

Der Nervenarzt

Organ der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde,
der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft

Elektronischer Sonderdruck für M. Härter

Ein Service von Springer Medizin

Nervenarzt 2010 · 81:1049–1068 · DOI 10.1007/s00115-010-3084-7

© Springer-Verlag 2010

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der
privaten Homepage und Institutssite des Autors

**M. Härter · C. Klesse · I. Bermejo · T. Bschor · J. Gensichen · T. Harfst · M. Hautzinger · C. Kolada ·
I. Kopp · C. Kühner · M. Lelgemann · J. Matzat · B. Meyerrose · C. Mundt · W. Niebling ·
G. Ollenschläger · R. Richter · H. Schauenburg · H. Schulz · S. Weinbrenner · F. Schneider · M. Berger**

Evidenzbasierte Therapie der Depression

Die S3-Leitlinie unipolare Depression

Evidenzbasierte Therapie der Depression

Die S3-Leitlinie unipolare Depression

Unipolare depressive Störungen gehören mit einer Lebenszeitprävalenz von 18% in Deutschland zu den häufigsten psychischen Störungen und Beratungsanlässen in der Versorgung [1] und gehen für die Betroffenen mit erheblichen Beeinträchtigungen des psychischen und physischen Befindens sowie ihrer sozialen Bindungen und Funktionsfähigkeit einher [2]. Obwohl prinzipiell wirksame Behandlungsverfahren zur Verfügung stehen und bei der Diagnostik und Therapie der Depression in den vergangenen Jahren erhebliche Fortschritte gemacht wurden, zeigen versorgungsepidemiologische Studien weiteren Optimierungsbedarf in der Depressionsdiagnose und -therapie auf verschiedenen Ebenen der Versorgung [1, 3].

Unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) und in Zusammenarbeit mit dem Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) beteiligten sich 29 Fachgesellschaften und Berufsverbände zwischen 2005 und 2009 an der Entwicklung einer S3- bzw. Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Unipolare Depression [4], die Ende 2009 publiziert wurde. Neben Empfehlungen zur Diagnos-

tik und Vorschlägen zur Versorgungskoordination berücksichtigt diese Leitlinie unter den Behandlungsverfahren prioritär die Pharmako- und Psychotherapie sowie nichtmedikamentöse somatische Therapieverfahren. In diesem Beitrag, der überwiegend auf die differenzierten Empfehlungen zur *Pharmakotherapie der Depression* fokussiert (ein eigener Beitrag zur Psychotherapie ist kürzlich erschienen; vgl. [5]), wird die Entwicklung und Methodik der Leitlinie skizziert und ein Überblick über die zentralen Inhalte gegeben.

Entwicklung der Leitlinie

Von der „Clearing-Stelle“ des ÄZQ wurde bereits 2001 ein nationales Clearing-Verfahren zur Depression initiiert mit dem Hauptziel, evidenzbasierte, qualitativ hochwertige deutsche und englischsprachige Leitlinien zur Depression zu identifizieren und zu vergleichen. 21 Leitlinien, darunter 3 deutsche, wurden mithilfe der Checkliste „Methodische Qualität von Leitlinien“ [6, 7, 8] nach einer systematischen Literaturrecherche in einem Peer-Review-Verfahren von einer Fokusgruppe von Leitlinienanwendern aus der ambulanten und stationären Versorgung sowie Experten hinsichtlich Methodik, Inhalt und Format sowie der praktischen Anwendbarkeit beurteilt [9]. Diese Bewertung zeigte gravierende Qualitätsunterschiede; deutsche Leitlinien erreichten

nur mittlere Rangplätze. Die erweiterte Planungsgruppe des ÄZQ schloss aus dieser Analyse im Rahmen ihres Priorisierungsverfahrens, dass eine Nationale Versorgungsleitlinie für depressive Störungen auf Basis der bestehenden nationalen und internationalen Leitlinien entwickelt werden sollte, die diese Mängel ausgleicht.

Ziele der Leitlinie

Nach Abschluss des Leitlinien-Clearing-Verfahrens und der Arbeit mehrerer Fachgesellschaften an Depressionsleitlinien mit unterschiedlicher Schwerpunktsetzung war es ein zentrales Ziel, einen Konsens verschiedener Akteure im Gesundheitswesen für Leitlinien zur Diagnostik und Therapie depressiver Störungen herzustellen [4]. Seit Anfang 2005 koordinierte die DGPPN in Zusammenarbeit mit dem ÄZQ und der AWMF ein Projekt zur Erarbeitung einer S3-Leitlinie zur unipolaren Depression. 29 ärztliche und psychologische Fachgesellschaften und Berufsverbände sowie Angehörigen- und Patientenverbände waren hieran beteiligt. Im Zuge der Leitlinienentwicklung sollten auch Empfehlungen hinsichtlich einer abgestuften und vernetzten Versorgung zwischen dem haus- und fachärztlichen sowie dem psychotherapeutischen Sektor, zur Indikationsstellung für ambulante, teilstationäre bzw. stationäre Behandlungsmaßnahmen (einschließlich der Rehabilitation) erarbeitet werden.

Tab. 1 Fachgesellschaften und Berufsverbände sowie deren Vertreter in der Konsensusgruppe

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)	Prof. Dr. Christoph Mundt, Prof. Dr. Dr. Frank Schneider
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	Prof. Dr. Wilhelm Niebling, Prof. Dr. Jochen Gensichen
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin (DGPM)	Prof. Dr. Henning Schauenburg
Fachgruppe Klinische Psychologie der Deutschen Gesellschaft für Psychologie (DGPs)	Prof. Dr. Christine Kühner, Prof. Dr. Martin Hautzinger
Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)	PD Dr. Holger Schulz
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	PD Dr. Tom Bschor
Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAGSHG)	Dipl.-Psych. Jürgen Matzat
Deutsche Gesellschaft für Psychoanalyse, Psychotherapie, Psychosomatik und Tiefenpsychologie (DGPT)	Dipl.-Psych. Christa Leiendecker, Dr. Wolfram Keller
Deutsche Ärztliche Gesellschaft für Verhaltenstherapie (DÄVT)	Prof. Dr. Georg Wiedemann, Dr. Thomas Wiehn
Deutsche Fachgesellschaft für tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie (DFT)	PD Dr. Karin Tritt
Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie (DGGPP)	Prof. Dr. Gabriela Stoppe, Prof. Dr. Georg Adler
Deutsche Gesellschaft für Verhaltenstherapie (DGVT)	Dipl.-Psych. Rudi Merod, Prof. Dr. Thomas Heidenreich
Deutsche Psychoanalytische Gesellschaft (DPG)	Prof. Dr. Matthias Franz, Dr. Norbert Hartkamp
Deutsche Psychoanalytische Vereinigung (DPV)	Prof. Dr. Heinz Böker, Prof. Dr. Joachim Küchenhoff
Deutscher Fachverband für Verhaltenstherapie (DVT)	Prof. Dr. Ulrich Schweiger
Gesellschaft für wissenschaftliche Gesprächspsychotherapie (GwG)	Prof. Dr. Hans-Jürgen Luderer, Dipl.-Psych. Detlev Haimerl
Deutscher Hausärzterverband (BDA)	Dr. Diethard Sturm
Berufsverband Deutscher Psychologinnen und Psychologen (BDP)	Dipl.-Psych. Inge Neiser
Berufsverband der Fachärzte für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie Deutschlands (BPM)	Dr. Karin Bell, Dr. Herbert Menzel
Berufsverband Deutscher Nervenärzte (BVDN)	Dr. Norbert Mönter
Berufsverband Deutscher Psychiater (BVDP)	Dr. Christian Vogel
Bundesverband der Vertragspsychotherapeuten (bvvp)	Dr. Regine Simon, Dipl.-Psych. Benedikt Waldherr
Deutsche Psychotherapeutenvereinigung (DptV)	Dr. Annelie Scharfenstein
Vereinigung der leitenden Ärzte der psychosomatisch-psychotherapeutischen Krankenhäuser und Abteilungen in Deutschland	Dr. Wolfgang Merkle
Arbeitskreis der Chefärztinnen und Chefärzte der Kliniken für Psychiatrie und Psychotherapie an Allgemeinkrankenhäusern (ACKPA)	Dr. Hans-Peter Unger
Bundesdirektorenkonferenz Psychiatrischer Krankenhäuser (und AK Depressionsstationen) (BDK)	Dr. Iris Hauth, Prof. Dr. Manfred Wolfersdorf
Kompetenznetz Depression, Suizidalität (KND)	Prof. Dr. Ulrich Hegerl
Bundespsychotherapeutenkammer (beratend)	Prof. Dr. Rainer Richter, Dipl.-Psych. Timo Harfst

➤ Durch die gleichzeitige Erarbeitung der S3-Leitlinie und der NVL wurden Synergien genutzt

Mit diesen Zielen war diese S3-Leitlinie mit dem Programm für Nationale Versorgungsleitlinien (NVL), das zwischen Bundesärztekammer, der AWMF und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung 2003 vertraglich vereinbart wurde, eng verknüpft. Auf Basis qualitativ hochwertiger, evidenz- und konsensbasierter Leitlinien werden in den NVL Empfehlungen formuliert, die für die Versorgungskoordination und eine schnittstellenübergreifende Evaluation der Versorgungsqualität von Bedeutung sind. Zugleich verstehen sich die NVL auch als inhaltliche Grundlage von Programmen zur strukturierten

medizinischen Versorgung („disease management“ bei chronischen Erkrankungen nach § 137f des Sozialgesetzbuchs (SGB) V, vgl. [10]). Dass eine S3-Leitlinie und eine NVL für Deutschland gleichzeitig erarbeitet wurden, stellt ein Novum dar; durch diese enge Kooperation wurden Synergien genutzt und eine sinnvolle Verbindung von evidenzbasierten Grundlagen und Praxisanforderungen geschaffen. Ein „Disease-Management-Programm“ (DMP) für Depression ist in Deutschland derzeit jedoch nicht geplant.

