD, ale i její stupně podle závažnosti rezistence (TR-S –Thase and Rush Staging Method) (113,114). DP je v této klasifikaci rozdělena do 5 stupňů rezistence podle toho, na kolik a na jaké antidepressivní intervence pacienti neodpověděli. Detaily klasifikace TR-S uvádí tabulka č.2.

Tabulka č. 2: Metoda hodnocení rezistence na léčbu u depresivní poruchy podle Thaseho a Rushe (113,114)

stupeň rezistence	léčba a její úspěch	alternativní hodnocení*
I	selhání alespoň 1 léčby AD z hlavních tříd	
II	stupeň I + selhání AD z jiné třídy než byla užitá ve stupni I	
III	stupeň II + selhání TCA	stupeň II + selhání alespoň jedné augmentace jednoho z AD
IV	stupeň III + selhání IMAO	stupeň III + selhání druhé augmentace
V	stupeň IV + selhání ECT	

Vysvětlivky: *-Thase a Rush, 1995 (113) , AD-antidepressivum, ECT-elektrokonvulzivní léčba, IMAO- inhibitory monoaminoxidázy, TCA-tricyklická antidepressiva

K přednostem TR-S patří jednoduchost a reflexe klinické zkušenosti, že pro pacienty s různým stupněm rezistence je vybírána různá léčba. Tento klasifikační systém předpokládá, že všechna AD z hlavních tříd jsou obdobně účinná a některé ze způsobů zvládnání rezistence jsou účinnější než jiné, např. že změna AD v jedné skupině je méně účinná než změna mezi skupinami, tj. pacient, který neodpověděl na 2 léčebné pokusy AD ze stejné skupiny, nedosahuje stejného stupně rezistence, jako pacient, který byl neúspěšně léčen 2 AD z různých skupin. To je kontroverzní tvrzení minimálně pro AD třídy SSRI (64,115). Zároveň však TR-S předpokládá ve svém uspořádání určitou hierarchii v účinnosti AD, tj. TCA a IMAO jsou účinnější než jiná AD, což však nenachází oporu ve výsledcích metaanalýz či výzkumných studií (64).

Dalším klasifikačním systémem míry rezistence na léčbu jsou operacionální kritéria hodnocení RD, která vznikla v Evropě (67). RD je v něm definována jako selhání 2 léčebných pokusů AD z různých skupin o délce 6–8 týdnů. Selhání jednoho léčebného pokusu je pouze neodpovědí na konkrétní typ AD. Obdobně jako v TR-S je stupeň rezistence odvozen

od počtu neúspěšných léčeb. Stav po uplynutí 1 roku léčby za použití několika pokusů bez dosažení odpovědi (> 50% redukce skóru v klinické hodnotící škále deprese) je označován jako chronická rezistentní depresivní porucha. Detaily klasifikačního systému uvádí tabulka č. 3.

Tabulka č. 3: Operacionální kritéria pro definici rezistentní deprese a chronické rezistentní deprese podle Souery et al., 1999 (67)

A. nonrespondér	<ul style="list-style-type: none"> • nedostatečná odpověď na TCA, SSRI, SNRI, IMAO, ECT aj. • nedostatečná odpověď na jeden adekvátní léčebný pokus • trvání léčebného pokusu: 6 – 8 týdnů
B. RD	<ul style="list-style-type: none"> • rezistence - 2 či více adekvátních léčebných pokusů AD z různých skupin • celkové trvání léčby indexové epizody : <ul style="list-style-type: none"> ▪ RD 1:12-16 týdnů (2 léčebné pokusy) ▪ RD 2:18-24 týdnů(3 léčebné pokusy) ▪ RD 3: 24-32 týdnů(4 léčebné pokusy) ▪ RD 4: 30-40 týdnů(5 léčebných pokusů) ▪ RD 5: 36 týdnů-1 rok (přechod do stadia chronické RD)
C. chronická RD	<ul style="list-style-type: none"> • rezistence na několik antidepresivních léčeb včetně augmentačních strategií • celkové trvání léčeb: nejméně 1 rok

Upraveno podle Souery et al.,2009 (67)

Vysvětlivky: ECT-elektrokonvulzivní léčba, IMAO-inhibitory monoaminoxidázy, RD-rezistentní deprese, SNRI-inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, SSRI-selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, TCA-tricyklická antidepresiva.

Jiným pokusem o dělení RD podle stupně rezistence je Massachusetts General Hospital Staging Method for Treatment Resistant Depression (MGH-S) (64). MGH-S se snaží vzít v úvahu jak počet neúspěšných předchozích léčeb, tak event. optimalizaci léčebného pokusu (zvýšení dávky, prodloužení léčby, augmentace/kombinace AD) – detaily viz tabulka č. 4.

Tabulka č. 4: The Massachusetts General Hospital Staging Method for Treatment Resistant Depression (MGH-S) (64)

1. Nedostatečná odpověď na každý léčebný pokus (alespoň 6 týdnů při adekvátní dávkování) na trhu dostupným AD vytváří celkové skóre rezistence (1 léčba = 1 bod)
2. Optimalizace (zvýšení) dávky, prodloužení léčebného pokusu a augmentace/kombinace v každé léčbě zvyšuje celkové skóre o 0,5 bodu na každou použitou optimalizační strategii
3. ECT zvyšuje celkové skóre o 3 body.

Upraveno dle Fava, 2003(64)

Vysvětlivky: AD-antidepresiva, ECT-elektrokonvulzivní léčba

Výstupem hodnocení rezistence podle MGH-S je kontinuální proměnná, která odráží stupeň rezistence – vyšší skór znamená vyšší stupeň rezistence. Výhodou MGH-S je i to, že na něj navazuje sebehodnotící dotazník The Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment Response Questionnaire (MGH-ATQR) (116). Klasifikace neurčuje hierarchii léčebných metod, nicméně nejvíce zvyšuje skór rezistence předchozí neúspěšná léčba ECT. Nejnovější klasifikační systém – The Maudsley Staging Method (117) – zahrnuje 3 faktory: a. předchozí léčbu, kterou hodnotí podle počtu a způsobu léčby, b. závažnost deprese, jež je charakterizována 5 stupni od subsyndromálního průběhu po depresi s psychotickými příznaky, c. dobu trvání, která je popsána od akutní po chronickou. Detaily klasifikace shrnuje tabulka č.5.

Tabulka č. 5: Hodnocení stupně rezistence depresivní poruchy podle The Maudsley Staging Method (117)

parametr	specifikace parametru	skór
trvání	akutní (≤ 12 měsíců)	1
	subakutní (12-24)	2
	chronická (> 24 měsíců)	3
závažnost (vstup, ICD X)	subsyndromální	1
	mírná	2
	střední	3
	těžká	4
	těžká s psychotickými příznaky	5
předchozích léčeb (≥ 6 týdnů): antidepresiva	1-2 AD	1
	3-4 AD	2
	5-6 AD	3
	7-10 AD	4
	> 10 AD	5
augmentace (≥ 6 týdnů)	užita	1
	nepoužita	0
ECT (≥ 8 aplikací)	užita	1
	nepoužita	0
stupeň rezistence - mírný - střední - těžký	3-6 bodů 7-10 bodů 11-15 bodů	

Upraveno podle Fekadu et al., 2009 (117)

Vysvětlivky: AD-antidepresivum, ECT-elektrokonvulzivní léčba

Ve výzkumné praxi posledních let je nejčastěji používána škála TR-S. Je nutno uvést, že ani jeden z komentovaných klasifikačních systémů nezahrnuje mezi adekvátní léčby psychoterapii či novější schválené metody léčby DP jako je rTMS či VNS. Současná

psychiatrická literatura neposkytuje jasná konsensuální, standardizovaná a operacionalizovaná kritéria pro klasifikaci RD. Její charakteristika a definice je v psychiatrické literatuře nadále používána zcela konsistentně a chybí studie ověřující proponovaná kritéria RD (109,118) a jejich význam pro klinickou praxi. Výjimkou je retrospektivní práce porovnávající klasifikační systém MGH-S a TR-S z pohledu souvislosti výše jejich skóru a predikce odpovědi na léčbu (119). Skóry v obou klasifikacích vzájemně korelovaly a pacienti, kteří dosáhli remise měly významně nižší skór v obou škálách oproti nonremitérům. Při analýze logistickou regresí pouze vyšší skóry v MGH-S predikovaly nedosažení remise.

V literatuře se objevuje i termín obtížně léčitelná deprese (difficult to treat depression), který zahrnuje jak depresivní poruchy, které z ne zcela jasných důvodů nedostatečně odpovídají na léčbu (RD), tak i deprese léčené za okolností, které neumožňují optimální poskytnutí účinné léčby (subterapeutické dávkování antidepresiva, non-compliance, nežádoucí účinky léčby, komorbidní psychiatrické onemocnění, nedostatečná doba léčby atd.)(120).

Samotné příčiny rezistence na léčbu zůstávají nejasné. V přehledových článcích věnovaných problematice je zdůrazňovaná nutnost vyloučit tzv. pseudorezistenci – viz obtížně léčitelná deprese, tj. ověřit adekvátnost předchozích léčeb a diagnózy a to včetně přítomnosti somatické (endokrinopatie) a psychiatrické komorbidity (úzkostné poruchy, poruchy osobnosti), která může ovlivnit efektivitu léčby AD (64,111,121,122,). Význam pseudorezistence byl podtržen a dokumentován studií Parkera et al. (123), který analyzoval data 164 pacientů s rezistentní nebo těžkou depresí a identifikoval 6 hlavních faktorů, které přispívaly k chybnému stanovení rezistence na léčbu – **viz tabulka č. 6.**

Současná psychiatrická literatura se k příčinám skutečné rezistence vyjadřuje zdrženlivě. Jsou zřejmě komplexní a zahrnují faktory biologické (genetické, biochemické, morfologické, molekulární, farmakokinetické aj.) a psychologické (psychosociální stresory, traumatické zážitky z dětství aj.) a jejich vzájemnou interakci (17,124,125,126,127,128,129,130,131,132,133) .

Při nedostatečném konsensu o kritériích RD není překvapující, že údaje o její prevalenci se liší (134). Předpokládá se, že při použití klasické definice odpovědi na léčbu ($\geq 50\%$ redukce příznaků) postihuje RD 20-30% pacientů a jejich počet stoupá k 60% a pokud je jako žádoucí výsledek léčby použita remise (stav bez depresivních symptomů) (135).

Tabulka č. 6:Faktory přispívající k chybnému stanovení rezistence na léčbu

N=164	Popis faktoru	Kvantifikace faktorů
1.	Nediagnostikovaná bipolární porucha a její chybějící léčba	>30 % pacientů nebyla nikdy diagnostikována či léčena bipolární porucha
2.	Chybná diagnóza a léčba psychotické deprese	5 pacientů (3%) bylo chybně diagnostikováno doporučujícím psychiatrem jako psychotická deprese
3.	Nediagnostikovaná deprese s melancholickými rysy a její chybějící léčba	>70% pacientů s diagnózou non-melancholická deprese byla diagnostikováno doporučujícím psychiatrem chybně – jednalo se o melancholické pacienty
4.	Chybně diagnostikovaná deprese s melancholickými rysy a její léčba	54 pacientů bylo chybně diagnostikováno jako melancholická deprese, 93% z nich prožilo ≥ 1 významný psychosociální zátěžový faktor, adekvátní psychoterapie (91%) či psychosociální support (59%) nebyly poskytnuty k řešení této zátěže
5.	Nediagnostikovaná sekundární deprese	Psychiatrická komorbidita (poruchy osobnosti, panická porucha aj.) nebyla adekvátně diagnostikována
6.	Neurčené organické determinanty deprese	≤ 10 pacientů bylo vyšetřováno ke zjištění event. organické determinanty deprese (demence, iktus aj.)

Upraveno podle Parker et al., 2005 (123)

Za faktory asociované s RD jsou považovány: komorbidita úzkostné poruchy, více než 3 předchozí epizody deprese, začátek DP před 20 rokem věku, nedetekované hypomanické epizody, vyšší riziko suicidia, nedostatečná odpověď na 1. antidepressivní léčbu v životě, syndrom škodlivého užívání návykových látek a přítomnost melancholických rysů u DP (111,136,137,138).

d. Predikce léčebného účinku antidepressiv

Vzhledem k tomu, že účinek AD v dosažení odpovědi na léčbu či remise není zcela

uspokojivý, jsou hledány další cesty jak maximalizovat pacientův prospěch z léčby. Patří k nim vývoj nových léčebných metod, kombinace stávajících metod léčby event. kombinace jedné ze současných metod a nové intervence a identifikace subpopulace pacientů, u kterých by bylo možno dosáhnout maximálního efektu dané intervence, tj. hledat biologické či jiné markery (prediktory) výsledku léčby (139).

V psychiatrické literatuře byly popsány asociace mnoha biologických a klinických parametrů a proměnných se zlepšením symptomatiky u depresivních pacientů, nicméně tyto korelace ještě nenaplnují požadavky, které by měly být na prediktor kladeny v klinické praxi a často spíše naznačují možnost dalšího výzkumu v oblasti patofyziologie deprese (27,140).

Prediktor odpovědi na léčbu či obecně její výsledku by měl být definován jako faktor (biologický či jiný, kupř. klinický nebo psychologický), jehož přítomnost, rozsah či změna souvisí s výsledkem léčebné intervence. Obecně je lze při určitém zjednodušení dělit na tři typy (141):

- a. Prediktory v užším slova smyslu. Jsou měřeny 1x před zahájením léčby, jejich přítomnost či rozsah koreluje s odpovědí na danou intervenci. Mohou být nacházeny jak v otevřených tak dvojitě slepých studiích.
- b. Moderátory (diferenciální prediktory), jejichž přítomnost či rozsah koreluje s rozdílným léčebným výsledkem jedné intervence oproti druhé. Jsou také měřeny 1x před zahájením intervence, ale mohou být ideálně detekovány pouze ve dvojitě slepých studiích porovnávajících léčebné intervence.
- c. Mediátory, které jsou změnami hodnot sledovaných parametrů v krátké době po zahájení léčebné kúry. Mají korelovat s výsledkem intervence. Nutná jsou minimálně 2 měření. Mohou být identifikovány obdobně jako prediktory v užším slova smyslu jak v otevřených tak dvojitě slepých studiích.

Klinicky užitečný prediktor (v širším slova smyslu) by měl být přítomen před zahájením léčby, či časně v jejím průběhu, v ideálním případě by jeho pozitivní a negativní prediktivní hodnoty (PPV, NPV) měly dosahovat 100%. Jeho predikční potenciál by měl být ověřen rozsáhlou studií pokud možno prospektivní.

Zřejmě nejlepší postup hodnocení predikčního potenciálu daného parametru je založen na použití „receiver operating curve“ analýzy. Ta popisuje chování prediktoru v jeho různých hodnotách (142). Z klinického pohledu je neméně důležité, aby prediktor byl snadno měřitelný, tj. dostupný pro měření technologicky i personálně a pokud možno ne příliš drahý při stanovení.

Ačkoli recentní přehledové články (27,28,140,141,142,) konstatují, že žádný z dosud identifikovaných potencionálních prediktorů nebyl plně validizován pro užití v běžné klinické praxi, výsledky výzkumu jsou poměrně slibné.

V oblasti genetiky je vliv genetických faktorů na antidepresivní odpověď zkoumán v tzv. „family studies“ (rodinné studie) (143,144,145) a dále studiích farmakokinetických a farmakodynamických kandidátních genů (kupř. geny kódující enzymy metabolizující psychofarmaka - cytochromu P450, lékové transportéry –Pg-p a geny kódující cílové struktury působení farmak) (132,133,144,145,143,146, 147,148,149,150). K dalším potencionálním nadějným variantám farmakodynamických kandidátních genů v predikci odpovědi na léčbu patří varianty genů kódujících serotoninový 5HT₂ receptor, syntézu neurotransmiterů (kupř. tryptofan hydroxyláza) a neurogenezu tj. například BDNF (27,28).

V poslední době se také objevují rozsáhlé projekty (STAR*D, GENDEP, MARS) (151,152,153) mapující stovky variant kandidátních genů či stovky tisíc oblastí lidského genomu (hypothesis-free approach) k vyhledání genetických variant souvisejících s patofyziologií deprese a odpovědí na léčbu. Přes mnohé pozitivní nálezy v oblasti genetiky, jich pouze několik bylo replikováno na různých populačních vzorcích. Relativní nedostatek replikovaných nálezů může být důsledkem diferencí v designu jednotlivých studií včetně velikosti zkoumané populace a etnika (154) a navíc efekt některých genetických variant (kupř. 5-HTTLPR-serotonin-transporter-linked polymorphic region) může být ovlivněn expozicí vnějšími faktory (28). Navzdory tomu, že genetický výzkum (přehled výsledků viz (27,28) v současné době není schopen poskytnout na důkazech založený algoritmus léčby DP, je výrazným příslibem pro budoucnost tzv. personalizované medicíny a porozumění mechanismu účinku AD.

V oblasti funkčních zobrazovacích metod byla opakovaně popsána souvislost metabolického stavu či jeho změny ve specifických mozkových oblastech (např. přední a subgenuální cingulum, frontální mozková kůra) a zlepšením depresivních příznaků (141). Obdobně jako v oblasti genetického výzkumu není jednoduché koncizně shrnout pohled na tuto důležitou oblast výzkumu. Z důležitých nálezů lze například uvést, že ve studiích s pozitronovou emisní tomografií (PET) byla nejkonzistentnějším nálezem korelujícím se zlepšením depresivní symptomatiky normalizace frontálního hypometabolizmu (155). Předchozí studie identifikovala zvýšený metabolismus předního cingula před léčbou jako potencionální prediktor odpovědi na léčbu (156). Studie s funkční magnetickou resonancí (fMRI) poukázaly na asociaci zvýšení

metabolismu předního cingula při expozici afektivním stimulům před zahájením léčby a pozitivním výsledkem během antidepresivní či psychoterapeutické intervence (157,158,159,160). Studie používající jako výzkumnou metodu magnetickou rezonanční spektroskopii (MRS) mimo jiné dokumentovaly vyšší hladinu fosfokreatininu a nižší hladinu nukleosidtrifosfátu (tj. odchylky v bioenergetickém metabolismu) v mozku a hladina fosfokreatinu jako potencionální prediktor dosahuje u respondérů senzitivity 83% a specificity 75 % (161,162). Význam funkčních zobrazovacích metod je zvláště výrazných v detekci vzorců metabolismu a jeho změn asociovaných s patofyziologií DP. Jejich klinická hodnota v predikci odpovědi u DP však musí být teprve jasně určena a je zřejmě věcí budoucnosti. Nelze rovněž přehlédnout relativně malé počty subjektů sledovaných ve funkčně zobrazovacích studiích (140).

Elektroencefalografie (EEG) a zvláště pak kvantitativní EEG (QEEG) jsou dalšími metodami, které v posledních letech zaznamenaly pokrok při výzkumu predikce odpovědi na antidepresivní léčbu (163). Základními předpoklady pro užití QEEG či jiných EEG metod je skutečnost, že AD produkují změny v EEG krátce po začátku podávání, tyto změny korelují s následnou změnu klinického stavu a mají vztah ke změnám metabolismu oblastí klíčových v patogenezi DP, jako je například dorsolaterální, prefrontální kortex a přední cingulum (164,165,166) . Byl ověřován predikční potenciál několika QEEG parametrů (např. relativní výkon v pásmu theta frontálně, absolutní výkon v pásmu alfa nad levou hemisférou a v různých oblastech mozku, kordance, ATR index aj.), u kterých byla prokázána predikční účinnost (167,168,169,170,171). Účinnost redukce prefrontální QEEG kordance v pásmu theta (4-8 Hz) v predikci odpovědi na AD u pacientů s rezistentní depresí byla ověřena i sérií otevřených studií Psychiatrického centra Praha (172,173,174) . Ačkoli například správnost predikce při použití redukce prefrontální kordance v pásmu theta po 1. týdnu léčby se pohybovala mezi 72-88% (140) , nebyla ani v oblasti QEEG do nynější doby provedena prospektivní studie ověřující klinickou užitečnost neurofysiologických prediktorů.

V oblasti klinických prediktorů výsledku léčby AD byly identifikovány korelace mnoha faktorů ať již klinických či laboratorních s redukcí depresivní symptomatiky, které se jeví či jeví jako potenciálně využitelné v běžné praxi (139,141).

Např. přítomnost celkové somatické komorbidity hodnocené škálou Cumulative Illness Rating Scale (175) byla spojena s horší odpovědí na léčbu u ambulantních pacientů (n=384) léčených 20 mg fluoxetinu po dobu 8 týdnů (176). Stejně tak s horší odpovědí na AD byly

spojeny specifické laboratorní či zobrazovací nálezy jako např. hypercholesterolemie (177,178) , obezita (179), deficit kyseliny listové (180,181,182,183), kardiovaskulární rizikové faktory(184) či hyperintenzivní ložiska v bílé hmotě mozkové (185).

Negativní vliv osobnostních parametrů a přítomnosti úzkostné komorbidity stejně jako vliv závažnosti depresivní epizody na výsledek léčby bude komentován dále v části o léčbě RD. Nejpřesvědčivěji doloženým klinickým prediktorem (mediátorem) odpovědi na léčbu je časná redukce depresivních příznaků, jejíž predikční potenciál byl opakovaně prokázán pro různá AD ať již v metaanalýzách (186,187) , dvojitě slepých studiích (188,189) či naturalistických sledováních rozsáhlých souborů pacientů (190,191). Výzkumný tým Psychiatrického centra Praha publikoval práci, která na analýze naturalistických dat demonstrovala predikční účinnost časného zlepšení depresivní symptomatiky měřené škálou MADRS (94) nikoliv pouze po druhém, ale dokonce po prvním týdnu léčby (192). Výsledky recentních studií hodnotících predikční účinnost časné změny depresivní symptomatologie včetně studie Psychiatrické centra Praha uvádí **tabulka č. 7**

Použití časné redukce příznaků v predikci výsledku léčby může být pochopitelně velmi užitečným nástrojem, který nevyžaduje větší finanční náklady, avšak problematickým bodem je, že predikuje i odpověď na placebo léčbu, jak plyne z analýzy Szegediho et al., byť autor sám se k této otázce podrobně nevyjadřuje. Pozitivní prediktivní hodnota (PPV) časné redukce příznaků na placebové léčbě dosahovala v jeho metaanalýze sice pouze hodnoty 43 avšak negativní prediktivní hodnota (NPV) byla 94% (186). Odlišení placebové odpovědi na AD je sice v psychiatrické literatuře komentováno a jsou navrhována různá vodítka například rychlost nástupu odpovědi (193,194,195), ale její skutečné odlišení je v klinické praxi obtížné, byť určitou naději mohou skýtat výsledky neurofysiologických a funkčně zobrazovacích metod (155,196,). Například v neurofysiologické studii, která použila již výše zmíněného QEEG parametru prefrontální kordance, byl detekován rozdíl ve změně kordance u pacientů, kteří odpověděli na AD (snížení hodnoty) a placebo (zvýšení hodnoty) po 1. či 2. týdnu léčby (196).

Zajímavým doplněním k otázce užití časné redukce příznaků v predikci na odpovědi jsou výsledky velké španělské studie (n=930), která dokumentovala, že tzv. časná odpověď na léčbu či remise (v 6. týdnu akutní léčby) je výrazným prediktorem pozitivního výsledku léčby po dalších 12 měsících (poměr šancí: odpověď-4,14, remise-4,72) (197) .

Pravděpodobným a logickým dalším směrem a pokračováním výzkumu v oblasti predikce výsledku antidepressivní léčby bude integrace známých dat z různých oblastí s cílem ustanovit kombinovaný model s robustnější predikční účinností a lze předpokládat i prospektivní

validizaci dosud dosažených výsledků, jako je tomu například v případě probíhající německé studie, která porovnává obvyklou léčbu deprese a s léčbou změněnou podle přítomnosti či nepřítomnosti časně redukce příznaků (198).

Tabulka č. 7: Časná redukce depresivních příznaků v predikci odpovědi na antidepresiva

Studie	Použitá hodnotící škála	Antidepresivní léčba	Definice časného zlepšení	PPV	NPV
Van Calker et al., 2009 (188)	HAMD	SER/ AMI	$\geq 20\%$ - 2.t	0,79 / 0,78	0,67 / 0,86
Henkel et al., 2009 (190)	HAMD	Různá AD	$\geq 20\%$ - 2.t $\geq 25\%$ - 2.t $\geq 30\%$ - 2.t	0,88 0,89 0,91	0,37 0,35 0,34
Szegedi et al., 2009 (186)	HAMD	MIR VNF SSRI TCA	$\geq 20\%$ - 2.t	0,56 0,56 0,5 0,56	0,88 0,94 0,86 0,84
Tohen et al., 2010 (187)	MADRS	OFC	$\geq 25\%$ - 2.t	0,45	0,86
Bares et al. 2011 (192)	MADRS	Různá AD	$\geq 20\%$ - 1.t $\geq 20\%$ - 2.t	0,8 0,71	0,63 0,8

Vysvětlivky: AD - antidepresiva, AMI-amitriptylin, HAMD - Hamiltonova stupnice pro hodnocení deprese, MADRS - hodnotící stupnice deprese podle Montgomeryho a Åsbergové, MIR-mirtazapin, NPV- negativní prediktivní hodnota (pravděpodobnost, že případ je skutečně negativní, když jej test jako negativní vyhodnotil), OFC – kombinace fluoxetin a olanzapin, PPV – pozitivní prediktivní hodnota (pravděpodobnost, že případ je skutečně pozitivní, když

ho test jako pozitivní vyhodnotil), SSRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, t – týden TCA – tricyklická AD, VNF - venlafaxin

e. Rezistentní deprese - léčba

Současná psychiatrická literatura obsahuje výsledky velkého množství projektů, které hodnotily efekt různých intervencí (neurostimulačních, farmakologických a psychoterapeutických) v léčbě RD. Vzhledem k tomu, že níže popsany výzkumný projekt hodnotí efekt farmakologické léčby je i tento orientační přehled cílen lékové ovlivnění RD a nekomentuje výsledky psychoterapeutických a neurostimulačních intervencí.

Jak již bylo uvedeno výše, prvním krokem v léčbě RD by mělo být vyloučení tzv. pseudorezistence, tj. stavu, kdy nedostatečná odpověď na léčbu je zapříčiněna jinými okolnostmi než skutečnou rezistencí, ergo chybným stanovením diagnózy, nezjištěním přítomné psychiatrické či somatické komorbidity, neadekvátní léčbou (doba aplikace antidepressivní intervence a účinná dávka) a v neposlední řadě nedostatečnou adherencí či compliancí k léčbě (112).

Nejčastějším problémem v diagnostice DP je její záměna za bipolární afektivní poruchu (BAP) (199). Chybná DP nemusí být samozřejmě způsobena nedostatečným odběrem anamnestických dat, kde chybí dotaz na přítomnost manické či hypomanické epizody, ale i samotným průběhem BAP. Ten může být charakterizován v době poskytované intervence pouze přítomností depresivních epizod či velmi nenápadným a nejistým výskytem hypománií v anamnéze, které se nedaří spolehlivě ověřit. Závažnost problému podtrhuje zjištění, že průměrná doba do stanovení správné diagnózy BAP od prvního kontaktu s psychiatrickými službami se může pohybovat až kolem 7 let (200,201). Základní principy léčby depresivní epizody BAP jsou pochopitelně rozdílné od DP (202,203,204) a v současné je zpochybňována účinnost AD a dlouhodobě je upozorňováno na riziko přesmyku do hypománie hlavně při použití AD v monoterapii (205,206,207,208).

Roli ve vzniku nedostatečné odpovědi na léčbu může sehrát i přítomnost komorbidní somatické choroby (endokrinní onemocnění – štítná žláza, Cushingův syndrom, diabetes mellitus, kardiální onemocnění, parkinsonismus, ictus, hypercholesterolemie, HIV, Parkinsonova choroba, ictus ev. podávaná somatická léčba – kupř. reserpin aj.)(64,209).

U některých somatických chorob může být depresivní syndrom součástí jejich klinického obrazu (štítná žláza, ictus) u jiných možným patofysiologickým faktorem a v neposlední řadě přítomnost závažného somatického onemocnění může být psychologicky srozumitelným

spouštěčem epizody DP (210,211,212) či poruchy přizpůsobení, která se projevuje přítomností depresivního či anxiousně depresivního syndromu.

Z psychiatrické komorbidity je nejlépe dokumentován negativní vliv přítomnosti úzkostných poruch a úzkostných symptomů (úzkostná deprese) na výsledek léčby (111,137, 138,141,213,214,215).

Ačkoli ne všechny studie potvrdily negativní vliv komorbidity poruchy osobnosti na dosažení odpovědi na AD (216,217,218), recentní metanalýza konstatovala, že její přítomnost dvakrát zvyšuje riziko nedostatečné odpovědi (219). Obdobná je zřejmě situace u pacientů závislých na návykových látkách či alkoholu (220). U pacientů trpících závislostí na alkoholu či drogách byla navíc dokumentována vyšší prevalence DP a vice versa bylo popsáno vyšší následné užívání alkoholu a drog u depresivních (221). Překvapivě však další z recentních metanalýz zabývajících se touto oblastí nepopsala rozdíl mezi odpovědí na AD u depresivních a dysthymních pacientů, kteří byli závislí na alkoholu a nemocných bez závislosti (222). V současné době je za adekvátní výsledek léčby považována remise (tj. stav bez příznaků deprese) a nikoliv pouhá odpověď na léčbu (tj. $\geq 50\%$ redukce příznaků).

K spolehlivému vyhodnocení dosažení odpovědi na léčbu či remise je bezesporu nutno použít některou z hodnotících škál určených pro DP, která může být objektivní, administrovaná klinikem (Hodnotící stupnice deprese Montgomeryho a Asbergové -MADRS), Hamiltonovu hodnotící škálu deprese - HAMD, Quick Inventory of Depressive Symptomatology-C aj.) (74,94,70) či subjektivní, sebehodnotící (Beckův depresivní inventář – BDI, Quick Inventory of Depressive Symptomatology – SR-QIDS_SR aj.) (70,74,94,223,). Posledně jmenovaná stupnice je nyní dostupná i v české verzi (www.ids-qids.org) a je nyní zařazena do programu sledování klinického stavu depresivních pacientů na pracovišti autora.

Jednotlivé škály mají potom určený skór odpovídající remisi (57,224). Dosažení remise, jak již bylo uvedeno výše, je důležité vzhledem k prokázané souvislosti mezi přítomností residuálních symptomů a zvýšeným rizikem relapsu DP či jejího přechodu do chronicity (225,66,226). Kritérium „pouhé“ odpovědi na léčbu obzvláště v případě RD však nemusí být diskvalifikováno z použití, pokud je v definici odpovědi kupř. zohledněna i kvalita života, subjektivní hodnocení stavu z pohledu pacienta či rodinných příslušníků (67). Obdobně je dosažení odpovědi cenné v rámci kratšího léčebného pokusu, protože časné zlepšení depresivní symptomatiky predikuje dosažení dalšího zlepšení (remise) v průběhu delší léčby. Základní otázkou, která již souvisí se samotnou léčbu RD, je adekvátnost antidepressivní léčby z pohledu délky léčebného pokusu a podávané dávky AD.

Optimalizace léčby antidepressiv

Adekvátní délka léčebného pokusu antidepressivem a její prodloužení

Autoři klasifikací RD považují za adekvátní 6-8 týdenní léčbu AD (64,67,113,114,117) a obdobnou dobu léčby (6-10 týdnů) doporučují i aktuální vodítka k léčbě (81,82,227). Ta však upřesňují, že doba léčby kolem 8-10 týdnů je na místě, pokud dojde alespoň k částečnému zlepšení stavu v průběhu prvních 4-6 týdnů léčby. Doporučení k delší léčbě, resp. jejímu prodloužení (57) vycházejí z poznatku, že významné procento pacientů může dosáhnout odpovědi na léčbu po 8. týdnu léčby či později (65,228). K obdobnému výsledky dospěla i metaanalýza z roku 2010, která neprokázala výhodu změny medikace oproti prodloužení léčebného pokusu. Při implementaci jejího výsledku do běžné klinické praxe, je však třeba vzít v úvahu, že zahrnovala pouze tři studie (229). Navíc neposkytuje odpověď na otázku, jak dlouho léčit a co poté, pokud pozitivního výsledku léčby není dosaženo. V současné psychiatrické literatuře se objevuje narůstající množství dat poukazujících na to, že účinek AD nastupuje od počátku jejich podávání a je pravděpodobně detekovatelný již od prvního či druhého týdne léčby (193,230,231,232,233,234). Přibývá i důkazů o tom, jak bylo zmíněno v části o predikci antidepressivní odpovědi, že parciální zlepšení klinického stavu, většinou definované hranicí 20% redukce skóru v hodnotící škále po 2. či 4. týdnu léčby predikuje její konečný výsledek po 6. a 8. týdnu (186,187, 188, 189,192,190,191,235). V souladu s aktuální psychiatrickou literaturou lze tedy soudit, že adekvátní doba léčebného pokusu se pohybuje na hranici 6 týdnů a prodloužení léčebného pokusu je na místě pouze v případě dosažení alespoň parciální odpovědi na léčbu v období 4-6 týdnů léčby i u RD (56,224,227). Změna léčby již po 2. týdnech léčby, pokud není dosaženo alespoň parciálního zlepšení stavu, které je robustním prediktorem odpovědi na léčbu (224), zatím nenalezla odraz v současných vodítcích k léčbě, ač je v nich již komentována (227).

Výsledky reanalýzy již výše zmíněné studie GENDEP, která ověřovala individuální trajektorie změny depresivní symptomatologie u pacientů léčených nortriptylinem a citalopramem však poukázaly na fakt, že časné a pozdní zlepšení depresivní symptomatologie, které bylo definované hranicí 3 týdnů je stejně časté (236). Navíc výsledek 12-týdenní léčby podle autorů může být přesně predikován až po 8. týdnu léčby.

Ačkoli se implicitně předpokládá, že délka léčby AD by u pacientů s RD měla být delší než u nerezistentních pacientů a některé studie a metaanalýzy (228,229) dokumentovaly, že prosté prodloužení léčebného pokusu může vést k dosažení pozitivního výsledku stejně jako změna medikace, nelze tento přístup paušalizovat. Rozhodnutí se musí odvíjet od klinického stavu pacienta (přítomnost parciálního zlepšení, snášenlivost léčby, závažnost příznaků) a také od

jeho postoje k dalšímu prodloužení léčby, která po několika týdnech nepřinesla žádoucí efekt. V již několikrát citované studii STAR*D, která porovnávala účinnost různých typů léčby podávaných v sekvenci (tedy u pacientů jejichž rezistence postupně narůstala) se pohyboval čas do dosažení remise mezi 5,4 a 7,4 týdne bez jasně zřetelného nárůstu doby se vzrůstající rezistencí souboru (56).

Zvýšení dávky antidepressiva

Zvýšení dávky AD je po prodloužení léčby další metodou optimalizace léčby. Je často využíváno v klinické praxi a zařazeno do různých národních i mezinárodních vodítek léčby DP (30,81,82,227,237). Odpovídá to „zdravému rozumu“ a přirozené logice klinické úvahy. Na druhou stranu výše uvedená doporučení k léčbě nezastírají, že důkazy o účinnosti zmíněného postupu jsou přinejmenším limitované. Při posuzování efektu této léčebné strategie by nemělo být zaměněno zvýšení dávky AD po předchozím neúspěchu léčby či dosažení parciální odpovědi (většinou definované jako 25-50% redukce skóru v hodnotící škále) s použitím vysokých dávek AD od počátku léčby a s použitím prokazatelně účinných dávek.

Komplikujícími faktory pro jednoznačné vyhodnocení či plánování výzkumu jsou určení doby, po které má být zvýšená dávka podávána, doba předchozí aplikace AD a volba cílové populace (parciální respondéři, nonrespondéři, rezistentní) pro tento způsob úpravy léčby (238). V literatuře je k dispozici pouze nevelký počet prací na toto téma. V případě TCA, k jejichž výhodám patří, že i v běžné klinické praxi lze stanovit jejich hladinu v plazmě, je k dispozici pouze 1 studie hodnotící účinnost zvýšení dávky u pacientů, kteří neodpověděli na předchozí léčbu (239). Byla porovnáována účinnost zvýšení paroxetinu a maprotilinu po dobu 3 týdnů u pacientů (n=544), kteří neodpověděli na předchozí 3 týdny léčby a nebyl pozorován benefit ze zvýšení dávky ani pro jedno z hodnocených AD. V několika studiích hodnotících účinnost gradace dávky SSRI (sertralin, fluoxetin, paroxetin) (239,240,241,242,243,244,245) nebyl zjištěn pozitivní efekt postupu s výjimkou malé otevřené studie (241), jejíž výsledky nebyly potvrzeny dvojitě slepými hodnoceními (242,243). Metodologickým nedostatkem některých studií bylo zvýšení dávky po krátkém původním podávání, např. po 3 týdnech (240,244,245). Systematický přehled randomizovaných studií neprokázal účinnost zvýšení dávky SSRI, které bylo provedeno před 4. týdnem léčby původní dávkou (246). Pro ostatní skupiny antidepressiv (ireverzibilní inhibitory monoaminoxidázy, inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu aj.) jsou k dispozici pouze velmi malé nereprezentativní studie (238).

Nález o nedostatečné účinnosti zvýšení dávky AD v léčbě DP neznamena, že všechny dávky AD jsou stejně účinné, pokud jsou podávány od počátku léčby. K dispozici je velké množství dat hodnotících různé dávkování AD v fixním režimu ať již s kontrolou hladin v séru či bez ní. V systematické, přehledové práci je popsán pravděpodobný vztah mezi dávkou a odpovědí na léčbu pro venlafaxin, TCA, nefazodon a fenelzin, ale nikoliv pro SSRI (247). Dávkování kolem 150 mg imipraminového ekvivalentu je považováno podle Bolliniho a jeho týmu za optimální z pohledu poměru rizika a zisku z léčby AD u pacientů s DP (248), avšak ne všechna modernější AD jsou zahrnuta do této metaanalýzy.

Poněkud jiný úhel pohledu poskytuje metaanalýza Bakera et al., která zjistila souvislost dávky a odpovědi resp. změny depresivní symptomatologie, když byli analyzováni pouze pacienti, kteří léčbu zvýšenou dávkou tolerovali a nikoliv všichni pacienti zamýšlení k léčbě (ITT – intent to treat) (249,250). Ačkoli důkazy pro účinnost zvýšení dávky AD nejsou příliš přesvědčivé, je na místě akceptovat tuto možnost optimalizace léčby a to i vzhledem k tomu, že pro většinu AD není rutinně dostupné stanovení jejich plazmatické hladiny a stejná dávka AD nemusí vést ke stejné plazmatické hladině u různých pacientů, např. u subjektů na stejné dávce AD (TCA) se objevil více než 10násobný rozdíl v plazmatických hladinách (251). Nelze tedy vyloučit, že pacient na standardní dávce AD nemá adekvátní hladinu AD či jeho dalšího aktivního metabolitu v plazmě. Výrazný vliv na hladinu AD v plazmě mají genetické faktory, kde např. přítomnost polymorfismu cytochromu P450 (CYP2D6, CYP2D19) ovlivňuje farmakokinetiku i farmakodynamiku tricyklických, ale i mnohých dalších AD (126).

Výzkum v oblasti genetických variant kandidátních genů ovlivňujících farmakokinetiku a farmakodynamiku byl stručně komentován v části o predikci účinku léčby. V závěru je nutno poznamenat, že diskuse k tomuto tématu se týkala účinnosti zvýšení dávek na maximální možné, tolerované, jinak zůstává samozřejmé, že AD je nutné podávat v rozsahu účinného dávkování, tak jak jsou uváděna v Souhrnech údajů o přípravcích (SPC) jednotlivých AD.

Farmakologické způsoby léčby RD

Při nedostatečné odpovědi na antidepresivní léčbu, která trvá adekvátní dobu je doporučována změna AD (mezi skupinami, či v rámci jedné skupiny), augmentace AD, tj. přidání dalšího látky (lithium, trijodthyronin, antipsychotika 2. generace, pindolol, buspiron aj.), která není AD k podávanému AD a kombinace AD (29,81,82,227). Termín augmentace je někdy používán i pro přidání druhého AD k stávající antidepresivní léčbě.

Vodítka k léčbě Canadian Psychiatric Association a Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) doporučují po neúspěšné 1 antidepresivní léčbě v případě alespoň

20% redukce příznaků a nedosažení remise volit augmentaci či přidání druhého AD a v případě nižší redukce obtíží pak změnu antidepressivní léčby (227). Je nutno předznamenat, že literatura neposkytuje odpověď na otázku, jak dlouho má pokračovat ev. kombinace AD či augmentace v pokračovací či profylaktické léčbě. U augmentací rovněž nejsou k dispozici informace o jejich účinnosti, pokud by byly aplikovány od počátku v rámci kompletně nové intervence, např. augmentace lithiem k nově nasazenému AD. Tento postup je však také používán v klinické praxi.

Augmentace lithiem

Užití lithia (lithiových solí) je používáno v augmentaci AD od 60. let minulého století (252) a je jednou z nejvíce zkoumaných a v účinnosti ověřených augmentací (253). Lithiová augmentace podle jedné z metaanalýz účinku dosahovala odpovědi u 45% pacientů tedy cca 2,5x vyšší než placebo (254). Recentní metaanalýza neprokázala účinek lithia v akceleraci odpovědi na AD, ale dokumentovala pozitivní efekt lithia v augmentaci různých AD (TCA, SSRI) vzhledem k dosažení odpovědi (255). Přes toto pozitivní konstatování je skutečností, že k je k dispozici velmi málo studií hodnotících účinnost augmentace SSRI, jako AD první volby (256,257) a účinnost lithia v augmentaci AD jiných farmakologických skupin (SNRI, NaSSA, NDRI) s výjimkou TCA je nejasná. V rámci 3. kroku (úrovně) studie STAR*D byla porovnávána účinnost augmentace lithiem a trijodthyroninem (T3) (258). Lithium bylo kombinováno s bupropionem, citalopramem, venlafaxinem, sertralinem a citalopramem již kombinovaným s bupironem a dosáhlo remise po v průměru 9 týdenní léčbě pouze u 16% pacientů, kteří neodpověděli, alespoň na 2 předchozí AD.

Augmentace trijodthyroninem

Podobně jako lithium byl T3 používán v augmentaci účinku TCA. Metaanalýza jeho účinku v augmentaci TCA prokázala jeho 2-násobnou účinnost v porovnání s placebem, byť její autoři upozorňují na nevyrovnanou kvalitu analyzovaných studií (259). Další z metaanalýz poukázala i na potenciál T3 urychlit nástup odpovědi na TCA (260). Nejasná zůstává účinnost T3 v augmentaci jiných AD. Metanalýza hodnotící její efekt u pacientů léčených SSRI nedospěla k jednoznačnému závěru, otevřené studie dokumentovaly její účinnost, v kontrolovaných studiích byly výsledky nejednoznačné od pozitivního po negativní efekt (261,262). Ve výše zmíněné části studie STAR*D (3.krok studie) se efekt T3 (remise 24,7%) v augmentaci různých AD nelišil od efektu lithia (258).

Augmentace bupironem

U bupironu (parciální agonista pre- i postsynaptických 5HT_{1a} receptorů) je v augmentaci AD předpokládán jeho potenciál ke zvýšení serotonergní neurotransmise a tím ke zvýšení

účinku SSRI a SNRI (257,263). Pozitivní efekt buspironu demonstrovaly otevřené studie, avšak dvojitě slepé, placebem kontrolované studie nedetekovaly vyšší účinnost oproti placebo při kombinaci s SSRI (264,265). V již zmíněné studii STAR*D (2. úroveň) se efekt bupropionu kombinovaného s původně podávaným citalopramem nelišil od účinnosti citalopramu augmentovaného buspironem. Překvapivě augmentace buspironem nedosáhla lepšího výsledku u pacientů s vyšší hladinou úzkosti (138,266). V augmentaci jiných AD buspiron ověřován nebyl.

Augmentace pindololem

Pindolol, který mimo toho, že je beta blokátorem, je i antagonistou 5HT_{1a} receptorů. To má být podkladem jeho účinnosti v augmentaci AD (267). Bylo provedeno mnoho otevřených či kontrolovaných studií (267,268,269,270,271,272,273,274,275,276,277) převážně s SSRI, které většinou poukázaly na pozitivní efekt pindololu v urychlení nástupu odpovědi a možného nárůstu účinku AD. Nicméně zvýšení účinku u rezistentní depresivní populace nikdy přesvědčivě demonstrováno nebylo (274,277,278). Aktuální metaanalýza konstatovala dobrou snášenlivost augmentace a její celkový pozitivní efekt na dosažení zlepšení depresivní symptomatiky hlavně do 4. týdne léčby (279).

Augmentace antipsychotiky 2. generace (AP2G)

Data o použití AP2G se objevují v mezinárodní i naší psychiatrické literatuře od poloviny 90. let minulého století (280,281,282). V augmentaci AD byly používány olanzapin, risperidon, quetiapin, aripiprazol a ziprasidon. Tomuto tématu se věnovalo několik recentních přehledových článků (283,284,285), které ač se spíše pozitivně vyjadřují k účinnosti metody, zmiňují také rizika nežádoucích účinků AP2G (vznik obezity, riziko narušení glukosy tolerance, nárůst hmotnosti, extrapyramidový syndrom aj.) a to včetně rizika vzniku tardivních dyskínéz (286).

Augmentace olanzapinem byla zkoumána v akutní léčbě celkem v 4 dvojitě slepých studiích (ve všech případech v kombinaci s fluoxetinem) a byla porovnáována s monoterapií fluoxetinem, olanzapinem, nortriptylinem, či venlafaxinem (287,288,289,290). Pouze ve 2 z těchto 4 studií (288,290) prokázala kombinovaná léčba superioritu nad monoterapiemi (257). Podíl dosažených odpovědí se pohyboval mezi 27 až 60%.

Účinnost quetiapinu byla po 3 (2 z nich nejsou k dispozici in extenso) pilotních studiích (291,292) s malým počtem zařazených rezistentních pacientů (15-58 subjektů) hodnocena ve dvou dvojitě slepých placebem kontrolovaných studiích (293,294). Byla augmentována různá AD (SSRI, SNRI atd.) dávkou 150 nebo 300 mg quetiapinu a byla demonstrována účinnost postupu. Podíl dosažených odpovědí pro obě dávkovací schémata se pohyboval mezi 52 až

59%.

S ziprasidonem byly provedeny pouze malé pilotní studie (295,296). V první z nich dosáhla kombinace ziprasidonu s SSRI 61 % odpovědi u pacientů, kteří ukončili studii (296), ale v druhé z nich kombinovaná léčba sertralin a ziprasidon (byla dvě různá dávkování ziprasidonu – 80 a 160 mg pd.) nedosáhla ani větší redukce depresivních příznaků, ani vyššího podílu odpovědí na léčbu než placebo (295).

Risperidon byl prvním AP2G, u kterého byla komentována v otevřeném uspořádání účinnost v augmentaci AD u DP (282,297). V akutní léčbě RD dvě dvojitě, slepé placebem kontrolované studie poukázaly na účinnost augmentace AD (298,299) a podíl dosažených odpovědí byl 46 resp. 55 %. Studie hodnotící dlouhodobý benefit, tj. udržení odpovědi, neprokázaly jeho vyšší účinnost oproti placebo (300,301).

Aripiprazol ve dvou stejně uspořádaných placebem kontrolovaných studiích prokázal superioritu účinku nad placebem (302,303), avšak „poolovaná“ analýza (304) výsledků poukázala na to, že rozdíl v redukci depresivní symptomatiky (3 body) mezi skupinou léčenou aripiprazolem a placebem ač statisticky významný, je na samé hranici kritérií klinické signifikance podle NICE (75). I poslední dvojitě slepá studii replikovala pozitivní efekt aripiprazolu v augmentaci, který dosáhl redukce skóru ve škále MADRS na konci léčby v hodnotě 10 bodů, zatímco placebo pouze 6,4 bodu (305). Procento odpovědí ve všech třech zmíněných studiích se pohybovalo mezi 33 až 46%.

Přídavná léčba AP2G je v současné době nejsystematičtější a nejpřesněji studovanou farmakologickou augmentační strategií. Quetiapin a aripiprazol mají v dvojitě slepých, placebem kontrolovaných studiích obdobnou účinnost, která se nelišila od účinnosti risperidonu, který byl zkoumán v kratších studiích. Účinnost olanzapinu byla zkoumána pouze v kombinaci s fluoxetinem. Pro ziprasidon není k dispozici dostatek jasných důkazů a jeho účinnosti u pacientů s RD. Podíl odpovědí u pacientů ve dvojitě slepých studiích s AP2G (aripiprazol, olanzapin, quetiapin, risperidon) (257) se pohyboval v rozmezí mezi 27% (289) až 60% (288).

Další augmentace

Psychiatrická literatura popisuje i další možnosti augmentace AD.

Lamotrigin byl použit pouze v malých studiích z nichž většina byla dvojitě-slepých (306,307,308,309,310,311) a jeho účinnost, tři z nich neprokázaly (307,308,310).

Augmentace tradičními psychostimulancii (amfetaminy, methylphenidát) nebyla hodnocena jako účinná v systematickém přehledu Cochraneovské databáze (312), ačkoli pacienti na augmentaci dosahovali výrazně vyššího procenta odpovědi oproti placebovým kontrolám

(313,314). Augmentace novým stimulantem modafinilem byla zkoušena v několika rozsáhlých dvojité slepých, placebem kontrolovaných studiích, které však prokázaly pouze mírný efekt této augmentace v porovnání s placebem (315,316,317). Navíc citované studie jsou ovlivněny faktem, že všichni zařazení pacienti trpěli spavostí a únavou a to může ovlivnit reprezentativnost výsledků pro spektrum DP.

V psychiatrické literatuře se objevují také data o užitečnosti a účinnosti augmentace antidepresivní léčby kyselinou listovou (180, 318,319,320). Metanalýza randomizovaných kontrolovaných studií (321) konstatovala, že při současné úrovni důkazů lze předpokládat, že léčba foláty může být účinná jako adjuvantní léčba ke konvenční antidepresivní léčbě. Důkazy nepodporují užití folátů v monoterapii DP. V současné době probíhá rozsáhlá, randomizovaná studie mapující účinnost folátu v augmentaci AD (322).

Psychiatrická literatura popisuje i další augmentace, která však nejsou užívány ve standardní psychiatrické praxi a nejsou uváděny v algoritmech léčby DP (227,323).

V souhrnu lze konstatovat, že augmentace pevně patří mezi způsoby léčby RD resp. nedostatečné odpovědi na léčbu a že již našly své místo v oficiálních vodících k léčbě národních i mezinárodních psychiatrických společností. Za nejlépe ověřené a nejvíce zkoumané můžeme považovat použití lithia, T3 a AP2G. Přesto však tato indikace není uváděna v tzv. Souhrnech údajů a o přípravcích (SPC), které jsou oficiálním dokumenty o jednotlivých léčebných přípravcích a tím pádem jejich indikace v léčbě DP zůstává „off-label“. Z druhé pohledu však jejich použití může přinášet i rizika v podobě nežádoucích účinků a v neposlední řadě není u většiny z nich ověřena a komentována jejich efektivita způsob podání v pokračovací léčbě, tj. zda pokračovat v podávání augmentoru či nikoliv po celou dobu pokračovací či profylaktické léčby.

Celkový pohled na výhody a nevýhody užití jednotlivých augmentací poskytuje **tabulka č. 8 a 9**.

Tabulka č. 8: Augmentace první volby v léčbě rezistentní deprese podle The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, 11th edition (324)

Léčba	Výhody	Nevýhody	Frekvence používání autorem disertační práce
Li (242,253,255,258,325,) (plasmatická hladina 0,4-1 mmol/l)	- dobře zavedená metoda - dobré důkazy účinnosti -doporučeno NICE - rychlá odpověď	- někdy horší snášenlivost při vyšších hladinách - toxicita lithia -nutnost monitorace plasmatické hladiny a dalších laboratorních vyšetření -nemusí být účinné u pacientů rezistentních na několik předchozích léčeb	**
T3 (325,326,327,328,329) (20-50 µg/d)	-většinou dobře snášeno -dobré důkazy o účinnosti	-monitorace hladin tyreoidálních hormonů - negativní výsledky některých studií	*
OLA+FLU (287,289,290,330,331) (12.5mg + 50 mg/d)	-intenzivně zkoumáno -většinou dobře snášeno -kombinace OLA+TCA může být také účinná	-riziko nárůstu hmotnosti	**
QUE (293,294,332,333,,334, 335) (150 nebo 300 mg /d) k SSRI či SNRI	-dobré důkazy o účinnosti -možná efektivnější než přidání lithia -přijatelné vysvětlení mechanismu účinku	-sucho v ústech, sedace, zácpa mohou být problémem - nárůst hmotnosti při dlouhodobém užívání	***
RIS (282,298,299, 301,336,337) (0,5-3 mg/d)	-dobré důkazy o účinnosti - většinou dobře snášeno	-hypotense -hyperprolaktinemie	***
ARI (303,305,338, 339,340) (5-20 mg/d)	-dobré důkazy o účinnosti -většinou dobře snášeno a bezpečné	-akathisie a celkový neklid (10-20% pacientů)	*

Upraveno podle Taylor, Paton a Kapur, 2012 (324) - citační aparát byl ponechán beze změny

Vysvětlivky: µg-mikrogram, AD –antidepresivum, ARI-ariprazol, d-den, FLU-fluoxetin, l-litr, Li-lithium, mmol-milimol, mg-miligram, OLA-olanzapin, QUE-quetiapin, RIS-risperidon, T3-trijodthyronin, ***-velmi časté užití, **-časté užití, *-výjimečné užití, 0-neužíváno

Tabulka č. 9: Augmentace druhé volby v léčbě rezistentní deprese podle The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, 11th edition (324)

Léčba	Výhody	Nevýhody	Frekvence používání autorem disertační práce
Lamotrigin(306,307,308,309,310) (200mg a 400 mg/d)	-poměrně intenzivně zkoumáno -poměrně široce užíváno	-pomalá titrace -riziko kožních nežádoucích účinků - nejvhodnější dávkování je nejasné -2 neúspěšné RCT	*
Pindolol (272,275, 277,279,341) (5 mg nebo 7,5 mg)	-dobře snášený -poměrně intenzivně zkoumán	-data podporují hlavně urychlení nástupu účinku -data o vlivu na rezistenci jsou rozporná	Není dostupný v ČR po několik posledních let
SSRI + buspiron(264,266) (do 60 mg/d)	-podpořeno výsledky STAR*D	Při vyšších dávkách hůře snášeno (závratě)	**

Upraveno podle Taylor, Paton a Kapur, 2012 (324) - citační aparát byl ponechán beze změny

Vysvětlivky: d-den, mg-miligram, STAR*D- Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression, ***-velmi časté užití, **-časté užití, *-výjimečné užití, 0-neužíváno

Změna antidepressiva

Změna AD je pochopitelně další alternativou postupu, kterou zmiňují algoritmy léčby pro případ nedostatečné odpovědi na antidepressivní intervenci (81,30,227). Je doporučována v situaci, kdy není dosaženo ani parciální změny klinického stavu. Existuje samozřejmě velké množství variant změny AD; změna na AD s jiným mechanismem účinku (přechod na tzv. novější AD – SNRI, NASSA aj., či naopak návrat k TCA či IMAO), změny na AD ze stejné farmakologické skupiny (TCA, SSRI). Úroveň důkazů o účinnosti změny AD pro jednotlivá AD se pohybuje od kazuistik po dvojitě slepé studie a počet vysoce kvalitních studií je poměrně nízký (257).

Intraskupinová změna antidepressiva

Intraskupinová změna TCA není v přehledové literatuře doporučována pro relativně nízkou

účinnost (113), nicméně některá z TCA (clomipramin, maprotilin) byla doporučována pro léčbu RD a jejich aplikace, zvláště parenterální, po předchozí neúspěšné léčbě jinými TCA sebou nesla rychlý a spolehlivý efekt (342,343,344,345).

Účinnost změny léčby v rámci AD skupiny SSRI byla podpořena menšími otevřenými studiemi, které však zahrnovaly ne pouze pacienty, kteří na léčbu prvním SSRI neodpověděli, ale i subjekty, které léčbu netolerovali (346,347,348,349). Podíl odpovědí na léčbu se v zmíněných studiích pohybovat mezi 42-71%. Podle výsledků 2. úrovně studie STAR*D, která porovnávala účinnost změny AD (sertralin vs bupropion vs venlafaxin) po předchozí neúspěšné léčbě citalopramem, nebyl rozdíl v účinnosti (remise, odpověď) mezi jednotlivými použitými AD, byť číselně sertralin dosáhl nejnižšího procenta dosažení remisí (115). Stejně tak metaanalýza porovávající změnu AD u pacientů, kteří neodpověděli na SSRI a byli dále léčeni jiným SSRI či AD z jiné farmakologické skupiny neprokázala příliš výraznou výhodu změny na non-SSRI AD (350).

Změna antidepressiva mezi skupinami s různým mechanismem účinku

Meziskupinová změna AD by měla přinést změnu mechanismu účinku (351). K velmi dobře dokumentovaným změnám AD patří převedení léčby na SNRI (venlafaxin, duloxetin, milnacipran), byť dostupné studie hodnotí převážně efektivitu venlafaxinu.

Venlafaxin je ve světle výsledků metanalýz považován za účinnější než SSRI u nereziistentních pacientů (352,353). V léčbě RD byl venlafaxin porovnáván v 2 dvojitě slepých studiích s SSRI (354,355), ale pouze v jedné z nich (355) dosáhl lepšího výsledku v léčbě. Obdobně rozporný výsledek (při porovnání i s dalšími AD) se objevil v rozsáhlých otevřených randomizovaných studiích (115,356) a dosažený rozdíl mezi účinností venlafaxinu a dalších AD v druhé (ARGOS study) z nich (356), ač signifikantní byl spojen s relativně malým rozdílem v efektu (remise VNF 59%, ostatní AD 53%).

Zcela nedávná jednoduše slepá, randomizovaná studie (n=49) porovávající účinnost změny na bupropion či duloxetin u SSRI-nonrespondérů a nedetekovala rozdíl ani v redukci depresivní symptomatiky, ani v dosažení odpovědi či remise po 6 týdnech léčby (357).

Mirtazapin (NaSSA) byl v dvojitě slepé studii, která však nebyla publikována in extenso, srovnáván s další léčbou SSRI (sertralin) v léčbě SSRI nonrespondérů a dosáhl vyššího procenta remisí (38% vs 28%, ale rozdíl nebyl signifikantní (358). V již zmíněné studii ARGOS (356) byl mirtazapin signifikantně horší než venlafaxin a stejně účinný jako SSRI a obdobně se nelišil ve svém účinku ve 3. stupni studie STAR*D (359) od nortriptylinu, byť číselně dosáhl nižšího procenta remisí viz **Tabulka č. 1**. Recentní, dvojitě slepá, randomizovaná studie u jasně rezistentních pacientů (>2 neúspěšné předchozí antidepressivní

léčby) nedokumentovala rozdíl mezi účinností a snášenlivostí venlafaxinu, mirtazapinu a paroxetinu v léčbě rezistentních pacientů (360). Dosažené podíly remisí pro jednotlivá AD ve fixním dávkování činily pro venlafaxin (225 mg pd) 42%, mirtazapin (45 mg pd) 36% a pro paroxetin (20 mg pd) 47%. Ve světle této studie, která použila relativně nízké dávkování SSRI u výrazně depresivní populace, se nabízí otázka metodologie dvojité slepých studií ve volbě dávek použitých AD, ergo zda jsou skutečně používány vzájemně srovnatelně účinné dávky AD. Například podle Bolliniho metaanalýzy (248), která identifikovala ideální dávku AD z pohledu účinnosti a snášenlivosti v rozmezí 100-200 mg tzv. imipraminového ekvivalentu by použitému dávkování venlafaxinu odpovídala dávka paroxetinu kolem 45 mg pd, tj. dvojnásobná oproti použité.

