

Aus dem  
CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften (CC1)  
Berlin School of Public Health, Charité-Universitätsmedizin Berlin  
Fachgebiet: Public Health / Epidemiologie  
Leitung: Prof. Dr. Jacqueline Müller-Nordhorn

## **Habilitationsschrift**

# **Depression bei Koronarer Herzerkrankung – von der Epidemiologie zur Versorgung**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Public Health / Epidemiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. phil. Nina Rieckmann, Dipl. Psych.**  
**geboren am 6. November 1970 in Lübeck**

**Eingereicht: Dezember 2012**

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

**1. Gutachter: Prof. Dr. Alexander Krämer**

**2. Gutachter: Prof. Dr. Henry Völzke**



## Inhalt

<b>Abkürzungen .....</b>	<b>5</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>6</b>
1.1 Symptome, Klassifikation und Diagnostik von Depression und KHK .....	6
1.2 Epidemiologie und Komorbidität von Depression und KHK .....	8
1.3 Depression als Risikofaktor für die KHK-Inzidenz.....	10
1.4 Prognostische Bedeutung von Depression bei etablierter KHK .....	11
1.5 Verbesserte Risikostratifizierung .....	12
1.5.1. Beginn und Chronizität depressiver Störungen .....	13
1.5.2. „Somatische“ versus „kognitive“ Depressions-Symptome .....	13
1.5.3. Endophänotypen der Depression.....	15
1.6 Mechanismen der prognostischen Bedeutung von Depression bei KHK .....	16
1.7 Depression und Medikamentenadhärenz nach AKS.....	18
1.8 Sicherheit und Effektivität von Depressionsbehandlungen bei KHK-Patienten .....	19
1.9 Zusammenfassung und Zielsetzungen der eigenen Arbeiten .....	22
<b>2 Vorstellung eigener Arbeiten.....</b>	<b>27</b>
2.1 Ist Depression lediglich ein Marker für die Schwere der KHK? .....	27
2.2 Die prognostische Bedeutung von Endophänotypen der Depression .....	29
2.3 Geringe Medikamentenadhärenz als vermittelnde Variable zwischen Depression und medizinischer Prognose nach AKS? .....	30
2.4 Enhanced Depression Care: Erprobung eines neuen Behandlungsansatzes für anhaltende leichte bis schwere depressive Symptomatik bei Patienten nach AKS.....	32
<b>3 Diskussion .....</b>	<b>34</b>
3.1 Depression als prognostischer Faktor bei KHK .....	34
3.1.1. Absicherung von Depression als unabhängigen prognostischen Faktor.....	35
3.1.2. Erstmalige versus wiederkehrende Depression .....	36
3.1.3. Vom Phänotyp zum Endophänotyp – Depression mit Anhedonie.....	37
3.1.4. Zusammenfassende Bewertung der epidemiologischen Datenbasis für den prognostischen Faktor Depression bei KHK.....	38
3.2 Depressionsbehandlung: von Monotherapien zu gestuften Behandlungsplänen und integrierter Versorgung.....	40
3.2.1. Zusammenfassende Bewertung psychotherapeutischer und pharmakotherapeutischer Interventionsstudien.....	41
3.2.2. Aktuelle Empfehlungen .....	43
3.2.3. Koordinierte Versorgung („Collaborative Care“) .....	44
3.3 To screen or not to screen?.....	49

3.3.1. Aktuelle Empfehlungen .....	49
3.3.2. Voraussetzungen und Versorgungsaspekte eines Routinescreenings .....	50
3.4 Ausblick.....	55
<b>4 Zusammenfassung.....</b>	<b>58</b>
<b>5 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>60</b>
<b>6 Danksagung.....</b>	<b>73</b>
<b>7 Erklärung .....</b>	<b>74</b>

## Abkürzungen

AKS	Akutes Koronarsyndrom
BDI	Beck Depressions-Inventar
COPEs	Coronary Psychosocial Evaluation Studies
CREATE	Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy
CRP	C-reaktives Protein
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, vierte Revision
ENRICHED	Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HR	Hazard Ratio
ICD-10	International Classification of Diseases, 10. Überarbeitung
IL-6	Interleukin 6
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
OR	Odds Ratio
PHQ	Patient Health Questionnaire

## 1 Einleitung

Depression<sup>1</sup> und koronare Herzkrankheit (KHK) gehören zu den führenden Ursachen der von der World Health Organization definierten globalen Krankheitslast [1, 2] und verursachen erhebliche laufende Kosten im deutschen Gesundheitssystem [3].

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Komorbidität von Depression und KHK, insbesondere der medizinisch-prognostischen Bedeutung von Depression bei etablierter KHK. Bei Patienten mit etablierter KHK sind depressive Störungen sowie auch „unterschwellige“ depressive Syndrome häufig [4-6], sie persistieren oft [4], beeinträchtigen die Lebensqualität [7, 8], erhöhen die Inanspruchnahme medizinischer Leistungen [9] und sind mit einer schlechteren medizinischen Prognose (im Sinne einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für koronare Ereignisse, Hospitalisierungen und Mortalität) assoziiert [10-12]. Noch hat Depression allerdings in der Versorgung von KHK-Patienten nicht den Status eines etablierten prognostischen Faktors, der in der klinischen Praxis routinemäßig erfasst und behandelt wird [13]. Die von einigen Fachgesellschaften formulierten Empfehlungen für ein systematisches Depressions-Screening bei KHK-Patienten [14-17] sind umstritten [18, 19].

Im Folgenden werden nach einem Literaturüberblick eigene Arbeiten vorgestellt, die die epidemiologische Datenbasis zur Absicherung des prognostischen Risikos von Depression bei KHK erweitern, mögliche Wege zu einer verbesserten Risikostratifizierung innerhalb des breiten Phänotyps „Depression“ aufweisen, geringe Medikamentenadhärenz als einen möglichen Erklärungsmechanismus des prognostischen Risikos von Depression untersuchen und einen neuen Interventionsansatz zur Behandlung von persistierender depressiver Symptomatik bei KHK erproben. Vorschläge für eine systematische Erweiterung der bisherigen epidemiologischen Datenlage und die Erprobung neuerer Behandlungsansätze werden gemacht und Voraussetzungen für ein Depressions-Screening bei KHK-Patienten in Deutschland werden diskutiert.

### 1.1 Symptome, Klassifikation und Diagnostik von Depression und KHK

#### Depression

Eine Depression ist gekennzeichnet durch anhaltende gedrückte Stimmung, Interessen- oder Freudeverlust und / oder Antriebsmangel beziehungsweise erhöhte Ermüdbarkeit. Dazu kommen eine Reihe von kognitiven und somatischen Symptomen. In der 10. Überarbeitung

---

<sup>1</sup> Der besseren Lesbarkeit wegen wird in der vorliegenden Arbeit häufig der gebräuchliche aber unscharfe Begriff „Depression“ verwendet. Gemeint sind hier zum einen unipolare depressive Störungen nach den Kriterien eines gängigen psychiatrischen Klassifikationssystems (s. 1.1), aber auch „unterschwellige“ depressive Syndrome, die eine Vielzahl unterschiedlicher Symptom-Konstellationen beinhalten, die das Erleben und die Alltagsbewältigung einer Person beeinträchtigen, aber nicht die Kriterien einer depressiven Störung erfüllen.

der International Classification of Diseases (ICD-10) [20] und dem US-amerikanischen Diagnosemanual Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (vierte Auflage, DSM-IV) [21] sind depressive Störungen der Kategorie der „affektiven Störungen“ zugeordnet. Unterschieden wird zwischen *bipolaren* affektiven Störungen, die neben depressiven Phasen auch manische Phasen enthalten, und *unipolaren* depressiven Störungen. Die wichtigsten Diagnosen für unipolare depressive Störungen in der ICD sind *leichte, mittelgradige und schwere depressive Episode, rezidivierende depressive Störung* und *Dysthymia*. Entsprechende Diagnosen in DSM-IV sind *Major Depression*<sup>2</sup> (entspricht einer mittelschweren bis schweren depressiven Episode in der ICD-10) und *Dysthymia*. Letztere ist gekennzeichnet durch eine chronische depressive Verstimmung, die nicht die Schweregrad-Kriterien für eine depressive Episode/Major Depression erfüllt, aber mindestens zwei Jahre besteht.

**Tabelle 1 Diagnostische Kriterien für die Episode einer Major Depression nach DSM-IV**

<p>A) Mindestens 5 der folgenden Symptome bestehen über mindestens 2 Wochen, ein Symptom davon muss mindestens (1) oder (2) sein*:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>1) <b>depressive Verstimmung</b></li><li>2) <b>deutlich vermindertes Interesse, Freudlosigkeit (Anhedonie)</b></li><li>3) deutlicher Gewichts-/Appetitverlust</li><li>4) Schlaflosigkeit/vermehrter Schlaf</li><li>5) Psychomotorische Unruhe/Verlangsamung</li><li>6) Müdigkeit/Energieverlust</li><li>7) Gefühle von Wertlosigkeit/Schuld</li><li>8) Konzentrations- und Entscheidungsprobleme</li><li>9) Todes-, Suizidgedanken oder -handlungen</li></ul>	<p>B) Die Kriterien erfüllen nicht die Kriterien der gemischten bipolaren Störung</p> <p>C) Die Symptome verursachen in klinisch bedeutsamer Weise Leiden und Einschränkungen</p> <p>D) Die Symptome gehen nicht auf die direkte körperliche Wirkung von Substanzen oder medizinische Faktoren zurück</p> <p>E) Symptome sind nicht besser durch Trauer erklärbar</p>
--	---

\* In der ICD-10 ist ein drittes Hauptsymptom Antriebsmangel/erhöhte Ermüdbarkeit

Zur Diagnostik depressiver Störungen nach ICD-10 und DSM-IV stehen standardisierte Interviewleitfäden zur Verfügung sowie verschiedene Selbsteinschätzungs-Instrumente, die als Screening-Instrumente und zur Schweregradeinschätzung für unipolare depressive Störungen eingesetzt werden. Empfehlungen für die standardisierte Erfassung von depressiven Symptomen und depressiven Störungen bei KHK finden sich bei Davidson und Kollegen [22].

---

<sup>2</sup> Im Folgenden wird bei allen Studien, die depressive Störungen nach DSM klassifizieren, der englische Begriff „Major Depression“ beibehalten.

## **Koronare Herzkrankheit (KHK)**

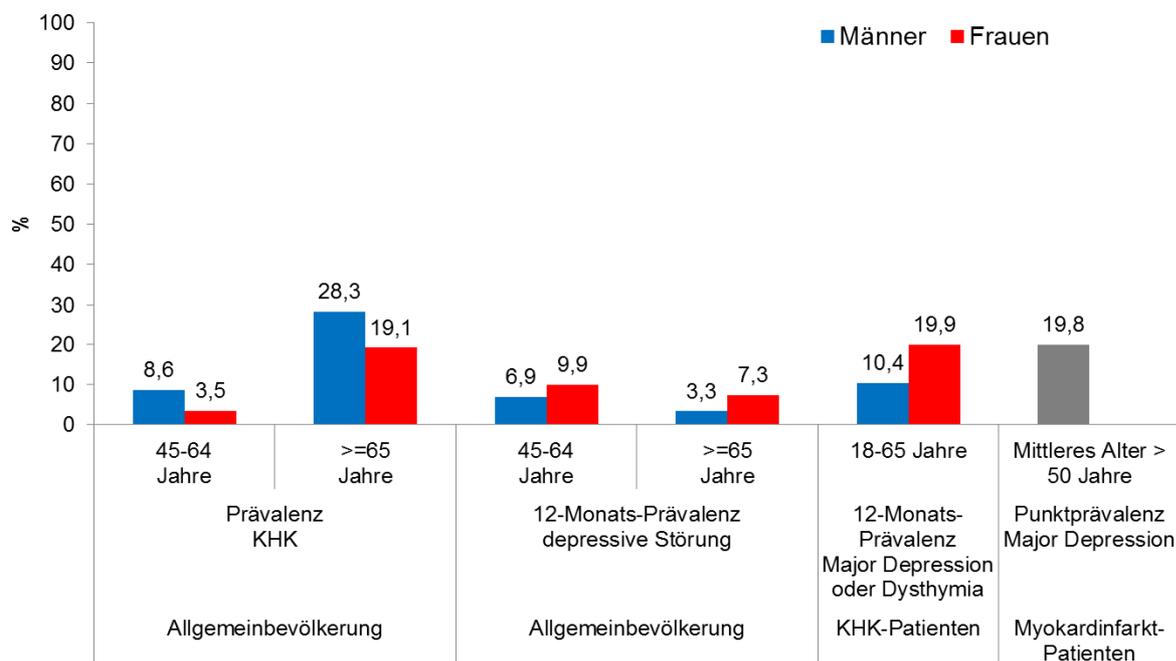
Die KHK ist gekennzeichnet durch eine Mangel durchblutung des Herzens, verursacht durch die Verengung einer oder mehrerer Koronararterien (Herzkranzgefäße). Ursache dieser Verengung ist die Arteriosklerose (Arterienverkalkung). Im Frühstadium ist die KHK noch ohne Symptome; bei zunehmendem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im Herzmuskel ist das Leitsymptom die Angina pectoris (Brustschmerz). Bei stabiler KHK ist die Angina pectoris abhängig von körperlicher Belastung, dabei wird zwischen verschiedenen Graden der Belastungstoleranz unterschieden [23]. Davon abgegrenzt werden akute, unmittelbar lebensbedrohliche Komplikationen der KHK, die unter dem Begriff *Akutes Koronarsyndrom* (AKS) zusammengefasst werden [24]. Dabei handelt es sich um Kontinuum klinischer Ausprägungen von instabiler Angina pectoris über den Akuten Myokardinfarkt ohne und mit ST-Streckenhebung bis zum plötzlichen Herztod. Hauptsymptom des AKS ist ein belastungsunabhängiger Brustschmerz. Häufig sind Luftnot, Schweißausbruch, Übelkeit und das Gefühl der Lebensbedrohung.

Die Diagnostik der KHK unterteilt sich in nicht-invasive Verfahren (Anamnese, Bildgebung, Ruhe- und Belastungs-Elektrokardiogramm) und invasive Verfahren (Koronarangiographie). Die Koronarangiographie ist vor allem bei AKS und anhaltender Angina pectoris unter medikamentöser Therapie indiziert und gibt Aufschluss über die Art und die Lokalisation von Stenosen (Verengungen der Herzkrankgefäße).

## **1.2 Epidemiologie und Komorbidität von Depression und KHK**

Im bundesweiten Telefonsurvey „Gesundheit in Deutschland aktuell 2009“ [25] berichteten 7.8% aller über 18-jährigen Frauen und Männer eine ärztlich diagnostizierte KHK, mit einem deutlichen positiven Alterstrend und höherer Prävalenz bei Männern als bei Frauen. Eine diagnostizierte Depression innerhalb der letzten 12 Monate hatten nach eigenen Angaben 6.3% aller über 18-jährigen, wobei hier im Gegensatz zur KHK eine höhere Prävalenz im mittleren Erwachsenenalter und eine höhere Prävalenz bei Frauen zu verzeichnen sind (Abbildung 1). Bei diesen Angaben ist zu bedenken, dass unipolare depressive Störungen im primärärztlichen Versorgungssystem in Deutschland unterdiagnostiziert sind [26] und dass hier nicht zwischen verschiedenen Störungsdiagnosen (Tabelle 1) unterschieden wurde. Wittchen und Jacobi verglichen 2005 Prävalenzen für Major Depression aus 17 europäischen Studien, in denen standardisierte Interviews zur Erfassung depressiver Störungen eingesetzt wurden, und fanden für die 12-Monats-Prävalenz einen Median von 6.9% (Range von 3.1%–10.1%) [27]. Im Bundes-Gesundheitssurvey 1998 ergab sich eine 12-Monats-Prävalenz von Major Depression von 11.3% für Frauen und 4.8% für Männer in der Altersgruppe 50 bis 65 [28]; die entsprechenden Raten für alle depressive Störung waren 15.9% und 7.6%.

Die Komorbidität von Depression und KHK ist hoch: In einer Analyse von acht Studien mit Patienten nach Myokardinfarkt lag die gewichtete *Punktprävalenz* einer mittelschweren bis schweren depressiven Episode oder Major Depression nach ICD oder DSM bei 20% (Range von 16%-27%) [5]. Die über acht Studien gewichtete Punktprävalenz von erhöhten depressiven Symptomen auf einer Selbsteinschätzungs-Skala (ein Wert von 10 oder mehr auf dem Beck Depressions-Inventar [BDI]) [29] lag bei 31% (Range von 20%-37%). Bei der Hälfte bis Zweidrittel dieser Patienten persistierte die depressive Symptomatik über den Zeitraum eines Jahres nach dem Myokardinfarkt.



**Abbildung 1 Epidemiologie und Komorbidität von KHK und depressiven Störungen - ausgewählte Befunde**

*Quellen:* Die Häufigkeitsmaße aus der Allgemeinbevölkerung stammen aus der bevölkerungsrepräsentativen Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2009“ (N=21.262) [25]. Die 12-Monats-Prävalenz bei Patienten mit KHK stammt aus dem Bundesgesundheitsurvey 1998 (N=4.181) [30]. Die Punktprävalenz für Major Depression bei Myokardinfarkt-Patienten ist gewichtet über 8 Studien (N<sub>(total)</sub> = 10.785) [5]; hier lagen keine getrennten Raten für Männer und Frauen vor.

Auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz werden ähnliche Prävalenzen berichtet [31]. Bei Patienten mit stabiler KHK ist die Spannweite der Punktprävalenz depressiver Episoden hoch und reicht von 4 bis 22 Prozent [4, 6, 32-35]. Erschwert wird ein Vergleich zwischen den Studien durch die Verwendung unterschiedlicher Diagnoseinstrumente, die Aufteilung der Prävalenz nach unterschiedlichen Altersgruppen, die Zusammenfassung unterschiedlicher Diagnosekategorien bei den depressiven Störungen (siehe Tabelle 1), die Erhebung unterschiedlicher Prävalenz-Arten (z.B. Punkt- versus 12-Monats-Prävalenz) und die unterschiedliche sozio-demographische Zusammensetzung der Studienpopulationen, die

nicht immer bevölkerungsrepräsentativ sind und teilweise einen Selektionsbias aufweisen. Allerdings zeigt sich in allen Studien, dass Frauen mit Herzerkrankungen häufiger von depressiven Episoden betroffen sind und auch häufiger die Schwellenkriterien für erhöhte depressive Symptome auf Selbstberichtsskalen erfüllen als Männer. Dies ist analog zu der Prävalenz von Depression in der Allgemeinbevölkerung und zur Prävalenz bei Personen mit anderen chronischen körperlichen Erkrankungen wie Krebs, Diabetes und Erkrankungen der Atemwege [30, 36]. Insgesamt sind depressive Episoden bei Patienten mit KHK zwei bis dreimal so häufig wie in der Allgemeinbevölkerung [16].

### 1.3 Depression als Risikofaktor für die KHK-Inzidenz

Zahlreiche Studien belegen, dass nicht nur die klinische Diagnose einer unipolaren depressiven Episode sondern auch zum Teil unterschwellige („subthreshold“) depressive Syndrome bei jungen Erwachsenen das Risiko für später im Leben auftretende KHK signifikant erhöhen [11, 37-40]. Da Depression mit ungesunden Verhaltensweisen wie Rauchen und Bewegungsmangel einhergeht [41-43], und darüber hinaus auch bei noch gesunden Personen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für KHK-Risikofaktoren wie dem metabolischen Syndrom assoziiert ist [44], ist eine ursächliche Beeinflussung des KHK-Risikos durch Depression im frühen Erwachsenenalter – vermittelt über ungünstigeren Lebensstil – möglich. Darüber hinaus ist das erhöhte Risiko für KHK-Inzidenz bei Personen mit depressiven Episoden im frühen Erwachsenenalter allerdings auch in einigen Studien *unabhängig* von konventionellen Risikofaktoren wie Rauchen, Bluthochdruck und Übergewicht [11], was darauf hindeutet, dass Lebensstilfaktoren allein dieses erhöhte Risiko nicht erklären können.