Struktur der Arbeitsgruppen

Die DGPPN als Initiatorin der Leitlinie beauftragte eine Arbeitsgruppe an der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie am Universitätsklinikum Frei-

burg (M. Härter, I. Bermejo, C. Klesse, M. Berger) mit der Koordination des Leitlinienprozesses. Diese Leitliniengruppe lud 29 Fachgesellschaften und Berufsverbände sowie Patienten- und Angehörigenvertreter ein, die gemeinsam die Konsensusgruppe bildeten (■ **Tab. 1**). Nachdem der Beschluss gefallen war, eine NVL Depression zu entwickeln, beteiligte sich das ÄZQ an der organisatorischen Vorbereitung der Konsensustreffen, während die Evidenzrecherchen und inhaltlichen Vorbereitungen dieser Treffen von der Leitliniengruppe geleistet wurden. Aus den in der Konsensusgruppe vertretenen Fachgesellschaften, der Leitliniengruppe, ÄZQ und AWMF wurde eine Steuergruppe für die NVL gebildet. Die Steuergruppe war einerseits für die Konsentierung der NVL zuständig, prüfte und diskutier-

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 2 Evidenzebenen bei Erstellung einer Leitlinie

Ia	Evidenz aus einer Metaanalyse von mindestens 3 RCTs
Ib	Evidenz aus mindestens einer RTC oder einer Metaanalyse von weniger als 3 RCTs
Ila	Evidenz aus zumindest einer methodisch gut kontrollierten Studie ohne Randomisierung
IIb	Evidenz aus zumindest einer methodisch guten, quasi-experimentellen deskriptiven Studie
III	Evidenz aus methodisch guten, nichtexperimentellen Beobachtungsstudien, wie z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fallstudien
IV	Evidenz aus Berichten von Expertenkomitees oder Expertenmeinung und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten

RCTs, „randomized controlled trials“.

Tab. 3 Grade der Empfehlung

A: „Soll-Empfehlung“	Zumindest eine randomisierte, kontrollierte Studie von insgesamt guter Qualität und Konsistenz, die sich direkt auf die jeweilige Empfehlung bezieht und nicht extrapoliert wurde (Evidenzebenen Ia und Ib)
B: „Sollte-Empfehlung“	Gut durchgeführte klinische Studien, aber keine RCT, mit direktem Bezug zur Empfehlung (Evidenzebenen II oder III) oder Extrapolation von Evidenzebene I, falls der Bezug zur spezifischen Fragestellung fehlt
O: „Kann-Empfehlung“	Berichte von Expertenkreisen oder Expertenmeinung und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten (Evidenzkategorie IV) oder Extrapolation von Evidenzebene Ia, IIb oder III. Diese Einstufung zeigt an, dass direkt anwendbare klinische Studien von guter Qualität nicht vorhanden oder nicht verfügbar waren
KKP: „Klinischer Konsenspunkt“	Empfohlen als gute klinische Praxis („good clinical practice point“) im Konsens und aufgrund der klinischen Erfahrung der Mitglieder der Leitliniengruppe als ein Standard in der Behandlung, bei dem keine experimentelle wissenschaftliche Erforschung möglich oder angestrebt ist
Statement	Statements fanden dann Verwendung, wenn es für praktische Vorgehens- und Behandlungshinweise keine Evidenzen gab, obwohl diese aus Expertensicht der Konsensrunde plausibel waren oder wenn auf fehlende Evidenzen und entsprechenden Forschungsbedarf hingewiesen werden sollte

RCTs, „randomized controlled trials“.

te andererseits vorab die vom Koordinationsteam erarbeiteten Hintergrundtexte und Empfehlungen, ehe sie der Konsensgruppe vorgelegt wurden (zum Prozedere s. [4, 5]). Im Rahmen von 14 Konsenskonferenzen wurden 107 Empfehlungen abgeleitet und verabschiedet.

Referenzleitlinien

Die zur Beantwortung der Schlüsselfragen notwendigen Informationen und Evidenzen wurden nicht primär durch eigene Literaturrecherchen ermittelt, sondern abgeleitet aus bereits publizierten Leitlinien. Diese wurden von der Konsensgruppe zu Beginn des Arbeitsprozesses ausgewählt und formal konsentiert. Aus den Aussagen in den einzelnen Leitlinien wurden Synopsen, also systematische Gegenüberstellungen erstellt. Die „National Clinical Practice Guideline Depression“ des britischen National Institute for Mental Health ([11]; aktualisiert 2009) diente

aufgrund ihrer methodischen Stringenz und Aktualität als primär zu berücksichtigende Quelleleitlinie. Zusätzliche Referenzleitlinien waren die „Versorgungsleitlinien für depressive Störungen in der ambulanten Praxis“ des Kompetenznetzes Depression, Suizidalität [12], die „Evidenzbasierte Leitlinie zur Psychotherapie affektiver Störungen“ der DGPs [13], die „Gemeinsamen Leitlinien zur Psychotherapie der Depression“ von DGPM, DGPT, DKPM und AÄGP [14], die „Praxisleitlinie affektive Störungen“ der DGPPN [15], die „Empfehlungen zur Therapie der Depression“ der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) [16], außerdem die „Clinical Guidelines for the Treatment of Depressive Disorders“ des Canadian Network für Mood and Anxiety Treatments und der Canadian Psychiatric Association [17] sowie die „Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder“ der American Psychiatric Association [18].

Methodische Grundlagen

Randomisiert-kontrollierte Studien („randomized controlled trials“, RCTs), Metaanalysen und systematische Übersichtsarbeiten stellten im Rahmen einer Evidenzhierarchie bei dieser S₃-Nationalen Versorgungsleitlinie die höchste Evidenzstufe dar (■ **Tab. 2**), da diese das geringste Risiko für einen Bias der Studienergebnisse aufweisen. Lagen zu einer Schlüsselfrage keine RCT oder Metaanalysen vor, wurde zunächst nach kontrollierten, nichtrandomisierten Studien gesucht, in der nächsten Ebene nach Korrelations- oder Vergleichsstudien und nach Fallserien. Die Grade der Evidenz bildeten in erster Linie den Maßstab für die Ableitung von Empfehlungen: Empfehlungen fielen umso stärker aus, je höher der Evidenzgrad und je sicherer damit die Evidenzgrundlage ist (■ **Tab. 3**). Durch Beschluss der Konsensgruppe konnte aufgrund von Konsensaspekten wie ethischen Verpflichtungen, der klinischen Relevanz der Effektivitätsmaße, der Umsetzbarkeit der Studienergebnisse bei der jeweiligen Gruppe von Patienten, Patientenpräferenzen und der Anwendbarkeit in der Versorgung der Empfehlungsgrad gegenüber dem Evidenzgrad auf- oder abgewertet werden.

➤ Im Sinne einer breiten Akzeptanz wurde eine Zustimmung >75% angestrebt

Die aus den Synopsen und systematischen Literaturrecherchen abgeleiteten Hintergrundtexte und Empfehlungen einschließlich der Graduierung der Empfehlungen wurden in den Konsenssitzungen unter Moderation einer Vertreterin der AWMF (I. Kopp, Marburg) in einem nominalen Gruppenprozess diskutiert und konsentiert. Lag eine Zustimmung von 50% und mehr in der Konsensusgruppe vor, wurde der Vorschlag umgesetzt. Das Ziel bestand jedoch im Sinne einer breiten Akzeptanz der Leitlinie darin, für die meisten Empfehlungen einen starken Konsens (Zustimmung >75%) zu erreichen. Die von der Konsensusgruppe abgestimmte Gesamtversion des Leitlinientextes wurde im Rahmen eines externen und internen Peer-Review-Verfahrens von den Vorständen der Fachgesell-

Hier steht eine Anzeige.



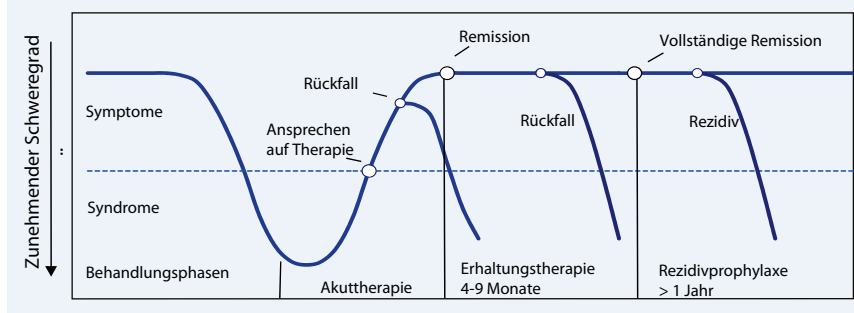


Abb. 1 ▲ Erkrankungsphasen und Behandlungsabschnitte

schaften und Berufsverbände, die Vertreter in die Konsensrunde entsandt hatten, sowie weiteren Fachgesellschaften und Berufsgruppen, die aufgrund der Gruppengröße nicht mehr in den Konsensusprozess integriert werden konnten, kommentiert. Die finale Leitlinienversion, die hieraus entstand, wurde im November 2009 über das Internet veröffentlicht (z. B. Homepage der DGPPN, des ÄZQ und der AWMF, [19]). Eine Buchpublikation liegt ebenfalls inzwischen vor [20].

Inhalte der Leitlinie

Die rechtzeitige und lege artis durchgeführte Behandlung depressiver Störungen weist eine hohe Erfolgsrate auf, während nicht oder inadäquat behandelt zumeist ein mehrmonatiger, evtl. auch chronischer Verlauf zu erwarten ist [21, 22, 23]. Optimierungspotenzial in der Depressionsbehandlung besteht v. a. hinsichtlich der richtigen und rechtzeitigen diagnostischen und differenzialdiagnostischen Einschätzung, der Abschätzung des Behandlungsbedarfs, der Kombination und sequenziellen Abfolge verschiedener Behandlungsstrategien einschließlich der gezielten Überprüfung der Wirksamkeit sowie der Indikationsstellung zu einer stationären bzw. teilstationären Therapie bzw. des Übergangs zu einer ambulanten Weiterbehandlung.

Entsprechend umfasst die Leitlinie u. a. Hintergrundtexte und Empfehlungen zur Depressionsdiagnostik einschließlich der Differenzialdiagnostik und der somatischen Zusatzdiagnostik, zu allgemeinen Behandlungsprinzipien (Behandlungsziele; Akut- und Erhaltungstherapie, Rezidivprophylaxe; Einbezug von Patienten und Angehörigen und partizipative Entscheidungsfindung; Psychoedukation) und zur

Versorgungskoordination, zur Pharmako-, zur Psychotherapie bzw. einer Kombinationsbehandlung, zu nichtmedikamentösen somatischen Therapieverfahren (z. B. Elektrokampftherapie [EKT], Sport- und Lichttherapie), zur Therapie häufiger komorbider psychischer Störungen und somatischer Erkrankungen sowie zum Umgang mit Suizidalität. Abschließend werden Empfehlungen zur Leitlinienanwendung, Qualitätssicherung und Leitlinienimplementierung gegeben.