Široce, byť hlavně v USA a Kanadě (361,362) používaná změna léčby na bupropion při neúspěchu léčby SSRI nebyla překvapivě nikdy zkoumána v dvojité slepém uspořádání a v otevřené, randomizované studii (STAR*D) nebyla u rezistentních pacientů účinnější než SSRI či SNRI (115). Dosažený podíl remisí byl 22%. Další používanou alternativou je změna tzv. novějších AD (kupř. SSRI) na TCA, jejichž nevýhodou je vyšší výskyt nežádoucích účinků (71,86,363). Jejich účinnost (imipramin, nortriptylin) je však dokumentována i výsledky studií z poslední dekády (359,364,365). V literatuře jsou popsány i další změny AD (IMAO, mianserin atd.), které jsou považovány za účinné (114,257).

Kombinace antidepressiv

Kombinace AD (KAD) je často užívanou a populární metodou jak překonat nedostatečnou odpověď na léčbu (366,367,368). Cílem jejího použití je zvýšení účinku AD léčby, urychlení jejího nástupu a eventuálně snížení výskytu nežádoucích účinků léčby. Díky kombinaci různých mechanismů účinku AD užitých v kombinaci má dojít k synergii a posílení vlivu na jeden neurotransmitterový (SSRI + SARI) či jemu odpovídající receptorový systém či k rozšíření možnosti ovlivnění různých systémů (SNRI+NaSSA) (351,369).

Důkazy o účinnosti různých KAD se opět pohybují od kazuistických sdělení po dvojité slepé, randomizované studie (370,371). V celkovém pohledu lze konstatovat, že efektivita KAD není studována tak intenzivně, jak by přináleželo jejímu postavení v léčbě RD a frekvenci jejího užití (122,257). Současné algoritmy léčby DP pochopitelně uvádějí KAD jako léčebnou možnost, ale konstatují již uvedený nedostatek důkazů o účinnosti a bezpečnosti léčby (29,81,82,227). Ke KAD často užívaným v klinické praxi patří TCA+TCA, SSRI+SARI, SNRI+NaSSA, SSRI+ NDRI. V akutní léčbě RD bylo v období od roku 1978 do roku 2009, kdy byla zahájena

disertační práce, provedeno 14 randomizovaných (dvojitě slepých i otevřených) studií u pacientů s RD (372). Nejčastěji byla studována účinnost kombinace mianserinu používaného však v ČR v léčbě DP relativně zřídka (zkušenost autora práce) a TCA či SSRI (228,373,374, 375,376) , následovala kombinace fluoxetinu s desimipraminem (242,243,377) , mirtazapinu s různými AD (378,379,380) a pouze v 1 případě byla zkoumána v randomizovaném uspořádání účinnost kombinace citalopram a bupropion (266), fluoxetinu a trazodonem (381) a phenelzinu s amitriptylinem (382).

Z analyzovaných studií byly tři otevřené (266,380,382) a ostatní byly provedeny v dvojitě slepém uspořádání. V žádné ze studií s výjimkou (382) porovnání kombinace IMAO s TCA oproti ECT (pouze 3-týdenní studie), nebyla KAD méně účinná než ostatní intervence (monoterapie a augmentace). Výše zmíněná studie se však od ostatních liší použitým komparátorem (ECT), nízkým počtem participantů i nedostatečnou dobou léčby k detekci účinnosti KAD, jež je navíc obecně považována za rizikovou (30).

Podíl odpovědí na léčbu KAD (uvedeno u 12 projektů) byl v 6 projektech (374, 375,377,378,379, 381) vyšší než u monoterapie AD (ADM), ale v dosažení remise (uvedeno u 7 studií) byla KAD úspěšnější pouze v 1 případě (377). Vyřazení ze studií pro nežádoucí účinky nebylo u KAD častější v žádné ze studií, kde bylo komentováno (n=9) (372). Detaily jednotlivých rekapitulovaných studií uvádí **tabulka č.10**.

Tabulka č.10: Přehled randomizovaných studií hodnotících léčbu rezistentní deprese kombinací antidepresiv v letech 1978-2009

studie a uspořádání	léčba (průměrná dávka a počet aplikací)	n	doba léčby (t)	odpověď na léčbu (%)	remise (%)	Počet vyřazených ze studie pro NÚ
Davidson et al., 1978 (382) O	ECT 5,4	9	≥ 3	X	X	X
	PHE 34 mg+AMI 71 mg	8				
Fava et al., 1994 (242) DB	FLU 40-60 mg	15	4	53	X	0
	FLU 20 mg+DES 25-50 mg	12		25		2
	FLU 20 mg+Li 300-600 mg	14		29		1
				ns		ns
Fava et al., 2002 (243) DB	FLU+p 40-60 mg	33	4	42	X	3
	FLU 20 mg+DES 25-50 mg	34		29		5
	FLU 20 mg+Li 300-600 mg	34		24		5
				ns		ns
Nelson et al., 2004 (377) DB	FLU 20 mg+p	14	6	43	7	0 ve všech skupinách
	DES 294 mg+p	12		17	0	
	FLU 20 mg+DES 98 mg	13		62	54	
				FLU+DES>FLU+p, DES+p	FLU+DES>FLU+p, DES+p	
Lauritzen et al., 1992 (374) DB	IMI 200 nmol/l	18	6	27	X	1
	MIA 30 mg+IMI 200 nmol/l	22		77 MIA+IMI>IMI		1
Medhus et al., 1994 (376) DB	TCA≥150 mg+p	19	3	X	X	X
	TCA≥150 mg+MIA 60 mg	18				
Maes et al., 1999 (375) DB	FLU 20 mg	11	5	9	X	X
	FLU 20 mg+Pin 7,5 mg	10		60		
	FLU 20 mg+MIA 30 mg	10		60 FLU+Pin=FLU+MIA>FLU		

Ferreri et al., 2001 (373) DB	MIA 60mg+p	34	6	49	36	8
	FLU 20 mg+p	38		37	18	0
	FLU 20 mg+MIA 60 mg	32		63	44	2
				ns	ns	ns
Licht a Quitzau, 2002 (228) DB	SER 100 mg+p	98	5	70	44	neuveveno po skupinách
	SER200 200mg+p	97		56	29	
	SER 100 mg+MIA 30 mg	98		67	38	
				SER+MIA=SER>SER200	ns	
Carpenter et al., 2002 (379) DB	AD+p	15	4	20	13	1
	AD+MIR≤30 mg	11		64	46	1
				AD+MIR>AD+p	ns	ns
McGrath et al., 2006 (380) O	TRN 37 mg	58	12	12	7	24
	MIR 36 mg+VNF 210 mg	51		23	14	11
				ns	ns	TRN>MIR+VNF
Blier et al., 2009(378) DB	PAR 20-30 mg+p	19	6	47	26	1
	MIR 30-45 mg+p	21		29	19	0
	PAR 20 mg+MIR 30 mg	21		76	43	2
				PAR+MIR>MIR, MIR=PAR, PAR+MIR≥PAR	ns	ns
Maes et al. 1996(381) DB	TRA 100 mg+pl	10	4	20	X	0 ve všech skupinách
	TRA 100 mg+Pin 7,5 mg	11		73		
	TRA 100 mg+FLU 20 mg	12		75		
				TRA+Pin=TRA+FLU>TRA+p		ns
Trivedi et al., 2006 (266) O	CIT 55 mg+BUS 41 mg	286	12	27	33	59
	CIT 55 mg+BUP 268 mg	279		32	39	35
				ns	ns	CIT+BUP<CIT+BUS

Upraveno podle Bareš a Novák, 2010 (372)

Vysvětlivky: AD-antidepresiva, AMI-amitriptylin, BUP-bupropion, BUS-buspiron, CIT-citalopram, DES-desimipramin, DB-dvojitě slepá, ECT-elektrokonvulzivní léčba, FLU-

fluoxetin, Li-lithium, MIA-mianserin, N-počet pacientů, ns-nesignifikantní rozdíl, NÚ-nežádoucí účinky O-otevřená, PHE-fenelzin, p-placebo, Pin-pindolol, SER-sertralin, SER200-sertralin 200 mg, t-týdny, TRA-trazodon, TRN-tranlycypromin, TCA-tricyklická antidepresiva, VNF-venlafaxin, X-neuvedeno

KAD lze aplikovat buď jako přidání druhého AD k stávajícímu, které nebylo dostatečně účinné (někdy je tento postup ne zcela konsistentně k užívané terminologii nazýván augmentace) anebo od počátku léčby. KAD jako kompletně nová intervence byla od roku 1978 do roku 2009 užitá v 6 randomizovaných studiích (374,375, 377,378,382,381). Ve všech 5 studiích, kde byla komentována odpověď na léčbu, byla KAD účinnější než ADM, ve zbývajících studii nebyl její podíl popsán (382). Remise byly hodnoceny ve 2 studiích (377,378), z nichž pouze v jedné byla prokázána nadřazenost účinku KAD (377).

V průběhu projektu, kterým se zabývá disertační práce, byly publikovány další 2 studie (první dvojitě slepá a druhá jednoduše-slepá) (383,384), které porovnávaly účinnost KAD a ADM. V první z nich (383) hodnotící účinnost léčby fluoxetinem oproti kombinacím mirtazapin+fluoxetin, mirtazapin+venlafaxin a mirtazapin+bupropion byla po 6 týdnech léčby detekována superiorita účinku všech KAD v redukci depresivní symptomatologie a v podílu dosažených remisí (25% vs 52% vs 58% vs 46%), nikoliv však odpovědí (dosažených odpovědí na léčbu - 54% vs 68% vs 65% vs 73%).

V druhé zmíněné, rozsáhlé (n=655), jednoduše slepé studii (384) nebyl detekován po 12 týdnech léčby rozdíl v účinnosti mezi skupinami pacientů léčenými escitalopramem, escitalopramem+ bupropionem a kombinací venlafaxinu a mirtazapinu (remise 39% vs 39% vs 38%). Léčebné skupiny se nelišily ani v podílu remisí (41,8-46,6%) a odpovědí na léčbu (57,4-59,4%) po dalších 4 měsících léčby.

Ačkoli celková analýza účinnosti KAD v léčbě RD je obtížná nejenom vzhledem k nevelkému počtu studií, ale i díky jejich rozdílnému uspořádání (doba léčby, rozdílné hodnotící nástroje, různý stupeň rezistence pacientů a rozdílné použité nástroje pro její hodnocení aj.) a do současné doby není k dispozici žádná metanalýza, většina recentních přehledových prací, byť ne všechny a bez výhrad ji dále považují za nadějný nástroj v armamentariu léčby RD (257,370,371,372,385). Jednou z častých námitek oproti použití KAD je riziko výskytu interakcí a od nich odvozených nežádoucích účinků (385). Pokud však připustíme, že alespoň částečným odrazem přítomnosti a závažnosti nežádoucích účinků léčby může být počet vyřazených ze studie, je nutno konstatovat, že podle přehledu

randomizovaných studií, který byl publikován autorem disertace (372), nebyl zaznamenán významně vyšší podíl vyřazených pro NU ve skupinách léčených KAD, pokud byl tento parametr explicitně popsán –viz **tabulka č. 10**.

Podporu pro užití KAD od počátku léčby RD poskytla, relativně nízká účinnost monoterapií ve studii STAR*D (numericky nižší než u kombinovaných léčeb či augmentací) (56,107,108). Tato studie navíc naznačila i klesající podíl dosažených odpovědí s počtem předchozích neúspěšných léčeb a to jak pro monoterapie, tak kombinované léčby (augmentace či kombinace) viz **tabulka č. 1**.

KAD od počátku léčby je považována za nadějnou léčebnou strategii. Racionální základ pro její použití se odvíjí od výsledků klinických studií u pacientů se závažnou rezistentní depresí. KAD také podporuje předpoklad farmakologické synergie v důsledku vzájemně se doplňujících mechanismů účinků, jejichž efekt se u pacienta sčítá(58). Pokud by byla KAD od počátku léčby účinnější než ADM v léčbě RD, naskýtá se otázka, zda její použití zvýší podíl odpovědí i u nonrezistentních či méně rezistentních forem deprese a zda dosavadní výsledky některých kontrolovaných studií pro několik kombinací budou potvrzeny klinickou praxí, resp. otevřenými studii či retrospektivními studii, které jsou běžné klinické praxi blíže než RCT s jejich restriktivními vylučovacími kritérii. K dispozici nejsou žádné práce, které by porovnávaly účinnost KAD od počátku léčebného pokusu a přidání druhého AD k původnímu neúspěšnému v předchozí léčbě ani jasné porovnání KAD s augmentacemi.

Cíle disertační práce

Předchozí retrospektivní studie týmu Psychiatrického centra Praha poukázaly na vyšší účinnost kombinované intervence (KAD, různé augmentace – Li, AP2G aj.) (386) či KAD (387) v akutní léčbě pacientů trpících RD (≥ 1 předchozí neúspěšná AD léčba) aplikovaných od počátku léčby.

V první z nich (n=49) (386) bylo ve skupině kombinovaných léčeb (n=24) zařazeno 15 pacientů léčených KAD a byl detekován významný rozdíl favorizující účinek kombinací jak v redukci skóru (16 vs. 9 bodů, medián, $p=0,01$) v použité hodnotící škále (MADRS), tak v podílu (67% vs. 36%, $p=0,05$) odpovědí na léčbu, jejíž průměrná léčba pro celý soubor činila $4,9 \pm 1,0$ týdne. Ve skupině ADM bylo nejvíce pacientů léčeno SNRI (n=17) a poté následovala SRI (serotonin reuptake inhibitors – SSRI + klomipramin, n=5) a NDRI (n=3). Ve skupině kombinovaných léčeb byly nejčastěji použity KAD (n=15), poté kombinace AD+AP2G (n=6) a ve 3 případech bylo použito jiných kombinací.

V druhé retrospektivní studii (387), která již přímo porovnávala účinnost KAD (n=27) a ADM (n=51), byly výsledky obdobné (redukce skóru ve škále MADRS: 14,6 vs. 10,2 bodu,

$p=0,02$; podíl odpovědí: 67% vs 39%, $p=0,03$) při takřka totožné délce léčby ($5,0\pm 0,9$ týdne) jako v první studii. Při analýze podílu dosažených remisí (skór v MADRS ≤ 10 bodů) byl shledán pouze trend k rozdílu mezi podílem remisí v obou skupinách (44% vs 24%, $p=0,07$). V léčbách skupiny s monoterapií byla nejčastěji použita SNRI ($n=32$), poté SRI ($n=9$), NDRI ($n=8$) a NaSSA ($n=2$). KAD podávaná u pacientů ve studii byla představována kombinacemi NaSSA + SNRI či SSRI ($n=8$), TCA + NDRI či SNRI ($n=7$), NDRI + SNRI či SSRI ($n=4$), SARI + NDRI či SSRI ($n=5$) a TCA + TCA ($n=3$).

V obou studiích se doba léčby pohybovala mezi 4-6 týdny (≥ 4 týdny), tedy na hranici uznávané adekvátní délky antidepressivního léčebného pokusu (388). To bylo ovšem dáno i omezeními (délka hospitalizace), která jsou kladena na poskytovatele (nemocnice) zdravotnické péče pojišťovny v ČR.

Je samozřejmé, že retrospektivní studie resp. analýzy, se sebou nesou metodologická omezení (možná nepřesnost ve vedení dokumentace, nemožnost určit jasná kritéria zařazení, nerandomizované přiřazení k léčebné skupině) snižující jejich vypovídací hodnotu oproti prospektivním, randomizovaným studiím. Přesto však mohou přinášet cenné komplementární informace ze skutečné klinické praxe.

Vzhledem k tomu, že lepší účinnost KAD nebyla v randomizovaných studiích prokázána jednoznačně a je stále pokládána za otevřenou otázku, rozhodli jsme se doplnit výsledek našich retrospektivních studií prospektivním, randomizovaným sledováním.

Cílem disertační práce bylo porovnat účinnost ADM a KAD u pacientů s RD. Jednalo se o randomizovanou, 6-týdenní studii, kde volba konkrétní ADM a KAD byla ponechána na rozhodnutí ošetřujícího psychiatra, reflektovala tedy na rozdíl od randomizovaných, dvojité slepých studií s konkrétními KAD jak anamnézu předchozí léčby, tak klinický obraz depresivního syndromu při plném respektu k současným vodítkům v léčbě DP (30,82,227). Uspořádání mělo představovat léčbu blízkou běžné klinické praxi při zachování náhodného přiřazení k typu léčebné intervence. Ze stejného důvodu, jak je popsáno v oddíle Metoda, nebyla výrazně omezena přídatná léčba pro případ úzkosti a nespavosti. Dalšími cíli studie bylo porovnat snášenlivost obou léčeb, rychlost jejich nástupu účinku a potenciál udržet odpověď na léčbu během 8-týdenního období následné, pokračovací léčby.

Na základě výsledků předchozích randomizovaných studií jiných autorů i vlastních retrospektivních studií byla předpokládána vyšší účinnost KAD, její rychlejší nástup účinku a vyšší kapacita v udržení dosažené odpovědi na léčbu. V otázce snášenlivosti obou léčebných modalit nebyl jasný předpoklad, ačkoli recentní otevřená, randomizovaná studie popsala vyšší výskyt nežádoucích účinků u KAD oproti ADM (384). Nicméně volba konkrétních AD na

základě úvahy ošetřujícího psychiatra reflektující klinický obraz a pochopitelně i snášenlivost předchozích AD léčeb může tento parametr ovlivnit a podle některých prací právě použití KAD může být výhodné z pohledu možné redukce nežádoucích účinků, protože se jejich mechanismy účinků nesčítají, ale doplňují (351,389).

Byly testovány následné nulové hypotézy:

H01: Redukce depresivní symptomatiky definována poklesem skóru ve škále MADRS na konci léčby se mezi skupinou léčenou antidepresivní monoterapií (ADM) a skupinou s KAD se neliší.

H02: Podíl respondérů ve skupině léčené ADM a skupině s KAD se neliší.

H03: Redukce depresivní symptomatiky po 2 týdnech léčby se mezi skupinami neliší.

H04: Výskyt nežádoucích účinků během léčby se mezi léčebnými skupinami neliší.

H05: Není rozdíl v podílu pacientů z obou skupin, kteří dosáhli odpovědi na léčbu a následně prodělali relaps v údobí následné léčby.

Metoda disertační práce

Uspořádání studie

Jednalo se o otevřenou, monocentrickou, randomizovanou, paralelní studii zahrnující 2 léčebné větve. Po krátkém, iniciálním, očišťovacím období (1-2 dny) byly subjekty hodnoceny v léčbě po dobu 6 týdnů v akutní fázi studie.

Pacienti byli alokováni do obou léčebných skupin (ADM, KAD) pomocí blokované randomizace s velikostí bloku 4, v poměru 1:1 pro oba typy léčeb (žádná stratifikace randomizace nebyla aplikována). Pacienti z obou skupin, kteří odpověděli na 6-týdenní léčbu, a ukončili celou akutní fázi studie, vstoupili do pokračovací fáze studie (follow-up), která trvala 8 týdnů.

Protokol a design studie byl uspořádán v souladu s poslední verzí Helsinské deklarace a ICH/Good Clinical Practice Guidelines (Tokio 2004). Etická komise Psychiatrického centra Praha posoudila protokol a schválila ho k provedení. Písemný informovaný souhlas byl obdržán od všech účastníků studie. Studie byla registrována v databázi Current Controlled Trials, Ltd. pod kódem ISRCTN65259480 (www.controlled-trials.com). Provedení studie bylo podpořeno grantem Interní grantové agentury Ministerstva zdravotnictví České republiky č. NS 10368-3. Protokol studie byl posouzen Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL). Podle jeho stanoviska čj. 20584/08 ze dne 29.4.2008 se nejednalo o klinické hodnocení podle aktuálních právních předpisů.

Populace

Účastníci akutní fáze studie byli hospitalizováni na otevřeném oddělení Psychiatrického

centra Praha v období od ledna 2009 do března 2011 pro DP (rekurentní či jedinou epizodu) bez psychotických příznaků diagnostikovanou podle kritérií Diagnostického a statistického manuálu Americké psychiatrické asociace, 4. revize (DSM IV) (92), která byla verifikována užitím škály The Mini – International Neuropsychiatric Interview – M.I.N.I., Czech version 5.0.0 (390).

Byli hospitalizováni pro nedostatečnou odpověď na předchozí léčby na doporučení různých psychiatrických ambulancí a psychiatrických nemocnic z České republiky, nikoliv tedy za účelem účasti ve studii. Účast ve studii nebyla finančně honorována.

Pacienti naplňovali nejméně stupeň 1 (≥ 1 neúspěšný adekvátní antidepresivní pokus) v hodnocení rezistence podle v uvedeného hodnocení podle Thase a Rushe (TR-S) (114).

Ověření adekvátnosti předchozí antidepresivní léčby bylo provedeno pomocí škály Antidepressant Treatment History Form (ATHF) (110), kde adekvátní léčba byla hodnocena skórem ≥ 3 body (více než 4 týdny léčby v adekvátní dávce). Poslední léčba před zařazením do studie v obou skupinách je uvedena v **Tabulce č. 11** – viz níže.

Do studie byli zařazeni pouze pacienti (18-65 let věku), kteří dosáhli skóru alespoň 25 bodů v MADRS a ≥ 4 body ve škále Globálního klinického dojmu (CGI) (93). Vyloučeny byly subjekty s psychiatrickou komorbiditou na ose I a II podle DSM IV v posledních 6 měsících před zařazením do studie, pacienti trpící závažným a nestabilním somatickým onemocněním, které může zapříčinit vznik depresivního syndromu (systémová onemocnění, hypotyreóza, nádorová onemocnění aj.) a v závažném riziku suicidia (klinické posouzení a skóre ≥ 3 body v položce suicidalita ve škále MADRS), kteří nebyli vhodní pro hospitalizaci na otevřeném oddělení kliniky.

Výběr pacientů byl založen na psychiatrickém vyšetření jednoho z členů řešitelského týmu. K vyloučení tzv. sekundární deprese (z tělesných příčin) bylo použito standardní somatické vyšetření včetně anamnézy somatických onemocnění, laboratorní vyšetření krve, moči a elektroencefalografické vyšetření.

Léčba ve studii

Po podepsání informovaného souhlasu byli pacienti náhodně (randomizovaně) přiřazeni k léčbě ADM či KAD. Nová léčba byla vybrána podle klinického rozhodnutí ošetřujícího psychiatra s ohledem na historii předchozích léčeb, klinický stav (úzkost, porucha spánku, psychomotorické zpomalení aj.) a současná vodítka k léčbě DP.

Tabulka č 11: Vstupní demografické a klinické parametry a léčba ve studii (ITT analýza)

	ADM (n=29)	KAD (n=31)	Statistická významnost
Věk (roky)	46,7±12,3	45,6±10,2	NS ^a
Pohlaví (Ž : M)	22:7	22:9	NS ^b
Trvání depresivní poruchy (měsíce)	80,3±92,1	94,7±104,5	NS ^a
Počet předchozích epizod	2,3±2,9	2,3±2,3	NS ^a
Trvání indexové epizody před zařazením (týdny)	31,8±2,9	27,0±2,3	NS ^a
Počet předchozích adekvátních léčeb indexové epizody	1,5±0,8	1,5±0,7	NS ^a
Poslední léčba před zařazením	NaSSA+NDRI-1 NaSSA (SARI)+SSRI-4 NaSSA(SARI)+SNRI-3 NDRI+SSRI-1 SNRI(SSRI)+SGA-4 SNRI-3 SSRI-12 TCA-1	NaSSA-1 NaSSA(SARI)+SSRI-6 NaSSA(SARI)+SNRI-3 NDRI+SSRI-1 NDRI+NaSSA-1 SNRI (SSRI)+AP2G-6 SNRI-3 SSRI-8 RIMA-1 TCA-1	NS ^{*,c}
TR-S před zahájením studie	1,5±0,7	1,4±0,6	NS ^d
MGH-S před zahájením studie	2,0±1,4	19±0,9	NS ^d
Léčba ve studii	NaSSA-5 NDRI-4 SNRI-11 SSRI-7 TCA-2	NaSSA (SARI)+NDRI-2 NaSSA(SARI)+ SNRI-8 NaSSA(SARI)+ SSRI-9 NDRI+SSRI-7 TCA+TCA-5	NA
Dávka antidepresiv ve studii-ekvivalent IMI (mg/d)	233,1±74,9	407,8±117,1	p<0,001

Vysvětlivky:*-nesignifikantní rozdíl v počtu pacientů s kombinovanou léčbou, tj. kombinace antidepresiv a augmentace, ^a-nepárový t-test, ^b-Fischerův exaktní test, ^c-Mann-Whitneyův U test, ^d-McNemarův test, ADM-monoterapie antidepresivy, AP2G-antipsychotika 2.generace, BDI-SF-Beckův depresivní inventář-krátká verze, KAD-kombinace antidepresiv, CGI-škála Globálního klinického dojmu, IMI-imipramin, MADRS-hodnotící stupnice deprese podle Montgomeryho a Åsbergové, MGH-S-Massachusetts General Hospital Staging Method to Classify Treatment-Resistant Depression, NA-nelze aplikovat, NaSSA-noradrenergní a specificky serotoninergní antidepresiva, NDRI-inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu, NS-statisticky nevýznamné, RIMA-reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy, SARI-serotoninoví antagonisté a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, SNRI-inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, SSRI-selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, TCA-tricyklická antidepresiva, TR-S-Thase and Rush Treatment-Resistant Depression Staging Method

Účinnost AD či jejich kombinací, které byly aplikovány ve studii (viz **tabulka č. 11**) je v klinické praxi všeobecně přijímána a AD byla podávána ve flexibilním dávkování, které se pohybovalo v rozmezí udávaném v SPC jednotlivých AD podle SUKL (www.sukl.cz). AD neúčinná v průběhu léčby indexové epizody nebylo možno podat znovu a změna AD v rámci skupiny nebyla povolena s výjimkou SSRI, u kterých byla v literatuře demonstrována účinnost i při intraskupinové změně AD (115,350) – viz také úvod Farmakologická léčba RD. Nová anxiolytická léčba (benzodiazepiny) byla povolena pouze v případech závažné úzkosti či těžké nespavosti podle posouzení ošetřujícího lékaře. Nebyla vysazována předchozí anxiolytická léčba, pokud byla zahájena před zařazením do studie. Užití další psychotropních léků (antipsychotika, thymostabilizéry aj.) nebyla povolena stejně jako systematicky vedená psychoterapie cílená na ovlivnění depresivní poruchy, kupř. kognitivně behaviorální psychoterapie.

Respondéři ($\geq 50\%$ redukce skóru ve škále MADRS), kteří dokončili akutní fázi studie, byli léčeni dalších 8 týdnů v rámci pokračovací léčby úspěšnou ADM či KAD.

Hodnocení klinického stavu

Primární ukazatelem výsledku (primary outcome measure) byla změna skóru ve škále MADRS. Klinické symptomy byly hodnoceny pomocí škály MADRS, CGI a Beckova inventáře depresivních příznaků- krátká verze (BDI-SF) (223).

Výskyt nežádoucích účinků byl hodnocen škálou Frequency, Intensity, and Burden of Side

Effects (FIBSER) (391). Tato sebehodnotící škála neposkytuje informace o výskytu specifických nežádoucích a vedlejších účinků antidepresivní léčby, ale o jejich interferenci s běžným denním fungováním pacienta v posouzení frekvence jejich výskytu, intenzity a dopadu na pacienta pomocí 7-položkové, vizuální analogové škály.

Použité škály byly administrovány při zařazení do studie, na začátku léčby a dále vždy po 2 týdnech akutní léčby a respondéři, kteří dokončili studii, byli hodnoceni ještě po 2 měsících pokračovací léčby.

Výzkumníci ve studii (Martin Bareš, Jan Čermák, Miloslav Kopeček, Tomáš Novák, Pavla Stopková) absolvovali před zahájením studie několik tréninků v hodnocení klinické psychopatologie pomocí aplikovaných škál. V hlavním hodnotícím nástroji (MADRS) dosáhli hodnoty vnitrotřídního korelačního koeficientu (ICC, intraclass correlation coefficient) $>0,80$ pro každého hodnotitele (392).

Odpověď na léčbu byla definována jako redukce skóru ve škále MADRS vyšší či rovna 50 procentům a remise jako skór ve stejné škále ≤ 12 bodů. Tato bodová hranice je jednou z používaných v klinických studiích (305,393,394) a jako kritérium remise byla také uvedena v recentním článku Farmakopsychiatrické sekce Světové psychiatrické asociace, který hodnotil účinnost AD v léčbě DP (77).

Vzhledem k tomu, že k dispozici není žádné obecně uznávané kritérium relapsu DP, byla aplikována definice zahrnující skór v MADRS ≥ 20 bodů společně s nárůstem MADRS $\geq 50\%$ v době následné vizity (2 měsíce po ukončení akutní fáze léčby) v porovnání s poslední vizitou akutní fáze či nutnost změny antidepresivní léčby v následné fázi léčby pro podstatné zhoršení klinického stavu (395,396,397).

Statistické metody a analýza dat

Fisherův exaktní test a nepárový t-test byly užity k zjištění rozdílů mezi skupinami (KAD;ADM) v klinických a demografických proměnných. Proměnné jsou prezentovány jako průměr a směrodatná odchylka. V případě neparametrických, kontinuálních proměnných byl použit Mann – Whitneyův U test.

Primární analýza účinku byla provedena na souboru určených k léčbě (intent to treat, ITT), který byl definován jako soubor pacientů, kteří absolvovali vizitu při zahájení léčby a nejméně jednu následnou regulérní vizitu ve studii. Chybějící data u pacientů, kteří nedokončili studii, byla doplněna pomocí metody posledního pozorování (last observation carried forward - LOCF).

Hodnoty primárního ukazatele (míry) výsledku (MADRS) byly stejně jako výsledky z dalších užitých hodnotících škál (CGI, BDI-SF, FIBSER) testovány pomocí analýzy variance pro

opakovaná měření s Greenhouse-Geisserovou korekcí pro nonsfericitu (RM ANOVA G-G). Intraskupinové rozdíly ve skórech hodnotících škál mezi vstupní a poslední vizitou v akutní fázi studie byly hodnoceny pomocí párových t-testů. Porovnání podílů respondérů, remitérů a pacientů, kteří vypadli z akutní fáze studie či užívali benzodiazepiny a prodělali relaps v pokračovací fázi studie, bylo provedeno použitím Fisherova exaktního testu.

Počet respondérů na léčbu a remitérů byl také analyzován na souboru pacientů, kteří studii dokončili (observed cases analysis – OC).

Dávky tzv. imipraminového ekvivalentu (IMID), které byly odvozeny z maximálních denních dávek uvedených v aktuálních SPC (www.sukl.cz), byly kalkulovány pro obě léčebné skupiny z dávek aplikovaných v době poslední vizity v akutní fázi studie (regulérní poslední vizita či poslední dostupná vizita u pacientů, kteří studii nedokončili). Metoda odvození dávek IMID z dávek popsanych v SPC byla použita vzhledem k tomu, že data o IMID a jeho hodnoty v psychiatrické literatuře nejsou zcela konsistentní a většinou nezahrnují novější AD (398,248,399). Použití této metody kalkulace pochopitelně není zcela ideální například vzhledem k tomu, že SPC starších AD nebyla dlouhou dobu aktualizována a výše uvedených dávek pro TCA neodpovídá aktuální klinické praxi a může vést i k ovlivnění výše IMID pro ostatní AD (kupř. maximální dávka pro imipramin je 300 mg). Z protokolu projektu však bylo a priori zřejmé, že obě léčebné skupiny se budou lišit v celkové podávané dávce AD a bude nutné srovnání dosažených výsledků i z tohoto aspektu.

Dále byly kalkulovány skóry TR-S a MGH-S před zahájením léčby pro zařazené pacienty. Důvodem pro kalkulaci skóru MGH-S bylo to, že na rozdíl od TR-S reflektuje i tzv. optimalizaci antidepressivní léčby (zvýšení dávky, kombinace AD) a augmentace AD a zároveň nepředpokládá na rozdíl od TR-S hierarchii v účinnosti AD (64). Použití obou skóru sloužilo k bližší charakterizaci rezistence celého souboru a pacientů zařazených do obou léčebných větví.

Potencionální vliv rozdílných dávek AD (vyjádřených v IMID) a skóru TR-S a MGH-S byl ověřen pomocí série analýz kovariance (ANCOVA) s celkovou změnou skóru MADRS na konci studie jako závislou proměnnou, odpovědí jako grupujícím faktorem a hodnotou IMID, MGH-S a TR-S jako kovariátami. Také byl ověřován vztah mezi hodnotou IMID v celém souboru a redukcí MADRS na konci studie (Spearmanův korelační koeficient) a porovnávány hodnoty IMID mezi respondéry a nonrespondéry v obou léčebných skupinách. Byl srovnáván (McNemarův test) počet pacientů v obou skupinách, kteří byli v posledním léčebném pokusu před zařazením do studie, léčení kombinovanou farmakologickou intervencí (tj. KAD či augmentace AD). Porovnání rozdílů v hodnotách klinických a demografických

parametrů mezi respondéry a nonrespondéry z obou skupin bylo provedeno neparametrickým nepárovým testem (Mann – Whitneyův U test).

Velikost vzorku 52 pacientů byla dostatečná k detekci velikosti účinku (f) 0,4 (RM –ANOVA) při statistické významnosti $\alpha = 0,05$ a síle testu $(1 - \beta) = 0,8$.

Všechny použité testy byly oboustranné s použitou hladinou statistické významnosti 0,05.

Analýzy byly provedeny se softwarem SPSS version 19, Statistica version 9.

Výsledky

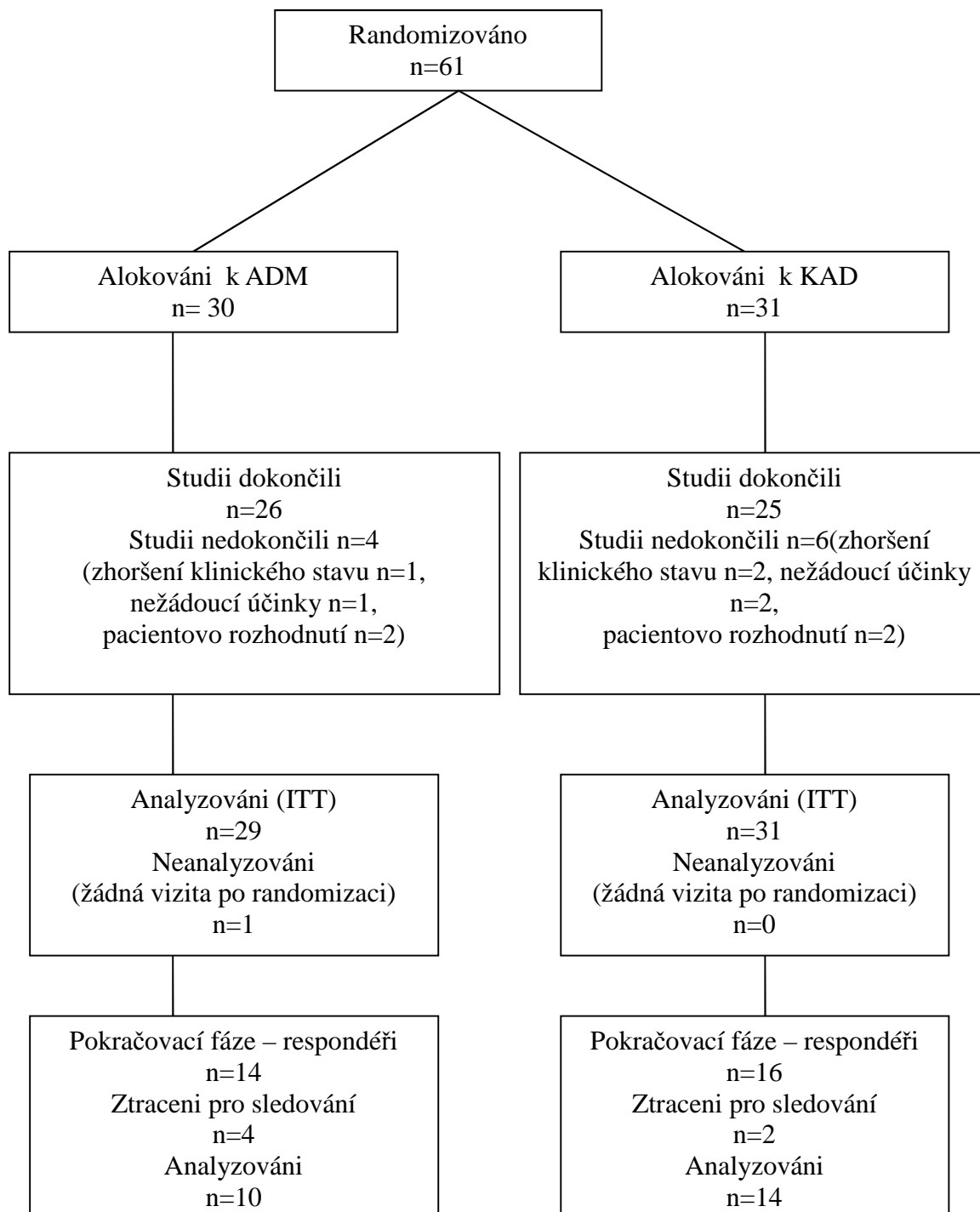
Charakteristika souboru

Celkem do studie vstoupilo 61 subjektů (44 žen, 17 mužů, průměrný věk $46,1 \pm 11,2$ let), kteří byli randomizované (náhodně) přiřazeni k léčbě ADM ($n=30$) či KAD ($n=31$) – viz – **obrázek č. 1** (400,401) – viz níže

Jeden z participantů studie ze skupiny ADM odmítl pokračovat ve studii před první regulérní vizitou po zahájení studie a byl propuštěn i z hospitalizace podle svého přání. Celkový počet pacientů, kteří vypadli ze studie, se statisticky významně nelišil mezi oběma léčebnými skupinami (ADM- 4/30, KAD- 6/31, $p=0,30$).

Vstupní demografické, klinické a léčebné charakteristiky souboru (ITT; $n=60$) se mezi léčebnými skupinami nelišily- viz **tabulka č. 11** –viz výše.

Obrázek č. 1: Účastníci studie



Vysvětlivky: ADM – monoterapie antidepresivy, KAD-kombinace antidepresiv, ITT – „intended to treat“ (zamýšlených k léčbě) analýza

Rovněž se staticky významně nelišil mezi skupinami počet pacientů, kteří brali benzodiazepiny na začátku studie (ADM 17/29; KAD=20/31; $p=0,79$) a při ukončení její akutní fáze (ADM 18/29; KAD 20/31; $p=1,0$). Rozdíl mezi skupinami nebyl detekován ani v dávkách aplikovaných anxiolytik (benzodiazepinů), která byla vyjádřena v tzv. diazepamovým ekvivalentem (402) a to opět ani na počátku (ADM=10,7 mg pd; KAD=10,8 mg pd; $t=0,02$, $df=35$, $p=0,98$) či konci akutní léčby (ADM=11,3 mg pd; KAD=10,0 mg pd; $t=0,63$, $df=36$, $p=0,53$). Užití hypnotik nebylo rozdílné mezi skupinami.

Hodnocení účinku léčby a nežádoucích účinků

Akutní fáze studie

Celkem 60 pacientů bylo hodnoceno alespoň při jedné plánované vizitě po zahájení studijní léčby a bylo zařazeno do analýzy jejího účinku (ITT).

Průměrná změna ve skóru MADRS od počátku studie do její finální vizity (6.týden) činila $13,2 \pm 8,6$ bodu ($t=8,25$, $df=28$, $p<0,001$) pro skupinu léčenou ADM a $14,5 \pm 9,5$ bodu ($t=8,48$, $df=30$, $p<0,001$) pro pacienty z KAD skupiny. Mezi skupinami nebyl v tomto parametru statisticky významný rozdíl ($t=0,56$, $df=58$, $p=0,58$). Obdobný výsledek byl zaznamenán pro další použité klinické hodnotící škály (BDI-SF, CGI). Skóry hodnotících škál na počátku léčby a na konci akutní fáze studie (ITT) jsou uvedeny v **tabulce č. 12**.

Pro škálu MADRS, RM-ANOVA-G-G potvrdila signifikantní efekt času ($F=89,16$, $df=3,174$, $p<0,001$). Nebyl však nalezen efekt skupiny ($F=0,43$, $df=1,58$, $p=0,52$) či interakce čas x skupina ($F=0,95$, $df=3,174$, $p=0,40$) (**obrázek č. 2.**), ergo obě skupiny se nelišily mezi sebou v redukci depresivní symptomatiky celkově ani v době kterékoliv studijní vizity.

Nebyly detekovány ani žádné signifikantní meziskupinové rozdíly v dalších užitých klinických hodnotících škálách- BDI-SF (interakce čas x skupina: $F = 0,57$, $df = 3,174$, $p = 0,57$) a CGI (interakce čas x skupina: $F = 1,28$, $df = 3,174$, $p = 0,28$) – viz **obrázky č. 3 a 4**.

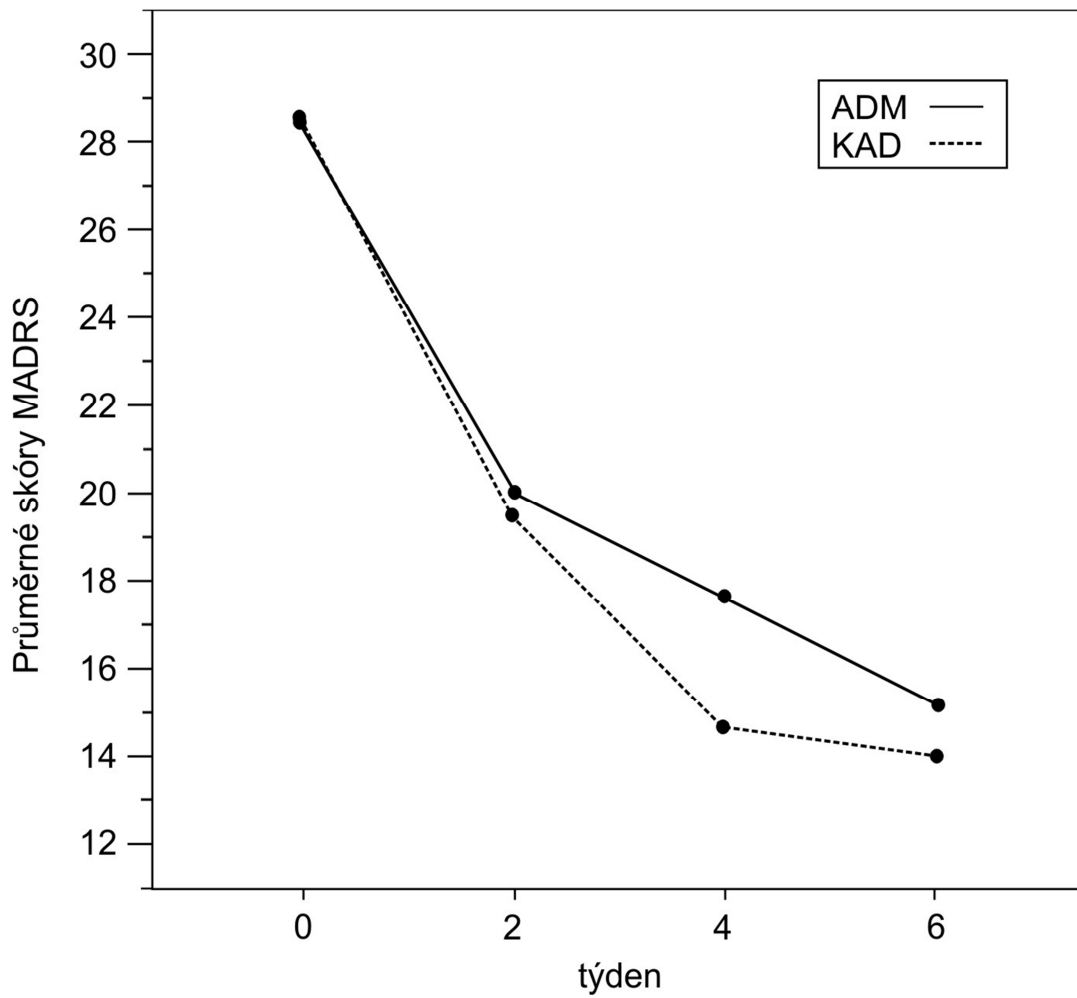
Tabulka č.12: Skóry klinických hodnotících škál – vstup a závěrečná vizita (ITT)

Škála	Léčba	Vstupní vizita týden 0	Finální vizita týden 6	Statistická významnost ^a
MADRS	ADM	28,4±3,2	15,2±8,6	<0,001
	KAD	28,6±3,2	14,3±9,6	<0,001
BDI-SF	ADM	20,2±6,6	13,1±9,1	<0,001
	KAD	18,9±6,2	11,4±6,7	<0,001
CGI	ADM	4,6±0,5	2,7±1,2	<0,001
	KAD	4,6±0,6	2,7±1,5	<0,001

Vysvětlivky:^a-párový t-test, ADM-antidepresivní monoterapie, BDI-SF-Beckův depresivní inventář-krátká verze, KAD-kombinace antidepresiv, CGI-škála globálního klinického dojmu, MADRS-Hodnotící stupnice deprese podle Montgomeryho a Åsbergové.

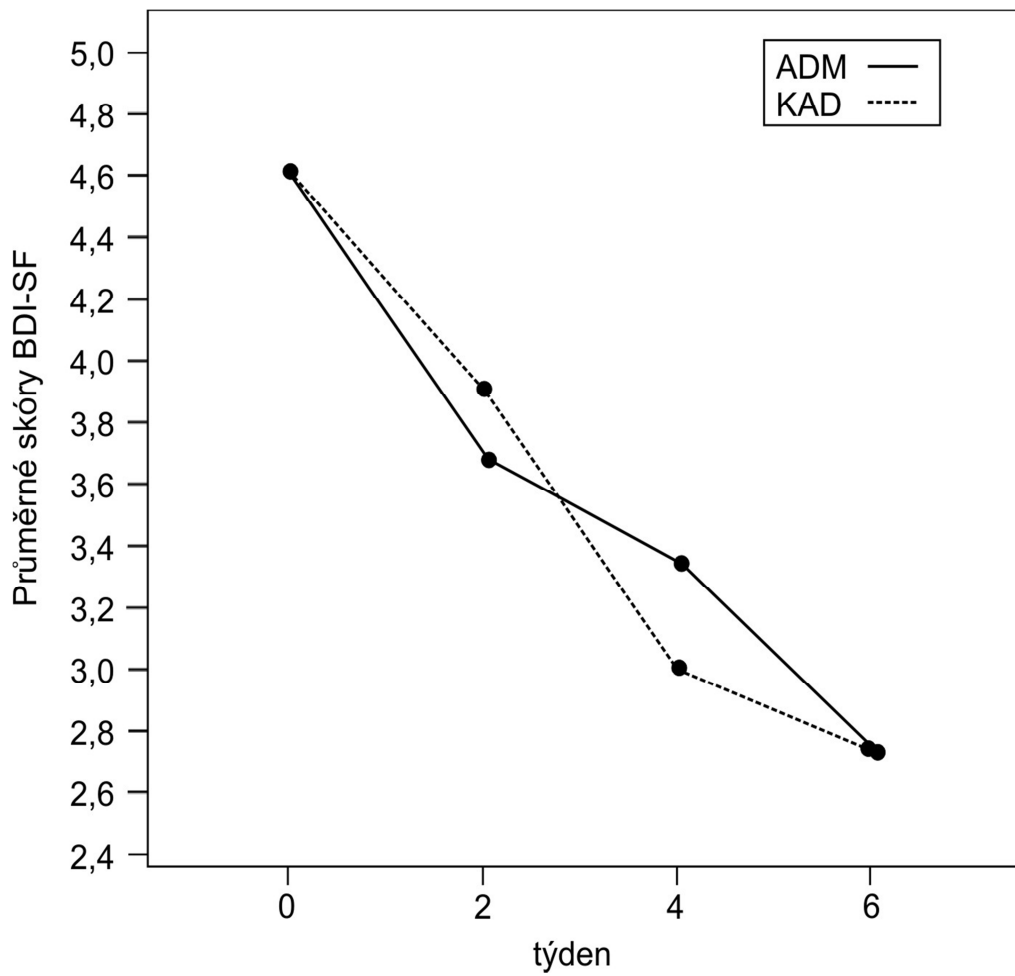
Při vstupu do studie ani na jejím konci (finální vizita) nebyly zjištěny signifikantní rozdíly mezi oběma skupinami při analýze RM ANOVA v žádné z použitých hodnotících škál.

Obrázek č. 2: Změna ve skórech MADRS¹ ve skupinách léčených ADM a KAD



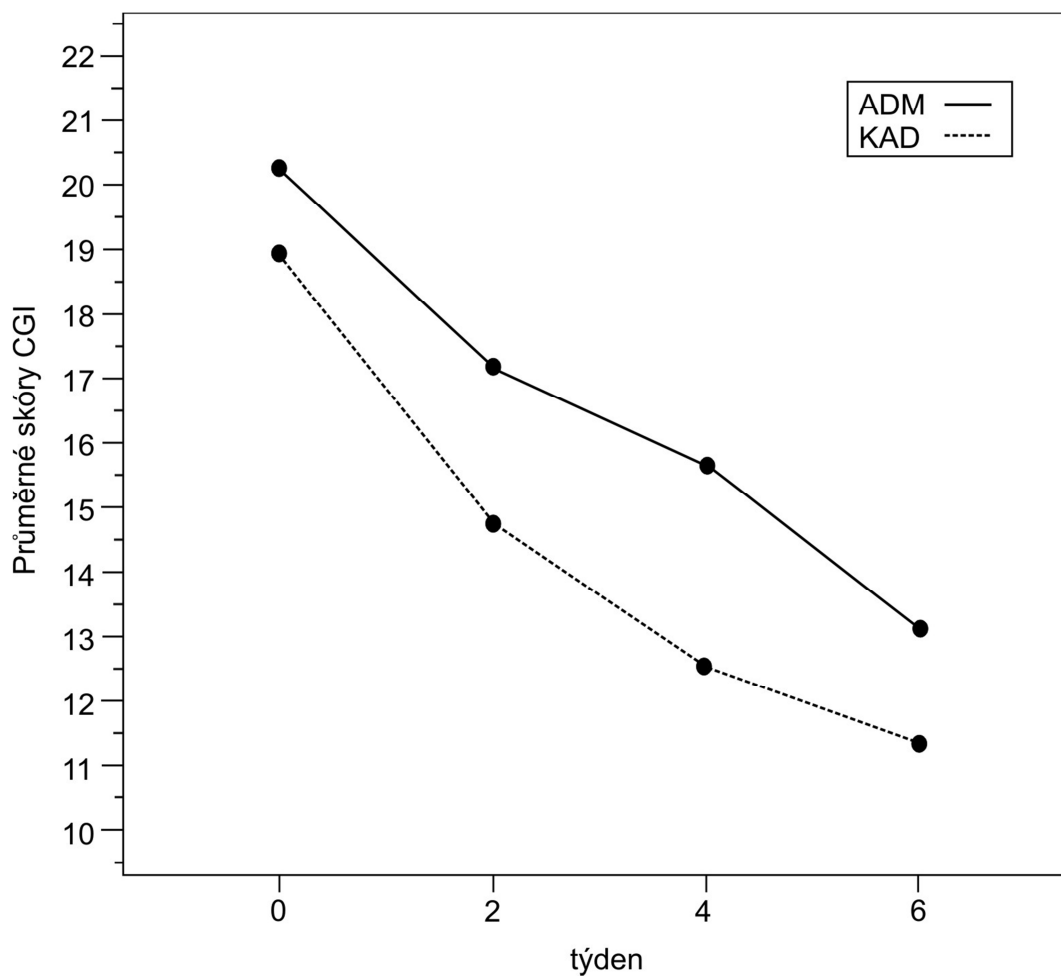
Vysvětlivky:¹-analýza posledního pozorování (last observation analysis), ADM-antidepresivní monoterapie, KAD-kombinace antidepresiv, MADRS- hodnotící stupnice deprese podle Montgomeryho a Åsbergové

Obrázek č. 3: Změna ve skórech BDI-SF¹ ve skupinách léčených ADM a KAD



Vysvětlivky:¹-analýza posledního pozorování (last observation analysis), ADM-antidepresivní monoterapie, KAD-kombinace antidepresiv, BDI-SF- Beckův depresivní inventář – krátká verze

Obrázek č. 4: Změna ve skórech CGI¹ ve skupinách léčených ADM a KAD



Vysvětlivky:¹-analýza posledního pozorování (last observation analysis), ADM-antidepresivní monoterapie, KAD-kombinace antidepresiv, CGI- škála globálního klinického dojmu

Podíl odpovědí na léčbu se mezi skupinami ADM a KAD nelišil, ať již při použití ITT (48% vs. 58%; $p=0,61$) či OC (54% vs. 64%; $p=0,57$) analýzy a k obdobnému výsledku došla analýza podílu remisí – viz **tabulka č. 13**.

Mezi oběma skupinami byl zjištěn statisticky významný rozdíl v hodnotě IMID na konci studie (viz **tabulka č.11**). K ověření vlivu tohoto nálezu na výsledky studie, byla data (skóry ve škále MADRS) re-analyzována metodou ANCOVA s použitím IMID jako kovariáty a byl detekován pouze nesignifikantní meziskupinový rozdíl pro změnu MADRS ($F=1,97$, $df=1,57$, $p=0,17$). Nebyla nalezena korelace ($\rho=-0,08$, $p=0,53$) mezi hodnotami IMID a redukcí MADRS na konci akutní fáze studie (ITT).

Separátní analýzy obou skupin neprokázaly vyšší hladiny IMID u respondérů ve srovnání s nonrespondéry v ITT souboru (ADM- respondéři=209 mg/d, nonrespondéři=255 mg/d; $U=70,5$, $p=0,13$; KAD: 379 mg/d vs. 448 mg/d, $U=76,5$, $p=0,11$) ani v OC analýze (ADM- 209 mg/d vs. 247 mg/d, $U=63$, $p=0,3$; KAD- 381 mg/d vs. 460 mg/d, $U=47$, $p=0,17$).

Jako další faktory s potenciálním vlivem na výsledek byly testovány hodnoty TR-S a MGH-S (kovariáty), ale analýzy (ANCOVA) neprokázaly signifikantní rozdíl mezi skupinami ve změně MADRS od počátku do ukončení akutní fáze studie (TR-S- $df=1,56$, $F=0,21$, $p=0,65$; MGH-S- $df=1,56$, $F=2,16$, $p=0,15$). Stejně tak se nelišil počet pacientů, u kterých byla aplikována v posledním léčebném pokusu před zařazením do studie kombinovaná léčba (McNemarův test, $p=1,0$). Porovnání demografických a klinických parametrů mezi respondéry a nonrespondéry na léčbu z obou skupin uvádí **Tabulka č.14**.

Jak je patrné, že tyto ukazatele u respondérů a nonrespondérů z obou skupin nebyly významně rozdílné s výjimkou IMID.

Tabulka č.13: Podíl odpovědí a remisí na léčbu ve skupinách ADM a KAD (ITT a OC analýza)

	analýza	ADM	KAD	Statistická významnost ^a
Podíl odpovědí % (počet pozitivních případů/ počet subjektů ve skupině)	ITT	48% (14/29)	58% (18/31)	0,61
	OC	54 % (14/26)	64 % (16/25)	0,57
Podíl remisí % (počet pozitivních případů /počet subjektů ve skupině)	ITT	41 % (12/29)	45 % (14/31)	0,8
	OC	46 % (12/26)	52 % (13/25)	0,78

Vysvětlivky:^a –Fisherův exaktní test, ADM-antidepresivní monoterapie, KAD-kombinace antidepresiv, ITT-zamýšlení k léčbě, OC – analýza subjektů, kteří dokončili studii (observed cases)

Tabulka č.14: Porovnání demografických a klinických parametrů mezi respondéry a nonrespondéry v obou skupinách

	Resp ADM (n=14)	Resp KAD (n=18)	p	NonResp ADM (n=15)	NonResp KAD (n=13)	p
Věk (roky)	49,4±10,9	50,3±7,3	NS ^a	44,1±13,4	39±10,3	NS ^a
Pohlaví (Ž : M)	11:3	13:5	NS ^b	11:4	9:4	NS ^b
Trvání depresivní poruchy (měsíce)	86,4±115,7	79,9±112,3	NS ^a	74,6±66,7	115,3±93,1	NS ^a
Počet předchozích epizod	2,4±2,8	2,2±2,4	NS ^a	2,2±3,1	2,4±2,1	NS ^a
Trvání indexové epizody před zařazením (týdny)	31,2±31,1	16,8±9,7	NS ^a	32,3±30,7	41,2±31,6	NS ^a
Počet předchozích adekvátních léčeb indexové epizody	1,4±0,6	1,3±0,5	NS ^a	1,6±0,9	1,8±0,9	NS ^a
TR-S zahájení studie	1,2±0,4	1,3±0,5	NS ^a	1,7±0,9	1,5±0,7	NS ^a
MGH-S zahájení studie	1,5±0,8	1,6±0,5	NS ^a	2,4±1,7	2,2±1,2	NS ^a
Skór MADRS vstupní vizita	28,4±3,7	28,9±3,5	NS ^a	28,3±2,7	28±2,7	NS ^a
Skór MADRS konečná vizita	8,1±5,0	7,6±4,3	NS ^a	21,8±5,1	23±7,3	NS ^a
Dávka AD ve studii IMID (mg/d)	209,3±82,9	379±116,6	<0,01 ^a	255,3±61,3	447,7±109,8	<0,01 ^a
Počet pacientů na kombinované léčbě před zahájením studie	5	9	NS ^c	8	8	NS ^c

Vysvětlivky: ^a-Mann-Whitneyův U test, ^b-Fischerův exaktní test, ^c-McNemarův test, ADM-monoterapie antidepresivy, KAD-kombinace antidepresiv, IMI-imipramin, MADRS-hodnotící stupnice deprese podle Montgomeryho a Åsbergové, MGH-S-Massachusetts General Hospital Staging Method to Classify Treatment-Resistant Depression, NonResp-nonrespondéři, NS-nesignifikantní, p-statistická významnost ($p < 0,05$), Resp-respondéři, TR-S-Thase and Rush Treatment-Resistant Depression Staging Method

Obě léčebné modalities byly dobře tolerovány (počet vyřazených ze studie viz Charakteristika souboru). Celkem 3 pacienti byli vyřazeni pro nežádoucí účinky (ADM- $n=1$, syndrom neklidných nohou indukovaný escitalopramem; KAD- $n=2$, přesmyk do hypománie indukovaný kombinací mirtazapinu a milnacipramu, kožní alergická reakce na léčbu escitalopramem a bupropionem). Nebyly detekovány (RM-ANOVA-G-G) žádné rozdíly (interakce čas x skupina) mezi skupinami (ADM, KAD) v jednotlivých položkách škály FIBSER, která hodnotila celkovou přítomnost a závažnost nežádoucích či vedlejších účinků, které by pacienti ve studii přičítali podávané antidepresivní léčbě (frekvence - $F=0,09$ $df=2,116$, $p=0,91$; intenzita - $F=1,35$, $df=2,116$, $p=0,26$; dopad na pacienta - $F=0,40$, $df=2,116$, $p=0,67$). Žádná průměrná hodnota v položkách škály FIBSER v průběhu akutní fáze studie nepřesáhla 2 body.