Allerdings haben derartige Inzidenzstudien das methodische Problem, dass die Pathogenese der Arteriosklerose, die in den meisten Fällen einer KHK zugrunde liegt, sich über einen langen Zeitraum hinzieht, und dass die KHK oft erst durch ein manifestes klinisches Ereignis wie ein AKS bekannt wird. Die Kausalitäts*richtung* bleibt also ungeklärt, unter Umständen werden sowohl Depression als auch KHK durch einen (oder mehrere) andere Faktoren gemeinsam bedingt. Proinflammatorische Prozesse spielen möglicherweise eine wichtige Rolle bei der Entstehung der KHK [45]. Eine gesteigerte Sekretion proentzündlicher Zytokine wie C-reaktives Protein (CRP), Tumor Nekrose Faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin 6 (IL-6), ist wiederum charakteristisch für chronischen Stress und depressive Episoden [46]. Schon bei depressiven Personen mit Risikofaktoren für eine KHK, aber ohne etablierte KHK, konnten erhöhte CRP und IL-6 Werte [47] sowie verringerte Herzratenvariabilität und endotheliale Dysfunktion gegenüber nicht-depressiven Personen mit Risikofaktoren für eine KHK nachgewiesen werden [48]. Zum anderen kann aber auch bei gesunden Personen ohne Depressionsdiagnose in der Vorgeschichte die Administration

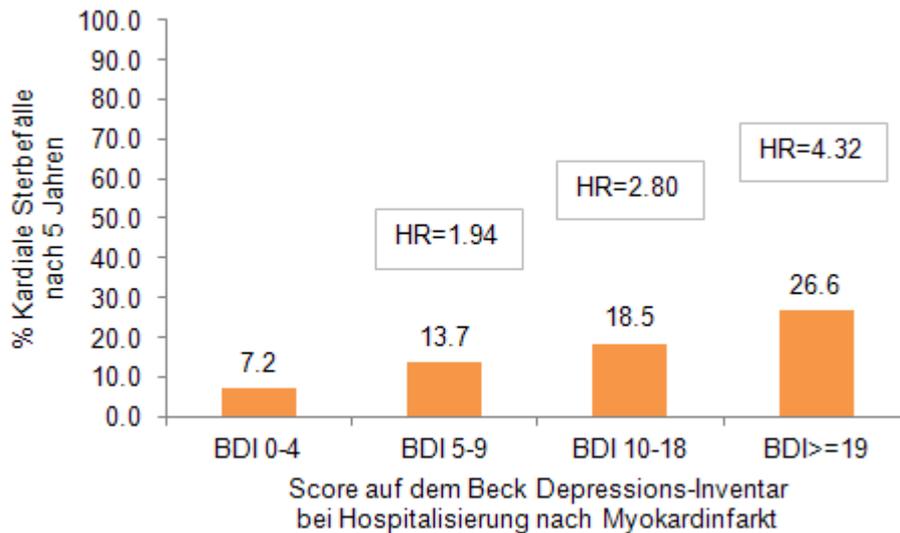
pro-inflammatorischer Zytokine Stimmungsschwankungen und andere Depressions-Symptome wie sozialer Rückzug, verminderter Appetit und vermehrter Schlaf, die auch unter dem Begriff „sickness behavior“ bekannt sind, hervorrufen [49, 50]. Es ist also letztlich nicht zu klären, ob depressive Symptome wirklich die Ursache für ein späteres KHK Risiko sind, oder ob diese – immerhin robuste – statistische Assoziation auf dritte Faktoren wie persistierende, leichtgradige systemische Inflammation [51] zurückzuführen ist.

### **1.4 Prognostische Bedeutung von Depression bei etablierter KHK**

Ende der 80er bis Anfang der 90er Jahre wurden die ersten Studien veröffentlicht, die eine prognostische Bedeutung von Depression bei KHK-Patienten belegen konnten [34, 52, 53]. Seitdem wurde in zahlreichen weiteren Kohortenstudien und Meta-Analysen gezeigt, dass das Vorhandensein depressiver Symptome nicht nur die Lebensqualität der Patienten über das durch die Schwere der Herzerkrankung zu erwartende Maß hinaus beeinträchtigt [7], sondern auch ein erhöhtes Risiko für koronare Ereignisse, Hospitalisierungen und Mortalität markiert [10-12]. So ist zum Beispiel das Mortalitätsrisiko bei KHK-Patienten mit einer depressiven Störung etwa zweimal so hoch wie das Risiko von KHK-Patienten ohne depressive Störung [10]. Der Zusammenhang mit kardialer Mortalität ist dabei höher als der Zusammenhang mit der Gesamtmortalität [11]. Dabei konnten einige Studien eine Dosis-Wirkungsbeziehung zeigen: mit zunehmender Schwere der depressiven Symptomatik steigt das Risiko für Mortalität [10, 54-56].

Obwohl der überwiegende Teil der prognostischen Studien sich auf Populationen nach Myokardinfarkt oder AKS konzentriert hat, ist die prognostische Bedeutung von Depression auch in einigen größeren Kohortenstudien neueren Datums mit Patienten mit stabiler KHK [6], Patienten mit atrialer Fibrillation (Vorhofflimmern) und Herzinsuffizienz [57], und Patienten mit instabiler Angina [58, 59] gezeigt worden.

Interessanterweise erhöhen schon subklinische, leichte depressive Symptome das prognostische Risiko [54]. Nicht immer erfüllen diese Symptome die Kriterien für eine depressive Episode nach ICD-10 oder DSM-IV. Entgegen der Annahme, dass bei chronischer KHK und vor allem nach einem klinischen Ereignis wie dem Myokardinfarkt depressive Symptome „normal“ seien, liegt die Prävalenz erhöhter depressiver Symptome (definiert nach gängigen cut-offs der Selbstberichtsskalen, wie ein Wert von  $\geq 10$  auf dem BDI) in den meisten Studien deutlich unter 50% [11].



**Abbildung 2 Dosis-Wirkungsbeziehung: kardiale Mortalität über 5 Jahre nach Akutem Myokardinfarkt in Abhängigkeit des Schweregrades depressiver Symptomatik**

BDI = Beck Depressions-Inventar; HR = Hazard-Ratio

*Quelle:* Die Daten stammen aus einer kanadischen Studie mit 896 Myokardinfarkt Patienten [55]. Die Hazard-Ratios beziehen sich auf den Vergleich mit der nicht-depressiven Gruppe (BDI score 0-4). BDI 5-9: leichte depressive Symptome; BDI 10-18: moderate depressive Symptome; BDI ≥19: schwere depressive Symptome

Dass für die prognostische Bedeutung von Depression bei vorhandener KHK die Art und der Zeitpunkt der Erhebung depressiver Symptome keine erhebliche Rolle spielen [12, 60], spricht für die Robustheit des Befundes. Ferner ist Depression auch bei Adjustierung von etablierten prognostischen Faktoren wie Alter, Rauchen, Bluthochdruck, Diabetes und KHK-Schweregradindikatoren (z.B. linksventrikuläre Ejektionsfraktion [LVEF]) ein prognostischer Risikofaktor, wobei von den 31 eingeschlossenen Studien lediglich 11 Studien (mit 6829 Patienten) adjustierte Effektgrößen berichteten. Nicholson und Kollegen fanden in ihrer Meta-Analyse einen klaren Bias dahingehend, dass Studien mit geringeren unadjustierten Effektgrößen eher keine *adjustierten* Effektgrößen berichteten [11]. Es kann nur spekuliert werden, ob diese bei rigoroser Kontrolle für KHK-Schweregradindikatoren noch signifikant wären. So bleiben also Zweifel, ob Depression statt eines eigenständigen prognostischen Faktors nicht doch eher ein Risikomarker ist, der Patienten mit einer schwereren KHK identifiziert.

### 1.5 Verbesserte Risikostratifizierung

Depression ist ein breiter Phänotyp, und es besteht erhebliche Variabilität auch innerhalb der diagnostischen ICD / DSM Kategorien depressiver Störungen hinsichtlich Symptomatik, Schweregrad und Verlauf [61]. Die Symptomatik umfasst so unterschiedliche Symptomen wie Konzentrationsprobleme, Schlafstörungen und Schuldgefühle (siehe Tabelle 1). Hinzu kommt, dass eine unipolare Depression unterschiedliche Ursachen haben kann. Bei

mindestens einem Drittel aller Patienten mit einer depressiven Episode nach einem AKS tritt diese Störung zum ersten Mal in ihrem Leben auf [60], was als Hinweis auf eine Reaktion auf die lebensbedrohliche Situation gewertet werden kann, aber auch biologische Ursachen haben kann (z.B. Zytokin-induzierte Depression). Vor diesem Hintergrund wurden bislang zwei übergreifende Versuche unternommen, durch die Bildung homogenerer Gruppen innerhalb der KHK-Patienten mit erhöhten depressiven Symptomen / depressiven Störungen eine Verbesserung der Risikostratifizierung zu erreichen.<sup>3</sup>

### **1.5.1. Beginn und Chronizität depressiver Störungen**

Einige Studien haben den Zusammenhang zwischen dem Beginn und der Chronizität (im Sinne wiederkehrender Episoden) depressiver Störungen und kardiovaskulärer Prognose nach Myokardinfarkt oder AKS untersucht. Ein vielbeachteter Befund in zwei Studien war, dass lediglich Patienten mit erstmaliger depressiver Störung um den Zeitpunkt eines Myokardinfarkts oder AKS herum (also ohne Hinweise auf eine depressive Episode in der Vergangenheit) ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse haben [64, 65]. Allerdings konnte eine Meta-Analyse über mehrere Studien bislang nicht bestätigen, dass die Chronizität depressiver Episoden für die Prognose eine Rolle spielt [60]. Desgleichen scheint es für die kardiovaskuläre Prognose nicht von Bedeutung zu sein, ob eine depressive Episode vor oder nach einem Myokardinfarkt oder AKS begonnen hat.

### **1.5.2. „Somatische“ versus „kognitive“ Depressions-Symptome**

Ein weiterer Versuch der verbesserten Risikostratifizierung ist die Unterteilung in „somatische“ (z.B. Gewichtsverlust, Schlafprobleme) und „kognitiv-affektive“ (z.B. Schuldgefühle, Konzentrationsprobleme, depressive Verstimmung) Depressions-Symptome. Mehrere Studien fanden einen Zusammenhang zwischen somatischen Symptomen und erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse nach Myokardinfarkt [66-68] oder bei stabiler KHK [69], nicht aber einen Zusammenhang zwischen kognitiv-affektiven Symptomen und kardiovaskulärer Prognose. Auch in diesen Analysen wurde für medizinische Komorbiditäten und LVEF kontrolliert. Allerdings ist die hier vorgenommene Unterteilung nach somatischen und kognitiv-affektiven Symptomen problematisch. Alle Studien verwendeten explorative

---

<sup>3</sup> Es soll an dieser Stelle auf zwei der Depression verwandte Konstrukte verwiesen werden, die bei KHK Patienten untersucht wurden: a) vitale Erschöpfung und b) Typ-D Persönlichkeit. Vitale Erschöpfung (gekennzeichnet durch körperliche Schwäche und geistige Ermüdbarkeit, das allgemeine Gefühl der Anstrengung bei allen Tätigkeiten) ist bei vielen KHK Patienten vorhanden. Kennzeichnend für Typ-D Persönlichkeiten sind soziale Inhibition und negative Affektivität als relativ stabile Eigenschaften. Ladwig und Kollegen [13] sehen in diesen Konzepten klinische Besonderheiten der „Prä- und Post- „Infarktdepression““ (S. 60). In der Tat gibt es Belege für die prognostische Bedeutung der Typ-D Persönlichkeit bei KHK [62]. Allerdings ist die Evidenzlage noch auf wenige Studien beschränkt, und es gibt Hinweise darauf, dass Depression und Typ-D Persönlichkeit unabhängig voneinander koronare Ereignisse und Lebensqualität bei KHK Patienten beeinflussen [63]. Von daher beschränkt sich die vorliegende Arbeit auf die Zusammenfassung von Befunden zu unipolarer Depression oder subklinischen depressiven Symptomen wie sie mit Selbstberichtskaalen zur Einschätzung des Schweregrades depressiver Symptomatik erhoben werden.

Faktoranalysen zur Einteilung der Symptome in die beiden Klassen. Die Ergebnisse dieses Verfahrens sind in hohem Maße stichprobenabhängig, weshalb auch zum Teil eine unterschiedliche Zuordnung einzelner Symptome zu den Dimensionen erfolgte [66, 69]. Die beiden Faktoren waren hoch korreliert, und einzelne Symptome wie Anhedonie hatten mittlere Faktorladungen auf *beiden* Dimensionen [66, 67, 69]. Ferner gibt es in der psychiatrischen Literatur eine breite Evidenz dafür, dass die beiden hier als „kognitiv“ klassifizierten Leitsymptome einer klinischen Depression – depressive Verstimmung und Anhedonie – mit pathobiologischen Merkmalen wie zum Beispiel Dysfunktionen im serotonergen bzw. dopaminergen System zusammenhängen [61, 70].

In allen genannten Studien wurden ferner Selbstberichtsskalen zur Erfassung depressiver Symptomatik eingesetzt. Die Mittelwerte für die kognitiv-affektiven Symptome waren deutlich niedriger als die Mittelwerte für die somatisch-affektiven Symptome. Häufig werden aber Symptome wie depressive Verstimmung, Anhedonie und Schuldgefühle von Patienten mit somatischen Erkrankungen heruntergespielt. Hoen und Kollegen fanden in einer neueren Studie mit 468 Myokardinfarkt-Patienten, mit denen ein standardisiertes psychiatrisches diagnostisches Interview zur Depressionsdiagnostik durchgeführt wurde, dass hier *beide* Dimensionen, also sowohl somatische als auch kognitive Symptome, mit kardialen Ereignissen über einen mittleren Follow-up von 2,5 Jahren assoziiert waren, auch nach Kontrolle von LVEF, Killip Klasse (Klassifikation zur Risikostratifizierung von Patienten nach Myokardinfarkt), anamnestischem Myokardinfarkt und weiteren bekannten prognostischen Faktoren [71].

Thombs und Kollegen zeigten in einer Studie mit 477 Myokardinfarkt -Patienten mithilfe einer konfirmatorischen Faktoranalyse des Beck Depressions-Inventars (revidierte Fassung, BDI-II [72]), dass eine Dichotomisierung in „somatische und kognitive Symptome“ wenig sinnvoll ist, und ein „Allgemeiner Depressionsfaktor“ mit allen items zur Struktur des BDI-II deutlich besser passt, als ein Modell mit zwei korrelierten Faktoren „somatische und kognitive Symptome“ [73]. Darüberhinaus war der Allgemeine Depressionsfaktor ein signifikanter Prädiktor für die Mortalität nach 12 Monaten, nach Kontrolle von Alter, Killip Klasse und anamnestischem Myokardinfarkt, und nach Herauspartialisierung des Varianzanteils somatischer Symptome, der mit dem Allgemeinen Depressionsfaktor unkorreliert war. Die Autoren weisen neben der methodischen Überlegenheit dieses Vorgehens gegenüber explorativen Faktoranalysen daraufhin, dass eine Dichotomisierung der Depressions-Symptomatik wenig sinnvoll ist, da sowohl kognitive als auch somatische Symptome zentrale Bestandteile des Erlebens bei depressiven Störungen sind, auch bei Patienten, die gar keine körperlichen Komorbiditäten haben (vergleiche auch [74]). Insgesamt ist also der Nutzen einer Klassifizierung nach kognitiven und somatischen

Symptomen zur verbesserten Risikostratifizierung aus genannten methodischen und inhaltlichen Gründen fraglich.

### 1.5.3. Endophänotypen der Depression

Ausgehend von der Überlegung, dass klinisch manifeste depressive Symptome, die oft in ihrer Ausprägung stark schwanken und zum Teil spontan remittieren, weniger Einfluss auf eine kardiale Prognose haben sollten, als *überdauernde* Merkmale, die mit einer Neigung zur Ausbildung depressiver Symptome und/oder Störungen einhergehen, ist ein neuer Ansatz die Untersuchung der prognostische Bedeutung von *Endophänotypen* der Depression bei KHK-Patienten. Endophänotypen sind neuropsychologische, kognitive, neurophysiologische, neuroanatomische und biochemische Korrelate einer Erkrankung, die stabil über die Zeit bestehen (also auch dann vorhanden sind, wenn die akute Symptomatik der Erkrankung abgeklungen ist) und mit genetischer Prädisposition assoziiert sind [61, 75]. Sie stellen somit Schnittstellen zwischen genetischer Disposition und den diagnostischen Entitäten (also den breiteren Phänotypen) in der psychiatrischen Krankheitsklassifikation dar. Sie sind keinesfalls spezifisch für einzelne psychiatrische Störungsbilder, sondern bilden einen „*einen Teilaspekt der heterogenen Pathophysiologie der Erkrankung ab*“ ([75], S. 205).

Hasler und Kollegen (2004) identifizierten verschiedene psychopathologische Endophänotypen der Depression (z.B. depressive Verstimmung, erhöhte Stresssensitivität, psychomotorische Verlangsamung, Agitiertheit), die wiederum mit verschiedenen biologischen Endophänotypen (neuroanatomische und neurochemische Anomalitäten, z.B. Hyperaktivität der Amygdala, Hippocampale Atrophie, REM-Schlaf Anomalien) assoziiert sind. Beispielhaft sind in Tabelle 2 die überdauernden „*trait*“-Komponenten sowie die neuroanatomischen und neurochemischen Korrelate von depressiver Verstimmung und Anhedonie (Interessenverlust, Unfähigkeit Freude zu empfinden) dargestellt.

**Tabelle 2 Depressive Verstimmung und Anhedonie als Endophänotypen von Major Depression**

	<b>Depressive Verstimmung</b>	<b>Anhedonie</b>
Spezifität	Hohe Überlappung mit Angststörungen	In Abgrenzung zu Angst <i>spezifisch</i> für Depression
Stabile „ <i>trait</i> “-Komponente	Bias in der Verarbeitung negativer Emotionen	Verminderte hedonische Kapazität, beeinträchtigt Belohnungssystem
Neuroanatomische Korrelate	Erhöhte Amygdala-Aktivität, verringertes Amygdala Volumen	Verringerte Aktivität im subgenualen präfrontalen Kortex
Neurochemische Korrelate	Serotonerge Dysfunktion	Hypofunktion des dopaminergen Systems

Zur prognostischen Bedeutung dieser beiden Endophänotypen wird in Kapitel 2.2 eine eigene Arbeit vorgestellt. Insgesamt steht die Untersuchung der Bedeutung von

Endophänotypen der Depression für die medizinische Prognose bei KHK-Patienten noch ganz am Anfang.

## **1.6 Mechanismen der prognostischen Bedeutung von Depression bei KHK**

Die Frage, ob depressive Symptome der KHK und ihren Komplikationen vorangehen, oder umgekehrt, lässt sich pauschal nicht beantworten. Plausibel erscheint eine reziproke Beziehung, bei dem biologische und psychosoziale Faktoren sich wechselseitig beeinflussen [9]. So kann Depression das Fortschreiten der Arteriosklerose und die Entstehung vulnerabler Plaques über Verhaltensweisen beeinflussen (Rauchen, schlechte Ernährung, körperliche Inaktivität). Die mit arteriosklerotischen Prozessen verbundenen inflammatorischen Prozesse können depressive Symptomatik verstärken und umgekehrt. Desgleichen können depressive Symptome als Anpassungsreaktion auf die Diagnose KHK oder auf die mit der KHK verbundene Symptome (Angina pectoris) und fortschreitende Funktionseinschränkungen auftreten und ihrerseits wiederum die Wahrnehmung von Symptomen und Funktionseinschränkungen beeinflussen [76]. Für die medizinische und psychosoziale Versorgung ist es letztlich entscheidend herauszufinden, welche dieser Faktoren die Lebensqualität und die medizinische Prognose der Patienten beeinflussen, und welche Ansatzpunkte sich daraus für Interventionen ergeben.

Abbildung 3 gibt einen Überblick über physiologische und behaviorale Korrelate von Depression, die unter Umständen den Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und schlechterer medizinischer Prognose erklären können. Diese sind Faktoren, für die zum einen ein Zusammenhang mit depressiven Symptomen und Störungen belegt ist, und die zum anderen zu den atherosklerotischen Veränderungen der Gefäße, die der KHK zugrunde liegen, beitragen. Dabei ist jeder für sich mit einer verschlechterten Prognose bei existierender KHK assoziiert [13, 77, 78].

Die physiologischen und behavioralen Faktoren sind nicht isoliert voneinander zu betrachten, sondern sind auf komplexe Weise miteinander verknüpft [79]. So finden sich empirisch Korrelationen zwischen einzelnen Markern physiologischer Dysfunktionen: zum Beispiel ist eine verringerte Herzfrequenzvariabilität (als Indikator für eine Dysregulation des autonomen Nervensystems) mit erhöhten CRP-Werten (als Marker für überschießende immunologische Reaktionen) assoziiert [80]. Bisher gibt es nur wenige Studien, die *direkt* (in einer Längsschnittstudie) getestet haben, ob sich der Zusammenhang zwischen Depression und medizinischer Prognose bei KHK durch einige dieser Mechanismen erklären lässt.



und potentiell vermittelnde Faktoren zu mehreren Messzeitpunkten erheben, um über die Analyse temporaler Zusammenhänge besser zu verstehen, welche Verhaltensweisen zu welchen Zeitpunkten die besten Ansatzpunkte für Interventionen darstellen und welche Rolle die Behandlung depressiver Symptomatik dabei einnehmen kann.