Der Geltungsbereich dieser Leitlinie bezieht sich nach der ICD-10 auf:

- die unipolare depressive Störung, d. h. depressive Episoden (F32),
- rezidivierende depressive Störungen (F33),
- anhaltende affektive Störungen (hier nur: Dysthymia, F34.1) und
- sonstige affektive Störungen (hier nur: rezidivierende kurze depressive Störung, F38.1).

Diagnostik

Diagnostisch orientiert sich diese Leitlinie an der International Classification of Diseases (ICD-10) der WHO. Ein Screening auf eine mögliche depressive Störung kann mit folgenden beiden Fragen geschehen [24]:

- Fühlten Sie sich im letzten Monat häufig niedergeschlagen, traurig, bedrückt oder hoffnungslos?
- Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Lust und Freude an Dingen, die Sie sonst gerne tun?

Empfehlung 1. Die Diagnose einer behandlungsrelevanten depressiven Störung sollte, wenn in einem Screening erhöhte Depressionswerte festgestellt werden, durch die anschließende direkte und voll-

ständige Erfassung der Haupt- und Zusatzsymptome (Schweregrad) sowie Fragen zu Verlauf und Dauer gestellt werden (Empfehlungsgrad B).

Empfehlung 2. Da depressive Patienten selten spontan über typische depressive Kernsymptome berichten und eher unspezifische Beschwerden wie Schlafstörungen mit morgentlichem Früherwachen, Appetitminderung, allgemeine Kraftlosigkeit, anhaltende Schmerzen und/oder körperliche Beschwerden angeben, sollen das Vorliegen einer depressiven Störung bzw. das Vorhandensein weiterer Symptome einer depressiven Störung aktiv exploriert werden (A).

Behandlungsphasen und Behandlungsziele

Die Behandlung einer Depression, insbesondere wenn es sich um eine rezidivierende Störung handelt, lässt sich in drei Phasen aufgliedern (■ Abb. 1):

- die Akuttherapie,
- die Erhaltungstherapie und
- die Langzeittherapie (Rezidivprophylaxe).

Im Anschluss an die Diagnostik steht am Beginn der Behandlung depressiver Störungen ein Aufklärungsgespräch. Dessen Ziel ist es, Hoffnung zu vermitteln und den Patienten zu entlasten. Verständliche Informationen dienen zur Erklärung, dass es für die Therapie der bestehenden Erkrankungsepisode bewährte und wirksame Behandlungsmöglichkeiten gibt. Hierzu gehört einerseits die Aufklärung über die Wirksamkeit z. B. von Pharmako- und Psychotherapie, andererseits aber auch über deren Nachhaltigkeit.

Das primäre Behandlungsziel [2] besteht darin, die Symptome der depressiven Störung zu vermindern und eine vollständige Remission zu erreichen. Auf diesem Weg gilt es, die Suizidgefahr zu verringern, die berufliche und psychosoziale Leistungsfähigkeit wieder herzustellen, das seelische Gleichgewicht wieder zu stabilisieren sowie die Wahrscheinlichkeit für einen direkten Rückfall oder eine spätere Wiedererkrankung zu reduzieren. Über die Abwesenheit depressiver Symptome hinaus sind insbesondere eine allge-

M. Härter · C. Klesse · I. Bermejo · T. Bschor · J. Gensichen · T. Harfst · M. Hautzinger · C. Kollada · I. Kopp · C. Kühner · M. Lelgemann · J. Matzat · B. Meyerrose · C. Mundt · W. Niebling · G. Ollenschläger · R. Richter · H. Schauenburg · H. Schulz · S. Weinbrenner · F. Schneider · M. Berger

Evidenzbasierte Therapie der Depression. Die S3-Leitlinie unipolare Depression

Zusammenfassung

Unipolare Depressionen zählen zu den häufigsten Beratungsanlässen und Erkrankungen in der Versorgung. Obwohl die Diagnostik und Therapie der Depression in den letzten Jahren Fortschritte gemacht hat, besteht noch deutliches Optimierungspotenzial. Die Ausrichtung der Behandlung an evidenzbasierten Leitlinien bildet hierbei einen zentralen Ansatzpunkt. Die neue S3- und Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression, deren Erstellung von der DGPPN koordiniert und die von 29 Fachgesellschaften und Berufsverbänden konsentiert wurde, stellt den

ambitionierten Versuch dar, Evidenz und klinischen Konsens zum „state of the art“ in der Depressionsbehandlung abzubilden. Für die Pharmakotherapie der Depression können differenzierte Empfehlungen, auch in Abgrenzung und in Ergänzung zur Psychotherapie, gegeben werden.

Schlüsselwörter

Evidenzbasierte Pharmakotherapie · Leitlinien · Depression · Versorgung · Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde

Evidence-based therapy of depression. S3 guidelines on unipolar depression

Summary

Unipolar depressive disorders are among the most frequent reasons for utilizing the health care system. Although efficacious treatments are available and further advances have recently been made there is still a need for improving diagnostic and therapeutic procedures. Alignment of treatment on evidence-based treatment guidelines establishes an essential mainstay. The new S3 and National Health Care guidelines on unipolar depression, the compilation of which was coordinated by the German Society of Psychiatry, Psychotherapy and Neurology (DGPPN) and which were approved by 29 scientific and

professional associations, is the ambitious effort to present state of the art evidence and clinical consensus for the treatment of depression. For pharmacotherapy of depression differentiated recommendations can be given, also separate from and in addition to psychotherapy.

Keywords

Evidence-based pharmacotherapy · Guidelines · Depression · Health care · German Society of Psychiatry, Psychotherapy and Neurology

meine bejahende Lebenseinstellung (z. B. Optimismus, Vitalität, Selbstbewusstsein, Lebenswillen), die Rückkehr zum herkömmlichen psychosozialen Funktionsniveau, verbesserte Bewältigung von Alltagsverpflichtungen und -stress oder auch eine verbesserte Beziehungsqualität zu engen Bezugspersonen als Therapieziele bedeutsam.

Patienten mit depressiven Störungen haben das Recht und den Anspruch, über ihre Erkrankung und die Behandlungsmöglichkeiten *möglichst gut informiert* zu werden und *sich an der Entscheidung über die Form der Behandlung zu beteiligen* [25]. Bei der *partizipativen Entscheidungsfindung* („shared decision making“) wird ein gleichberechtigtes Zusammenarbeiten von Arzt bzw. Psychotherapeut und Patient bei der Wahl der Behandlungsalternativen und Behandlungsziele angestrebt. Dieses hat sich in der Depressionstherapie empirisch hinsichtlich positiver Effekte auf das Behandlungsergebnis bewährt.

Die konsequente Patientenbeteiligung ist eine der Innovationen dieser Leitlinie.

Empfehlung 3. Depressive Patienten sollen über Symptomatik, Verlauf und Behandlung der Depression aufgeklärt werden. Wenn es angebracht ist und die Patienten einverstanden sind, gilt dies auch für deren Angehörige (A).

Empfehlung 4. Psychoedukative Angebote für Betroffene und Angehörige sollten zur Verbesserung des Informationsstands, der Akzeptanz und der Patientenmitarbeit im Rahmen einer Gesamtbehandlungsstrategie als sinnvolle Ergänzung angeboten werden (B).

Empfehlung 5. Über die gesetzlich vorgeschriebene Aufklärungspflicht hinaus sollte mit dem Patienten im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung über mögliche Behandlungsstrategien und die damit verbundenen erwünschten Wirkungen und möglichen Risiken gesprochen und entschieden werden (B).

Empfehlung 6. Patienten und Angehörige sollen über Selbsthilfe- und Angehörigengruppen informiert und, wenn angebracht, zur Teilnahme ermuntert werden (A).

Pharmakotherapie in der Depressionsbehandlung

Zur *Wirksamkeit von Antidepressiva* liegen zahlreiche randomisierte und placebokontrollierte klinische Studien sowie Metaanalysen vor. Als Nachweis einer klinisch relevanten Wirksamkeit bei der akuten antidepressiven Behandlung wird in placebokontrollierten klinischen Studien eine mindestens 50%ige Verbesserung anhand eingeführter Instrumente (z. B. auf der Hamilton Rating Scale of Depression) angesehen. In derartigen Therapiestudien mit einer Dauer von bis zu maximal 12 Wochen beträgt die Response rate für Antidepressiva meist zwischen 50–60%, die Placeboresponse rates liegen bei ca. 25–35% [26].

➤ In der Öffentlichkeit wird die Wirksamkeit von Antidepressiva überschätzt

Die Placeboresponse variiert zwischen den verschiedenen Studien und scheint in neueren Studien zuzunehmen sowie vom Schweregrad der Depression abzuhängen [26, 27, 28]; bei schweren Depressionen hingegen nimmt sie ab [29, 30]. Zudem beziehen sich die Wirksamkeitsunterschiede im Vergleich zu Placebo zumeist auf eine höhere Rate an Respondern, während die Unterschiede in den Remissionsraten oder dem Rückgang des Summenscores in den Depressionsratingskalen häufig nicht signifikant sind [11]. In der Wahrnehmung der (Fach-)Öffentlichkeit wird die Wirksamkeit von Antidepressiva eher überschätzt, da Studien, in denen das Antidepressivum besser als Placebo abschnitt, sehr viel häufiger in Fachjournalen publiziert werden als solche, in denen das Antidepressivum Placebo nicht überlegen war [31].

Akuttherapie

Eine Innovation der S3- und Nationalen Versorgungsleitlinie Unipolare Depressi-

on stellt die konsequente Beachtung des Schweregrads der Depression nach ICD-10 für die Indikationsstellung in der Akuttherapie dar. So wird bei *leichten depressiven Episoden* eine *aktiv-abwartende Begleitung über 14 Tage* empfohlen, ehe bei Persistieren der Symptomatik eine spezifische Therapie eingeleitet wird; eine Pharmakotherapie wird auch in der NICE-Guideline wegen des ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses bei leichten Depressionen zunächst zurückhaltend beurteilt [28, 32]. Bei *mittelgradiger Depression* soll in jedem Fall eine Therapie eingeleitet werden, wobei eine *Pharmakotherapie mit Antidepressiva* und eine *Psychotherapie gleichwertige Behandlungsoptionen* sind (z. B. [33]). Bei *schweren depressiven Episoden* soll ein Antidepressivum angeboten werden [34]; die Leitlinie empfiehlt insbesondere hier eine *Kombinationsbehandlung mit einer Psychotherapie*.