Následné sledování

Třicet pacientů, kteří odpověděli na léčbu v akutní části studie (ADM=14; KAD=16), vstoupilo do následného sledování o délce 8 týdnů. Bohužel 6 z nich (ADM=4; KAD=2) bylo ztraceno pro analýzu, protože odmítli pokračovat ve výzkumu a nedostavili se na studijní vizitu. Nebyl zjištěn signifikantní rozdíl ($p=1,0$) v počtu relapsů mezi respondéry léčenými ADM ($n=2$, u obou pacientů změna léčby) a KAD ($n=3$). Z 25 remitérů v úvodní části studie bylo pro analýzu ztraceno 5 pacientů (1 z nich byl ze skupiny KAD). Při použití stejné definice relapsu jako u odpovědí na léčbu, nebyl opět zaznamenán rozdíl mezi skupinami v počtu pacientů, u kterých byl detekován (ADM- 0/8; KAD- 2/12, $p=0,49$).

Diskuse

Hlavním nálezem této otevřené, randomizované studie, která porovnávala účinnost ADM a KAD v akutní léčbě pacientů s rezistentní depresí je, že změna skóru v škále MADRS, podíl odpovědí, remisí stejně jako vyřazení ze studie nebyly odlišné mezi oběma léčebnými modalitami po 6 týdnech léčby. Obě léčebné skupiny se nelišily ani v redukci depresivní symptomatiky po 2. týdnech léčby, ergo nebyl detekován rozdíl v rychlosti nástupu efektu

léčby. Navzdory užití relativně vysokých dávek AD (IMID) a to zvláště u KAD byly oba typy intervencí dobře tolerovány. Nebyl zaznamenán rozdíl v počtu relapsů DP během 2-měsíčního období následné léčby. V souhrnu je nutno konstatovat, že nebyla vyvrácena ani jedna z výchozích nulových hypotéz, tj. analýzy výsledků studie nepotvrdily superioritu KAD v žádném ze zkoumaných parametrů.

Naše výsledky jsou ve shodě s recentní, rozsáhlou (n=665), jednoduše slepou, randomizovanou studií (384), která nedetekovala po 12 týdnech léčby rozdíl v účinnosti mezi skupinami pacientů léčenými escitalopramem, escitalopramem+ bupropionem a kombinací venlafaxinu a mirtazapinu, ale v rozporu s výsledky několika studií, které popsaly vyšší účinnost různých KAD (kupř. mirtazapin + paroxetin, mirtazapin + fluoxetin, mirtazapin + venlafaxin, mirtazapin + bupropion, fluoxetin + desimipramin) aplikovaných od zahájení léčby oproti ADM (377,378,381,383,).

Jedním z vysvětlení rozdílného výsledku naší studie oproti předchozím citovaným s pozitivním hodnocením KAD, může být vyšší míra rezistence našeho souboru s výjimkou studie porovnávající trazodon jako ADM s kombinací trazodonu a fluoxetinu či pindololu (381). V první z Blierových studií (378) (mirtazapin+paroxetin vs mirtazapin vs paroxetin) se pohyboval poměr pacientů, kteří absolvovali ≥ 1 neúspěšnou antidepressivní léčbu před zařazením do studie v jednotlivých skupinách od 11 do 43% se statisticky významnou převahou v mirtazapinové skupině, která také dosáhla číselně nejnižšího podílu dosažených remisí – viz **tabulka č. 10**. V druhé studii téhož autora (383) (fluoxetin vs fluoxetin+mirtazapin vs mirtazapin+venlafaxin vs mirtazapin+bupropion) se stejný parametr pohyboval od 38 do 54%. V Nelsonově studii byl podíl pacientů, kteří neodpověděli na ≥ 1 předchozí léčbu, v léčebných skupinách (fluoxetinu, desimipramin, fluoxetin+desimipramin) cca 40% (377). Nejnovější dostupná studie, s otevřeným randomizovaným uspořádáním, která neprokázala přínos KAD oproti ADM, nekomentovala rezistenci souboru (384). Kolem 50% pacientů ve všech skupinách však mělo chronický průběh DP (trvání ≥ 2 roky) a rekurentní průběh byl konstatován u cca 40% pacientů. Autoři v diskusi uvedli, že v jejich studii bylo více chronických, a tedy snad i rezistentních subjektů než ve studiích Blierových (378,383).

Je pravděpodobné, že vyšší stupeň rezistence je spojen s horší odpovědí nejen na ADM, ale také na KAD (56). Zcela jasné důkazy potvrzující tento předpoklad nejsou k dispozici. Nicméně rozsáhlé otevřené studie přinesly data, která pro něj svědčí. Z výsledků studie STAR*D je patrné, že účinnost antidepressivních intervencí a to ať již ADM, KAD či augmentací (**tabulka č. 1**) klesá se zvyšující se rezistencí, tj. počtem předchozích

neúspěšných antidepresivních léčeb (56,107). Obdobný obraz poskytla německá studie hodnotící čtyřkrokový algoritmus pro léčbu depresivní poruchy (ADM, augmentace lithiem, IMAO, ECT) (403). Navíc podstatná část subjektů v obou skupinách studie, která je předmětem disertační práce – viz **tabulka č. 11**- byla léčena KAD či augmentací AD AP2G již před zařazením do studie a většina z použitých AD má vícečetný profil farmakologických mechanismů účinků, kupř. TCA, SNRI, NDRI etc. Jejich podíl však nebyl rozdílný mezi skupinami ani mezi respondéry a nonrespondéry v meziskupinovém porovnání- **tabulka č. 14**. Nelze také zcela vyloučit, že rozdíl ve výsledku naší studie a předchozích popisujících vyšší účinnost KAD, může záviset na tom, že v těchto studiích byla hodnocena specifická AD. Ačkoliv je účinnost všech AD z hlavních používaných antidepresivních tříd považována za srovnatelnou (81,227), výsledky některých metaanalýz poukazují na možnou rozdílnost (59,60,61). Mezi AD s “vyšší” účinností je uváděn například sertralin, escitalopram, clomipramin, venlafaxin aj.

Naše studie byla uspořádána tak, aby byla co nejlíže běžné klinické praxi v léčbě RD. Neověřovala účinnost jednotlivých AD, ale porovnávala účinnost a snášenlivost dvou široce ohraničených typů léčebných modalit. Z tohoto důvodu a vzhledem k velikosti souboru není možno komentovat účinnost specifických AD použitých ve studii.

Volba AD ve studii byla založena na klinické úvaze ošetřujícího psychiatra s omezeními komentovanými v sekci Metoda – Léčba ve studii při respektování základních pravidel uváděných v současných vodítcích k léčbě DP (81,227). Při klinickém rozhodnutí o volbě léčby byla brána v potaz historie předchozí léčby indexové epizody, stejně tak jako aktuální klinický obraz (přítomnost úzkosti, zpomaleného psychomotorického tempa či dysomnie). Je pravděpodobné, že volba specifických AD založená na individuálních symptomech pacienta, které jsou přítomny v rámci klinického obrazu depresivní poruchy, může bohužel ovlivnit výsledky projektu. Psychiatrická literatura komentuje diferenciální účinnost AD vzhledem k specifickým symptomům DP (351,404). Svůj vliv na výsledek léčby může mít i heterogenita etiologie a klinického obrazu DP, kdy stejný klinický obraz může mít různý biologický podklad a naopak relativně obdobný biologický podklad se může projevit různým klinickým obrazem (27). Navíc z obecně klinického pohledu je volba antidepresivní intervence založena ne pouze na obrazu depresivní poruchy, anamnéze předchozích léčeb, výsledcích studií s jednotlivými AD a vodítcích k léčbě, ale také na klinické zkušenosti psychiatra, jeho opatrnosti v dávkování AD atd., které lze jen obtížně jasně popsat, natož algoritmizovat. Na druhou stranu v léčbě ve studii byly použity KAD a ADM, jejichž účinnost v léčbě RD byla demonstrována v klinických studiích (115,266,342, 359,378,380,

383,384,405,406,407,408) či byly doporučovány ve vodítcích k léčbě DP či přehledových člancích (58,81,227,351,370,371). Proto pokládám za oprávněný předpoklad, že předložená studie navazuje na dosavadní srovnání kombinované léčby a monoterapie deprese a doplňuje ho o pragmatické a praktické aspekty při výběru pacientů a volbě antidepresivní intervence. Přes uvedené limity se domnívám, že výsledek studie dokládá, že literaturou komentované výhody kombinované léčby (synergie efektu, posílení farmakodynamického ev. farmakokinetického účinku na specifický neurotransmiterový a jemu odpovídající receptorový systém) (58,351,369) se v případě individuální volby AD nemusí jasně projevit. Na základě našich výsledků lze usuzovat, že účinek AD v naší studii nebyl závislý na jejich dávce, protože nebyl nalezen rozdíl v dávce AD (IMID) mezi respondéry a nonrespondéry v obou skupinách a vyšší celkové dávky použité ve skupině KAD nevyšly v lepší výsledek léčby. Navíc nebyla také zjištěna korelace mezi hodnotami IMID na konci akutní fáze studie a celkovou redukcí skóru ve škále MADRS ani vliv významně vyšší hodnoty IMID u skupiny KAD na konci léčby na redukcí skóru ve škále MADRS (ANCOVA). Současná psychiatrická literatura nepřináší jednoznačné výsledky o souvislosti výše dávky AD a velikosti antidepresivního účinku (247,409).

Výsledky analýz ve studii neprokázaly ani vliv počtu a typu léčeb před zařazením do studie vyjádřených ve skórech škál TR-S a MGH-S na naše výsledky. Jak bylo uvedeno výše, oba typy léčeb byly dobře snášeny a obdobně jako v dalších studiích porovnávajících účinnost KAD a ADM nebyl detekován rozdíl v počtu vyřazených pro nežádoucí účinky mezi oběma skupinami (243,372,373,377,378,383,384). Pro různorodost podávaných AD byla v hodnocení výskytu nežádoucích účinku použita škála FIBSER, která mapuje interferenci nežádoucích účinků léčby s pacientovým dením fungování, ale neposkytuje informace o jejich výskytu. Z tohoto důvodu není možno porovnat výskyt specifických nežádoucích účinků mezi skupinami, ale výsledky škály FIBSER meziskupinový rozdíl nedetekovaly. Navíc dopad na životní fungování pacientů vyjádřených průměrným skórem v položkách FIBSER byl hodnocen jako mírný, nepřesahující v průměru hodnotu 2 bodů z 6 možných.

Výsledky studie je nutné interpretovat opatrně s ohledem na její metodologická omezení.

1. Délka akutní fáze studie (6 týdnů léčby) nemusí být zcela dostatečná, aby se projevila plná účinnost antidepresivní léčby (57,65). Nicméně stejná doba léčby byla použita ve dvou aktuálních dvojitě slepých studiích hodnotících účinnost KAD a 6- týdenní antidepresivní intervence je obecně akceptovaným obdobím pro dosažení odpovědi na léčbu. Navíc medián času potřebného k dosažení odpovědi na léčbu v druhém stupni studie STAR* D, která hodnotila odpověď na léčbu u souboru pacientů s obdobným stupněm rezistence, byl 4 týdny

(průměrná doba do dosažení odpovědi na léčbu byla 6,5 týdne) (56) a podobná průměrná doba k dosažení stabilní odpovědi (5,1 týdne) byla nedávno zjištěna také v rozsáhlé (n=1842), observační studii provedené v Německu (191).

2. Velikost souboru pacientů byla omezená. A priori kalkulovaná velikost souboru byla dostatečná k detekci velikosti účinku 0,4, tj. velké velikosti účinku (skór ve škále MADRS, analýza variance- ANOVA). Byla obdobná jako v našich předchozích retrospektivních studiích detekujících vyšší účinnost KAD či kombinované léčby (KAD a různé typy augmentací) (386,387). Ačkoli nemůžeme zcela vyloučit falešnou negativitu výsledků, je nutno poznamenat, že a posteriori stanovená velikost účinku (Cohenovo d) pro škálu MADRS byla 0,1, což je pod limitem i pro malý účinek.

3. Hodnotitelé ve studii nebyli slepí k použité léčbě.

4. Protiúzkostná léčba nebyla striktně limitována, ale počet pacientů, kteří brali anxiolytika (BZD) stejně jako dávky benzodiazepinů (benzodiazepinový ekvivalent) se mezi skupinami nelišily.

5. Část respondérů, kteří dokončili studii a vstoupili do následného sledování, byla ztracena pro analýzu stability odpovědi na léčbu.

Přes tato omezení, výsledky studie ukazují, že účinnost ADM a KAD měřená parametry redukce depresivní symptomatiky, dosažení odpovědi či remise, snášenlivosti a stability dosažené odpovědi je v léčbě pacientů s RD zřejmě srovnatelná, resp. zatím nejsou jasné důkazy o tom, že by se lišily. Ve světle výsledků našeho projektu i některých dalších studií (380,384) lze konstatovat, že použití KAD (od počátku intervence) jako metody první volby léčby zůstává u pacientů, kteří neodpověděli na předchozí léčbu nadále sporné (385,410). Jako další krok při hledání léčby RD se mimo ověřování účinnosti a snášenlivosti dalších možných léčebných kombinací oproti nově monoterapii, nabízí také porovnání účinnosti KAD jako nové intervence s prostým pokračováním v léčbě či KAD s přidáním druhého AD k původnímu. Otevřená je i otázka účinnosti KAD v porovnání s dalšími farmakologickými či nefarmakologickými biologickými metodami překonání rezistence či nedostatečné odpovědi na léčbu.

K vysvětlení obtíží se kterými se hledání optimálního postupu léčby DP a RD setkává, považují za užitečné zrekapitulovat na závěr diskuse problémy, které je třeba při výzkumu překonat. Některé z nich již byly zmíněny výše.

Prvním problémem a to spíše obecným je samotný způsob diagnostického procesu v psychiatrii, který je založen na získání objektivních a subjektivních dat o výskytu příznaků. Současná psychiatrická věda v současné době bohužel není schopna vnést do využit

v diagnostice objektivní, jasně měřitelná kritéria typu EKG v interním lékařství. Přes rozvoj psychiatrického výzkumu se nezdá být pravděpodobné, že by tuto otázku vyřešily nově chystané diagnostické systémy (ICD-11, DSM-V).

Je velmi dobře možné, že do kategorie DP jsou v současné době řazeny poruchy se stejným klinickým obrazem, avšak rozdílnou etiologií a tím pádem potencionálně rozdílnou odpovědí na různé typy léčeb. Je např. skutečně stejnou diagnostickou jednotkou DP bez jakéhokoliv nálezu při vyšetření magnetickou rezonancí a např. tzv. vaskulární deprese (411,412,413), charakterizovaná výskytem lakun v bílé hmotě a subkortikální šedi? Neprojevují se popsané změny již předtím než je lze vůbec detekovat zobrazovací metodou? Je opravdu těžká deprese s psychotickými příznaky neodpovídajícími náladě, jenom jedním z typů DP odlišující se od ostatních pouze závažností či je samostatnou nosologickou jednotkou? Takových otázek by šlo nastolit jistě velké množství podle klinické a teoretické orientace diskutujícího.

Dalším faktorem komplikujícím výzkum je nejednotnost používání termínu RD, i když zde dochází k určité unifikaci s formulací klasifikačních systémů jako Thase and Rush Staging Method a podobné klinické nástroje. V nedávné minulosti byly dokonce vysloveny úvahy o tom, zdali RD není samostatným typem DP, avšak výsledky dosavadního výzkumu neposkytují pro tuto teorii dostatek důkazů (414). Problematickým zůstává však i užití klasifikačních systému RD v běžné klinické praxi. Ačkoli se jednotlivá vodítka poměrně shodují v době adekvátního léčebného pokusu, zůstává logistickou obtíž, jak se dostat ke skutečně pravdivým a spolehlivým informacím o počtu o adekvátnosti předchozích léčeb. Dostupné zmíněné dotazníkové metody sice zjištění algoritimizují, ale zisk objektivních lékařem ověřených faktů je problém i pro výzkumná pracoviště. Autor disertační práce navrhl strukturované doporučení k léčbě pro ambulantní psychiatry spolupracující s klinikou Psychiatrického centra Praha. Jeho exemplář jim zaslal spolu s doporučujícím dopisem a upozorněním, že je ke stažení na webových stránkách instituce, ale počet využití tohoto doporučení ambulantními psychiatry za posledních 6 let nepřekračuje 10 případů.

Otevřeným problémem je definice výsledku léčby ve výzkumných studiích. Studie často hodnotí dosažení odpovědi či remise k datu ukončení akutní fáze léčby a do definice pozitivního výsledku nebývá zahrnuta již jeho stabilita, tzv. trvalá (sustained) odpověď či remise. American College of Neuropsychopharmacology přitom vyžaduje pro definici remise období alespoň tří týdnů bez příznaků(57). Nejednotné je i používání bodové hranice pro dosažení remise, kupř. pro škálu MADRS bývá používán jak skór 10 tak 12 bodů (57,77). Další otázkou je zobecnitelnost výsledků výzkumu do běžné klinické praxe. Dvojitě slepé, ev. dvojitě slepé placebem kontrolované studie bezesporu představují „zlatý standard“ ve

výzkumu odpovědi na léčebnou intervenci. Protože jejich cílem je dosažení co nejpřesnějšího výsledku s vyloučením matoucích faktorů (confounding), jako je například přítomnost somatické či psychiatrické komorbidity, uplatňují se v nich velmi striktní zařazovací a vyřazovací kritéria. To samozřejmě vzbuzuje otázku, zda podskupina pacientů analyzovaných v těchto projektech je dost reprezentativní na to, aby získané poznatky mohly být jednoduše přeneseny do klinické praxe a vodítek k léčbě. Výsledky některých prací naznačují, že tomu tak být nemusí (415,416).

Do určité míry zůstává otevřená i otázka délka akutní léčby v rámci výzkumu RD byť by jistě neměla být pod 4 týdny (388) a volba dávkovacího schématu (flexibilní versus volné dávkování).

Závěry

Obě léčebné modalit (ADM, KAD) v akutní léčbě dosáhly klinicky relevantní redukce depresivní symptomatologie v akutní léčbě pacientů s RD. Nelišily se, jak bylo uvedeno výše, ani ve snášenlivosti či stabilitě odpovědi po 2 měsíční následné léčbě. Tento výsledek není v rozporu se současným psychiatrickým poznáním. Poznání se někdy zakládá na nejednoznačných a v některých případech si navzájem protirečících výsledcích výzkumných projektů, které se týkají jednoho problému. Pouze velmi málo oblastí a témat lze v psychiatrii a medicíně obecně považovat za jednoznačně vyřešené a uzavřené a to bohužel i v oblasti léčby.

Jak bylo uvedeno v Diskusi význam komentované otevřené, randomizované studie je omezen, jak z pohledu obecného (postavení v hierarchii důkazů), tak z pohledu konkrétního uspořádání projektu (velikost vzorku, volba intervence). Tato studie, svým uspořádáním velmi blízkým běžné klinické praxi, doplňuje dvojité slepé studie a zabývá se účinností KAD a ADM v situaci blízké skutečné klinické praxi.

Studie byla provedena v souladu se současným trendem výzkumu RD u pacientů z běžné depresivní populace bez výrazných restriktivních vylučovacích kritérií (69). Ve studii byly použity aktuální, standardní hodnotící nástroje psychopatologie, resistance na léčbu i výskytu a dopadu nežádoucích účinků léčby. Výsledky předložené studie nepřinesly podporu pro použití kombinace antidepresiv při léčbě rezistentních forem deprese. Vzhledem k tomu, že v klinické praxi není kombinovaná léčba antidepresivy výjimečná, je to prakticky významný výsledek povzbuzující k dalšímu pátrání po optimalizaci přístupu k rezistentním formám depresivního onemocnění.

Seznam literatury

1. STONE, M. H. Historical aspects of mood disorders. In: Stein, D. J., Kupfer, D. J. a Schatzberg, A. F. Textbook of Mood Disorders. Arlington: American Psychiatric Publishing, Inc., 2006, s. 3-16. ISBN-1-58562-151-X.
2. ROTH, M. The phenomenology of depressive states. Canadian Psychiatric Association Journal, 1959, 4, Suppl, 32-54. ISSN - 0008-4824.
3. ROTH, M. Depressive states and their borderlands: classification, diagnosis and treatment. Comprehensive Psychiatry, 1960, 1, 135-155. ISSN - 0010-440X.
4. SVĚTOVÁ ZDRAVOTNICKÁ ORGANIZACE. Mezinárodní klasifikace nemocí. 10. revize. Duševní poruchy a poruchy chování. Diagnostická kritéria pro výzkum. Praha: Psychiatrické centrum Praha, 1996. ISBN- 80-85121-11-5
5. KROENKE, K., SPITZER, R. L. a WILLIAMS, J. B. The Patient Health Questionnaire-2: validity of a two-item depression screener. Medical Care, 2003, 41, (11), 1284-1292. ISSN - 0025-7079.
6. SPITZER, R. L., WILLIAMS, J. B., GIBBON, M. a FIRST, M. B. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. Archives of General Psychiatry, 1992, 49, (8), 624-629. ISSN - 0003-990X.
7. LOWE, B., KROENKE, K. a GRAFE, K. Detecting and monitoring depression with a two-item questionnaire (PHQ-2). Journal of Psychosomatic Research, 2005, 58, (2), 163-171. ISSN - 0022-3999.
8. KATON, W. J. Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. Biological Psychiatry, 2003, 54, (3), 216-226. ISSN - 0006-3223.
9. STEWART, W. F., RICCI, J. A., CHEE, E., HAHN, S. R. a MORGANSTEIN, D. Cost of lost productive work time among US workers with depression. Journal of American Medical Association, 2003, 289, (23), 3135-3144. ISSN - 0098-7484.
10. GOODWIN, R. D., JACOBI, F., BITTNER, A. a WITCHEN, H-U. Epidemiology of mood disorders. In: Stein, D. J., Kupfer, D. J. a Schatzberg, A. F. Textbook of mood disorders. Arlington: American Psychiatric Publishing, Inc., 2006, s. 33-68. ISBN-1-58562-151-X.
11. KESSLER, R. C., BERGLUND, P., DEMLER, O., JIN, R., KORETZ, D., MERIKANGAS, K. R., RUSH, A. J., WALTERS, E. E. a WANG, P. S. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). Journal of the American Medical Association, 2003, 289, (23), 3095-3105. ISSN - 00987484.
12. KESSLER, R. C., BERGLUND, P., DEMLER, O., JIN, R., MERIKANGAS, K. R. a WALTERS, E. E. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Archives of General Psychiatry, 2005, 62, (6), 593-602. ISSN - 0003-990X.

13. ANDRADE, L., CARAVEO-ANDUAGA, J. J., BERGLUND, P., BIJL, R. V., DE, Graaf R., VOLLEBERGH, W., DRAGOMIRECKA, E., KOHN, R., KELLER, M., KESSLER, R. C., KAWAKAMI, N., KILIC, C., OFFORD, D., USTUN, T. B. a WITTCHEN, H. U. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *International Journal of Methods in Psychiatry Research*, 2003,12,(1), 3-21. ISSN - 1049-8931.
14. DE, Graaf R., BIJL, R. V., SPIJKER, J., BEEKMAN, A. T. a VOLLEBERGH, W. A. Temporal sequencing of lifetime mood disorders in relation to comorbid anxiety and substance use disorders--findings from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 2003,38,(1),1-11. ISSN - 0933-7954.
15. WEISSMAN, M. M., BLAND, R. C., CANINO, G. J., FARAVELLI, C., GREENWALD, S., HWU, H. G., JOYCE, P. R., KARAM, E. G., LEE, C. K., LELLOUCH, J., LEPINE, J. P., NEWMAN, S. C., RUBIO-STIPEC, M., WELLS, J. E., WICKRAMARATNE, P. J., WITTCHEN, H. a YEH, E. K. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *Journal of American Medical Association*, 1996,276,(4),293-299. ISSN - 0098-7484.
16. KESSLER, R. C. a WALTERS, E. E. Epidemiology of DSM-III-R major depression and minor depression among adolescents and young adults in the National Comorbidity Survey. *Depression and Anxiety*,1998,7,(1),3-14. ISSN - 1091-4269.
17. AAN HET, Rot M., MATHEW, S. J. a CHARNEY, D. S. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *Canadian Medical Association Journal*, 2009, 180,(3),305-313. ISSN - 0820-3946 .
18. DREVETS, W. C. Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annual Review of Medicine*,1998,49,341-361. ISSN - 0066-4219.
19. DREVETS, W. C., SAVITZ, J. a TRIMBLE, M. The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders. *CNS Spectrums*,2008,13, (8), 663-681. ISSN - 1092-8529.
20. DREVETS, W. C., PRICE, J. L. a FUREY, M. L. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Structure and Function*, 2008, 213,(1-2), 93-118. ISSN - 1863-2653.
21. GROVES, J. O. Is it time to reassess the BDNF hypothesis of depression? *Molecular Psychiatry*, 2007,12, (12),1079-1088. ISSN - 1359-4184 .
22. KRISHNAN, V. a NESTLER, E. J. The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 2008, 455,(7215), 894-902. ISSN - 0028-0836.
23. LEVINSON, D. F. The genetics of depression: a review. *Biological Psychiatry*, 2006, 60, (2),84-92. ISSN - 0006-3223.

24. MALETIC, V., ROBINSON, M., OAKES, T., IYENGAR, S., BALL, S. G. a RUSSELL, J. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *International Journal of Clinical Practice*, 2007,61,(12), 2030-2040. ISSN - 1742- 1241 .
25. MAYBERG, H. S. Defining neurocircuits in depression. *Psychiatric Annals*, 2006,36, (4), 259-268. ISSN - 0048- 5713.
26. BENTON, C. a WILTSHIRE, T. Biological alterations in depression. In: Uehara, T. *Psychiatric disorders-Trends and developments*. Rijeka: InTech, 2011, s.223-266. ISBN-978-953-307-745-1.
27. GARRIOCK, H. A a MORENO, F. A. Genetics of depression: implications for clinical practice yet? *Clinical Neuropsychiatry*, 2011,8,(1),37-46. ISSN - 1724-4935.
28. KEERS, R. a AITCHISON, K. J. Pharmacogenetics of antidepressant response. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2011,11,(1),101-125. ISSN - 1473-7175.
29. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Guideline watch and practice guideline for treatment of patients with major depressive disorder. In: *Practice guidelines for the treatment of psychiatric disorders*. Compendium, 2006. Arlington: American Psychiatric Association, 2006, s.747-840. ISBN-0-89042-385-7.
30. BARES, M. a NOVAK, T. Depresivní porucha .In: Seifertova, D., Praško, J., Horáček, J. a Höschl, C. *Postupy v léčbě psychických poruch: Algoritmy České neuropsychofarmakologické společnosti*. Praha: Medical Tribune, 2008, s.103-130. ISBN-80-86694-07-0.
31. CUIJPERS, P., VAN, Straten A., WARMERDAM, L. a ANDERSSON, G. Psychological treatment of depression: a meta-analytic database of randomized studies. *BMC Psychiatry*, 2008, 8,36. ISSN-1471-244X.
32. CUIJPERS, P., VAN, Straten A., ANDERSSON, G. a VAN, Oppen P. Psychotherapy for depression in adults: a meta-analysis of comparative outcome studies. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 2008,76,(6), 909-922. ISSN - 0022-006X.
33. CUIJPERS, P., VAN, Straten A., VAN, Oppen P. a ANDERSSON, G. Are psychological and pharmacologic interventions equally effective in the treatment of adult depressive disorders? A meta-analysis of comparative studies. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2008,69,(11),1675-1685. ISSN - 0160-6689.
34. CUIJPERS, P., VAN, Straten A., HOLLON, S. D. a ANDERSSON, G. The contribution of active medication to combined treatments of psychotherapy and pharmacotherapy for adult depression: a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2010, 121,(6),415-423. ISSN- 1600-0447 .
35. CUIJPERS, P., VAN, Straten A., WARMERDAM, L. a ANDERSSON, G. Psychotherapy versus the combination of psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of depression: a meta-analysis. *Depression and Anxiety*,

2009,26, (3), 279-288. ISSN - 1520-6394.

36. CUIJPERS, P., VAN, Straten A., BOHLMMEIJER, E., HOLLON, S. D. a ANDERSSON, G. The effects of psychotherapy for adult depression are overestimated: a meta-analysis of study quality and effect size. *Psychological Medicine*, 2010,40,(2), 211-223. ISSN - 0033-2917 .
37. MCPHERSON, S., CAIRNS, P., CARLYLE, J., SHAPIRO, D. A., RICHARDSON, P. a TAYLOR, D. The effectiveness of psychological treatments for treatment-resistant depression: a systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*,2005,111,(5),331-340. ISSN - 1600-0447 .
38. STIMPSON, N., AGRAWAL, N. a LEWIS, G. Randomised controlled trials investigating pharmacological and psychological interventions for treatment-refractory depression. Systematic review. *British Journal of Psychiatry*, 2002, 181, 284-294. ISSN - 0007-1250.
39. DASKALAKIS, Z. J., LEVINSON, A. J. a FITZGERALD, P. B. Repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder: a review. *Canadian Journal of Psychiatry*, 2008,53,(9),555-566. ISSN - 0706-7437.
40. LAM, R. W., CHAN, P., WILKINS-HO, M. a YATHAM, L. N. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and metaanalysis. *Canadian Journal of Psychiatry*, 2008,53,(9), 621-631. ISSN - 0706-7437.
41. CARNEY, S., COWEN, P., GEDDES, J., GOODWIN, G., ROGERS, R., DEARNESS, K, TOMLIN, A., EASTOUGH, J., FREEMANTLE, N., LESTER, H., HARVEY, A. a SCOTT, A. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2003,361,(9360),799-808. ISSN - 0140-6736.
42. KHO, K. H., VAN VREESWIJK, M. F., SIMPSON, S. a ZWINDERMAN, A. H. A meta-analysis of electroconvulsive therapy efficacy in depression. *Journal of ECT*, 2003, 19,(3),139-147. ISSN - 1095-0680 .
43. DALLASPEZIA, S. a BENEDETTI, F. Chronobiological therapy for mood disorders. *Expert Review of Neurotherapeutic*,2011,11,(7), 961-970.ISSN - 1473-7175.
44. LAM, R. W., TERMAN, M. a WIRZ-JUSTICE, A. Light therapy for depressive disorders: indications and efficacy.*Modern Problems of Pharmacopsychiatry*, 1997,25,(215-234. ISSN - 0077-0094.
45. TUUNAINEN, A., KRIPKE, D. F. a ENDO, T. Light therapy for non-seasonal depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2004,CD 004050.
46. GEORGE, M. S., NAHAS, Z., BORCKARDT, J. J., ANDERSON, B., BURNS, C., KOSE, S. a SHORT, E. B. Vagus nerve stimulation for the treatment of depression and other neuropsychiatric disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2007, 7,(1), 63-74. ISSN - 1473-7175.
47. RUSH, A. J., MARANGELL, L. B., SACKEIM, H. A., GEORGE, M. S.,

- BRANNAN, S. K., DAVIS, S. M., HOWLAND, R., KLING, M. A., RITTBERG, B. R., BURKE, W. J., RAPAPORT, M. H., ZAJECKA, J., NIERENBERG, A. A., HUSAIN, M. M., GINSBERG, D. a COOKE, R. G. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biological Psychiatry*, 2005, 58, (5), 347-354. ISSN - 0197-2456.
48. RUSH, A. J., SACKEIM, H. A., MARANGELL, L. B., GEORGE, M. S., BRANNAN, S. K., DAVIS, S. M., LAVORI, P., HOWLAND, R., KLING, M. A., RITTBERG, B., CARPENTER, L., NINAN, P., MORENO, F., SCHWARTZ, T., CONWAY, C., BURKE, M. a BARRY, J. J. Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *Biological Psychiatry*, 2005,58,(5),355-363. ISSN - 0197-2456.
49. RUSH, A. J. a SIEFERT, S. E. Clinical issues in considering vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression. *Experimental Neurology*, 2009, 219, (1), 36-43. ISSN - 0014-4886.
50. BLOMSTEDT, P., SJOBERG, R. L., HANSSON, M., BODLUND, O. a HARIZ, M. I. Deep brain stimulation in the treatment of depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2011, 123,(1), 4-11. ISSN - 0001-690X.
51. LOZANO, A. M., MAYBERG, H. S., GIACOBBE, P., HAMANI, C., CRADDOCK, R. C. a KENNEDY, S. H. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 2008, 64, (6), 461-467. ISSN - 0006-3223.
52. MAYBERG, H. S., LOZANO, A. M., VOON, V., MCNEELY, H. E., SEMINOWICZ, D., HAMANI, C., SCHWALB, J. M. a KENNEDY, S. H. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*, 2005, 45, (5), 651-660. ISSN - 0896-6273.
53. BAREŠ, M., MOHR, P., HENDRYCHOVÁ, Y., KOPEČEK, M. a MOHAMPL, M. Vagová stimulace (VNS) v léčbě depresivní poruchy -1.rok zkušeností. *Psychiatrie*, 2006, 10,(1),13-15. ISSN - 1211-7579.
54. MOHR, P., RODRIGUEZ, M., SLAVICKOVA, A. a HANKA, J. The application of vagus nerve stimulation and deep brain stimulation in depression. *Neuropsychobiology*, 2011, 64,(3),170-181. ISSN - 0302-282X.
55. ANDERSON, I. M. Meta-analytical studies on new antidepressants. *British Medical Bulletin*, 2001, 57, (1), 161-178. ISSN - 0007-1420.
56. 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. a FAVA, M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*, 2006, 163,(11), 1905-1917. ISSN - 0002-953X.

57. RUSH, A. J., KRAEMER, H. C., SACKEIM, H. A., FAVA, M., TRIVEDI, M. H., FRANK, E., NINAN, P. T., THASE, M. E., GELENBERG, A. J., KUPFER, D. J., REGIER, D. A., ROSENBAUM, J. F., RAY, O. a SCHATZBERG, A. F. Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 2006,31,(9),1841-1853. ISSN - 0893-133X .
58. STAHL, S. M. Enhancing outcomes from major depression: using antidepressant combination therapies with multifunctional pharmacologic mechanisms from the initiation of treatment. *CNS Spectrums*, 2010,15,(2), 79-94. ISSN - 1092-8529.
59. CIPRIANI, A., FURUKAWA, T. A., GEDDES, J. R., MALVINI, L., SIGNORETTI, A., MCGUIRE, H., CHURCHILL, R., NAKAGAWA, A. a BARBUI, C. Does randomized evidence support sertraline as first-line antidepressant for adults with acute major depression? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*,2008,69,(11), 1732-1742. ISSN - 0160-6689.
60. CIPRIANI, A., FURUKAWA, T. A., SALANTI, G., GEDDES, J. R., HIGGINS, J. P., CHURCHILL, R., WATANABE, N., NAKAGAWA, A., OMORI, I. M., MCGUIRE, H., TANSELLA, M. a BARBUI, C. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 2009,373, (9665),746-758. ISSN - 0140-6736 .
61. MONTGOMERY, S. A., BALDWIN, D. S., BLIER, P., FINEBERG, N. A., KASPER, S., LADER, M., LAM, R. W., LEPINE, J. P., MOLLER, H. J., NUTT, D. J., ROUILLON, F., SCHATZBERG, A. F. a THASE, M. E. Which antidepressants have demonstrated superior efficacy? A review of the evidence. *International Clinical Psychopharmacology*, 2007, 22, (6), 323-329. ISSN - 0268-1315.
62. PAPAKOSTAS, G. I.The efficacy, tolerability, and safety of contemporary antidepressants. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2010,71 Suppl E1,e03. ISSN - 0160-6689.
63. FAVA, M. New approaches to the treatment of refractory depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2000, 61 Suppl 1,26-32. ISSN - 0160-6689.
64. FAVA, M.Diagnosis and definition of treatment-resistant depression.*Biological Psychiatry*,2003,53,(8), 649-659. ISSN - 0006-3223.
65. TRIVEDI, M. H., RUSH, A. J., WISNIEWSKI, S. R., NIERENBERG, A. A., WARDEN, D., RITZ, L., NORQUIST, G., HOWLAND, R. H., LEBOWITZ, B., MCGRATH, P. J., SHORES-WILSON, K., BIGGS, M. M., BALASUBRAMANI, G. K. a FAVA, M. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *American Journal of Psychiatry*, 2006, 163, (1), 28-40. ISSN - 0002-953X.
66. JUDD, J. L., PAULUS, M. J., SCHETTLER, P. J., AKISKAL, H. S., EDDINCOTT, J., LEON, A. C., MASER, J. D., MUELLER, T., SOLOMON, D. A. a KELLER,

M. B. Does incomplete recovery from first lifetime major depressive episode herald a chronic course of illness? *American Journal of Psychiatry*, 2000, 157, (9), 1501-1504. ISSN - 0002-953X.

67. SOUERY, D., AMSTERDAM, J., DE, Montigny C., LECRUBIER, Y., MONTGOMERY, S., LIPP, O., RACAGNI, G., ZOHAR, J. a MENDLEWICZ, J. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *European Neuropsychopharmacology*, 1999, 9, (1-2), 83-91. ISSN - 0924-977X .
68. SOUERY, D., PAKOSTAS, G. I. a TRIVEDI, M. H. Treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2006, 67 Suppl 6, 16-22. ISSN - 0160-6689.
69. 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. a NIEDEREHE, G. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design. *Controlled Clinical Trials*, 2004, 25, (1), 119-142. ISSN - 1551-7144.
70. RUSH, A. J., TRIVEDI, M. H., IBRAHIM, H. M., CARMODY, T. J., ARNOW, B., KLEIN, D. N., MARKOWITZ, J. C., NINAN, P. T., KORNSTEIN, S., MANBER, R., THASE, M. E., KOCSIS, J. H. a KELLER, M. B. The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biological Psychiatry*, 2003, 54, (5), 573-583. ISSN - 0006-3223.
71. BARBUI, C. a HOTOPF, M. Amitriptyline v. rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomised controlled trials. *British Journal of Psychiatry*, 2001, 178, 129-144. ISSN - 0007-1250.
72. GHAEMI, S. N. Why antidepressants are not antidepressants: STEP-BD, STAR*D, and the return of neurotic depression. *Bipolar Disorders*, 2008, 10, (8), 957-968. ISSN - 1398-5647.
73. KIRSCH, I., DEACON, B. J., HUEDO-MEDINA, T. B., SCOBORIA, A., MOORE, T. J. a JOHNSON, B. T. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Medicine*, 2008, 5, (2), e45. ISSN-1549-1277.
74. HAMILTON, M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1960, 23, 56-62. ISSN - 0022-3050.
75. NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE. Depression: management of depression in primary and secondary care 2004, Clinical Guideline 23.
76. FOUNTOULAKIS, K. N. a MOLLER, H. J. Efficacy of antidepressants: a re-analysis and re-interpretation of the Kirsch data. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2011, 14, (3), 405-412. ISSN - 1461-1457.

77. BAGHAI, T. C., BLIER, P., BALDWIN, D. S., BAUER, M., GOODWIN, G. M., FOUNTOULAKIS, K. N., KASPER, S., LEONARD, B. E., MALT, U. F., STEIN, D., VERSIANI, M. a MOLLER, H. J. General and comparative efficacy and effectiveness of antidepressants in the acute treatment of depressive disorders: a report by the WPA section of pharmacopsychiatry. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2011, 261, Suppl 3, 207-245 ISSN- 0940-1334.
78. LOTRICH, F. E. a POLLOCK, B. G. Aging and clinical pharmacology: implications for antidepressants. *Journal of Clinical Pharmacology*, 2005, 45, (10), 1106-1122. ISSN - 0091-2700.
79. THASE, M. E., ENTSUAH, R., CANTILLON, M. a KORNSTEIN, S. G. Relative antidepressant efficacy of venlafaxine and SSRIs: sex-age interactions. *Journal of Women's Health*, 2005, 14, (7), 609-616. ISSN - 1540-9996 .
80. TEDESCHINI, E., LEVKOVITZ, Y., IOVIENO, N., AMERAL, V. E., NELSON, J. C. a PAPAKOSTAS, G. I. Efficacy of antidepressants for late-life depression: a meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2011, 72, (12), 1660-1668. ISSN - 0160-6689.
81. ANDERSON, I. M., FERRIER, I. N., BALDWIN, R. C., COWEN, P. J., HOWARD, L., LEWIS, G., MATTHEWS, K., LISTER-WILLIAMS, R. H., PEVELER, R. C., SCOTT, J. a TYLEE, A. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology*, 2008, 22, (4), 343-396. ISSN - 0269-8811.
82. BAUER, M., BSCHOR, T., PFENNIG, A., WHYBROW, P. C., ANGST, J., VERSIANI, M. a MOLLER, H. J. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care. *World Journal of Biological Psychiatry*, 2007, 8, (2), 67-104. ISSN - 1562-2975.
83. HOLLON, S. D., DERUBEIS, R. J., SHELTON, R. C., AMSTERDAM, J. D., SALOMON, R. M., O'REARDON, J. P., LOVETT, M. L., YOUNG, P. R., HAMAN, K. L., FREEMAN, B. B. a GALLOP, R. Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression. *Archives of General Psychiatry*, 2005, 62, (4), 417-422. ISSN - 0003-990X.
84. PAYKEL, E. S. Cognitive therapy in relapse prevention in depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2007, 10, 131-136. ISSN - 1461-1457.
85. FOURNIER, J. C., DERUBEIS, R. J., HOLLON, S. D., DIMIDJIAN, S., AMSTERDAM, J. D., SHELTON, R. C. a FAWCETT, J. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *Journal of American Medical Association*, 2010, 303, (1), 47-53 .ISSN - 0098-7484.
86. ANDERSON, I. M. a TOMENSON, B. M. Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *British Medical Journal*, 1995, 310, (6992), 1433-1438. ISSN - 0959

87. CIPRIANI, A., BARBUI, C., BRAMBILLA, P., FURUKAWA, T. A., HOTOPI, M. a GEDDES, J. R. Are all antidepressants really the same? The case of fluoxetine: a systematic review. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2006, 67, (6), 850-864. ISSN - 0160-6689.
88. KENNEDY, S. H., ANDERSEN, H. F. a LAM, R. W. Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 2006, 31, (2), 122-131. ISSN - 1488-2434.
89. KENNEDY, S. H., ANDERSEN, H. F. a THASE, M. E. Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. *Current Medical Research and Opinion*, 2009, 25, (1), 161-175. ISSN - 1473-4877.
90. SCHMITT, A. B., BAUER, M., VOLZ, H. P., MOELLER, H. J., JIANG, Q., NINAN, P. T. a LOESCHMANN, P. A. Differential effects of venlafaxine in the treatment of major depressive disorder according to baseline severity. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2009, 259, (6), 329-339. ISSN - 0940-1334.
91. THASE, M. E., PRITCHETT, Y. L., OSSANNA, M. J., SWINDLE, R. W., XU, J. a DETKE, M. J. Efficacy of duloxetine and selective serotonin reuptake inhibitors: comparisons as assessed by remission rates in patients with major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2007, 27, (6), 672-676. ISSN - 0271-0749
92. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Press, 2004. ISBN- 0890420629
93. GUY, W. ECDU assessment manual for psychopharmacology-revised. In: US Dept. Health, Education and Welfare Publication (ADM) 76-338. Rockville, MD; 1976, s.218.
94. MONTGOMERY, S. A. a ASBERG, M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry*, 1979, 134, 382-389. ISSN - 0007-1250.
95. MONTGOMERY, S. A. a KASPER, S. Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatine. *International Clinical Psychopharmacology*, 2007, 22, (5), 283-291. ISSN - 0268-1315.
96. AZORIN, J. M., LLORCA, P. M., DESPIEGEL, N. a VERPILLAT, P. Escitalopram is more effective than citalopram for the treatment of severe major depressive disorder. *Encephale*, 2004, 30,(2), 158-166. ISSN - 0013-7006.
97. HEALY, D. a WHITAKER, C. Antidepressants and suicide: risk-benefit conundrums. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 2003, 28, (5), 331-337. ISSN - 1180-4882.

98. HEALY, D. Lines of evidence on the risks of suicide with selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 2003,72,(2),71-79. ISSN - 0033-3190.
99. MOLLER, H. J. Is there evidence for negative effects of antidepressants on suicidality in depressive patients? A systematic review. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2006, 256, (8), 476-496. ISSN - 1433-8491 .
100. STUBNER, S., GROHMANN, R., VON, Stralendorff, I, RUTHER, E., MOLLER, H. J., MULLER-OERLINGHAUSEN, B., ENGEL, R. R., HORVATH, A. a GREIL, W. Suicidality as rare adverse event of antidepressant medication: report from the AMSP multicenter drug safety surveillance project. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2010, 71, (10), 1293-1307. ISSN - 0160-6689.
101. MOLLER, H. J. Evidence for beneficial effects of antidepressants on suicidality in depressive patients: a systematic review. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2006, 256, (6), 329-343. ISSN - 1433-8491.
102. YEREVANIAN, B. I., KOEK, R. J., FEUSNER, J. D., HWANG, S. a MINTZ, J. Antidepressants and suicidal behaviour in unipolar depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2004, 110, (6), 452-458. ISSN - 0001-690X.
103. RIHMER, Z. a GONDA, X. Suicide behaviour of patients treated with antidepressants. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, 2006, 8, (1), 13-16. ISSN - 1419-8711 .
104. RIHMER, Z. a AKISKAL, H. Do antidepressants treat(en) depressives? Toward a clinically judicious formulation of the antidepressant-suicidality FDA advisory in light of declining national suicide statistics from many countries. *Journal of Affective Disorders*, 2006, 94, (1-3), 3-13. ISSN - 0165- 0327.
105. RUTZ, W., WALINDER, J., EBERHARD, G., HOLMBERG, G., VON KNORRING, A. L., VON, Knorrning L., WISTEDT, B. a ABERG-WISTEDT, A. An educational program on depressive disorders for general practitioners on Gotland: background and evaluation. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1989, 79, (1), 19-26. ISSN - 0001-690X.
106. RUTZ, W., VON, Knorrning L. a WALINDER, J. Frequency of suicide on Gotland after systematic postgraduate education of general practitioners. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1989, 80, (2), 151-154. ISSN - 0001-690X.
107. RUSH, A. J. Limitations in efficacy of antidepressant monotherapy. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2007,68 ,Suppl 10, 8-10. ISSN - 0160-6689.
108. WARDEN, D., RUSH, A. J., TRIVEDI, M. H., FAVA, M. a WISNIEWSKI, S. R. The STAR*D Project results: a comprehensive review of findings. *Current Psychiatry Reports*, 2007, 9, (6), 449-459. ISSN - 1523-3812.
109. BERLIM , M. T. a TURECKI, G. What is the meaning of treatment resistant/refractory major depression (TRD)? A systematic review of current randomized trials. *European Neuropsychopharmacology*, 2007, 17, (11), 696-707. ISSN - 0924-977X .

110. SACKEIM, H. A. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2001, 62 Suppl 16,10-17. ISSN - 0160-6689.
111. SOUERY, D., OSWALD, P., MASSAT, I., BAILER, U., BOLLEN, J., DEMYTTENAERE, K., KASPER, S., LECRUBIER, Y., MONTGOMERY, S., SERRETTI, A., ZOHAR, J. a MENDLEWICZ, J. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2007, 68, (7), 1062-1070. ISSN - 0160-6689.
112. SOUERY, D., PAPAKOSTAS, G. I. a TRIVEDI, M. H. Treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2006, 67, (Suppl. 6), 16-22. ISSN - 0160-6689.
113. THASE, M. E. a RUSH, A. J. Treatment – resistant depression. In: Bloom, F. E. a Kupfer, D. J. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press Ltd. 1995, s.1081-1097. ISBN-078170166X.
114. THASE, M. E. a RUSH, A. J. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1997, 58 Suppl 13,23-29. ISSN - 0160-6689.
115. 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. a FAVA, M. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354, (12), 1231-1242. ISSN - 0028-4793.
116. FAVA, M. a DAVIDSON, K. G. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatric Clinics of North America*, 1996, 19, (2), 179-200. ISSN - 0193-953X .
117. FEKADU, A., WOODERSON, S., DONALDSON, C., MARKOPOULOU, K., MASTERSON, B., POON, L. a CLEARE, A. J. A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2009, 70, (2), 177-184. ISSN - 0160-6689.
118. BERLIM, M. T. a TURECKI, G. Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *Canadian Journal of Psychiatry*, 2007, 52, (1), 46-54. ISSN - 0706-7437.
119. PETERSEN, T., PAPAKOSTAS, G. I., POSTERNAK, M. A., KANT, A., GUYKER, W. M., IOSIFESCU, D. V., YEUNG, A. S., NIERENBERG, A. A. a FAVA, M. Empirical testing of two models for staging antidepressant treatment resistance. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2005, 25, (4), 336-341. ISSN - 0271-0749.
120. RUSH, A. J., THASE, M. E. a DUBE, S. Research issues in the study of difficult-to-treat depression. *Biological Psychiatry*, 2003, 53, (8), 743-753. ISSN - 0006-3223.

121. KELLER, M. B. Issues in treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2005,66, Suppl.6,5-12. ISSN - 0160-6689.
122. NIERENBERG, A. A., KATZ, J. a FAVA, M. A critical overview of the pharmacologic management of treatment-resistant depression. *Psychiatric Clinics of North America* 2007, 30, (1), 13-29.ISSN - 0193-953X .
123. PARKER, G. B., MALHI, G. S., CRAWFORD, J. G. a THASE, M. E. Identifying "paradigm failures" contributing to treatment-resistant depression. *Journal of Affective Disorders*, 2005, 87, (2-3),185-191. ISSN - 0165- 0327.
124. BINDER, E. B. a HOLSBOER, F. Pharmacogenomics and antidepressant drugs. *Annals of Medicine*, 2006, 38, (2), 82-94. ISSN - 0785-3890 .
125. KENDLER, K. S., GARDNER, C. O. a PRESCOTT, C. A. Toward a comprehensive developmental model for major depression in women. *American Journal of Psychiatry*, 2002, 159, (7), 1133-1145. ISSN - 0002-953X.
126. KIRCHHEINER, J., NICKCHEN, K., BAUER, M., WONG, M. L., LICINIO, J., ROOTS, I. a BROCKMOLLER, J. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Molecular Psychiatry*, 2004 ,9, (5), 442-473. ISSN - 1359-4184.
127. KIRCHHEINER, J., GRUNDEMANN, D. a SCHOMIG, E. Contribution of allelic variations in transporters to the phenotype of drug response. *Journal of Psychopharmacology*, 2006, 20, 4, Suppl,27-32. ISSN - 0269-8811.
128. MCMAHON, F. J., BUERVENICH, S., CHARNEY, D., LIPSKY, R., RUSH, A. J., WILSON, A. F., SORANT, A. J., PAPANICOLAOU, G. J., LAJE, G., FAVA, M., TRIVEDI, M. H., WISNIEWSKI, S. R. a MANJI, H. Variation in the gene encoding the serotonin 2A receptor is associated with outcome of antidepressant treatment. *American Journal of Human Genetics*, 2006, 78, (5), 804-814. ISSN - 0002-9297.
129. PETERS, E. J., SLAGER, S. L., MCGRATH, P. J., KNOWLES, J. A. a HAMILTON, S. P. Investigation of serotonin-related genes in antidepressant response. *Molecular Psychiatry*, 2004,9, (9), 879-889. ISSN - 1359-4184.
130. SERRETTI, A., BENEDETTI, F., ZANARDI, R. a SMERALDI, E. The influence of Serotonin Transporter Promoter Polymorphism (SERTPR) and other polymorphisms of the serotonin pathway on the efficacy of antidepressant treatments. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2005, 29, (6), 1074-1084. ISSN - 0278- 5846.
131. TSAI, S. J., CHENG, C. Y., YU, Y. W., CHEN, T. J. a HONG, C. J. Association study of a brain-derived neurotrophic-factor genetic polymorphism and major depressive disorders, symptomatology, and antidepressant response. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics*, 2003, 123B, (1), 19-22. ISSN - 1552-4841 .
132. UHR, M., GRAUER, M. T. a HOLSBOER, F. Differential enhancement of antidepressant penetration into the brain in mice with *abcb1ab (mdr1ab)* P-

glycoprotein gene disruption. *Biological Psychiatry*, 2003, 54, (8), 840-846. ISSN - 0006-3223.

133. 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. a HOLLSBOER, F. Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression. *Neuron*, 2008, 57, (2), 203-209. ISSN - 0896-6273.
134. NEMEROFF, C. B. Prevalence and management of treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2007, 68 Suppl 8, 17-25. ISSN - 0160-6689.
135. FEKADU, A., WOODERSON, S. C., MARKOPOULO, K., DONALDSON, C., PAPADOPOULOS, A. a CLEARE, A. J. What happens to patients with treatment-resistant depression? A systematic review of medium to long term outcome studies. *Journal of Affective Disorders*, 2008, 116,(1-2), 4-11. ISSN - 0165-0327.
136. DUDEK, D., RYBAKOWSKI, J. K., SIWEK, M., PAWLOWSKI, T., LOJKO, D., ROCZEN, R. a KIEJNA, A. Risk factors of treatment resistance in major depression: association with bipolarity. *Journal of Affective Disorders*, 2010, 126, (1-2), 268-271. ISSN - 0165-0327.
137. HOWLAND, R. H., RUSH, A. J., WISNIEWSKI, S. R., TRIVEDI, M. H., WARDEN, D., FAVA, M., DAVIS, L. L., BALASUBRAMANI, G. K., MCGRATH, P. J. a BERMAN, S. R. Concurrent anxiety and substance use disorders among outpatients with major depression: clinical features and effect on treatment outcome. *Drug Alcohol Dependence*, 2009, 99, (1-3), 248-260. ISSN - 0376-8716 .
138. 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. a TRIVEDI, M. H. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*, 2008, 165, (3), 342-351. ISSN - 0002-953X.
139. PAPAKOSTAS, G. I. a FAVA, M. Predictors, moderators, and mediators (correlates) of treatment outcome in major depressive disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2008, 10, (4), 439-451. ISSN - 1294-8322.
140. IOSIFESCU, D. V. a LAPIDUS, K. The role of neuroimaging and electrophysiology (EEG) as predictors of treatment response in major depressive disorder. *Clinical Neuropsychiatry*, 2011, 8,(1), 47-60. ISSN - 1724-4935.
141. PAPAKOSTAS, G. I. Surrogate markers of treatment outcome in major depressive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2011, 14. ISSN - 1461-1457 .
142. IOSIFESCU, D. V. Electroencephalography-derived biomarkers of antidepressant response. *Harvard Review of Psychiatry*, 2011, 19, (3), 144-154. ISSN - 1067-

143. FRANCHINI, L., SERRETTI, A., GASPERINI, M. a SMERALDI, E .Familial concordance of fluvoxamine response as a tool for differentiating mood disorder pedigrees. *Journal of Psychiatric Research*, 1998, 32, (5), 255-259. ISSN - 0022-3956.
144. O'REILLY, R. L., BOGUE, L. a SINGH, S. M. Pharmacogenetic response to antidepressants in a multicase family with affective disorder. *Biological Psychiatry*, 1994 ,36, (7), 467-471. ISSN - 0006-3223.
145. PARE, C. M., REES, L. a SAINSBURY, M. J. Differentiation of two genetically specific types of depression by the response to antidepressants. *Lancet*, 1962, 2, (7270), 1340-1343. ISSN - 0140-6736 .
146. DE, Vos A., VAN DER WEIDE, J. a LOOVERS, H. M. Association between CYP2C19*17 and metabolism of amitriptyline, citalopram and clomipramine in Dutch hospitalized patients. *Pharmacogenomics Journal*, 2011, 11, (5), 359-367. ISSN - 1470-269X .
147. HUEZO-DIAZ, P., PERROUD, N., SPENCER, E. P., SMITH, R., SIM, S., VIRIDING, S., UHER, R., GUNASINGHE, C., GRAY, J., CAMPBELL, D., HAUSER, J., MAIER, W., MARUSIC, A., RIETSCHEL, M., PEREZ, J., GIOVANNINI, C., MORS, O., MENDLEWICZ, J., MCGUFFIN, P., FARMER, A. E., INGELMAN-SUNDBERG, M., CRAIG, I. W. a AITCHISON, K. J. CYP2C19 genotype predicts steady state escitalopram concentration in GENDEP. *Journal of Psychopharmacology*, 2012, 26, (3), 398-407. ISSN - 0269-8811.
148. TAYLOR, M. J., SEN, S. a BHAGWAGAR, Z. Antidepressant response and the serotonin transporter gene-linked polymorphic region. *Biological Psychiatry*, 2010, 68, (6), 536-543. ISSN - 0006-3223.
149. UHER, R., HUEZO-DIAZ, P., PERROUD, N., SMITH, R., RIETSCHEL, M., MORS, O., HAUSER, J., MAIER, W., KOZEL, D., HENIGSBERG, N., BARRETO, M., PLACENTINO, A., DERNOVSEK, M. Z., SCHULZE, T. G., KALEMBER, P., ZOBEL, A., CZERSKI, P. M., LARSEN, E. R., SOUERY, D., GIOVANNINI, C., GRAY, J. M., LEWIS, C. M., FARMER, A., AITCHISON, K. J., MCGUFFIN, P. a CRAIG, I. Genetic predictors of response to antidepressants in the GENDEP project. *Pharmacogenomics Journal*, 2009, 9, (4), 225-233. ISSN - 1470-269X .
150. VEEFKIND, A. H., HAFFMANS, P. M. a HOENCAMP, E. Venlafaxine serum levels and CYP2D6 genotype. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2000, 22, (2), 202-208. ISSN - 1536- 3694.
151. GARRIOCK, H. A., KRAFT, J. B., SHYN, S. I., PETERS, E. J., YOKOYAMA, J. S., JENKINS, G. D., REINALDA, M. S., SLAGER, S. L., MCGRATH, P. J. a HAMILTON, S. P. A genomewide association study of citalopram response in major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 2010, 67, (2), 133-138. ISSN - 0006-3223.
152. ISING, M., LUCAE, S., BINDER, E. B., BETTECKEN, T., UHR, M., RIPKE, S.,

KOHLI, M. A., HENNINGS, J. M., HORSTMANN, S., KLOIBER, S., MENKE, A., BONDY, B., RUPPRECHT, R., DOMSCHKE, K., BAUNE, B. T., AROLT, V., RUSH, A. J., HOLSBOER, F. a MULLER-MYHSOK, B. A genomewide association study points to multiple loci that predict antidepressant drug treatment outcome in depression. *Archives of General Psychiatry*, 2009, 66, (9), 966-975. ISSN - 0003-990X.