### **1.7 Depression und Medikamentenadhärenz nach AKS**

Schätzungen zufolge ist die Medikamentenadhärenz chronisch kranker Patienten geringer als 50% [82]. Nach einem AKS beenden 8 bis 20% der Patienten innerhalb eines halben Jahres die Therapie mit mindestens einem der empfohlenen Medikamente (Aspirin, Beta-Blocker, Statin, ACE-Hemmer) [83] und lediglich 50% sind ein Jahr nach Hospitalisierung im Besitz aller standardtherapeutischen Präparate [84].

Nicht nur das Absetzen der medikamentösen Standardtherapie, sondern auch geringe Adhärenz bei der täglichen Einnahme erhöhen die Wahrscheinlichkeit für erneute Hospitalisierungen und Mortalität signifikant [85]. Als Risikofaktoren für geringe Adhärenz wurden höheres Alter, kognitive Einbußen und eine hohe Anzahl an verschriebenen Medikamenten (Polypharmazie) identifiziert [86]. DiMatteo und Kollegen zeigten in einer Meta-Analyse, dass Depression das Risiko für einen Therapieabbruch und geringe Adhärenz beeinflusst: über verschiedene Gruppen chronisch kranker Patienten hatten depressive Patienten dreimal so häufig unzureichende Adhärenz im Vergleich zu nicht-depressiven Patienten [87]. In der Heart & Soul Studie fanden Gehi und Kollegen bei Patienten mit stabiler KHK einen deutlichen Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und subjektiv eingeschätzter Medikamentenadhärenz [88]. Allerdings wurde Medikamentenadhärenz im Selbstbericht erhoben und die Prävalenz von Nicht-Adhärenz (hier definiert als die Einnahme von weniger als 75% der verordneten Dosen innerhalb eines Monats) lag bei Patienten ohne depressive Symptomatik bei nur 5%, bei Patienten mit leichter bis moderater depressiver Symptomatik bei 7% und bei Patienten schwerer depressiver Symptomatik bei 14%. Patienten, die angaben, weniger als 75 Prozent ihrer verordneten Dosen eingenommen zu haben, hatten ein um mehr als das Doppelte erhöhtes Risiko ein kardiovaskuläres Ereignis über einen Verlaufszeitraum von 3.9 Jahren zu haben [89].

Dessen ungeachtet sind subjektive Einschätzungen wenig reliabel und stellen zumeist eine Unterschätzung der tatsächlichen Adhärenz dar [90]. So ist es nicht erstaunlich, dass selbstberichtete Medikamentenadhärenz in vielen anderen Studien oft nicht mit klinischen Outcomes assoziiert ist. Objektivere Messmethoden sind zum Beispiel Versichertendaten über die Anzahl eingelöster Rezepte (wobei hier nur Abbrüche oder Unterbrechungen in der Medikamenteneinnahme abgeleitet werden können, da die tatsächliche Einnahme von Medikamenten, die sich im Besitz des Patienten befinden, nicht überprüft wird), "pillcount"

(nach Ablauf eines Zeitraumes wird die Anzahl der in einer vom Apotheker ausgegebenen Medikamentenbehälter verbliebenen Tabletten gezählt und so die Prozentzahl der tatsächlich eingenommenen Tagesdosen ermittelt), Blutspiegelbestimmungen relevanter Medikamente, oder das elektronische Monitoring der Medikamenteneinnahme mittels elektronischer "Chips" in einem Medikamentenbehälter.

Es erscheint aufgrund der Datenlage plausibel [87], dass auch nach einem AKS depressive Symptomatik die Medikamentenadhärenz einschränkt. Allerdings geben nur längsschnittliche Analysen Aufschluss darüber, ob hier ein möglicher kausaler Zusammenhang besteht. Es bleibt auch fraglich ob und in welchem Ausmaß das prognostische Risiko von komorbider Depression nach einem AKS durch geringere Medikamentenadhärenz erklärt werden kann.

### **1.8 Sicherheit und Effektivität von Depressionsbehandlungen bei KHK-Patienten**

Zur Behandlung depressiver Störungen steht eine Vielzahl von pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Therapien zur Verfügung [91]. Nicht alle pharmakologischen Präparate sind für Patienten mit Herzerkrankungen indiziert. Eingeschränkt ist der Gebrauch von trizyklischen Antidepressiva und von Monoaminoxidase-Hemmern, die erhebliche kardiale Nebenwirkungen wie zum Beispiel Blutdruckanstieg aufweisen können [15]. Für moderate bis schwere oder rezidivierende depressive Episoden wird der Einsatz von sogenannten selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) empfohlen, möglich sind auch einige atypische Antidepressiva [15, 16]. Zwei Meta-Analysen haben gezeigt, dass SSRIs bei komorbider KHK sicher sind (d.h. dass sie keine erhöhten Nebenwirkungs- und klinische Ereignisraten im Vergleich zu Placebos aufweisen), und sich zumindest für einen Teil der Patienten die depressive Symptomatik wirksam reduzieren lässt [92, 93]. Allerdings basiert diese Therapieempfehlung auf fünf RCTs mit insgesamt nur 801 Patienten und – mit einer Ausnahme [94]– höchstens sechs Monaten Follow-up. Eine solide Basis für die Bewertung der langfristigen Sicherheit von SSRIs bei Patienten mit KHK steht also noch aus.

In einer systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2008 untersuchten Thombs und Kollegen die Wirksamkeit pharmakologischer und psychotherapeutischer Depressionsbehandlungen in Bezug auf a) die Reduktion depressiver Symptome und b) die Verbesserung der kardiovaskulären Prognose [18].

Sechs randomisierte kontrollierte Studien mit Patienten mit einer Major Depression wurden in die Übersichtsarbeit eingeschlossen (Tabelle 3), von denen eine Studie (die „Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy“ [CREATE] Studie) in einem 2x2 faktoriellen Design zwei verschiedene Interventionen auf ihre Wirksamkeit hin überprüfte [95]. Drei der Studien wurden in den Niederlanden

durchgeführt, die anderen in den USA und Kanada. Nur eine Studie hatte kardiovaskuläre Ereignisse als primären Endpunkt mit entsprechend großer Fallzahl und somit der nötigen statistischen power: die bis dato größte Interventionsstudie „Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD)“ [96].

**Tabelle 3 Randomisierte kontrollierte Studien zur Behandlung von Major Depression bei KHK-Patienten**

<i>Quelle</i>	<i>Patienten</i>	<i>INT/KT</i>	<i>N INT/KG (% Frauen)</i>	<i>Dauer</i>	<i>Follow-up</i>
<b>Strik et al, 2000</b>	Post-MI	Fluoxetin / Plazebo	27 (22) 27 (37)	25 Wo	25 Wo
<b>Glassman et al, 2002</b> <b>SADHART</b>	Post-AKS	Sertraline / Plazebo	186 (37) 183 (36)	24 Wo	24 Wo
<b>Berkman et al, 2003</b> <b>ENRICHD</b>	Post-MI	Kognitiv-Behaviorale Therapie, Augmentation mit einem SSRI möglich / Usual Care <sup>a</sup>	1238 (43) <sup>b</sup> 1243 (44) <sup>b</sup>	26 Wo	18-48 Mo
<b>Honig et al, 2007</b>	Post-MI	Mirtazapine / Plazebo	47 (13) 44 (18)	8 Wo	24 Wo
<b>Lespérance et al, 2007</b> <b>CREATE</b>	KHK	1. Citalopram / Plazebo  2. Interpersonale Psychotherapie / klinisches Management	142 (23) 142 (26) 142 (31) 142 (18)	12 Wo	12 Wo
<b>Van Melle et al, 2007</b> <b>MIND-IT</b>	Post-MI	Pharmakotherapie <sup>c</sup> / Usual Care <sup>a</sup>	209 (24) 122 (26)	24 Wo	6-15 Mo

Modifiziert nach Thombs et al. 2008

AKS = Akutes Koronarsyndrom; MI = Myokardinfarkt; INT = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe; SSRI = selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

<sup>a</sup> Der Begriff „Usual Care“ bedeutet „übliche Versorgung“

<sup>b</sup> Die Studienpopulation aus ENRICHD bestand aus post-Myokardinfarkt Patienten, die entweder die Diagnose einer Major Depression hatten oder geringe soziale Unterstützung oder beides. Die Gesamtzahl der Patienten mit Major Depression war 925 in der Interventions- und 909 in der Kontrollgruppe.

<sup>c</sup> Die Behandlungsstrategie innerhalb der Interventionsgruppe in MIND-IT war flexibler als in den anderen Studien. Untersuchte wurde die Effektivität der Implementation einer aktiven Depressionstherapie mit Antidepressiva gegenüber usualcare. Als Antidepressivum der Wahl wurde Mirtazapin (ein atypisches Antidepressivum) empfohlen, bei Verweigerung seitens der Patienten oder unzureichender Verbesserung der Symptomatik nach 8 Wochen das SSRI Citalopram

Mit Ausnahme von interpersonaler Psychotherapie in der CREATE Studie waren alle Interventionen den Kontrollbedingungen hinsichtlich der Reduktion depressiver Symptomatik signifikant überlegen. Die Effekte waren moderat (Hedges g 0.20-0.38). Allerdings weisen Thombs und Kollegen darauf hin, dass die Effektgrößen der vier pharmakologischen Wirksamkeits-Studien [95, 97-99] mit Effektgrößen aus vorangegangenen Zulassungsstudien für diese Medikamente (bei psychiatrischen Populationen) vergleichbar sind.

In Bezug auf kardiovaskuläre Endpunkte und/oder Mortalität waren die Ergebnisse hingegen enttäuschend: in keiner Studie führte die Intervention zu einer verbesserten kardiovaskulären Prognose. In der ENRICHD Studie war die Intervention sogar mit einer *erhöhten* Re-Infarkt Wahrscheinlichkeit bei Frauen assoziiert [96]. Schon 1997 fanden Frasure-Smith und Kollegen in einem RCT, dass eine psychosoziale Intervention bei post-Infarkt-Patienten (eine Kombination aus monatlichem telefonischen Screening für Stress, Ängstlichkeit und Depression, einem von Krankenschwestern koordinierten Fallmanagement, und regelmäßiger psychiatrischer Supervision der Krankenschwestern) dazu führte, dass in der Interventionsgruppe nach einem Jahr doppelt so viele Frauen verstorben waren, wie in der Kontrollgruppe (10.3% versus 5.4%) [100]. Bei Männern gab es keinen Unterschied zwischen den Interventions- und Kontrollgruppen beider Studien.

Eine neuere Übersichtsarbeit über insgesamt 16 Studien (davon die sechs Studien aus Tabelle 3 und zehn weitere Studien ohne kardiale Endpunkte) kam zu ähnlichen Ergebnissen wie Thombs und Kollegen [101]. Gefunden wurden *kleine* Effekte der Interventionen auf Depressionsreduktion und keine signifikanten Effekte für Mortalität, kardiale und kardiovaskuläre Ereignisse und Lebensqualität. Lediglich die Hospitalisierungsraten waren in einer gepoolten Analyse über drei pharmakologische Studien [98, 99, 102] signifikant reduziert.

Somit scheint sich zunächst die Hoffnung, mit herkömmlichen Therapien für depressive Störungen auch die medizinische Prognose von KHK verbessern zu können, zerschlagen zu haben. Es wird sogar die Frage aufgeworfen, ob nicht Interventionen mit psychotherapeutischen / psychosozialen Elementen bei Frauen diesbezüglich eher Schaden anrichten können [96, 100]. Allerdings teilen die genannten Interventionsstudien einige Charakteristika, die unter Umständen eine stärkere Reduktion depressiver Symptomatik – und eventuell damit eine verbesserte medizinische Prognose – verhindert haben:

- Eingeschlossen wurden ausschließlich Patienten mit einer aktuellen Diagnose von Major Depression bzw. mittelschwerer bis schwerer depressiver Episode. Schon weniger schwere depressive Symptome sind allerdings mit einer schlechteren kardiovaskulären Prognose assoziiert, womit also ein großer Teil der Risikopopulation ausgeschlossen wurde.
- Die Response-Raten (Reduktion depressiver Symptome auf der Hamilton Depression Rating Scale [HAMD] unterhalb eines a priori festgelegten Schwellenwertes) waren auch in den jeweiligen Kontrollgruppen vergleichsweise hoch (zwischen 26% und 53%). Lediglich die Antidepressiva Citalopram in der CREATE Studie [95] und Sertralin in der SADHEART Studie [102] waren den jeweiligen Kontrollgruppen (Placebo) bezüglich des Response-Kriteriums überlegen. Durch eine Erweiterung des Zeitkriteriums für die Dauer

- der depressiven Symptomatik *vor* Behandlungseinschluss hätte es unter Umständen weniger hohe Response-Raten in den Kontrollgruppen gegeben.
- Vier der sieben untersuchten Interventionen (siehe Tabelle 3) waren so angelegt, dass keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten im Falle fehlender Response vorgesehen waren [95, 97, 99, 102]. Demgegenüber empfehlen nationale und internationale Leitlinien zur Depressionstherapie ein kontinuierliches Monitoring des Behandlungserfolgs mit gestuften, flexiblen Behandlungsalgorithmen [91, 103].
  - Die untersuchten psychotherapeutischen Interventionen (kognitiv-behaviorale und interpersonale Psychotherapie) sind komplexe Interventionen, die ein hohes Maß an Engagement (nicht zuletzt zeitlich) seitens der Patienten erfordert. Es ist daher fraglich, ob sich diese Interventionen, deren Wirksamkeit bisher vornehmlich im Kontext von *behandlungsaufsuchenden* Personen überprüft wurde, auf KHK-Patienten, die sich häufig vornehmlich als körperlich krank erleben, übertragen lassen.
  - Des Weiteren wurden *Patientenpräferenzen* bezüglich der Art der Depressionsbehandlung in keiner der Studien berücksichtigt.

### 1.9 Zusammenfassung und Zielsetzungen der eigenen Arbeiten

Verschiedene Positionspapiere und Leitlinien empfehlen mittlerweile die routinemäßige Erfassung von depressiven Symptomen bei Patienten mit KHK [15, 16, 104, 105]. Diese Empfehlung basiert auf der prognostischen Bedeutung depressiver Symptome bei verschiedenen KHK-Patientengruppen [10-12, 31] und der Beobachtung, dass die Therapietreue depressiver Patienten eingeschränkt ist [87]. Nach derzeitigem Wissensstand stehen einige (vermutlich) sichere pharmakologische Behandlungsmaßnahmen für KHK-Patienten zur Verfügung. Allerdings sind die erzielten Effekte bezüglich der Reduktion depressiver Symptome in Interventionsstudien mit KHK-Patienten nur schwach bis moderat, und klinisch bedeutsame Steigerungen in der Lebensqualität konnten nicht erreicht werden [101]. Ferner konnte in keiner Interventions-Studie bislang eine Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte nachgewiesen werden [18].

Insgesamt kann festgehalten werden, dass eine Depression – trotz breiter Evidenz für die prognostische Bedeutung über herkömmliche prognostische Faktoren hinaus und trotz einiger Empfehlungen aus Leitlinien– immer noch ein unterschätzter prognostischer Faktor bei bestehender KHK ist, und dass die Suche nach effektiven Behandlungsstrategien weitergehen muss.

Die Zielsetzungen der vorliegenden Arbeiten orientieren sich an dem **langfristigen Ziel, die Lebensqualität und die medizinische Prognose von KHK-Patienten mit komorbider Depression zu verbessern.**

Die Fragestellungen der vorgestellten Arbeiten sind folgenden Forschungsbereichen zuzuteilen, die zu diesem langfristigen Ziel beitragen sollen:

1. Absicherung von „Depression“ als unabhängigen prognostischen Faktor bei KHK-Patienten (Ziel dabei ist die Akzeptanz von Depression als kardialen Risikofaktor in der kardiologischen Praxis)
2. Verbesserte Risikostratifizierung innerhalb der Patientengruppe mit komorbider Depression
3. Besseres Verständnis der Mechanismen, die das mit Depression assoziierte prognostische Risiko ausmachen
4. Entwicklung praxistauglicher, sicherer und (kosten-)effektiver Depressionsbehandlungen für KHK-Patienten

Alle Arbeiten wurden mit hospitalisierten Patienten nach AKS durchgeführt. Die Daten wurden zwischen 2002 und 2008 in den Vereinigten Staaten (USA) erhoben.

### **Teilziel 1: Erweiterung der epidemiologischen Datenbasis zur prognostischen Bedeutung von Depression / depressiver Symptomatik bei KHK-Patienten, bei rigoroser Kontrolle etablierter prognostischer Faktoren**

Trotz der vielen prospektiven Studien, die zeigen, dass schon geringfügige depressive Symptome mit einer verschlechterten Prognose bei bestehender KHK einhergehen, persistieren immer noch Zweifel daran, dass dieses Risiko unabhängig von anderen prognostischen Faktoren und der Schwere der KHK-Grunderkrankung ist [11, 77]. Nicholson und Kollegen berichteten in ihrer Meta-Analyse von 34 prognostischen Studien, dass sich die Effektgröße für die Assoziation zwischen Depression und medizinischer Prognose bei bestehender KHK von 2.41 (95% Konfidenzintervall [KI], 1.86–3.11) auf 1.67 (95% KI, 1.16–2.42) reduzierte, wenn nur Studien mit adäquater Kontrolle möglicher konfundierender Variablen einbezogen wurden (N=7).

Folgende Fragestellungen wurden in eigenen Arbeiten dazu bearbeitet:

- a) Ist Depression nach AKS lediglich ein Marker für die Schwere der KHK?
- b) Ist Depression ein prognostischer Faktor für Mortalität nach AKS auch nach rigoroser Kontrolle von Markern für die Schwere der KHK?

### **Teilziel 2: Verbesserte Risikostratifizierung von KHK-Patienten mit depressiver Symptomatik – vom Phänotyp zum Endophänotyp**

Um effektivere Interventionen zu entwickeln, ist ein Ansatzpunkt die Verbesserung der Risikostratifizierung von KHK-Patienten mit depressiver Symptomatik. Bislang konnte nicht nachgewiesen werden, dass der Beginn einer depressiven Störung (zeitlich vor oder nach einem AKS) oder die Chronizität (wiederholte Episoden im Lebenslauf) die prognostische Bedeutung von Depression nach einem AKS beeinflusst [60]. Des Weiteren sind Unterteilungen nach „somatischen“ und „kognitiv-affektiven“ Depressions-Symptomen umstritten, und auch hier ist die Befundlage bezüglich der prognostischen Bedeutung dieser Symptom-Klassen nicht eindeutig (siehe Kapitel 1.5).

Die vorliegende Arbeit verfolgt einen anderen Ansatzpunkt und untersucht die prognostische Bedeutung zweier Endophänotyp-Kandidaten der Depression: depressive Verstimmung und Anhedonie (siehe Kapitel 1.5.3). Weder depressive Verstimmung noch Anhedonie sind spezifisch für Major Depression. So ist z.B. depressive Verstimmung auch ein häufiges Symptom bei Angststörungen. Da die Komorbidität zwischen Depression und Angststörungen mit bis zu 70% ausgesprochen hoch ist [61], sich aber interessanterweise für Angstsymptomatik keine so deutlichen Zusammenhänge mit prognostischem Risiko bei

KHK finden wie für die Depression [106-108], wurde die Hypothese aufgestellt, dass die prognostische Bedeutung von Depression vor allem auf das Leitsymptom *Anhedonie* zurückzuführen ist, welches ein spezifischer Endophänotyp von Depression, nicht aber von Angst ist [61].

Die hier untersuchte Hypothese lautete:

Nach einem AKS ist Anhedonie, aber nicht depressive Verstimmung mit einem erhöhten Risiko für erneute koronare Ereignisse / Mortalität assoziiert, unabhängig von etablierten Risikofaktoren.

### **Teilziel 3: Ein besseres Verständnis der Mechanismen, die das erhöhte prognostische Risiko bei depressiver Symptomatik erklären, am Beispiel der Medikamentenadhärenz**

Ein weiterer wichtiger Ansatzpunkt für zukünftige Interventionen ist ein verbessertes Verständnis der *Mechanismen*, die der Komorbidität von Depression und KHK zugrunde liegen und die für die medizinische Prognose der Patienten von Bedeutung sind. Viele Studien haben sich in der Vergangenheit auf biologische Mechanismen (siehe 1.6) konzentriert. Allerdings ist Depression ein kardinaler Risikofaktor für gesundheitsschädigendes *Verhalten* (z.B. Rauchen) [41] und geringe Adhärenz gegenüber Empfehlungen zur Sekundärprävention (z.B. regelmäßige Medikamenteneinnahme) [87]. Die vorliegenden Arbeiten untersuchten folgende Fragestellungen:

- a) Beeinträchtigen depressive Symptome nach AKS die Medikamentenadhärenz?
- b) Sind Veränderungen depressiver Symptomatik nach AKS mit Veränderungen in der Medikamentenadhärenz assoziiert? Gehen Veränderungen in depressiver Symptomatik Veränderungen in der Adhärenz zeitlich voran oder umgekehrt?
- c) Ist geringe Medikamentenadhärenz ein vermittelnder Mechanismus, der die schlechtere kardiale Prognose bei depressiver Symptomatik erklären kann?