Empfehlung 7. Bei einer leichten depressiven Episode kann, wenn anzunehmen ist, dass die Symptomatik auch ohne aktive Behandlung abklingt, im Sinne einer aktiv-abwartenden Begleitung zunächst von einer depressionsspezifischen Behandlung abgesehen werden. Hält die Symptomatik nach einer Kontrolle nach spätestens 14 Tagen noch an oder hat sie sich verschlechtert, soll mit dem Patienten über die Einleitung einer spezifischen Therapie entschieden werden (o).

Empfehlung 8. Antidepressiva sollten nicht generell zur Erstbehandlung bei leichten depressiven Episoden eingesetzt werden, sondern allenfalls unter besonders kritischer Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses (B).

Empfehlung 9. Für einen Einsatz von Antidepressiva bei einer leichten depressiven Episode können u. a. sprechen:

- Wunsch/Präferenz des Patienten,
- positive Erfahrung des Patienten mit gutem Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie in der Vergangenheit,
- Fortbestehen von Symptomen nach anderen Interventionen.
- Episoden mittelgradiger oder schwerer Depression in der Vorgeschichte des Patienten (Statement).

Empfehlung 10. Zur Behandlung einer akuten mittelgradigen depressiven Episode soll Patienten eine medikamentöse Therapie mit einem Antidepressivum angeboten werden (A).

Empfehlung 11. Bei akuten schweren depressiven Episoden soll eine Kombinationsbehandlung mit medikamentöser Therapie und Psychotherapie angeboten werden (A).

Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe

Ist unter einer Pharmakotherapie eine Remission, d. h. ein (nahezu) vollständiger Rückgang der depressiven Symptome eingetreten, soll das Medikament in der gleichen Dosis über 4 bis 9 Monate fortgeführt werden, weil sich hierdurch das Rückfallrisiko signifikant senken lässt (sog. Erhaltungstherapie) [35]. Bei *rezidivierenden, d. h. wiederkehrenden depressiven Episoden* sollen die Medikamente in der Dosis, die in der Akuttherapie wirksam war, über *mindestens 2 Jahre nach der Remission* fortgeführt werden [35]. In der Praxis ist eine Dosisreduzierung nicht unüblich; Studien zeigen jedoch, dass hiermit ein erhöhtes Rezidivrisiko verbunden ist. Auch eine *psychotherapeutische Erhaltungstherapie bzw. Rezidivprophylaxe* ist durch Studien gut belegt [36, 37]. Die Rezidivprophylaxe ist umso wichtiger, je mehr depressive Episoden in der Vergangenheit bestanden und je kürzer der Abstand zwischen ihnen war.

Empfehlung 12. Antidepressiva sollen mindestens 4 bis 9 Monate über die Remission einer depressiven Episode hinaus eingenommen werden, weil sich hierdurch das Risiko eines Rückfalls erheblich vermindern lässt. In dieser Erhaltungphase soll die gleiche Dosierung wie in der Akutphase beibehalten werden (A).

Empfehlung 13. Patienten mit 2 oder mehr depressiven Episoden mit bedeutsamen funktionellen Einschränkungen in der jüngeren Vergangenheit sollten dazu angehalten werden, das Antidepressivum mindestens 2 Jahre lang zur Langzeitprophylaxe einzunehmen (B).

Hier steht eine Anzeige.



Empfehlung 14. Zur Vorbeugung eines Rezidivs sollte die gleiche Dosierung des Antidepressivums verabreicht werden, die bei der Akuttherapie wirksam war (o).

Chronische Depressionsformen

Bei chronischen Depressionsformen – d. h. einer *Dysthymie*, einer „*double depression*“ (Dysthymie mit aktueller, aufgesetzter depressiver Episode) oder einer *chronischen majoren Depression* (Episodendauer >2 Jahre) – sprechen die vorliegenden Studie für die Wirksamkeit einer Pharmakotherapie mit Antidepressiva (z. B. [38]). Bei einer Dysthymie oder Double Depression lässt sich dieser Effekt durch eine zusätzliche Psychotherapie noch steigern, während hier die Pharmakotherapie gegenüber der Psychotherapie als wirksamer gilt; hingegen wird bei chronischer majorer Depression eine äquivalente Wirksamkeit von Pharmakotherapie und Psychotherapie diskutiert [39].

Empfehlung 15. Bei Dysthymie und Double Depression soll die Indikation für eine pharmakologische Behandlung geprüft werden (A).

Empfehlung 16. Bei einer chronischen (mehr als 2 Jahre persistierenden) depressiven Episode sollte eine pharmakologische Behandlung erwogen werden (B).

Empfehlung 17. Bei Dysthymie, Double Depression und chronischer Depression soll der Patient darüber informiert werden, dass eine Kombinationstherapie mit Psychotherapie und Antidepressiva gegenüber einer Monotherapie wirksamer ist (A).

Kombinationsbehandlung mit Psychotherapie

Zur *Kombinationstherapie von Psychotherapie und Antidepressiva* liegen für spezifische Subgruppen hinreichende Studienbelege vor [40, 41, 42, 43]: Für *schwere depressive Episoden, chronisch depressive Patienten, rezidivierende Depressionen sowie ältere (59 bis 70 Jahre alte) depressive Patienten* sind statistisch signifikante additive Effekte einer Kombinationstherapie gegenüber einer alleinigen Pharmakotherapie

(bei chronisch depressiven Patienten) und einer alleinigen Psychotherapie (bei schweren Episoden) nachgewiesen. Bei Patienten mit einer leicht- bis mittelgradigen depressiven Episode zeigen die Studien keine klaren Überlegenheitseffekte einer Kombinationsbehandlung.

Empfehlung 18. Bei schweren und rezidivierenden sowie chronischen Depressionen, Dysthymie und Double Depression sollte die Indikation zur Kombinationsbehandlung aus Pharmakotherapie und geeigneter Psychotherapie vorrangig vor einer alleinigen Psychotherapie oder Pharmakotherapie geprüft werden (B).

Auswahl des Antidepressivums

Studien zeigen *keine klinisch bedeutende Überlegenheit eines Wirkstoffs*, so dass letztlich von annähernd äquivalenter Wirksamkeit auszugehen ist (z. B. [44]). Allerdings unterscheiden sich die gängigen Medikamente hinsichtlich ihres Nebenwirkungsprofils. So sind die *Serotoninwiederaufnahmehemmer* (SSRI) gegenüber den *tri- und tetrazyklischen Antidepressiva* (TZA) besser verträglich und weniger toxisch. Umgekehrt ist das TZA Amitriptylin als Einzelsubstanz wirksamer als die Gruppe der SSRI, insbesondere bei schwer depressiven, hospitalisierten Patienten. Die Wirksamkeit von *Johanniskraut* ist umstrittener; einige Metaanalysen und Studien belegen seine Effektivität (z. B. [45]), andere zeigen keine Überlegenheit gegenüber Placebo (z. B. [46]). Zusammenfassend richtet sich die Auswahl des Antidepressivums zunächst u. a. nach der Verträglichkeit, aber auch nach der Wirksamkeit in früheren Therapien.

Empfehlung 19. Wenn bei leichten oder mittelgradigen depressiven Episoden eine Pharmakotherapie erwogen wird, kann bei Beachtung der spezifischen Nebenwirkungen und Interaktionen ein erster Therapieversuch auch mit Johanniskraut unternommen werden (o).

Empfehlung 20. Patienten, die Johanniskraut einnehmen, sollten über die unterschiedliche Wirkstärke der verfügbaren Zubereitungen und die sich daraus erge-

benden Unsicherheiten informiert werden. Sie sollten ebenfalls aufgeklärt werden über mögliche schwere Wechselwirkungen von Johanniskraut mit anderen Medikamenten (einschließlich oraler Kontrazeptiva, Antikoagulanzen und Antiepileptika; B).

Beginn einer Pharmakotherapie und Therapiemonitoring

Es hat sich bewährt, Antidepressiva in der niedrigen, als „Anfangsdosis“ bezeichneten Tagesdosis zu beginnen. Bei älteren Patienten ist eine Halbierung der Anfangsdosis sinnvoll, insbesondere bei TZA. Bessert sich die Symptomatik, ist keine weitere Dosissteigerung notwendig; diese ist nur sinnvoll, wenn die Wirksamkeit ungenügend ist und erhebliche Nebenwirkungen fehlen [47]. Zu Beginn der Behandlung ist eine *sorgfältige Überwachung der Wirkungen und Nebenwirkungen* wichtig. Weiterhin sollten *Blutbild* und *Transaminasen*, *Elektrokardiogramm (EKG)* und *Blutdruck* geprüft werden. Im Verlauf kann bei jenen Medikamenten, für die ein Zusammenhang zwischen Serumspiegel und klinischer Wirkung gut nachgewiesen ist, zur Wirkprüfung bzw. zur Feststellung von Metabolisierungsbesonderheiten eine *Plasmaspiegelbestimmung* vorgenommen werden. Grundsätzlich angeraten sind Plasmaspiegelkontrollen bei Behandlung mit der Maximaldosis, Verträglichkeitsproblemen, multimeditierten oder komorbiden Patienten, Symptomverschlechterung bei dosisstabiler antidepressiver Medikation und Nonrespondern bzw. Problemen in der Mitarbeit des Patienten.

Eine intensive Aufklärung (z. B. über mögliche Nebenwirkungen und die Wirklatenz von ca. 14 Tagen) und engmaschige Betreuung (wöchentlich) in den ersten 4 Wochen gehört zur bewährten Routine, um die Mitarbeit des Patienten zu fördern. Nach den ersten 4 Wochen sind Einbestellungen, beispielsweise in Intervallen von 2 bis 4 Wochen, während der ersten 3 Monate sinnvoll, danach in längeren Intervallen, vorausgesetzt das Ansprechen ist gut. Hauptkriterium der Wirksamkeit der Therapie ist der Grad der Symptomreduktion beim Patienten.

Hier steht eine Anzeige.



Empfehlung 21. Bei jedem Patienten sollte die antidepressive Medikation mit der niedrigen, als „Anfangsdosis“ bezeichneten Tagesdosis begonnen werden. Bei älteren Patienten ist es sinnvoll, bei Trizyklika diese Anfangsdosis zu halbieren und gegebenenfalls langsam aufzudosieren (Statement).