153. UHER, R., PERROUD, N., NG, M. Y., HAUSER, J., HENIGSBURG, N., MAIER, W., MORS, O., PLACENTINO, A., RIETSCHER, M., SOUERY, D., ZAGAR, T., CZERSKI, P. M., JERMAN, B., LARSEN, E. R., SCHULZE, T. G., ZOBEL, A., COHEN-WOODS, S., PIRLO, K., BUTLER, A. W., MUGLIA, P., BARNES, M. R., LATHROP, M., FARMER, A., BREEN, G., AITCHISON, K. J., CRAIG, I., LEWIS, C. M. a MCGUFFIN, P. Genome-wide pharmacogenetics of antidepressant response in the GENDEP project. *American Journal of Psychiatry*, 2010, 167, (5), 555-564. ISSN - 0002-953X .
154. PORCELLI, S., FABBRI, C. a SERRETTI, A. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with antidepressant efficacy. *European Neuropsychopharmacology*, 2012, 22, (4), 239-258. ISSN - 0924-977X .
155. MAYBERG, H. S., SILVA, J. A., BRANNAN, S. K., TEKELL, J. L., MAHURIN, R. K., MCGINNIS, S. a JERABEK, P. A. The functional neuroanatomy of the placebo effect. *American Journal of Psychiatry*, 2002, 159, (5), 728-737. ISSN - 0002-953X.
156. MAYBERG, H. S., BRANNAN, S. K., MAHURIN, R. K., JERABEK, P. A., BRICKMAN, J. S., TEKELL, J. L., SILVA, J. A., MCGINNIS, S., GLASS, T. G., MARTIN, C. C. a FOX, P. T. Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport*, 1997, 8, (4), 1057-1061. ISSN - 0959-4965.
157. CHEN, C. H., RIDLER, K., SUCKLING, J., WILLIAMS, S., FU, C. H., MERLO-PICH, E. a BULLMORE, E. Brain imaging correlates of depressive symptom severity and predictors of symptom improvement after antidepressant treatment. *Biological Psychiatry*, 2007, 62, (5), 407-414. ISSN - 0006-3223.
158. DAVIDSON, R. J., IRWIN, W., ANDERLE, M. J. a KALIN, N. H. The neural substrates of affective processing in depressed patients treated with venlafaxine. *American Journal of Psychiatry*, 2003, 160,(1), 64-75. ISSN - 0002-953X.
159. FU, C. H., WILLIAMS, S. C., BRAMMER, M. J., SUCKLING, J., KIM, J., CLEARE, A. J., WALSH, N. D., MITTERSCHIFFTHALER, M. T., ANDREW, C. M., PICH, E. M. a BULLMORE, E. T. Neural responses to happy facial expressions in major depression following antidepressant treatment. *American Journal of Psychiatry*, 2007, 164, (4), 599-607. ISSN - 0002-953X.
160. FU, C. H., WILLIAMS, S. C., CLEARE, A. J., SCOTT, J., MITTERSCHIFFTHALER, M. T., WALSH, N. D., DONALDSON, C.,

- SUCKLING, J., ANDREW, C., STEINER, H. a MURRAY, R. M. Neural responses to sad facial expressions in major depression following cognitive behavioral therapy. *Biological Psychiatry*, 2008, 64, (6), 505-512. ISSN - 0006-3223.
161. IOSIFESCU, D. V., BOLO, N. R., NIERENBERG, A. A., JENSEN, J. E., FAVA, M. a RENSCHAW, P. F. Brain bioenergetics and response to triiodothyronine augmentation in major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 2008,63,(12),1127-1134. ISSN - 0006-3223.
162. RENSCHAW, P. F., PAROW, A. M., HIRASHIMA, F., KE, Y., MOORE, C. M., FREDERICK, Bde B., FAVA, M., HENNEN, J. a COHEN, B. M. Multinuclear magnetic resonance spectroscopy studies of brain purines in major depression. *American Journal of Psychiatry*, 2001, 158, (12), 2048-2055. ISSN - 0002-953X.
163. BAREŠ, M., BRUNOVSKÝ, M., KOPEČEK, M., STOPKOVÁ, P., NOVÁK, T., KOZENÝ, J., ČERMÁK, J. a ŠOŠ, P. EEG v predikci odpovědi na antidepressiva u pacientů s depresivní poruchou:přehled a rozšířená pilotní data. *Psychiatrie*, 2006, 10, (4), 205-210. ISSN - 1211-7579.
164. HUNTER, A. M., COOK, I. A. a LEUCHTER, A. F.The promise of the quantitative electroencephalogram as a predictor of antidepressant treatment outcomes in major depressive disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 2007, 30, (1), 105-124. ISSN - 1068-3178.
165. LEUCHTER, A. F., COOK, I. A., MENA, I., DUNKIN, J. J., CUMMINGS, J. L., NEWTON, T. F., MIGNECO, O., LUFKIN, R. B., WALTER, D. O. a LACHENBRUCH, P. A. Assessment of cerebral perfusion using quantitative EEG cordance. *Psychiatry Research*, 1994, 55, (3), 141-152. ISSN - 0165-1781.
166. LEUCHTER, A. F., UIJTDEHAAGE, S. H., COOK, I. A., O'HARA, R. a MANDELKERN, M. Relationship between brain electrical activity and cortical perfusion in normal subjects. *Psychiatry Research*, 1999, 90, (2), 125-140.ISSN - 0165-1781.
167. BRUDER, G. E., SEDORUK, J. P., STEWART, J. W., MCGRATH, P. J., QUITKIN, F. M. a TENKE, C. E. Electroencephalographic alpha measures predict therapeutic response to a selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant: pre- and post-treatment findings. *Biological Psychiatry*, 2008, 63,(12), 1171-1177. ISSN - 0006-3223.
168. COOK, I. A., HUNTER, A. M., ABRAMS, M., SIEGMAN, B. a LEUCHTER, A. F. Midline and right frontal brain function as a physiologic biomarker of remission in major depression. *Psychiatry Research*,2009, 174, (2), 152-157. ISSN - 0165-1781.
169. IOSIFESCU, D. V., GREENWALD, S., DEVLIN, P., MISCHOULON, D., DENNINGER, J. W., ALPERT, J. E. a FAVA, M. Frontal EEG predictors of treatment outcome in major depressive disorder. *European*

Neuropsychopharmacology, 2009, 19, (11), 772-777. ISSN - 0924-977X.

170. LEUCHTER, A. F., COOK, I. A., MARANGELL, L. B., GILMER, W. S., BURGOYNE, K. S., HOWLAND, R. H., TRIVEDI, M. H., ZISOOK, S., JAIN, R., MCCracken, J. T., FAVA, M., IOSIFESCU, D. a GREENWALD, S. Comparative effectiveness of biomarkers and clinical indicators for predicting outcomes of SSRI treatment in Major Depressive Disorder: results of the BRITE-MD study. *Psychiatry Research*, 2009, 169, (2), 124-131. ISSN - 0165-1781.
171. LEUCHTER, A. F., COOK, I. A., GILMER, W. S., MARANGELL, L. B., BURGOYNE, K. S., HOWLAND, R. H., TRIVEDI, M. H., ZISOOK, S., JAIN, R., FAVA, M., IOSIFESCU, D. a GREENWALD, S. Effectiveness of a quantitative electroencephalographic biomarker for predicting differential response or remission with escitalopram and bupropion in major depressive disorder. *Psychiatry Research*, 2009, 169, (2), 132-138. ISSN - 0165-1781.
172. BARES, M., BRUNOVSKY, M., KOPECEK, M., STOPKOVA, P., NOVAK, T., KOZENY, J. a HOSCHL, C. Changes in QEEG prefrontal cordance as a predictor of response to antidepressants in patients with treatment resistant depressive disorder: a pilot study. *Journal of Psychiatric Research*, 2007,41, (3-4), 319-325. ISSN - 0022-3956.
173. BARES, M., BRUNOVSKY, M., KOPECEK, M., NOVAK, T., STOPKOVA, P., KOZENY, J., SOS, P., KRAJCA, V. a HOSCHL, C. Early reduction in prefrontal theta QEEG cordance value predicts response to venlafaxine treatment in patients with resistant depressive disorder. *European Psychiatry*, 2008, 23, (5), 350-355. ISSN - 0924-9338 .
174. BARES, M., BRUNOVSKY, M., NOVAK, T., KOPECEK, M., STOPKOVA, P., SOS, P., KRAJCA, V. a HOSCHL, C. The change of prefrontal QEEG theta cordance as a predictor of response to bupropion treatment in patients who had failed to respond to previous antidepressant treatments. *European Neuropsychopharmacology*, 2010, 20, (7), 459-466. ISSN - 0924-977X.
175. MILLER, M. D., PARADIS, C. F., HOUCK, P. R., MAZUMDAR, S., STACK, J. A., RIFAI, A. H., MULSANT, B. a REYNOLDS, C. F., III. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Research*, 1992, 41, (3), 237-248. ISSN - 0165-1781.
176. IOSIFESCU, D. V., NIERENBERG, A. A., ALPERT, J. E., SMITH, M., BITRAN, S., DORDING, C. a FAVA, M. The impact of medical comorbidity on acute treatment in major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 2003, 160,(12), 2122-2127. ISSN - 0002-953X.
177. PAPAKOSTAS, G. I., PETERSEN, T., SONAWALLA, S. B., MERENS, W., IOSIFESCU, D. V., ALPERT, J. E., FAVA, M. a NIERENBERG, A. A. Serum cholesterol in treatment-resistant depression. *Neuropsychobiology*, 2003, 47, (3), 146-151. ISSN - 0302- 282X.

178. SONAWALLA, S. B., PAPAKOSTAS, G. I., PETERSEN, T. J., YEUNG, A. S., SMITH, M. M., SICKINGER, A. H., GORDON, J., ISRAEL, J. A., TEDLOW, J. R., LAMON-FAVA, S. a FAVA, M. Elevated cholesterol levels associated with nonresponse to fluoxetine treatment in major depressive disorder. *Psychosomatics*, 2002, 43,(4),310-316. ISSN - 0033- 3182.
179. PAPAKOSTAS, G. I., PETERSEN, T., IOSIFESCU, D. V., BURNS, A. M., NIERENBERG, A. A., ALPERT, J. E., ROSENBAUM, J. F. a FAVA, M. Obesity among outpatients with major depressive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2005, 8, (1), 59-63. ISSN - 1461-1457 .
180. BAREŠ, M. a NOVÁK, T. Úloha kyseliny listové v léčbě depresivní poruchy a predikci odpovědi na léčbu antidepresivy. *Psychiatrie*, 2008, 12, (1), 33-38. ISSN - 1211-7579.
181. FAVA, M., BORUS, J. S., ALPERT, J. E., NIERENBERG, A. A., ROSENBAUM, J. F. a BOTTIGLIERI, T. Folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 1997, 154, (3), 426-428. ISSN - 0002-953X .
182. PAPAKOSTAS, G. I., PETERSEN, T., MISCHOULON, D., RYAN, J. L., NIERENBERG, A. A., BOTTIGLIERI, T., ROSENBAUM, J. F., ALPERT, J. E. a FAVA, M. Serum folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder, Part 1: predictors of clinical response in fluoxetine-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2004, 65, (8), 1090-1095. ISSN - 0160-6689.
183. PAPAKOSTAS, G. I., PETERSEN, T., LEBOWITZ, B. D., MISCHOULON, D., RYAN, J. L., NIERENBERG, A. A., BOTTIGLIERI, T., ALPERT, J. E., ROSENBAUM, J. F. a FAVA, M. The relationship between serum folate, vitamin B12, and homocysteine levels in major depressive disorder and the timing of improvement with fluoxetine. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2005, 8, (4), 523-528. ISSN - 1461-1457 .
184. IOSIFESCU, D. V., CLEMENTI-CRAVEN, N., FRAGUAS, R., PAPAKOSTAS, G. I., PETERSEN, T., ALPERT, J. E., NIERENBERG, A. A. a FAVA, M. Cardiovascular risk factors may moderate pharmacological treatment effects in major depressive disorder. *Psychosomatic Medicine*, 2005, 67, (5), 703-706. ISSN - 0033-3174.
185. ALEXOPOULOS, G. S., MURPHY, C. F., GUNNING-DIXON, F. M., LATOUSSAKIS, V., KANELLOPOULOS, D., KLIMSTRA, S., LIM, K. O. a HOPTMAN, M. J. Microstructural white matter abnormalities and remission of geriatric depression. *American Journal of Psychiatry*, 2008, 165, (2), 238-244. ISSN - 0002-953X .
186. SZEGEDI, A., JANSEN, W. T., VAN WILLIGENBURG, A. P., VAN DER MEULEN, E., STASSEN, H. H. a THASE, M. E. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2009, 70,(3), 344-353. ISSN - 010-6689.

187. TOHEN, M., CASE, M., TRIVEDI, M. H., THASE, M. E., BURKE, S. J. a DURELL, T. M. Olanzapine/fluoxetine combination in patients with treatment-resistant depression: rapid onset of therapeutic response and its predictive value for subsequent overall response in a pooled analysis of 5 studies .Journal of Clinical Psychiatry, 2010, 71, (4), 451-462 .ISSN - 0160-6689.
188. CALKER, D., ZOBEL, I., DYKIEREK, P., DEIMEL, C. M., KECH, S., LIEB, K., BERGER, M. a SCHRAMM, E. Time course of response to antidepressants: predictive value of early improvement and effect of additional psychotherapy. Journal of Affective Disorders, 2009, 114, (1-3), 243-253. ISSN - 0165-0327.
189. SZEGEDI, A., MULLER, M. J., ANGHELESCU, I., KLAWE, C., KOHNEN, R. a BENKERT, O. Early improvement under mirtazapine and paroxetine predicts later stable response and remission with high sensitivity in patients with major depression. Journal of Clinical Psychiatry, 2003, 64, (4), 413-420. ISSN - 010-6689.
190. HENKEL, V., SEEMULLER, F., OBERMEIER, M., ADLI, M., BAUER, M., MUNDT, C., BRIEGER, P., LAUX, G., BENDER, W., HEUSER, I., ZEILER, J., GAEBEL, W., MAYR, A., MOLLER, H. J. a RIEDEL, M. Does early improvement triggered by antidepressants predict response/remission? Analysis of data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with major depression. Journal of Affective Disorders, 2009, 115, (3), 439-449. ISSN - 0165-0327.
191. HENNINGS, J. M., OWASHI, T., BINDER, E. B., HORSTMANN, S., MENKE, A., KLOIBER, S., DOSE, T., WOLLWEBER, B., SPIELER, D., MESSER, T., LUTZ, R., KUNZEL, H., BIERNER, T., POLLMACHER, T., PFISTER, H., NICKEL, T., SONNTAG, A., UHR, M., ISING, M., HOLLSBOER, F. a LUCAE, S. Clinical characteristics and treatment outcome in a representative sample of depressed inpatients - findings from the Munich Antidepressant Response Signature (MARS) project. Journal of Psychiatric Research, 2009, 43, (3), 215-229. ISSN - 0165-1781.
192. BARES, M., NOVAK, T., KOPECEK, M., STOPKOVA, P., KOZENY, J. a HOSCHL, C. The early improvement of depressive symptoms as a potential predictor of response to antidepressants in depressive patients who failed to respond to previous antidepressant treatments. Analysis of naturalistic data. European Psychiatry, 2011, 10.1016/j.eurpsy.2011.05.002. ISSN-0924-9338.
193. POSTERNAK, M. A. a ZIMMERMAN, M. Is there a delay in the antidepressant effect? A meta-analysis. Journal of Clinical Psychiatry, 2005, 66, (2), 148-158. ISSN - 0160-6689.
194. QUITKIN, F. M., RABKIN, J. D., MARKOWITZ, J. M., STEWART, J. W., MCGRATH, P. J. a HARRISON, W. Use of pattern analysis to identify true drug response. A replication. Archives of General Psychiatry, 1987, 44, (3), 259-264. ISSN - 0003-990X.
195. QUITKIN, F. M., MCGRATH, P. J., RABKIN, J. G., STEWART, J. W., HARRISON, W., ROSS, D. C., TRICAMO, E., FLEISS, J., MARKOWITZ, J. a KLEIN, D.

- F. Different types of placebo response in patients receiving antidepressants. *American Journal of Psychiatry*, 1991,148, (2),197-203. ISSN - 0002-953X .
196. LEUCHTER, A. F., COOK, I. A., WITTE, E. A., MORGAN, M. a ABRAMS, M. Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. *American Journal of Psychiatry*, 2002, 159, (1), 122-129. ISSN - 0002-953X.
 197. CIUDAD, A., ALVAREZ, E., ROCA, M., BACA, E., CABALLERO, L., GARCIA DE, Polavieja P., CASILLAS, M., VALLADARES, A. a GILABERTE, I. Early response and remission as predictors of a good outcome of a major depressive episode at 12-month follow-up: a prospective, longitudinal, observational study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2012, 73, (2), 185-191. ISSN - 0160-6689.
 198. TADIC, A., GORBULEV, S., DAHMEN, N., HIEMKE, C., BRAUS, D. F., ROSCHKE, J., VAN, Calker D., WACHTLIN, D., KRONFELD, K., GORBAUCH, T., SEIBERT-GRAFE, M. a LIEB, K. Rationale and design of the randomised clinical trial comparing early medication change (EMC) strategy with treatment as usual (TAU) in patients with major depressive disorder--the EMC trial. *Trials*, 2010, 11, 21. ISSN-1745-6215 .
 199. HIRSCHFELD, R. M., LEWIS, L. a VORNIK, L. A. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2003, 64, (2), 161-174. ISSN - 0160-6689.
 200. GHAEMI, S. N., SACHS, G. S., CHIOU, A. M., PANDURANGI, A. K. a GOODWIN, K. Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized? *Journal of Affective Disorders*, 1999,52, (1-3), 135-144. ISSN - 0165-0327.
 201. GHAEMI, S. N., BOIMAN, E. E. a GOODWIN, F. K. Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2000, 61, (10), 804-808. ISSN - 0160-6689.
 202. GRUNZE, H., VIETA, E., GOODWIN, G. M., BOWDEN, C., LICHT, R. W., MOLLER, H. J. a KASPER, S. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World Journal of Biological Psychiatry*, 2010, 11, (2), 81-109. ISSN - 1562-2975.
 203. NIVOLI, A. M., COLOM, F., MURRU, A., PACCHIAROTTI, I., CASTRO-LOLI, P., GONZALEZ-PINTO, A., FOUNTOULAKIS, K. N. a VIETA, E. New treatment guidelines for acute bipolar depression: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 2010, 129, (13), 14-26. ISSN - 0165-0327.
 204. YATHAM, L. N., KENNEDY, S. H., SCHAFFER, A., PARIKH, S. V., BEAULIEU, S., O'DONOVAN, C., MACQUEEN, G., MCINTYRE, R. S., SHARMA, V., RAVINDRAN, A., YOUNG, L. T., YOUNG, A. H., ALDA, M., MILEV, R., VIETA, E., CALABRESE, J. R., BERK, M., HA, K. a KAPCZINSKI, F.

Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disorders*, 2009, 11, (3), 225-255. ISSN - 1398-5647.

205. FOUNTOULAKIS, K. N., GRUNZE, H., PANAGIOTIDIS, P. a KAPRINIS, G. Treatment of bipolar depression: an update. *Journal of Affective Disorders*, 2008, 109, (1-2), 21-34. ISSN - 0165- 0327.
206. FOUNTOULAKIS, K. N., KELSOE, J. R. a AKISKAL, H. Receptor targets for antidepressant therapy in bipolar disorder: An overview. *Journal of Affective Disorders*, 2011, 101, 65- 0327.
207. LEVERICH, G. S., ALTSHULER, L. L., FRYE, M. A., SUPPES, T., MCELROY, S. L., KECK, P. E., Jr., KUPKA, R. W., DENICOFF, K. D., NOLEN, W. A., GRUNZE, H., MARTINEZ, M. I. a POST, R. M. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *American Journal of Psychiatry*, 2006, 163,(2),232-239. ISSN - 0002-953X .
208. SACHS, G. S., NIERENBERG, A. A., CALABRESE, J. R., MARANGELL, L. B., WISNIEWSKI, S. R., GYULAI, L., FRIEDMAN, E. S., BOWDEN, C. L., FOSSEY, M. D., OSTACHER, M. J., KETTER, T. A., PATEL, J., HAUSER, P., RAPPORT, D., MARTINEZ, J. M., ALLEN, M. H., MIKLOWITZ, D. J., OTTO, M. W., DENNEHY, E. B. a THASE, M. E. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356,(17),1711-1722. ISSN - 0028-4793.
209. KORNSTEIN, S. G. a SCHNEIDER, R. K. Clinical features of treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2001, 62 Suppl 16,(18-25. ISSN - 0160-6689.
210. GUPTA, A., PANSARI, K. a SHETTY, H. Post-stroke depression. *International Journal of Clinical Practice*, 2002, 56,(7),531-537. ISSN - 1368-5031.
211. HARTE, M., BAUMEISTER, H., REUTER, K., JACOBI, F., HOFLE, M., BENDEL, J. a WITTCHEN, H. U. Increased 12-month prevalence rates of mental disorders in patients with chronic somatic diseases. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 2007, 76, (6), 354-360. ISSN - 0033-3190
212. SHEPS, D. S. a SHEFFIELD, D. Depression, anxiety, and the cardiovascular system: the cardiologist's perspective. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2001, 62, (Suppl 8),12-16. ISSN - 0160-6689.
213. BOSWORTH, H. B., HAYS, J. C., GEORGE, L. K. a STEFFENS, D. C. Psychosocial and clinical predictors of unipolar depression outcome in older adults. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2002, 17, (3), 238-246. ISSN - 0885-6230.
214. BROWN, C., SCHULBERG, H. C., MADONIA, M. J., SHEAR, M. K. a HOUCK, P. R. Treatment outcomes for primary care patients with major depression and

lifetime anxiety disorders. *American Journal of Psychiatry*, 1996, 153, (10), 1293-1300. ISSN - 0002-953X.

215. DAVIDSON, J. R., MEONI, P., HAUDIQUET, V., CANTILLON, M. a HACKETT, D. Achieving remission with venlafaxine and fluoxetine in major depression: its relationship to anxiety symptoms. *Depression and Anxiety*, 2002, 16, (1), 4-13. ISSN - 1091-4269.
216. HIRSCHFELD, R. M., RUSSELL, J. M., DELGADO, P. L., FAWCETT, J., FRIEDMAN, R. A., HARRISON, W. M., KORAN, L. M., MILLER, I. W., THASE, M. E., HOWLAND, R. H., CONNOLLY, M. A. a MICELI, R. J. Predictors of response to acute treatment of chronic and double depression with sertraline or imipramine. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1998, 59, (12), 669-675. ISSN - 0160-6689.
217. REICH, J. H. Effect of DSM-III personality disorders on outcome of tricyclic antidepressant-treated nonpsychotic outpatients with major or minor depressive disorder. *Psychiatry Research*, 1990, 32, (2), 175-181. ISSN - 0165-1781.
218. SHEA, M. T., PILKONIS, P. A., BECKHAM, E., COLLINS, J. F., ELKIN, I., SOTSKY, S. M. a DOCHERTY, J. P. Personality disorders and treatment outcome in the NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program. *American Journal of Psychiatry*, 1990, 147, (6), 711-718. ISSN - 0002-953X.
219. NEWTON-HOWES, G., TYRER, P. a JOHNSON, T. Personality disorder and the outcome of depression: meta-analysis of published studies. *British Journal of Psychiatry*, 2006, 188, 13-20. ISSN - 0007-1250.
220. WORTHINGTON, J., FAVA, M., AGUSTIN, C., ALPERT, J., NIERENBERG, A. A., PAVA, J. A. a ROSENBAUM, J. F. Consumption of alcohol, nicotine, and caffeine among depressed outpatients. Relationship with response to treatment. *Psychosomatics*, 1996, 37, (6), 518-522. ISSN - 0033- 3182.
221. CONNER, K. R., PINQUART, M. a GAMBLE, S. A. Meta-analysis of depression and substance use among individuals with alcohol use disorders. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 2009, 37, (2), 127-137. ISSN - 0740-5472.
222. IOVIENO, N., TEDESCHINI, E., BENTLEY, K. H., EVINS, A. E. a PAPAKOSTAS, G. I. Antidepressants for major depressive disorder and dysthymic disorder in patients with comorbid alcohol use disorders: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2011, 72, (8), 1144-1151. ISSN - 0160-6689.
223. BECK, A. T., RIAL, W. Y. a RICKELS, K. Short form of depression inventory: cross-validation. *Psychological Reports*, 1974, 34, (3), 1184-1186. ISSN - 0033-2941.
224. MCINTYRE, R. S. When should you move beyond first-line therapy for depression? *Journal of Clinical Psychiatry*, 2010, 71 Suppl 1, 16-20. ISSN - 0160-6689.
225. FAVA, G. A., FABBRI, S. a SONINO, N. Residual symptoms in depression: an

emerging therapeutic target. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2002, 26, (6), 1019-1027. ISSN - 0278- 5846.

226. KENNEDY, N. a PAYKEL, E. S. Residual symptoms at remission from depression: impact on long-term outcome. *Journal of Affective Disorders*,2004,80,(2-3),135-144. ISSN - 0165- 0327 .
227. LAM, R. W., KENNEDY, S. H., GRIGORIADIS, S., MCINTYRE, R. S., MILEV, R., RAMASUBBU, R., PARIKH, S. V., PATTEN, S. B. a RAVINDRAN, A. V. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *Journal of Affective Disorders*, 2009, 117 Suppl 1, S26-S43. ISSN - 0165- 0327 .
228. LICHT, R. W. a QVITZAU, S. Treatment strategies in patients with major depression not responding to first-line sertraline treatment. A randomised study of extended duration of treatment, dose increase or mianserin augmentation. *Psychopharmacology (Berl)*,2002, 161, (2), 143-151. ISSN - 0033-3158.
229. BSCHOR, T. a BAETHGE, C. No evidence for switching the antidepressant: systematic review and meta-analysis of RCTs of a common therapeutic strategy. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2010,121,(3), 174-179 .ISSN - 0001-690X.
230. NAKAJIMA, S., SUZUKI, T., WATANABE, K., KASHIMA, H. a UCHIDA, H. Accelerating response to antidepressant treatment in depression: a review and clinical suggestions. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2010, 34, (2), 259-264. ISSN - 0278-5846 .
231. PAPAKOSTAS, G. I., PERLIS, R. H., SCALIA, M. J., PETERSEN, T. J. a FAVA, M. A meta-analysis of early sustained response rates between antidepressants and placebo for the treatment of major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*,2006,26,(1),56-60. ISSN - 0271-0749.
232. STASSEN, H. H., ANGST, J. a DELINI-STULA, A. Delayed onset of action of antidepressant drugs? Survey of recent results. *European Psychiatry*, 1997, 12, (4), 166-176. ISSN - 0924-9338 .
233. STASSEN, H. H., ANGST, J., HELL, D., SCHARFETTER, C. a SZEGEDI, A. Is there a common resilience mechanism underlying antidepressant drug response? Evidence from 2848 patients. *Journal of Clinical Psychiatry*,2007,68,(8),1195-1205. ISSN - 0160-6689.
234. TAYLOR, F. B. a PRATHER, M. R. The efficacy of nefazodone augmentation for treatment-resistant depression with anxiety symptoms or anxiety disorder. *Depression and Anxiety*, 2003, 18, (2), 83-88. ISSN - 1091-4269.
235. NIERENBERG, A. A., MCLEAN, N. E., ALPERT, J. E., WORTHINGTON, J. J., ROSENBAUM, J. F. a FAVA, M. Early nonresponse to fluoxetine as a predictor of poor 8-week outcome. *American Journal of Psychiatry*, 1995, 152, (10),1 500-1503. ISSN - 0002-953X.

236. UHER, R., MORS, O., RIETSCHER, M., RAJEWSKA-RAGER, A., PETROVIC, A., ZOBEL, A., HENIGSBERG, N., MENDLEWICZ, J., AITCHISON, K. J., FARMER, A. a MCGUFFIN, P. Early and delayed onset of response to antidepressants in individual trajectories of change during treatment of major depression: a secondary analysis of data from the Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression (GENDEP) study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2011, 72, (11), 1478-1484. ISSN - 0160-6689.
237. CRISMON, M. L., TRIVEDI, M., PIGOTT, T. A., RUSH, A. J., HIRSCHFELD, R. M., KAHN, D. A., DEBATTISTA, C., NELSON, J. C., NIERENBERG, A. A., SACKEIM, H. A. a THASE, M. E. The Texas Medication Algorithm Project: report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Major Depressive Disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1999, 60, (3), 142-156. ISSN - 0160-6689.
238. BAREŠ, M. a NOVÁK, T. Zvýšení dávky antidepressiva při nedostatečné odpovědi na léčbu u pacientů s depresivní poruchou. *Psychiatrie pro praxi*, 2010, 11, (2), 59-61. ISSN - 1213-0508 .
239. BENKERT, O., SZEGEDI, A., WETZEL, H., STAAB, H. J., MEISTER, W. a PHILIPP, M. Dose escalation vs. continued doses of paroxetine and maprotiline: a prospective study in depressed out-patients with inadequate treatment response. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1997, 95, (4), 288-296. ISSN - 1600-0447 .
240. DORNSEIF, B. E., DUNLOP, S. R., POTVIN, J. H. a WERNICKE, J. F. Effect of dose escalation after low-dose fluoxetine therapy. *Psychopharmacological Bulletin*, 1989, 25, (1), 71-79. ISSN - 0048-5764.
241. FAVA, M., ROSENBAUM, J. F., COHEN, L., REITER, S., MCCARTHY, M., STEINGARD, R. a CLANCY, K. High-dose fluoxetine in the treatment of depressed patients not responsive to a standard dose of fluoxetine. *Journal of Affective Disorders*, 1992, 25, (4), 229-234. ISSN - 0165-0327.
242. FAVA, M., ROSENBAUM, J. F., MCGRATH, P. J., STEWART, J. W., AMSTERDAM, J. D. a QUITKIN, F. M. Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression: a double-blind, controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 1994, 151, (9), 1372-1374. ISSN - 0002-953X.
243. FAVA, M., ALPERT, J., NIERENBERG, A., LAGOMASINO, I., SONAWALLA, S., TEDLOW, J., WORTHINGTON, J., BAER, L. a ROSENBAUM, J. F. Double-blind study of high-dose fluoxetine versus lithium or desipramine augmentation of fluoxetine in partial responders and nonresponders to fluoxetine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2002, 22, (4), 379-387. ISSN - 0271-0749.
244. SCHWEIZER, E., RICKELS, K., AMSTERDAM, J. D., FOX, I., PUZZUOLI, G. a WEISE, C. What constitutes an adequate antidepressant trial for fluoxetine? *Journal of Clinical Psychiatry*, 1990, 51, (1), 8-11. ISSN - 0160-6689.

245. SCHWEIZER, E., RYNN, M., MANDOS, L. A., DEMARTINIS, N., GARCIA-ESPANA, F. a RICKELS, K. The antidepressant effect of sertraline is not enhanced by dose titration: results from an outpatient clinical trial. *International Clinical Psychopharmacology*, 2001, 16, (3), 137-143. ISSN - 0268-1315.
246. RUHE, H. G., HUYSER, J., SWINKELS, J. A. a SCHENE, A. H. Dose escalation for insufficient response to standard-dose selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: systematic review. *British Journal of Psychiatry*, 2006, 189, 309-316. ISSN - 0007-1250.
247. ADLI, M., BAETHGE, C., HEINZ, A., LANGLITZ, N. a BAUER, M. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2005, 255, (6), 387-400. ISSN - 0940-1334.
248. BOLLINI, P., PAMPALLONA, S., TIBALDI, G., KUPELNICK, B. a MUNIZZA, C. Effectiveness of antidepressants. Meta-analysis of dose-effect relationships in randomised clinical trials. *British Journal of Psychiatry*, 1999, 174, 297-303. ISSN - 0007-1250.
249. BAKER, C. B. a WOODS, S. W. Is there a SSRI dose response in treating major depression? The case for re-analysis of current data and for enhancing future study design. *Depression and Anxiety*, 2003, 17, (1), 10-18. ISSN - 1520-6394.
250. BAKER, C. B., TWEEDIE, R., DUVAL, S. a WOODS, S. W. Evidence that the SSRI dose response in treating major depression should be reassessed: a meta-analysis. *Depression and Anxiety*, 2003, 17, (1), 1-9. ISSN - 1520-6394.
251. PRESKORN, S. H., DOREY, R. C. a JERKOVICH, G. S. Therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants. *Clinical Chemistry*, 1988, 34, (5), 822-828. ISSN - 0340-076X.
252. ZALL, H., THERMAN, P. G. a MYERS, J. M. Lithium carbonate: a clinical study. *American Journal of Psychiatry*, 1968, 125, (4), 549-555. ISSN - 0002-953X.
253. BAUER, M. a DOPFMER, S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 1999, 19, (5), 427-434. ISSN - 0271-0749.
254. BAUER, M., ADLI, M., BAETHGE, C., BERGHOFER, A., SASSE, J., HEINZ, A. a BSCHOR, T. Lithium augmentation therapy in refractory depression: clinical evidence and neurobiological mechanisms. *Canadian Journal of Psychiatry*, 2003, 48, (7), 440-448. ISSN - 0706-7437.
255. CROSSLEY, N. A. a BAUER, M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2007, 68, (6), 935-940. ISSN - 0160-6689.
256. BAUMANN, P., NIL, R., SOUCHE, A., MONTALDI, S., BAETTIG, D., LAMBERT, S., UEHLINGER, C., KASAS, A., AMEY, M. a JONZIER-PEREY, M.A

double-blind, placebo-controlled study of citalopram with and without lithium in the treatment of therapy-resistant depressive patients: a clinical, pharmacokinetic, and pharmacogenetic investigation. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 1996, 16, (4), 307-314. ISSN - 0271-0749.

257. CONNOLLY, K. R. a THASE, M. E. If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies. *Drugs*, 2011, 71, (1), 43-64. ISSN - 0012-6667.
258. 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. a RUSH, A. J. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*, 2006, 163, (9), 1519-1530. ISSN - 0002-953X.
259. ARONSON, R., OFFMAN, H. J., JOFFE, R. T. a NAYLOR, C. D. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, 1996, 53, (9), 842-848. ISSN - 0003-990x .
260. ALTSHULER, L. L., BAUER, M., FRYE, M. A., GITLIN, M. J., MINTZ, J., SZUBA, M. P., LEIGHT, K. L. a WHYBROW, P. C. Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature. *American Journal of Psychiatry*, 2001, 158, (10), 1617-1622. ISSN - 0002-953X .
261. COOPER-KAZAZ, R., APTER, J. T., COHEN, R., KARAGICHEV, L., MUHAMMED-MOUSSA, S., GRUPPER, D., DRORI, T., NEWMAN, M. E., SACKEIM, H. A., GLASER, B. a LERER, B. Combined treatment with sertraline and liothyronine in major depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, 2007, 64,(6), 679-688. ISSN - 0003-990X.
262. COOPER-KAZAZ, R. a LERER, B. Efficacy and safety of triiodothyronine supplementation in patients with major depressive disorder treated with specific serotonin reuptake inhibitors. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2008, 11, (5), 685-699. ISSN - 1461-1457 .
263. REDROBE, J. P. a BOURIN, M. Dose-dependent influence of buspirone on the activities of selective serotonin reuptake inhibitors in the mouse forced swimming test. *Psychopharmacology (Berl)*, 1998, 138, (2), 198-206. ISSN - 0033-3158.
264. APPELBERG, B. G., SYVALAHTI, E. K., KOSKINEN, T. E., MEHTONEN, O. P., MUHONEN, T. T. a NAUKKARINEN, H. H. 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. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2001, 62, (6), 448-452. ISSN - 0160-6689.
265. LANDEN, M., BJORLING, G., AGREN, H. a FAHLEN, T. A randomized, double-

blind, placebo-controlled trial of buspirone in combination with an SSRI in patients with treatment-refractory depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1998, 59, (12), 664-668. ISSN - 0160-6689.

266. 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. a RUSH, A. J. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354, (12), 1243-1252. ISSN - 0028-4793.
267. ARTIGAS, F., ADELL, A. a CELADA, P. Pindolol augmentation of antidepressant response. *Current Drug Targets*, 2006, 7, (2), 139-147. ISSN - 1389-4501.
268. ARTIGAS, F., PEREZ, V. a ALVAREZ, E. Pindolol induces a rapid improvement of depressed patients treated with serotonin reuptake inhibitors. *Archives of General Psychiatry*, 1994, 51, (3), 248-251. ISSN - 003-990x.
269. BALLESTEROS, J. a CALLADO, L. F. Effectiveness of pindolol plus serotonin uptake inhibitors in depression: a meta-analysis of early and late outcomes from randomised controlled trials. *Journal of Affective Disorders*, 2004,79, (1-3), 137-147. ISSN - 0165- 0327 .
270. BLIER, P. a BERGERON, R. Effectiveness of pindolol with selected antidepressant drugs in the treatment of major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 1995, 15, (3), 217-222. ISSN - 0271-0749.
271. GERETSEGGER, C., BITTERLICH, W., STELZIG, R., STUPPAECK, C., BONDY, B. a AICHHORN, W. Paroxetine with pindolol augmentation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in depressed in-patients. *European Neuropsychopharmacology*, 2008, 18, (2) ,141-146. ISSN - 0924-977X .
272. MCASKILL, R., MIR, S. a TAYLOR, D. Pindolol augmentation of antidepressant therapy. *British Journal of Psychiatry*,1998,173,203-208. ISSN - 0007-1250.
273. PEREZ, V., GILABERTE, I., FARIAS, D., ALVAREZ, E. a ARTIGAS, F. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of pindolol in combination with fluoxetine antidepressant treatment. *Lancet*, 1997, 349, (9065), 1594-1597. ISSN - 0140-6736 .
274. PEREZ, V., SOLER, J., PUIGDEMONT, D., ALVAREZ, E. a ARTIGAS, F. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of pindolol augmentation in depressive patients resistant to serotonin reuptake inhibitors. *Grup de Recerca en Trastorns Afectius. Archives of General Psychiatry*, 1999, 56, (4), 375-379. ISSN - 0003-990X.
275. PERRY, E. B., BERMAN, R. M., SANACORA, G., ANAND, A., LYNCH-COLONESE, K. a CHARNEY, D. S. Pindolol augmentation in depressed patients resistant to selective serotonin reuptake inhibitors: a double-blind, randomized, controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2004, 65, (2), 238-243. ISSN - 0160-6689.
276. PORTELLA, M. J., DE DIEGO-ADELINO, J., BALLESTEROS, J., PUIGDEMONT,

- D., OLLER, S., SANTOS, B., ALVAREZ, E., ARTIGAS, F. a PEREZ, V. Can we really accelerate and enhance the selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant effect? A randomized clinical trial and a meta-analysis of pindolol in nonresistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2011, 72, (7), 962-969. ISSN - 0160-6689.
277. SOKOLSKI, K. N., CONNEY, J. C., BROWN, B. J. a DEMET, E. M. Once-daily high-dose pindolol for SSRI-refractory depression. *Psychiatry Research*, 2004, 125, (2), 81-86. ISSN - 0165-1781.
278. MORENO, F. A., GELENBERG, A. J., BACHAR, K. a DELGADO, P. L. Pindolol augmentation of treatment-resistant depressed patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1997, 58, (10), 437-439. ISSN - 0160-6689.
279. WHALE, R., TERAQ, T., COWEN, P., FREEMANTLE, N. a GEDDES, J. Pindolol augmentation of serotonin reuptake inhibitors for the treatment of depressive disorder: a systematic review. *Journal of Psychopharmacology*, 2010, 24, (4), 513-520. ISSN - 0269-8811.
280. BAREŠ, M., HRDLIČKA, M. a PROPPER, L. Atypická neuroleptika v léčbě poruch nálady. *Česká a slovenská psychiatrie*, 1998, 94, (1), 39-44. ISSN - 1212-0383.
281. JACOBSEN, F. M. Risperidone in the treatment of affective illness and obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1995, 56, (9), 423-429. ISSN - 0160-6689.
282. OSTROFF, R. B. a NELSON, J. C. Risperidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1999, 60, (4), 256-259. ISSN - 0160-6689.
283. PAPAKOSTAS, G. I. a SHELTON, R. C. Use of atypical antipsychotics for treatment-resistant major depressive disorder. *Current Psychiatry Reports*, 2008, 10, (6), 481-486. ISSN - 1523-3812.
284. SHELTON, R. C. a PAPAKOSTAS, G. I. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics for treatment-resistant major depressive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2008, 117, (4), 253-259. ISSN - 1600-0447 .
285. PHILIP, N. S., CARPENTER, L. L., TYRKA, A. R. a PRICE, L. H. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics: a review of the current literature. *Journal of Psychiatric Practice*, 2008, 14, (1), 34-44. ISSN - 1527-4160.
286. GOODWIN, G., FLEISCHHACKER, W., ARANGO, C., BAUMANN, P., DAVIDSON, M., DE, Hert M., FALKAI, P., KAPUR, S., LEUCHT, S., LICHT, R., NABER, D., O'KEANE, V., PAPAKOSTAS, G., VIETA, E. a ZOHAR, J. Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics ECNP Consensus Meeting, March 2008, Nice. *European Neuropsychopharmacology*, 2009, 19, (7), 520-532. ISSN - 0924-977X.
287. CORYA, S. A., WILLIAMSON, D., SANGER, T. M., BRIGGS, S. D., CASE, M. a TOLLEFSON, G. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in

treatment-resistant depression. *Depression and Anxiety*, 2006, 23, (6), 364-372. ISSN - 1520-6394.

288. SHELTON, R. C., TOLLEFSON, G. D., TOHEN, M., STAHL, S., GANNON, K. S., JACOBS, T. G., BURAS, W. R., BYMASTER, F. P., ZHANG, W., SPENCER, K. A., FELDMAN, P. D. a MELTZER, H. Y. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *American Journal of Psychiatry*, 2001, 158, (1), 131-134. ISSN - 0002-953X.
289. SHELTON, R. C., WILLIAMSON, D. J., CORYA, S. A., SANGER, T. M., VAN CAMPEN, L. E., CASE, M., BRIGGS, S. D. a TOLLEFSON, G. D. Olanzapine/fluoxetine combination for treatment-resistant depression: a controlled study of SSRI and nortriptyline resistance. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2005, 66, (10), 1289-1297. ISSN - 0160-6689.
290. THASE, M. E., CORYA, S. A., OSUNTOKUN, O., CASE, M., HENLEY, D. B., SANGER, T. M., WATSON, S. B. a DUBE, S. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, and fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2007, 68, (2), 224-236. ISSN - 0160-6689.
291. MCINTYRE, A., GENDRON, A. a MCINTYRE, A. Quetiapine adjunct to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine in patients with major depression, comorbid anxiety, and residual depressive symptoms: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Depression and Anxiety*, 2007, 24, (7), 487-494. ISSN - 1091-4269.
292. PAPAKOSTAS, G. I., SHELTON, R. C., SMITH, J. a FAVA, M. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2007, 68, (6), 826-831. ISSN - 0160-6689.
293. BAUER, M., PRETORIUS, H. W., CONSTANT, E. L., EARLEY, W. R., SZAMOSI, J. a BRECHER, M. Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2009, 70, (4), 540-549. ISSN - 0160-6689.
294. EL-KHALILI, N., JOYCE, M., ATKINSON, S., BUYNAK, R. J., DATTO, C., LINDGREN, P. a ERIKSSON, H. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2010, 13, (7), 917-932. ISSN - 1461-1457.
295. DUNNER, D. L., AMSTERDAM, J. D., SHELTON, R. C., LOEBEL, A. a ROMANO, S. J. Efficacy and tolerability of adjunctive ziprasidone in treatment-resistant depression: a randomized, open-label, pilot study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2007, 68, (7), 1071-1077. ISSN - 0160-6689.

296. PAPAKOSTAS, G. I., PETERSEN, T. J., NIERENBERG, A. A., MURAKAMI, J. L., ALPERT, J. E., ROSENBAUM, J. F. a FAVA, M. Ziprasidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI-resistant major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2004, 65, (2), 217-221. ISSN - 0160-6689.
297. BAREŠ, M. Atypická antipsychotika v augmentaci antidepresiv v léčbě depresivní poruchy. *Psychiatrie pro praxi*, 2009, 10, (3), 122-124. ISSN - 1213-0508 .
298. KEITNER, G. I., GARLOW, S. J., RYAN, C. E., NINAN, P. T., SOLOMON, D. A., NEMEROFF, C. B. a KELLER, M. B. A randomized, placebo-controlled trial of risperidone augmentation for patients with difficult-to-treat unipolar, non-psychotic major depression. *Journal of Psychiatric Research*, 2009, 43, (3), 205-214. ISSN - 0165-1781.
299. MAHMOUD, R. A., PANDINA, G. J., TURKOZ, I., KOSIK-GONZALEZ, C., CANUSO, C. M., KUJAWA, M. J. a GHARABAWI-GARIBALDI, G. M. Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 2007, 147, (9), 593-602. ISSN - 0003-4819.
300. ALEXOPOULOS, G. S., CANUSO, C. M., GHARABAWI, G. M., BOSSIE, C. A., GREENSPAN, A., TURKOZ, I. a REYNOLDS, C., III. Placebo-controlled study of relapse prevention with risperidone augmentation in older patients with resistant depression. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2008, 16, (1), 21-30. ISSN - 1064-7481.
301. RAPAPORT, M. H., GHARABAWI, G. M., CANUSO, C. M., MAHMOUD, R. A., KELLER, M. B., BOSSIE, C. A., TURKOZ, I., LASSER, R. A., LOESCHER, A., BOUHOURS, P., DUNBAR, F. a NEMEROFF, C. B. Effects of risperidone augmentation in patients with treatment-resistant depression: Results of open-label treatment followed by double-blind continuation. *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31, (11), 2505-2513. ISSN - 0893-133X .
302. BERMAN, R. M., MARCUS, R. N., SWANINK, R., MCQUADE, R. D., CARSON, W. H., COREY-LISLE, P. K. a KHAN, A. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2007, 68, (6), 843-853. ISSN - 0160-6689.
303. MARCUS, R. N., MCQUADE, R. D., CARSON, W. H., HENNICKEN, D., FAVA, M., SIMON, J. S., TRIVEDI, M. H., THASE, M. E. a BERMAN, R. M. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2008, 28, (2), 156-165. ISSN - 0271-0749.
304. THASE, M. E., TRIVEDI, M. H., NELSON, J. C., FAVA, M., SWANINK, R., TRAN, Q. V., PIKALOV, A., YANG, H., CARLSON, B. X., MARCUS, R. N. a BERMAN, R. M. Examining the Efficacy of Adjunctive Aripiprazole in Major Depressive Disorder: A Pooled Analysis of 2 Studies. *Primary Care Companion. Journal of Clinical Psychiatry*, 2008, 10, (6), 440-447. ISSN -

1523- 5998.

305. BERMAN, R. M., FAVA, M., THASE, M. E., TRIVEDI, M. H., SWANINK, R., MCQUADE, R. D., CARSON, W. H., ADSON, D., TAYLOR, L., HAZEL, J. a MARCUS, R. N. Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *CNS Spectrums*, 2009, 14, (4), 197-206. ISSN - 1092- 8529.
306. BARBEE, J. G. a JAMHOUR, N. J. Lamotrigine as an augmentation agent in treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2002, 63, (8), 737-741. ISSN - 0160-6689.
307. BARBEE, J. G., THOMPSON, T. R., JAMHOUR, N. J., STEWART, J. W., CONRAD, E. J., REIMHERR, F. W., THOMPSON, P. M. a SHELTON, R. C. A double-blind placebo-controlled trial of lamotrigine as an antidepressant augmentation agent in treatment-refractory unipolar depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2011, 72, (10), 1405-1412. ISSN - 0160-6689.
308. BARBOSA, L., BERK, M. a VORSTER, M. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of augmentation with lamotrigine or placebo in patients concomitantly treated with fluoxetine for resistant major depressive episodes. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2003, 64, (4), 403-407. ISSN - 0160-6689.
309. NORMANN, C., HUMMEL, B., SCHARER, L. O., HORN, M., GRUNZE, H. a WALDEN, J. Lamotrigine as adjunct to paroxetine in acute depression: a placebo-controlled, double-blind study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2002, 63, (4), 337-344. ISSN - 0160-6689.
310. SANTOS, M. A., ROCHA, F. L. a HARA, C. Efficacy and safety of antidepressant augmentation with lamotrigine in patients with treatment-resistant depression: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Primary Care Companion. Journal of Clinical Psychiatry*, 2008, 10, (3), 187-190. ISSN - 1523-5998.
311. SCHINDLER, F. a ANGHELESCU, I. G. Lithium versus lamotrigine augmentation in treatment resistant unipolar depression: a randomized, open-label study. *International Clinical Psychopharmacology*, 2007, 22, (3), 179-182. ISSN - 0268-1315.
312. CANDY, M., JONES, L., WILLIAMS, R., TOOKMAN, A. a KING, M. Psychostimulants for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008, CD006722.
313. PATKAR, A. A., MASAND, P. S., PAE, C. U., PEINDL, K., HOOPER-WOOD, C., MANNELLI, P. a CICCONE, P. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of augmentation with an extended release formulation of methylphenidate in outpatients with treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2006, 26, (6), 653-656. ISSN - 0271-0749.
314. RAVINDRAN, A. V., KENNEDY, S. H., O'DONOVAN, M. C., FALLU, A., CAMACHO, F. a BINDER, C. E. Osmotic-release oral system methylphenidate augmentation of antidepressant monotherapy in major

depressive disorder: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2008, 69, (1), 87-94. ISSN - 0160-6689.

315. DEBATTISTA, C., DOGHRAMJI, K., MENZA, M. A., ROSENTHAL, M. H. a FIEVE, R. R. Adjunct modafinil for the short-term treatment of fatigue and sleepiness in patients with major depressive disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2003, 64, (9), 1057-1064. ISSN - 0160-6689.
316. FAVA, M., THASE, M. E. a DEBATTISTA, C. A multicenter, placebo-controlled study of modafinil augmentation in partial responders to selective serotonin reuptake inhibitors with persistent fatigue and sleepiness. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2005, 66, (1), 85-93. ISSN - 0160-6689.
317. FAVA, M., THASE, M. E., DEBATTISTA, C., DOGHRAMJI, K., ARORA, S. a HUGHES, R. J. Modafinil augmentation of selective serotonin reuptake inhibitor therapy in MDD partial responders with persistent fatigue and sleepiness. *Annals of Clinical Psychiatry*, 2007, 9, (3), 153-159. ISSN - 1040-1237 .
318. ABOU-SALEH, M. T. a COPPEN, A. Folic acid and the treatment of depression. *Journal of Psychosomatic Research*, 2006, 61, (3), 285-287. ISSN - 0022-3999.
319. ALPERT, J. E., MISCHOULON, D., RUBENSTEIN, G. E., BOTTONARI, K., NIERENBERG, A. A. a FAVA, M. Folic acid (Leucovorin) as an adjunctive treatment for SSRI-refractory depression. *Annals of Clinical Psychiatry*, 2002, 14, (1), 33-38. ISSN - 1040-1237.
320. COPPEN, A. a BAILEY, J. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomised, placebo controlled trial. *Journal of Affective Disorders*, 2000, 60, (2), 121-130. ISSN - 0165- 0327.
321. TAYLOR, M. J., CARNEY, S. M., GOODWIN, G. M. a GEDDES, J. R. Folate for depressive disorders: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Psychopharmacology*, 2004, 18, (2), 251-256. ISSN - 0269-8811.
322. ROBERTS, S. H., BEDSON, E., HUGHES, D., LLOYD, K., MENKES, D. B., MOAT, S., PIRMOHAMED, M., SLEGG, G., THOME, J., TRANTER, R., WHITAKER, R., WILKINSON, C. a RUSSELL, I. Folate augmentation of treatment - evaluation for depression (FolATED): protocol of a randomised controlled trial. *BMC Psychiatry*, 2007, 7, 65. ISSN - 1471-244X .
323. CARVALHO, A. F., MACHADO, J. R. a CAVALCANTE, J. L. Augmentation strategies for treatment-resistant depression. *Current Opinion in Psychiatry*, 2009, 22, (1), 7-12. ISSN - 0951-7367.
324. TAYLOR, David, PATON, Carol a KAPUR, Shitij. *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry*. Chichester: Willey-Blackwell, 2012. ISBN-9780470979488
325. NIERENBERG, A. A., PPAKOSTAS, G. I., PETERSEN, T., MONTOYA, H. D.,

- WORTHINGTON, J. J., TEDLOW, J., ALPERT, J. E. a FAVA, M Lithium augmentation of nortriptyline for subjects resistant to multiple antidepressants. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2003, 23, (1), 92-95. ISSN - 0271-0749.
326. ABRAHAM, G., MILEV, R. a STUART, Lawson J. T3 augmentation of SSRI resistant depression. *Journal of Affective Disorders*, 2006, 91, (2-3), 211-215. ISSN - 0165- 0327.
327. IOSIFESCU, D. V., NIERENBERG, A. A., MISCHOULON, D., PERLIS, R. H., PAKOSTAS, G. I., RYAN, J. L., ALPERT, J. E. a FAVA, M. An open study of triiodothyronine augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2005, 66, (8), 1038-1042. ISSN - 0160-6689.
328. JOFFE, R. T. a SINGER, W. A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentiation of tricyclic antidepressants. *Psychiatry Research*, 1990, 32, (3), 241-251. ISSN - 0165-1781.
329. KELLY, T. F. a LIEBERMAN, D. Z. Long term augmentation with T3 in refractory major depression. *Journal of Affective Disorders*, 2009, 115, (1-2), 230-233. ISSN - 0165- 0327.
330. TAKAHASHI, H., KAMATA, M., YOSHIDA, K., HIGUCHI, H. a ISHIGOOKA, J. Augmentation with olanzapine in TCA-refractory depression with melancholic features: a consecutive case series. *Human Psychopharmacology*, 2008, 23, (3), 217-220. ISSN - 0885-6222.
331. TRIVEDI, M. H., THASE, M. E., OSUNTOKUN, O., HENLEY, D. B., CASE, M., WATSON, S. B., CAMPBELL, G. M. a CORYA, S. A. An integrated analysis of olanzapine/fluoxetine combination in clinical trials of treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2009, 70, (3), 387-396. ISSN - 0160-6689.
332. BAUER, M., EL-KHALILI, N., DATTO, C., SZAMOSI, J. a ERIKSSON, H. A pooled analysis of two randomised, placebo-controlled studies of extended release quetiapine fumarate adjunctive to antidepressant therapy in patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 2010, 127, (1-3), 19-30. ISSN -0165- 0327.
333. DOREE, J. P., DES, Rosiers J., LEW, V., GENDRON, A., ELIE, R., STIP, E. a TOURJMAN, S. V. Quetiapine augmentation of treatment-resistant depression: a comparison with lithium. *Current Medical Research and Opinion*, 2007, 23, (2), 333-341. ISSN - 0300-7995.
334. JENSEN, N. H., RODRIGUIZ, R. M., CARON, M. G., WETSEL, W. C., ROTHMAN, R. B. a ROTH, B. L. N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT_{1A} agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33, (10), 2303-2312. ISSN -
335. MONTGOMERY, S., DELLGÇÖOSSO, L., KASPER, S., PITCHOT, W.,

- DENCKER-VAN SVIK, E., KAHLER, J., JØRGENSEN, L. a BAUER, M. P01-75 - Quetiapine XR or lithium combination with antidepressants in treatment resistant depression. *European Psychiatry*, 2010, 25, Supplement 1, 296. ISSN - 0924-9338.
336. STOLL, A. L. a HAURA, G. Tranylcypromine plus risperidone for treatment-refractory major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2000, 20, (4), 495-496. ISSN - 0271-0749.
337. YOSHIMURA, R., UMENE-NAKANO, W., UEDA, N., IKENOUCI-SUGITA, A., HORI, H. a NAKAMURA, J. Addition of risperidone to sertraline improves sertraline-resistant refractory depression without influencing plasma concentrations of sertraline and desmethylsertraline. *Human Psychopharmacology*, 2008, 23, (8), 707-713. ISSN - 0885-6222.
338. HELLERSTEIN, D. J., BATCHELDER, S., HYLER, S., ARNAOUT, B., CORPUZ, V., CORAM, L. a WEISS, G. Aripiprazole as an adjunctive treatment for refractory unipolar depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2008, 32, (3), 744-750. ISSN - 0278- 5846.
339. PAPAKOSTAS, G. I., PETERSEN, T. J., KINRYS, G., BURNS, A. M., WORTHINGTON, J. J., ALPERT, J. E., FAVA, M. a NIERENBERG, A. A. Aripiprazole augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors for treatment-resistant major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2005, 66, (10), 1326-1330. ISSN - 0160-6689.
340. SIMON, J. S. a NEMEROFF, C. B. Aripiprazole augmentation of antidepressants for the treatment of partially responding and nonresponding patients with major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2005, 66, (10), 1216-1220. ISSN - 0160-6689.
341. RASANEN, P., HAKKO, H. a TIIHONEN, J. Mitchell B. Balter Award--1998. Pindolol and major affective disorders: a three-year follow-up study of 30,485 patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 1999, 19, (4), 297-302. ISSN - 0271-0749.
342. KIELHOLZ, P., TERZANI, S., GASTPAR, M. a ADAMS, C. [Treatment of therapy-resistant depressions. Results of combined infusion treatment]. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 1982, 112, (31-32), 1090-1095. ISSN - 0036-7672.
343. KIELHOLZ, P. Treatment for therapy-resistant depression. *Psychopathology*, 1986, 19 Suppl 2, 194-200. ISSN - 0254-4962 .
344. LIBIGEROVA, E. Infusions of maprotiline in depressive out-patients. *Activitas Nervosa Superior*, 1989, 31, (4), 286-287. ISSN - 0001-7604.
345. TRIMBLE, M. R. Worldwide use of clomipramine. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1990, 51, Suppl, 51-54. ISSN - 0160-6689.
346. BROWN, W. A. a HARRISON, W. Are patients who are intolerant to one SSRI intolerant to another? *Psychopharmacology Bulletin*, 1992, 28, (3), 253-256.

ISSN - 0048-5764.