#### **Teilziel 4: Erprobung innovativer therapeutischer Ansätze**

Ziel war es, eine Intervention für Patienten mit AKS zu entwickeln, die die unter Kapitel 1.8 aufgeführten Interventionen um die Berücksichtigung von Patientenpräferenzen und ein gestuftes Behandlungsschema („stepped care“) erweitern („Enhanced Depression Care“).

Das führte zur Untersuchung der Fragen:

- a) Führt eine „Enhanced Depression Care“ Intervention für AKS Patienten mit anhaltender depressiver Symptomatik, unter Einbeziehung von Patientenpräferenzen und einem gestuften Behandlungsschema, zu einer höheren Zufriedenheit mit der Depressionsbehandlung als die übliche Versorgung („Usual Care“)?
- b) Kann mit einer „Enhanced Depression Care“ Intervention eine größere Effektstärke bei der Reduktion depressiver Symptome erzielt werden als mit herkömmlichen Interventionsansätzen?

## 2 Vorstellung eigener Arbeiten

### 2.1 Ist Depression lediglich ein Marker für die Schwere der KHK?

*Kronish, I.M., Rieckmann, N., Schwartz, J.E., Schwartz, D.R. & Davidson, K.W. (2009) Is Depression after an Acute Coronary Syndrome simply a Marker of known Prognostic Factors for Mortality? Psychosomatic Medicine, 71(7), 697-703.*

*Goodman J, Shimbo D, Haas DC, Davidson KW, Rieckmann N. (2008). Incident and recurrent major depressive disorder and coronary artery disease severity in acute coronary syndrome patients. Journal of Psychiatric Research, 42(8), 670-675.*

Immer wieder wird die Frage diskutiert, inwieweit depressive Symptome lediglich Ausdruck (ein „Epiphänomen“ oder „Marker“) der Schwere der kardialen Grunderkrankung sind [11]. Vor diesem Hintergrund haben wir in einer AKS-Kohorte (Coronary Psychosocial Evaluation Studies; COPES) neueren Datums untersucht, inwieweit depressive Symptome und / oder depressive Störungen mit empirisch validierten prognostischen Mortalitätsmarkern nach AKS assoziiert sind [109]. Wir wählten neben der linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) als Marker für die Pumpfunktion des Herzens den Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Risikoscore, der an verschiedenen internationalen, klinisch repräsentativen AKS-Kohorten entwickelt und validiert wurde, als Prädiktor für die die 6-Monats Mortalität nach AKS [110]. Der GRACE Score war auch in der Vorhersage der 12-Monatsprognose nach AKS zwei anderen gebräuchlichen Risikoscores überlegen [111]. Die Risikowerte reichen von 1 bis 263 Punkten und beinhalten folgende Variablen, die mit einem höheren Punktwert (und somit höherem Risiko) verbunden sind: Alter, anamnestischer Myokardinfarkt, anamnestische Herzinsuffizienz, keine perkutane koronare Intervention während des Krankenhausaufenthaltes sowie folgende Aufnahmebefunde: Tachykardie, Hypotonie, ST-Streckenabweichung, erhöhtes Kreatinin und erhöhte Ischämie marker.

In der Kohorte von 457 AKS-Patienten, die von 2003-2005 an einer Universitätsklinik in New York und zwei Krankenhäusern in Connecticut, USA, rekrutiert wurden (mittleres Alter 61 Jahre, 41% Frauen), fanden sich keine Zusammenhänge zwischen selbstberichteten depressiven Symptomen (erhoben mit dem BDI), dem GRACE Summenscore und der LVEF. Patienten mit einer klinischen Diagnose einer Major Depression hatten im Vergleich zu Patienten ohne eine solche Diagnose ebenfalls keine eingeschränkte LVEF und sogar einen tendenziell *niedrigeren* GRACE Score (83.9 versus 93.0;  $p=0.09$ ). Ein Vergleich der individuellen Komponenten des GRACE Score ergab keine nennenswerten Unterschiede. Lediglich das Alter von Patienten mit Major Depression war signifikant niedriger als das Alter von Patienten ohne Major Depression (was den tendenziell niedrigeren GRACE Score

depressiver Patienten erklärt). Patienten mit erhöhten selbstberichteten depressiven Symptomen hatten numerisch häufiger einen anamnestischen Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz, ein Befund, der allerdings nach Bonferroni Korrektur nicht signifikant war. Die Mortalitätsrate nach 12 Monaten betrug 4% (N=18). Sowohl der GRACE Score als auch die LVEF waren signifikante Prädiktoren der Mortalität. Darüber hinaus hatten Patienten mit Major Depression auch nach Kontrolle von LVEF und GRACE ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko (Hazard Ratio [HR]=2.51, 95% Konfidenzintervall [KI] 1.45–4.37). Auch ein BDI Score von  $\geq 10$  war noch nach Kontrolle von GRACE Score und LVEF ein signifikanter Mortalitätsprädiktor (HR=1.80, 95% KI 1.13–2.89).

Insgesamt ergaben diese Analysen also keinen Hinweis darauf, dass Patienten mit depressiver Symptomatik und/oder der klinischen Diagnose Major Depression eine schwerere KHK haben, als Patienten ohne diese Komorbidität. Ferner waren sowohl selbstberichtete depressive Symptome als auch die klinische Diagnose Major Depression unabhängige Prädiktoren von Mortalität.

Ein etwas differenzierteres Bild ergab sich in einer weiteren Studie mit einer kleineren Stichprobe von AKS-Patienten (N=88) für die angiographische Daten zum Schweregrad der KHK vorlagen [112]. Hier hatten Patienten mit Major Depression insgesamt keinen höheren Stenosegrad als nicht-depressive Patienten. Allerdings hatten Patienten mit einer *erstmaligen* (zum ersten Mal im Leben auftretenden) Major Depression im Mittel einen höheren Stenosegrad als Patienten mit einer *wiederholten* Major Depression (mindestens eine von der der jetzigen Episode zeitlich abgrenzbare Major Depression in der Vergangenheit).<sup>4</sup> Die Stichprobe war aber zu klein, um Zusammenhänge mit dem Mortalitätsrisiko nach einem Jahr zu untersuchen.

Diese Ergebnisse können als Hinweis darauf gewertet werden, dass eine erstmalig im Leben auftretende Major Depression bei AKS Patienten einen anderen Ursprung hat als eine rezidivierende Major Depression. Unter Umständen erklärt ein höherer Schweregrad der KHK-Grunderkrankung das in einigen Studien gefundene erhöhte prognostische Risiko von Patienten mit erstmaliger Depression [60].

---

<sup>4</sup> In dem vorliegenden Artikel wurde noch der Begriff „incident“ (inzidente) Depression verwendet. Nach einer neueren Einteilung von Zuidersma und Kollegen (2011) ist dieser Begriff reserviert für eine depressive Episode, die erstmalig im Leben *nach* einem AKS auftritt. Da in unserer Studie nicht der Beginn der aktuellen Major Depression Episode erfasst wurde (vor oder nach dem AKS), wäre nach Zuidersma die korrekte Bezeichnung *erstmalige* Depression gewesen.

## 2.2 Die prognostische Bedeutung von Endophänotypen der Depression

*Davidson, K.W., Burg, M.M., Kronish, I.M., Shimbo, D., Dettenborn, L., Mehran, R., Vorchheimer, D., Clemow, L., Schwartz, J.E., Lespérance, F., Rieckmann, N. (2010). Anhedonia Predicts Major Adverse Cardiac Events and Mortality in Patients 1 Year after Acute Coronary Syndrome. Archives of General Psychiatry, 67(5), 480-488.*

In einer prospektiven Kohortenstudie mit 453 AKS-Patienten wurde die Hypothese getestet, dass Anhedonie, aber nicht depressive Verstimmung mit kardialer Prognose nach AKS assoziiert ist. Der Schweregrad depressiver Symptomatik (erhoben im Selbstbericht) und das Vorhandensein einer Major Depression wurden innerhalb einer Woche nach der Hospitalisierung erfasst. Endpunkte waren Re-Hospitalisierungsraten für kardiale Ereignisse (Myokardinfarkt, Notfall-Revaskularisierung, Hospitalisierung bei instabiler Angina; „Major Adverse Cardiac Events“) und Mortalität nach einem Jahr. Es wurde gezeigt, dass die Diagnose Major Depression ein signifikanter Prädiktor für den kombinierten Endpunkt kardiale Ereignisse/Mortalität nach einem Jahr war (adjustierte HR=1.48, 95% KI 1.07-2.04), unabhängig von folgenden möglichen konfundierenden Variablen, die a priori spezifiziert worden waren: Geschlecht, medizinische prognostische Marker (Aufnahmediagnose, GRACE Score und LVEF), körperliche Komorbiditäten (erfasst mit dem Charlson Comorbidity Index) [113] und Antidepressiva. Von den zwei Leitsymptomen der Depression – depressive Verstimmung und Anhedonie – war lediglich Anhedonie (erhoben im klinischen Interview) mit medizinischen Endpunkten assoziiert, mit und ohne Adjustierung der möglichen konfundierenden Variablen (adjustierte HR= 2.17, 95% KI 1.26-3.73).

Diese Ergebnisse konnten mit den Summenscores für Anhedonie und depressive Verstimmung aus dem BDI repliziert werden. Da Patienten mit Anhedonie in der Regel auch insgesamt schwerere depressive Symptome haben als Patienten ohne Anhedonie, kontrollierten wir noch zusätzlich für den Depressionsschweregrad (Summenscore des BDI), und in einer weiteren Analyse lediglich für die Subskala „somatische Symptome“ des BDI (nach der Einteilung von de Jonge und Kollegen [66]). In beiden Fällen blieb Anhedonie ein signifikanter Prädiktor des kombinierten medizinischen Endpunktes.

Insgesamt ergab sich in dieser Studie eine robuste Assoziation zwischen Anhedonie und kardialer Prognose, nicht aber für (das weitaus häufigere Symptom) depressive Verstimmung. In Kapitel 4 wird die Bedeutung dieses Befundes diskutiert.

## 2.3 Geringe Medikamentenadhärenz als vermittelnde Variable zwischen Depression und medizinischer Prognose nach AKS?

*Rieckmann, N., Gerin, W., Kronish, I., Burg, M. M., Chaplin, W., Kong, G., Lespérance, F. & Davidson, K. W. (2006). Course of depressive symptoms and medication adherence after Acute Coronary Syndromes: An electronic medication monitoring study. Journal of the American College of Cardiology, 48, 2218 –2222.*

*Rieckmann, N., Burg, M.M., Kronish, I.M., Chaplin, W.F., Schwartz, J.E., Davidson, K.W. (2011). Aspirin adherence, depression and 1-year prognosis after Acute Coronary Syndrome. Psychotherapy and Psychosomatics, 80(5), 316-318.*

An einer Stichprobe von 172 Patienten nach AKS untersuchten wir die Regelmäßigkeit der Einnahme von Aspirin über einen Zeitraum von drei Monaten nach der Hospitalisierung [114]. Wir wählten Aspirin, weil dieses ein Standardmedikament nach AKS ist, welches über 90% aller AKS-Patienten erhalten. Wir benutzten zur objektiven Erfassung der Adhärenz das sogenannte "Medication Event Monitoring System" (MEMS; ARDEX Corp., Fremont, Calif., USA). Alle Patienten erhielten einen MEMS-Behälter mit einem 90-Tages Vorrat an Aspirin der jeweils verschriebenen Tagesdosis.

Alle Patienten wurden darüber informiert, dass sich im Deckel der MEMS-Dose ein elektronischer Chip befand, der bei Öffnung der Dose das Datum und die Uhrzeit speichert. Diese Daten wurden nach einem und nach drei Monaten von dem Studienteam in ein Auswertungsprogramm heruntergeladen. Zusätzlich wurden in einem Fragebogen sogenannte "drug holidays" erhoben (definiert als Zeiträume, in denen ein Klinikaufenthalt oder von Ärzten verordnete Abstinenzzeiten einen Abbruch der Medikamenteneinnahme erforderten, oder die Einnahme zwischenzeitlich durch andere Personen, z.B. Pfleger, überwacht wurde). Von Patienten "selbstverordnete Auszeiten" (z.B. Urlaub) wurden nicht als drug holidays gewertet. Das Maß für Adhärenz war der Anteil der korrekt eingenommenen Tagesdosen (eine) über den Zeitraum der 90 Tage (respektive die Zeiträume in denen keine drug holidays indiziert waren).

Alle Patienten füllten zusätzlich zum Zeitpunkt ihres Krankenhausaufenthaltes, nach einem und nach drei Monaten das BDI aus.

In einer ersten Analyse untersuchten wir quer- und längsschnittliche Zusammenhänge zwischen depressiver Symptomatik (BDI Score) und Aspirin-Adhärenz. Wir fanden einen linearen Zusammenhang zwischen der Schwere der depressiven Symptome und der Adhärenz: der Anteil nicht-adhärenter Patienten (< 80% korrekte Tagesdosen) lag bei nicht-depressiven Patienten bei 15%, bei leicht depressiven Patienten bei 29% und bei moderat

bis schwer depressiven Patienten bei 37%. Auch nach Kontrolle von soziodemografischen Merkmalen und körperlichen Komorbiditäten hatten Patienten mit schwerer depressiver Symptomatik ein signifikant erhöhtes Risiko für geringe Adhärenz (Odds Ratio [OR] = 3.7; 95% KI 1.3 – 10.6). Ferner konnte gezeigt werden, dass Veränderungen in der depressiven Symptomatik über einen Monat Veränderungen der Medikamentenadhärenz in den folgenden Monaten zeitlich vorangehen, umgekehrt gab es aber keinen Zusammenhang. Eine Standardabweichung Verbesserung (oder Verschlechterung) im BDI score (5.9 Punkte) resultierte in einer Standardabweichung Verbesserung (respektive Abnahme) der Medikamentenadhärenz (6.7%).

In einer nachfolgenden prognostischen Analyse fanden wir, dass auch in dieser vergleichsweise kleinen Stichprobe depressive Symptome das 1-Jahres Risiko für den kombinierten Endpunkt Re-Hospitalisierung für koronare Ereignisse und Mortalität prädizierten[115]. Geringe Medikamentenadhärenz in den ersten 7 Tagen nach Entlassung aus dem Krankenhaus war ebenfalls ein signifikanter Prädiktor der klinischen Ereignisse nach einem Jahr und erklärte dabei 31% des Effekts von depressiven Symptomen auf das prognostische Risiko. Geringe Medikamentenadhärenz über den Zeitraum von einem Monat nach Entlassung war ebenfalls ein signifikanter Mediator zwischen depressiven Symptomen und schlechterer Prognose. Für die Adhärenz über 3 Monate gab es einen ähnlichen Trend, der allerdings aufgrund der noch kleineren Stichprobe (Patienten mit klinischen Ereignissen in den ersten drei Monaten müssen konsequenterweise aus dieser Analyse ausgeschlossen werden) nicht signifikant war.

## **2.4 Enhanced Depression Care: Erprobung eines neuen Behandlungsansatzes für anhaltende leichte bis schwere depressive Symptomatik bei Patienten nach AKS**

*Davidson, K.W., Rieckmann, N., Clemow, L., Schwartz, J.E., Shimbo, D., Medina, V., Albanese, G., Kronish, I., Hegel, M., Burg, M.M. (2010). Enhanced Depression Care for Acute Coronary Syndrome Patients with Persistent Depressive Symptoms. Coronary Psychosocial Evaluation Studies (COPES) Randomized Controlled Trial. Archives of Internal Medicine, 170(7), 600-608.*

Durchgeführt wurde eine randomisierte kontrollierte Studie zur Sicherheit, Akzeptanz und Effektivität einer „Enhanced Depression Intervention“ für AKS-Patienten mit anhaltender leichter bis schwerer depressiver Symptomatik. Der primäre Endpunkt war die Zufriedenheit mit der Depressionsbehandlung nach 6 Monaten. Sekundäre Endpunkte waren Veränderungen in der depressiven Symptomatik, Re-Hospitalisierungsraten für koronare Ereignisse und Mortalität.

Eingeschlossen wurden 157 AKS-Patienten, die zum Zeitpunkt der Hospitalisierung und 3 Monate nach Entlassung erhöhte Werte ( $\geq 10$ ) auf dem BDI hatten. Die Randomisierung erfolgte 3 Monate nach Hospitalisierung; 79 Patienten wurden in die Gruppe „Usual Care“ (Versorgung wie üblich; UC) randomisiert, 80 Patienten in die Interventionsgruppe (INT). In beiden Gruppen wurden die behandelnden Ärzte über die Studienteilnahme ihrer Patienten informiert, darüber, dass sie erhöhte depressive Symptome aufwiesen, und in welchen Fällen eine Major Depression diagnostiziert wurde. Die Intervention dauerte 6 Monate und beinhaltete fünf Komponenten, die nach dem Modell der erfolgreichen „Improving Mood-Promoting Access to Collaborative Treatment“ (IMPACT) Studie [116] adaptiert wurden: 1) ein Team von in Patientenschulung ausgebildeten Pflegekräften, Psychologen, Sozialarbeitern und Psychiatern, 2) Problemlösetherapie (PST) als kurze, standardisierte, lösungsorientierte Form der Psychotherapie mit Elementen der Verhaltenstherapie (z.B. Aktivierung), 3) Patientenpräferenz bezüglich Pharmako- und / oder Problemlösetherapie, 4) ein gestufter Behandlungsansatz („stepped care“), bei dem der Therapiefortschritt gemessen an der Schwere depressiver Symptomatik alle 8 Wochen in einer Fallkonferenz überprüft wurde und gegebenenfalls die Behandlung gemäß eines standardisierten Behandlungs-Algorithmus angepasst wurde und 5) der regelmäßige Einsatz eines standardisierten Instruments zur Überwachung der depressiven Symptomatik (Patient Health Questionnaire; PHQ) [117].

Von den 80 INT-Patienten entschieden sich zu Beginn 75% für PST, 20% für ein Antidepressivum, 2 Patienten wählten beides und 2 gaben keine Therapiepräferenz an und

erhielten keine Behandlung. Nach 6 Monaten waren die INT-Patienten signifikant zufriedener mit der Behandlung ihrer depressiven Symptomatik als die UC-Patienten. Auch war die Verbesserung depressiver Symptomatik auf dem BDI im Vergleich zur Symptomatik vor Beginn der Intervention in der INT-Gruppe signifikant höher als in der UC-Gruppe. Die Effektgröße für diesen Unterschied war 0,59. Im Vergleich zu vergangenen Interventionsstudien für Depression bei KHK-Patienten mit Effektgrößen zwischen 0.20 und 0.38 für die Reduktion depressiver Symptomatik [18] stellt diese mittlere Effektgröße eine deutliche Verbesserung des Therapieerfolges dar.

Trotz der geringen Fallzahl hatten Patienten in der INT-Gruppe signifikant weniger kardiale Ereignisse innerhalb der Interventionsphase von 6 Monaten als Patienten in der UC-Gruppe (4% versus 13%;  $P=,047$ ).

Zusammenfassend ist diese Studie aufgrund ihrer kleinen Stichprobengröße eher als Pilotstudie zu werten, die allerdings vielversprechende Ergebnisse in Bezug auf Patientenzufriedenheit, Depressionsreduktion und sogar in Hinblick auf die Reduktion koronarer Ereignisse zeigt. Sollten sich die Befunde in größeren Stichproben replizieren lassen, wäre dies ein praktikabler Behandlungsansatz für die Praxis.

### 3 Diskussion

#### 3.1 Depression als prognostischer Faktor bei KHK

Psychosoziale Faktoren werden mittlerweile in nationalen und internationalen Leitlinien zur Prävention und Behandlung der KHK als Risiko- und prognostische Faktoren erwähnt [23, 118]. In der Nationalen Versorgungsleitlinie KHK stehen psychosoziale Faktoren in einer Reihe mit den „klassischen“ Risikofaktoren Fettstoffwechselstörungen, Hypertonie, Diabetes Mellitus und den Lebensstilfaktoren Ernährung, Rauchen, körperliche Inaktivität, wenngleich mit der sehr unspezifischen Empfehlung, dass sie „berücksichtigt“ werden sollten (siehe Tabelle 4).