Empfehlung 22. Bei trizyklischen Antidepressiva sind deren anticholinerge und chinidinartige Nebenwirkungen zu beachten. Daher ist deren Gabe für Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung, Engwinkelglaukom, Prostatahypertrophie, Pylorusstenose und anderen ausgeprägten intestinalen Stenosen, schwerer Obstipation, kognitiven Störungen, Krampfleiden oder Verwirrheitszuständen/Delir mit einem erhöhten Risiko verbunden (Statement).

Empfehlung 23. Besonders zu Beginn der Therapie mit SSRI sollte auf Folgendes geachtet werden:

- Hinweise auf ein Serotoninsyndrom (Verwirrtheit, Delir, Zittern/Frösteln, Schwitzen, Veränderungen des Blutdrucks, Myoklonus und Mydriasis),
- Blutungsneigung in Verbindung mit der Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika; Hyponatriämie v. a. bei älteren Patienten (*SIADH* vermehrte Produktion oder Wirkung des antidiuretischen Hormons ADH),
- Diarrhöe,
- Suizidgedanken,
- eine erhebliche Zunahme motorischer Unruhe und von Angst und Agitiertheit.

Die Patienten sollten auf die Möglichkeit solcher Symptome zu Beginn der medikamentösen Behandlung hingewiesen werden und bei deren Auftreten umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen (B).

Empfehlung 24. Eine intensive Aufklärung und engmaschige Betreuung (wöchentlich) in den ersten 4 Wochen ist zu empfehlen, um die Mitarbeit des Patienten zu fördern (KKP).

Mangelndes Ansprechen auf eine Pharmakotherapie

Etwa ein Drittel der Patienten respondiert nicht ausreichend auf das primär eingesetzte Antidepressivum [48]. Wenn ein Patient nach 2 bis 4 Wochen auf das Medikament keinerlei Besserung zeigt, sinkt die Wahrscheinlichkeit, dass er überhaupt noch ansprechen wird. Abgesehen davon, dass eine Entscheidung über einen Strategiewechsel auf bis zu 6 Wochen hinausgeschoben werden kann, bestehen bei mangelnder Response verschiedene Optionen (Abb. 2). Zunächst sollte die Mitarbeit des Patienten überprüft werden, wenn die regelmäßige Medikamenteneinnahme fraglich ist. Bei *Nonresponse nach 3 bis 4 Wochen* ist eine Bestimmung der Serumspiegelkonzentration (Plasmaspiegel) i. S. eines *therapeutischen Drug-Monitorings* (TDM) die Methode der Wahl [49].

Die einfachste Möglichkeit besteht in einer Dosisanhebung in Abhängigkeit von Verträglichkeit, Plasmaspiegel und empfohlenen Maximaldosen. Dosis-Wirkungs-Beziehungen sind jedoch nur für TZA, Venlafaxin und den MAOI (Monoaminoxidaseinhibitor) Trancylcypromin wirklich gut beschrieben und gelten nicht für SSRI [50]. Falls diese Maßnahmen nicht ausreichen, ist in erster Linie an eine Augmentation, d. h. eine Wirkungsverstärkung durch zusätzliche Gabe eines weiteren Wirkstoffs, der kein Antidepressivum ist, zu denken. Am besten durch Studien nachgewiesen ist die *Lithiumaugmentation* [51, 52]. Weiterhin könnte an eine *Kombination mit einem weiteren Antidepressivum* gedacht werden; dies ist jedoch nur für die Gabe von Mirtazapin und Mianserin zusätzlich zu einem TZA oder SSRI belegt [53]. Der *Wechsel des Antidepressivums*, obwohl in der Praxis sehr verbreitet, ist nicht gut beforscht und daher nicht Methode der 1. Wahl [54]. Ist das Ansprechen trotz dieser Maßnahmen weiterhin nicht ausreichend, kann an eine *zusätzliche Psychotherapie* (oder einen gänzlichen Wechsel hierzu) oder an *nichtmedikamentöse somatische Therapieverfahren* gedacht werden.

Empfehlung 25. Spricht ein Patient nach 3 bis 4 Wochen nicht auf eine Antidepressivamonotherapie an, sollten zunächst Ur-

sachen für diesen Verlauf evaluiert werden. Zu diesen Ursachen gehören gegebenenfalls die mangelnde Mitarbeit des Patienten, eine nicht angemessene Dosis und ein zu niedriger Serumspiegel (o).

Empfehlung 26. Bei zahlreichen Antidepressiva (z. B. TZA, Venlafaxin, Trancylcypromin) kann eine sinnvolle Maßnahme bei Nonresponse im Aufdosieren der Substanz im Einklang mit den Anwendungsempfehlungen des Herstellers bestehen. Dies gilt nicht für SSRI (o).

Empfehlung 27. Ein Versuch zur Wirkungsverstärkung (Augmentation) mit Lithium sollte vom erfahrenen Arzt bei Patienten erwogen werden, deren Depression auf Antidepressiva nicht angesprochen hat (B).

Empfehlung 28. Wenn bei einem Patienten 2 bis 4 Wochen nach Erreichen wirksamer Lithiumspiegel keine Wirkung festzustellen ist, sollte Lithium wieder abgesetzt werden (KKP).

Empfehlung 29. Patienten, die gut auf ein Antidepressivum mit Lithiumaugmentation ansprechen, sollten unter diesem Regime für mindestens 6 Monate bleiben (B).

Empfehlung 30. Die Augmentation von Antidepressiva mittels Carbamazepin, Lamotrigin, Pindolol, Valproat, Dopaminagonisten, Psychostimulanzien, Schilddrüsen- oder anderen Hormonen wird als Routineeinsatz bei therapieresistenter Depression nicht empfohlen (o).

Empfehlung 31. Beim Wechsel zwischen Antidepressiva sollten wegen möglicher Wechselwirkungen eine schrittweise Aufdosierung des neuen und ein ausschleichendes Absetzen des alten Antidepressivums erfolgen (B).

Empfehlung 32. Der Wechsel des Antidepressivums ist bei Nichtansprechen nicht die Behandlungsalternative 1. Wahl. Jeder Wechsel sollte daher sorgfältig geprüft werden (B).

Empfehlung 33. Bei der Umstellung von SSRI, SNRI und Clomipramin auf MAOI

Hier steht eine Anzeige.



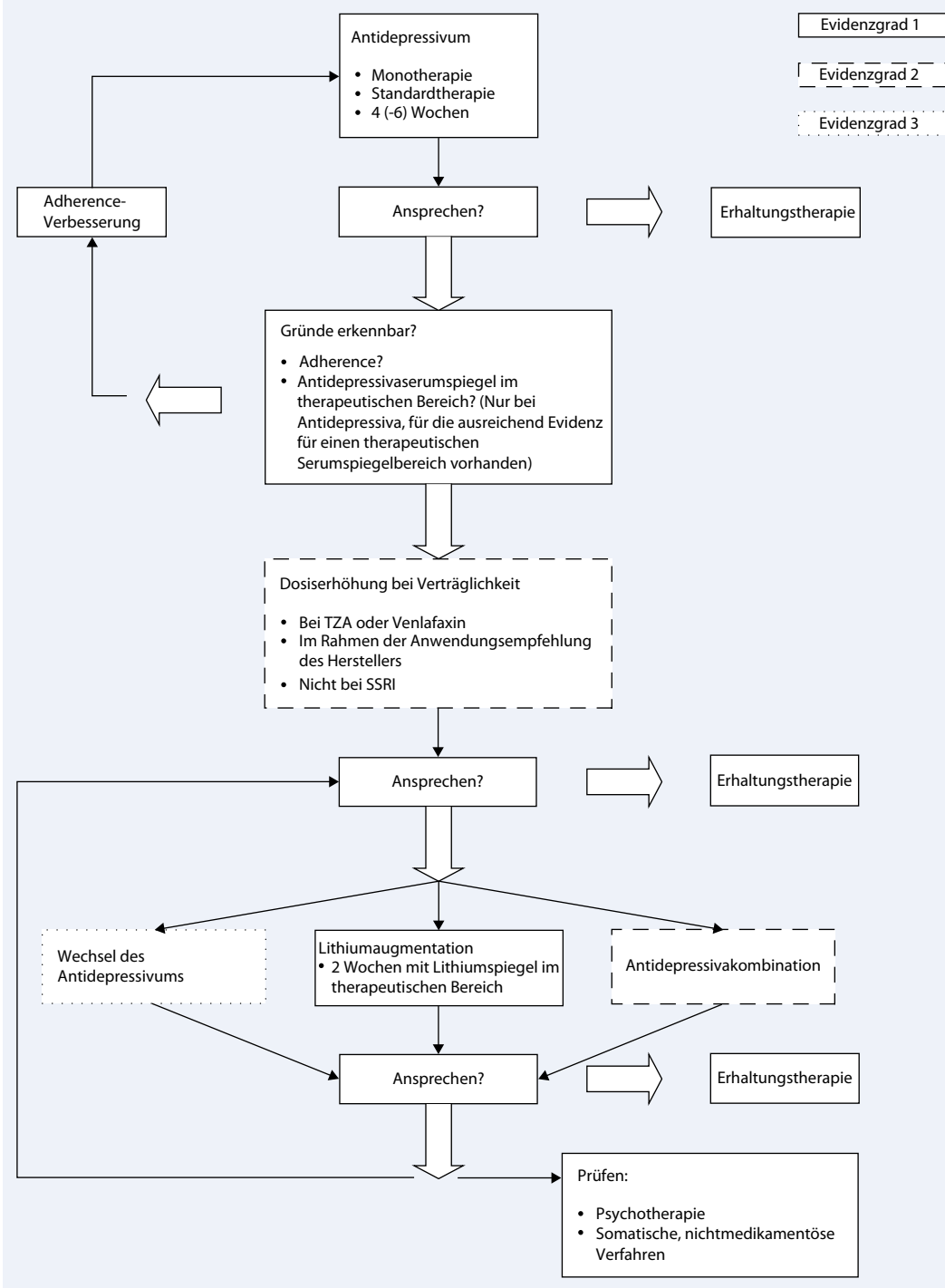


Abb. 2 ◀ Pharmakotherapie der therapieresistenten Depression. SSRI Serotoninwiederaufnahmehemmer, TZA tri- und tetrazyklischen Antidepressiva

ist ein ausreichender Sicherheitsabstand von 2 Wochen, bei Fluoxetin von 5 Wochen zu berücksichtigen. Eine Kombination der MAOI mit diesen Antidepressiva ist kontraindiziert (Statement).