347. JOFFE, R. T., LEVITT, A. J., SOKOLOV, S. T. a YOUNG, L. T. Response to an open trial of a second SSRI in major depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1996, 57, (3), 114-115. ISSN - 0160-6689.
348. THASE, M. E., BLOMGREN, S. L., BIRKETT, M. A., APTER, J. T. a TEPNER, R. G. Fluoxetine treatment of patients with major depressive disorder who failed initial treatment with sertraline. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1997, 58, (1), 16-21. ISSN - 0160-6689.
349. ZARATE, C. A., KANDO, J. C., TOHEN, M., WEISS, M. K. a COLE, J. O. Does intolerance or lack of response with fluoxetine predict the same will happen with sertraline? *Journal of Clinical Psychiatry*, 1996, 57, (2), 67-71. ISSN - 0160-6689.
350. PAPAKOSTAS, G. I., FAVA, M. a THASE, M. E. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. *Biological Psychiatry*, 2008, 63,(7), 699-704. ISSN - 0006-3223.
351. STAHL, S. M. Antidepressants. In: Stahl, S. M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. New York: Cambridge University Press, 2008, s.511-666. ISBN-978-0-521-67376-1.
352. BAUER, M., THARMANATHAN, P., VOLZ, H. P., MOELLER, H. J. a FREEMANTLE, N. The effect of venlafaxine compared with other antidepressants and placebo in the treatment of major depression: a meta-analysis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2009, 259, (3), 172-185. ISSN - 0940-1334.
353. NEMEROFF, C. B., ENTSUAH, R., BENATTIA, I., DEMITRACK, M., SLOAN, D. M. a THASE, M. E. Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs. *Biological Psychiatry*, 2008, 63, (4), 424-434. ISSN - 0006-3223.
354. LENOX-SMITH, A. J. a JIANG, Q. Venlafaxine extended release versus citalopram in patients with depression unresponsive to a selective serotonin reuptake inhibitor. *International Clinical Psychopharmacology*, 2008, 23, (3), 113-119. ISSN - 1473-5857 .
355. POIRIER, M. F. a BOYER, P. Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression. Double-blind, randomised comparison. *British Journal of Psychiatry*, 1999, 175, 12-16. ISSN - 0007-1250.
356. BALDOMERO, E. B., UBAGO, J. G., CERCOS, C. L., RUILOBA, J. V., CALVO, C. G. a LOPEZ, R. P. Venlafaxine extended release versus conventional antidepressants in the remission of depressive disorders after previous antidepressant failure: ARGOS study. *Depression and Anxiety*, 2005, 22, (2), 68-76. ISSN - 1520-6394.
357. ROSSO, G., RIGARDETTO, S., BOGETTO, F. a MAINA, G. A randomized, single-blind, comparison of duloxetine with bupropion in the treatment of SSRI-

resistant major depression. *Journal of Affective Disorders*, 2012, 136, (1-2), 172-176. ISSN - 0165-0327.

358. THASE, M. E., KREMER, C., a RODRIQUES, H. Mirtazapine versus sertraline after SSRI non-response. *European Neuropsychopharmacology*, 2001, 11, Suppl. 3, 342-342. ISSN - 0924-977X.
359. FAVA, M., RUSH, A. J., WISNIEWSKI, S. R., NIERENBERG, A. A., ALPERT, J. E., MCGRATH, P. J., THASE, M. E., WARDEN, D., BIGGS, M., LUTHER, J. F., NIEDEREHE, G., RITZ, L. a TRIVEDI, M. H. A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: a STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*, 2006, 163, (7), 1161-1172. ISSN - 0002-953X.
360. FANG, Y., YUAN, C., XU, Y., CHEN, J., WU, Z., CAO, L., YI, Z., HONG, W., WANG, Y., JIANG, K., GAO, K., CUI, X. a NIERENBERG, A. A. Comparisons of the efficacy and tolerability of extended-release venlafaxine, mirtazapine, and paroxetine in treatment-resistant depression: a double-blind, randomized pilot study in a Chinese population. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2010, 30,(4), 357-364. ISSN - 0271-0749.
361. FREDMAN, S. J., FAVA, M., KIENKE, A. S., WHITE, C. N., NIERENBERG, A. A. a ROSENBAUM, J. F. Partial response, nonresponse, and relapse with selective serotonin reuptake inhibitors in major depression: a survey of current "next-step" practices. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2000,61,(6), 403-408. ISSN - 0160-6689.
362. MISCHOULON, D., NIERENBERG, A. A., KIZILBASH, L., ROSENBAUM, J. F. a FAVA, M. Strategies for managing depression refractory to selective serotonin reuptake inhibitor treatment: a survey of clinicians. *Canadian Journal of Psychiatry*, 2000, 45, (5), 476-481. ISSN - 0706-7437.
363. BRAMBILLA, P., CIPRIANI, A., HOTOPIF, M. a BARBUI, C. Side-effect profile of fluoxetine in comparison with other SSRIs, tricyclic and newer antidepressants: a meta-analysis of clinical trial data. *Pharmacopsychiatry*, 2005, 38, (2), 69-77. ISSN - 0176-3679.
364. NIERENBERG, A. A., PAPAKOSTAS, G. I., PETERSEN, T., KELLY, K. E., IACOVIELLO, B. M., WORTHINGTON, J. J., TEDLOW, J., ALPERT, J. E. a FAVA, M. Nortriptyline for treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2003, 64, (1), 35-39. ISSN - 0160-6689.
365. THASE, M. E., RUSH, A. J., HOWLAND, R. H., KORNSTEIN, S. G., KOCSIS, J. H., GELENBERG, A. J., SCHATZBERG, A. F., KORAN, L. M., KELLER, M. B., RUSSELL, J. M., HIRSCHFELD, R. M., LAVANGE, L. M., KLEIN, D. N., FAWCETT, J. a HARRISON, W. Double-blind switch study of imipramine or sertraline treatment of antidepressant-resistant chronic depression. *Archives of General Psychiatry*, 2002, 59, (3), 233-239. ISSN - 0003-990X.
366. DE LA GANDARA, J., AGUERA, L., ROJO, J. E., ROS, S. a DE PEDRO, J. M. Use

of antidepressant combinations: which, when and why? Results of a Spanish survey. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2005,428, 32-36. ISSN - 0001-690X.

367. HORGAN, D., DODD, S. a BERK, M. A survey of combination antidepressant use in Australia. *Australasian Psychiatry*, 2007, 15, (1), 26-29. ISSN - 1440- 1665.
368. ROJO, J. E., ROS, S., AGUERA, L., DE LA, Gandara J. a DE PEDRO, J. M. Combined antidepressants: clinical experience. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2005, 112, 428 ,25-31, 36. ISSN - 1600-0447.
369. DE LA GANDARA, J., ROJO, J. E., ROS, S., AGUERA, L. a DE PEDRO, J. M. Neuropharmacological basis of combining antidepressants. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2005, 112, Suppl 428,11-33. ISSN - 0001-690X.
370. DODD, S., HORGAN, D., MALHI, G. S. a BERK, M. To combine or not to combine? A literature review of antidepressant combination therapy. *Journal of Affective Disorders*, 2005, 89, (1-3), 1-11. ISSN - 0165-0327.
371. LAM, R. W., WAN, D. D., COHEN, N. L. a KENNEDY, S. H. Combining antidepressants for treatment-resistant depression: a review. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2002, 63, (8), 685-693. ISSN - 0160-6689.
372. BAREŠ, M. a NOVÁK, T. Kombinace antidepresiv v akutní léčbě rezistentní depresivní poruchy: přehled randomizovaných studií. *Psychiatrie*, 2010, 14, (1), 28-34. ISSN - 1211-7579.
373. FERRERI, M., LAVERGNE, F., BERLIN, I., PAYAN, C. a PUECH, A. J. Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non-responders to fluoxetine alone. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2001, 103, (1), 66-72. ISSN - 0001-690X .
374. LAURITZEN, L., CLEMMESSEN, L., KLYSNER, R., LOLDRUP, D., LUNDE, M., SCHAUMBURG, E., WAARST, S. a BECH, P. Combined treatment with imipramine and mianserin. A controlled pilot study. *Pharmacopsychiatry*, 1992, 25, (4), 182-186. ISSN - 0176-3679.
375. MAES, M., LIBBRECHT, I., VAN, Hunsel F., CAMPENS, D. a MELTZER, H. Y. Pindolol and mianserin augment the antidepressant activity of fluoxetine in hospitalized major depressed patients, including those with treatment resistance. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 1999, 19, (2), 177-182. ISSN - 0271-0749.
376. MEDHUS, A., HESKESTAD, S. a TJEMSLAND, L. Mianserin added to tricyclic antidepressants in depressed-patients not responding to a tricyclic antidepressant alone - A randomized, placebo-controlled, double-blind-study. *Nordic Journal of Psychiatry*, 1994, 48, (5), 355-358. ISSN - 0803-9488.
377. NELSON, J. C., MAZURE, C. M., JATLOW, P. I., BOWERS, M. B., Jr. a PRICE, L. H. Combining norepinephrine and serotonin reuptake inhibition mechanisms for treatment of depression: a double-blind, randomized study. *Biological Psychiatry*, 2004, 55, (3), 296-300. ISSN - 0006-3223.

378. BLIER, P., GOBBI, G., TURCOTTE, J. E., DE, Montigny C., BOUCHER, N., HEBERT, C. a DEBONNEL, G. Mirtazapine and paroxetine in major depression: A comparison of monotherapy versus their combination from treatment initiation. *European Neuropsychopharmacology*, *European Neuropsychopharmacology*, 2009, 18, 457-465. ISSN - 0924-977X.
379. CARPENTER, L. L., YASMIN, S. a PRICE, L. H. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biological Psychiatry*, 2002, 51, (2) ,183-188. ISSN - 0006-3223.
380. MCGRATH, P. J., STEWART, J. W., FAVA, M., TRIVEDI, M. H., WISNIEWSKI, S. R., NIERENBERG, A. A., THASE, M. E., DAVIS, L., BIGGS, M. M., SHORES-WILSON, K., LUTHER, J. F., NIEDEREHE, G., WARDEN, D. a RUSH, A. J. Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*, 2006, 163, (9), 1531-1541. ISSN - 0002-953X.
381. MAES, M., VANDOOOLAEGHE, E. a DESNYDER, R. Efficacy of treatment with trazodone in combination with pindolol or fluoxetine in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 1996, 41, (3), 201-210. ISSN - 0165- 0327 .
382. DAVIDSON, J., MCLEOD, M., LAW-YONE, B. a LINNOILA, M. A comparison of electroconvulsive therapy and combined phenelzine-amitriptyline in refractory depression. *Archives of General Psychiatry*, 1978, 35, (5), 639-642. ISSN - 0003-990X.
383. BLIER, P., WARD, H. E., TREMBLAY, P., LABERGE, L., HEBERT, C. a BERGERON, R. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *American Journal of Psychiatry*, 2010, 167, (3), 281-288. ISSN - 0002-953X.
384. RUSH, A. J., TRIVEDI, M. H., STEWART, J. W., NIERENBERG, A. A., FAVA, M., KURIAN, B. T., WARDEN, D., MORRIS, D. W., LUTHER, J. F., HUSAIN, M. M., COOK, I. A., SHELTON, R. C., LESSER, I. M., KORNSTEIN, S. G., a WISNIEWSKI, S. R. Combining Medications to Enhance Depression Outcomes (CO-MED): Acute and Long-Term Outcomes of a Single-Blind Randomized Study. *American Journal of Psychiatry*, 2011, 168, (7), 689-701. ISSN - 0002-953X
385. KEKS, N. A., BURROWS, G. D., COPOLOV, D. L., NEWTON, R., PAOLETTI, N., SCHWEITZER, I. a TILLER, J. Beyond the evidence: is there a place for antidepressant combinations in the pharmacotherapy of depression? *Medical Journal of Australia*, 2007, 186, (3), 142-144. ISSN - 0025-729X.
386. BARES, M., NOVAK, T., KOPECEK, M., STOPKOVA, P. a SOS, P. Is combined treatment more effective than switching to monotherapy in patients with resistant depression? A retrospective study. *Neuroendocrinology Letters*, 2009, 30, (6),723-728. ISSN - 0172-780X .
387. BARES, M., NOVAK, T., KOPECEK, M., STOPKOVA, P. a HOSCHL, C.

Antidepressant monotherapy and combination of antidepressants in the treatment of resistant depression in current clinical practice. A retrospective study. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 2011, 14, (4), 303-308. ISSN - 1365-1501 .

388. TEDESCHINI, E., FAVA, M. a PAPAKOSTAS, G. I. Placebo-controlled, antidepressant clinical trials cannot be shortened to less than 4 weeks' duration: a pooled analysis of randomized clinical trials employing a diagnostic odds ratio-based approach. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2011, 72, (1), 98-118. ISSN - 0160-6689.
389. STAHL, S. M. Selecting an antidepressant by using mechanism of action to enhance efficacy and avoid side effects. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1998, 59, (Suppl 18), 23-29. ISSN - 0160-6689.
390. SHEEHAN, D. V., LECRUBIER, Y., SHEEHAN, K. H., AMORIM, P., JANAVS, J., WEILLER, E., HERGUETA, T., BAKER, R. a DUNBAR, G. C. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1998, 59 Suppl 20, 22-33. ISSN - 0160-6689.
391. WISNIEWSKI, S. R., RUSH, A. J., BALASUBRAMANI, G. K., TRIVEDI, M. H. a NIERENBERG, A. A. Self-rated global measure of the frequency, intensity, and burden of side effects. *Journal of Psychiatric Practice*, 2006, 12, (2), 71-79. ISSN - 1527-4160.
392. KOBAK, K. A., GREIST, J. H., JEFFERSON, J. W. a KATZELNICK, D. J. Computer-administered clinical rating scales. A review. *Psychopharmacology (Berl)*, 1996, 127, (4), 291-301. ISSN - 0033-3158.
393. GORWOOD, P., WEILLER, E., LEMMING, O. a KATONA, C. Escitalopram prevents relapse in older patients with major depressive disorder. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2007, 15, (7), 581-593. ISSN - 1064-7481.
394. MONTGOMERY, S. A., HUUSOM, A. K. a BOTHMER, J. A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology*, 2004, 50, (1), 57-64. ISSN - 0302-282X.
395. GEDDES, J. R., CARNEY, S. M., DAVIES, C., FURUKAWA, T. A., KUPFER, D. J., FRANK, E. a GOODWIN, G. M. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet*, 2003, 361, (9358), 653-661. ISSN - 0140-6736 .
396. MONTGOMERY, S. A. a DUNBAR, G. Paroxetine is better than placebo in relapse prevention and the prophylaxis of recurrent depression. *International Clinical Psychopharmacology*, 1993, 8, (3), 189-195. ISSN - 0268-1315.
397. STOROSUM, J. G., VAN ZWIETEN, B. J., VERMEULEN, H. D., WOHLFARTH, T. a VAN DEN BRINK, W. Relapse and recurrence prevention in major depression: a critical review of placebo-controlled efficacy studies with special

emphasis on methodological issues. *European Psychiatry*, 2001, 16, (6), 327-335. ISSN - 0924-9338 .

398. BALDESSARINI, R. J. Drug therapy of depression and anxiety disorders. In: Brunton, L. L, Lazo, J. S. a Parker, K. L. Goodman & Gilman´s the pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill Medical Publication Division, 2005, s.429-459. ISBN- 0-07-142280-3.
399. SHIMIZU, E., HASHIMOTO, K., OKAMURA, N., KOIKE, K., KOMATSU, N., KUMAKIRI, C., NAKAZATO, M., WATANABE, H., SHINODA, N., OKADA, S. a IYO, M. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biological Psychiatry*, 2003, 54,(1), 70-75. ISSN - 0006-3223.
400. ALTMAN, D. G., SCHULZ, K. F., MOHER, D., EGGER, M., DAVIDOFF, F., ELBOURNE, D., GOTZSCHE, P. C. a LANG, T. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Annals of Internal Medicine*, 2001, 134, (8), 663-694. ISSN - 0003-4819.
401. MOHER, D., SCHULZ, K. F. a ALTMAN, D. G. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet*, 2001, 357,(9263), 1191-1194. ISSN - 0140-6736 .
402. BAZIRE, S. Psychotropic drug directory 2010. The professionals' pocket handbook and aide memoire. Aberdeen: HealthComm UK Ltd, A Schofield Healthcare Media Company, 2010. ISBN- ISBN- 9780955575884.
403. BIRKENHAGER, T. K., VAN DEN BROEK, W. W., MOLEMAN, P. a BRUIJN, J. A. Outcome of a 4-step treatment algorithm for depressed inpatients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2006, 67, (8), 1266-1271. ISSN - 0160-6689.
404. NUTT, D. J. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2009, 69, Suppl E1,4-7. ISSN - 1555-2101.
405. BALDOMERO, E. B., UBAGO, J. G., CERCOS, C. L., RUILOBA, J. V., CALVO, C. G. a LOPEZ, R. P. Venlafaxine extended release versus conventional antidepressants in the remission of depressive disorders after previous antidepressant failure: ARGOS study. *Depression and Anxiety*, 2005, 22, (2), 68-76. ISSN - 1542-1880.
406. DEBATTISTA, C., SOLVASON, H. B., POIRIER, J., KENDRICK, E. a SCHATZBERG, A. F. A prospective trial of bupropion SR augmentation of partial and non-responders to serotonergic antidepressants. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2003, 23, (1), 27-30. ISSN - 0271-0749.
407. LAM, R. W., HOSSIE, H., SOLOMONS, K. a YATHAM, L. N. Citalopram and bupropion-SR: combining versus switching in patients with treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2004, 65, (3), 337-340. ISSN - 0160-6689.
408. TRIMBLE, M. R. Worldwide use of clomipramine. *Journal of Clinical*

Psychiatry,1990, 51 Suppl,51-54. ISSN - 0160-6689.

409. RUHE, H. G., HUYSER, J., SWINKELS, J. A. a SCHENE, A. H. Dose escalation for insufficient response to standard-dose selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: systematic review. *British Journal of Psychiatry*, 2006,189,309-316. ISSN - 0007-1250.
410. THASE, M. E. Antidepressant combinations: widely used, but far from empirically validated. *Canadian Journal of Psychiatry*, 2011,56,(6), 317-323. ISSN - 0706-7437.
411. ALEXOPOULOS, G. S., MEYERS, B. S., YOUNG, R. C., CAMPBELL, S., SILBERSWEIG, D. a CHARLSON, M. 'Vascular depression' hypothesis. *Archives of General Psychiatry*,1997, 54, (10), 915-922. ISSN - 0003-990X.
412. ALEXOPOULOS, G. S., MEYERS, B. S., YOUNG, R. C., KAKUMA, T., SILBERSWEIG, D. a CHARLSON, M. Clinically defined vascular depression. *American Journal of Psychiatry*, 1997, 154, (4), 562-565. ISSN - 0002-953X .
413. KRISHNAN, K. R., HAYS, J. C. a BLAZER, D. G. MRI-defined vascular depression. *American Journal of Psychiatry*, 1997,154,(4),497-501. ISSN - 0002-953X.
414. FAGIOLINI, A. a KUPFER, D. J. Is treatment-resistant depression a unique subtype of depression? *Biological Psychiatry*, 2003, 53, (8), 640-648. ISSN - 0006-3223.
415. ZIMMERMAN, M., MATTIA, J. I. a POSTERNAK, M. A. Are subjects in pharmacological treatment trials of depression representative of patients in routine clinical practice? *American Journal of Psychiatry*, 2002, 159, (3), 469-473. ISSN - 0002-953X.
416. ZIMMERMAN, M., CHELMINSKI, I. a POSTERNAK, M. A. Generalizability of antidepressant efficacy trials: differences between depressed psychiatric outpatients who would or would not qualify for an efficacy trial. *American Journal of Psychiatry*, 2005, 162, (7), 1370-1372. ISSN - 0002-953X.

Changes in QEEG prefrontal cordance as a predictor of response to antidepressants in patients with treatment resistant depressive disorder: A pilot study

Martin Bares^{*}, Martin Brunovsky, Miloslav Kopecek, Pavla Stopkova, Tomas Novak, Jiri Kozeny, Cyril Höschl

Prague Psychiatric Centre, Ustavni 91, Prague 8 – Bohnice, 181 03, Czech Republic
3rd Faculty of Medicine, Charles University, Ruska 87, Prague 10, 100 00, Czech Republic

Received 24 February 2006; received in revised form 12 May 2006; accepted 22 June 2006

Abstract

Introduction: Previous studies of patients with unipolar depression have shown that early decreases of EEG cordance (a new quantitative EEG method) can predict clinical response. We examined whether early QEEG decrease represents a phenomenon associated with response to treatment with different antidepressants in patients with treatment resistant depression.

Method: The subjects were 17 inpatients with treatment resistant depression. EEG data and response to treatment were monitored at baseline and after 1 and 4 weeks on an antidepressant treatment. QEEG cordance was computed at three frontal electrodes in theta frequency band. The prefrontal cordance combines complementary information from absolute and relative power of EEG spectra. Recent studies have shown that cordance correlates with cortical perfusion. Depressive symptoms were assessed using Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS).

Results: All 17 patients completed the 4-week study. All five responders showed decreases in prefrontal cordance after the first week of treatment. Only 2 of the 12 nonresponders showed early prefrontal cordance decrease. The decrease of prefrontal QEEG cordance after week 1 in responders as well as the increase in nonresponders were both statistically significant (p -value 0.03 and 0.01, respectively) and the changes of prefrontal cordance values were different between both groups (p -value 0.001).

Conclusion: Our results suggest that decrease in prefrontal cordance may indicate early changes of prefrontal activity in responders to antidepressants. QEEG cordance may become a useful tool in the prediction of response to antidepressants.

© 2006 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords: Antidepressants; Treatment resistant depression; Cordance; QEEG; Response prediction

1. Introduction

Modern antidepressant drugs have response rates in the 65% range and response to treatment typically requires 2–6 weeks (Dodd and Berk, 2004). To date, no method is clinically proven to predict response to antidepressants. A method to predict response to antidepressants would be of a great value in the treatment of depressive disorder. Unsuccessful treatment means not only waste of resources

and time, but increases the risk of worsening patient's clinical status and subsequent loss of cooperativeness.

Quantitative electroencephalography (QEEG) has been used as physiological measure in efforts to address the relationship of early physiological changes and eventual clinical outcome (Cook et al., 2002). EEG changes in healthy subjects immediately after the administration of an antidepressant have been demonstrated (for instance Saletu and Gruenberger, 1988; Herrmann et al., 1991), but their relationship to treatment response in depressed patients was unclear. Other work detected possible association of early changes in theta power with response to antidepressant

^{*} Corresponding author. Tel.: +420266003330; fax: +420266003337.
E-mail address: bares@pcp.lf3.cuni.cz (M. Bares).

treatment (Ulrich et al., 1988). Leuchter introduced cordance, a new QEEG method, which combines complementary information from absolute and relative power of EEG spectra to yield values that have stronger correlation with regional cerebral perfusion than either measure alone (Leuchter et al., 1999). This correlation provides a physiological basis for interpreting this measure (Cook et al., 2002). The algorithm for cordance calculation yields two indicators for each electrode site in each frequency band: a categorical value (concordant or discordant state) and a numerical value (Leuchter et al., 1994, 1999). Frontal electrical activity in theta frequency band is associated mainly with the function of the anterior cingulate cortex which is involved in the pathophysiology of depression (Asada et al., 1999; Pizzagalli et al., 2003). Cook and his colleagues observed that subjects with concordant state in theta frequency band prior to fluoxetine treatment had better treatment outcomes than patients with discordant state (Cook et al., 1999).

Other studies of patients with depressive disorder which used numerical value of cordance for frontal electrodes have demonstrated that changes in prefrontal electrical activity after 1 or 2 weeks of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) and selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI) can predict clinical response to treatment after eight weeks (Cook and Leuchter, 2001; Cook et al., 2002, 2005) and these changes are different from those observed in placebo responders (Leuchter et al., 2002). The aim of our study was to examine whether an early decrease (after one week of treatment) of prefrontal QEEG cordance in theta frequency band is associated with response to treatment with antidepressive agents in patients with treatment resistant depressive disorder.

2. Materials and methods

2.1. Subjects

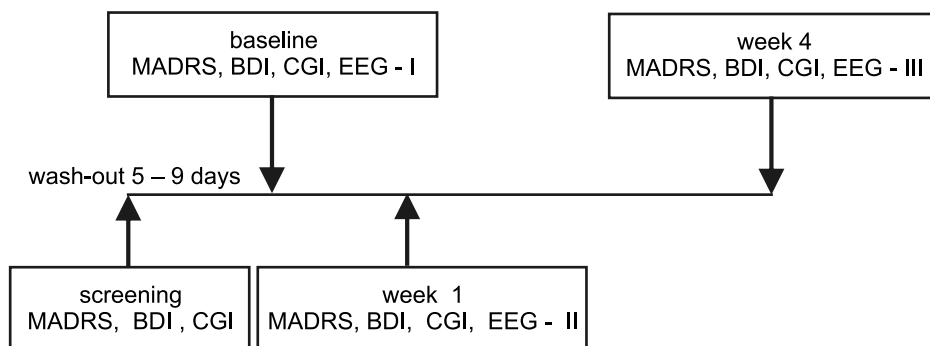
The sample consisted of 17 inpatients (8 men, 9 women, mean age 45.6 ± 13.2 years) with major depressive disorder

(recurrent or single episode) diagnosed according to DSM IV criteria, confirmed using The Mini-International Neuropsychiatric Interview – M.I.N.I., Czech version 5.0.0. (Sheehan et al., 1998). We included subjects who reached at least the total score 25 in Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery and Åsberg, 1979) and the score 4 or more in the Clinical Global Impression (CGI) (Guy, 1976). All patients were hospitalized at Prague Psychiatric Centre from November 2004 to August 2005 and fulfilled at least Stage I criteria for resistant depression (Thase and Rush, 1997). The subjects with concomitant anxiety were allowed to enroll provided they did not fulfill criteria for a DSM-IV anxiety disorder. We excluded subjects with suicidal risk, current psychiatric comorbidity, neurological abnormality (including history of skull trauma) and using any medication which can affect EEG. The Prague Psychiatric Centre Institutional Review Board reviewed and approved the protocol and written informed consent to participate in the research was obtained from all subjects. Study was carried out in accordance with the latest version of the Declaration of Helsinki.

2.2. Experimental procedures

2.2.1. Treatment trial

The length of study was four weeks (see Fig. 1). The depressive symptoms and clinical status were assessed before a wash-out period, at baseline and after one and four weeks on the new treatment using MADRS, Beck Depression Inventory – short form (BDI) (Beck et al., 1974; Beck and Beamesderfer, 1974) and CGI. Zolpidem and hydroxyzine were permitted as a concomitant treatment in case of severe insomnia or anxiety. The new antidepressant drugs (SSRI $n = 4$; SNRI $n = 8$; norepinephrine and dopamine reuptake inhibitors (NDRI) $n = 2$; tricyclic antidepressants $n = 2$; noradrenergic and specific serotonergic antidepressants $n = 1$) were prescribed according to clinical judgment of the attending psychiatrist and with regard to the history of previous treatment.



BDI – Beck Depression Inventory, CGI – Clinical Global Impression, MADRS – Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale. EEG – electroencephalography

Fig. 1. Schedule of procedures.

2.3. QEEG techniques and cordance calculations

EEG data were recorded at baseline (after one week of wash-out period) and after one and four weeks of treatment. The 21 surface electrodes were placed according to the international 10/20 system, with all electrode impedances kept below 5 k Ω . We used the BrainScope 21-channel amplifier system (unimedis, Prague), with the reference electrode situated between electrodes Fz and Cz in the mid-line. The EEG was recorded with the patients in a semi recumbent position, with eyes closed in a maximally alert state in a sound-attenuated room with subdued lighting. The data, 30 min in duration, were collected with an on-line computer system. All signals were sampled with a frequency of 250 Hz with 0.5–70 Hz filters and the data were stored for further computer off-line analysis. Before analysis of the data, artifact detection was performed visually to exclude all EEG segments containing obvious eye and head movements or muscle artifacts. In each EEG, at least 30 s of vigilance controlled and artifact-free data were subjected to processing after digital filtering of 0.5–30 Hz and recomputing to average reference. A fast Fourier transform was used to calculate absolute and relative power in each of four non-overlapping frequency bands: delta (0.5–4 Hz), theta (4–8 Hz), alpha (8–12 Hz), and beta (12–20 Hz).

QEEG cordance was calculated using the algorithm available for research purposes at the website www.cordance.com, which was implemented to our EEG software (WaveFinder v.1.70, unimedis, Prague). This algorithm normalizes power across both electrode sites and frequency bands in three consecutive steps: First, absolute power values are reattributed to each individual electrode by averaging power from all bipolar electrode pairs sharing that electrode. This electrode referencing method is similar to the Hjorth transformation (Hjorth, 1975) except that the current method averages power from neighboring electrode pairs and thus provides a stronger association between surface-measured EEG and perfusion of underlying brain tissue than either the linked-ears reference or the conventional Hjorth transformation (Cook et al., 1998). Then the relative power values are calculated on the basis of dividing absolute power values by total power values for each electrode site in each frequency band. In the second step, the maximum absolute and relative power values

($AMAX_f$, $RMAX_f$) in each frequency band (f) are determined to obtain normalized absolute ($A_{NORM(s,f)}$) and normalized relative ($R_{NORM(s,f)}$) power values (absolute and relative power values at each electrode site (s) and for each frequency band (f) are divided by $AMAX_f$ and $RMAX_f$ respectively). In the third step, the cordance values at each electrode site (s) for each frequency band (f) are calculated by summing the A_{NORM} and R_{NORM} values, after a half-maximal value (0.5 on the normalized scale) are subtracted: $CORDANCE_{(s,f)} = (A_{NORM(s,f)} - 0.5) + (R_{NORM(s,f)} - 0.5)$.

The exact algorithm of the cordance calculation has been published before (Leuchter et al., 1994). According to previous studies (Cook et al., 2002, 2005; Leuchter et al., 2002), average cordance values from three frontal electrodes (Fp1, Fp2 and Fz) in theta frequency band (4–8 Hz) were subjected to statistical analysis. EEG reviewer was blind to patients' medication and the outcome of treatment.

2.4. Statistical methods and data analyses

Response to treatment was defined as equal to or more than 50% reduction of MADRS scores and remission as MADRS scores less than 12 points after four weeks of treatment. Due to the small sample size, nonparametric statistical tests were used to perform the within group (Wilcoxon Sign Rank Test) and between group (Mann–Whitney *U* Test and Fisher Exact Test) analyses and correlation analyses (Spearman's Rho). All analyses were computed at an exact significance level of 0.05. All tests were two-sided with the exception decrease of prefrontal cordance values in responders analyses where one-tailed test was used with regard to previous data about decrease of cordance value in responders (Cook et al., 2002). Analyses were performed using SPSS version 13.

3. Results

3.1. Clinical measures

All 17 patients completed the study. Five out of 17 (29%) subjects responded to the treatment after four weeks. Four patients achieved remission. No baseline differences were found between responders and nonresponders in age, gen-

Table 1
Characteristics of subjects and clinical features of depression

	Responders (<i>n</i> = 5) median (IQR)	Nonresponders (<i>n</i> = 12) median (IQR)	Statistical significance level <i>p</i> < 0.05
Age (years)	47 (33.5–57)	44.5 (43–55.5)	NS ^a
Gender (F:M)	3:2	6:6	NS ^b
Duration of depressive disorder (months)	72 (59.5–144)	60 (19–122)	NS ^a
Number of previous depressive episodes	2 (1–5.5)	2 (1–3)	NS ^a
Duration of index episode before enrollment (weeks)	28 (5.5–41)	29 (18–64)	NS ^a
Number of previous treatment trials of index episode	1 (1–2.5)	2 (1.7–4)	NS ^a

IQR, interquartile range; NS, nonsignificant.

^a Mann–Whitney *U* test.

^b Fischer Exact Test.

Table 2
Results of the clinical rating scales

	Responders ($n = 5$) median (IQR)	Nonresponders ($n = 12$) median (IQR)	Statistical significance level $p < 0.05^a$
MADRS baseline	28 (26.5–32)	32.5 (26–35)	NS
MADRS week 1	24 (16–30)	25.5 (22.5–34.75)	NS
MADRS week 4	11 (6.5–13)	21.5 (19–28.75)	0.0003
CGI baseline	5 (4–5)	5 (4–5)	NS
CGI week 1	4 (3–5)	5 (4–5)	NS
CGI week 4	2 (1.5–3)	4 (3–4)	0.002
BDI baseline	19 (15–22)	24.5 (14.5–27)	NS
BDI week	17 (8.5–18.5)	23 (14.5–29.75)	NS
BDI week 4	9 (5.5–10)	19.5 (12.25–28)	0.01

IQR, interquartile range, NS, non-significant, BDI, Beck Depression Inventory, CGI, Clinical Global Impression, MADRS, Montgomery and Asberg Depression Rating Scale.

^a Mann–Whitney U test.

Table 3
Prefrontal cordance values and changes during study

	Responders ($n = 5$) median (IQR)	Nonresponders ($n = 12$) median (IQR)	Statistical significance level $p < 0.05^a$
Prefrontal cordance value baseline	0.60 (0.49–0.76)	0.47 (0.29–0.54)	NS
Prefrontal cordance value week 1	0.48 (0.36–0.61)	0.54 (0.44–0.65)	NS
Prefrontal cordance value week 4	0.37 (0.17–0.62)	0.59 (0.53–0.68)	NS
Change in prefrontal cordance week 1	–0.13 (–0.2–0.08)	0.10 (0.01–0.17)	0.001
Change in prefrontal cordance week 4	–0.17 (–0.53–0.08)	0.15 (–0.003–0.2)	0.04

IQR, interquartile range; NS, nonsignificant.

^a Mann–Whitney U test.

der and course of depression (see Table 1). The patients had previous unsuccessful medication trials (median was 2). The most recent medications before enrollment to the study were milnacipran + trazodone, escitalopram, chlorprothixene, venlafaxine in responders and paroxetine ($n = 2$), paroxetine + amisulpride, sertraline, citalopram, trazodone, tianeptine, bupropion, bupropion + olanzapine, mirtazapine, and fluoxetine + olanzapine ($n = 2$) in nonresponders.

The scores on the clinical mood rating scales over time in the group of responders and nonresponders are summarized in Table 2. In the responder group, there were two patients

treated with venlafaxine, one with escitalopram, one with clomipramine and one with bupropion and in nonresponder group, there were five patients on venlafaxine, two on escitalopram and another were treated with mirtazapine, citalopram, bupropion, clomipramine and milnacipran.

3.2. Cordance changes after one week and treatment outcome

Prefrontal cordance values and changes during study are demonstrated in Table 3. At baseline, the responders had a

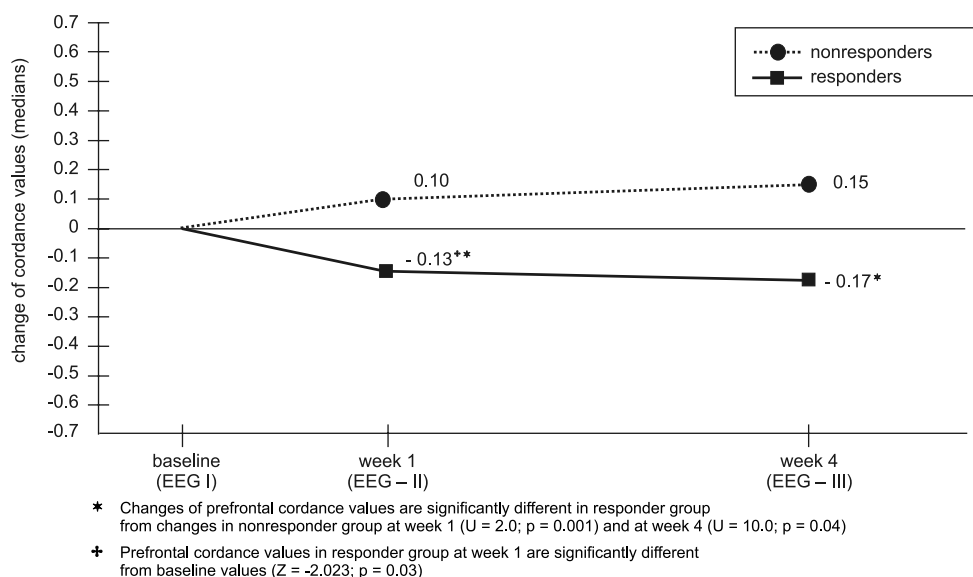


Fig. 2. The course of prefrontal cordance values changes.

numerically higher cordance values than the nonresponders, but the difference failed to reach the level of statistical significance ($U = 12$, $p = 0.06$). No differences in cordance values between responders and nonresponders were detected at weeks 1 and 4. However, the responders and nonresponders differed in prefrontal cordance *changes* both in week 1 and week 4 ($U = 2.0$; $p = 0.001$ resp. $U = 10.0$; $p = 0.04$, see Table 3 and Fig. 2).

All responders showed decrease in prefrontal QEEG cordance after the first week of drug administration. In 12 nonresponders, an increase of prefrontal cordance was detected in 10 patients and a decrease was found in two patients. We detected a decrease of prefrontal EEG cordance in responders using one-tailed test ($Z = -2.023$; $p = 0.03$) and an increase of prefrontal EEG cordance in nonresponders ($Z = -2.432$; $p = 0.01$) (Fig. 2).

Examining correlation between MADRS reduction from baseline to final visit and prefrontal cordance change after week one of treatment in whole sample we find significant relationship ($r_s = -0.535$; $p = 0.03$) and similar relationship exists between final MADRS scores and the change of prefrontal cordance ($r_s = -0.589$; $p = 0.01$) after one week. There were no relationships between baseline prefrontal cordance value and final MADRS respectively cordance value at week 1 and final MADRS ($r_s = -0.404$; $p = 0.11$, respectively $r_s = 0.282$; $p = 0.27$).

4. Discussion

We have demonstrated decreases of prefrontal cordance already after one week of antidepressant therapy in the responders group, although the level of symptom severity was not yet different between responders and nonresponders at that time point. These results are consistent with previous studies (Cook et al., 2002, 2005). The reduction of prefrontal cordance is thus an early neurobiological phenomenon, possibly a predictor of response at the time when no clinical changes are yet observable. A similar early change in decreased perfusion in the hippocampus after the first dose of risperidone predicted clinical effect after 6-weeks therapy in patients with schizophrenia (Ngan et al., 2002).

Cook's and Leuchter's studies demonstrated predictive effect of a reduction of prefrontal cordance only for fluoxetine and venlafaxine-treated non-resistant outpatients (Cook et al., 2002; Leuchter et al., 2002). Our study included hospitalized, treatment-resistant, depressive patients treated by a broader range of antidepressive agents (similarly Cook et al., 2005). After week 1, we found significant difference between cordance changes in responders and nonresponders. An increase of cordance was identified in nonresponders but a decrease was seen in responders. No significant difference was detected between 1st week prefrontal cordance values in responders and nonresponders. We suggest that the prediction of response is related to change of prefrontal cordance after week one rather than to cordance values. In addition, we find relationship

between prefrontal cordance change after week one and final MADRS and not between cordance values (baseline and after week one) and final MADRS.

It is not clear which brain processes underlie decreases of theta prefrontal cordance. Cordance values in the theta frequency band were found to be positively correlated with cortical perfusion assessed simultaneously with PET (Leuchter et al., 1999). In rodents, theta rhythm has been linked to the hippocampal formation, as well as other regions, including the anterior cingulate cortex (ACC). Previous human studies suggest that theta band reflects the activity of anterior cingulate gyrus (Asada et al., 1999; Pizzagalli et al., 2003). The patients with better response to imipramine showed higher theta activity in the rostral anterior cingulate (Brodmann's area – BA 24/32) before imipramine therapy (Pizzagalli et al., 2001). Rostral anterior cingulate metabolism uniquely differentiated eventual treatment responders from nonresponders. Hypometabolism characterized nonresponders when compared with controls, in contrast to responders who were hypermetabolic (Mayberg et al., 1997). PET experiments have demonstrated decreased subgenual cingulate metabolism with successful antidepressant treatment (Mayberg et al., 2000). The subgenual or anterior cingulate decrease of ^{18}F FDG PET uptake is seen not only with antidepressant medication, but also with response to ECT (Nobler et al., 2001) or sleep deprivation (Smith et al., 2002). Pilot study of deep brain stimulation of anterior cingulate (Cg25) showed antidepressive response in 4 from 6 pharmacoresistant depressive patients and, as documented by the PET scan studies, the hyperactivity of Cg25 decreased (Mayberg et al., 2005). The change of theta prefrontal cordance might thus be the main correlate of early activity changes in anterior cingulate. No published studies were focused on brain metabolism comparison between responders and nonresponders after 1st week of treatment.

We did not expect any cordance increase in nonresponders. The change we detected may be due to non-response to antidepressants or a consequence of the ongoing changes related to pathophysiological processes of depression.

We used a wash-out period analogous to Cook et al., 2002 in order to reduce psychopharmacological influences on EEG. However, Cook recently published a preliminary study demonstrating that a wash-out period is not essential for the detection of prefrontal cordance decrease in responders to antidepressant therapy (Cook et al., 2005). The elimination of a wash-out period would make an EEG prediction test more useful for clinical practice.

We did not instruct our patients to change their smoking and caffeine habits, so we cannot fully exclude their effects on the results. The outcomes of previous studies aimed at the effects of caffeine and nicotine on EEG parameters are conflicting (Pritchard et al., 1995; Gilbert et al., 2000).

There are several caveats to our findings.

First, we performed a four-week clinical trial. The duration of four weeks might be too short period to assess the treatment response in a clinical setting. However, recent

meta-analyses showed that only approximately 10% of responses occur after four weeks of treatment in 6-week clinical trials (Posternak and Zimmerman, 2005). We cannot exclude the possibility of another clinical response emerging during longer treatment, but in our opinion and with agreements to other authors, a period of four weeks of treatment without signs of response is in common clinical practice sufficient for a change in the treatment strategy (Pridmore and Turnier-Shea, 2004; Sackeim et al., 2005).

Second, the raters were not blind to medication, however, they were blind to EEG results during the study. Third, the responders had higher prefrontal cordance at baseline than the nonresponders. This difference, although not statistically significant, may have affected our results. The fourth limitation is the relatively small sample size.

The predictive value of the test such as QEEG cordance could significantly improve our clinical decisions. Positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) in our sample was estimated as 0.71 and 1.0, respectively. Adequate clinical trial of an antidepressant lasts at least between 4 and 6 weeks. In case of non-response to the first antidepressant the second choice therapy can be thus begun no earlier than after 4–6 weeks. Using QEEG cordance we could predict non-response already after the first week of new treatment. Thus the period of non-effective therapy could be reduced to only 1 week, with a consequent vast reduction of treatment costs. On the other hand, two QEEG assessments are required for this prediction procedure which makes its practical application somewhat demanding, especially in an outpatient setting.

5. Conclusion

Preliminary results suggest that QEEG cordance may be a promising tool in the early prediction of the response to antidepressants. Further evaluation of this test in a large sample of patients is recommended.

Acknowledgements

This study was supported by a grant from Ministry of Health of Czech Republic MZ0PCP2005 and was presented at 14th European Congress of Psychiatry of Association of European Psychiatrists in March 2006. The authors thank to Jan Volavka, M.D. for valuable advice and help with the final revisions of the manuscript, to Ms. Kveta Vonaskova and Ms. Jolana Sediva for administrative and technical support, and to Ms. Prajzlerova and Ms. Rihakova for collecting the EEG data.

References

Asada H, Fukuda Y, Tsunoda S, Yamaguchi M, Tonoike M. Frontal midline theta rhythms reflect alternative activation of prefrontal cortex and anterior cingulate cortex in humans. *Neuroscience Letters* 1999;274:29–32.

- Beck AT, Beamesderfer A. Assessment of depression: the depression inventory. *Modern Problems of Pharmacopsychiatry* 1974;7:151–69.
- Beck AT, Rial WY, Rickels K. Short form of depression inventory: cross-validation. *Psychological Reports* 1974;34:1184–6.
- Cook IA, Leuchter AF. Prefrontal changes and treatment response prediction in depression. *Seminars of Clinical Neuropsychiatry* 2001;6:113–20.
- Cook IA, O'Hara R, Uijtdehaage S, Mandelkern M, Leuchter AF. Assessing the accuracy of topographic EEG mapping for determining local brain function. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1998;107:404–14.
- Cook IA, Leuchter AF, Witte E, Abrams M, Uijtdehaage SH, Stubbeman W, et al. Neurophysiologic predictors of treatment response to fluoxetine in major depression. *Psychiatry Research* 1999;85:263–73.
- Cook IA, Leuchter AF, Morgan M, Witte E, Stubbeman WF, Abrams M, et al. Early changes in prefrontal activity characterize clinical responders to antidepressants. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:120–31.
- Cook IA, Leuchter AF, Morgan ML, Stubbeman W, Siegman B, Abrams M. Changes in prefrontal activity characterize clinical response in SSRI nonresponders: a pilot study. *Journal of Psychiatric Research* 2005;39:461–6.
- Dodd S, Berk M. Predictors of antidepressant response: a selective review. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 2004;8:91–100.
- Gilbert DG, Dibb WD, Plath LC, Hiyane SG. Effects of nicotine and caffeine, separately and in combination, on EEG topography, mood, heart rate, cortisol, and vigilance. *Psychophysiology* 2000;37:583–95.
- Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology, revised 1976. Rockville (MD): National Institutes of Mental Health; 1976.
- Herrmann WM, Scharer E, Wendt G, Delini-Stula A. Pharmacology profile of levoprotiline: second example to discuss the predictive value of pharmacoelectroencephalography in early human pharmacological evaluations of psychoactive drugs. *Pharmacopsychiatry* 1991;24:206–13.
- Hjorth B. An on line transformation of EEG scalp potentials into orthogonal source derivations. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1975;39:526–30.
- Leuchter AF, Cook IA, Lufkin RB, Dunkin J, Newton TF, Cummings JL, et al. Cordance: a new method for assessment of cerebral perfusion and metabolism using quantitative electroencephalography. *Neuroimage* 1994;1:208–19.
- Leuchter AF, Uijtdehaage SH, Cook IA, O'Hara R, Mandelkern M. Relationship between brain electrical activity and cortical perfusion in normal subjects. *Psychiatry Research – Neuroimaging* 1999;90:125–40.
- Leuchter AF, Cook IA, Witte EA, Morgan M, Abrams M. Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. *American Journal of Psychiatry* 2002;159:122–9.
- Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK, Jerabek PA, Brickan JS, Tekell JL, et al. Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport* 1997;8:1057–61.
- Mayberg HS, Brannan SK, Tekell JL, Silva JA, Mahurin RK, McGinnis S, et al. Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biological Psychiatry* 2000;48:830–43.
- Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005;45:651–60.
- Montgomery SA, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry* 1979;134:382–9.
- Ngan ET, Lane CJ, Ruth TJ, Liddle PF. Immediate and delayed effects of risperidone on cerebral metabolism in neuroleptic naive schizophrenic patients: correlations with symptom change. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2002;72:106–10.
- Nobler MS, Oquendo MA, Kegeles LS, Malone KM, Campbell C, Sackeim HA, et al. Decreased regional brain metabolism after ECT. *American Journal of Psychiatry* 2001;158:305–8.
- Pizzagalli D, Pascual-Marqui RD, Nitschke JB, Oakes TR, Larson CL, Abercrombie HC, et al. Anterior cingulate activity as a predictor of degree of treatment response in major depression: evidence from brain

- electrical tomography analysis. *American Journal of Psychiatry* 1988;158:405–15.
- Pizzagalli DA, Oakes TR, Davidson RJ. Coupling of theta activity and glucose metabolism in the human rostral anterior cingulate cortex: an EEG/PET study of normal and depressed subjects. *Psychophysiology* 2003;40:939–49.
- Posternak MA, Zimmerman M. Is there a delay in the antidepressant effect? A meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry* 2005;66:148–58.
- Pridmore S, Turnier-Shea Y. Medication options in the treatment of treatment-resistant depression. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2004;38:219–25.
- Pritchard WS, Robinson JH, DeBethizy JD, Davis RA, Stiles MF. Caffeine and smoking: subjective, performance, and psychophysiological effects. *Psychophysiology* 1995;32:19–27.
- Sackeim HA, Roose SP, Burt T. Optimal length of antidepressant trials in late-life depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2005;25(Suppl. 1):S34–7.
- Saletu B, Gruenberger J. Drug profiling by computed electroencephalography and brain maps with special consideration of sertraline and its psychometric effects. *Journal of Clinical Psychiatry* ;49(Suppl.): 59–71.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The mini-international neuropsychiatric interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry* 1998;59(Suppl. 20):22–33.
- Smith GS, Reynolds III CF, Houck PR, Dew MA, Ma Y, Mulsant BH, et al. Glucose metabolic response to total sleep deprivation, recovery sleep, and acute antidepressant treatment as functional neuroanatomic correlates of treatment outcome in geriatric depression. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2002;10:561–7.
- Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *Journal of Clinical Psychiatry* 1997;58(Suppl. 13):23–9.
- Ulrich G, Haug HJ, Stieglitz RD, Fahndrich E. EEG characteristics of clinically defined on-drug-responders and nonresponders—a comparison clomipramine vs. maprotiline. *Pharmacopsychiatry* 1988;21: 367–8.

Original article

Early reduction in prefrontal theta QEEG cordance value predicts response to venlafaxine treatment in patients with resistant depressive disorder

Martin Bares^{a,b,*}, Martin Brunovsky^{a,b}, Miloslav Kopecek^{a,b,c}, Tomas Novak^{a,b}, Pavla Stopkova^{a,b}, Jiri Kozeny^{a,b}, Peter Sos^{a,b}, Vladimir Krajca^d, Cyril Höschl^{a,b}

^a Prague Psychiatric Centre, Ustavni 91, 181 03 Prague 8, Bohnice, Czech Republic

^b Department of Psychiatry and Medical Psychology, 3rd Faculty of Medicine, Charles University, Ruska 87, 100 00 Prague 10, Czech Republic

^c Center of Excellence for Research and Treatment Bipolar Disorder, Department of Psychiatry, University of North Carolina at Chapel Hill, NC, USA

^d Department of Neurology, Faculty Hospital Na Bulovce, 180 00 Prague 8, Czech Republic

Received 30 October 2007; received in revised form 7 March 2008; accepted 9 March 2008

Available online 2 May 2008

Abstract

Introduction. — Previous studies of patients with unipolar depression have shown that early decrease of prefrontal EEG cordance in theta band can predict clinical response to various antidepressants. We have now examined whether decrease of prefrontal quantitative EEG (QEEG) cordance value after 1 week of venlafaxine treatment predicts clinical response to venlafaxine in resistant patients.

Method. — We analyzed 25 inpatients who finished 4-week venlafaxine treatment. EEG data were monitored at baseline and after 1 week of treatment. QEEG cordance was computed at three frontal electrodes in theta frequency band. Depressive symptoms and clinical status were assessed using Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), Beck Depression Inventory-Short Form (BDI-S) and Clinical Global Impression (CGI).

Results. — Eleven of 12 responders (reduction of MADRS $\geq 50\%$) and only 5 of 13 non-responders had decreased prefrontal QEEG cordance value after the first week of treatment ($p = 0.01$). The decrease of prefrontal cordance after week 1 in responders was significant ($p = 0.03$) and there was no significant change in non-responders. Positive and negative predictive values of cordance reduction for response were 0.7 and 0.9, respectively.

Conclusion. — The reduction of prefrontal theta QEEG cordance value after first week of treatment might be helpful in the prediction of response to venlafaxine.

© 2008 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Venlafaxine; Depressive disorder; Resistant depression; Cordance; QEEG; Response prediction

1. Introduction

A large percentage of patients (30–50%) fail to respond to an initial course of antidepressant treatment (for instance Refs. [16,52]). After 1 year of four consecutive antidepressant trials still around 25% and 33% of patients did not reach response or

remission [44]. The average rate of response or remission to a given medication is well known but psychiatrists are not able to predict what therapy will be more effective in an individual patient. In clinical practice psychiatrists use the method of trial and error. There is a clear need for methods to select the right treatment for the right patient [50].

A considerable body of research supports the assertion that antidepressant medication effects are physiologically detectable in the EEG [20]. Use of the EEG in the prediction of antidepressant response is based on early studies, which identified various EEG parameters (left dominant pretreatment

* Corresponding author. Prague Psychiatric Centre, Ustavni 91, 181 03 Prague 8, Bohnice, Czech Republic. Tel.: +420 266 003 330; fax: +420 266 003 337.

E-mail address: bares@pcp.lf3.cuni.cz (M. Bares).

alpha power value, significantly less pretreatment overall theta power, etc.) associated with response to treatment (for instance Refs. [6,21,22,53]). These studies provide the first evidence of capability of quantitative EEG to predict antidepressant response. According to Hunter et al., several lines of reasoning support the rationale for examining frontal EEG measurements in the theta band (4–8 Hz) in relation to an antidepressant response [20]. A consistent finding of neuroimaging studies is an abnormal pattern of metabolism or perfusion in the dorso-lateral prefrontal cortex and/or the anterior cingulate cortex in depressed patients [14,28,29]. Both structures are connected neuroanatomically and functionally. Theta activity recorded in prefrontal channels may reflect both activity of the dorsolateral prefrontal cortex and projected rhythm generated in the anterior cingulate [2,35]. In addition, higher theta activity of the anterior cingulate before therapy (nortriptyline and citalopram) predicted response to treatment in depressed subjects [32,36].

Recent evidence suggests that change of QEEG cordance value might be useful in predicting antidepressant response [20]. Cordance is a new QEEG method which combines complementary information from absolute (the amount of power in a frequency band at a given electrode) and relative power (the percentage of power contained in a frequency band relative to the total spectrum) of EEG spectra [25]. Cordance combines these parameters to achieve a stronger association with cerebral perfusion than either measure alone. Of the three QEEG measures (absolute power, relative power, and cordance) examined, cordance had the strongest relationship with perfusion. Cordance and PET were equally effective in detecting lateralized activation associated with the motor task, while EEG power did not detect this activation [27].

The algorithm for cordance calculation yields two indicators for each electrode site in each frequency band: a categorical value (concordant or discordant state) and a numerical value [25,27]. Studies of Cook and Leuchter's team have demonstrated that reduction of prefrontal QEEG theta cordance value after 1 or 2 weeks of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) and selective serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI) can predict clinical response to 8-week treatment in non-resistant patients and these changes are different from those observed in placebo responders [8,10,26]. Our team replicated the predictive power of prefrontal theta cordance in a pilot study of 17 resistant inpatients on various antidepressants [4]. Positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of reduction of frontal cordance in our study were estimated as 0.71 and 1.0, respectively. As far as we know, no study examining predictive value of QEEG cordance changes to antidepressant monotherapy in resistant subjects has been published. Venlafaxine was selected for our study because it is generally well tolerated and evidence about its efficacy in the treatment of resistant depression is relatively strong [3,16,37,43]. The aim of the present study was to examine whether the reduction of theta prefrontal QEEG cordance value after 1 week of venlafaxine administration is associated with response to 4-week treatment in patients, who failed to respond to at least one previous antidepressant trial.

The Prague Psychiatric Centre Institutional Review Board reviewed and approved this study and a written informed consent to participate in the research was obtained from all subjects. Study was carried out in accordance with the latest version of the Declaration of Helsinki.

2. Subjects and methods

2.1. Subjects

Our sample comprised 26 inpatients (8 men, 18 women, mean age 46.25 ± 10.1 years) with major depressive disorder (recurrent or single episode) diagnosed according to DSM IV criteria [1], confirmed using the Mini-International Neuropsychiatric Interview – M.I.N.I., Czech version 5.0.0 [46]. We included subjects who reached at least the total score of 20 in Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) [31] and the score of four or more in the Clinical Global Impression (CGI) [17]. Patients were rated by experienced clinical psychiatrists (M.B., T.N., M.K., P.S.). Inter-rater reliability was established (intraclass correlation > 0.80) for each clinician prior to conducting ratings [23]. All patients were hospitalized at Prague Psychiatric Centre between November 2004 and August 2007. They fulfilled at least Stage I criteria for resistant depression (≥ 1 adequate antidepressant treatment) according to Thase and Rush [49]. We excluded subjects with suicidal risk, current psychiatric comorbidity on axis I, serious unstable medical illness or neurologic disorder (e.g., epilepsy, head trauma with loss of consciousness) and patients using any treatment (including electroconvulsive therapy within 3 months before start of study) which can strongly affect EEG as well as patients who were resistant to venlafaxine during current or previous episodes. Response to treatment was defined as at least 50% reduction of MADRS score after 4 weeks of treatment.

2.2. Treatment trial

The length of venlafaxine treatment was 4 weeks. The dosage was flexible. The average daily dose was $150 \text{ mg} \pm 30.6 \text{ mg}$ at the end of first week and $234 \text{ mg} \pm 45 \text{ mg}$ at the end of the study. All patients took venlafaxine ER. In accord with other authors we supposed that higher dose of venlafaxine could maximize likelihood of response to treatment [40,48]. Depressive symptoms and clinical status were assessed before a wash-out period of 1–5 days, at baseline and after 1 and 4 weeks on venlafaxine using MADRS, Beck Depression Inventory–Short Form (BDI-S) [5] and CGI. Zolpidem and hydroxyzine were permitted as a concomitant treatment in case of severe insomnia or anxiety. The continuation of benzodiazepine anxiolytics was allowed in unchanged dosage in patients who used them before the study to avoid withdrawal effect and possible EEG changes.

2.3. QEEG techniques and cordance calculations

EEG data were recorded at baseline and after first week of treatment. We used a standard 32-channel digital EEG amplifier BrainScope (unimedis, Prague) with Ag/AgCl electrodes

for the data acquisition. The EEG recording system acquires the data with a 16 bit depth and 7.63 nV/bit resolution (i.e., ~130 bit/ μ V) with the dynamic range of $\pm 250 \mu$ V. The data sampling rate was 250 Hz and the acquired signals were filtered with a band-pass filter of 0.15–70 Hz after the sampling. All the EEG recordings were performed with the 21 surface electrodes placed according to the international 10/20 system and referenced to the electrode situated between electrodes Fz and Cz in the midline (FCz). All electrode impedances were kept below 5 k Ω . The EEG was recorded with the patients in a semi-recumbent position, with eyes closed in a maximally alert state in a sound-attenuated room with subdued lighting. During the recording the alertness was controlled. If the patterns of drowsiness appeared in the EEG, the subjects were aroused by acoustic stimuli. The data, 30 min in duration, were collected with an on-line computer system and were stored for further computer off-line analysis. Before analysis of the data, artifact detection was performed visually to exclude all EEG segments containing obvious eye and head movements, muscle artifacts or a decrease in alertness. In each EEG, at least 30 s of artifact-free data were subjected to processing after digital filtering of 0.5–30 Hz and recomputing to average reference. Fast Fourier transform was used to calculate absolute and relative power in each of four non-overlapping frequency bands [34]: delta (0.5–4 Hz), theta (4–8 Hz), alpha (8–12 Hz), and beta (12–20 Hz). QEEG cordance was calculated by our EEG software (WaveFinder v.1.70, unimedis, Prague) using the algorithm available for research purposes. This algorithm normalizes power across both electrode sites and frequency bands in three consecutive steps: first, absolute power values are reattributed to each individual electrode by averaging power from all bipolar electrode pairs sharing that electrode. This electrode referencing method is similar to the Hjorth transformation [19] except that the current method averages power from neighboring electrode pairs and thus provides a stronger association between surface-measured EEG and perfusion of underlying brain tissue than either the linked-ears reference or the conventional Hjorth transformation [11]. Then the relative power values are calculated on the basis of dividing absolute power values by total power values for each electrode site in each frequency band. In the second step, the maximum absolute and relative power values ($AMAX_f$, $RMAX_f$) in each frequency band (f) are determined to obtain normalized absolute ($A_{NORM(s,f)}$) and normalized relative ($R_{NORM(s,f)}$) power values (absolute and relative power values at each electrode site (s) and for each frequency band (f) are divided by $AMAX_f$ and $RMAX_f$, respectively). In the third step, the cordance values at each electrode site (s) for each frequency band (f) are calculated by summing the A_{NORM} and R_{NORM} values, after a half-maximal value (0.5 on the normalized scale) is subtracted:

$$CORDANCE_{(s,f)} = (A_{NORM(s,f)} - 0.5) + (R_{NORM(s,f)} - 0.5).$$

The exact algorithm of the cordance calculation has been published [25]. Average cordance values from three frontal electrodes (Fp1, Fp2 and Fz) in theta frequency band (4–8 Hz) were

subjected to statistical analysis similar to previous studies [8,9,26]. EEG reviewer was blind to patients' medication and the outcome of treatment.