**Tabelle 4 Ausgewählte Leitlinien-Empfehlungen kardiologischer Fachgesellschaften zum „psychosozialen Faktor“ Depression in der Sekundärprävention bei KHK**

	Empfehlung	Empfehlungsgrad*
<b>Leitlinie</b>		
Nationalen Versorgungsleitlinie KHK [23]	<b>Sektion „Psychosoziale Faktoren/Lebensqualität“</b>	
	Psychosoziale Risikofaktoren tragen zur Entstehung der KHK bei und beeinflussen deren Prognose negativ. Betroffen sind vor allem Patienten mit Depression, fehlendem sozialen und emotionalen Rückhalt.	
	Beim Risikofaktoren-Management sollten die individuellen psychosozialen Risikofaktoren des KHK-Patienten berücksichtigt werden.	<b>B</b>
	Dazu sind ggf. geeignete unterstützende, psychotherapeutische und/oder medikamentöse Maßnahmen einzuleiten.	<b>C</b>
	<b>Sektion „Reha-Inhalte“</b>	
Bei schweren oder zeitlich andauernden Depressionen sollten eine adäquate Diagnostik und Therapie eingeleitet werden.	<b>B</b>	
	<b>Sektion „Hausärztliche Langzeitbetreuung“</b>	
Emotionale Aspekte (Depression, Angst, Sorgen, Enttäuschung), psychosoziale Situation, Krankheits-Vorstellungen und Verhaltensweisen (z.B. übertriebene Schonung) werden erfragt. Im hausärztlichen Gespräch wird eine optimistische Grundeinstellung bzgl. der therapeutischen Möglichkeiten vermittelt.	<b>C</b>	
Leitlinie der American Heart Association zur sekundären Prävention bei koronaren und anderen atherosklerotischen Erkrankungen [118]	Bei Patienten nach Bypass-Operation oder Myokardinfarkt ist ein Depressions-Screening sinnvoll, wenn die Patienten Zugang zu „Case Management“ in Koordination mit ihrem Hausarzt und einem Facharzt oder „Mental Health Specialist“ haben.**	<b>B</b>
	Die Behandlung von Depression konnte bislang keine Verbesserung von kardiovaskulären Outcomes erzielen, allerdings ist ihr Einsatz sinnvoll aufgrund anderer klinischer Wirksamkeit.**	<b>C</b>

\*A = starke Empfehlung, B = Empfehlung; C = Offen

\*\* Übersetzung der Autorin

Besonderen Stellenwert hat dabei die Depression als Risiko- und prognostischer Faktor und als die Behandlung komplizierende Komorbidität. Die Zahl der Publikationen zu Depression ist auch in kardiologischen Fachzeitschriften seit den 90er Jahren stetig gestiegen [119]. Die Praxis ist allerdings noch weit davon entfernt, Depression wie andere KHK-Haupttrisikofaktoren zu erfassen und zu behandeln [120].

Das mag unter anderem daran liegen, dass bislang nur zwei Studien, die die prognostische Bedeutung von Depression bei etablierter KHK untersucht haben, mehr als 1.000 Patienten eingeschlossen hatten [6, 121]. Aus epidemiologischer Sicht ist es also wünschenswert, Depression als prognostischen Faktor in weiteren, größeren Kohortenstudien zu untersuchen.

### **3.1.1. Absicherung von Depression als unabhängigen prognostischen Faktor**

Allein bei der Betrachtung epidemiologischer Querschnitts-Daten, die eine erhöhte Prävalenz von Depression bei KHK-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung [18, 31], insbesondere nach schweren kardialen Ereignissen wie dem Akuten Myokardinfarkt [5] belegen, liegt die Vermutung nahe, dass depressive Symptome unter Umständen als *Folge* einer schweren koronaren Grunderkrankung auftreten und somit für die medizinische Prognose bei etablierter KHK weniger einen eigenständigen *prognostischen Faktor* als vielmehr einen *Risikomarker* darstellen welcher lediglich die Schwere der kardialen Grunderkrankung abbildet.

KHK-Schweregradindikatoren wie linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) haben bei stabiler KHK und nach einem AKS hohe prognostische Bedeutung [23]. In der Vergangenheit fanden einige Studien mit KHK-Patienten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Depression und LVEF [54]. Andere fanden diesen Zusammenhang nicht [122]. Die Assoziation zwischen Depression und kardialer Prognose wurde in der Regel durch die Adjustierung von LVEF deutlich reduziert, blieb aber in den meisten Fällen signifikant [11].

In der COPES Beobachtungsstudie [109] mit AKS-Patienten, die zwischen 2002 und 2005 an drei US-amerikanischen Universitätskliniken rekrutiert wurden, wurde neben der LVEF erstmalig für einen empirisch validierten prognostischen Risikoscore für die Mortalität nach AKS (den GRACE Score) [110] kontrolliert. Sowohl subklinische depressive Symptomatik (erhoben mit dem BDI) als auch die klinische Diagnose Major Depression waren nicht korreliert mit dem GRACE Score. Darüber hinaus waren beide Depressions-Variablen unabhängig von dem GRACE Score signifikante Prädiktoren der 12-Monats Mortalität. Zusätzliche Kontrolle von LVEF führte zu einer Reduktion der Hazard-Ratio für den BDI-Score um 19% (von 2.23 [1.48–3.36] auf 1.80 [1.13–2.89]), allerdings führte die Kontrolle von LVEF *nicht* zu einer bedeutsamen Reduktion der Hazard Ratio für die Diagnose Major Depression (2.53 [1.54–4.16] vor Adjustierung für LVEF und 2.51 [1.45–4.37] nach Adjustierung). Es ist also möglich, dass leichtere depressive Symptome Ausdruck

einer schwereren KHK sind, während eine Major Depression einen von der KHK unabhängigen Ursprung hat.

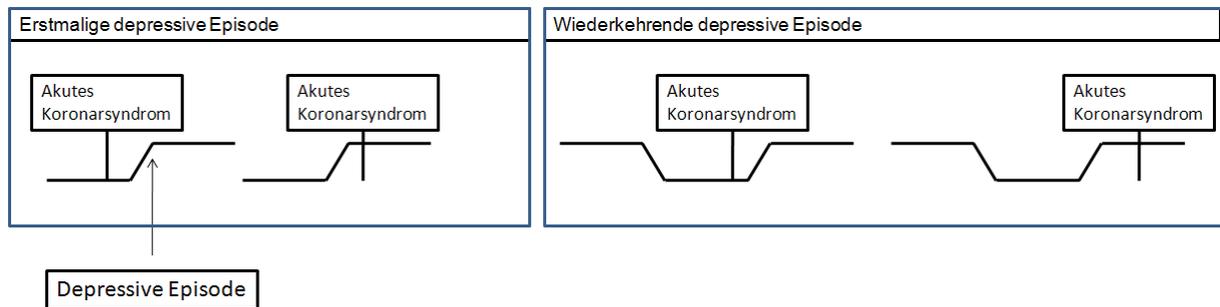
In einer weiteren Analyse der ersten COPEs Kohorte wurde Depression als Prädiktor für den kombinierten Endpunkt kardiale Ereignisse/Mortalität im 12-Monatsverlauf untersucht [123]. Hier wurde zusätzlich zu dem GRACE Score und LVEF für somatische Komorbiditäten (erhoben mit dem „Charlson comorbidity index“) [113] kontrolliert, welche ebenfalls ein prognostischer Faktor bei AKS sind [23]. Interessanterweise haben bisherige Studien zur prognostischen Bedeutung von Depression diesen Risikofaktor übersehen [11], was umso mehr verwundert, als die Wahrscheinlichkeit für eine Depression mit zunehmender Anzahl somatischer Komorbiditäten ansteigt [124]. Auch in der COPEs Studie fanden sich signifikante Zusammenhänge zwischen dem Komorbiditäts-Summscore und Depressions-Diagnose sowie Depressions-Schweregrad [123]. Desweiteren war der Komorbiditäts-Summscore ein signifikanter Prädiktor für kardiale Ereignisse/Mortalität. In bivariaten Analysen sowie nach Kontrolle des GRACE Score, des Komorbiditäts-Summscore, der LVEF, Alter, Geschlecht und Gebrauch von Antidepressiva war die Diagnose Major Depression ein signifikanter Prädiktor für kardiale Ereignisse/Mortalität, nicht aber ein Score von  $\geq 10$  auf dem BDI. Dieser Befund spricht ebenfalls für die Hypothese, dass leichtere depressive Symptome nach AKS unter Umständen ein Marker für die Schwere der KHK sind, eine klinische Diagnose einer Major Depression hingegen ein von somatischer Morbidität unabhängiger prognostischer Faktor.

Allerdings steht dieser Befund im Gegensatz zu der Meta-Analyse von Nicholson, die in gepoolten Analysen von mehr als 30 Studien fanden, dass klinisch diagnostizierte depressive Störungen *nicht* mit einem höheren prognostischen Risiko assoziiert waren als leichtere depressive Symptome [11]. Unter Umständen ist diese Diskrepanz dadurch zu erklären, dass in COPEs erstmalig umfassend für KHK-Schweregradindikatoren *und* somatische Komorbiditäten kontrolliert wurde. Es sind also weitere Studien mit umfassender Kontrolle für KHK-Schweregradindikatoren und medizinische Komorbiditäten nötig, um die Frage zu klären, ob lediglich schwerere depressive Symptomatik, die die Kriterien für eine mittlere bis schwere depressive Episode (Major Depression) erfüllt, die Prognose von AKS-Patienten verschlechtert.

### **3.1.2. Erstmalige versus wiederkehrende Depression**

Auch der Befund, dass Patienten mit einer *erstmaligen* depressiven Episode im Kontext eines AKS eine schwerere KHK Grunderkrankung (koronarangiografisch erfasst durch den Grad der Stenosierung der Herzkrankgefäße) hatten, als Patienten mit wiederkehrender depressiven Episode [112], sollte weiter untersucht werden. Möglicherweise handelt es sich hier um einen Subtyp von AKS Patienten, deren depressive Symptomatik unmittelbar durch

eine anhaltende Erhöhung zirkulierender inflammatorischer Zytokine nach AKS ausgelöst wird [125].



**Abbildung 4** Erstmalige versus wiederkehrende Depression im Kontext eines AKS

Nach Zuidersma et al. 2011

Allerdings ist die Befundlage zur prognostischen Bedeutung von erstmaliger Major Depression im Vergleich zu rezidivierender Major Depression uneinheitlich [56, 60]. Ein Problem sind die vergleichsweise geringen Fallzahlen der prognostischen Studien. Die größte Fallzahl hatte die ENRICHD Studie, die eigentlich eine Interventionsstudie war. Hier lag über einen Verlaufszeitraum von 29 Monaten im Median die Mortalität bei 18.4% bei Patienten mit erstmaliger Major Depression (N=370), 11.5% bei Patienten mit wiederkehrender Major Depression (N=550), und 3.4% bei nicht-depressiven Patienten (N=408)[126]. Das Mortalitätsrisiko war auch nach Adjustierung für Antidepressiva, einem Risikoscore (gebildet aus demografischen, Lebensstil- und klinischen Variablen), und der Schwere der depressiven Symptomatik höher für Patienten mit erstmaliger im Vergleich zu Patienten mit wiederkehrender Major Depression (HR=1.4). Allerdings hatten *beide* Gruppen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu nicht-depressiven Patienten (HR=3.1 [1.6–6.1] bzw. HR=2.2 [1.1– 4.4]).

Entgegen der Erwartung, dass eine erstmalige Major Depression im Kontext eines AKS Ausdruck einer schwereren KHK ist, fanden sich in der ENRICHD Studie keine Unterschiede zwischen den beiden Depressions-Gruppen in LVEF, Killip-Klasse und Myokardinfarkt in der Anamnese oder in der Familiengeschichte. Allerdings sind dies nur proximale Faktoren für KHK-Schweregrad, und so kann diese Hypothese nicht endgültig verworfen werden.

### 3.1.3. Vom Phänotyp zum Endophänotyp – Depression mit Anhedonie

Depressive Verstimmung und Anhedonie (Interessenverlust, Unfähigkeit Freude zu empfinden) sind nicht nur Leitsymptome depressiver Störungen nach der ICD [20] und dem DSM [21], sondern gleichzeitig zwei psychopathologische Endophänotypen der Major Depression mit unterschiedlicher neuroanatomischer, neurochemischer, und unter Umständen genetischer Basis [61]. Es wurde gezeigt, dass Anhedonie, aber nicht

depressive Verstimmung mit einem erhöhten prognostischen Risiko (kombinierter Endpunkt aus kardialen Ereignissen und Mortalität) nach AKS assoziiert war [123]. Hier bietet sich ein wichtiger Ansatzpunkt für eine verbesserte Risikostratifizierung für AKS Patienten mit depressiver Symptomatik. Eine abschließende Bewertung ist verfrüht, aber verschiedene Studien haben ungefähr zeitgleich mit der COPES-Studie gezeigt, dass Anhedonie, nicht aber depressive Verstimmung mit einem erhöhten medizinischen Risiko einhergeht [71, 127, 128]. Einschränkend ist zu sagen, dass keine der Studien (auch die COPES Studie nicht) primär dazu angelegt war, einen Vergleich der prognostischen Bedeutung dieser beiden Kernsymptome der Depression zu unternehmen. Auch gibt es aus der Mehrheit der existierenden Kohortenstudien, die die prognostische Bedeutung von Depression untersuchen [11] noch keine veröffentlichten Analysen zur prognostischen Bedeutung von Anhedonie im Vergleich zu depressiver Verstimmung.

Sollte sich dieser Befund aber weiterhin replizieren, ist in weiteren Studien zu klären, welche biologischen und behavioralen Mechanismen das mit Anhedonie-assoziierte kardiale Risiko vermitteln und ob dopaminerge Gene (als vermutete Basis für eine verminderte neurobiologische Belohnungs-Responsivität bei Patienten mit Anhedonie) und Neurotrophine (z.B. Brain-derived neurotrophic factor [BDNF]) dabei eine Rolle spielen [61, 129].

Ferner sollten weitere Endophänotypen der Depression bei KHK-Patienten untersucht werden. Epidemiologische Studien können über die Untersuchung der differentiellen prognostischen Bedeutung weiterer neuropsychologischer und kognitiver Endophänotypen wie Stress-Sensitivität, kognitive exekutive Dysfunktion und psychomotorische Verlangsamung den Kreis der biologischen Mechanismen, die einer Assoziation zwischen dem breiten Phänotyp und kardialen Risiko zugrunde liegen, weiter eingrenzen [130]. Eine ausführliche Übersicht neuroanatomischer und neurochemischer Korrelate einzelner neuropsychologischer Endophänotypen der Depression und deren genetische Basis bietet Hasler [61].

#### **3.1.4. Zusammenfassende Bewertung der epidemiologischen Datenbasis für den prognostischen Faktor Depression bei KHK**

Die letzte umfassende Meta-Analyse zur prognostischen Bedeutung von Depression bei etablierter KHK analysierte 34 prospektive Beobachtungsstudien mit 17.842 Patienten und fand ein gepooltes Relatives Risiko von 1.80 (1.50–2.15) für Depression in nicht-adjustierten Analysen und ein gepooltes Relatives Risiko von 1.53 (1.11–2.10) in adjustierten Analysen [11]. In der Zwischenzeit sind weitere Studien erschienen, die die prognostische Bedeutung von Depression bei KHK-Patienten auch nach Kontrolle von etablierten prognostischen Faktoren untermauern [6, 60, 71, 109, 123]. Insgesamt kann man hier von einer guten Datenlage aus prognostischen Beobachtungsstudien sprechen, auch wenn Nicholson und Kollegen (2006) einen Publikationsbias nachweisen konnten (Studien, die adjustierte

Ergebnisse berichteten, hatten stärkere Effektgrößen für unadjustierte Ergebnisse als Studien, die nur das unadjustierte Risiko von Depression berichteten).

Verschiedene Faktoren beeinträchtigen die Vergleichbarkeit der Studien. Zum einen wurden in Studien, die adjustierte Effektgrößen berichteten, unterschiedliche Faktoren zur Adjustierung herangezogen. Konsens besteht hier allenfalls bezüglich der Faktoren Alter, Geschlecht und LVEF. Zukünftige Studien sollten vor allem medizinische Komorbiditäten als mögliche konfundierende Variable berücksichtigen, da diese hoch mit Depression korreliert sind und ein starker Prädiktor für Re-Hospitalisierungen, kardiale Ereignisse und verkürzte Lebenserwartung sind, wie die COPES Studie gezeigt hat [109, 123].

Ferner ist die Erfassung depressiver Symptomatik unterschiedlich. Schon bei der Diagnose klinischer Depression unterscheiden sich die beiden Hauptklassifikationssysteme: Das DSM-IV führt als Leitsymptome depressive Verstimmung und Anhedonie auf, in der ICD-10 ist ein drittes Leitsymptom erhöhte Ermüdbarkeit. Die Selbstberichtskaalen unterscheiden sich hinsichtlich der erfassten Symptomatik: zum Beispiel fehlt in der CES-D Skala [131] das Symptom Anhedonie. Einige Instrumente enthalten eine Frage zu Suizidalität (z.B. die Depressions-Skala des Patient Health Questionnaire – PHQ [132] und das Beck-Depressions-Inventar – BDI [29]). Die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [133] wurde für Patienten mit medizinischen Komorbiditäten konzipiert und enthält keine „somatischen“ Depressions-Symptome. Da aber die prognostische Bedeutung von Depression mittlerweile in vielen verschiedenen Studien mit unterschiedlicher Erfassung von Depression gezeigt wurde, ist davon auszugehen, dass diese Variationen weniger bedeutsam sind. Gleiches gilt für den Zeitpunkt der Depressionserfassung (z.B. eine Woche oder vier Wochen nach einem Herzinfarkt), und die Zeiträume, auf die sich Angaben bezüglich der depressiven Symptomatik beziehen sollen (z.B. „die letzte Woche“ oder „die letzten zwei Wochen“). Dafür spricht auch, dass kein Screening-Instrument den anderen hinsichtlich der diagnostischen Effizienz in Bezug auf depressive Störungen wirklich überlegen ist [18] – oder anders ausgedrückt: Sie messen alle mehr oder weniger das gleiche Phänomen.

Ein größeres Problem ist die Verwendung unterschiedlicher medizinischer und nicht-medizinischer Endpunkte in den einzelnen Kohortenstudien sowie die Kombination von klinischen Endpunkten (z.B. Myokardinfarkt/kardiale Mortalität). Hier sind größere Kohortenstudien mit mehreren tausenden Patienten nötig, um mit ausreichender statistischer Absicherung die Spezifität der prognostischen Bedeutung von Depression für einzelne kardiale und nicht-kardiale Endpunkte (und auch seltenerer Endpunkte wie Schlaganfälle) getrennt zu untersuchen. Alternativ können Meta-Analysen über individuelle Patientendaten aus den einzelnen Studien durchgeführt werden.

Weiterhin sollten mögliche klinische und soziodemografische Moderatoren der Assoziation zwischen Depression und KHK-Endpunkten systematischer untersucht werden [56]. Zum Beispiel ist die Prävalenz von Depression auch in der Population der KHK-Patienten bei Frauen höher als bei Männern. Bislang gibt es allerdings keine schlüssige Evidenz, ob Depression bei Frauen einen anderen Einfluss auf die KHK-Prognose hat als bei Männern. Moderatoranalysen erfordern allerdings Studien mit einer höheren Fallzahl als die, die benötigt wird um einfache, bi-direktionale Haupteffekte nachzuweisen.

Für eine kausale Rolle von Depression in der Prognose bei KHK-Patienten spricht, dass eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Ausprägtheit der depressiven Symptome und den medizinischen Endpunkten gezeigt wurde [54-56]. Allerdings ist der höchste Evidenzgrad erst dann erreicht, wenn nachgewiesen werden kann, dass die Behandlung einer Depression neben dem Primärziel Reduktion (idealerweise: Remission) der depressiven Symptomatik auch zu einer Verringerung „harter“ klinischer Endpunkte wie Myokardinfarkt oder Re-Hospitalisierungen für kardiale und andere Ereignisse, sowie einer Erhöhung der Lebenserwartung führt. Die COPES-Interventionsstudie ist bislang die einzige, die eine Reduktion von Re-Hospitalisierungen für Myokardinfarkt oder instabiler Angina in der Interventionsgruppe nachweisen konnte. Allerdings kann diese Studie wegen der geringen Fallzahl (insgesamt 157 Patienten wurden randomisiert) allenfalls als Pilotstudie eingeordnet werden; eine Replikation steht noch aus.

### **3.2 Depressionsbehandlung: von Monotherapien zu gestuften Behandlungsplänen und integrierter Versorgung**

Im vorangegangenen Abschnitt wurden einige Möglichkeiten einer verbesserten Risikostratifizierung von Patienten mit KHK und komorbider Depression diskutiert. Dies bietet in der Praxis die Möglichkeit, Patienten mit erhöhtem Risiko für kardiale Ereignisse zu identifizieren. Allerdings sind solche Szenarien Zukunftsmusik, da die Datenlage noch nicht ausreicht für eine Anwendung der vorgeschlagenen Risiko-Subtypisierungen in der Praxis ist, und gezielte Behandlungsmöglichkeiten für die jeweiligen Risikotypen – sollten sie sich als stabil replizierbar erweisen – erst bei KHK-Patienten erprobt werden müssen.