Empfehlung 34. Bei einem Patienten, der auf eine Antidepressivamonotherapie nicht reagiert hat, kann als einzige Antidepressivakombination die Kombination von Mianserin (unter Berücksich-

tigung des Agranulozytoserisikos) oder Mirtazapin einerseits mit einem SSRI oder einem TZA andererseits empfohlen werden. Nur für diese Kombination wurde in mehreren randomisierten und doppelblinden Studien gezeigt, dass sie wirksamer ist als die Monotherapie mit nur einem der Wirkstoffe (Statement).

Pharmakotherapie bei besonderen Patientengruppen

Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden großen Antidepressivagruppen TZA und SSRI, aber auch zu anderen und neueren Antidepressiva wurden für *ältere Patienten* bislang nicht nachgewiesen [55]. Bei ähnlicher Wirksamkeit orientiert sich die Substanzauswahl daher am Neben- und Wechselwirkungspotenzial. Da-

Hier steht eine Anzeige.



bei erfordern erhöhtes Nebenwirkungsrisiko und Multimedikation bei älteren Menschen detaillierte Kenntnisse für die Pharmakotherapie. Eine konsequente Behandlung ist aber gerade bei älteren Menschen nötig, da nicht nur die Risiken der Behandlung, sondern auch die der Nichtbehandlung erhöht sind.

Empfehlung 35. Die Wirksamkeit von Antidepressiva ist auch für ältere Patienten belegt. Ältere Patienten sollten daher in gleicher Weise behandelt werden wie jüngere. Im Vergleich zu jüngeren Patienten ist das Nebenwirkungsprofil bzw. die Verträglichkeit noch stärker zu beachten. Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden großen Antidepressiva-Gruppen TZA und SSRI, aber auch zu anderen bzw. neueren Antidepressiva (z. B. Moclobemid, Venlafaxin, Mirtazapin, Reboxetin) wurden bislang nicht nachgewiesen. Bei älteren Patienten sollte eine Behandlung mit TZA in einer erniedrigten Anfangsdosis begonnen werden (Statement).

Zur medikamentösen Behandlung der Depression bei Patienten mit *Demenz* liegen nur sehr wenige Untersuchungen vor, die die Überlegenheit von Antidepressiva gegenüber Placebo nicht ausreichend stützen. Gegebenenfalls sollten jedoch Substanzen ohne anticholinerge Wirkkomponente verwendet werden [56]. Bei schwerer Depression bzw. Depressionen in der Vorgeschichte ist jedoch eine Behandlung in gleicher Weise wie bei anderen älteren Erwachsenen gerechtfertigt.

Empfehlung 36. Grundsätzlich können Patienten mit Depression und gleichzeitig vorliegenden hirnorganischen Erkrankungen in gleicher Weise mit Antidepressiva behandelt werden wie ältere Patienten ohne hirnorganische Erkrankungen. Dabei sollten allerdings Wirkstoffe mit sedierender und/oder anticholinergem Komponente vermieden werden (o).

Bei *wahnhaften Depressionen* wird oft die Kombination von Antidepressiva mit einem Antipsychotikum angewandt [11]. Diese Empfehlung ist auf die allgemeinen klinischen Erfahrungen und weniger auf stringente klinische Studien begründet.

Empfehlung 37. Bei Patienten mit psychotischer Depression sollte die Kombination des Antidepressivums mit Antipsychotika erwogen werden, wobei die optimale Dosierung und Anwendungsdauer dieser Medikamente unbekannt sind (B).

Nichtmedikamentöse somatische Therapieverfahren

Bei therapieresistenten schweren bzw. psychotischen depressiven Episoden zeigen Studien eine hohe Wirksamkeit mit Remissionsraten von 60–80% für die *Elektrokrampftherapie* (EKT) [57]. Diese kann als sicheres Verfahren gelten, obwohl sie nicht selten auf Vorbehalte stößt. EKT wird üblicherweise stationär in auch hierfür spezialisierten Einrichtungen appliziert. Neuere Hirnstimulationsverfahren – die *repetitive transkranielle Magnetstimulation* (rTMS) sowie die *Vagusnervstimulation* (VNS) – können gegenwärtig nicht für die Routineversorgung empfohlen werden. Eine Wachttherapie mit partiellem oder vollständigem Schlafentzug mit Wiederholungen in 2- bis 3-tägigen Abständen sollte als Add-on-Therapie erwogen werden [58]. Bei der *saisonal abhängigen Depression* mit *leichtem oder mittlerem Schweregrad* hat sich in vielen Studien eine Lichttherapie (mit Beginn zu Anfang der „dunklen“ Monate im Herbst und Winter) bewährt [59]. Körperliche Aktivität, insbesondere z. B. ein aerobes Training, kann zusätzlich zu einem anderen Verfahren (z. B. Pharmako- oder Psychotherapie) insbesondere zur Verbesserung von Stimmung und Antrieb empfohlen werden [60].

Empfehlung 38. EKT soll bei schweren, therapieresistenten depressiven Episoden als Behandlungsalternative in Betracht gezogen werden (A).

Empfehlung 39. EKT kann auch zur Erhaltungstherapie eingesetzt werden bei Patienten, die

- während einer Krankheitsepisode auf EKT angesprochen haben,
- auf eine andere leitliniengerechte antidepressive Therapie nicht angesprochen haben,

- psychotische Merkmale aufweisen oder
- eine entsprechende Präferenz haben (o).

Empfehlung 40. Wachttherapie sollte in der Behandlung depressiver Episoden als Behandlungsform erwogen werden, wenn eine rasche, wenn auch kurz anhaltende Response therapeutisch gewünscht wird oder eine andere leitliniengerechte Behandlung ergänzt werden soll (B).

Empfehlung 41. Lichttherapie soll als Behandlungsform bei Patienten mit leicht- bis mittelgradigen Episoden rezidivierender depressiver Störungen, die einem saisonalen Muster folgen, erwogen werden (A).

Empfehlung 42. Mit Lichttherapie behandelte Patienten mit saisonal abhängiger depressiver Episode, die auf diese Therapieform ansprechen, können die Lichttherapie den gesamten Winter über fortsetzen (o).

Empfehlung 43. Körperliches Training kann aus klinischer Erfahrung heraus empfohlen werden, um das Wohlbefinden zu steigern und depressive Symptome zu lindern (KKP).

Behandlungsmonitoring

Je nach Ausgangslage (akuter, teilremittierter oder remittierter Zustand) besteht das Ziel der Depressionsbehandlung entweder in der (weiteren) Symptomreduktion oder in der *Verhinderung von Rückfällen*. Weitere Ziele stellen die *Wiedererlangung, die Erhaltung oder die Verbesserung des psychosozialen Funktionsniveaus* (Leistungsfähigkeit, soziale Interaktionen und Kontakte, Erwerbstätigkeit) dar, bezogen auf die Situation vor der Erkrankung. An dieser allgemeinen Zielvorgabe ist der Therapiefortschritt und Behandlungserfolg zu messen, d. h. es bedarf einer behandlungsbegleitenden Verlaufsdagnostik und Prozessevaluation. Besonders während der Akutbehandlung ist ein *regelmäßiges, in den ersten 3 bis 4 Behandlungswochen wöchentliches Monitoring* der Behandlung notwendig. Dieses kann mit *standardisierten Instrumenten* erfolgen.

Hier steht eine Anzeige.



Dass ein nach 3 bis 4 Wochen hinsichtlich der Depressivität und der anderen Zielvorgaben erfolgloses Vorgehen nicht unverändert fortgesetzt werden soll, ist eine weitere zentrale innovative Empfehlung der Leitlinie.

► Ein nach 3 bis 4 Wochen erfolgloses Vorgehen soll nicht fortgesetzt werden

Empfehlung 44. Stellt sich in der Akutbehandlung 3 bis 4 Wochen nach Behandlungsbeginn keine positive Entwicklung im Sinne der Zielvorgaben ein, sollte ein bislang nicht wirksames Vorgehen nicht unverändert fortgesetzt werden (o).

Versorgung und Kooperation

Bei *leichten bis mittelschweren depressiven Störungen* kann eine alleinige ambulante Behandlung, nach lege artis durchgeführter somatischer, psychopathologischer und psychologischer Diagnostik, von allen relevanten Behandlungsgruppen, d. h. Hausärzten oder Fachärzten für Psychiatrie und Psychotherapie sowie für psychosomatische Medizin und Psychotherapie oder Nervenärzte, Ärzten mit Zusatztitel Psychotherapie und Psychoanalyse oder Psychologischen Psychotherapeuten erfolgen [22, 61]. Bei *psychotherapeutischer Behandlung* ist aber bei fehlender Besserung nach spätestens 3 Monaten die *Konsultation eines Facharztes* zu empfehlen. Dies ist eine weitere bedeutende, in der Leitlinie vorgesehene innovative Empfehlung, von der erwartet wird, dass sie durch frühzeitige intersektorische Zusammenarbeit die Behandlungsergebnisse verbessern kann. Die *Überweisung zu oder Zusammenarbeit mit Fachärzten für Psychiatrie und Psychotherapie und Nervenärzten* ist insbesondere bei folgenden Kriterien angezeigt:

- unklare psychiatrische Differenzialdiagnostik,
- schwere Symptomatik,
- Therapieresistenz,
- Probleme bei der Pharmakotherapie und/oder in einer Psychotherapie,
- Interaktionsprobleme im Rahmen der Kombinationstherapie von Antidepressiva mit anderen Medikamenten,
- akute Selbst- und Fremdgefährdung,

- psychotische Symptome oder depressiver Stupor,
- Komorbidität einer depressiven Störung mit einer anderen schweren psychischen Störung sowie mit anderen schweren körperlichen Erkrankungen.

Eine *Notfallindikation zur stationären psychiatrisch-psychotherapeutischen Behandlung* besteht insbesondere bei Vorliegen einer *akuten suizidalen Gefährdung oder Fremdgefährdung mit fehlender oder eingeschränkter Absprachefähigkeit sowie deutlichen psychotischen Symptomen*.