2.4. Statistical methods and data analyses

Demographic and clinical characteristics are presented as median and interquartile range. Due to the small sample size and non-normal data distribution, nonparametric statistical tests were used to perform the within group (Wilcoxon sign rank test), between group (Mann–Whitney U test and Fisher exact test) and correlation analyses (Spearman's Rho). All tests were two-sided and an exact significance level of 0.05 was adopted. No Bonferroni correction was applied. Analyses were performed using SPSS version 13. Positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were also calculated.

3. Results

3.1. Clinical measures

We analyzed 25 patients who finished 4 weeks of treatment. One patient dropped out due to worsening of her clinical status. She was further treated by electroconvulsive therapy. Twelve (48%) out of 25 subjects responded to the treatment (reduction of MADRS $\geq 50\%$). No differences were found between responders and non-responders in age, gender, course of depression including number of previous treatments of index episode and in the dose of venlafaxine after 1 week of treatment and at the end of study (see Table 1). Groups of responders and non-responders were comparable in all rating scales at baseline. The scores of the clinical rating scales in both groups over time are summarized in Table 2. After the first week of treatment, we detected reduction of MADRS score in responders ($Z = 2.44$; $p = 0.01$) but not in non-responders. Also at this time point, we found intergroup difference in BDI-S score ($U = 33$; $p = 0.01$). However, we examined changes of MADRS and BDI-S scores between responders and non-responders after 1 week and did not find much difference ($U = 45.5$, $p = 0.08$ and $U = 48.5$, $p = 0.11$, respectively).

3.2. Cordance changes after first week and treatment outcome

We detected a decrease of prefrontal EEG cordance in responders ($Z = -2.12$; $p = 0.03$) and no significant change of cordance value in non-responders after first week (see Table 3). Furthermore, the responders and non-responders differed in prefrontal cordance changes at this time ($U = 36$; $p = 0.02$) – see Fig. 1. In absolute cordance values, no differences between responders and non-responders were detected at baseline and at first week. Examining correlation between MADRS score reduction from baseline to final visit and prefrontal cordance change after week 1 of treatment in the whole sample we found a significant relationship ($r_s = -0.46$; $p = 0.02$).

Table 1
Characteristics of subjects and clinical features of depression

	Responders (n = 12) median (IQR)	Non-responders (n = 13) median (IQR)	Statistical significance level ^a
Age (years)	46 (38–53)	43 (29–54)	NS ^b
Gender (F:M)	8:4	9:4	NS ^c
Duration of depressive disorder (months)	36 (21–180)	48 (29–60)	NS ^b
Number of previous depressive episodes	1.5 (0.5–3)	2 (1–2)	NS ^b
Duration of index episode before enrollment (weeks)	11 (5–28)	22 (12–43)	NS ^b
Number of previous treatment trials of index episode	1 (1–2)	2 (1–2)	NS ^b
Dose of venlafaxine after first week (mg/p.d.)	150 (150–150)	150 (150–150)	NS ^b
Number of patients with concomitant benzodiazepines treatment	7	7	NS ^c
Final dose of venlafaxine (mg/p.d.)	225 (187.5–262.5)	225 (225–225)	NS ^b

IQR – interquartile range; NS – nonsignificant; and p.d. – per day.

^a $p < 0.05$.

^b Mann–Whitney U test.

^c Fisher exact test.

3.3. Predictive value of prefrontal cordance reduction

Eleven of 12 responders showed a decrease in prefrontal QEEG cordance after the first week of drug administration. In 13 non-responders, a decrease was found in five patients. A significant difference was detected between number of responders and non-responders who had decreased cordance value (Fisher exact test, $p = 0.01$). Using the decrease of prefrontal cordance value after 1 week of treatment as an indicator of response to venlafaxine, PPV and NPV of this

Table 2
Results of the clinical rating scales

	Responders (n = 12) median (IQR)	Non-responders (n = 13) median (IQR)	Statistical significance level ^{a,b}
MADRS baseline	27.5 (25–28.5)	25 (23–33)	NS
MADRS week 1	22.5 (18–26.5)	26 (22–31)	NS
MADRS week 4	10.5 (7–12)	24 (18–28)	0.001
CGI baseline	4 (4–5)	4 (4–5)	NS
CGI week 1	4 (3.5–4)	4 (4–5)	NS
CGI week 4	2.5 (1.5–3)	4 (3–4)	0.002
BDI-S baseline	16.5 (13–21)	20 (16–26)	NS
BDI-S week 1	13 (12.5–18)	23 (19–29)	0.01
BDI-S week 4	10.5 (7–13.5)	18 (13–25)	0.001

IQR – interquartile range; NS – nonsignificant; BDI-S – Beck Depression Inventory-Short Form; CGI – Clinical Global Impression; and MADRS – Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale.

^a $p < 0.05$.

^b Mann–Whitney U test.

Table 3
Prefrontal cordance values during study

	Prefrontal cordance value baseline median (IQR)	Prefrontal cordance value week 1 median (IQR)	Statistical significance level ^{a,b}
Responders (n = 12)	0.58 (0.4–0.67)	0.53 (0.37–0.64)	$p = 0.03$
Non-responders (n = 13)	0.58 (0.43–0.69)	0.64 (0.44–0.74)	NS

IQR – interquartile range; and NS – nonsignificant.

^a $p < 0.05$.

^b Wilcoxon sign rank test.

test were 0.69 (95% CI 0.45–0.86) and 0.89 (95% CI 0.67–0.98), respectively.

4. Discussion

As far as we know, this is the first study of the frontal theta band QEEG cordance as an early predictor of response to an antidepressant monotherapy in the treatment of resistant depression. After 1 week of antidepressant therapy the number of responders and non-responders who had decreased cordance value has been different. We demonstrated prefrontal cordance decrease in the responder group and not in non-responder group. We also found intergroup difference (responders vs non-responders) in cordance value changes at this time point. Using the decrease of prefrontal cordance value after 1 week of treatment as an indicator of response to venlafaxine, we were able to differentiate between responders and non-responders at the early phase of treatment.

Previous studies demonstrated predictive effect of a reduction of prefrontal cordance for fluoxetine and venlafaxine-treated, non-resistant outpatients [8,26] and for resistant patients, who were treated by various antidepressant interventions [4,9]. In the current study we examined the usefulness of prefrontal cordance changes for an antidepressant monotherapy (venlafaxine) in patients who failed to respond to at least one previous antidepressant treatment.

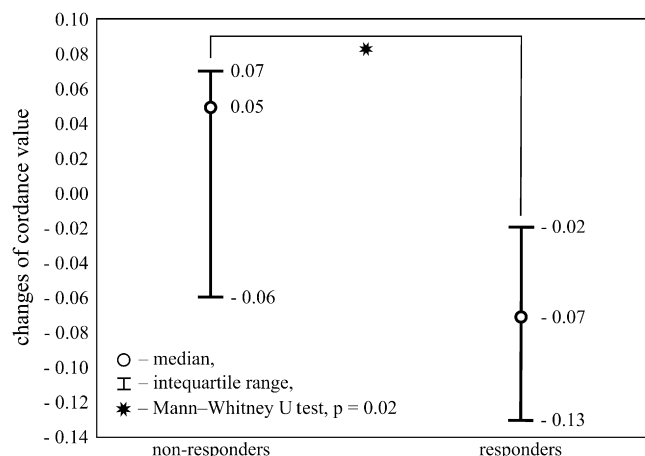


Fig. 1. Prefrontal cordance value changes after week 1: the comparison of responders and non-responders.

There are several caveats to our findings. First, the duration of 4 weeks might be too short to assess clinical treatment response. We cannot exclude the possibility of another clinical response emerging during longer treatment. However, in our opinion and in agreement with other authors, a period of 4 weeks of treatment without signs of response is sufficient to justify a change in the initial treatment strategy in common clinical practice [30,38,39,45,47]. Recent study demonstrates substantial improvement in depressive symptomatology (60% reduction on the MADRS) after 4 weeks of venlafaxine treatment [13]. Furthermore, two studies found that the change after the first 4 weeks of treatment predicted the outcome at 8 [33] and 12 weeks [51].

Second, the raters were not blind to medication; however, they were blind to EEG results during the study. The third limitation is the relatively small sample size. Nevertheless, the effect size estimated from this sample ($w = 0.59$) is in the large range [7].

We used a short wash-out period to prevent potential side effects of rapid medication switching. Wash-out period is not essential for the detection of prefrontal cordance decrease in responders to antidepressant therapy [9].

Although we found a difference in BDI-S score between responders and non-responders after first week of venlafaxine administration, we do not suppose that an early reduction of BDI-S score could be useful predictor of response to treatment. We did not detect a significant group difference in the reduction of BDI-S scores at this time point. In accord with other authors, we assume that BDI-S could be less precise in evaluation of depressive symptoms than objective scales [12,41]. Also, discrepancies between objective and subjective scales depending on various demographic, clinical and personality variables were described [15]. In addition, it is not clear if there would be any cut-off of BDI-S score reduction for prediction of treatment response after 1 week of treatment. The detected decrease of MADRS score in responders after 1 week of treatment (20%) is not clinically meaningful [18] and the difference in the reduction of MADRS score between responders and non-responders was not significant.

Trivedi et al. differentiated clinical predictors on baseline and process predictors [50]. Baseline predictors are based on the information that is available to clinicians at the initiation of treatment, e.g., age, gender, personality, comorbidity and biological predictors. Baseline predictors are important because they could inform clinicians which treatment may be more effective than other treatments and can aid in the treatment choice. This type of predictors seldom proves useful in the clinical setting because of their modest to small effect size [42]. Trivedi et al., focused on process predictors that are based on information that becomes available to the clinician during the process of treatment. Examples of process predictors include timing and nature of change in the symptom severity, side effect burden, and patient adherence [50]. Research into these predictors is designed to determine whether continuation of the current therapy will produce response or remission, thus to identify effective treatment at the earliest time. Our study identifies QEEG prefrontal cordance changes as a process predictor. Recently we have presented two cases

suggesting the possibility of sequential use of QEEG prefrontal cordance in the prediction of response to antidepressants [24].

PPV and NPV of reduction of prefrontal cordance value after 1 week of treatment are promising for predicting the treatment outcome in individual patients. According to our data we are able to predict non-response in 9 patients out of 10 after 1 week of venlafaxine treatment. In our opinion, this approach can help to decide whether to continue with a given antidepressant. To our best knowledge, prefrontal cordance is the only predictor whose validity was confirmed in more than two studies and whose results are not only statistically but also clinically significant.

5. Conclusion

Based on our results, the prefrontal QEEG cordance might be helpful in the early prediction of response to venlafaxine. Further evaluations of this test for other antidepressant interventions and clinical trials examining usefulness of QEEG prediction in sequential treatment are recommended.

Acknowledgements

This study was supported by a grant from Internal Grant Agency of Ministry of Health of Czech Republic No. NR/9330-3 and a grant of Ministry of Education of Czech Republic MSM11M0517. The authors thank Jan Volavka, M.D. for valuable advice and help with the final revisions of the manuscript, Ms. Kveta Vonaskova and Ms. Jolana Sediva for administrative and technical support, and Ms. Prajzlerova and Ms. Rihakova for collecting the EEG data.

References

- [1] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1994.
- [2] Asada H, Fukuda Y, Tsunoda S, Yamaguchi M, Tonoike M. Frontal midline theta rhythms reflect alternative activation of prefrontal cortex and anterior cingulate cortex in humans. *Neurosci Lett* 1999;274:29–32.
- [3] Baldomero EB, Ubago JG, Cercos CL, Ruiloba JV, Calvo CG, Lopez RP. Venlafaxine extended release versus conventional antidepressants in the remission of depressive disorders after previous antidepressant failure: ARGOS study. *Depress Anxiety* 2005;22:68–76.
- [4] Bares M, Brunovsky M, Kopecek M, Stopkova P, Novak T, Kozeny J, et al. Changes in QEEG prefrontal cordance as a predictor of response to antidepressants in patients with treatment resistant depressive disorder: a pilot study. *J Psychiatr Res* 2007;41:319–25.
- [5] Beck AT, Rial WY, Rickels K. Short form of depression inventory: cross-validation. *Psychol Rep* 1974;34:1184–6.
- [6] Bruder GE, Stewart JW, Tenke CE, McGrath PJ, Leite P, Bhattacharya N, et al. Electroencephalographic and perceptual asymmetry differences between responders and nonresponders to an SSRI antidepressant. *Biol Psychiatry* 2001;49:416–25.
- [7] Cohen J. *Statistical power analyses for the behavioral sciences*. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Association; 1988.
- [8] Cook IA, Leuchter AF, Morgan M, Witte E, Stubbeman WF, Abrams M, et al. Early changes in prefrontal activity characterize clinical responders to antidepressants. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:120–31.
- [9] Cook IA, Leuchter AF, Morgan ML, Stubbeman W, Siegman B, Abrams M. Changes in prefrontal activity characterize clinical response in SSRI nonresponders: a pilot study. *J Psychiatr Res* 2005;39:461–6.

- [10] Cook IA, Leuchter AF. Prefrontal changes and treatment response prediction in depression. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2001;6:113–20.
- [11] Cook IA, O'Hara R, Uijtdehaage S, Mandelkern M, Leuchter AF. Assessing the accuracy of topographic EEG mapping for determining local brain function. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;107:404–14.
- [12] Corruble E, Legrand JM, Zvenigorowski H, Duret C, Guelfi JD. Concordance between self-report and clinician's assessment of depression. *J Psychiatr Res* 1999;33:457–65.
- [13] Debonnel G, Saint-Andre E, Hebert C, de Montigny C, Lavoie N, Blier P. Differential physiological effects of a low dose and high doses of venlafaxine in major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10:51–61.
- [14] Drevets WC. Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annu Rev Med* 1998;49:341–61.
- [15] Enns MW, Larsen DK, Cox BJ. Discrepancies between self and observer ratings of depression. The relationship to demographic, clinical and personality variables. *J Affect Disord* 2000;60:33–41.
- [16] Fava M. Management of nonresponse and intolerance: switching strategies. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl. 2):10–2.
- [17] Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Revised 1976. Rockville, MD: National Institutes of Mental Health; 1976.
- [18] Hirschfeld RM, Montgomery SA, Aguglia E, Amore M, Delgado PL, Gastpar M, et al. Partial response and nonresponse to antidepressant therapy: current approaches and treatment options. *J Clin Psychiatry* 2002;63:826–37.
- [19] Hjorth B. An on-line transformation of EEG scalp potentials into orthogonal source derivations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1975;39:526–30.
- [20] Hunter AM, Cook IA, Leuchter AF. The promise of the quantitative electroencephalogram as a predictor of antidepressant treatment outcomes in major depressive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2007;30:105–21.
- [21] Knott V, Mahoney C, Kennedy S, Evans K. Pre-treatment EEG and its relationship to depression severity and paroxetine treatment outcome. *Pharmacopsychiatry* 2000;33:201–5.
- [22] Knott VJ, Telner JJ, Lapierre ID, Browne M, Horn ER. Quantitative EEG in the prediction of antidepressant response to imipramine. *J Affect Disord* 1996;39:175–84.
- [23] Kobak KA, Greist JJ, Jefferson JW, Katzelnick DJ. Computer-administered clinical rating scales: a review. *Psychopharmacology* 1996;127:291–301.
- [24] Kopeček M, Bares M, Brunovský M, Stopková P. EEG cordance as a predictor to antidepressants response. *Psychiatrie* 2007;11:78–81 [in Czech].
- [25] Leuchter AF, Cook IA, Lufkin RB, Dunkin J, Newton TF, Cummings JL, et al. Cordance: a new method for assessment of cerebral perfusion and metabolism using quantitative electroencephalography. *Neuroimage* 1994;1:208–19.
- [26] Leuchter AF, Cook IA, Witte EA, Morgan M, Abrams M. Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. *Am J Psychiatry* 2002;159:122–9.
- [27] Leuchter AF, Uijtdehaage SH, Cook IA, O'Hara R, Mandelkern M. Relationship between brain electrical activity and cortical perfusion in normal subjects. *Psychiatry Res Neuroimaging* 1999;90:125–40.
- [28] Mayberg HS, Brannan SK, Tekell JL, Silva JA, Mahurin RK, McGinnis S, et al. Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry* 2000;48:830–43.
- [29] Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK, Jerabek PA, Brickman JS, Tekell JL, et al. Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport* 1997;8:1057–61.
- [30] Mitchell AJ. Two-week delay in onset of action of antidepressants: new evidence. *Br J Psychiatry* 2006;188:105–6.
- [31] Montgomery SA, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382–9.
- [32] Mulert C, Juckel G, Brunmeier M, Karch S, Leicht G, Margi R, et al. Rostral anterior cingulate cortex activity in the theta band predicts response to antidepressant medication. *Clin EEG Neurosci* 2007;38:78–81.
- [33] Nierenberg AA, Farabaugh AH, Alpert JE, Gordon J, Worthington JJ, Rosenbaum JF, et al. Timing onset of antidepressant response with fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 2000;157:1423–8.
- [34] Nuwer MR, Lehmann D, Lopes da Silva F, Matsuoka S, Sutherling W, Vibert JF. IFCN guidelines for topographic and frequency analysis of EEGs and EPs. In: Deuschl G, Eisen A, editors. Recommendations for the practice of clinical neurophysiology: guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier; 1999. p. 15–20.
- [35] Pizzagalli DA, Oakes TR, Davidson RJ. Coupling of theta activity and glucose metabolism in the human rostral anterior cingulate cortex: an EEG/PET study of normal and depressed subjects. *Psychophysiology* 2003;40:939–49.
- [36] Pizzagalli D, Pascual-Marqui RD, Nitschke JB, Oakes TR, Larson CL, Abercrombie HC, et al. Anterior cingulate activity as a predictor of degree of treatment response in major depression: evidence from brain electrical tomography analysis. *Am J Psychiatry* 2001;158:405–15.
- [37] Poirer MF, Boyer P. Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression: double-blind randomized comparison. *Br J Psychiatry* 1999;175:12–6.
- [38] Posternak MA, Zimmerman M. Is there a delay in the antidepressant effect? A meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2005;66:148–58.
- [39] Pridmore S, Turnier-Shea Y. Medication options in the treatment of treatment-resistant depression. *Aust N Z J Psychiatry* 2004;38:219–25.
- [40] Rudolph RL, Fabre LF, Feighner JP, Rickels K, Entsuah R, Derivan AT. A randomized, placebo-controlled, dose–response trial of venlafaxine hydrochloride in the treatment of major depression. *J Clin Psychiatry* 1998;59:116–22.
- [41] Rush AJ, Jizer W, Gilda DE. A comparison of self-reported versus clinician-related symptoms in depression. *J Clin Psychiatry* 1987;48:246–8.
- [42] Rush AJ, Prien RF. From scientific knowledge to the clinical practice of psychopharmacology: can the gap be bridged? *Psychopharmacol Bull* 1995;31:7–20.
- [43] Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006;354:1231–42.
- [44] Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and long-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905–17.
- [45] Sackeim HA, Roose SP, Burt T. Optimal length of antidepressant trials in late-life depression. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25(Suppl. 1):S34–7.
- [46] Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl. 20):22–33.
- [47] Souery D, Oswald P, Massat I, Bailer U, Bollen J, Demyttenaere K, et al. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1062–1070.
- [48] Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry* 2001;178:234–41.
- [49] 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.
- [50] Trivedi MH, Kurian BT, Grannemann BD. Clinical predictors in major depressive disorder. *Psychiatry Weekly*. Available from: <http://www.psychiatryweekly.com> May 21, 2007.
- [51] Trivedi MH, Morris DW, Graemann BD, Mahadi S. Symptom clusters as predictors of late response to antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1064–70.
- [52] Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006;163:28–40.
- [53] Ulrich G, Renfordt E, Zeller G, Frick K. Interrelation between changes in the EEG and psychopathology under pharmacotherapy for endogenous depression. A contribution to the predictor question. *Pharmacopsychiatry* 1994;17:178–83.

Is combined treatment more effective than switching to monotherapy in patients with resistant depression? A retrospective study

Martin BARES^{1,2}, Tomas NOVAK^{1,2}, Miloslav KOPECEK^{1,2}, Pavla STOPKOVA^{1,2}, Peter SOS^{1,2}

¹ Prague Psychiatric Center, Prague – Bohnice, Czech Republic

² The Department of Psychiatry and Medical Psychology, 3rd Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

Correspondence to: Martin Bares, MD.
Prague Psychiatric Center,
Ustavni 91, Prague 8 – Bohnice, 181 03, Czech Republic.
E-MAIL: bares@pcp.lf3.cuni.cz

Submitted: 2009-06-20 *Accepted:* 2009-09-10 *Published online:* 2009-12-25

Key words: resistant depression; treatment; antidepressant monotherapy; combined treatment

Neuroendocrinol Lett 2009; 30(6):723–728 PMID: 20038931 NEL300609A06 © 2009 Neuroendocrinology Letters • www.nel.edu

Abstract

OBJECTIVE: The aim of this retrospective study was to compare the efficacy of combination therapy (combinations of antidepressants and various augmentations) and antidepressant monotherapy in the treatment of patients, who failed to respond at least to one previous antidepressant trial in the routine clinical practice.

METHODS: We reviewed chart documents of patients hospitalized at Prague Psychiatric Center for depressive disorder from June 2005 to June 2007 and finished at least 4 weeks of new treatment. Depressive symptoms and overall clinical status were assessed using Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale, Clinical Global Impression and Beck Depression Inventory – Short Form at the baseline and in the end of treatment.

RESULTS: We identified 49 inpatients (24-combined treatment, 25-monotherapy), who were suitable for analyses. Both groups were equal in baseline characteristics and in the duration of index episode treatment. The combined treatment was superior to the monotherapy switch in the MADRS median score reduction (16 vs. 9 points, $p=0.01$). The combined group achieved higher response rate compared to monotherapy group (67% vs. 36%, $p=0.05$). Number need to treat for response was 3.3 (95% CI, 1.85–37.3).

CONCLUSION: The findings of this study suggest that combined treatment is more efficacious than switch to monotherapy in the treatment of resistant depression.

Abbreviations :

AD	- antidepressant	MDD	- major depressive disorder
BDI-SF	- Beck Depression Inventory – Short Form	MONO	- antidepressant monotherapy
CI	- confidence interval	NNT	- number needed to treat
COMB	- combined therapy	STAR*D	- The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression
CTRD	- Center for Treatment of Resistant Depression	TRD	- treatment resistant depression
ES	- effect size	TR-S	- Thase and Rush staging system of resistant depression
IQR	- interquartile range		
MADRS	- Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale		

INTRODUCTION

The lifetime prevalence of major depressive disorder (MDD) is approximately 20%, with about twice as many women affected as men (Kessler *et al.* 2005). Despite the progress in the development of new antidepressive compounds, outcomes studies have consistently reported that at least one third of patients do not respond satisfactorily to the first antidepressant (AD) trial (Fava, 2000; Trivedi *et al.* 2006). The nonresponse is associated with disability and higher medical costs. The partial response and response without remission increase risk of relapses and recurrences (Nierenberg *et al.* 2007).

Episodes can be classified as treatment resistant when adequately administered treatments fail to bring depressed patients to response or remission (Fava, 2003). Several models how to classify stage of resistance to treatment were introduced to clinical and research practice (Fava, 2003; Souery *et al.* 1999; Thase&Rush, 1997). A commonly used staging model for differentiating the levels of resistance in TRD patients was proposed by Thase and Rush (TR-S, Thase&Rush, 1995; Thase&Rush, 1997). Using this model, treatment resistance in patients can be defined by 5 stages ranging from a lack of response to at least one adequate trial of an antidepressant to failure to respond to multiple classes of antidepressants and to electroconvulsive therapy.

Pharmacologic options to manage treatment resistant depression (TRD) include augmentation of AD (atypical antipsychotics, triiodothyronine, lithium, pindolol, buspirone etc.), combination of two distinctly different ADs, and switching within the same antidepressant class or across antidepressant classes. The level of evidence on the efficacy of these approaches is various (Anderson *et al.* 2008; Nemeroff, 2007; Zajecka&Goldstein, 2005). Currently, no clear consensus exists on the strategy which should be preferred for the non-responding patient (Bauer *et al.* 2007; Blier, 2006).

Based on results of previous studies some authors suggest that combined treatment (e.g. combination of antidepressants or augmentation of AD, COMB) is more effective in the treatment of resistant depression than antidepressant monotherapy (MONO) (Pridmore&Turnier-Shea, 2004; Rojo *et al.* 2005; Rosenzweig-Lipson *et al.* 2007; Shelton, 2007). Furthermore, according to STAR*D (The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression, Fava *et al.* 2003) study, which was to identify optimal treatment after failure of initial MONO, only 1 of 3 patients remitted with citalopram and rates of remission for each consecutive monotherapy were gradually lower (Rush *et al.* 2006; Rush, 2007; Trivedi *et al.* 2006). The aim of this retrospective study was to compare the efficacy of COMB (combination of 2 ADs and various augmentations) and MONO in the treatment of patients, who failed to respond to at least one previous antidepressant

trial in the routine clinical practice. We hypothesized that COMB would produce a greater treatment effect than MONO.

MATERIAL AND METHODS

Subjects and treatment

We performed retrospective chart analysis. All subjects were hospitalized at Prague Psychiatric Center from June 2005 to June 2007. They were admitted by referral from a number of outpatient clinics and psychiatric hospitals in the Czech Republic and treated at the Center for Treatment of Resistant Depression (CTRD), which is a part of Prague Psychiatric Center. Charts were retrospectively reviewed for all individuals with a DSM IV (American Psychiatric Association, 1994) major depression recurrent or single episode (total number of charts screened=85), confirmed using The Mini – International Neuropsychiatric Interview – M.I.N.I., Czech version 5.0.0 (Sheehan *et al.* 1998). Forty-nine patients, who had fulfilled at least Stage I criteria for resistant depression (≥ 1 adequate antidepressant treatment in current episode) according to Thase and Rush (TR-S, Thase and Rush, 1997) and finished at least 4 weeks of new treatment were included to analysis. We excluded subjects with drug or alcohol abuse and those who suffered from organic mental disorder, personality disorders and other comorbidities on Axis I of DSM IV. The standard psychiatric examination and M.I.N.I were performed to exclude psychiatric comorbidities. Both types of treatment were prescribed according to clinical judgment of the psychiatrist in charge and with regard to the history of previous treatments. COMB was defined as AD combination or augmentation of AD with atypical antipsychotics, triiodothyronine, lithium etc. (Table 1). Concomitant treatment e.g. hypnotics and anxiolytics were not restricted. For purposes of analysis, patients were divided into two groups: MONO group (n=25) and COMB group (n=24). In the CTRD, rating scales assessing clinical status and depressive symptoms are routinely performed by attending physicians. The project of CTRD, which includes systematic mapping and observation of various demographic and clinical parameters during the treatment of depressive patients, was approved by the Prague Psychiatric Center Institutional Review Board and written informed consent to participate in the research program of CTRD was obtained from all subjects.

Clinical assessment

The primary outcome measure for the study was the score change in the Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale (MADRS, Montgomery & Åsberg, 1979). The secondary outcome measures were the changes in the Clinical Global Impression (CGI, Guy, 1976) and Beck Depression Inventory – Short Form (BDI-SF, Beck *et al.* 1974). The patients were assessed at baseline and at the end of treatment. Ratings were

made by experienced clinical psychiatrists who were trained to the criterion of intraclass correlation >0.80 for each clinician (Kobak *et al.* 1996). Clinical response was defined a >50% reduction of MADRS total score.

Statistical methods and data analyses

Mann Whitney U test, Fisher Exact test and X² – test were used to investigate differences between the groups on baseline demographic and clinical variables. These characteristics are presented as the median and interquartile range (IQR). The number of responders in both groups was compared with Fisher Exact test. Furthermore, clinical measures (MADRS and BDI-SF) and above mentioned demographic and clinical variables of responders and nonresponders in both treatment groups were tested using non-parametric analyses of variance (Kruskal-Wallis test). Number needed to treat (NNT) for response and posthoc effect size (ES) were also calculated. All tests were 2-sided and an exact significance level of 0.05 was adopted. Analyses were performed using STATISTICA version 7.

RESULTS

Baseline patients characteristics

A total of forty-nine patients with unipolar depression in both treatment groups (MONO: n=25, COMB: n=24) were analyzed. Baseline demographic and clinical characteristics did not differ between the groups (Table 1). We did not find any differences between responders and nonresponders in these parameters nor in scores of baseline rating scales in both groups (Table 2).

Efficacy measures

We detected significant differences in MADRS (16 vs.9 points, U=171.5, p=0.01) and BDI-SF (7 vs. 3 points, U=25.5, p=0.001) median score reductions between COMB and MONO groups. We did not find this difference in CGI scores (Table 3).

The clinical response rate of COMB group was different (higher) from response rate to monotherapy (67% vs. 36%, Fisher Exact test, p=0.05). The post-hoc ES of COMB compared to MONO was moderate (w=0.32). NNT for response was 3.3 (95% CI, 1.85–37.3). The number of responders, who took benzodiazepines in both groups during the study, did not differ (Table 2).

DISCUSSION

The results of this study indicate that the COMB is more effective than MONO. The response rate and MADRS score reduction found for the COMB were significantly higher than those that have been identified for MONO. NNT for response which was estimated in our sample is clinically meaningful (Citrome, 2008).

Our results are in accord with authors, who suggest that early use of COMB (augmentation or combination of ADs) may help more patients to reach response or remission than repeated monotherapy treatments (for instance Rush, 2007). We did not find difference between groups in the reduction of CGI score. We suppose that CGI could be less appropriate tool for measure of changes in the clinical status than MADRS or BDI-SF and according to some authors CGI may induce inconsistent rating behavior (Beneke & Rasmus,

Tab. 1. Clinical characteristics of treatment groups.

	MONO group (n=25)	COMB group (n=24)	Statistical significance level*
Median (IQR)	Median (IQR)		
Age	49 (38 – 54)	48 (42–55)	NS ^a
Sex (F:M)	18:7	15:9	NS ^b
Age of onset of depressive disorder	35 (27.5–42)	39.5 (28.5–43.5)	NS ^a
Number of previous depressive episodes	2(1–3)	2 (0.5 – 6)	NS ^a
Duration of current episode before start of index treatment (wks)	24(12–46)	22 (12–38)	NS ^a
Number of previous treatments of current episode	1.5 (1–2.5)	1(1–2)	NS ^a
Duration of index treatment (wks)	4(4–5)	5 (4.5–6)	NS ^a
Treatment	17 SNRI, 5 SRI, 3NDRI	15 - combination of 2 AD 6-AD+AP2 3 - others	NA
Number of subjects taking benzodiazepines during the study	19	17	NS ^b

Abbreviations: * - p<0.05, - Mann-Whitney U test, b- Fischer Exact test, AD - antidepressant, AP 2-2nd generation antipsychotics, COMB - combined therapy, IQR - interquartile ratio, MONO - antidepressant monotherapy, NA-not applicable, NDRI - norepinephrine and dopamine reuptake inhibitors, NS - nonsignificant, SNRI - serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, SRI - serotonin reuptake inhibitors, wks - weeks

Tab. 2. Clinical characteristics of responders and nonresponders in both treatment groups.

	Nonresponders MONO group (n=16) Median (IQR)	Responders MONO group (n=9) Median (IQR)	Nonresponders COMB group (n=8) Median (IQR)	Responders COMB group (n=16) Median (IQR)	Statistical significance level *
Age	45.5 (34.5–54.5)	50 (41–53)	49 (31.5–55)	48 (44–52)	NS ^a
Sex (F:M)	11:5	7:2	9:7	6:2	NS ^b
Age of onset of depressive disorder	29(24–10)	36 (35–13)	34 (23–12)	42 (30.5–14.5)	NS ^a
Number of previous depressive episodes	1 (1–3)	2 (1–3)	5.5 (2–9)	1(0–3)	NS ^a
Duration of current episode before start of index treatment (wks)	30 (17–70,5)	22(8–44)	30 (20–66)	19(9.5–29)	NS ^a
Number of previous treatments of current episode	2 (1–3)	1(1–2)	1 (1–3.5)	1.5(1–2)	NS ^a
Duration of index treatment (wks)	4(4–5)	5 (4–6)	5 (4.5–5.5)	5 (4.5–6)	NS ^a
Number of subjects taking benzodiazepines during the study	11	8	6	11	NS ^b
MADRS baseline score	28.5 (23.5–34.5)	25(24–30)	28 (25–36.5)	29 (27–33.5)	NS ^a
BDI-SF baseline score	22 (17–26)	15(13–17)	21.5 (18–27)	20.5 (17.5–24)	NS ^a
CGI baseline score	5 (4–5.5)	5 (4–5)	5 (5–5.5)	5 (4.5–5.5)	NS ^a

Abbreviations: * - $p < 0.05$, ^a - non-parametric analyses of variance (Kruskal-Wallis test), ^b - χ^2 test, BDI-SF - Beck Depression Inventory – Short Form, CGI - Clinical Global Impression, COMB - combined therapy, F - female, IQR - interquartile ratio, M - male, MONO - antidepressant monotherapy, MADRS - Montgomery and Asberg Depression Rating Scale NS - nonsignificant, wks - weeks

Tab. 3. Results of the clinical rating scales.

	MONO group (n=25) Median (IQR)	COMB group (n=24) Median (IQR)	Statistical significance level *,^a
MADRS baseline score	26 (24–33)	29 (26.5–33.5)	NS
MADRS final score	16(11–27)	12(7–20)	NS
reduction of MADRS score	9(5–15)	16(11–21)	0.01
BDI-SF baseline score	18.5 (14.5–26)	21 (17–25)	NS
BDI-SF final score	14 (9–24)	11 (6–19)	NS
reduction of BDI-SF score	3(1–6)	7 (3–12)	0.01
CGI baseline score	5(4–5)	5 (5–5.5)	NS
CGI final score	3 (2–4)	2 (2–4)	NS
reduction of CGI score	2(1–2)	2(1–4)	NS

Abbreviations: * - $p < 0.5$, ^a - Mann-Whitney U test, BDI-SF - Beck Depression Inventory – Short Form,- CGI -Clinical Global Impression, COMB - combined therapy, IQR - interquartile ratio, MADRS - Montgomery and Asberg Depression Rating Scale, MONO - antidepressant monotherapy

1992). In addition, there are mixed results in the studies which compared level of correlation between CGI and MADRS or Hamilton Depression Rating Scale (Jiang & Ahmed, 2009; Ruhe *et al.* 2005).

The results of this study must be interpreted with caution as there were several study limitations. First, we used retrospective design as in our previous study

(Kopecek *et al.* 2007). This type of study does not allow the use of clearly defined inclusion criteria and the assignment to treatment groups is not random. However, the clinical data at the CTRD are carefully monitored and standard and validated instruments for evaluation of depressive symptoms are applied (MADRS, CGI, BDI-SF). Diagnosis of depression was

confirmed using M.I.N.I (Sheehan *et al.* 2008) and stage of resistance was evaluated according to worldwide used classification system (Thase & Rush, 1995). These factors have been highlighted as important in the research of treatment resistant depression (Fava, 2003; Whyte *et al.* 2004).

Second, we did not compare two specific antidepressive treatments, but only two types of treatment (combined therapy, monotherapy). Based on the results of previous studies we expected better efficacy of combined treatments (combinations of ADs and augmentation), which can provide multiple therapeutic mechanism of action or boosted effect to specific neurotransmitter or receptor system (Nelson *et al.* 2004; Stahl, 2008).

Third, the mean duration of treatment in our sample was 4.9±0.9 weeks. We can not exclude the possibility of further clinical response emerging during longer treatment. However, in our opinion and in agreement with other authors, a period of 4 weeks of treatment without signs of response is sufficient to justify a change in treatment in clinical practice (Posternak & Zimmerman, 2005; Pridmore & Turnier-Shea, 2004; Sackeim *et al.* 2005; Souery *et al.* 2007).

We demonstrated better efficacy of COMB in patients with resistant depression in this study. A retrospective study, such as this, offers the advantage of collecting real-world clinical data outside of the framework of randomized clinical trials. Although randomized, double-blind studies are essential to establish efficacy and tolerability, they do not represent everyday clinical practice (Marchiaro *et al.* 2005). Retrospective studies should be considered as complementary to randomized controlled trials.

CONCLUSION

The findings of this retrospective study suggest that COMB is more efficient than MONO in the treatment of resistant depression.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by grants from Ministry of Health of Czech Republic MZOPCP2005, Internal Grant Agency of Ministry of Health of Czech Republic NS10368 and a grant of Czech Neuropsychopharmacological society and the company KRKA to support publication activities. The study was presented at 14th World Congress of Psychiatry of World Psychiatric Association in September 2008. The authors thank to Ms. Kveta Vonaskova and Ms. Jolana Sediva for administrative and technical support.

REFERENCES

- 1 American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Press.
- 2 Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, Cowen PJ, Howard L, Lewis G, *et al* (2008). Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol.* 22: 343–396.
- 3 Bauer M, Bschor T, Pfennig A, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, *et al* (2007). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care. *World J Biol Psychiatry.* 8:67–104.
- 4 Beck AT, Rial WY, Rickels K (1974). Short form of depression inventory: cross-validation. *Psychol Rep.* 34: 1184–1186.
- 5 Beneke M, Rasmus W (1992). "Clinical Global Impression" (ECDEU): Some critical comments. *Pharmacopsychiatry.* 25: 171–176.
- 6 Blier P (2006). Medication combination and augmenting strategies in the treatment of major depression. In: Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF, editors. *Textbook of mood disorders.* 1st ed. Arlington: American Psychiatric Publishing. p. 509–526.
- 7 Citrome L (2008). Compelling or irrelevant? Using number needed to treat can help decide. *Acta Psychiatr Scand.* 117: 412–419.
- 8 Fava M (2000). Management of nonresponse and intolerance: switching strategies. *J Clin Psychiatry.* 61 (suppl.2): 10–12.
- 9 Fava M (2003). Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry.* 53:649–659.
- 10 Fava M, Rush AJ, Trivedi MH, Nierenberg AA, Thase ME, Sackeim HA, *et al* (2003). Background and rationale for the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) study. *Psychiatr Clin North Am.* 26:457–494.
- 11 Guy W (1976). ECDEU assessment manual for psychopharmacology, revised 1976. National Institutes of Mental Health, Rockville, MD.
- 12 Jiang Q, Ahmed S (2009). An analysis of correlations among four outcome scales employed in clinical trials of patients with major depressive disorder. *Ann Gen Psychiatry.* 23:4.
- 13 Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikanga KR, Walters EE (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry.* 62: 593–602.
- 14 Kobak KA, Greist, JJ, Jefferson, JW, Katzelnick DJ (1996). Computer-administered clinical rating scales: a review. *Psychopharmacology.* 127: 291–301.
- 15 Kobak KA, Skodol AE, Bender DS (2008). Diagnostic measure for adults. In: Rush JA, First MB, Blacker D, editors. *Handbook of psychiatric measures.* 2nd ed. Arlington: American Psychiatric Publishing, Inc. p.35–60.
- 16 Kopecek M, Cerná L, Sulak J, Raszka M, Bares M, Seifertová D (2007). Depressed patients perception of the efficacy of electroconvulsive therapy and venlafaxine therapy. *Neuroendocrinol Lett.* 28:889–894.
- 17 Marchiaro L, Rocca P, LeNoci F, Longo P, Montemagni C, Rigazzi C, *et al* (2005). Naturalistic, retrospective comparison between second-generation antipsychotics and depot neuroleptics in patients affected by schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 66: 1423–1431.
- 18 Montgomery SA, Åsberg M (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 134: 382–389.
- 19 Nelson JC, Mazure CM, Jatlow PI, Bowers MB Jr, Price LH (2004). Combining norepinephrine and serotonin reuptake inhibition mechanisms for treatment of depression: a double-blind, randomized study. *Biol Psychiatry.* 55:296–300.
- 20 Nemeroff CB (2007). Prevalence and management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry.* 68(Suppl. 8):17–25.
- 21 Nierenberg AA, Katz J, Fava M (2007). A critical overview of the pharmacologic management of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin N Am.* 30: 13–29.

- 22 Posternak MA, Zimmerman M (2005). Is there a delay in the antidepressant effect? A meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 66:148–158.
- 23 Pridmore S, Turnier-Shea Y, (2004). Medication options in the treatment of treatment-resistant depression. *Aust N Z J Psychiatry*. 38:219–225.
- 24 Rojo JE, Ros S, Agüera L, de la Gandara J, de Pedro JM (2005). Combined antidepressants: clinical experience. *Acta Psychiatr Scand*. 112(Suppl. 428): 25–31.
- 25 Rosenzweig-Lipson S, Beyer CE, Hughes ZA, Khawaja X, Rajarao SJ, Malberg JE, *et al* (2007). Differentiating antidepressants of the future: efficacy and safety. *Pharmacol Ther*. 113:134–153.
- 26 Ruhé HG, Dekker JJ, Peen J, Holman R, de Jonghe F (2005). Clinical use of the Hamilton Depression Rating Scale: is increased efficiency possible? A post hoc comparison of Hamilton Depression Rating Scale, Maier and Bech subscales, Clinical Global Impression, and Symptom Checklist-90 scores. *Compr Psychiatry*. 46:417–427.
- 27 Rush JA (2007). Limitations in efficacy of antidepressant monotherapy. *J Clin Psychiatry*. 68(Suppl.10):8–10.
- 28 Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D *et al*. (2006). Acute and long-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 163: 1905–1917.
- 29 Sackeim HA (2001). The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 62:10–17.
- 30 Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, *et al* (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 59(Suppl. 20):22–33.
- 31 Shelton RC (2007). Augmentation strategies to increase antidepressant efficacy. *J Clin Psychiatry*. 68(Suppl 10):18–22.
- 32 Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, Lecrubier Y, Montgomery S, Lipp O, *et al* (1999). Treatment resistant depression. Methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol*. 9:83–91.
- 33 Souery D, Oswald P, Massat I, Bailer U, Bollen J, Demyttenaere K, *et al* (2007). Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *J Clin Psychiatry*. 68:1062–1070.
- 34 Stahl SM (2008). Antidepressants. In: Stahl S.M. *Stahl's essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications*. 3rd ed. New York: Cambridge University Press. p. 511–666.
- 35 Thase ME, Rush AJ (1995). Treatment-resistant depression. In: Bloom FE, Kupfer Dj, editors. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press Ltd. p. 1081–1097.
- 36 Thase ME, Rush AJ (1997). When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry*. 58(Suppl. 13): 23–29.
- 37 Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L *et al* (2006). Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*. 163:28–40.
- 38 Whyte EM, Basinski J, Farhi P, Dew MA, Begley A, Mulsant BH, *et al* (2004). Geriatric depression treatment in nonresponders to selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 65:1634–1641.
- 39 Zajecka J, Goldstein C (2005). Combining and augmenting: Choosing the right therapies for treatment-resistant depression. *Psychiatric Annals*. 35:993–1000.

SHORT REPORT

Antidepressant monotherapy and combination of antidepressants in the treatment of resistant depression in current clinical practice: A retrospective study

MARTIN BARES^{1,2}, TOMAS NOVAK^{1,2}, MILOSLAV KOPECEK^{1,2}, PAVLA STOPKOVA^{1,2} & CYRIL HÖSCHL^{1,2}

¹Prague Psychiatric Center, Prague, Czech Republic, and ²The Department of Psychiatry and Medical Psychology, 3rd Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

Abstract

Objectives. The aim of this study was to compare efficacy of antidepressant monotherapies and combinations of antidepressants in the treatment of resistant patients in current clinical practice. **Methods.** We reviewed chart documents of resistant depressive inpatients treated at least 4 weeks with a new treatment. Depressive symptoms and clinical status were assessed using Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), Beck Depression Inventory–Short Form and Clinical Global Impression at the baseline, week 2 and in the end of treatment. **Results.** We identified 81 patients (27 with combinations and 51 with monotherapies) that were suitable for analyses. The combination group achieved higher reduction of MADRS score (14.6 vs 10.2 pts., $p=0.02$) and response rate ($\geq 50\%$ reduction of MADRS, 67% vs 39%, $p=0.03$). Number needed to treat for response was 4. **Conclusions.** Based on our results, we suggest that combination of antidepressants might be more effective than monotherapy in clinical practice.

Key Words: Resistant depression, antidepressant monotherapy, combinations of antidepressants

Objective

Major depressive disorder (MDD) is a common, disabling illness [1]. Despite the availability of new antidepressants, only 50–70% of patients [2] respond to the first antidepressant treatment and less than 40% remit [3]. A significant number of patients remain depressive or do not achieve remission even after several adequate antidepressant trials [4,5]. Most pharmacological options to manage treatment-resistant depression (TRD) are augmentations of antidepressants (atypical antipsychotics, triiodothyronine, lithium, pindolol, buspirone etc.), combinations of two distinctly different antidepressants (ADs), and switching of ADs [6]. There is no clear consensus as to which strategy should be preferred in resistant patients [7,8]. Use of antidepressant combination (CAD) is a popular, often used strategy to overcome resistance to treatment. There are plenty of possible combinations that engage synergic effects of separate mechanisms

of action, but the evidence supporting their efficacy is fluctuating from case reports to randomized clinical trials [9]. Some authors suggest that CAD is more effective than switching to a new antidepressant monotherapy (ADM) [10,11], but others underscore little evidence to support the use of CAD with risks of toxicity and drug interactions [12–14]. Moreover, some studies do not evaluate efficacy of CAD as a completely new intervention, but as an augmentation of previous antidepressant by new antidepressant [15–18]. The recent double-blind study comparing efficacy of CAD and ADM that were administered from initiation of treatment demonstrated greater improvement of depressive symptoms for CAD comparing to ADM [19].

It is necessary to keep in mind that the inclusion criteria and treatment procedures in randomized, controlled trials are different from real clinical practice, e.g., inclusion criteria often include no somatic

Correspondence: Martin Bares, Prague Psychiatric Center, Ustavni 91, Prague 8-Bohnice, Czech Republic 181 03. Tel: +42 026 6003330. Fax: +42 026 6003337. E-mail: bares@pcp.lf3.cuni.cz

(Received 19 February 2010; accepted 3 May 2010)

ISSN 1365-1501 print/ISSN 1471-1788 online © 2010 Informa UK Ltd. (Informa Healthcare, Taylor & Francis AS)
DOI: 10.3109/13651501.2010.492226

comorbidities, a wash-out period, restricted concomitant treatment, randomized treatment regardless pattern of symptoms as insomnia or anxiety, exclusion of patients with risk of suicide, etc. These limiting factors can reduce usefulness and generalizability of findings for “real world” clinical practice [20,21]. The aim of this retrospective study was to compare efficacy of ADM and CAD that was chosen according to clinical judgment of the attending psychiatrist and with regard to the history of previous treatments in resistant inpatients in current clinical settings.

Methods

Subjects and treatment

All subjects were hospitalized at the Center for Treatment of Resistant Depression (CTRD) of Prague Psychiatric Center from June 2005 to October 2009.

We reviewed chart documents of all patients with DSM-IV [22] diagnosis of major depression recurrent or single episode without psychotic symptoms confirmed using The Mini-International Neuropsychiatric Interview – MINI, Czech version 5.0.0 [23], who had fulfilled at least Stage I criteria for resistant depression (≥ 1 adequate antidepressant treatment in current episode) according to Thase and Rush [24], and we identified 183 patients. During their whole treatment, all patients were hospitalized in an open department which excludes subjects in imminent suicidal risk.

In the first step, subjects with drug or alcohol abuse, organic mental disorder, personality disorders and other comorbidities on Axis I of DSM-IV (diagnosed using MINI and standard psychiatric examination)

were excluded from the analysis ($N=22$). In the next step, we excluded patients treated with augmentation (adding of atypical antipsychotics, lithium, triiodothyronine, etc.), electroconvulsive therapy, repetitive transcranial magnetic stimulation as well as patients treated for period shorter than 4 weeks ($N=83$). The use of anxiolytics and hypnotics during the treatment was permitted. Finally, 78 patients (CAD=27, ADM=51) were included to analysis. Both types of treatment were prescribed according to clinical judgment of the attending psychiatrist and with regard to the history of previous treatments and clinical status. CAD was defined as a completely new combination of two ADs. We used ADs from classes whose efficacy in the treatment of depressive disorder is generally accepted (see Table I) and in doses cited in the Summary of Product (www.sukl.cz – Czech State Institute for Drug Control). ADM was administered also as a new treatment. ADs were changed across the class with exception of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) since the efficacy of within-class change of SSRI is comparable to across-class changes of ADs [25,26].

The Institutional Review Board approved the CTRD project that maps various demographic and clinical parameters during the treatment. Written informed consent to participate in the research program of CTRD was obtained from all subjects.

Clinical assessment, statistical methods and data analyses

The clinical status was assessed at baseline, after two weeks and in the end of treatment using Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), Beck

Table I. Clinical characteristics of treatment groups.

	ADM group Mean \pm SD ($n=51$)	CAD group Mean \pm SD ($n=27$)	Statistical significance level
Age	45.2 \pm 11.3	48 \pm 9.3	NS ^a
Sex (F:M)	37:14	18:9	NS ^b
Age of first treatment of depressive disorder	39.9 \pm 11.2	40 \pm 9.6	NS ^a
Number of previous depressive episodes	1.7 \pm 1.2	2.4 \pm 0.9	NS ^a
Duration of current episode before start of index treatment (wks)	39.5 \pm 39.5	27.6 \pm 33.5	NS ^a
Number of previous adequate treatments of current episode	1.7 \pm 1.2	1.6 \pm 0.9	NS ^a
Duration of index treatment (weeks)	4.8 \pm 0.9	5.2 \pm 0.8	NS ^a
Treatment	NaSSA 2, NDRI-8, SNRI-32, SRI-9	NaSSA+SNRI or SSRI-8 NDRI+SNRI or SSRI-4 SARI+NDRI or SSRI-5 TCA+NDRI or SNRI-7 TCA+TCA-3	NA

^aUnpaired *t*-test; ^bFischer exact test; NA, not applicable; NS, nonsignificant; ADM, antidepressant monotherapy; CAD, combination of antidepressants; NaSSA, noradrenergic and specific serotonergic antidepressants; NDRI, norepinephrine and dopamine reuptake inhibitors; SD, standard deviation; SARI, serotonin antagonist/reuptake inhibitors; SNRI, serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors; SRI, serotonin reuptake inhibitors; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitors; TCA, tricyclic antidepressants.

Depression Inventory-short form (BDI-S) and Clinical Global Impression (CGI) [27–29] that are used routinely in CTRD. The raters of CTRD were trained to the criterion of intraclass correlation >0.80 . The primary outcome measure for the analyses was the score change in MADRS. The response to treatment was defined as a reduction of MADRS score $\geq 50\%$ and remission as the MADRS score equal or less than 10 points [30].

The demographic and clinical variables of both groups were compared using unpaired *t*-test, Fisher exact test and two-way repeated measures analysis of variance (RM-ANOVA) with the Greenhouse–Geisser adjustment for non-sphericity, followed by Bonferroni post hoc comparisons. All tests were two-sided and an exact significance level of 0.05 was adopted. Number needed to treat (NNT) for response and post hoc effect size (ES) were also calculated.

Results

Patients' characteristics

Twenty-seven patients treated with CAD and 51 patients with ADM were analysed. Both groups were equal in baseline demographic and clinical characteristics and duration of index treatment as well (Table I).

Clinical measures

On MADRS, RM-ANOVA showed a significant effect of group ($F=4.92$, $df=1,76$, $P=0.03$), a significant effect of time ($F=114.2$, $df=2,152$, $P<0.001$) and a significant group-by-time interaction ($F=4.35$, $df=2,152$, $P=0.02$). Post-hoc analysis revealed a significant difference between groups at the final visit ($P<0.05$) but not at week 2 ($P=0.07$). The mean reduction of MADRS score was significantly higher in CAD group after 2 weeks of treatment (8.54 ± 6.6 vs. 4.35 ± 6.3 , unpaired *t*-test, $t=-2.70$, $P=0.01$) as well as at the final visit (14.6 ± 7.9 vs. 10.2 ± 7.2 , unpaired *t*-test, $t=-2.46$, $P=0.02$). We did not find any significant group effect for BDI-S and CGI. We detected differences in mean reductions of CGI (2 ± 1.3 vs. 1.43 ± 1.2 , unpaired *t*-test, $t=-2.0$, $P=0.05$) and BDI-S (7.6 ± 6 vs. 3.1 ± 5.4 , unpaired *t*-test, $t=3.3$, $P=0.001$) scores at the end of study favouring CAD. The numerical details and results of all clinical scales are outlined in Table II.

The overall response rate in our sample was 56%. The number of patients who achieved response was significantly higher in CAD group (67 vs. 39%, Fisher exact test, $P=0.03$). The post-hoc effect size of CAD compared to ADM for final MADRS score was moderate (Cohen's $d=0.54$). Number needed to

treat (NNT) for response was four (95% CI, 2.0–19.3). The number of responders who took benzodiazepines in both groups at the end study did not differ (Fisher exact test, $P=0.23$). In addition, we found a trend (Fisher exact test, $P=0.07$) for higher remission rate in CAD group (44%) compared to ADM group (24%).

Discussion

The results of this study indicate that CAD could be more effective than ADM in the treatment of resistant patients suffering from major depression in standard clinical practice. The MADRS score reduction and response rate found for the CAD were significantly higher than those that have been identified for ADM. NNT for response which was estimated in our sample is clinically meaningful [31]. There was a trend for higher remission rate in CAD group compared to ADM group. The mean score reductions in other used rating scales (CGI, BDI-S) were also higher in CAD group and according our point of view reflect the same pattern of difference between efficacy of CAD and ADM as scores in MADRS. We suppose that higher efficacy of CAD is probably related to multiple mechanisms of action with boosted effect to particular neurotransmitter or receptor systems [32] and to the possible influence on neurotransmitter availability in the brain [33,34].

Although we have demonstrated a higher efficacy of CAD in the treatment of TRD, the results of our study must be interpreted with caution as there were several study limitations.

First, we used a retrospective design that does not allow using so clearly defined inclusion criteria as prospective studies. Nevertheless, in the project of CTRD the clinical and demographic data are carefully monitored, diagnosis of depressive disorder is confirmed (MINI) and standard and validated instruments for evaluation of depressive symptoms are applied.

Second, since the choice of antidepressants was based on psychiatrist's judgment we used heterogeneous antidepressants in our sample. Current clinical guidelines provide only general, non-specific principles how to change ADs in the case of an unsuccessful previous treatment [7,8,35]. The recent meta-analyses and systematic reviews comparing response rate of ADs have identified various most efficacious compounds (venlafaxine, sertraline, clomipramine, escitalopram, mirtazapine) [36–38]. According to our knowledge there are no relevant data comparing efficacy of various CAD. Due to the heterogeneity of used ADs we were not able to compare efficacy of individual types of ADM and CAD. The compared

Table II. Results of clinical rating scales.

		ADM group Mean±SD (n=51)	CAD group Mean±SD (n=27)	Statistical significance level ^a
MADRS	Baseline	27.2±5.2	27.3±3.9	NS ^a
	After 2 weeks	22.9±6.7	19±6.3	NS ^a
	Final	17.1±7.7	12.7±8.1	<i>P</i> =0.05 ^a
	Final reduction	10.2±7.2	14.6±7.9	<i>P</i> =0.02 ^b
	Final percentage reduction	37±26.1	54±28.4	<i>P</i> =0.01 ^b
BDI-S	Baseline	18.2±7	18.7±4.6	NS ^a
	After 2 weeks	17.5±6.6	13.5±6.1	NS ^a
	Final	15.1±7.5	11.1±6.7	NS ^a
	Final reduction	3.1±5.4	7.6±6	<i>P</i> =0.001 ^b
CGI	Baseline	4.5±0.7	4.7±0.6	NS ^a
	After 2 weeks	4±1.2	3.6±1.3	NS ^a
	Final	3.1±1.2	2.7±1.3	NS ^a
	Final reduction	1.43±1.2	2±1.3	<i>P</i> =0.05 ^b

^aAnalysis of variance (ANOVA) with Bonferroni correction; ^bUnpaired *t*-test; BDI-S, Beck Depression Inventory-Short Form; CGI, Clinical Global Impression; MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; NS, non-significant.

types of treatments (CAD, ADM) reflect clinical symptoms, unsuccessful treatments of index episode and response to treatment in previous episode as is usual in clinical practice as well as potential neurobiological mechanisms and their synergic effects [39].

Third, the mean duration of treatment in our sample was relatively short (5.0 ± 0.9 weeks, no difference between groups). We cannot exclude the possibility of further clinical response emerging during longer treatment. It could be also reason for non-significant difference in remission rate favouring CAD. However, similar average time to stable response was detected in a recent large observational study [40] and the response rate (56% for whole sample) in our study was numerically higher than those observed in STAR*D project with longer treatment period [4]. We agree with other authors that a period of 4–6 weeks of treatment without signs of response is sufficient to justify a change of the initial treatment strategy in common clinical practice [41–43].

Despite the above-mentioned limits, our current study together with similar retrospective studies offers the advantage of collecting real-world clinical data and is complementary to randomized, controlled trials. The results of this retrospective study suggest that CAD could be more effective than ADM in the treatment of TRD.

Key points

- This retrospective study compares the efficacy of antidepressant monotherapies and combinations of antidepressants in the treatment of inpatients with resistant depression in current clinical practice

- The group of patients treated with combinations of antidepressants achieved a significantly higher reduction of depressive symptomatology and response rate
- Despite limitations of retrospective design, our findings suppose higher efficacy of antidepressant combinations in the treatment of resistant depression and provide “real world” data complementary to results from randomized, controlled trial

Acknowledgements

This study was supported by grants from Internal Grant Agency of Ministry of Health of Czech Republic No. NS 10368-3 and Ministry of Health of Czech Republic No. MZ0PCP2005.

Statement of interest

The authors declare that they have no conflict of interests in connection with the content of this manuscript in at least the past 36 months.

References

- [1] Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:593–602.
- [2] Fava M. Management of nonresponse and intolerance: Switching strategies. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 2):10–2.
- [3] Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in Star*D: Implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006;163:28–40.