Die *Behandlungsbedürftigkeit* depressiver Erkrankungen bei KHK-Patienten ist aber keinesfalls vom kardialen Risikoprofil der Symptomatik abhängig. Entscheidend für die Behandlungsbedürftigkeit sind Schwere und Dauer der Symptome, der individuelle Leidensdruck und die Funktionsfähigkeit der Patienten. Suizidalität, Tagesschwankungen mit Morgentief, persistierende Schlafstörungen, Schuldgefühle und übertriebene Ängste in Bezug auf körperliche Erkrankungen können wichtige Indikatoren für Behandlungsbedürftigkeit sein [91].

### **3.2.1. Zusammenfassende Bewertung psychotherapeutischer und pharmakotherapeutischer Interventionsstudien**

Die in Kapitel 1.8 dargestellten Interventionen zur Behandlung von Depression bei KHK-Patienten haben überwiegend die Effektivität von einzelnen pharmakotherapeutischen oder psychotherapeutischen Interventionen untersucht [18, 92, 93, 101]. Darunter war lediglich eine deutsche Studie mit 59 Patienten, die in einer stationären Rehabilitation mit zusätzlicher Psychotherapie (Intervention) und ohne zusätzliche Psychotherapie (Kontrolle) behandelt wurden [32]. Depressive Symptome und Angstsymptome waren am Ende des stationären Aufenthaltes in beiden Gruppen gleichermaßen signifikant reduziert im Vergleich zum Beginn der Rehabilitation, klinische Ereignisse im Follow-up wurden nicht erhoben.

Baumeister und Kollegen [101] fanden in ihrem Cochrane Review sechs Studien, die eine psychologische Intervention mit üblicher Versorgung verglichen (gesamt N=2.858, davon 2481 aus der ENRICHD-Studie) und acht Studien, die eine pharmakotherapeutische Behandlung mit üblicher Versorgung verglichen (N=1.098). In drei Studien wurden unterschiedliche psychologische Interventionen direkt miteinander verglichen. Eine höhere Effektivität eines Verfahrens gegenüber einem anderen wurde nicht gefunden [101]. In einer Studie wurden zwei Antidepressiva hinsichtlich ihrer Wirksamkeit in zwei Interventionsarmen verglichen. Auch hier zeigte sich keine Überlegenheit einer der beiden Medikamente [134]. Die verbreiteten Kernbotschaften dieser Studien und der Meta-Analysen sind:

1. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) und Psychotherapie sind sichere Behandlungsoptionen bei Patienten mit KHK.
2. Fast alle Interventionen (mit Ausnahme von Interpersoneller Therapie) sind geeignet, eine signifikante Reduktion depressiver Symptomatik zu erzielen. Allerdings sind die Effektstärken zwar klinisch bedeutsam, aber klein.
3. Keine Monotherapiestudie konnte bislang eine signifikante Reduktion klinischer Ereignisse und / oder Verlängerung der Lebenserwartung nachweisen.

Baumeister und Kollegen (2011) verweisen auf die große Heterogenität der Studien bezüglich der Interventionen und klinischen Endpunkte und bewerteten bei den meisten das Risiko für systematische Verzerrungen (bias) als moderat bis hoch. Zusätzlich ist anzumerken, dass nur eine Studie (ENRICHD) [96] die statistische Power hatte, signifikante Unterschiede in klinischen Ereignisraten zwischen Interventions- und Kontrollgruppe zu finden. Zudem waren die follow-up Zeiträume der pharmakotherapeutischen Studien bis auf eine Ausnahme nicht länger als 6 Monate. Lediglich in der SADHART Studie wurden Überlebensraten über einen Zeitraum von bis zu 7 Jahren nachverfolgt [94] und es wurde

kein Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe gefunden. Weitere klinische Ereignisse wurden aber nicht langfristig erhoben.

### **Geschlechtsunterschiede**

Aus der bislang größten Therapiestudie, der ENRICHD Studie, liegt der Hinweis vor, dass kognitive Verhaltenstherapie bei Frauen mit KHK unter Umständen mit einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkt/Mortalität einhergeht [96], nicht aber bei Männern. Schon 1997 fand die M-HART Studie, die bei Myokardinfarktpatienten ein psychosoziales Fallmanagement mit psychiatrischer Supervision durchgeführt hatte, nach 12 Monaten bei den Frauen der Interventionsgruppe eine erhöhte Mortalitätsrate im Vergleich zu den Frauen der Kontrollgruppe [100]. Auch hier wieder gab es keinen Gruppenunterschied bei den männlichen Studienteilnehmern. Allerdings wurden in ENRICHD nicht nur Patienten mit Depression eingeschlossen, sondern auch Patienten die angaben, sehr einsam zu sein, und die M-HART Studie hatte als Einschlusskriterium lediglich die Diagnose Myokardinfarkt, hatte also die Reduktion depressiver Symptomatik nicht als Ziel. Außerdem verfehlten in beiden Studien die berichteten Unterschiede zwischen den Frauen der Interventions- und Kontrollgruppen knapp das Signifikanzniveau, weshalb ihre Bedeutung bis heute umstritten ist. Dennoch können beide Studien als Warnhinweise verstanden werden, dass psychosoziale Interventionen genauso wie Pharmakotherapien Risiken beinhalten können. Die Gründe für diese negativen Auswirkungen bei den Frauen in diesen beiden Studien sind unklar. Aus der M-HART Intervention ist bekannt, dass die Frauen insgesamt mehr Sitzungen hatten und die Intervention über einen längeren Zeitraum in Anspruch nahmen als die Männer, allerdings ist nicht geklärt, welche Elemente der Interventionen bei welchen Frauen zu welchen negativen Auswirkungen geführt haben könnten. In der COPES Studie hatten Frauen der Interventionsgruppe ebenso wie Männer nach Interventionsende signifikant niedrigere Depressions-Werte als die Frauen und Männer in der Kontrollgruppe [135]. Allerdings konnten hier aufgrund der geringen Fallzahl keine Geschlechtsunterschiede in den klinischen Ereignisraten untersucht werden. Ebenso hatte keine andere Depressions-Interventionsstudie neueren Datums eine ausreichende Fallzahl, um Geschlechtsunterschiede in Bezug auf das Risiko für klinische Ereignisse zu untersuchen.

### **Generalisierbarkeit**

Eine weitere Limitation, welche die Aussagekraft der zitierten Studien einschränkt, ist die mangelnde Generalisierbarkeit. Fast alle Studien haben nur Patienten eingeschlossen, die aktuell keine Depressionsbehandlung in der üblichen Versorgung bekommen hatten. Patienten mit psychischen und schweren körperlichen Komorbiditäten wurden systematisch ausgeschlossen, ebenso Patienten mit erfolglosen früheren Depressionsbehandlungen. Ein abschließendes Urteil über die Sicherheit von SSRIs und Psychotherapie bei KHK kann also noch nicht gefällt werden.

Interessanterweise wurde die COPES-Interventionsstudie [135], die 2010 veröffentlicht wurde, explizit aus der aktuellen Meta-Analyse von Baumeister und Kollegen ausgeschlossen, da es sich um eine kombinierte Behandlung handelte, die keinerlei Rückschlüsse auf die Wirksamkeit ihrer einzelnen Therapiemodule (Problemlösetherapie und / oder Behandlung mit einem Antidepressivum) ermöglichte. Vor dem Hintergrund aktueller klinischer Leitlinien zur Depressionsbehandlung [91, 136], die gestufte Behandlungspläne nach vorgegebenen Algorithmen in Abhängigkeit von Patientenpräferenzen, Verträglichkeit und Symptomverlauf vorsehen, sind monotherapeutische Behandlungsansätze nicht mehr versorgungsrelevant, können aber dazu dienen, die Sicherheit einzelner Antidepressiva oder psychotherapeutischer Interventionen bei KHK-Patienten zu überprüfen.

### 3.2.2. Aktuelle Empfehlungen

Die Evidenzlage zur Effektivität der Behandlung von Depression in der Prävention klinischer Ereignisse bei KHK wird derzeit von kardiologischen Fachgesellschaften korrekterweise als „offen“ bewertet (siehe Tabelle 4). Damit wird allerdings die Effektivität der Behandlungen von Depression mit dem Ziel der Reduktion der depressiven Symptomatik nicht angezweifelt. Neuere Leitlinien zur Behandlung von Depression bei Erwachsenen enthalten explizite Aussagen zur Behandlung von Depression bei körperlichen Erkrankungen (Tabelle 5) [91, 136].

**Tabelle 5 Empfehlungen zur Behandlung von Depression bei kardiovaskulären Erkrankungen in der S3-Leitlinie Unipolare Depression [91]**

S3-Leitlinie	Empfehlungsgrad*
Bei KHK und komorbider mittelgradiger- bis schwerer depressiver Störung soll eine Pharmakotherapie vorzugsweise mit Sertralin oder Citalopram angeboten werden.	A
Bei KHK und komorbider depressiver Störung sollen trizyklische Antidepressiva wegen ihrer kardialen Nebenwirkungen nicht verordnet werden.	A
Hinsichtlich psychotherapeutischer Interventionen bei depressiver Störung und komorbider KHK kann bei derzeitigem Wissensstand keine eindeutige Empfehlung ausgesprochen werden.	Statement

\* A = starke Empfehlung, B = Empfehlung; C= Offen

Die englische Leitlinie des National Institute for Health and Clinical Excellence hat speziell für Depression bei chronischen körperlichen Komorbiditäten einen gestuften Behandlungsalgorithmus (Abbildung 5) publiziert [103].

Fokus der Intervention	Art der Intervention
<p><b>Step 4</b> Schwere und komplexe Depression, Lebensgefahr, Selbst-Vernachlässigung</p>	<p>Medikamente, intensive psychologische Interventionen, EKT, Krisenintervention, kombinierte Behandlungen, multiprofessionelle und stationäre Versorgung</p>
<p><b>Step 3</b> Anhaltende unterschwellige depressive Symptome oder leichte bis mittelschwere Depression bei inadäquatem Ansprechen auf initiale Therapie; mittelschwere bis schwere Depression</p>	<p>Medikamente, intensive psychologische Interventionen, kombinierte Behandlungen, Collaborative Care, Überweisung zu weiterführender Diagnostik und Therapie</p>
<p><b>Step 2</b> Anhaltende unterschwellige depressive Symptome; leichte bis mittelschwere Depression</p>	<p>Niedrig-intensive psychologische und psychosoziale Interventionen, Medikamente und Überweisung zu weiterführender Diagnostik und Therapie</p>
<p><b>Step 1</b> Alle bekannten oder vermuteten Formen der Depression</p>	<p>Anamnese, Unterstützung, Psychoedukation, aktives Monitoring und Überweisung zu weiterführender Diagnostik und Therapie</p>

**Abbildung 5 Gestufter Behandlungsalgorithmus der englischen NICE Leitlinie zur Behandlung von Depression bei Erwachsenen mit einer chronischen körperlichen Erkrankung**

EKT = Elektrokrampftherapie

Quelle: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2009)[103]. Übersetzung der Autorin

Zusätzlich beinhalten diese Leitlinien explizite Empfehlungen für Differentialdiagnostik zum Ausschluss anderer psychiatrischer Diagnosekategorien (z.B. bipolare Störungen) und wahrscheinlicher somatischer Ursachen für die depressive Symptomatik (z.B. Hypo- oder Hyperthyreoidismus) (vgl. [137]).

### 3.2.3. Koordinierte Versorgung („Collaborative Care“)

Es liegt im Kern depressiver Störungen, dass betroffene Personen bedingt durch Antriebsmangel, Interesselosigkeit, Konzentrationsstörungen, Rumination (wiederholte Fokussierung auf negative Ereignisse und Gefühle) und Schlafmangel oft nur sehr eingeschränkt in der Lage sind, adäquat für sich zu sorgen und sich aktiv um medizinische Hilfen und praktische Unterstützung im Alltag zu kümmern. Die Anforderungen einer oder mehrerer medizinischer Komorbiditäten komplizieren diese Lage. Darüber hinaus leben viele Betroffene in Regionen, in denen ein Mangel an Fachärzten besteht [138]. Die durchschnittliche Wartezeit für ein Erstgespräch mit einem Psychotherapeuten beträgt laut einer kürzlich durchgeführten Studie der Bundespsychotherapeutenkammer 3 Monate [139]. Patienten mit depressiver Symptomatik suchen häufiger Hausärzte auf als Patienten ohne

depressive Symptomatik [140]. Diese erkennen jedoch auch schwere depressive Störungen häufig nicht [141, 142]. Darüber hinaus werden auch diagnostizierte depressive Störungen von Hausärzten oft nicht behandelt [143].

Vor allem ältere Patienten mit chronischen Erkrankungen wie Diabetes oder KHK präsentieren sich überwiegend mit somatischen Beschwerden [144]. Dabei sind die Ressourcen der Hausärzte zur Versorgung komplexerer chronischer Erkrankungen, die zumindest temporär die Einbindung von Fachärzten und / oder anderen therapeutischen Berufsgruppen erfordern, begrenzt, und somatische und psychiatrische Komorbiditäten werden als besonders komplizierende Faktoren eingestuft [145]. Noch begrenzter sind die Ressourcen in kardiologischen Kliniken, in denen die Akutbehandlung der Patienten im Vordergrund steht. In einer Studie mit 1181 Patienten mit AKS fanden die Autoren nur bei 24.5% aller Patienten mit moderater bis schwerer depressiver Symptomatik eine Dokumentation dieser Symptome in den Krankheitsakten [146].

Vor diesem Hintergrund werden seit Mitte der 90er Jahre auch in Deutschland Möglichkeiten einer koordinierten (integrierten) Versorgung depressiver Patienten vor allem für den hausärztlichen Bereich diskutiert und erprobt [147]. Die Basis ist das sogenannte „Chronic Care Modell“, ursprünglich von Wagner und Kollegen [148] formuliert. Dieses Modell beinhaltet eine grundlegende Neuorientierung in der Versorgung chronisch kranker Patienten. Eine vorausschauende Versorgung soll Folgeschäden chronischer Erkrankungen vermeiden. Im Vordergrund stehen eine partnerschaftliche Arzt-Patient Beziehung, Unterstützung des Selbstmanagements von Patienten und Hilfen bei der Entscheidungsfindung für Ärzte [145]. Verschiedene „Collaborative Care“ Programme (koordinierte, im Idealfall integrierte Versorgung) wurden aus diesem Modell für die Behandlung von Patienten mit unterschiedlichen chronischen Erkrankungen abgeleitet. Tabelle 6 gibt einen Überblick über die aus dem Chronic Care Modell abgeleiteten Kernelemente von Collaborative Care [149, 150]. In der Behandlung depressiver Patienten mit somatischen Komorbiditäten sind neben dem Primärarzt (zumeist: Hausarzt) zwei weitere professionelle Personengruppen beteiligt: geschulte Therapiebegleiter („Depression Care Manager“) und Psychiater, welche die Therapiebegleiter supervidieren und den Hausärzten mit klinischem Rat zur Seite stehen.

### **Effektivität von Collaborative Care**

Eine aktuelle Meta-Analyse verglich die Effekte von Collaborative Care für verschiedene psychische Erkrankungen (vor allem Depression, bipolare Störungen, Angststörungen) über verschiedene ambulanten Behandlungssettings (primärärztlich, fachärztlich, andere) und kam zu dem Schluss, dass Collaborative Care im Vergleich zur üblichen Versorgung über alle untersuchten Störungsbilder und Settings zu einer signifikanten Reduktion der primären psychischen Symptomatik führt [150].

**Tabelle 6 Kernelemente von Collaborative Care**

<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Zielsetzung</b> (Identifizierung von spezifischen und messbaren Therapiezielen, zum Beispiel gewünschte Reduktion depressiver Symptome)</li> <li>▪ <b>Unterstützung des Selbstmanagementder Patienten</b></li> <li>▪ <b>Überwachung des Therapiefortschritts</b></li> <li>▪ <b>Gebrauch klinischer Informationssysteme</b> (Optimierung des Informationsflusses klinischer Informationen, zum Beispiel durch Erinnerungssysteme, Registerdatenbanken, Feedback an die Versorger)</li> <li>▪ <b>Unterstützung der Versorger bei klinischen Entscheidungen</b> (z.B. durch Fallkonferenzen und schnellen und unkomplizierten Zugang zu konsiliarischen Diensten durch Fachärzte)</li> <li>▪ <b>Koordination der Versorgung</b></li> <li>▪ <b>Umstrukturierung des Versorgungssystems</b> (z.B. Erweiterung von herkömmlichen Arbeitsgebieten einzelner Akteure, Hinwendung zu antizipatorischer und präventiver Versorgung wie Psychoedukation)</li> <li>▪ <b>Verbindungen zu gemeindenahen Ressourcen</b> (z.B. Überweisung zu Selbsthilfegruppen, Sportprogrammen und Organisation häuslicher Pflege)</li> <li>▪ <b>Unterstützung durch Gesundheitsorganisationen</b> (z.B. durch Bereitstellung von IT Ressourcen, Weiterbildung)</li> </ul>
<p>Beteiligte am Versorgungsgeschehen: Patienten, Primärärzte (in der Regel Hausärzte), Fachärzte (Psychiater), psychologische und ärztliche Psychotherapeuten, geschulte Therapiebegleiter, Leiter von Gesundheitsorganisationen</p>

Quellen: [149, 150]

Schon 2006 kamen Gilbody und Kollegen zu dem Schluss, dass die Effektivität von Collaborative Care für die Behandlung von Depression bei Erwachsenen hinreichend belegt sei [151]. Sie werteten in ihrer Meta-Analyse Daten von 37 randomisierten kontrollierten Studien mit insgesamt 12.355 Patienten aus und fanden eine mittlere Effektstärke von 0,25 für die kurzfristige (6-Monats-) Effektivität von Collaborative Care im Vergleich zur üblichen Versorgung, und von 0,15 für die langfristige Effektivität (follow-up Zeiträume von bis zu 5 Jahren). Interessanterweise zeigte diese Meta-Analyse, dass Programme mit psychologischen Kurzinterventionen als Bestandteil von Collaborative Care keine besseren Ergebnisse in der Depressionsreduktion erzielten als Programme ohne solche psychologischen Interventionen. Höhere Effektstärken in der Reduktion von depressiver Symptomatik waren hingegen direkt mit der Qualifizierung der Therapiebegleiter assoziiert. Diese Befunde sollten zum Anlass genommen werden, die notwendigen und hinreichenden Bestandteile und Qualitätsmerkmale koordinierter oder integrierter Versorgungsprogramme in vergleichenden Effektivitätsstudien zu untersuchen. Ferner ist offen, ob die Berücksichtigung von Patientenpräferenzen für die Behandlung den Behandlungserfolg

mitbestimmt. In der COPES-Interventionsstudie zum Beispiel entschieden sich 75% der Teilnehmer initial für die Intervention Problemlösetherapie [135]. Dies entspricht einer verbreiteten Präferenz für Psychotherapie gegenüber antidepressiven Medikamenten [152].

In einer aktuellen Analyse der COPES-Interventionsstudie konnte gezeigt werden, dass die Intervention im Vergleich zur Kontrollbedingung mit signifikant erhöhten Kosten für ambulante Behandlungen (vor allem Kosten für Behandlung der depressiven Symptomatik) und signifikant niedrigeren Kosten für stationäre Aufenthalte während des sechs-monatigen Interventionszeitraums einherging [153]. Die Gesamtkosten für Medikamente, ambulante und stationäre Behandlung betragen 1.857 US-Dollar in der Interventions- und 2.797 US-Dollar in der Kontrollgruppe. In der TEAMcare Studie mit Patienten mit schlecht kontrolliertem Diabetes oder KHK und erhöhter depressiver Symptomatik wurde eine Reduktion ambulanter Krankheitskosten durch Collaborative Care mit Fokus auf die Behandlung depressiver Symptomatik über einen Zeitraum von zwei Jahren nachgewiesen [154]. Demgegenüber zeigte die Meta-Analyse von Woltmann und Kollegen (2012) keine Unterschiede zwischen Collaborative Care und den Kontrollbedingungen in Hinblick auf die Gesamtkosten für medizinische Behandlungen. Eine abschließende Bewertung der Kosten-Effektivität von Collaborative Care unter Berücksichtigung aller direkten Krankheitskosten und der gewonnenen Lebensqualität durch „depressions-freie Tage“ steht noch aus. In diese Rechnung eingehen sollten auch die indirekten Krankheitskosten (z.B. Abwesenheitstage bei der Arbeit) eingehen, die den weitaus größeren Teil der volkswirtschaftlichen Gesamtkosten von Depression ausmachen [155].