Eine Indikation zur psychiatrisch-psychotherapeutischen stationären Behandlung besteht meist auch bei der Gefahr der depressionsbedingten Isolation und anderen schwerwiegenden psychosozialen Faktoren, bei den Therapieerfolg massiv behindernden äußeren Lebensumständen (z. B. Indikation aufgrund gewünschter Milieüänderung), bei Therapieresistenz gegenüber ambulanten Therapien und bei der starken Gefahr einer (weiteren) Chronifizierung sowie bei so schweren Krankheitsbildern, dass die ambulanten Therapiemöglichkeiten nicht ausreichen. Soll in derartigen Fällen vorrangig eine Psychotherapie angeboten werden, kann auch eine Indikation zur *psychosomatisch-psychotherapeutischen stationären Behandlung* bestehen.

Eine *Überweisung zu psychologischen Psychotherapeuten und Fachärzten für psychosomatische Medizin und Psychotherapie*, die im Allgemeinen Richtlinien-Psychotherapie anbieten, wird umgekehrt insbesondere empfohlen:

- zur psychotherapeutischen Mitbehandlung bei schwerer Symptomatik im Rahmen einer Kombinationstherapie,
- bei psychotherapeutisch zugänglicher Therapieresistenz,
- bei Komorbidität einer depressiven Störung mit einer anderen schweren psychischen Störung zur psychotherapeutischen (Mit-)Behandlung,
- bei Problemen in einer Psychotherapie,
- bei einer psychotherapeutischen Behandlung bei Komorbidität von Depression und chronischen körperlichen Erkrankungen.

Bisherige Rezeption der Leitlinie

Die S₃-Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression hat seit ihrer Publikation ein großes Echo in verschiedenen Veröffentlichungen gefunden. Aus Sicht der ambulanten psychiatrisch-nervenärztlichen Versorgung begrüßt z. B. Mönter, für den Berufsverband der Deutschen Nervenärzte (BVDN) Mitglied in der Konsensgruppe, dass mit der S₃-NVL ein wichtiger Schritt gemacht worden sei, „die langjährig breit im therapeutischen Denken wie im Versorgungsalltag etablierte Dichotomie (oder sogar Frontstellung) von Psychopharmakotherapie vs. Psychotherapie aufzuheben“: Pharmakotherapie bedürfe immer auch eines „psychotherapeutisch geprägten Verständnisses der Behandlungssituation [63]. Mönter sieht allerdings als kritisch an, dass die Leitlinie aufgrund eines bestehenden Methodendissenses in der Konsensgruppe über die Bedeutung von RCT gegenüber naturalistischen Studien keine Empfehlungen für spezifische Psychotherapieverfahren enthält, sondern die Empfehlungen hier allgemein gehalten von „Psychotherapie“ sprechen.

Die Bundespsychotherapeutenkammer streicht in ihrem Spezial zu dieser Leitlinie [63] heraus, dass die Leitlinie einen wesentlichen Beitrag auch als Informationsbasis für Patienten bezüglich evidenzbasierter Behandlungsmethoden darstelle und die Leitlinie in der Versorgung breit disseminiert werden solle. Die BPtK weist hierbei auf aktuelle Versorgungsdaten hin, die belegen, dass es ein relevantes Ausmaß an Unter- und Fehlversorgung gibt und die Aspekte Chronizität und Schweregrad bei den Behandlungsentscheidungen bislang eine zu geringe Rolle spielen.

Schauenburg und seine ebenfalls an der Konsensrunde beteiligten tiefenpsychologisch orientierten Mitautoren betonen in einem Beitrag, dass durch die Leitlinie die Relevanz der Psychotherapie in der Versorgung depressiver Störungen nochmals gestärkt worden sei [64]. Umgekehrt kritisieren sie die zu den entsprechenden und von ihnen begrüßten Empfehlungen führende Evidenz als zu einseitig an randomisiert-kontrollierten Studien ausgerichtet. Damit wird eine Diskussion wiederbelebt,

die die Konsensussitzungen zur Leitlinie über Jahre geprägt hat und insbesondere mit dem Umstand zusammenhängt, dass für einige psychotherapeutische Verfahren (speziell die Langzeitpsychoanalyse) bislang keine kontrollierte Evidenz und damit keine Datenbasis über die vergleichende Wirksamkeit gegenüber anderen, erwiesenermaßen wirksamen Psychotherapieverfahren (wie kognitiv-behaviorale Therapie [KVT] oder interpersonelle Therapie [IPT]) vorliegt, sondern nahezu ausschließlich Evidenz aus naturalistischen Studien an diagnosegemischten Patientenpopulationen. Darüber hinaus hinterfragen Schauenburg und Mitautoren den Wirksamkeitsnachweis für eine Pharmakotherapie mit Antidepressiva unter Verweis auf die Placeboresponse sowie einen „publication bias“ so weitgehend, dass ihre Darstellung kommentiert wurde [65].

Matzat begrüßt aus Sicht der Selbsthilfeorganisationen die Leitlinie vor allem die strikte Betonung der partizipativen Entscheidungsfindung von Patient und Behandler über die Therapiemaßnahmen sowie die starke Empfehlung an depressiv Erkrankte, über die spezifische professionelle Behandlung hinaus an Selbsthilfegruppen teilzunehmen [66].

Ausblick

Leitlinien unterliegen einer dynamischen Entwicklung innerhalb und außerhalb der sie erstellenden Arbeitsgruppen und bedürfen der fortlaufenden Aktualisierung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse. Nach ihrer Veröffentlichung hat diese Leitlinie eine Gültigkeit von 4 Jahren. Schon jetzt wurden von der Steuergruppe der Leitlinie verschiedene Themenbereiche genannt, die nach Möglichkeit schon vor Ablauf der Gültigkeitsdauer prioritär bearbeitet werden sollen. Hierzu gehören die Themen „Gender und geschlechtsspezifische Aspekte“, „Schwangerschaft und Stillzeit“, „Migrationshintergrund“ sowie „unipolare Depressionen bei Kindern und Jugendlichen“. Darüber hinaus ist bezüglich der psychotherapeutischen Verfahren die *Prüfung der Evidenzlage bei der systemischen Therapie* geplant. Aus den Empfehlungen dieser Leitlinie wurden erste mögliche *versorgungs-*

und praxisrelevante Qualitätsindikatoren zur Qualitätssicherung formuliert. Diese sowie der Nutzen einer Implementierung der Leitlinie sollten in Modellprojekten unter ambulanten und stationären Praxisbedingungen wissenschaftlich evaluiert werden. Ein erster Versuch hierzu startet ab 2011 im Rahmen der Überprüfung eines „Stepped-care-Modells für depressive Erkrankungen“ als Teil der BMBF-geförderten Gesundheitsregion der Zukunft „Gesundheitsmetropole Hamburg – Netzwerk Psychische Gesundheit“ (<http://www.gwhh.de>).

Fazit für die Praxis

Leitlinien sind als leitende Handlungsempfehlungen anwendbar, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann und mitunter sogar muss. Letztlich sollen im konkreten Einzelfall im Sinn einer partizipativen Entscheidungsfindung sowohl ärztliche und therapeutische als auch patientenrelevante Faktoren wie Wissen, Präferenzen sowie soziokulturelle Aspekte bei Diagnose- und Therapieentscheidungen berücksichtigt werden. Leitlinien dürfen aufgrund der häufig diskutierten Probleme und Kritikpunkte – z. B. fehlende Akzeptanz bei den Akteuren in der Versorgung oder Einschränkung in der „Therapiefreiheit“ (z. B. [67]) – nicht als Richtlinien für therapeutisches Handeln mit gesundheitspolitischen und juristischen Konsequenzen (miss-)verstanden werden. Die Leitlinie Unipolare Depression stellt das überaus positive Ergebnis eines von den relevanten Akteuren in der Behandlung getragenen, ausgewogenen Entscheidungsprozesses hinsichtlich der Inhalte und Bewertung der aktuellen Evidenzlage bei depressiven Erkrankungen dar. Nun ist es Aufgabe der individuellen Akteure und der beteiligten Organisationen, die Leitlinie mit ihren Empfehlungen rasch in der Versorgung zu verankern. Es ist zu hoffen, dass sich durch eine breite Implementierung der Leitlinie die Versorgung depressiver Patienten in Richtung einer früheren Erkennung, Übermittlung in eine fachgerechte Behandlung und einer höheren Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen weiter verbessern wird.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. M. Härter

Institut und Poliklinik für Medizinische Psychologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52 (W 26), 20246 Hamburg
m.haerter@uke.uni-hamburg.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Alle Autoren haben zu der sie entscheidenden Fachgesellschaft oder sonstigen Organisation, deren Interessen vom Beitragsinhalt positiv oder negativ betroffen sein könnten, finanzielle und/oder ideelle Beziehungen. Es ist gerade das Anliegen des Verfahrens zur Erstellung einer NVL, mögliche Interessenskonflikte nicht nur transparent zu machen, sondern durch die heterogene Zusammensetzung der Steuergruppe zu neutralisieren. Aus diesem Grund haben die Autoren nur solche möglichen Interessenskonflikte angegeben, die über die Beziehungen zu der sie entscheidenden Organisation hinausgehen könnten: Tom Bschor hat Vortragshonorare der Firmen Lilly, Esparma, Sanofi Aventis, Boehringer-Ingelheim und GSK und eine Kongressreiseunterstützung der Firma Lilly erhalten. Martin Härter hat 2008 Vortragshonorare der Firmen Lilly und Boehringer-Ingelheim erhalten. Henning Schauenburg hat einmalig ein Vortragshonorar der Firma Wyeth erhalten. Alle übrigen Autoren machen keinen Interessenskonflikt geltend.