- [4] Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A Star*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1905–17.
- [5] Souery D, Amsterdam J, De MC, Lecrubier Y, Montgomery S, Lipp O, et al. Treatment resistant depression: Methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9:83–91.
- [6] Nierenberg AA, Katz J, Fava M. A critical overview of the pharmacologic management of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin N Am* 2007;30:13–29.
- [7] Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, Cowen PJ, Howard L, Lewis G, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2000 British Association For Psychopharmacology Guidelines. *J Psychopharmacol* 2008;22:343–96.
- [8] Bauer M, Bschor T, Pfennig A, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, et al. World Federation Of Societies Of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders in primary care. *World J Biol Psychiatry* 2007;8:67–104.
- [9] Dodd S, Horgan D, Malhi GS, Berk M. To combine or not to combine? A literature review of antidepressant combination therapy. *J Affect Disord* 2005;89:1–11.
- [10] Rosenzweig-Lipson S, Beyer CE, Hughes ZA, Khawaja X, Rajarao SJ, Malberg JE, et al. Differentiating antidepressants of the future: Efficacy and safety. *Pharmacol Ther* 2007;113:134–53.
- [11] Rush AJ. Limitations in efficacy of antidepressant monotherapy. *J Clin Psychiatry* 2007;68(Suppl 10):8–10.
- [12] Horgan D, Dodd S, Berk M. A survey of combination antidepressant use in Australia. *Australas Psychiatry* 2007;15:26–9.
- [13] Joffe RT. Combined treatments for major depression. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16:1379–89.
- [14] Keks NA, Burrows GD, Copolov DL, Newton R, Paoletti N, Schweitzer I, et al. Beyond the evidence: Is there a place for antidepressant combinations in the pharmacotherapy of depression? *Med J Aust* 2007;186:142–4.
- [15] Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry* 2002;51:183–8.
- [16] Fava M, Alpert J, Nierenberg A, Lagomasino I, Sonawalla S, Tedlow J, et al. Double-blind study of high-dose fluoxetine versus lithium or desipramine augmentation of fluoxetine in partial responders and nonresponders to fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:379–87.
- [17] Licht RW, Qvitzau S. Treatment strategies in patients with major depression not responding to first-line sertraline treatment. A randomised study of extended duration of treatment, dose increase or mianserin augmentation. *Psychopharmacology (Berlin)* 2002;161:143–51.
- [18] Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, Thase ME, Quitkin F, Warden D, et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *New Engl J Med* 2006;354:1243–52.
- [19] Blier P, WARD HE, Tremblay P, Laberge L, Hébert C, Bergeron R. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: A double-blind randomized study. *Am J Psychiatry* 2010;167:281–8.
- [20] Zimmerman M, Mattia JI, Posternak MA. Are subjects in pharmacological treatment trials of depression representative of patients in routine clinical practice? *Am J Psychiatry* 2002;159:469–73.
- [21] Zimmerman M, Chelminski I, Posternak MA. Generalizability of antidepressant efficacy trials: Differences between depressed psychiatric outpatients who would or would not qualify for an efficacy trial. *Am J Psychiatry* 2005;162:1370–2.
- [22] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press; 2004.
- [23] Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV And ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 20):22–33.
- [24] 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.
- [25] Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, et al. Bupropion-Sr, sertraline, or venlafaxine-Xr after failure of SSRIs For depression. *New Engl J Med* 2006;354:1231–42.
- [26] Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: A meta-analysis comparing within-versus across-class switches. *Biol Psychiatry* 2008;63:699–704.
- [27] Beck AT, Rial WY, Rickels K. Short form of depression inventory: Cross-validation. *Psychol Rep* 1974;34:1184–6.
- [28] Guy W. ECDU Assessment manual for psychopharmacology-revised.: Rockville, MD; US Dept Health, Education And Welfare Publication (Adm) 76-338. 1976. 218 p.
- [29] Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382–9.
- [30] Rush AJ, Kraemer HC, Sackeim HA, Fava M, Trivedi MH, Frank E, et al. Report by the ACNP Task Force On Response And Remission In Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:1841–53.
- [31] Citrome L. Compelling or irrelevant? Using number needed to treat can help decide. *Acta Psychiatr Scand* 2008;117:412–9.
- [32] De La Gandara J, Rojo JE, Ros S, Agüera L, De Pedro JM. Neuropharmacological basis of combining antidepressants. *Acta Psychiatr Scand* 2005;112(Suppl 428):11–3.
- [33] Trivedi MH, Hollander E, Nutt D, Blier P. Clinical evidence and potential neurobiological underpinnings on unresolved symptoms of depression. *J Clin Psychiatry* 2008;69:246–58.
- [34] Uhr M, Tontsch A, Namendorf C, Ripke S, Lucae S, Ising M, et al. Polymorphisms in the drug transporter gene Abcb1 predict antidepressant treatment response in depression. *Neuron* 2008;57:203–9.
- [35] Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, McIntyre RS, Milev R, Ramasubbu R, et al. Canadian Network For Mood And Anxiety Treatments (Canmat) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord* 2009;117(Suppl 1):S26–43.
- [36] Cipriani A, Furukawa TA, Geddes JR, Malvini L, Signoretti A, Mcguire H, et al. Does randomized evidence support sertraline as first-line antidepressant for adults with acute major depression? A systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1732–42.
- [37] Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: A multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009;373:746–58.
- [38] Montgomery SA, Baldwin DS, Blier P, Fineberg NA, Kasper S, Lader M, et al. Which antidepressants have demonstrated superior efficacy? A review of the evidence. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:323–9.
- [39] Stahl SM. Antidepressants. In: Stahl SM, editor. *Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications*. 3rd ed. New York: Cambridge University Press; 2008. p. 511.

- [40] Hennings JM, Owashi T, Binder EB, Horstmann S, Menke A, Kloiber S, et al. Clinical characteristics and treatment outcome in a representative sample of depressed inpatients - Findings from the Munich Antidepressant Response Signature (MARS) Project. *J Psychiatr Res* 2009;43:215–29.
- [41] Pridmore S, Turnier-Shea Y. Medication options in the treatment of treatment-resistant depression. *Aust NZ J Psychiatry* 2004;38:219–25.
- [42] Sackeim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 16): 10–7.
- [43] Souery D, Oswald P, Massat I, Bailer U, Bollen J, Demyttenaere K, et al. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: Results from a European Multicenter Study. *J Clin Psychiatry* 2007;68: 1062–70.



The change of prefrontal QEEG theta cordance as a predictor of response to bupropion treatment in patients who had failed to respond to previous antidepressant treatments

Martin Bares^{a,b,*}, Martin Brunovsky^{a,b,c}, Tomas Novak^{a,b},
Miloslav Kopecek^{a,b}, Pavla Stopkova^{a,b}, Peter Sos^{a,b},
Vladimir Krajca^{c,d}, Cyril Höschl^{a,b}

^a Prague Psychiatric Center, Ustavni 91, Prague 8-Bohnice, 181 03, Czech Republic

^b The Department of Psychiatry and Medical Psychology, 3rd Faculty of Medicine, Charles University, Ruska 87, Prague 10, 100 00, Czech Republic

^c The Department of Neurology, Faculty Hospital Na Bulovce, Prague 8, 180 81, Czech Republic

^d Faculty of Biomedical Engineering, Czech Technical University in Prague, nam. Sitna 3105, Kladno, 272 01, Czech Republic

Received 21 October 2009; received in revised form 10 February 2010; accepted 14 March 2010

KEYWORDS

Depression;
Treatment outcome;
Bupropion;
QEEG cordance;
Prediction

Abstract

The aim of the study was to examine whether the reduction of theta prefrontal quantitative EEG (QEEG) cordance after one week of bupropion administration is a predictor of response to a 4-week treatment in patients that had failed to respond to previous antidepressant treatments. Method: EEG data of 18 inpatients were monitored at baseline and after one week. QEEG cordance was computed at 3 frontal electrodes (Fp1, Fp2, Fz). Response to treatment was defined as a $\geq 50\%$ reduction of MADRS score. Results: Nine of the eleven responders and one of the seven non-responders showed decreased prefrontal cordance value after the first week of treatment ($p=0.01$). Positive and negative predictive values of cordance reduction for the prediction of response to the treatment were 0.9 and 0.75, respectively. Conclusion: Similar to other antidepressants, the reduction of prefrontal QEEG cordance might be helpful in the prediction of the acute outcome of bupropion treatment.

© 2010 Elsevier B.V. and ECNP. All rights reserved.

* Corresponding author. Prague Psychiatric Center, Ustavni 91, Prague 8-Bohnice, 181 03, Czech Republic. Tel.: +420 266003330; fax: +420 266003337.

E-mail address: bares@pcp.lf3.cuni.cz (M. Bares).

1. Introduction

Major depressive disorder (MDD) is considered to be a chronic, relapsing and remitting illness. A large percentage

of patients (30–50%) fail to respond to an initial course of antidepressant treatment (Keller, 2005; Trivedi et al., 2006). Since a large number of patients fail to respond to antidepressants (AD), there is a clear need for methods that select the right treatment for the right patient. A considerable body of research supports the assertion that antidepressant medication effects are physiologically detectable in the EEG (for review see Hunter et al., 2007). QEEG cordance is one of the promising tools for the prediction of response which has generated research interest. Cordance is a QEEG method which combines complementary information from absolute (the amount of power in a frequency band at a given electrode) and relative power (the percentage of power contained in a frequency band relative to the total spectrum) of EEG spectra (Leuchter et al., 1994a). Since cordance values are correlated with regional cerebral blood flow, findings with this measure could be interpreted within the same conceptual framework as other functional neuroimaging studies (Leuchter et al., 1999; Leuchter et al., 1994b; Cook, 2008) demonstrating an abnormal pattern of metabolism or perfusion in the prefrontal cortex and the anterior cingulate in depressed patients (Drevets, 1998; Mayberg et al., 1997; Mayberg et al., 2000). Moreover, frontal electrical activity in theta frequency band has been associated with the function of these structures and previous research has linked higher pretreatment theta activity of the anterior cingulate with clinical response to nortriptyline and citalopram treatment (Asada et al., 1999; Mulert et al., 2007; Pizzagalli et al., 2001; Pizzagalli et al., 2003).

Several studies have demonstrated that a reduction of prefrontal QEEG theta cordance value after 1 or 2 weeks of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) and selective serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI) can predict clinical response to 8-week treatment in non-resistant patients or non-responders to SSRI (Cook and Leuchter, 2001; Cook et al., 2002, 2005) and these changes were different from those observed in placebo responders (Leuchter et al., 2002). We have independently replicated a relationship between an early change in prefrontal cordance and clinical outcome for resistant patients treated with various AD ($n=17$) and venlafaxine monotherapy ($n=25$) in two open-label studies (Bares et al., 2007, 2008). The positive predictive values (PPV) and negative predictive values (NPV) for the reduction of theta cordance as a predictor of response were 0.7 and 1.0 in the first study, and 0.7 and 0.9 in the second one.

As far as we know, no study examining predictive value of prefrontal QEEG cordance changes for AD other than SSRI or SNRI in resistant subjects has been published. Bupropion, an antidepressant which does not act primary via serotonergic mechanism was selected for our study because it is generally well tolerated (including low rate of sexual side effects) and switching to bupropion is a popular strategy for the treatment of non-responders to SSRI (Fredman et al., 2000; Kennedy et al., 2006). Furthermore, there is some evidence about its efficacy in the treatment of resistant depression (Rush et al., 2006b; Papakostas et al., 2008).

We hypothesized that the reduction of theta prefrontal QEEG cordance value after 1 week of bupropion administration would be associated with response to 4-week treatment in patients resistant to previous antidepressive treatments.

The Prague Psychiatric Center Institutional Review Board reviewed and approved the study and written informed

consent to participate in the research was obtained from all subjects. Study was carried out in accordance with the latest version of the Declaration of Helsinki.

2. Experimental procedures

This single-centre, open-label study was performed as a part of a grant project addressing the evaluation of the relationship between QEEG cordance and response to the treatment with various antidepressive interventions.

2.1. Subjects

Our sample comprised 18 inpatients (10 men, 8 women, mean age 46.1 ± 10.1 years) with major depressive disorder (recurrent or single episode) diagnosed according to DSM IV criteria (American Psychiatric Association, 1994), confirmed using The Mini-International Neuropsychiatric Interview–M.I.N.I., Czech version 5.0.0 (Sheehan et al., 1998). We included subjects who reached at least the total score of 20 in Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS, Montgomery and Åsberg, 1979) and the score of 4 or more in the Clinical Global Impression (CGI, Guy, 1976). All patients were hospitalized at the Open Department of Prague Psychiatric Center between May 2006 and December 2008. They fulfilled at least Stage I criteria for resistant depression (≥ 1 adequate antidepressant treatment) according to Thase and Rush (1997). Evaluation of adequacy of previous medication in the index episode was based on the Antidepressant Treatment History Form (Sackeim, 2001) with a score of at least 3 (more than 4 weeks of treatment at an adequate dose). The most recent medications before enrollment to the study were SSRI ($n=6$), noradrenergic and specific serotonergic AD (NaSSA, $n=2$), SNRI ($n=1$), various combinations of AD ($n=4$) and augmentation of AD with atypical antipsychotics ($n=5$) – for more details see Table 1. We excluded subjects with suicidal risk assessed by clinical examination, current psychiatric comorbidity on Axes I and II, serious unstable medical illness or neurologic disorder (e.g., epilepsy, head trauma with loss of consciousness) and patients using any treatment (including electroconvulsive therapy within 3 months before start of study) which can strongly affect EEG, as well as patients who were resistant to bupropion in the past.

2.2. Treatment trial and clinical assessments

All patients were antidepressants and antipsychotics free at least one day before initializing of bupropion treatment – for more details see Table 1. The continuation of benzodiazepines was allowed in unchanged dosage in patients who used them before the study to avoid withdrawal effect and possible EEG changes. The last dose of benzodiazepines before EEG recording was given at 9 p.m. of previous day.

The length of bupropion treatment was four weeks. We used sustained-release form of bupropion. The bupropion was used in a minimal dose of 150 mg/p.d. with possibility of titration of dose after 5 days of treatment according to clinical status, tolerability and judgement of attending psychiatrist, with average daily doses of 183.3 ± 64.2 mg at week 1 and 287.5 ± 38.6 mg at week 4. Zolpidem and hydroxyzine were permitted as a concomitant (emergency) treatment in case of severe insomnia or anxiety.

The primary outcome measure for the study was the score change in the MADRS. Clinical response was defined as equal to or more than 50% reduction of the MADRS score. The patients were assessed with MADRS, Beck Depression Inventory–Short Form (BDI-S, Beck et al., 1974) and CGI before a wash-out period of 1 to 5 days, at baseline and after 1 and 4 weeks of treatment. Ratings were made by experienced clinical psychiatrists (M.B., T.N., M.K., P.S.) who were

Table 1 Baseline characteristics of subjects and clinical features of depression.

	Responders (n=11) median (IQR)	Non-responders (n=7) median (IQR)	Statistical significance level
Age (years)	48 (43–50)	43 (32–54)	NS ^a
Gender (F:M)	8:3	0:7	$p < 0.004$ ^b
Duration of depressive disorder (months)	60 (7–108)	39 (6–140)	NS ^a
Number of previous depressive episodes	2 (0–3)	1 (0–4)	NS ^a
Duration of index episode before enrollment (weeks)	22 (8–32)	24 (16–24)	NS ^a
Number of previous treatment trials of index episode	2 (1–2)	2 (1–2)	NS ^a
Number of subjects taking benzodiazepines	10	4	NS ^b
Duration of wash-out period (days)	4 (1–5)	3 (2–4)	NS ^a
Last treatment before enrollment	citalopram-1, escitalopram-2, mirtazapine-1, sertraline-1, venlafaxine-1, clomipramine + nortriptyline-1, escitalopram + trazodone-1, citalopram + risperidone-1, mirtazapine + olanzapine-1, dibenzepine + quetiapine-1	citalopram-1, mirtazapine-1, sertraline-1, venlafaxine + trazodone-2 escitalopram + olanzapine-1, mirtazapine + olanzapine-1	NA
Dose of benzodiazepines (diazepam equivalent, mg/p.d.)	11.3 (7.5–15.0)	12.5 (8.75–25.0)	NS ^a
Dose of bupropion at week 1 (mg/p.d.)	150 (150–300)	150 (150–150)	NS ^a
Final dose of bupropion (mg/p.d.)	300 (300–300)	300 (300–300)	NS ^a

IQR—interquartile range, NA—not applicable, NS—nonsignificant, p.d.—per day.

^a Mann–Whitney *U* Test.

^b Fisher Exact Test.

trained to the criterion of intraclass correlation >0.80 for each clinician prior to conducting ratings.

2.3. Apparatus and physiological recording

EEG data were collected at baseline and after 1st week of treatment. The EEG examination was regularly carried out between 8 a.m. and 9 a.m. We used a standard 32-channel digital EEG amplifier BrainScope (unimedis, Prague) with 21 Ag/AgCl surface electrodes placed according to the international 10/20 system and referenced to the electrode situated between electrodes Fz and Cz in the midline (FCz). All scalp electrode impedances were below 5 k Ω (within 1 k Ω of homologous sites). The EEG recording system acquires the data with a 16 bit depth and 7.63 nV/bit resolution (i.e. ~ 130 bit/ μ V) with the dynamic range of ± 250 μ V. The data sampling rate was 250 Hz and the acquired signals were filtered with digital high- and low-pass filtering at 0.15 and 70 Hz, respectively. The EEG was recorded with the patients in a semi-recumbent position, with eyes closed in a maximally alert state in a sound-attenuated room with subdued lighting. During the recording the alertness was controlled. If the patterns of drowsiness appeared in the EEG, the subjects were aroused by acoustic stimuli.

2.4. EEG data reduction and analyses

The first 50 sequential, non-overlapping, 2-second epochs collected during resting periods with eyes closed were selected to be processed for each recording. Before analysis of the data, artifact

detection was performed visually to exclude all epochs containing eye blink, eye rolling artifact, head movements, muscle artifacts, decrease in alertness or epoch in which any channel had a voltage deflection greater than ± 75 μ V. EEG reviewer was blind to the outcome of treatment. The number of artifact-free, 2-second epochs averaged 18.4 ± 2.5 (range 15–23) across subjects, indicating that on average, at least 30 s of the available recordings were submitted to a spectral analysis. The number of epochs we processed did not differ between responders and non-responders. Preceding the Fast Fourier Transform (FFT), a linear interpolation between adjacent raw values (sampled at a frequency of 250 Hz) was carried out, followed by a second sampling procedure at a frequency of 256 Hz, yielding 512 values in the 2.0 s spectral window. With this algorithm, the frequency resolution of the power spectra is 0.5 Hz. FFT was used to calculate absolute and relative power in each of four non-overlapping frequency bands (Nuwer et al., 1999): delta (0.5–4 Hz), theta (4–8 Hz), alpha (8–12 Hz), and beta (12–20 Hz).

2.5. Cordance calculations

QEEG cordance was calculated by our EEG software (WaveFinder v.1.70, unimedis, Prague) using the algorithm for the cordance calculation which has been described elsewhere in greater detail (Leuchter et al., 1994a,b). This algorithm normalizes power across both electrode sites and frequency bands in three consecutive steps: first, absolute power values are reattributed to each individual electrode by averaging power from all bipolar electrode pairs sharing that electrode (for example, the reattributed absolute power for Fp1

electrode is calculated as an average of the bipolar absolute power of pairs Fp1–F7, Fp1–F3, and Fp1–Fp2) (Cook et al., 1998). This electrode referencing method is similar to the single source method of Hjorth (1975), in which voltage signals are recombined, except that the current method averages power from neighboring electrode pairs whereas the Hjorth transformation averages voltage amplitudes. It has been previously shown that electrode referencing on the basis of power averaging provides a stronger association between QEEG measures and perfusion of underlying brain than either the linked-ears reference or the conventional Hjorth method (Cook et al., 1998). Then the relative power values (percentage of power in each frequency band) are calculated on the basis of dividing reattributed absolute power values by total power values for each electrode site in each frequency band. In the second step, for each individual EEG recording the maximum absolute and relative power values ($AMAX_f$, $RMAX_f$) in each frequency band (f) are determined to obtain normalized absolute ($A_{NORM(s,f)}$) and normalized relative ($R_{NORM(s,f)}$) power values (each absolute and relative power values are divided by $AMAX_f$ and $RMAX_f$ respectively). This normalization process places absolute and relative power values into a common unit (yielding values between 0 and 1) which allows them to be combined. In the third step, the cordance values at each electrode site (s) for each frequency band (f) are calculated by summing the A_{NORM} and R_{NORM} values, after a half-maximal value (0.5 on the normalized scale) are subtracted:

$$CORDANCE_{(s,f)} = (A_{NORM(s,f)} - 0.5) + (R_{NORM(s,f)} - 0.5).$$

For each individual EEG record, the cordance values from 3 frontal electrodes (Fp1, Fp2 and Fz) in theta frequency band (4–8 Hz) were averaged and subjected to statistical analysis similar to previous studies (Cook et al., 2002, 2005; Leuchter et al., 2002; Bares et al., 2007, 2008).

2.6. Statistical methods and data analyses

Analyses were performed using SPSS version 13. Due to the small sample size and non-normal data distribution we used nonparametric statistical tests (Fisher Exact Test, Mann–Whitney U Test, Spearman's Rho). All tests were 2-sided and an exact significance

level of 0.05 was adopted. The baseline characteristics, scores in rating scales as well as values of cordance were expressed as a median and interquartile ratio (IQR). The primary analysis was conducted to detect difference between the number of responders and non-responders who decreased cordance (Fisher Exact Test). The difference in cordance value changes between responders and non-responders after one week of treatment was assessed using Mann–Whitney U Test. PPV, NPV, number need to diagnose (NND) with exact binomial 95% confidence intervals (95 CI%) as well as post-hoc effect size were also calculated. Based on our previous results (Bares et al., 2007, 2008), we planned our sample size to detect a large effect size (difference between responders and non-responders who reduced prefrontal cordance). Total sample size of 18 patients would be sufficient to detect an effect size (w) of 0.66 with 81% power at a 5% level of statistical significance.

3. Results

3.1. Baseline and treatment characteristics and clinical measures

We analyzed 18 patients who finished 4 weeks of treatment. Eleven (61%) out of 18 subjects responded to the treatment. With the exception of gender, no baseline differences were found between responders and non-responders in demographic and clinical characteristics, duration of wash-out period or in average daily doses of bupropion at week 1 and week 4 (see Table 1). We also did not find any significant difference in the number of patients taking zolpidem and hydroxyzine in both groups at week 1 (a day before the 2nd EEG session) and week 4. The scores of the clinical rating scales in patients over time are summarized in Table 2 and there were no differences between responders and non-responders at baseline. Both groups differed in MADRS and CGI after first week of treatment but were not significantly different in the reductions of MADRS and CGI scores.

Table 2 Results of the clinical rating scales.

	Responders ($n=11$) median (IQR)	Non-responders ($n=7$) median (IQR)	Statistical significance level ^a
MADRS baseline	28 (24–33)	29 (28–36)	NS
MADRS week 1	24 (19–28)	31 (26–36)	$p=0.04$
Reduction of MADRS score after week 1	4 (0–8)	1 (–2–3)	NS
MADRS week 4	12 (10–16)	24 (22–27)	$p<0.001$
Reduction of MADRS score after week 4	15 (13–18)	4 (2–14)	$p<0.01$
CGI baseline	5 (4–5)	5 (5–6)	NS
CGI week 1	4 (4–5)	5 (5–6)	$p=0.04$
Reduction of CGI score after week 1	0 (0–1)	0 (0–0)	NS
CGI week 4	2 (2–3)	4 (4–5)	$p<0.001$
BDI-S baseline	19 (11–23)	19 (17–21)	NS
BDI-S week 1	17 (11–22)	21 (17–24)	NS
BDI-S week 4	10 (6–15)	19 (18–21)	$p=0.001$

BDI-S—Beck Depression Inventory—Short Form, CGI—Clinical Global Impression, IQR—interquartile range, MADRS—Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale, NS—nonsignificant.

^a Mann–Whitney U Test.

3.2. Predictive value of prefrontal cordance reduction

Nine of eleven responders and only one of seven non-responders showed a decrease in prefrontal QEEG cordance after the first week of drug administration (Fisher Exact Test, $p=0.01$). Using the decrease of prefrontal cordance value after one week of treatment as an indicator of response to bupropion, PPV and NPV of this test were 0.9 (95% CI, 0.56–1.0) and 0.75 (95% CI, 0.35–0.97), respectively. NND for response was 1.48 (95% CI, 1.16–4.17) with the effect size (w) for response of 0.7. When cordance values were analyzed as continuous variables, we detected significant difference in prefrontal cordance value changes between responders and non-responders (Mann–Whitney U Test, $U=15$, $p=0.03$) after first week of bupropion treatment. The higher baseline cordance value was found in responders (Mann–Whitney U Test, $U=6$, $p=0.002$). For numerical details see Table 3.

We found significant relationships between percentage reduction of MADRS score from baseline to final visit and both the baseline cordance (Spearman's Rho, $r_s=0.64$, $p=0.004$) and the change of cordance value after week 1 (Spearman's Rho, $r_s=-0.55$, $p=0.02$). There were no correlations between baseline cordance value and severity of depression (baseline MADRS score).

We also did not detect any relationship between benzodiazepine equivalent dose (Bazire, 2003) and baseline cordance value for all patients ($r_s=0.02$, $p=0.94$) as well as between benzodiazepine equivalent dose and the change of cordance value after week 1 ($r_s=0.21$, $p=0.4$). The baseline cordance values were not different between patients with benzodiazepines (0.64, IQR 0.60–0.69) and without benzodiazepines (0.50, IQR 0.31–0.70, Mann–Whitney U Test, $U=18$, $p=0.33$) as well as the change of cordance value after week 1 (-0.02 , IQR -0.06 – 0.07 and 0.02 , IQR -0.12 – 0.13 , resp.; Mann–Whitney U Test, $U=27$, $p=0.96$).

Although we observed significant gender difference in final response rate, there was no significant difference in the change of cordance value after week 1 between males and females (Mann–Whitney U Test, $U=32$, $p=0.51$). The same result was achieved by comparing the cordance change between males and females who responded to the treatment (Mann–Whitney U test, $U=6$, $p=0.28$). We found significantly higher baseline cordance value in females (0.68, IQR 0.64–0.72) comparing to males (0.57, IQR 0.46–0.62) in whole sample (Mann–Whitney U test, $U=13$, $p=0.02$) and no gender difference of baseline cordance value in responders group (Mann–Whitney U test, $U=10$, $p=0.78$).

In addition, we calculated predictive parameters of cordance reduction for remission ($n=6$) defined as a MADRS score

≤ 12 points. PPV and NPV were 0.6 (95%CI, 0.26–0.88) and 1.0 (95%CI, 0.63–1.0) respectively.

4. Discussion

The primary finding of this study was that the reduction of prefrontal QEEG cordance value in theta frequency band after one week of bupropion treatment predicted clinical response to 4-week treatment in patients who had failed to previous antidepressant treatments. We also found intergroup difference (responders vs. non-responders) in cordance value changes at this time point. As far as we know, this is the first study using the frontal theta band QEEG cordance as an early predictor of response to an antidepressant whose mechanism of action does not involve inhibition of serotonin reuptake. Previous study demonstrated predictive effect of a reduction of prefrontal cordance for SSRI or SNRI (Cook et al., 2002; Cook and Leuchter, 2001; Bares et al., 2008).

The decrease of theta prefrontal cordance we observed might be a potential correlate of early activity changes in anterior cingulate and prefrontal cortex coupling with antidepressant response. The changes of metabolic activity in anterior cingulate and adjacent orbital and prefrontal cortices were associated with response to treatment with chronic deep brain stimulation (Lozano et al., 2008; Mayberg et al., 2005) and antidepressants as well (Drevets et al., 2008). However, the link between decrease of theta prefrontal cordance and early activity changes in anterior cingulate and prefrontal cortex is currently supported by very limited data (Leuchter et al., 1994a,b, 1999). We also observed significantly higher baseline cordance value in responders as well as the relationship between baseline prefrontal cordance value and a reduction of MADRS in the whole sample that were not seen in previous studies (Cook et al., 2002; Bares et al., 2007, 2008). If the frontal electrical activity in theta frequency band reflects mainly the function of the anterior cingulate cortex (Asada et al., 1999; Pizzagalli et al., 2003) and the cordance values correlate with regional cerebral blood flow (Leuchter et al., 1994a,b, 1999), our finding could be hypothetically consistent with the results of previous studies linking higher baseline metabolism as well as higher theta activity of anterior cingulate with response to antidepressant treatment (Mayberg et al., 1997; Mayberg et al., 2000; Mulert et al., 2007; Pizzagalli et al., 2001).

Reviewing previous "cordance" studies we identified the same pattern of results (higher cordance value in responders) in three studies (Cook et al., 2002; Leuchter et al., 2002;

Table 3 Prefrontal cordance values during study.

	Responders ($n=11$) median (IQR)	Non-responders ($n=7$) median (IQR)	Statistical significance level ^a
Prefrontal cordance value at baseline	0.68 (0.62–0.73)	0.49 (0.40–0.60)	$p=0.002$
Change in prefrontal cordance values after week 1 (CF2–CF1)	-0.06 (-0.18 to -0.02)	0.12 (0.03–0.14)	$p=0.03$

CF1—cordance value at baseline, CF2—cordance value after week 1, IQR—interquartile range.

^a Mann–Whitney U Test.

Bares et al., 2007), but none reached statistical significance. Based on our data we hypothesize that both parameters (baseline cordance value and early change of cordance) closely interact and may predict changes in depressive symptoms.

We suppose that reduction of cordance value outlined as a dichotomous variable is more suitable for prediction of treatment outcome in clinical practice than baseline cordance because there is no cut-off of cordance value to be used in individual setting.

The increase of cordance value in non-responders observed in our study might be also a promising predictor but it has not yet been supported by sufficient body of evidence contrary to cordance decrease in responders (Cook et al., 2002; Bares et al., 2007, 2008). It is not clear what processes are coupled with increase of cordance in non-responders. It might be due to non-response to treatment or a consequence of the ongoing changes related to pathophysiological processes of depression.

Accidentally, we detected significant gender difference in the response rate. Several analyses have found that gender, menopausal status, and age can affect response to AD, whereas others have failed to show such differences (Kornstein and Sloan, 2006). The recent pooled analysis did not find gender-related difference in the antidepressant efficacy of bupropion and SSRI (Papakostas et al., 2007a). In our study, we found a gender difference in baseline cordance value in whole sample but not in responders and no differences were observed between males and females in changes of cordance values after week 1 in whole sample or responders. We are not able to say if baseline cordance gender difference is a true gender difference or a consequence of baseline cordance difference between responders and non-responders combined with unequal response gender ratio in our study. The study is too small to elucidate this question. Since a previous study did not detect gender baseline difference in cordance value (Morgan et al., 2005) in depressive patients we do not suppose any robust influence of gender on cordance prediction, however we cannot exclude some smaller effect in patients treated with bupropion.

We evaluated confounding influence of benzodiazepines administration (stable dose during the study) on prefrontal cordance change. We examined the relationship between benzodiazepine equivalent dose and baseline cordance value for all patients as well as between benzodiazepine equivalent dose and the change of cordance value after week 1 and found no significant correlation. Moreover, there was no difference between patients with and without benzodiazepines in baseline cordance values and in the change of cordance value after week 1. The relation between cordance and benzodiazepines, if present, did not appear to influence the results of our study.

It is important to note several limitations of the current study. First, the duration of 4 weeks might be too short to assess clinical response to bupropion (Rush et al., 2006a) and we cannot exclude the possibility of further clinical change emerging during longer treatment. In an outpatients' fluoxetine study, non-responders after 4 weeks of treatment achieved better remission rate at week 12 but the response rate after week 4 of treatment was still substantial – 50% (Quitkin et al., 2003). The period of 4 weeks is frequently used as a cut-off point of antidepressant treatment adequacy

(Antidepressant Treatment History Form – Sackeim, 2001, Souery et al., 2007) and 4 weeks was a median of treatment duration to response in responders to bupropion in Level 2 of STAR*D study that involved patients with similar degree of failure to previous AD treatment as in our project (Rush et al., 2006b). Moreover, at least four previous studies found that the change after the first 2 or 4 weeks of treatment predicted the outcome at 6, 8 and 12 weeks (Nierenberg et al., 2000; Papakostas et al., 2007b; Trivedi et al., 2005; Szegedi et al., 2009).

Second, we used only a short wash-out period to prevent potential side effects of rapid switching as in our venlafaxine study (Bares et al., 2008). Since a previous study with randomized clinical trial design employed a wash-out and a placebo lead-in period prior to enrollment (Cook et al., 2002) and detected similar sensitivity, specificity and predictive values as a study without a wash-out period (Cook et al., 2005), we supposed that the wash-out period might not be essential for the correct detection of prefrontal cordance change in patients with a new antidepressant intervention.

Third, we did not include placebo control arm because Institutional Review Board of Prague Psychiatric Centre would not have approved a placebo-controlled study in the treatment of resistant patients.

Fourth, the raters were not blind to medication; however, they were blind to EEG results during the study. Next, the relatively small sample size could be a further limitation. Nevertheless, our sample size calculation was based on effect sizes observed in previous studies (Bares et al., 2007, 2008) and post-hoc effect size (w) estimated from this sample for response was in the large range (Cohen, 1988). Final limitation of our study is that we did not record EEG in the end of study in all patients as it was not a part of our a priori hypothesis. We collected EEG records after finishing the study only in responders in the framework of another study (not yet published) evaluating stability of various EEG parameters in responders to acute treatment. Calculating cordance value we found four responders who did not reduce cordance after finishing the study. Two responders with increase of cordance value after week 1 continued as cordance non-reducers. Since a previous study has demonstrated a different pattern of cordance changes in placebo responders (increase of cordance value) in comparison with medication responders after 4 weeks of treatment, cordance changes might possibly differentiate true medication responders and false (placebo) medication responders (Leuchter et al., 2002). However, there is no clear evidence supporting such approach in individual patients.

Despite the limitations of this and other cordance studies the early change of cordance value remains a promising tool in the prediction of antidepressant response. The data of our study together with the results of previous clinical trials (Cook et al., 2002, 2005; Cook and Leuchter, 2001; Bares et al., 2007, 2008) suggest usefulness of this method in the decision whether to stop or continue with a given AD and thus to reduce the period of ineffective treatment.

There is a clear need of cordance studies combined with some neuroimaging or other neurophysiological methods to clearly determine physiological or pathophysiological meanings of cordance. This approach and combination or comparison of cordance with other potential predictors of

response will define the role and significance of cordance in clinical practice.

Role of the funding source

This study was supported by a grant from Internal Grant Agency of Ministry of Health of Czech Republic (IGA MZ CR) Nr.9330-3. The IGA MZ CR had no further role in study design, in the collection and interpretation of the data, in the preparation of this report, and in the decision to publish this manuscript.

Contributors

Dr. Bares designed the study, wrote protocol, coordinated all project activities, participated in clinical part of project and wrote the manuscript.

Dr. Brunovsky designed the study, wrote protocol and provided assistance with EEG hardware and contributed to the analysis of the EEG data.

Dr. Novak assessed the patients throughout the study and performed statistical analysis.

Dr. Kopecek designed study, wrote the protocol, assessed patients and managed literature searches.

Dr. Stopkova participated in clinical part of project, discussed results and wrote the manuscript.

Dr. Sos undertook EEG analysis.

Mr. Krajca provided assistance with EEG hardware and software.

Dr. Höschl designed study and discussed results.

All authors contributed, revised and approved the final manuscript.

Conflict of interest

In the last three years, Dr. Höschl has received travel grant from Eli Lilly and comp. He has been a consultant for Servier, and he has been a speaker for Eli Lilly & Co. and Bristol-Myers Squibb Company. He is also a faculty member, Lundbeck International Neuroscience Foundation. He has received consulting honoraria from United Biosource Corporation. He has no shares, no other conflicts of interests.

Other authors declare that they have no conflicts of interests.

Acknowledgements


The authors thank Jan Volavka, M.D. for valuable advice and help with the final revision of the manuscript, Ms. Kveta Vonaskova and Ms. Jolana Sediva for administrative and technical support, and Ms. Prajzlerova, Ms. Vrubelova and Ms. Rihakova for collecting the EEG data.

References

- American Psychiatric Association, 1994. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. American Psychiatric Press, Washington DC.
- Asada, H., Fukuda, Y., Tsunoda, S., Yamaguchi, M., Tonoike, M., 1999. Frontal midline theta rhythms reflect alternative activation of prefrontal cortex and anterior cingulate cortex in humans. *Neurosci. Lett.* 274, 29–32.
- Bares, M., Brunovsky, M., Kopecek, M., Stopkova, P., Novak, T., Kozeny, J., Höschl, C., 2007. Changes in QEEG prefrontal cordance as a predictor of response to antidepressants in patients with treatment resistant depressive disorder: a pilot study. *J. Psychiatr. Res.* 41, 319–325.
- Bares, M., Brunovsky, M., Kopecek, M., Novak, T., Stopkova, P., Kozeny, J., Sos, P., Krajca, V., Höschl, C., 2008. Early reduction in prefrontal theta QEEG cordance value predicts response to venlafaxine treatment in patients with resistant depressive disorder. *Eur. Psychiatry* 23, 350–355.
- Bazire, S., 2003. Psychotropic Drug Directory 2003/04. The Professionals' Pocket Handbook & Aide Memoire. Five Pin Publishing Limited, Salisbury.
- Beck, A.T., Rial, W.Y., Rickels, K., 1974. Short form of depression inventory: cross-validation. *Psychol. Rep.* 34, 1184–1186.
- Cohen, J., 1988. Statistical Power Analyses for the Behavioral Sciences, 2nd ed. Lawrence Erlbaum Association, Hillsdale.
- Cook, I.A., 2008. Biomarkers in psychiatry: potentials, pitfalls, and pragmatics. *Primary Psychiatry* 15, 54–59.
- Cook, I.A., Leuchter, A.F., 2001. Prefrontal changes and treatment response prediction in depression. *Semin. Clin. Neuropsychiatry* 6, 113–120.
- Cook, I.A., O'Hara, R., Uijtdehaage, S.H., Mandelkern, M., Leuchter, A.F., 1998. Assessing the accuracy of topographic EEG mapping for determining local brain function. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 107, 408–414.
- Cook, I.A., Leuchter, A.F., Morgan, M., Witte, E., Stubbeman, W.F., Abrams, M., Rosenberg, S., Uijtdehaage, S.H., 2002. Early changes in prefrontal activity characterize clinical responders to antidepressants. *Neuropsychopharmacology* 27, 120–131.
- Cook, I.A., Leuchter, A.F., Morgan, M.L., Stubbeman, W., Siegman, B., Abrams, M., 2005. Changes in prefrontal activity characterize clinical response in SSRI nonresponders: a pilot study. *J. Psychiatr. Res.* 39, 461–466.
- Drevets, W.C., 1998. Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annu. Rev. Med.* 49, 341–361.
- Drevets, W.C., Price, J.L., Furey, M.L., 2008. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct. Funct.* 213, 93–118.
- Guy, W., 1976. ECDEU assessment manual for psychopharmacology—revised. US Dept. Health, Education and Welfare Publication (ADM) 76-338. National Institute of Mental Health, Rockville, MD, pp. 218–222.
- Fredman, S.J., Fava, M., Kienke, A.S., White, C.N., Nierenberg, A.A., Rosenbaum, J.F., 2000. Partial response, nonresponse, and relapse with selective serotonin reuptake inhibitors in major depression: a survey of current “next-step” practices. *J. Clin. Psychiatry* 61, 403–408.
- Hjorth, B., 1975. An on-line transformation of EEG scalp potentials into orthogonal source derivations. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 39, 526–530.
- Hunter, A.M., Cook, I.A., Leuchter, A.F., 2007. The promise of the quantitative electroencephalogram as a predictor of antidepressant treatment outcomes in major depressive disorder. *Psychiatr. Clin North. Am.* 30, 105–124.
- Keller, M.B., 2005. Issues in treatment-resistant depression. *J. Clin. Psychiatry* 66 (Suppl 8), 5–12.
- Kennedy, S.H., Fulton, K.A., Bagby, R.M., Greene, A.L., Cohen, N.L., Rafi-Tar, S., 2006. Sexual function during bupropion or paroxetine treatment of major depressive disorder. *Can. J. Psychiatry* 51, 234–242.
- Kornstein, S.G., Sloan, D.M.E., 2006. Depression and gender. In: Stein, D.J., Kupfer, D.J., Schatzberg, A.F. (Eds.), *Textbook of Mood Disorders*. American Psychiatric Publishing, Inc., Arlington, pp. 687–698.
- Leuchter, A.F., Cook, I.A., Lufkin, R.B., Dunkin, J., Newton, T.F., Cummings, J.L., Mackey, J.K., Walter, D.O., 1994a. Cordance: a new method for assessment of cerebral perfusion and metabolism using quantitative electroencephalography. *Neuroimage* 1, 208–219.
- Leuchter, A.F., Cook, I.A., Mena, I., Dunkin, J.J., Cummings, J.L., Newton, T.F., Migneco, O., Lufkin, R.B., Walter, D.O.,

- Lachenbruch, P.A., 1994b. Assessment of cerebral perfusion using quantitative EEG cordance. *Psychiatry Res.* 55, 141–152.
- Leuchter, A.F., Cook, I.A., Witte, E.A., Morgan, M., Abrams, M., 2002. Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. *Am. J. Psychiatry* 159, 122–129.
- Leuchter, A.F., Uijtdehaage, S.H., Cook, I.A., O'Hara, R., Mandelkern, M., 1999. Relationship between brain electrical activity and cortical perfusion in normal subjects. *Psychiatry Res.* 90, 125–140.
- Lozano, A.M., Mayberg, H.S., Giacobbe, P., Hamani, C., Craddock, R.C., Kennedy, S.H., 2008. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol. Psychiatry* 64, 461–467.
- Mayberg, H.S., Brannan, S.K., Mahurin, R.K., Jerabek, P.A., Brickman, J.S., Tekell, J.L., Silva, J.A., McGinnis, S., Glass, T.G., Martin, C.C., Fox, P.T., 1997. Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport* 8, 1057–1061.
- Mayberg, H.S., Brannan, S.K., Tekell, J.L., Silva, J.A., Mahurin, R.K., McGinnis, S., Jerabek, P.A., 2000. Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biol. Psychiatry* 48, 830–843.
- Mayberg, H.S., Lozano, A.M., Voon, V., McNeely, H.E., Seminowicz, D., Hamani, C., Schwab, J.M., Kennedy, S.H., 2005. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 45, 651–660.
- Montgomery, S.A., Asberg, M., 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br. J. Psychiatry* 134, 382–389.
- Morgan, M.L., Witte, E.A., Cook, I.A., Leuchter, A.F., Abrams, M., Siegman, B., 2005. Influence of age, gender, health status, and depression on quantitative EEG. *Neuropsychobiology* 52, 71–76.
- Mulert, C., Juckel, G., Brunmeier, M., Karch, S., Leicht, G., Mergl, R., Möller, H.J., Hegerl, U., Pogarell, O., 2007. Rostral anterior cingulate cortex activity in the theta band predicts response to antidepressive medication. *Clin. EEG Neurosci.* 38, 78–81.
- Nierenberg, A.A., Farabaugh, A.H., Alpert, J.E., Gordon, J., Worthington, J.J., Rosenbaum, J.F., Fava, M., 2000. Timing of onset of antidepressant response with fluoxetine treatment. *Am. J. Psychiatry* 157, 1423–1428.
- Nuwer, M.R., Lehmann, D., da Silva, F.L., Matsuoka, S., Sutherling, W., Vibert, J.F., 1999. IFCN guidelines for topographic and frequency analysis of EEGs and EPs. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 52, 15–20 Suppl.
- Papakostas, G.I., Kornstein, S.G., Clayton, A.H., Soares, C.N., Hallett, L.A., Krishen, A., Tucker, V.L., 2007a. Relative antidepressant efficacy of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: gender–age interactions. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 22, 226–229.
- Papakostas, G.I., Petersen, T., Sklarsky, K.G., Nierenberg, A.A., Alpert, J.E., Fava, M., 2007b. Timing of clinical improvement and symptom resolution in the treatment of major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 149, 195–200.
- Papakostas, G.I., Fava, M., Thase, M.E., 2008. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within-versus across-class switches. *Biol. Psychiatry* 63, 699–704.
- Pizzagalli, D., Pascual-Marqui, R.D., Nitschke, J.B., Oakes, T.R., Larson, C.L., Abercrombie, H.C., Schaefer, S.M., Koger, J.V., Benca, R.M., Davidson, R.J., 2001. Anterior cingulate activity as a predictor of degree of treatment response in major depression: evidence from brain electrical tomography analysis. *Am. J. Psychiatry* 158, 405–415.
- Pizzagalli, D.A., Oakes, T.R., Davidson, R.J., 2003. Coupling of theta activity and glucose metabolism in the human rostral anterior cingulate cortex: an EEG/PET study of normal and depressed subjects. *Psychophysiology* 40, 939–949.
- Quitkin, F.M., Petkova, E., McGrath, P.J., Taylor, B., Beasley, C., Stewart, J., Amsterdam, J., Fava, M., Rosenbaum, J., Reimherr, F., Fawcett, J., Chen, Y., Klein, D., 2003. When should a trial of fluoxetine for major depression be declared failed? *Am. J. Psychiatry* 160, 734–740.
- Rush, A.J., Kraemer, H.C., Sackeim, H.A., Fava, M., Trivedi, M.H., Frank, E., Ninan, P.T., Thase, M.E., Gelenberg, A.J., Kupfer, D. J., Regier, D.A., Rosenbaum, J.F., Ray, O., Schatzberg, A.F., Task Force, A.C.N.P., 2006a. Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 31, 1841–1853.
- 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., STAR*D Study Team, 2006b. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N. Engl. J. Med.* 354, 1231–1242.
- Sackeim, H.A., 2001. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J. Clin. Psychiatry* 62 (Suppl 16), 10–17.
- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., Dunbar, G.C., 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J. Clin. Psychiatry* 59 (Suppl 20), 22–33.
- Souery, D., Oswald, P., Massat, I., Bailer, U., Bollen, J., Demyttenaere, K., Kasper, S., Lecrubier, Y., Montgomery, S., Serretti, A., Zohar, J., Mendlewicz, J., Group for the Study of Resistant Depression, 2007. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *J. Clin. Psychiatry* 68, 1062–1070.
- Szegedi, A., Jansen, W.T., van Willigenburg, A.P., van der Meulen, E., Stassen, H.H., Thase, M.E., 2009. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. *J. Clin. Psychiatry* 70, 344–353.
- Thase, M.E., Rush, A.J., 1997. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J. Clin. Psychiatry* 58 (Suppl 13), 23–29.
- Trivedi, M.H., Morris, D.W., Grannemann, B.D., Mahadi, S., 2005. Symptom clusters as predictors of late response to antidepressant treatment. *J. Clin. Psychiatry* 66, 1064–1070.
- Trivedi, M.H., Rush, A.J., Wisniewski, S.R., Nierenberg, A.A., Warden, D., Ritz, L., Norquist, G., Howland, R.H., Lebowitz, B., McGrath, P.J., Shores-Wilson, K., Biggs, M.M., Balasubramani, G.K., Fava, M., STAR*D Study Team, 2006. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am. J. Psychiatry* 163, 28–40.



Available online at
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com/en



Original article

The early improvement of depressive symptoms as a potential predictor of response to antidepressants in depressive patients who failed to respond to previous antidepressant treatments. Analysis of naturalistic data

M. Bares^{a,*}, T. Novak^{a,b}, M. Kopecek^{a,b}, P. Stopkova^{a,b}, J. Kozeny^{a,b}, C. Höschl^{a,b}

^aPrague Psychiatric Center, Ustavni 91, Prague 8, Bohnice, 181 03, Czech Republic

^bThe Department of Psychiatry and Medical Psychology, 3rd Faculty of Medicine, Charles University, Ruska 87, Prague 10, 100 00, Czech Republic

ARTICLE INFO

Article history:

Received 19 January 2011

Received in revised form 19 May 2011

Accepted 26 May 2011

Available online xxx

Keywords:

Resistant depression

Treatment

Antidepressants

Early improvement

Response prediction

ABSTRACT

Introduction: Current studies suggest that improvement of depressive symptoms after 2 weeks of treatment could predict the subsequent response. The aim of our study was to compare the predictive effect of early improvement (EI) after 1 and 2 weeks of treatment in patients who had failed to respond to previous antidepressant treatments (≥ 1 unsuccessful antidepressant trial).

Method: Seventy-one subjects were treated (≥ 4 weeks) with various antidepressants chosen according to the judgment of attending psychiatrists. We used three definitions of EI (MADRS reduction $\geq 20, 25, 30\%$) at both time points. Areas under curve (AUC) were calculated to compare predictive effect of EI.

Results: We found lower MADRS scores in weeks 1 and 2 in responders ($\geq 50\%$ reduction of MADRS, $n = 35$) compared to nonresponders. AUCs of MADRS reduction for response prediction at week 1 and 2 were not significantly different (0.73 vs 0.8; $p = 0.24$).

Conclusion: The results indicate that improvement of depressive symptoms in the treatment of resistant patients may occur after the first week of treatment. The predictive potential might be comparable to that found after the second week of antidepressant intervention and be clinically meaningful.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

The major depressive disorder (MDD) is a chronic, recurrent illness associated with significant morbidity and mortality. The results of clinical studies demonstrate high rates of nonremission even after several courses of standard antidepressant treatments [37,41]. The prediction of antidepressant response has a substantial clinical significance since current treatment guidelines suggest the antidepressant should be administered for 4 to 6 weeks before nonresponse can be assumed [2,5,23]. There is increasing evidence that early improvement of depressive symptoms after 2 or 4 weeks of treatment predicts later response to antidepressant or combined (antidepressant + second generation antipsychotics) treatments [10,18,19,31,44,45,49]. Furthermore, two meta-analyses also demonstrated significant differences between antidepressant and placebo groups in the reduction of depressive symptoms and sustained clinical response rate even after 1 week of treatment

[32,47]. The confirmation of these findings, mostly derived from double-blind, placebo-controlled studies, in real clinical practice would be important and useful, especially in a resistant population that is characterized by higher health services costs and where there is risk of loss of cooperation during unsuccessful treatments [40,49].

The aims of our study were:

- to compare clinical status and its change in responders and nonresponders to new treatment with various antidepressants after 1 and 2 weeks of administration in patients who failed to respond to previous antidepressant treatments (≥ 1 unsuccessful antidepressant trial);
- to evaluate the predictive effect of improvement of depressive symptoms by determining the areas under curve (AUC) of receiver operating characteristics (ROC) for reduction in Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) [27] at both time points and to compare the predictive values of various thresholds of improvement of depressive symptoms (20, 25 and 30% reduction of MADRS score) for response to treatment.

* Corresponding author. Tel.: +42 02 66 00 33 30; fax: +42 02 66 00 33 37.
E-mail address: bares@pcp.lf3.cuni.cz (M. Bares).

2. Subjects and methods

This naturalistic study was conducted as a part of a research project that was reviewed and approved by The Prague Psychiatric Centre Institutional Review Board and written informed consent to participate in the research was obtained from all subjects. The study was carried out in accordance with the latest version of the Declaration of Helsinki (Tokyo 2004).

2.1. Subjects

The participants in the study were hospitalized at the Open Department of Prague Psychiatric Center from June 2005 to December 2009 with MDD (recurrent or single episode) diagnosed according to DSM IV criteria [1], confirmed using the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI), Czech version 5.0.0 [39]. They were admitted due to unsatisfactory response to previous treatments, by referral from a number of outpatient clinics and psychiatric hospitals in the Czech Republic and fulfilled at least Stage I criteria for resistant depression (≥ 1 adequate antidepressant treatment in current episode) according to Thase and Rush [48]. Only subjects who reached MADRS score ≥ 20 points and Clinical Global Impression (CGI) score ≥ 4 [16] were included. We excluded patients with drug or alcohol abuse, organic mental disorder, anxiety disorders, personality disorders and other comorbidities on Axis I of DSM IV (diagnosed using MINI and standard psychiatric examination), unstable somatic disease that might cause depression due to general medical condition (hypothyroidism etc.) as well as patients at imminent suicidal risk (item 10 of MADRS ≥ 3) unsuitable for treatment in an open ward. We assessed 120 patients for eligibility and 79 were enrolled into the study. Eight subjects dropped-out from the study due to significant worsening of clinical status requiring a change of treatment, adverse events or because they refused to participate in the study. The data of 71 subjects treated for more than 4 weeks were analyzed.

2.2. Treatment and clinical assessment

Patients were treated according to clinical judgment of the attending psychiatrists and with respect to the history of previous treatments, clinical status and generally used guidelines for treatment [2,5,23]. Antidepressants that had been ineffective in the treatment of the current episode were excluded. A short wash-out period (1–4 days) was applied before starting on antidepressants or their combinations from classes whose efficacy in the treatment of depressive disorder is generally accepted (Table 1)

and in flexible doses cited in the Summary of Product (www.sukl.cz - Czech State Institute for Drug Control). The duration of treatment was left to the responsibility of psychiatrists in charge as it is usual in naturalistic studies [19]. Anxiolytics and hypnotics were permitted only in cases of severe anxiety or insomnia. We did not taper previous stable anxiolytic and hypnotic treatment regimens already established before the start of the study. The use of other psychotropic drugs (thymostabilizers, atypical antipsychotics etc.) was not permitted. The clinical status was assessed using MADRS at screening, baseline, after 1 and 2 weeks, and at the end of treatment. Ratings were made by experienced clinical psychiatrists (M.B., T.N., M.K., P.S.) who were trained to the criterion of intraclass correlation > 0.80 for each clinician prior to conducting ratings [22].

2.3. Statistical methods and data analyses

The primary outcome measure was the score change in the MADRS. The response to treatment was defined as a reduction of the MADRS $\geq 50\%$ and remission as MADRS score ≤ 12 points, as previously used in antidepressant studies [8,15,28].

We used three different definitions of early improvement in terms of percentage MADRS score reduction ≥ 20 , 25 and 30% after 1 and 2 weeks of treatment compared to baseline. The same score reductions were used in previous studies [18,30,44].

Demographic and clinical characteristics are presented as the mean and standard deviation. Due to nonnormal data distribution, Mann-Whitney U test and Fisher's Exact test were used to compare scores of rating scales and baseline parameters in responders and nonresponders.

Values of AUC [12] with exact binomial 95% confidence intervals (95%CI) were calculated for different reductions of MADRS as well as for total reductions of MADRS after week 1 and 2 for prediction of treatment outcome. The AUC measures discrimination, that is, the ability of the test to correctly classify those with and without the response or disease (the usually used cut-off point for excellent accuracy of the test is 0.9).

In addition, we also analyzed values of AUC of MADRS₆ (composite score of 6 core mood items – apparent sadness, reported sadness, inner tension, lassitude, inability to feel and pessimistic thoughts) score reductions to take account of the potential influence of antidepressant side effects on early improvement [6,7].

The best cut-off points of MADRS and MADRS₆ reduction after 1 or 2 weeks of treatment for prediction were established by ROC analyses. A Chi² statistic (X^2) was used to compare AUCs of analyzed MADRS reductions. Positive and negative predictive

Table 1
Baseline demographic, clinical and treatment characteristics of patients.

	Nonresponders (n=36)	Responders (n=35)	Statistical significance level
Age	44 ± 12.6	49 ± 9.9	NS ^a
Sex (F:M)	24:12	27:08	NS ^b
Number of previous depressive episodes	2 ± 3.1	2.4 ± 2.4	NS ^a
Duration of current episode before start of index treatment (wks)	40.4 ± 41.2	23.5 ± 23	0.06 ^a
Number of previous adequate treatments of current episode	1.8 ± 1.3	1.3 ± 0.7	NS ^a
Duration of index treatment (wks)	4.8 ± 0.9	5.1 ± 1.0	NS ^a
Treatment	NaSSA-1, NDRI-6, NDRI+SARI-2, SNRI-19, SNRI+NASSA-4, SSRI-2, TCA-1, TCA+TCA-1	NaSSA+SNRI (SSRI)-5, NDRI-2, NDRI+TCA-5, SNRI-14, SNRI+SARI-1, SNRI+TCA-2, SSRI-5, SSRI+NDRI-1	NA

NA: not applicable; NS: nonsignificant; wks: weeks; NaSSA: noradrenergic and specific serotonergic antidepressants; NDRI: norepinephrine and dopamine reuptake inhibitors; SD: standard deviation; SARI: serotonin antagonist/reuptake inhibitors; SNRI: serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors; SRI: serotonin reuptake inhibitors; SSRI: selective serotonin reuptake inhibitors; TCA: tricyclic antidepressants.

^a Mann-Whitney U-test.

^b Fisher's Exact test.

Table 2
Results of clinical rating scales.

	Nonresponders (n = 36)	Responders (n = 35)	Statistical significance level ^a
MADRS baseline	27.6 ± 5.4	27.1 ± 4.4	NS
MADRS after week 1	26.4 ± 5.1	22.2 ± 5.2	0.003
MADRS reduction of score after week 1 (%)	3.7 ± 10.3	17.4 ± 17.5	< 0.001
MADRS after week 2	24.4 ± 6.5	17.8 ± 4.7	< 0.001
MADRS reduction of score after week 2 (%)	10.2 ± 23.7	33.9 ± 14.9	< 0.001
MADRS final	21.2 ± 4.8	8.9 ± 4.4	< 0.001
Final MADRS score reduction (%)	20.3 ± 15.7	66.9 ± 14.6	< 0.001

MADRS: Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale; NS: nonsignificant.

^a Mann-Whitney U test.

values (PPV, NPV), number needed to diagnose (NND) with 95%CI according to Wilson [52] for response to treatment were also calculated.

All tests were two-sided and an exact significance level of 0.05 was adopted. The analyses were performed using SPSS version 19, MedCalc Software version 11.3 and STATA version 11.

3. Results

3.1. Baseline characteristics, clinical measures and treatments

The sample comprised 51 females and 20 males (mean age 46.8 ± 11.5). The mean duration of treatment period in the whole sample was 4.9 ± 0.9 weeks. The overall response rate at the end of study was 49% ($n = 35$) with remission achieved in 41% of patients ($n = 29$). Responders and nonresponders did not differ in baseline demographic and clinical characteristics with the exception of a trend toward significance for a longer duration of index episode in the nonresponders (Tables 1 and 2).

The significant differences between responders and nonresponders were detected in the reduction of MADRS as well as in the total MADRS scores at weeks 1 and 2 favoring responders. For numerical details see Table 2. Similar patterns of results were seen for remission (the results are not shown in the Tables).

3.2. Predictive values of early depressive symptoms reductions

ROC analyses of the percentage MADRS reduction after week 1 and 2 as a predictor of response yielded AUCs of 0.73 (95%CI 0.62–0.84) and 0.80 (95%CI 0.69–0.9) respectively ($X^2 = 1.38$, $p = 0.24$)

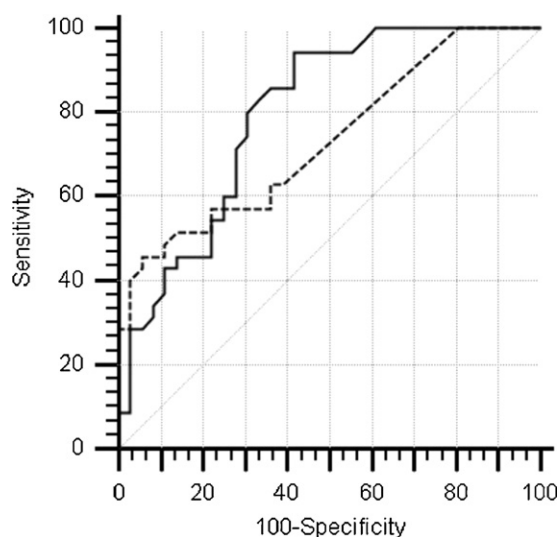


Fig. 1. Receiver operating characteristics analyses of percentage MADRS reduction after week 1 (dashed line) and 2 (solid line).