### **Verbesserung des Lebensstils durch Hilfe zum Selbstmanagement?**

In Collaborative Care Programmen ist es Aufgabe geschulter Therapiebegleiter, die Patienten im Selbstmanagement ihrer oft multiplen chronischen Erkrankungen zu unterstützen. Dazu gehört auch die Motivation zu einer Verbesserung des Lebensstils und kontinuierlicher Adhärenz [149, 156]. Gilbody und Kollegen konnten in ihrer Meta-Analyse zeigen, dass verbesserte Adhärenz bei medikamentöser Depressionstherapie in direktem Zusammenhang mit einer größeren Reduktion depressiver Symptome steht [151]. Gleichermäßen hat die in Kapitel 2.3 vorgestellte längsschnittliche Analyse der COPES Medikamentenadhärenz Substudie gezeigt, dass eine Verbesserung der depressiven Symptomatik einer Verbesserung der Aspirin-Adhärenz bei AKS-Patienten zeitlich vorausgeht [114]. Allerdings führte geschulte Therapiebegleitung auch bei erfolgreicher Depressionsreduktion in einzelnen Studien nicht immer zu einer verbesserten allgemeinen Therapie-Adhärenz [149, 151, 157]. Auch in der COPES Studie konnte trotz einer signifikanten Verbesserung der depressiven Symptomatik am Ende der 6-monatigen Intervention keine Unterschiede in selbstberichteten kardio-protectiven Verhaltensweisen zwischen Patienten der Interventions- und Patienten der Kontrollgruppe gefunden werden

[157]. Eine 12-monatige Collaborative Care Intervention bei Patienten mit schlecht eingestelltem Diabetes und / oder KHK sowie erhöhter depressiver Symptomatik führte trotz intensiver Therapiebegleitung, Anleitung zum Selbstmanagement, kontinuierlichem Monitoring und Rückmeldung der Hämoglobin-, Cholesterin-, Blutdruck- und Depressionswerte an Patienten und Ärzte ebenso wenig zu einer Verbesserung der Therapie-Adhärenz der Patienten [156]. Interessanterweise konnte in dieser Studie trotzdem in der Interventionsgruppe eine bessere Kontrolle aller Risikofaktoren und höhere Reduktion der depressiven Symptomatik im Vergleich zu der Kontrollgruppe erzielt werden, was die Autoren auf ein verbessertes Management der Symptome durch die Ärzte zurückführen.

Die Kontrolle der „klassischen“ KHK-Risiko- und prognostischer Faktoren Rauchen, Inaktivität, Bluthochdruck und Hypercholesterolämie ist in Deutschland und Europa insgesamt immer noch mangelhaft [158, 159]. Es sollte Gegenstand weiterer Studien sein zu untersuchen, unter welchen Bedingungen Collaborative Care für Depression das allgemeine Krankheitsmanagement von Patienten bezüglich dieser Risikofaktoren verbessern kann, und ob dies darüber hinaus zu einer verbesserten medizinischen Prognose führt.

### **Das IMPACT Programm**

Wegweisend ist das in den USA entwickelte IMPACT-Programm, welches zwischen 1999 und 2001 erstmals in einer Population von 1801 älteren Patienten mit Major Depression im Hausarztsetting erfolgreich angewendet wurde [116]. Neben der durch die geschulten Therapiebegleiter koordinierten Versorgung im Team mit Hausärzten und Psychiatern sieht das IMPACT Programm einen gestuften Behandlungs-Algorithmus vor, sowie regelmäßiges Monitoring der depressiven Symptomatik mit einem Selbsteinschätzungs-Instrument. Neben Antidepressiver Pharmakotherapie kann Problemlösetherapie – eine auf verhaltenstherapeutischen Prinzipien beruhende Kurzintervention zur Aktivierung und Stärkung allgemeiner Problemlösefähigkeit – von den Therapiebegleitern durchgeführt werden. Unter Berücksichtigung von Patientenpräferenzen für die Behandlung hatten Patienten in der Interventionsgruppe nach 12 Monaten koordinierte Intervention eine größere Reduktion depressiver Symptome, höhere Remissionsraten, mehr Zufriedenheit mit der Depressionsbehandlung, weniger Funktionseinschränkungen im Alltag und insgesamt höhere Lebensqualität im Vergleich zu Patienten im Kontrollarm. 50% in der Interventionsgruppe im Vergleich zu 19% in der Kontrollgruppe hatten nach 12 Monaten eine mindestens 50-prozentige Reduktion ihrer depressiven Symptomatik.

Das IMPACT-Programm wurde mittlerweile erfolgreich an verschiedenen Populationen von depressiven Patienten mit körperlichen Begleiterkrankungen wie Diabetes [160] und Krebs [161] getestet. Das Programm war auch Vorlage für die COPES Studie mit Patienten nach AKS [135], sowie für die „Bypassing The Blues“ Studie mit Patienten nach Bypass-

Operation [162]. Seit 2012 wird das IMPACT Programm in einer vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Studie auch in Deutschland erprobt.

Der eigentliche Erfolg des IMPACT-Programms liegt darin, dass einige Versorger in den USA eine zumindest temporäre Finanzierung des Programms losgelöst von klinischer Forschung vorgenommen haben [163, 164]. Eine Webseite stellt Ressourcen zur Implementierung des Programms zur allgemeinen Verfügung und ein Implementierungszentrum bietet praktische Unterstützung dafür an (<http://impact-uw.org/about/implement.html>). Katon und Unützer (2006b) verweisen allerdings auf die Schwierigkeiten, finanzielle Anreize und praktische Rahmenbedingungen dafür zu schaffen. Ein neuer, in ihren Augen vielversprechender Ansatz ist die Integration koordinierter Depressionsbehandlung in existierende integrierte Versorgungsprogramme für chronisch Kranke wie Diabetiker.

Ein **Rahmenkonzept „Integrierte Versorgung Depression“** der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) [138] fordert die *„Integration der bisher von verschiedenen Akteuren angebotenen Leistungen im Rahmen eines sektorenübergreifenden, ambulant-stationären Behandlungskonzeptes für depressive Erkrankungen“* (S. 7). Grundprinzipien der Versorgung sind dabei *„a) koordinierte und vernetzte Aktivitäten, b) Übernahme von Behandlungs- und ökonomischer Ergebnisverantwortung und c) Selbstverpflichtung für eine evidenzbasierte Versorgung und leitlinienorientierte Handlungskonzepte“* (S.9). Vor allem über Hausärzte, aber auch andere Ärzte sollen Patienten in die integrierte Versorgung aufgenommen werden. Anhaltende leichtere bis moderate depressive Störungen sollten primär von den Hausärzten versorgt werden, bei schweren depressiven Erkrankungen, psychiatrischen Komorbiditäten, chronifizierten Verläufen oder Behandlungsresistenz sollten Fachärzte für Psychiatrie und Psychotherapie hinzugezogen und eine Psychotherapie in Erwägung gezogen werden. Trotz initial höherer Kosten, die mit integrierter Versorgung durch Netzwerkmanagement und Qualitätssicherung anfallen, wird erwartet, dass integrierte Versorgung für Depression letztlich kosteneffektiv ist – vor allem über Einsparungen durch eine Reduktion stationärer Aufenthalte. Noch ist allerdings eine derartige integrierte Versorgung in Deutschland nicht institutionalisiert.

### **3.3 To screen or not to screen?**

#### **3.3.1. Aktuelle Empfehlungen**

Ein nationales Positionspapier der Arbeitsgruppe Psychokardiologie der deutschen Gesellschaft für Kardiologie [15] empfiehlt in Übereinstimmung mit einem „Advisory“ der American Heart Association [16] ein Screening für Depression bei kardiologischen Patienten. Auch die Leitlinie der American Heart Association zur Sekundärprävention bei koronaren und

anderen atherosklerotischen Erkrankungen[118] weist einem Depressions-Screening den Empfehlungsgrad „B“ (entspricht einer „Empfehlung“) zu. Dabei existiert bislang keine einzige Studie, die die Effektivität eines systematischen Depressions-Screenings bei KHK-Patienten untersucht hat [18].

Eine von der „U.S. Preventive Services Task Force“ durchgeführte Meta-Analyse von Studien zum Depressions-Screening in *primärärztlichen* Settings kam zu dem Schluss, dass ein derartiges Screening in Kombination mit professioneller Anschlussversorgung, die entweder ein koordiniertes Fallmanagement oder die Hinzuziehung von Fachärzten beinhaltet, zu einer Verbesserung der Response- und Remissionsraten führt[165]. Depressions-Screenings ohne diese professionelle Unterstützung hingegen zeigten keine Verbesserung der Depressionsraten. Es besteht demnach ein breiter Konsens darüber, dass ein gezieltes Depressions-Screening bei KHK-Patienten – wenn überhaupt – nur bei Gewährleistung adäquater Anschlussversorgung durchgeführt werden sollte[151, 163, 166].

### **3.3.2. Voraussetzungen und Versorgungsaspekte eines Routinescreenings**

„Screening“ kann als der erste Teil eines diagnostischen Prozesses angesehen werden, in dem es darum geht, möglichst viele nicht-erkrankte Personen herauszufiltern und dabei möglichst wenig „falsch negative“ Resultate zu erzielen. Im zweiten Schritt, der Fallidentifizierung („casefinding“), geht es darum, von den erkrankten Personen so viele wie möglich zu identifizieren, bei gleichzeitiger Minimierung der „falsch positiven“ Resultate[167].

Erfüllt Depression als prognostischer Faktor die Voraussetzungen für ein routinemäßiges Screening bei KHK-Patienten? Darüber gibt es aktuell geteilte Meinungen, angestoßen durch ein 2008 veröffentlichtes „Science Advisory“ der American Heart Association[168], welches sich explizit dafür ausgesprochen hat. In Tabelle 7 sind die klassischen Kriterien [169] für ein systematisches Screening aufgelistet, mit einer Bewertung der Befundlage zu einem Depressions-Screening bei KHK-Patienten.

**Tabelle 7 Kriterien für ein Screening nach Wilson und Jungner [169] und eine Einschätzung der derzeitigen Datenlage für ein Depressions-Screening bei KHK-Patienten**

Kriterium	Evidenz / Bewertung
Wichtigkeit der Erkrankung (Leidensdruck)	Depression bei KHK-Patienten ist hoch prävalent und ein Leidensdruck ist immanent.
Effektive Behandlung ist bekannt	Depressions-Behandlungen bei KHK-Patienten sind nach derzeitigem Erkenntnisstand genauso effektiv wie bei anderen Patientenpopulationen [170]. Allerdings sind die Effekte antidepressiver Therapie insgesamt klein bis moderat, und die Sicherheit bestehender Therapieoptionen für KHK-Patienten aufgrund fehlender Langzeitstudien noch nicht abschließend zu beurteilen.
Diagnostische Abklärung und Therapie sind im System verfügbar	Eine an ein routinemäßiges Screening anzuschließende zeitnahe Versorgung kann bei der derzeitigen Auslastung der zur Diagnostik und Therapie qualifizierten Berufsgruppen nicht gewährleistet werden. Zur Bedarfsplanung fehlen Daten aus deutschen Studien.
Erkennbares Frühstadium	Bei ca. 50% der KHK-Patienten, die zu einem gegebenen Zeitpunkt erhöhte Depressionswerte auf einer Selbstberichtskaala aufweisen, ohne die Kriterien für eine behandlungsbedürftige depressive Episode zu erfüllen, remittieren diese Symptome im Verlauf weniger Monate[43]. Da nicht mit hinreichender Genauigkeit vorhergesagt werden kann, welche Patienten aus leichten Depressions-Symptomen eine behandlungsbedürftige Depression entwickeln, wird bei diesen Patienten ein aktives Monitoring der Symptomatik empfohlen (z.B. [103]). Allerdings ist ungeklärt, in welchen Zeitintervallen ein solches Monitoring stattfinden sollte.
Guter Früherkennungstest	Dieses Kriterium ist für ein Depressions-Screening nicht relevant, da es kein sicher diagnostizierbares Frühstadium für eine behandlungsbedürftige Depression gibt (s. oben). Für das Screening von Major Depression stehen eine Reihe von Screening-Instrumenten zur Verfügung. In einer Meta-Analyse über 11 Studien, die die Akkuratheit von Depressions-Screenings bei kardiovaskulären Patienten untersuchte, rangierte die Sensitivität der Instrumente zwischen 39% und 100% (Median, 84%) und die Spezifität zwischen 58% und 94% (Median, 79%). Alle untersuchten Screening-Instrumente sind auch für den deutschen Sprachraum validiert, allerdings noch nicht bei KHK-Patienten.
Test für Bevölkerung akzeptabel	Das Screening ist nicht-invasiv. Die gebräuchlichsten Depressions-Screenings werden von den Patienten selbst ausgefüllt, die Dauer beträgt zwischen einer und zehn Minuten.
Natürlicher Verlauf der Erkrankung ist bekannt	Hier fehlen längsschnittliche Studien mit einer wiederholten klinischen Diagnostik von Patienten mit behandlungsbedürftiger Depression. Allerdings ist die Aussagekraft auf in der Praxis unbehandelte Patienten beschränkt, ein randomisierter Behandlungsentzug depressiver Patienten wäre ethisch nicht vertretbar.

**Fortsetzung Tabelle 7**

Kriterium	Evidenz / Bewertung
Konsens über Behandlungsbedarf	Es besteht über alle Leitlinien hinweg ein breiter Konsens über die Behandlungsbedürftigkeit mittelschwerer und schwerer depressiver Episoden und Dysthymie. Der Behandlungsbedarf bei leichteren depressiven Episoden und unerschwelligen Syndromen richtet sich nach ihrer Dauer und dem individuellen Leidensdruck.
Kosten-Nutzen Verhältnis und Risiko-Nutzen Verhältnis vertretbar	Unklare Evidenzlage. Benötigt werden Studien, die den Nutzen (z.B. quantifiziert in „gewonnenen depressions-freien Tagen“ oder „Quality-Adjusted Life Years“, sowie Einsparungen bei den direkten und indirekten Krankheitskosten) den Gesamtkosten des Screenings und der Anschlussversorgung gegenüberstellen.
Keine „Einmal-und-nie-wieder“-Aktionen	Gestufte Behandlungsalgorithmen, wie beispielsweise vom englischen National Institute for Health and Clinical Excellence (2009) vorgeschlagen, empfehlen ein Monitoring depressiver Symptome auch bei leichter Symptomatik. Allerdings ist der Nutzen eines solchen Monitorings nicht empirisch belegt.

*Abkürzungen: DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; ICD, International Classification of Diseases*

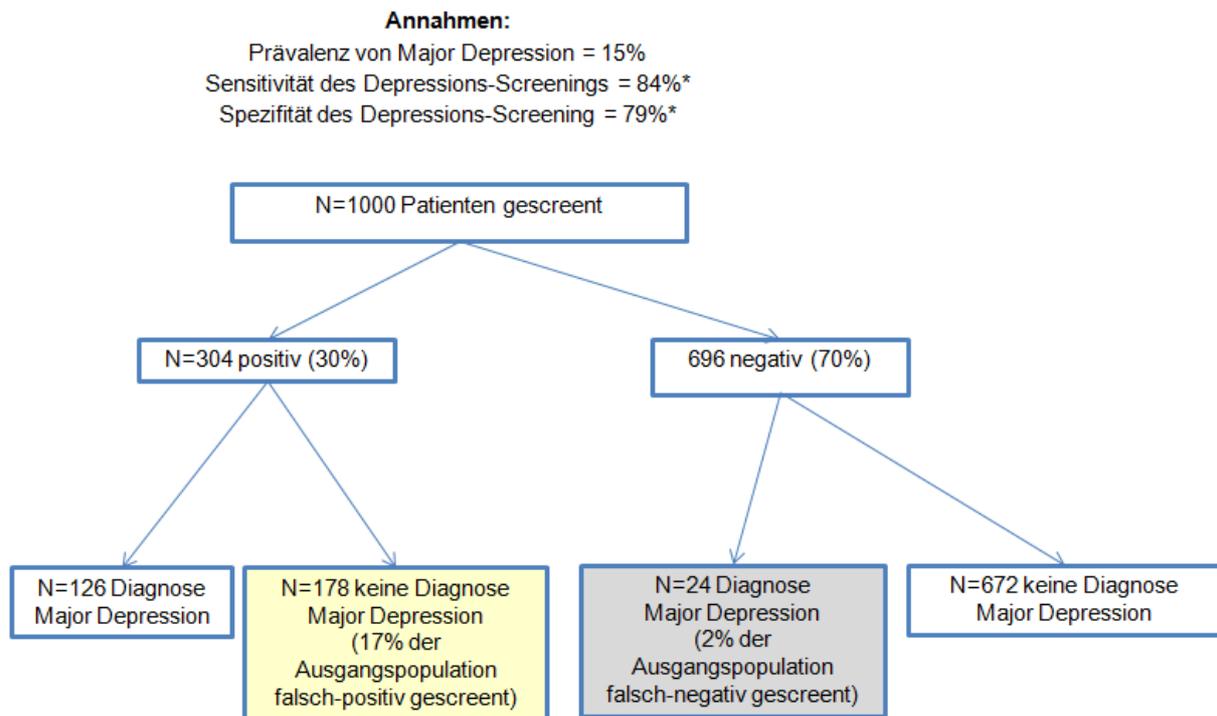
Weitere Entscheidungsgrundlagen für oder wider die Einführung eines Screening-Programms, sind nach Muir-Gray [171] die folgenden empirisch zu ermittelnden Kennziffern:

- Die Zahl der Personen, die am Screening teilnehmen müssten, um einen Fall zu identifizieren
- Die Zahl der Personen, die durch das Screening Schaden erleiden würden – pro 1000 gescreenten Personen und pro erfolgreich therapierten Patienten
- Die Kosten für das Programm und welcher gesundheitliche Nutzen erreicht werden könnte, würden die Mittel statt dessen für andere Bereiche bereitgestellt werden

**Aufwand**

Die Zahl der Personen, die am Screening teilnehmen müssten, um einen Fall zu identifizieren, lässt sich aus vorhandenen (allerdings nicht aus dem deutschsprachigen Raum stammenden) Screening-Studien bei KHK-Patienten ableiten, wie eine Modellrechnung von Thombs und Kollegen (2008) zeigt (Abbildung 6). Wenn man die Berechnungen von Thombs und Kollegen weiterführt, müssten bei einer Prävalenz von Major Depression von 15% in der Zielpopulation acht Patienten gescreent werden, von denen zwei bis drei zusätzlich eine diagnostische Abklärung benötigen, um einen „Fall“ (Patient mit Major Depression) zu identifizieren. Der Zeitaufwand dafür läge dann – bei einer mittleren Screening-Dauer von 5 Minuten und einer mittleren Dauer für die diagnostische Abklärung von 15 Minuten [172] – bei 70 bis 85 Minuten. Dies mag als vertretbarer Aufwand für die Identifizierung eines Falles angesehen werden. Allerdings geht diese Rechnung von einer idealen Situation aus, in der ein Patient mit einem positiven Screening nahtlos, ohne Beratung und ohne Verwaltungsaufwand eine diagnostische Abklärung erhält. Desweiteren

ist davon auszugehen, dass sich die Dauer der diagnostischen Abklärung bei Patienten mit somatischen Komorbiditäten und bei älteren Patienten aufgrund einer komplizierteren Differenzialdiagnostik und Anamnese erhöht. An dieser Stelle wird deutlich, warum eine integrierte Versorgung allein aus Kostengründen eine notwendige Voraussetzung für ein routinemäßiges Screening darstellt.



**Abbildung 6 Modellrechnung für den Versorgungsaufwand eines Routinescreenings für Depression bei KHK-Patienten.**

\* Es handelt sich um die in einer Meta-Analyse über 11 diagnostische Studien ermittelten Mediane für die Sensitivität und Spezifität der Depressions-Screenings bei kardiovaskulären Patienten (Thombs et al, 2008).

Eine Möglichkeit, den zeitlichen Aufwand des „Screening mit Anschlussdiagnostik“-Verfahrens zu verringern, ist die Vorschaltung eines Kurzscreenings noch vor dem Standard Screening-Instrument. Ein Beispiel ist das aus zwei Fragen bestehende Kurzscreening des PHQ (Fragen nach depressiver Verstimmung und Freudlosigkeit) [173]. Alexandrowitz und Kollegen [172] konnten anhand gemittelter Validitäts-Kennwerte verschiedener Kurz- und Lang-Screenings aus verschiedenen Studien zeigen, dass eine Kombination aus Kurz- und Lang-Screening zwar insgesamt die *Sensitivität* des Screenings leicht verringert (also insgesamt etwas mehr Erkrankte durch das Screening nicht als mögliche Fälle identifiziert werden). Allerdings ist durch eine solche Kombination die *Spezifität* immer erhöht, da sich die Anzahl der negativ gescreenten Teilnehmer durch die zwei Screening-Durchgänge addiert.

Somit ist insgesamt die Anzahl der Teilnehmer, die unnötiger Weise eine diagnostische Abklärung benötigen, verringert. Konsequenter Weise war in der Modellrechnung der Autoren der Zeitaufwand für „Screening plus diagnostische Abklärung“ bei einem kombinierten Screening um 40% geringer als der Zeitaufwand bei dem alleinigen Einsatz des Lang-Screenings.