Literatur

1. Jacobi F, Wittchen HU, Holting C et al (2004) Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol Med* 34(4):597–611
2. Keller MB (2003) Past, present and future directions for defining optimal treatment outcome in depression: remission and beyond. *JAMA* 289(23):3152–3160
3. Härter M, Bermejo I, Ollenschläger G et al (2006) Improving quality of care for depression: the German action programme for the implementation of evidence-based guidelines. *Int J Qual Health Care* 18(2):113–119
4. Härter M, Klesse C, Bermejo I et al (2008) Entwicklung der S3- und Nationalen Versorgungs-Leitlinie Depression. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitszsch* 51(4):451–457
5. Klesse C, Berger M, Bermejo I et al (2010) Evidenzbasierte Psychotherapie der Depression – Therapiepraxis nach der aktuellen S3-/Nationalen Versorgungsleitlinie „Unipolare Depression“. *Psychotherapeut* 55:247–263
6. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) (2001) Checkliste Methodische Qualität von Leitlinien. (<http://www.aezq.de/publikationen/0index/download/pdf/llcheck99.pdf>)
7. Härter M, Bermejo I (2006) Leitlinien. Entwicklungsstand und Umsetzung in Deutschland. In: Stoppe G, Bramesfeld A, Schwartz FW (Hrsg) *Volkskrankheit Depression?* Springer, Berlin, S 387–404
8. Härter M, Bermejo I, Aschenbrenner A, Berger M (2001) Analyse und Bewertung aktueller Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung depressiver Störungen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 69:390–401
9. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) (2003) Leitlinien-Clearingbericht „Depression“. (<http://www.leitlinien.de/clearingverfahren/english/07depression>)
10. Klesse C, Bermejo I, Härter M (2007) Neue Versorgungsmodelle in der Depressionsbehandlung. *Nervenarzt* 78(Suppl 3):585–596

11. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2004) Depression: Management of depression in primary and secondary care. Clinical Guideline 23. [cited: 2006 May 22]. Available from: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=235213>
12. Härter M, Bermejo I, Schneider F et al (Hrsg) (2003b) Versorgungsleitlinien für depressive Störungen in der ambulanten Praxis. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 97(Suppl 4):16–35
13. De Jong-Meyer R, Hautzinger M, Kühner C, Schramm E (2007) Evidenzbasierte Leitlinien zur Psychotherapie Affektiver Störungen. Hogrefe, Göttingen
14. Deutsche Gesellschaft für Psychotherapeutische Medizin (DGPM), Deutsche Gesellschaft für Psychoanalyse, Psychotherapie, Psychosomatik und Tiefenpsychologie (DGPT), Deutsches Kollegium Psychosomatische Medizin (DKPM), Allgemeine Ärztliche Gesellschaft für Psychotherapie (AÄGP) (2002) Psychotherapie der Depression. [cited: 2007 Okt 17]. Internet: <http://www.uniduesseldorf.de/www/awmf/ll-na/051-023.htm>
15. Gaebel W, Falkai P (Hrsg) (2000) Praxisleitlinien in der Psychiatrie: Behandlungsleitlinie Affektive Erkrankungen. Steinkopff, Darmstadt
16. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (2006) Empfehlungen zur Therapie der Depression. 2. Aufl. AkdÄ, Berlin. (Arzneiverordnung in der Praxis; 33). Available from: <http://www.akdae.de/en/35/67-Depression-2006-2Auf-lage.pdf>
17. Canadian Psychiatric Association (CPA) (2001) Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. Can J Psychiatry 46(Suppl 1):S5–90S
18. American Psychiatric Association (APA) (2000) Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. In: American Psychiatric Association (Hrsg) Practice guidelines for the treatment of people with psychiatric disorders. APA, Washington, S 413–496
19. DGPPN, BÄK, KBV et al (Hrsg) für die Leitlinien-gruppe Unipolare Depression (2009) S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression-Langfassung, 1. Aufl. DGPPN, ÄZQ, AWMF, Berlin Düsseldorf. Internet: <http://www.dgppn.de>, <http://www.versorgungsleitlinien.de>, <http://www.awmf-leitlinien.de>
20. DGPPN, BÄK, AWMF, KBV (Hrsg) (2010) S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression. Springer, Berlin
21. Bermejo I, Schneider F, Kratz S, Härter M (2003) Entwicklung und Evaluation einer Basisdokumentation zur leitlinienorientierten ambulanten Versorgung depressiver Patienten. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 97(Suppl 4):336–343
22. Härter M, Bermejo I, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) (2005) Rahmenkonzept: Integrierte Versorgung Depression. Nervenarzt 76:103–125
23. Wittchen HU, Müller N, Schmidtunz B et al (2000) Erscheinungsformen, Häufigkeit und Versorgung von Depressionen. Ergebnisse des bundesweiten Zusatzsurveys „Psychische Störungen“. Fortschr Med 118(Suppl 1):4–10
24. Whooley MA, Avins AL, Miranda J, Browner WS (1997) Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. J Gen Intern Med 12(7):439–445
25. Loh A, Kremer N, Giersdorf N et al (2004) Informations- und Partizipationsinteressen depressiver Patienten bei der medizinischen Entscheidungsfindung in der hausärztlichen Versorgung. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 98(2):101–107
26. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M (2002) Placebo response in studies of major depression: variable, substantial and growing. JAMA 287(14):1840–1847
27. Khan A, Leventhal RM, Khan SR, Brown WA (2002) Severity of depression and response to antidepressants and placebo: an analysis of the Food and Drug Administration database. J Clin Psychopharmacol 22(1):40–45
28. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB et al (2008) Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. PLoS Med 5(2):e45
29. Elkin I, Shea MT, Watkins JT et al (1989) National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. General effectiveness of treatments. Arch Gen Psychiatry 46(11):971–982
30. Thase ME (2003) Effectiveness of antidepressants: comparative remission rates. J Clin Psychiatry 64(Suppl 2):3–7
31. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E et al (2008) Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. N Engl J Med 358(3):252–260
32. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al (2006) Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. Am J Psychiatry 163(11):1905–1917
33. De Maat S, Dekker J, Schoevers R, Jonghe F de (2006) Relative efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of depression: a meta-analysis. Psychother Res 16(5):566–578
34. Fournier JC, De Rubeis RJ, Hollon SD et al (2010) Antidepressant drug effects and severity of depression. JAMA 303(1):47–53
35. Geddes JR, Carney SM, Davies C et al (2003) Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. Lancet 361(9358):653–661
36. Berger M, Brakemeier EL, Klesse C, Schramm E (2009) Depressive Störungen – Stellenwert der Psychotherapie. Nervenarzt 80:540–555
37. De Rubeis RJ, Siegle GJ, Hollon SD (2008) Cognitive therapy versus medication for depression: treatment outcomes and neuronal mechanisms. Nat Rev Neurosci 9(10):788–796
38. Lima MS, Moncrieff J (2000) Drugs versus placebo for dysthymia. Cochrane Database Syst Rev (4): CD001130
39. Cuijpers P, Straten A van, Schuurmans J et al (2010) Psychotherapy for chronic major depression and dysthymia: a meta-analysis. Clin Psychol Rev 30(1):51–62
40. Friedman MA, Detweiler-Bedell JB, Leventhal HE (2004) Combined psychotherapy and pharmacotherapy for the treatment of major depressive disorder. Clin Psychol 11:47–68
41. Kool S, Dekker J, Duijssens J et al (2003) Efficacy of combined therapy and pharmacotherapy for depressed patients with or without personality disorders. Harv Rev Psychiatry 11(3):133–141
42. Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G et al (2004) Combined pharmacotherapy and psychological treatment for depression: a systematic review. Arch Gen Psychiatry 61(7):714–719
43. Sutej I, Wiethoff K, Neuhaus K, Bauer M (2006) Pharmakotherapie und Psychotherapie bei unipolarer Depression. Ist die kombinierte Behandlung einer Monotherapie überlegen? Z Psychia Psych Psychother 54(3):163–172
44. Anderson IM (2000) Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. J Affect Disord 58(1):19–36
45. Linde K, Berner MM, Kriston L (2008) St John's wort for major depression. Cochrane Database Syst Rev (4):CD000448
46. Hypericum Depression Trial Study Group (2002) Effect of Hypericum perforatum (St John's wort) in major depressive disorder: a randomized controlled trial. JAMA 287(14):1807–1814
47. Furukawa TA, Streiner DL, Young LT, Kinoshita Y (2004) Antidepressants plus benzodiazepines for major depression. Cochrane Database Syst Rev 2
48. Cowen PJ (1998) Pharmacological management of treatment resistant depression. Adv Psychiatr Treat 4:320–327
49. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S et al (2004) The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. Pharmacopsychiatry 37(6):243–265
50. Adli M, Baethge C, Heinz A et al (2005) Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 255(6):387–400
51. Bauer M, Adli M, Baethge C et al (2003) Lithium augmentation therapy in refractory depression: clinical evidence and neurobiological mechanisms. Can J Psychiatry 48(7):440–448
52. Crossley NA, Bauer M (2007) Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. J Clin Psychiatry 68(6):935–940
53. Carpenter LL, Yasmin S, Price LH (2002) A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. Biol Psychiatry 51(2):183–188
54. Nelson JC (1998) Treatment of antidepressant non-responders: augmentation or switch? J Clin Psychiatry 59(Suppl 15):35–41
55. Wilson K, Mottram P, Sivananthan A, Nightingale A (2005) Antidepressants versus placebo for the depressed elderly. Cochrane Database Syst Rev (3)
56. Bains J, Birks JS, Denning TR (2002) The efficacy of antidepressants in the treatment of depression in dementia. Cochrane Database Syst Rev (4): CD003944
57. Pagnin D, Queiroz V de, Pini S, Cassano GB (2004) Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. J ECT 20(1):13–20
58. Wirz-Justice A, Hoofdkamer RH van den (1999) Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? Biol Psychiatry 46(4):445–453
59. Tuunainen A, Kripke DF, Endo T (2004) Light therapy for non-seasonal depression. Cochrane Database Syst Rev (2):CD004050
60. Daley A (2008) Exercise and depression: a review of reviews. J Clin Psychol Med Settings 15(2):140–147
61. Härter M, Bermejo I, Niebling W et al (2003a) Vernetzte Versorgung depressiver Patienten – Entwicklung eines Behandlungskorridors und Implementierung evidenzbasierter Behandlungsempfehlungen. Z Allgemeinmed 78:231–238
62. Mönter N (2009) Nationale Versorgungsleitlinie Depression – ein wichtiger Meilenstein. Neurotransmitter:28–33
63. Bundespsychotherapeutenkammer (Hrsg) (2010) BPTK-Spezial: Nationale Versorgungsleitlinie Depression. Internet: <http://www.bptk.de>
64. Schauenburg H, Leiendecker C, Simon R et al (2010) Neue Depressionsleitlinien – Zentrale Rolle der Psychotherapie. Z Psychosom Med Psychother 55:354–364
65. Härter M, Klesse C, Berger M et al (2010) Evidenzbasierte Behandlung bei depressiven Erkrankungen – was empfiehlt die neue S3-/Nationale Versorgungsleitlinie „Unipolare Depression“ tatsächlich? Z Psychosom Med Psychother (im Druck)
66. Matzat J (2010) Zur Beteiligung der Selbsthilfe an Leitlinien. In: Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (Hrsg) Selbsthilfegruppenjahrbuch S 161–165
67. Linden M (2005) Leitlinien und die Psychologie medizinischer Entscheidungsprozesse bei der Behandlung depressiver Störungen. Fortschr Neurol Psychiatr 73:249–258