(Fig. 1). Optimal cut-offs of MADRS reduction for response was 21% after week 1 (PPV = 0.89, 95%CI 0.7–0.97; NPV = 0.64, 95%CI 0.58–0.67) and 12% after week 2 (PPV = 0.68, 95%CI 0.6–0.72; NPV = 0.88, 95%CI 0.73–0.95). The above-mentioned percentage reduction of MADRS at week 1 predicted the response with 70% accuracy (sensitivity 46%, specificity 94%) and the same parameter at week 2 reached an accuracy value of 76% (sensitivity 94%, specificity 58%).

Concerning the MADRS₆ reductions, we observed a trend toward significance for the difference between AUCs of percentage MADRS₆ reductions for response prediction at week 1 (0.66, 95%CI 0.54–0.79) and 2 (0.77, 95%CI 0.66–0.88; $X^2 = 3.75$, $p = 0.06$). Optimal cut-offs MADRS₆ reduction for response were 10% at week 1 (PPV = 0.68, 95%CI 0.52–0.81; NPV = 0.61, 95%CI 0.52–0.68) and 11% after week 2 (PPV = 0.69, 95%CI 0.61–0.74; NPV = 0.85, 95%CI 0.7–0.93).

There were statistically significant differences in the number of final responders between early improvers and early nonimprovers. These differences were present at all MADRS score reduction levels ($\geq 20, 25, 30\%$), and at both the time periods used to define early improvement (1 and 2 weeks of treatment). Numerical details as well as the NPVs, PPVs, NNDs and AUCs are displayed in Table 3. Comparison of AUCs using three different definitions of MADRS reduction for both time points did not reveal significant differences ($X^2 = 3.87$, $p = 0.57$) (Table 3).

In addition we calculated AUCs of MADRS reductions after week 1 and 2 for prediction of remission (MADRS ≤ 12) and we did not find a difference between their values for both time points (AUC week 1 = 0.65, 95% CI 0.52–0.78; AUC week 2 = 0.75, 95%CI 0.63–0.86; $X^2 = 2.09$, $p = 0.15$). The best cut-offs of MADRS reduction for remission were 23% after week 1 (PPV = 0.8, 95%CI 0.58–0.93; NPV = 0.7, 95%CI 0.64–0.73) and 24% after week 2 (PPV = 0.59, 95%CI 0.49–0.66; NPV = 0.81, 95%CI 0.69–0.90).

4. Discussion

As far as we know, this is the first study systematically comparing predictive values of improvement in depressive symptoms after 1 and 2 weeks of treatment in patients who failed to respond to previous antidepressant interventions.

We found differences in changes of MADRS score as well as in MADRS reduction favoring responders from the first week of treatment. We detected predictive effect of MADRS reduction for response not only at week 2 but also at week 1, and the effect was not statistically different when compared by an analysis of AUCs. The predictive potentials of different MADRS reductions at both defined time periods were numerically but not statistically different.

The majority of previous studies [10,18,45,44] demonstrating a predictive effect of early improvement of depressive symptoms after two weeks of treatments used the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) [17]. Therefore, direct comparison of our study with previous studies is not possible because we applied the

Table 3
Predictive parameters of various cut-offs of MADRS score reduction after 1 and 2 weeks of treatment.

	Definitions of early improvement	Early improvers (% responders)	Non-early improvers (% responders)	p^a	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	NND (95% CI)	AUC ^{b,c} (95% CI)
Week 1	≥ 20% MADRS score reduction	20 (80)	51 (37)	0.001	0.8 (0.58–0.92)	0.63 (0.49–0.75)	2.34 (1.46–3.87)	0.67 (0.57–0.78)
	≥ 25% MADRS score reduction	13 (92)	58 (40)	0.001	0.92 (0.67–0.99)	0.6 (0.55–0.62)	1.9 (1.23–2.53)	0.66 (0.57–0.74)
	≥ 30% MADRS score reduction	9 (100)	62 (42)	0.001	1 (0.7–1)	0.58 (0.46–0.7)	1.72 (1.11–2.15)	0.63 (0.56–0.7)
Week 2	≥ 20% MADRS score reduction	41 (71)	30 (20)	< 0.001	0.71 (0.56–0.82)	0.8 (0.63–0.9)	1.97 (1.36–2.85)	0.75 (0.65–0.85)
	≥ 25% MADRS score reduction	36 (71)	35 (28)	< 0.001	0.71 (0.55–0.84)	0.72 (0.56–0.84)	2.29 (1.50–3.77)	0.72 (0.61–0.82)
	≥ 30% MADRS score reduction	28 (68)	43 (37)	0.002	0.68 (0.49–0.82)	0.63 (0.48–0.76)	3.26 (1.84–8.70)	0.65 (0.54–0.76)

AUC: area under a curve of receiver operating characteristics; CI: confidence interval; MADRS: Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale; NND: number needed to diagnose; NPV: negative predictive value; PPV: positive predictive value.

^a Fisher's Exact test.

^b Nonsignificant differences among different MADRS score reductions after week 1 ($X^2 = 1.37, p = 0.5$).

^c Nonsignificant differences among different MADRS score reductions after week 2 ($X^2 = 5.51, p = 0.06$).

change of MADRS as the primary outcome measure and the treatment period in our study was slightly different. We preferred MADRS scale for its greater sensitivity to the change of depressive symptoms and its unifactorial structure [11,27,38]. Because a correlation between MADRS and HAMD scores was demonstrated [20,44], we believe, in accord with Szegedi et al. that our results can be considered together with those using other outcome measures [20,44]. There is only one study (pooled analysis of five studies) which applied 25% MADRS reduction at week 2 [49].

Comparing results from previous studies, we found that PPVs (range 0.8–1.0) of MADRS reductions (20, 25, 30%) after week 1 for response in our study are slightly higher compared to van Calker's, Szegedi's and Tohen's studies [10,44,45,49] and practically identical to Henkel's study [18] that analyzed 2-week predictivity. We detected a similar pattern of results for our PPVs after week 2. We suggest that described differences could be explained by methodological variation (different patient population, study design, assessment tools, use of intention-to-treat analysis etc.). The calculated NPVs at week 1 (from 0.58 to 0.63) and 2 (0.63–0.8) are within the range of NPVs detected in previous studies for week 1 [45] and week 2 [18,44,49] with the exception of van Calker's study with higher predictive values [10].

Our AUCs of percentage MADRS reductions after week 1 and 2 for response prediction are consistent with the results of the 5-week van Calker's study [10] and AUCs of various thresholds (20, 25 and 30%) of MADRS reduction after week 1 and 2 are comparable to these parameters calculated after 2 weeks of treatment in Henkel's study [18].

An absence of significant difference between the predictive potential of MADRS reduction for weeks 1 and 2 might not completely exclude the better predictive power of week 2, i.e. there could be a type II error. Furthermore, the results obtained at week 2 showed a trend toward superiority over week 1 when MADRS₆ had been applied. Thus, the early improvement within the first week of treatment might be partially caused by side effects of antidepressants (sedation, increased appetite etc.). Notwithstanding this possibility, the predictive values detected at week 1 are, from our point of view, clinically important, numerically similar, and comparable to the results of previous studies analyzing prediction at week 2 [10,18,44,45,49]. In accord with the mentioned studies, we found relatively high NPV/low specificity (low PPV/high sensitivity) of early improvement at week 2 for response prediction but the pattern of results for data at week 1 was inverse–high PPV/low sensitivity (low NPV/high specificity). Translated into clinical terms, this suggests the need to continue antidepressant treatment if early improvement occurs at week 1 despite the possible presence of (manageable) side effects and to consider a change of treatment strategy in the third week of antidepressant intervention, if improvement does not appear.

Based on our data (no detected differences among AUCs of various threshold of MADRS reduction at both times) using the 20% reduction of MADRS score might be clinically useful for prediction since this metric achieved numerically highest values of AUCs at both time periods and its predictive effect was demonstrated in previous studies [18,44,45].

The present study has added data to the growing body of evidence about the early start of antidepressant effect [29,32,33,42,43,47] and our results might indicate relatively good predictive potential of MADRS reductions, not only after two-weeks but already after one week of the treatment. However, it is necessary to interpret these results with caution as there were several study limitations.

First, our sample size was limited. Secondly, the mean duration of treatment in our study was relatively short (4.9 ± 0.9 weeks). We cannot exclude the possibility of a further clinical response emerging during longer treatment. However, a similar average time to response was detected in a recent large observational study [19]. Despite this concordance, it should be noted that it is unclear if the results of our study as well as results of previous studies could be generalized for longer treatment trials. Because the relatively short treatment period is probably not sufficient to achieve remission [36] in a substantial proportion of enrolled patients we have presented detailed results (various cut-offs of MADRS reduction) only for responders. Thirdly, it was a naturalistic, uncontrolled study; methodological limitations of such studies are well known. The treatment was chosen and its dosage flexibly adjusted according to the clinical judgment of attending psychiatrists. Because of the heterogeneity of antidepressants used in the study, we are not able to analyse results for specific antidepressant classes. A lack of placebo control group is the fourth limitation of the study. The early change of symptoms might be partially caused by nonspecific effects of study protocol (hospitalization, patient's regular daily schedule, regular evaluation of patient's status, etc.) and placebo effect as described previously by Quitkin's team [34,35]. Although we cannot exclude the influence of a placebo effect on early improvement of symptoms, in accord with Szegedi's work [44], we suggest that there is a methodological difference between studies evaluating early changes of depressive symptoms and studies examining abrupt, robust improvement of symptoms that were defined as much or very much improved according to the Clinical Global Impression–Improvement Scale (CGI-I). In addition, we found only one patient in each group with defined improvement (20, 25 a 30% of MADRS) after week 1 who did not sustain at least the same improvement at week 2.

Despite the results of our study indicating the possibility of prediction of final response after the first and second week of treatment, their generalizability for clinical practice remains questionable. The AUCs of score reduction in rating scales in our study as in previously cited studies indicate, at best, good but not

excellent ability to differentiate between responders and non-responders [13]. There is a clear need for double-blind, placebo-controlled studies evaluating difference in outcome between patients treated as usual (e.g. 4–8 weeks of treatment with antidepressant with well-established efficacy) and those whose treatments would be changed after week 1 or week 2 because of absence of early improvement. This type of study is already under way in Germany [46]. A possible way to improve the predictive value of early improvement might be to use it in combination with other predictors, e.g. various neurophysiological parameters (theta cordance, alpha power, Antidepressant Treatment Response Index, relative theta power), functional brain imaging, or genetic studies [3,4,9,14,21,24–26,50,51].

5. Conclusion

The results indicate that the improvement of depressive symptoms in patients with resistant depression can occur after the first week of treatment. The predictive potential might be comparable to that found after the second week of antidepressant intervention and be clinically meaningful.

Disclosure of interest

M.B., T.N., P.S., J.K. M.K. declare that they have no conflicts of interest concerning this article.

C.H. Clinical trials: coordinator of a multicentric study for Servier. Consultant: Advisory board member, Lilly and BMS. Grant: Lilly. Paid lectures for: Lilly, Janssen Cilag, BMS, Medicom, Nycomed, Krka. Other: faculty member, Lundbeck International Neuroscience Foundation.

Acknowledgements

This study was supported by a grant from Internal Grant Agency of Ministry of Health of Czech Republic No. NS 10368-3 and was presented at 23rd ECNP Congress in August 2010. The authors thank Jan Volavka, M.D. for valuable advice and help with the final revisions of the manuscript, to Ms. Kveta Vonaskova and Ms. Jolana Sediva for administrative and technical support.

References

- [1] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed., Washington DC: American Psychiatric Press; 1994.
- [2] Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, Cowen PJ, Howard L, Lewis G, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2008;22:343–96.
- [3] Bares M, Brunovsky M, Kopecek M, Stopkova P, Novak T, Kozeny J, et al. Changes in QEEG prefrontal cordance as a predictor of response to antidepressants in patients with treatment resistant depressive disorder: a pilot study. *J Psychiatr Res* 2007;41:319–25.
- [4] Bares M, Brunovsky M, Novak T, Kopecek M, Stopkova P, Sos P, et al. The change of prefrontal QEEG theta cordance as a predictor of response to bupropion treatment in patients who had failed to respond to previous antidepressant treatments. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010;20:459–66.
- [5] Bauer M, Bschor T, Pfennig A, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care. *World J Biol Psychiatry* 2007;8:67–104.
- [6] Bech P. Measurements issues. In: ÓHaenen HAH, den Boer JA, Willner P, editors. *Textbook of biological psychiatry*. Chichester: John Wiley & Sons; 2002. p. 25–36.
- [7] Bech P, Tanghøj P, Andersen HF, Overo K. Citalopram dose-response revisited using an alternative psychometric approach to evaluate clinical effects of four fixed citalopram doses compared to placebo in patients with major depression. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;163:20–5.
- [8] Berman RM, Fava M, Thase ME, Trivedi MH, Swanink R, McQuade RD, et al. Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *CNS Spectr* 2009;14:197–206.
- [9] Bruder GE, Sedoruk JP, Stewart JW, McGrath PJ, Quitkin FM, Tenke CE. Electroencephalographic alpha measures predict therapeutic response to a selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant: pre- and post-treatment findings. *Biol Psychiatry* 2008;63:1171–7.
- [10] Calker D, Zobel I, Dykierck P, Deimel CM, Kech S, Lieb K, et al. Time course of response to antidepressants: predictive value of early improvement and effect of additional psychotherapy. *J Affect Disord* 2009;114:243–53.
- [11] Carmody TJ, Rush AJ, Bernstein I, Warden D, Brannan S, Burnham D, et al. The Montgomery Asberg and the Hamilton ratings of depression: a comparison of measures. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16:601–11.
- [12] DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;44:837–45.
- [13] Fawcett T. An introduction to ROC analysis. *Pattern Recogn Lett* 2006;27: 861–74.
- [14] Garriock HA, Kraft JB, Shyn SI, Peters EJ, Yokoyama JS, Jenkins GD, et al. A genomewide association study of citalopram response in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2010;67:133–8.
- [15] Gorwood P, Weiller E, Lemming O, Katona C. Escitalopram prevents relapse in older patients with major depressive disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15:581–93.
- [16] Guy W. ECDU assessment manual for psychopharmacology-revised. In: US Dept. Health Education and Welfare Publication. Rockville, MD: (ADM) 76-338; 1976. p. 218–22.
- [17] Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56–62.
- [18] Henkel V, Seemuller F, Obermeier M, Adli M, Bauer M, Mundt C, et al. Does early improvement triggered by antidepressants predict response/remission? Analysis of data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with major depression. *J Affect Disord* 2009;115:439–49.
- [19] Hennings JM, Owashi T, Binder EB, Horstmann S, Menke A, Kloiber S, et al. Clinical characteristics and treatment outcome in a representative sample of depressed inpatients - findings from the Munich Antidepressant Response Signature (MARS) project. *J Psychiatr Res* 2009;43:215–29.
- [20] Heo M, Murphy CF, Meyers BS. Relationship between the Hamilton Depression Rating Scale and the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale in depressed elderly: a meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15: 899–905.
- [21] Iosifescu DV, Greenwald S, Devlin P, Mischoulon D, Denninger JW, Alpert JE, et al. Frontal EEG predictors of treatment outcome in major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19:772–7.
- [22] Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, Katzelnick DJ. Computer-administered clinical rating scales. A review. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;127:291–301.
- [23] Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, McIntyre RS, Milev R, Ramasubbu R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. *III Pharmacotherapy J Affect Disord* 2009;117Suppl1:S26–43.
- [24] Leuchter AF, Cook IA, Marangell LB, Gilmer WS, Burgoyne KS, Howland RH, et al. Comparative effectiveness of biomarkers and clinical indicators for predicting outcomes of SSRI treatment in Major Depressive Disorder: results of the BRITE-MD study. *Psychiatry Res* 2009;169:124–31.
- [25] Little JT, Ketter TA, Kimbrell TA, Dunn RT, Benson BE, Willis MW, et al. Bupropion and venlafaxine responders differ in pretreatment regional cerebral metabolism in unipolar depression. *Biol Psychiatry* 2005;57:220–8.
- [26] Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK, Jerabek PA, Brickman JS, Tekell JL, et al. Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport* 1997;8:1057–61.
- [27] Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382–9.
- [28] Montgomery SA, Huusom AK, Bothmer J. A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology* 2004;50:57–64.
- [29] Nakajima S, Suzuki T, Watanabe K, Kashima H, Uchida H. Accelerating response to antidepressant treatment in depression: a review and clinical suggestions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:259–64.
- [30] Nierenberg AA, Farabaugh AH, Alpert JE, Gordon J, Worthington JJ, Rosenbaum JF, et al. Timing of onset of antidepressant response with fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 2000;157:1423–8.
- [31] Nierenberg AA, McLean NE, Alpert JE, Worthington JJ, Rosenbaum JF, Fava M. Early nonresponse to fluoxetine as a predictor of poor 8-week outcome. *Am J Psychiatry* 1995;152:1500–3.
- [32] Papakostas GI, Perlis RH, Scalia MJ, Petersen TJ, Fava M. A meta-analysis of early sustained response rates between antidepressants and placebo for the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26: 56–60.
- [33] Posternak MA, Zimmerman M. Is there a delay in the antidepressant effect? A meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2005;66:148–58.
- [34] Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Taylor BP, Klein DF. Can the effects of antidepressants be observed in the first two weeks of treatment? *Neuropsychopharmacology* 1996;15:390–4.
- [35] Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PJ, Nunes E, Oceppek-Welikson K, Tricamo E, et al. Further evidence that a placebo response to antidepressants can be identified. *Am J Psychiatry* 1993;150:566–70.
- [36] Rush AJ, Kraemer HC, Sackeim HA, Fava M, Trivedi MH, Frank E, et al. Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:1841–53.

- [37] Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905–17.
- [38] Santen G, Danhof M, Pasqua OD. Sensitivity of the Montgomery Asberg Depression Rating Scale to response and its consequences for the assessment of efficacy. *J Psychiatr Res* 2009;43:1049–56.
- [39] Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl. 20):22–33.
- [40] Simon GE, Khandker RK, Ichikawa L, Operskalski BH. Recovery from depression predicts lower health services costs. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1226–31.
- [41] Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, Lecrubier Y, Montgomery S, Lipp O, et al. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9:83–91.
- [42] Stassen HH, Angst J, Hell D, Scharfetter C, Szegedi A. Is there a common resilience mechanism underlying antidepressant drug response? Evidence from 2848 patients. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1195–205.
- [43] Stassen HH, Angst J, Delini-Stula A. Delayed onset of action of antidepressant drugs? Survey of results of Zurich meta-analyses. *Pharmacopsychiatry* 1996;29:87–96.
- [44] Szegedi A, Jansen WT, van Willigenburg AP, van der Meulen E, Stassen HH, Thase ME. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. *J Clin Psychiatry* 2009;70:344–53.
- [45] Szegedi A, Muller MJ, Anghelescu I, Klawe C, Kohnen R, Benkert O. Early improvement under mirtazapine and paroxetine predicts later stable response and remission with high sensitivity in patients with major depression. *J Clin Psychiatry* 2003;64:413–20.
- [46] Tadic A, Gorbulev S, Dahmen N, Hiemke C, Braus DF, Roschke J, et al. Rationale and design of the randomised clinical trial comparing early medication change (EMC) strategy with treatment as usual (TAU) in patients with major depressive disorder—the EMC trial. *Trials* 2010;11:21.
- [47] Taylor MJ, Freemantle N, Geddes JR, Bhagwagar Z. Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1217–23.
- [48] 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.
- [49] Tohen M, Case M, Trivedi MH, Thase ME, Burke SJ, Durell TM. Olanzapine/fluoxetine combination in patients with treatment-resistant depression: rapid onset of therapeutic response and its predictive value for subsequent overall response in a pooled analysis of 5 studies. *J Clin Psychiatry* 2010;71:451–62.
- [50] Uher R, Perroud N, Mandy YM, Hauser J, Henigsberg N, Maier W, et al. Genome-wide pharmacogenetics of antidepressant response in the GENDEP project. *Am J Psychiatry* 2010;167:555–64.
- [51] Uhr M, Tontsch A, Namendorf C, Ripke S, Lucae S, Ising M, et al. Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression. *Neuron* 2008;57:203–9.
- [52] Wilson EB. Probable inference, the law of succession, and statistical inference. *J Am Stat Assoc* 1927;22:209–12.

ORIGINAL ARTICLE

Antidepressant monotherapy compared with combinations of antidepressants in the treatment of resistant depressive patients: A randomized, open-label study

MARTIN BARES^{1,2}, TOMAS NOVAK^{1,2}, MILOSLAV KOPECEK^{1,2}, PAVLA STOPKOVA^{1,2}, JAN CERMAK¹, JIRI KOZENY^{1,2} & CYRIL HÖSCHL^{1,2}

¹Prague Psychiatric Center, Prague, Czech Republic, and ²Department of Psychiatry and Medical Psychology, 3rd Faculty of Medicine, Charles University, Prague Czech Republic

Abstract

Objective. This randomized, 6-week, open-label study compared efficacy of CAD and antidepressant monotherapies (ADM) that had been chosen according to clinical judgment of the attending psychiatrist. **Methods.** A total of 60 inpatients (intent-to-treat analysis) with depressive disorder (≥ 1 unsuccessful antidepressant treatment) were randomly assigned to the interventions. The responders who completed the acute phase of study, were evaluated for relapse within 2 months of follow-up treatment. The primary outcome measure was change in the Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) and response was defined as a $\geq 50\%$ reduction of MADRS score. **Results.** Mean changes in total MADRS score from baseline to week 6 for patients in both treatment modalities were not different (ADM = 13.2 ± 8.6 points; CAD = 14.5 ± 9.5 points; $P = 0.58$). The analysis of covariance performed for significantly higher value of imipramine equivalent dose in CAD group showed only a non-significant between-group difference for total MADRS change ($P = 0.17$). There were also no differences between groups in response rate (ADM = 48%; CAD = 58%) and number of drop-outs in acute treatment as well as proportion of responders' relapses in the follow-up. **Conclusion.** Both treatment modalities produced clinically relevant reduction of depressive symptomatology in acute treatment of patients with resistant depression and their effect was comparable.

Key Words: Resistant depression, treatment, antidepressant monotherapy, combination of antidepressants

Introduction

Major depressive disorder (MDD) is a chronic, recurrent illness associated with significant morbidity and mortality. Despite recent progress in psychopharmacology and treatment possibilities many (about 30%) patients do not respond to standard antidepressant monotherapy (ADM) [1,2]. The most frequent pharmacological methods to manage resistant depression are switching antidepressants (ADs), augmentation of ADs with various compounds (second-generation antipsychotics, triiodothyronine, lithium, pindolol, buspirone, etc.), and combinations of two distinctly different ADs. However, there is no clear consensus in current guidelines of treatment which strategy should be preferred [3–5]. Antidepressant combination (CAD)

is an often used strategy to overcome resistance to treatment in current clinical practice [6,7]. A combination of ADs might increase the number of patients who could benefit from treatment [8,9]. Synergy between various mechanisms of action might affect a wider range of neurotransmitter or neuromodulator systems that might lead to faster onset of action and potential avoidance of side effects [10,11]. There are plenty of possible combinations but the evidence supporting their efficacy ranges from nothing or case reports to randomized clinical trials [12–14]. CAD can be applied in two different approaches: (1) Continuing the first AD and adding the second one, (2) combining two new ADs from the initiation of treatment. Several double-blind studies demonstrated higher efficacy

of CAD in the latter approach compared to new ADM [8,9,15–18]. In contrast, the results of the Level IV of the STAR*D project as well as a recent single-blind, randomized study did not support superiority of CAD over ADM [19,20].

Our previous retrospective study demonstrated higher response rate in patients treated with CAD compared with ADM [21]. Therefore we conducted a prospective, 6-week, randomized, open-label study comparing the efficacy and tolerability of ADM and CAD applied from the initiation of treatment in resistant patients. We also compared the ability of the treatment modalities to maintain response to treatment during 8 weeks follow-up.

Materials and methods

Study design

This single-centre study involved a two-arm open-label, randomized trial. Following a short initial wash out period (1–2 days), eligible subjects received 6-week treatment. Patients were randomly allocated according to permuted block design with a fixed block size 4, in a 1:1 ratio (no stratification) to either CAD or ADM groups. The responders from both groups who completed the acute phase of the study entered the follow-up phase lasting 8 weeks.

The design adhered to the latest version of the Declaration of Helsinki and ICH/Good Clinical Practice guidelines (Tokio 2004). The Prague Psychiatric Centre Institutional Review Board reviewed and approved this study protocol and a written informed consent to participate in the research was obtained from all subjects. This clinical study was registered at Current Controlled Trials, Ltd. – ISRCTN65259480 (www.controlled-trials.com).

Subjects

The participants in the study were hospitalized at the Open Department of Prague Psychiatric Center from January 2009 to March 2011 with major depressive disorder (recurrent or single episode) without psychotic symptoms according to DSM IV criteria [22], confirmed using The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.), Czech version 5.0.0 [23]. They were admitted due to unsatisfactory response to previous treatments by referral from a number of outpatient clinics and psychiatric hospitals in the Czech Republic. Patients fulfilled at least Stage I criteria for resistant depression (≥ 1 adequate antidepressant treatment in current episode) according to Thase and Rush [24]. Evaluation of adequacy of previous medication in the index episode was

based on the Antidepressant Treatment History Form (ATHF) [25] with a score of at least 3 (more than 4 weeks of treatment in adequate dose). The last treatments before enrollment are displayed in the Table I. Only subjects (18–65 years old) who reached Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) [26] score ≥ 25 and Clinical Global Impression (CGI) [27] score ≥ 4 were included. We excluded subjects with current psychiatric comorbidities on Axis I and II according to DSM-IV in the last 6 months before enrollment to the study, severe or uncontrolled medical illness that might cause depressive symptoms and high risk of suicide (clinical judgment and item 10 of MADRS ≥ 3), who were not suitable for hospitalization at the open department. The patients' selection was based on a psychiatric examination by one of investigators (MB, JC, MK, TN, PS). The standard physical examination, medical history evaluation, blood and urine biochemistry screening and electroencephalography were performed to exclude depression due to general medical condition. There was no financial compensation for patients.

Study treatment

After the signing of informed consent, patients were randomly allocated to either ADM or CAD treatment groups. The new treatment was chosen according to clinical judgment of the attending psychiatrists and with respect to the history of previous treatments, clinical status (anxiety, insomnia, psychomotor retardation etc.) and current guidelines for treatment [3–5]. We applied ADs or their combinations from classes whose efficacy in the treatment of depressive disorder is generally accepted (see Table I) and in flexible doses within the range cited in the Summary of Product (SPC) by the Czech State Institute for Drug Control (www.sukl.cz). The ADs that had been ineffective in the treatment of the current episode were excluded and within-class change of antidepressants was not allowed with the exception of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) since the demonstrated efficacy of within-class change of SSRIs was comparable to across-class changes of ADs [28,29]. New anxiolytics (benzodiazepines) and hypnotics were only permitted in cases of severe anxiety or insomnia. We did not taper stable anxiolytic treatment regime already introduced before the start of the study. The use of other psychotropic drugs (mood stabilizers, second generation antipsychotics, etc.) as well as formal psychotherapy was not allowed. The responders were treated for an additional 8 weeks with established successful ADM or CAD.

Clinical assessment

The primary outcome measure for the study was the score change in the MADRS. The patients were assessed with the MADRS, the Beck Depression Inventory – Short Form (BDI-SF) [30], CGI and Frequency, Intensity, and Burden of Side Effects (FIBSER) [31] bi-weekly up to week 6 and responders were rated 2 months after the end of acute phase of study. The FIBSER is self-rated scale which does not provide information on specific side effects but mapped how the antidepressant treatment and its side effects interfere with patients' functioning. The raters (MB, JC, MK, TN, PS) were trained to the criterion of intraclass correlation > 0.80 for each clinician prior to conducting ratings [32]. The response to treatment was defined as a reduction of the MADRS $\geq 50\%$ and remission as MADRS score ≤ 12 points, as previously used in antidepressant

studies [33–36]. Since there is no generally accepted criterion of relapse we used as a definition the score ≥ 20 points in the MADRS together with increase of MADRS $\geq 50\%$ at the time of follow-up visit comparing to the score at the final visit of acute phase, or change of antidepressant treatment due to substantial worsening of clinical status [37–39].

Statistical methods and data analyses

t-Test and Fisher exact test were used to investigate differences between the groups on demographic and clinical variables. Mann–Whitney *U*-test (MWU) was applied to compare nonparametric data. Data are presented as the mean and standard deviation. The primary efficacy analyses were based on the intent-to-treat (ITT) data set that was defined as the subset of patients who completed baseline and at least one post-baseline

Table I. Baseline demographic, clinical and treatment characteristics of patients (intent-to-treat sample).

	ADM (<i>n</i> = 29)	CAD (<i>n</i> = 31)	Statistical significance
Age (years)	46.7 ± 12.3	45.6 ± 10.2	NS ^a
Sex (F:M)	22:7	22:9	NS ^b
Illness duration (month)	80.3 ± 92.1	94.7 ± 104.5	NS ^a
Number of previous episodes	2.3 ± 2.9	2.3 ± 2.3	NS ^a
Duration of index episode before enrollment (weeks)	31.8 ± 2.9	27.0 ± 2.3	NS ^a
Number of previous adequate treatment trials of index episode	1.5 ± 0.8	1.5 ± 0.7	NS ^a
Last treatment before enrollment	NaSSA + NDRI-1 NaSSA (SARI) + SSRI-4 NaSSA(SARI) + SNRI-3 NDRI + SSRI-1 SNRI (SSRI) + SGA-4 SNRI-4 SSRI-11 TCA-1	NaSSA-1 NaSSA (SARI) + SSRI-6 NaSSA (SARI) + SNRI-3 NDRI + SSRI-1 SNRI-3 NDRI + NaSSA-1 SNRI (SSRI) + SGA-5 SSRI-9 RIMA-1 TCA-1	NS ^{c,*}
TR-S before enrollment	1.5 ± 0.7	1.4 ± 0.6	NS ^d
MGH-S before enrollment	2.0 ± 1.4	1.9 ± 0.9	NS ^d
Treatment in the study	NaSSA-5 NDRI-4 SNRI-11 SSRI-7 TCA-2	NaSSA (SARI) + NDRI-2 NaSSA (SARI) + SNRI-8 NaSSA (SARI) + SSRI-9 NDRI + SSRI-7 TCA + TCA-5	NA
Imipramine equivalent dose (mg/day) – final visit of the acute phase	233.1 ± 74.9	407.8 ± 117.1	<i>P</i> < 0.001

ADM, antidepressant monotherapy; BDI-SF, Beck Depression Inventory – Short Form; CAD, combination of antidepressants; CGI, Clinical Global Impression; MADRS, Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale; MGH-S, Massachusetts General Hospital Staging Method to Classify Treatment-Resistant Depression; NA, not applicable; NaSSA, noradrenergic and specific serotonergic antidepressants; NDRI, norepinephrine and dopamine reuptake inhibitors; NS, nonsignificant; RIMA, reversible inhibitor of monoaminoxidase; SARI, serotonin antagonist/reuptake inhibitors; SGA, second-generation antipsychotics; SNRI, serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitors; TCA, tricyclic antidepressants; TR-S, Thase and Rush Treatment-Resistant Depression Staging Method.

*Non-significant difference in the number of subjects with combined treatment, i.e. combinations and augmentations.

^aUnpaired *t*-test, ^bFischer exact test, ^cMcNemar's chi-square test, ^dMann–Whitney *U*-test.

visit with the last observation analysis (LOAN) method. The primary efficacy measure (MADRS) as well as BDI-SF, CGI and FIBSER in both groups were tested using a repeated measure of analyses of variance with the Greenhouse–Geisser adjustment (RM ANOVA G-G). Within group differences in the scores of rating scales between baseline and final visits were examined using paired *t*-tests. The proportions of responders, remitters and patients who had dropped-out from the study, taken benzodiazepines and relapsed within the follow-up phase of study in both groups were compared using Fisher exact test. We also analyzed observed cases (completers) to evaluate differences in response and remission rates between treatment groups. Finally, imipramine equivalent doses (IMID) estimated from daily doses cited in SPC (www.sukl.cz) were calculated for both groups using daily doses applying at the time of the final visit in the acute phase of study as well as the baseline scores in the Thase and Rush Treatment-Resistant Depression Staging Method (TR-S) [24] and the Massachusetts General Hospital Staging Method to Classify Treatment-Resistant Depression (MGH-S) [40]. To evaluate the potential confounding influence of different doses of ADs (IMID) as well as various types of intervention (TR-S, MHG-S) in the treatment history of index episode we used analysis of covariance (ANCOVA) with total MADRS change at the end of study as a dependent variable, response as grouping factor and values of IMID, TR-S and MGH-S as the covariates. We also assessed the relationship between values of IMID in the whole sample and reduction of MADRS score at the end of the study using Spear-

man's Rank correlation and compared values of IMID in responders and nonresponders in both treatment groups. Finally, we compared (McNemar's chi-square test) the number of patients treated in the last trial before enrollment with combined treatment (i.e. CAD and augmentations of ADs) in both groups. All tests were two-sided and an exact significance level of 0.05 was adopted. Analyses were performed using SPSS version 19. Sample size was based on the primary efficacy measure, the MADRS total score. A power analysis indicated that a total sample size of 52 patients would be sufficient to detect an effect size of 0.4 (RM-ANOVA) with 81% power at a 5% level of statistical significance.

Results

Patient characteristics

A total of sixty-one patients (44 females, 17 males, mean age 46.1 ± 11.2 years) were randomly assigned to the ADM ($n = 30$) and CAD ($n = 31$) treatments (Figure 1). One subject (ADM) refused to participate in the study before first post-baseline visit. Baseline demographic and clinical characteristics of ITT sample ($n = 60$) as well as treatment characteristics before enrollment (TR-S, MGH-S) did not differ between the groups (Table I). The overall discontinuation rate was not statistically different between the two groups of patients (ADM, 4/30, CAD, 6/31, $P = 0.30$).

There were no differences between treatment groups in proportions of patients who had taken

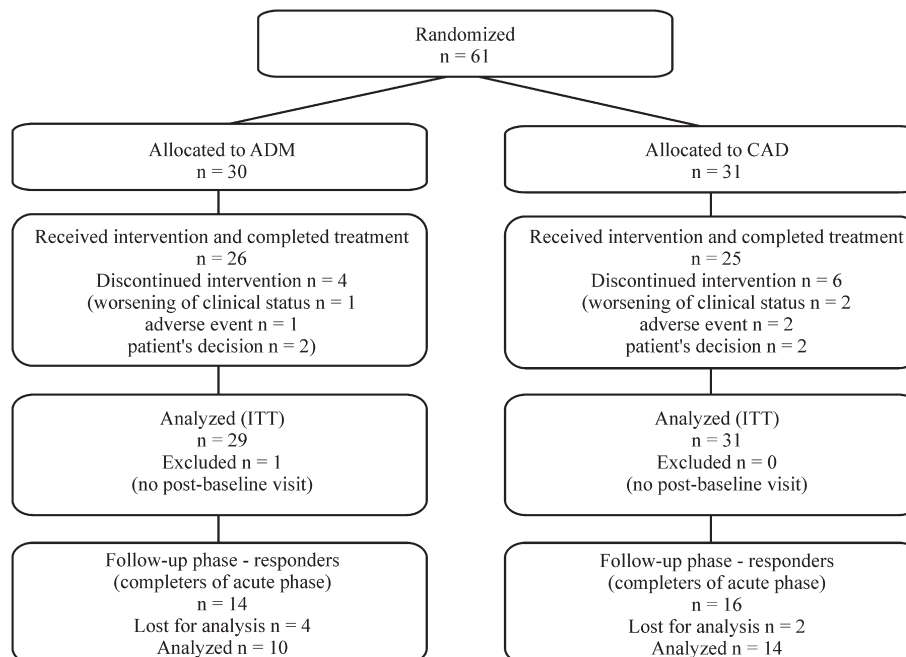


Figure 1. Study participants. ADM, antidepressant monotherapy; CAD, combination of antidepressants; ITT, intent-to-treat analysis.

benzodiazepines and doses of benzodiazepines in terms of diazepam equivalent [41] at the baseline (ADM 17/29; CAD = 20/31; $P = 0.79$; ADM = 10.7 mg/day; CAD = 10.8 mg/day; $t = 0.02$, $df = 35$, $P = 0.98$) nor at the end of the acute phase of the study (ADM 18/29; CAD 20/31; $P = 1.0$, ADM = 11.3 mg/day; CAD = 10.0 mg/day; $t = 0.63$, $df = 36$, $P = 0.53$). Thus, the use of hypnotics was similar in the groups.

Efficacy measures and side effects

Acute phase of study. Sixty patients completed baseline and at least one post-baseline visit and were included in the efficacy analyses (ITT). Mean change in MADRS score from baseline to week 6 for patients treated by ADM was 13.2 ± 8.6 points ($t = 8.25$, $df = 28$, $P < 0.001$) and 14.5 ± 9.5 points ($t = 8.48$, $df = 30$, $P < 0.001$) for patients from CAD group, thus the difference between groups was not significant ($t = 0.56$, $df = 58$, $P = 0.58$). The scores of rating scales used (MADRS, BDI-SF and CGI) at the baseline and at the end of the acute phase of treatment are displayed in the Table II.

On MADRS, RM-ANOVA-G-G confirmed a significant effect of time ($F = 89.16$, $df = 3,174$, $P < 0.001$) but no effect of group ($F = 0.43$, $df = 1,58$, $P = 0.52$) or group-time interaction ($F = 0.95$, $df = 3,174$, $P = 0.40$) (Figure 2). We also did not find any significant between-group differences in the other rating scales: BDI-SF (group-time interaction: $F = 0.57$, $df = 3,174$, $P = 0.57$) and CGI (group-time interaction: $F = 1.28$, $df = 3,174$, $P = 0.28$). The response rates of ADM and CAD groups were not different in either ITT (48 vs. 58%; $P = 0.61$) or "completers" analyses (54 vs. 64%; $P = 0.57$) or in remission rates (see Table III).

Table II. Clinical rating scales scores at baseline and final visit (week 6) in the ADM and CAD groups (intent-to-treat sample).

Scale	Treatment	Baseline visit week 0	Final visit week 6	<i>P</i> value ^a
MADRS	ADM	28.4 ± 3.2	15.2 ± 8.6	< 0.001
	CAD	28.6 ± 3.2	14.3 ± 9.6	< 0.001
BDI-SF	ADM	20.2 ± 6.6	13.1 ± 9.1	< 0.001
	CAD	18.9 ± 6.2	11.4 ± 6.7	< 0.001
CGI	ADM	4.6 ± 0.5	2.7 ± 1.2	< 0.001
	CAD	4.6 ± 0.6	2.7 ± 1.5	< 0.001

ADM, antidepressant monotherapy; BDI-SF, Beck Depression Inventory – Short Form; CAD, combinations of antidepressants; CGI, Clinical Global Impression; MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale.

No significant differences were observed between the both groups at baseline and week 6 in rating scales analyzed with repeated measure of analyses of variance with the Greenhouse-Geisser adjustment.

^aPaired *t*-test.

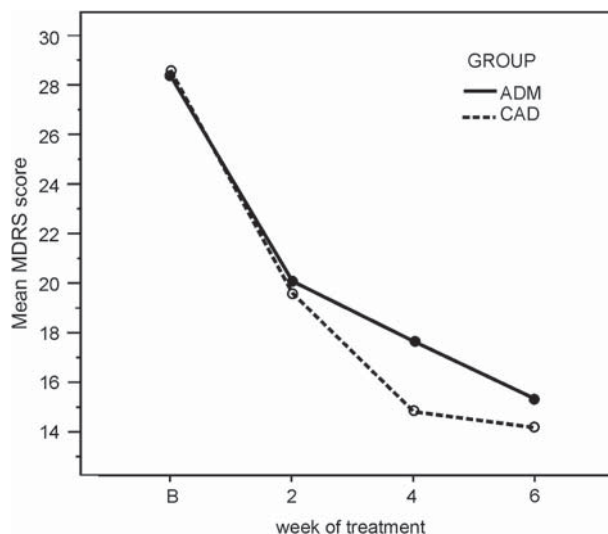


Figure 2. Change in mean MADRS¹ scores among depressive patients treated with ADM or CAD. ADM, antidepressant monotherapy; B, baseline visit; CAD, combination of antidepressants; MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale.

¹Last observation analyses.

There was a significant difference between groups in the IMID at the end of study (Table I). To explore the influence of this finding, we re-analyzed our data by ANCOVA with the IMID as a covariate and we found only non-significant between-group difference for total MADRS change ($F = 1.97$, $df = 1,57$, $P = 0.17$). Separate analyses for ADM and CAD groups did not reveal higher IMIDs in responders comparing to nonresponders in ITT (ADM, responders = 209 mg/day; nonresponders = 255 mg/day; $U = 70.5$, $P = 0.13$; CAD, 379 vs. 448 mg/day, $U = 76.5$, $P = 0.11$) nor in completers (ADM, 209 vs. 247 mg/day, $U = 63$, $P = 0.3$; CAD, 381 vs. 460 mg/day, $U = 47$, $P = 0.17$) data sets. We also did not find a correlation ($\rho = -0.08$, $P = 0.53$ between values of IMIDs and the reduction of MADRS score at the end of the study (ITT). As the next potential confounding factors were tested values of TR-S and MGH-S as covariates but analyses (ANCOVA), similarly to IMID, did not reveal significant difference between treatment modalities in term of MADRS change from baseline to final visit (TR-S, $df = 1,56$, $F = 0.21$, $P = 0.65$; MGH-S, $df = 1,56$, $F = 2,16$, $P = 0.15$). Additionally, the number of subjects treated in the last trial before start of the study with combined treatment was not different between ADM and CAD groups (McNemar's chi-square test, $P = 0.86$).

In addition, using RM-ANOVA-GG, we did not find any differences (group-time interaction) between groups in terms of frequency ($F = 0.09$, $df = 2,116$, $P = 0.91$), intensity ($F = 1.35$, $df = 2,116$, $P = 0.26$) and burden ($F = 0.40$, $df = 2,116$, $P = 0.67$) of side

Table III. Response rate in ADM and CAD groups (intent-to-treat and observed case analyses).

	Analysis	ADM	CAD	P value ^a
Response rate % (positive cases/subjects in group)	Intent-to-treat	48% (14/29)	58% (18/31)	0.61
	Completers	54% (14/26)	64% (16/25)	0.57
Remission rate % (positive cases/subjects in group)	Intent-to-treat	41% (12/29)	45% (14/31)	0.8
	Completers	46% (12/26)	52% (13/25)	0.78

ADM, antidepressant monotherapy; CAD, combination of antidepressants.

^aFisher exact test.

effects evaluated by FIBSER. No average values of FIBSER parameters (frequency, intensity and burden) in both groups at any study visit of acute phase did not exceed 2 points. There were three patients who dropped-out from the study due to adverse events (ADM $n = 1$, restless legs syndrome induced by escitalopram; CAD $n = 2$, switch to hypomania induced by combination mirtazapine + milnacipram, dermal allergic reaction to treatment with escitalopram + bupropion).

Follow-up phase. Thirty responders (ADM = 14; CAD = 16) who had completed acute phase of study entered the follow-up phase of study. Unfortunately, six (ADM = 4; CAD = 2) were lost for analysis since they refused to continue in the study and did not come to the research visit. There was no significant difference ($P = 1.0$) in relapse rate between ADM ($n = 2$) and CAD ($n = 3$) groups.

Discussion

The main finding of this open-label, randomized study comparing the efficacy of ADM and CAD in the acute treatment of patients with resistant depression is that the reduction of MADRS score, the response, remission as well as drop-out rates were not different between the treatment modalities at week 6. Despite the use of relatively high doses of ADs in term of IMID, especially in CAD group, both types of intervention were well tolerated and there were also no differences in the number of patients relapsing during the 2-month period of continuation treatment.

Our results on the efficacy of treatment with ADM and CAD are in accord with a recent, large, single-blind, randomized study [20] but in contrast to other studies that described higher efficacy of various CADs (e.g., mirtazapine + paroxetine, mirtazapine + fluoxetine, mirtazapine + venlafaxine, mirtazapine + bupropion, fluoxetine + desimipramine) used from treatment initiation, compared with ADMs [8,9,16,18]. Looking for

possible explanations of different results in our study compared to previous ones, we have revealed higher level of resistance in our sample than in the above-mentioned studies demonstrating positive results for CAD. It is probable that this higher degree of resistance is connected with poorer response to treatment not only to ADM but also to CAD [42]. Moreover, a substantial proportion of subjects in both groups in our study were treated with combination of ADs or ADs augmented by second generation of antipsychotics before enrollment to the project (Table I) and the majority of administered ADMs in the study were ADs with multiple pharmacological mechanisms, e.g., tricyclics, serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, norepinephrine and dopamine reuptake inhibitors, etc.

Perhaps also the differences between the results of the present study and those showing higher efficacy of CAD might be due to their use of specific ADs. Generally, the efficacy of ADs is considered to be similar to each other [3,5] but the results of some meta-analyses imply differences among them [43–45].

Our study was designed to be close to real clinical practice and did not evaluate the efficacy of specific ADs but compared efficacy and tolerability of two broadly defined treatment modalities. Therefore we are not able to estimate the efficacy of specific ADs in our trial. The choice of ADs, based on the clinical judgment of attending psychiatrists, took into account current guidelines of treatment [3,5] and reflected treatment history of the index episode as well as clinical symptoms such as anxiety, dyssomnia, etc. as is usual in clinical practice. We used CADs and ADMs whose efficacy in the treatment of resistant depression had been demonstrated in clinical studies [8,9,19,20, 29,46–52] or recommended in “guidelines” and reviews [3,5,10–13]. Hence, we believe that our data on overall efficacy can be interpreted within the framework of current studies in this field.

According to our results, the effect of ADs in our study was not dependent on their dosage since there

was no difference in the dose of ADs (IMID) between responders and nonresponders in both groups, and higher doses in CAD did not result in better treatment outcome (with no difference in side effects measured by FIBSER). Furthermore, there was neither association between values of IMID and the overall MADRS reduction in the acute phase of study nor influence of IMID on between-group difference. Current psychiatric literature provides ambiguous results on this topic [53,54]. We also did not find influence of number and type of previous treatments in terms of TR-S and MGH-S on our results. We analyzed not only TR-S but also MGH-S values since the latter ones consider into account also optimization of treatment (e.g., augmentation and combination of ADs) and do not suggest implicit hierarchy in the efficacy of ADs.

As we stated above both treatment modalities were well tolerated and there were no difference between groups in the number of dropped-out patients due to adverse events or side effects and this result is in accord with results of previous studies with various combinations [8,9,18,20,55–57]. Due to the heterogeneity of applied ADs we used the scale FIBSER that maps interference of side effects with patients' daily functioning and does not provide information on the occurrence of specific side effects. Hence, we are not able to compare their incidence in both treatment groups but the results of FIBSER did not reveal difference between groups. Furthermore, the impact of side effects in terms of FIBSER parameters was rated as a mild, not exceeding in average values of 2 out of 6 points.

The results of our study must be interpreted with caution as there are several study limitations. First, the duration of study may have been too brief to allow the full benefit of antidepressants to be expressed [2]. However, the same treatment period was used in two recent double-blind studies [8,9] and 6-week antidepressant intervention is the generally accepted time period to achieve response to treatment. Second, our sample size was limited. An a priori calculated sample size was sufficient to detect an effect size of 0.4, i.e. large effect, based on results of Nelson's study [18] and was similar to what had been used in our retrospective studies detecting better efficacy of CAD or combined treatment (CAD, augmentations of ADs with second generation of antipsychotics, etc.) [21,58]. Thus, we can not completely exclude false-negative results. However, an a posteriori effect size for MADRS score was 0.1, which is below the limit even for a small effect. Third, the raters were not blind to treatment. Fourth, the anxiolytic interventions were not strictly limited, but the number of subjects taking anxiolytics, as well as doses of benzodiazepines (diazepam equivalent), was not different in the groups. Finally, a significant

proportion of acute responders (completers) was lost for the follow-up visit evaluating the stability of response.

Despite these limitations, our results show that the efficacy of ADM and CAD in terms of response, remission, tolerability and stability of response is comparable. In view of our results and status of the evidence in this topic, the use of CAD from treatment initiation as a first option intervention in patients with resistant depression still remains questionable [59,60].

Conclusion

Both treatment modalities (monotherapy and combination of antidepressants) produced clinically relevant reduction of depressive symptomatology in acute treatment of patients with resistant depression and their effect was comparable.

Key points

- This prospective, randomised, open-label, 6-week study compares efficacy and tolerability of antidepressant monotherapies and combinations of antidepressants applied from the initiation of treatment in resistant patients as well as the ability of the treatment modalities to maintain treatment response during eight weeks follow-up
- The reduction of MADRS score, the response, remission as well as drop-out rates were not different between the treatment modalities at week 6. There were also no differences in the number of patients relapsing during the 8-week period of continuation treatment
- Despite limitations of our study, we suppose that the use of CAD from treatment initiation as a first option intervention in patients with resistant depression still remains questionable

Acknowledgements

The authors thank Ms Kveta Vonaskova and Ms Jolana Sediva for administrative and technical support.

Statement of Interest

This study was supported by a grant from Internal Grant Agency of Ministry of Health of Czech Republic No. NS 10368-3. MB, TN, PS, JC, JK and MK have no conflict of interest. CH: Clinical trials: coordinator of a multicentric study for Servier. Consultant: Advisory board member, Lilly and BMS. Grant: Lilly. Paid lectures for: Lilly, Janssen Cilag, BMS,

Medicom, Nycomed, Krka. Other: faculty member, Lundbeck International Neuroscience Foundation.

References

- [1] Fava M. New approaches to the treatment of refractory depression. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 1):26–32.
- [2] Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in Star^D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006;163:28–40.
- [3] Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, Cowen PJ, Howard L, Lewis G, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2000 British Association For Psychopharmacology Guidelines. *J Psychopharmacol* 2008;22:343–96.
- [4] Bauer M, Bschor T, Pfennig A, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, et al. World Federation Of Societies Of Biological Psychiatry (Wfsbp) Guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders in primary care. *World J Biol Psychiatry* 2007;8:67–104.
- [5] Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, McIntyre RS, Milev R, Ramasubbu R, et al. Canadian Network For Mood And Anxiety Treatments (Canmat) Clinical Guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord* 2009;117(Suppl 1):S26–43.
- [6] De La Gandara J, Aguera L, Rojo JE, Ros S, De Pedro JM. Use of antidepressant combinations: which, when and why? Results of a Spanish survey. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2005;32–6.
- [7] Horgan D, Dodd S, Berk M. A survey of combination antidepressant use in Australia. *Australas Psychiatry* 2007;15:26–9.
- [8] Blier P, Gobbi G, Turcotte JE, De MC, Boucher N, Hebert C, et al. Mirtazapine and paroxetine in major depression: a comparison of monotherapy versus their combination from treatment initiation. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19:457–65.
- [9] Blier P, Ward He, Tremblay P, Laberge L, Hebert C, Bergeron R. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *Am J Psychiatry* 2010;167:281–8.
- [10] Stahl SM. Antidepressants. In: Stahl SM, editor. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. 3rd ed. New York: Cambridge University Press; 2008. p 511–66.
- [11] Stahl SM. Enhancing outcomes from major depression: using antidepressant combination therapies with multifunctional pharmacologic mechanisms from the initiation of treatment. *CNS Spectr* 2010;15:79–94.
- [12] Dodd S, Horgan D, Malhi GS, Berk M. To combine or not to combine? a literature review of antidepressant combination therapy. *J Affect Disord* 2005;89:1–11.
- [13] Lam RW, Wan DD, Cohen NL, Kennedy SH. Combining antidepressants for treatment-resistant depression: a review. *J Clin Psychiatry* 2002;63:685–93.
- [14] Nierenberg AA, Katz J, Fava M. A critical overview of the pharmacologic management of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 2007;30:13–29.
- [15] Lauritzen L, Clemmesen L, Klysner R, Loldrup D, Lunde M, Schaumburg E, et al. Combined treatment with imipramine and mianserin. A controlled pilot study. *Pharmacopsychiatry* 1992;25:182–6.
- [16] Maes M, Vandoolaeghe E, Desnyder R. Efficacy of treatment with trazodone in combination with pindolol or fluoxetine in major depression. *J Affect Disord* 1996;41:201–10.
- [17] Maes M, Libbrecht I, Van HF, Campens D, Meltzer HY. Pindolol and mianserin augment the antidepressant activity of fluoxetine in hospitalized major depressed patients, including those with treatment resistance. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:177–82.
- [18] Nelson JC, Mazure CM, Jatlow PI, Bowers MB Jr, Price LH. Combining norepinephrine and serotonin reuptake inhibition mechanisms for treatment of depression: a double-blind, randomized study. *Biol Psychiatry* 2004;55:296–300.
- [19] Mcgrath PJ, Stewart JW, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, et al. Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: A Star^D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1531–41.
- [20] Rush AJ, Trivedi MH, Stewart JW, Nierenberg AA, Fava M, Kurian BT, et al. Combining medications to enhance depression outcomes (co-med): acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study. *Am J Psychiatry* 2011;168:689–701.
- [21] Bares M, Novak T, Kopecek M, Stopkova P, Hoschl C. Antidepressant monotherapy and combination of antidepressants in the treatment of resistant depression in current clinical practice. A retrospective study. *Int J Psychiatr Clin Pract* 2010;14:303–8.
- [22] American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Press; 2004.
- [23] Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV And ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 20):22–33.
- [24] 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.
- [25] Sackeim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 16):10–17.
- [26] Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382–9.
- [27] Guy W. *ECDEU Assessment Manual For Psychopharmacology – Revised*. US Dept Health, Education And Welfare Publication (Adm) 76-338. Rockville, MD: US Dept Health, Education And Welfare; 1976. p 218.
- [28] Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. *Biol Psychiatry* 2008;63:699–704.
- [29] Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, et al. Bupropion-Sr, sertraline, or venlafaxine-Xr after failure of SSRIs for depression. *New Engl J Med* 2006;354:1231–42.
- [30] Beck AT, Rial WY, Rickels K. Short form of depression inventory: cross-validation. *Psychol Rep* 1974;34:1184–6.
- [31] Wisniewski SR, Rush AJ, Balasubramani GK, Trivedi MH, Nierenberg AA. Self-rated global measure of the frequency, intensity, and burden of side effects. *J Psychiatr Pract* 2006;12:71–9.
- [32] Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, Katzelnick DJ. Computer-administered clinical rating scales. A review. *Psychopharmacology (Berlin)* 1996;127:291–301.
- [33] Baghai TC, Blier P, Baldwin DS, Bauer M, Goodwin GM, Fountoulakis KN, et al. General and comparative efficacy and effectiveness of antidepressants in the acute treatment of depressive disorders: a report by the WPA Section Of Pharmacopsychiatry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011;261(Suppl 3):207–45.
- [34] Berman RM, Fava M, Thase ME, Trivedi MH, Swanink R, McQuade RD, et al. Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled study

- in patients with inadequate response to antidepressants. *CNS Spectr* 2009;14:197–206.
- [35] Gorwood P, Weiller E, Lemming O, Katona C. Escitalopram prevents relapse in older patients with major depressive disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15:581–93.
- [36] Montgomery SA, Huusom AK, Bothmer J. A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine Xr in primary care patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology* 2004;50:57–64.
- [37] Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 2003;361:653–61.
- [38] Montgomery SA, Dunbar G. Paroxetine is better than placebo in relapse prevention and the prophylaxis of recurrent depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;8:189–95.
- [39] Storsom JG, Van Zwieten BJ, Vermeulen HD, Wohlfarth T, Van Den Brink W. Relapse and recurrence prevention in major depression: a critical review of placebo-controlled efficacy studies with special emphasis on methodological issues. *Eur Psychiatry* 2001;16:327–35.
- [40] Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2003;53:649–59.
- [41] Bazire S. Psychotropic Drug Directory 2010. The professionals' pocket handbook and aide memoire. Aberdeen: Healthcomm UK Ltd, A Schofield Healthcare Media Company; 2010.
- [42] Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A Star^D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905–17.
- [43] Cipriani A, Furukawa TA, Geddes JR, Malvini L, Signoretti A, McGuire H, et al. Does randomized evidence support sertraline as first-line antidepressant for adults with acute major depression? A systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1732–42.
- [44] Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009;373:746–58.
- [45] Montgomery SA, Baldwin DS, Blier P, Fineberg NA, Kasper S, Lader M, et al. Which antidepressants have demonstrated superior efficacy? a review of the evidence. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:323–9.
- [46] Baldomero EB, Ubago JG, Cercos CL, Ruiloba JV, Calvo CG, Lopez RP. Venlafaxine extended release versus conventional antidepressants in the remission of depressive disorders after previous antidepressant failure: Argos Study. *Depress Anxiety* 2005;22:68–76.
- [47] Debattista C, Solvason HB, Poirier J, Kendrick E, Schatzberg AF. A prospective trial of bupropion Sr augmentation of partial and non-responders to serotonergic antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:27–30.
- [48] Fava M, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Alpert JE, McGrath PJ, et al. A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: A Star^D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1161–72.
- [49] Kielholz P, Terzani S, Gastpar M, Adams C. [Treatment of therapy-resistant depressions. results of combined infusion treatment]. *Schweiz Med Wochenschr* 1982;112:1090–5.
- [50] Lam RW, Hossie H, Solomons K, Yatham LN. Citalopram and bupropion-sr: combining versus switching in patients with treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2004;65:337–40.
- [51] Trimble MR. Worldwide use of clomipramine. *J Clin Psychiatry* 1990;51(Suppl):51–4.
- [52] Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, Thase ME, Quitkin F, Warden D, et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *New Engl J Med* 2006;354:1243–52.
- [53] Adli M, Baethge C, Heinz A, Langlitz N, Bauer M. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255:387–400.
- [54] Ruhe HG, Huyser J, Swinkels JA, Schene AH. Dose escalation for insufficient response to standard-dose selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: systematic review. *Br J Psychiatry* 2006;189:309–16.
- [55] Bares M, Novak T. The combinations of antidepressant in the acute treatment of resistant depression: a review of randomized trials (in Czech). *Psychiatrie* 2010;14:28–34.
- [56] Fava M, Alpert J, Nierenberg A, Lagomasino I, Sonawalla S, Tedlow J, et al. Double-blind study of high-dose fluoxetine versus lithium or desipramine augmentation of fluoxetine in partial responders and nonresponders to fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:379–87.
- [57] Ferreri M, Lavergne F, Berlin I, Payan C, Puech AJ. Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non-responders to fluoxetine alone. *Acta Psychiatr Scand* 2001;103:66–72.
- [58] Bares M, Novak T, Kopecek M, Stopkova P, Sos P. Is combined treatment more effective than switching to monotherapy in patients with resistant depression? A retrospective study. *Neuro Endocrinol Lett* 2009;30:723–8.
- [59] Keks NA, Burrows GD, Copolov DL, Newton R, Paoletti N, Schweitzer I, et al. Beyond the evidence: is there a place for antidepressant combinations in the pharmacotherapy of depression? *Med J Aust* 2007;186:142–4.
- [60] Thase ME. Antidepressant combinations: widely used, but far from empirically validated. *Can J Psychiatry* 2011;56:317–23.