### **Möglicher Schaden**

Verschiedenen Autoren haben auf das mit einem positiven Screening-Ergebnis verbundene „Stigma“ aus Sicht der Patienten hingewiesen [18, 170, 174, 175]. In einer Befragung von 1082 Patienten mit Major Depression aus 35 Ländern gaben 71% aller Teilnehmer an, ihre Depression vor anderen Leuten geheim halten zu wollen [176]. Jeder Vierte antizipierte Schwierigkeiten auf dem Arbeitsmarkt, jeder Dritte Schwierigkeiten in intimen Beziehungen. Dies ist auch für die Versorger ein problematischer Aspekt. Eine qualitative Fokusgruppenstudie mit multidisziplinären Praxisteams aus Allgemeinärzten, Arzthelferinnen, Praxismanagern und psychosozialen Beratern in England zeigte kürzlich, dass die Mitglieder der Teams erheblichen Beratungsbedarf zum Ausdruck brachten, um mit den negativen Folgen, die ein Depressions-Screening bei ihren Patienten auslösten (Stress und Angst vor Stigmatisierung), umzugehen [177]. Hier deutet sich an, welche Dimensionen eine Qualifizierung und Supervision der an einem Depressions-Screening Programm beteiligten Fachkräfte annehmen könnte. Mögliche Schäden durch wahrgenommene Stigmatisierung (vor allem bei falsch-positiv gescreenten KHK-Patienten) müssen noch quantifiziert werden.

### **Pro und Kontra Screening**

Abschließend sind in Tabelle 8 die wesentlichen bislang angeführten Argumente für und gegen ein Routinescreening für Depression bei KHK-Patienten zusammengefasst [18, 19, 151, 170]. Das wichtigste Argument gegen eine Einführung eines solchen Routinescreenings und der Praxis zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist der fehlende Nachweis, dass eine solche Maßnahme effektiv, sicher und kostengünstig ist. Ein solcher Nachweis kann nur in einer randomisierten kontrollierten Screening-Studie erbracht werden.

Parallel dazu sollte in der Praxis daran gearbeitet werden, an Patienten und Versorger gerichtete Aufklärungs- und Schulungsinitiativen zu verbreiten und geeignete Versorgungsstrukturen sowohl im ambulanten als auch im stationären Sektor zu errichten und auszubauen (vgl. dazu zum Beispiel die Aktivitäten der Stiftung Deutsche Depressionshilfe: <http://www.deutsche-depressionshilfe.de/>).

**Tabelle 8 Pro und Contra Argumente zum Routinescreening für Depression bei KHK-Patienten**

Pro	Contra
Hohe Prävalenz von Depression bei KHK, verbunden mit hoher Krankheitslast und einer verschlechterten medizinischen Prognose	- -
Ungenügende Erkennungs- und Behandlungsraten im primärärztlichen Sektor	- -
Valide, kurze Screening-Instrumente stehen zur Verfügung	Die Mehrzahl der positiv gescreeenten Patienten hat keine behandlungsbedürftige Depression
Sichere und effektive Behandlungsmöglichkeiten bestehen	Die Effekte von antidepressiven Therapien bezüglich der Reduktion depressiver Symptomatik sind eher moderat, und ein positiver Effekt auf die medizinische Prognose konnte noch nicht nachgewiesen werden. Die langfristige Sicherheit von Antidepressiva bei Patienten mit KHK wurde noch nicht ausreichend belegt
„Depressions-Screening plus Collaborative Care“ ist im primärärztlichen Setting der üblichen Versorgung überlegen	Es gibt bis dato keine randomisierte kontrollierte Studie, die die Wirksamkeit und Kosten-Effektivität eines Depressions-Screenings bei KHK-Patienten untersucht hat  Der potentielle Schaden verbunden mit antizipierter Stigmatisierung durch ein Screening ist noch nicht quantifiziert worden
Ein Routinescreening erhöht den Druck für die Etablierung integrierter Versorgung und Schulung beteiligter Berufsgruppen	Ein Routinescreening kann erst dann eingeführt werden, wenn eine Sektor-übergreifende, integrierte Versorgung für Depression vorhanden ist

### 3.4 Ausblick

Das oberste Ziel des Forschungsfeldes „komorbide Depression bei KHK“ ist die Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Patienten. Trotz steigender Behandlungsraten von Depression in Deutschland [138] ist Depression vor allem bei Patienten mit körperlichen Erkrankungen immer noch unterdiagnostiziert [141, 142] und mit Stigma behaftet [176]. Die Versorgung ist fragmentiert und außerhalb institutioneller Einrichtungen weitestgehend unkoordiniert. Es bleibt also die Aufgabe, die Evidenzlage für die weitreichend negativen Auswirkungen von Depression auf soziale und körperliche Funktionseinschränkungen, Arzt-Patient Beziehungen, Lebensstil, Therapieadhärenz und den Verlauf von chronischen Erkrankungen wie KHK weiter auszubauen und parallel dazu für eine Verankerung der Evidenzlage in medizinischen Leitlinien sowie deren Umsetzung in der Praxis zu sorgen.

Die aktuellen Herausforderungen liegen zum einen in der Identifikation der Mechanismen, die der Komorbidität von Depression und KHK zugrunde liegen. Die Frage ist, was eigentlich „kardiotoxisch“ an der Depression ist. Lebensstilfaktoren erklären nur einen

Teil des mit Depression-assoziierten kardialen Risikos [6, 81, 115]. Die Untersuchung von Endophänotypen der Depression bietet darüber hinaus die Möglichkeit, die Zusammenhänge zwischen genetischen und pathophysiologischen Faktoren, die sowohl in der Entstehung einer Depression als auch in der Pathogenese der KHK eine Rolle spielen, genauer zu untersuchen. Solche Ansätze können dazu beitragen, Patienten mit einer erhöhten Vulnerabilität für negative medizinische Folgen einer chronischen KHK zu identifizieren.

Allerdings ist die Behandlungsbedürftigkeit einer Depression unabhängig von diesen medizinischen Folgen, und die Entschlüsselung der Interaktionen zwischen biologischen und Umweltfaktoren in der Genese sowohl der Depression als auch der KHK erlaubt nicht unbedingt Rückschlüsse auf geeignete Behandlungsstrategien für Depression. Hier liegt die zweite Herausforderung: die kontinuierliche Verbesserung existierender Interventionen zur Depressionsbehandlung und ihre Verankerung in der Praxis. Die Behandlung von Depression bei Patienten mit KHK gilt nach derzeitigem Erkenntnisstand (mit Ausnahme einiger pharmako-therapeutischer Optionen) als genauso sicher und effektiv wie bei Patienten mit Depression ohne KHK [13, 15, 16, 18, 91, 178, 179]. Es fehlt allerdings an *langfristigen* Sicherheits- und Wirksamkeitsstudien sowohl für pharmako- als auch psychotherapeutische Ansätze und so steht eine abschließende Bewertung der Sicherheit einzelner Therapien noch aus.

Neuere, koordinierte Versorgungsprogramme zeigen höhere Effektstärken und damit einhergehend das Potential, auch die medizinische Prognose zu verbessern [135, 162]. Aufgrund des engen Zusammenhanges zwischen Depression und ungünstigem Lebensstil (geringe Therapietreue, ungenügende körperliche Aktivität und ungesunde Ernährung) sind Interventionen, die eine Depressionsbehandlung bei KHK-Patienten mit gezielten Interventionen zur Verbesserung einzelner kardio-protectiver Verhaltensweisen kombinieren, sinnvoll. Ihre Effektivität muss aber noch überprüft werden.

Desweiteren gilt es auch, in weiteren Studien die notwendigen Qualitätskriterien für „gutes“ Fallmanagement zu spezifizieren und in Curricula für die Schulung von geschulten Therapiebegleitern im Praxisalltag (beispielsweise Krankenschwestern/Pfleger oder Arzthelfer in deutschen Hausarztpraxen) zu übersetzen. Es bleibt Aufgabe der Forschung, die einzelnen Bestandteile von koordinierter Versorgung (gestufte Behandlungspläne, klinische Fallkonferenzen, Monitoring der Symptomatik und Unterstützung beim Selbstmanagement), kontinuierlich zu evaluieren und die Sicherheit und (Kosten-)Effektivität ihrer Inhalte, Dosierung und Übermittlungsform (zum Beispiel telefonisch versus im persönlichen Kontakt) für einzelne Patientengruppen (zum Beispiel in Abhängigkeit von Geschlecht, Migrationsstatus, medizinischen Komorbiditäten) zu überprüfen. Ein routinemäßiges Depressions-Screening in kardiologischen Praxen und Kliniken kann nur dann erfolgen, wenn eine zeitlich nahe und effektive Anschlussversorgung gewährleistet ist.

„Screening plus koordinierte Versorgung“ hat sich bei verschiedenen Patientenkollektiven als ein kosteneffektives Versorgungsmodell bei verschiedenen Patientenkollektiven erwiesen [151, 165, 166], wobei eine Screening-Effektivitätsstudie für Depression bei KHK-Patienten noch nicht durchgeführt wurde.

Für ein Depressions-Screening im *primärärztlichen* Bereich spricht, dass ein Großteil der Patienten mit depressiven Störungen oft mit hoher Frequenz beim Hausarzt vorstellig wird. Auch wenn das deutsche Versorgungssystem nicht zwingend den Besuch beim Hausarzt einer fachärztlichen Betreuung voranstellt, so übernimmt diese Berufsgruppe doch oft eine koordinierende Funktion in der Betreuung chronisch kranker Patienten. Für ein Screening im *stationären Setting* spricht, dass die Ressourcen zur Diagnostik, inklusive somatischer Ausschluss- und Differenzialdiagnostik, oftmals schon vorhanden sind (z.B. psychiatrische Konsiliardienste und / oder psychosomatische Ambulanzen), aber besser koordiniert werden könnten. Hier ist langfristig die Etablierung einer psychokardiologischen Grundversorgung – ähnlich der psychoonkologischen Grundversorgung für Krebspatienten – zu überlegen.

## 4 Zusammenfassung

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) ist eine Depression im Sinne einer unipolaren depressiven Störung oder klinisch unterschwellig, aber anhaltenden depressiven Symptomen zwei bis dreimal häufiger als in der Allgemeinbevölkerung. Innerhalb der ersten 12 Monate nach einem akuten Myokardinfarkt haben fast 20% der Patienten eine Major Depression (moderate bis schwere depressive Episode). Depressive Symptome beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten über die zu erwartenden Funktionseinschränkungen durch die KHK-Grunderkrankung hinaus, erhöhen die Inanspruchnahme medizinischer Leistungen, komplizieren die Behandlung durch geringere Therapieadhärenz der Patienten und sind darüber hinaus mit einer schlechteren medizinischen Prognose (kardiale Ereignisse und Mortalität) assoziiert.

In den vorliegenden Arbeiten konnte gezeigt werden, dass dieses prognostische Risiko unabhängig von somatischen Komorbiditäten, etablierten prognostischen Faktoren bei KHK (beispielsweise Alter, Hypertonie), von Markern, die den Schweregrad einer KHK abbilden (zum Beispiel linksventrikuläre Ejektionsfraktion) und von der Einnahme von Antidepressiva ist. Aufgrund der großen Heterogenität depressiver Störungen bezüglich Schweregrad, Symptomatik und Verlauf wurde versucht, innerhalb des breiten Phänotyps „Depression“ Subtypen zu identifizieren, die eine verbesserte Risikostratifizierung bei KHK-Patienten erlauben. So konnte gezeigt werden, dass von den beiden Leitsymptomen einer Depression lediglich Anhedonie (Freudlosigkeit, vermindertes Interesse), nicht aber depressive Verstimmung mit einem erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse und Mortalität nach einem AKS (Myokardinfarkt oder instabile Angina) assoziiert war. Dieser Befund wurde mittlerweile in verschiedenen Kohorten repliziert. Dennoch muss die epidemiologische Datenbasis zur prognostischen Bedeutung von Depression und ihren Subtypen bei etablierter KHK weiterhin kontinuierlich ausgebaut werden.

Erstmals wurde an einer Kohorte von Patienten mit AKS gezeigt, dass eingeschränkte Medikamentenadhärenz einen Teil der verschlechterten Prognose depressiver Patienten erklären kann. Darüber hinausging eine Verbesserung depressiver Symptomatik einer Verbesserung in der Medikamentenadhärenz zeitlich voraus. Daraus ergibt sich ein konkreter Ansatzpunkt für präventive Maßnahmen zur Verbesserung der Therapieadhärenz, die unter Umständen durch gezielte Depressions-Screenings und –Behandlung effektiver gestaltet werden können.

Zur Behandlung depressiver Störungen bei KHK-Patienten steht eine Vielzahl von pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Therapien zur Verfügung. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer gelten bislang als sichere Antidepressiva für diese Patientengruppe, allerdings ist die Datenlage diesbezüglich ungenügend. Weiterhin sind Depressions-Monotherapien bei KHK-Patienten nur moderat wirksam in der Reduktion

depressiver Symptomatik, und bislang wurde keine Verbesserung der kardialen Prognose der Patienten erzielt. Ein „Enhanced Depression Care“ Ansatz hingegen, bei dem ein gestuftes Behandlungsmodell mit Teamsupervision und Berücksichtigung von Patientenpräferenzen bezüglich pharmakologischer versus nicht-pharmakologischer Therapie kombiniert wurde, führte zu einer signifikanten Verbesserung der Behandlungszufriedenheit bei Männern und Frauen, einer größeren Effektstärke in der Reduktion der depressiven Symptomatik als in bisherigen Studien erzielt, sowie einer signifikanten Reduktion kardialer Ereignisse über sechs Monate.

Empirische Belege für die (Kosten-) Effektivität eines systematischen Depressions-*Screenings* bei KHK-Patienten fehlen noch, und so bleiben Forderungen nach der Einführung eines solchen Screenings in der Praxis umstritten. Benötigt werden weiterhin Studien, die eine gezielte Abschätzung des Versorgungsaufwandes, der mit einem systematischen Depressions-Screening bei KHK-Patienten und daran anschließenden Interventionen (von einer ausführlichen Diagnostik über ein Monitoring der Symptomatik bis hin zum Einsatz verschiedener therapeutischer Maßnahmen) verbunden ist, ermöglichen. Ohne die Etablierung von Ressourcen für diese Behandlungsangebote ist ein Screening ethisch nicht vertretbar. Auf der anderen Seite ist auch eine Nicht-Erkennung und Nicht-Behandlung depressiver Störungen und anhaltender klinisch-unterschwelliger depressiver Symptomatik problematisch. Aktuell gilt es, praxistaugliche und kostengünstige Therapieangebote für KHK-Patienten weiterzuentwickeln. Möglichkeiten für eine koordinierte, idealerweise integrierte Versorgung von KHK-Patienten mit komorbider Depression in stationären und ambulanten Settings sollten untersucht und ihre Akzeptanz bei Patienten, die längerfristige Sicherheit und (Kosten-) Effektivität evaluiert werden.

## 5 Literaturverzeichnis

1. World Health Organization, ed. *World Health Report. Reducing Risks, Promoting Healthy Life*. 2002, WHO: Geneva.
2. Mathers, C.D. and Loncar, D., *Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030*. PLoS Med, 2006. **3**(11): p. e442.
3. Statistisches Bundesamt, Hrsg. *Fachserie 12, Reihe 7.2, 2002-2008*. 2010.
4. Egede, L.E., *Major depression in individuals with chronic medical disorders: prevalence, correlates and association with health resource utilization, lost productivity and functional disability*. Gen Hosp Psychiatry, 2007. **29**(5): p. 409-16.
5. Thombs, B.D., Bass, E.B., Ford, D.E., Stewart, K.J., Tsilidis, K.K., Patel, U., Fauerbach, J.A., Bush, D.E., and Ziegelstein, R.C., *Prevalence of Depression in Survivors of Acute Myocardial Infarction*. J Gen Intern Med, 2006. **21**: p. 30-38.
6. Whooley, M.A., de Jonge, P., Vittinghoff, E., Otte, C., Moos, R., Carney, R.M., Ali, S., Dowray, S., Na, B., Feldman, M.D., Schiller, N.B., and Browner, W.S., *Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease*. JAMA, 2008. **300**(20): p. 2379-88.
7. Ruo, B., Rumsfeld, J.S., Hlatky, M.A., Liu, H., Browner, W.S., and Whooley, M.A., *Depressive symptoms and health-related quality of life: the Heart and Soul Study*. JAMA, 2003. **290**(2): p. 215-21.
8. Baumeister, H., Hutter, N., Bengel, J., and Harter, M., *Quality of life in medically ill persons with comorbid mental disorders: a systematic review and meta-analysis*. Psychother Psychosom, 2011. **80**(5): p. 275-86.
9. Katon, W., *Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness*. Biol Psychiatry, 2003. **54**(3): p. 216-26.
10. Barth, J., Schumacher, M., and Herrmann-Lingen, C., *Depression as a Risk Factor for Mortality in Patients With Coronary Heart Disease: A Meta-analysis*. Psychosom Med, 2004. **66**(6): p. 802-813.
11. Nicholson, A., Kuper, H., and Hemingway, H., *Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies*. Eur Heart J, 2006. **27**(23): p. 2763-74.
12. van Melle, J.P., de Jonge, P., Spijkerman, T.A., Tijssen, J.G., Ormel, J., van Veldhuisen, D.J., van den Brink, R.H., and van den Berg, M.P., *Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis*. Psychosom Med, 2004. **66**(6): p. 814-22.
13. Ladwig, K.H., Emeny, R.T., Hafner, S., and Lacruz, M.E., *Depression. Ein nach wie vor unterschätztes Risiko für die Entwicklung und Progression der koronaren Herzerkrankung*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2011. **54**(1): p. 59-65.
14. Albus, C., Jordan, J., and Herrmann-Lingen, C., *Screening for psychosocial risk factors in patients with coronary heart disease-recommendations for clinical practice*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2004. **11**(1): p. 75-9.
15. Ladwig, K.H., Lederbogen, F., Völler, H., Albus, C., Herrmann-Lingen, C., Jordan, J., Köllner, V., Jünger, J., Lange, H., and Fritzsche, K., *Positionspapier zur Bedeutung von psychosozialen Faktoren in der Kardiologie*. Kardiologie, 2008. **2**: p. 274-287.

16. Lichtman, J.H., Bigger, J.T., Jr., Blumenthal, J.A., Frasure-Smith, N., Kaufmann, P.G., Lesperance, F., Mark, D.B., Sheps, D.S., Taylor, C.B., and Froelicher, E.S., *Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment: a science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Psychiatric Association.* *Circulation*, 2008. **118**(17): p. 1768-75.
17. Post-Myocardial Infarction Depression Clinical Practice Guideline Panel, *AAFP guideline for the detection and management of post-myocardial infarction depression.* *Ann Fam Med*, 2009. **7**(1): p. 71-9.
18. Thombs, B.D., de Jonge, P., Coyne, J.C., Whooley, M.A., Frasure-Smith, N., Mitchell, A.J., Zuidersma, M., Eze-Nliam, C., Lima, B.B., Smith, C.G., Soderlund, K., and Ziegelstein, R.C., *Depression screening and patient outcomes in cardiovascular care: a systematic review.* *JAMA*, 2008. **300**(18): p. 2161-71.
19. Ziegelstein, R.C., Thombs, B.D., Coyne, J.C., and de Jonge, P., *Routine screening for depression in patients with coronary heart disease never mind.* *J Am Coll Cardiol*, 2009. **54**(10): p. 886-90.
20. WorldHealthOrganisation, *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research.* 1992, Geneva: WHO.
21. American Psychiatric Association, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders-DSM-IV-TR* IVth ed. Vol. (4th edition, Text Revision) 2000, Washington, D.C.
22. Davidson, K.W., Kupfer, D.J., Bigger, J.T., Califf, R.M., Carney, R.M., Coyne, J.C., Czajkowski, S.M., Frank, E., Frasure-Smith, N., Freedland, K.E., Froelicher, E.S., Glassman, A.H., Katon, W.J., Kaufmann, P.G., Kessler, R.C., Kraemer, H.C., Krishnan, K.R., Lesperance, F., Rieckmann, N., Sheps, D.S., and Suls, J.M., *Assessment and treatment of depression in patients with cardiovascular disease: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Report.* *Psychosom Med*, 2006. **68**(5): p. 645-50.
23. Bundesärztekammer, Bundesvereinigung, K., and Fachgesellschaften, A.d.W.M. *Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung. Version 1.X.* 2006 [cited 2012 10-17]; Available from: <http://www.khk.-versorgungsleitlinien.de>.
24. Hamm, C.W., *Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS). Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung.* *Z Kardiol*, 2004. **93**(1): p. 72-90.
25. RobertKochInstitut, *Daten und Fakten: "Gesundheit in Deutschland aktuell 2009"* 2011.
26. Wittchen, H.U. and Pittrow, D., *Prevalence, recognition and management of depression in primary care in Germany: the Depression 2000 study.* *Hum Psychopharmacol*, 2002. **17 Suppl 1**: p. S1-11.
27. Wittchen, H.U. and Jacobi, F., *Size and burden of mental disorders in Europe--a critical review and appraisal of 27 studies.* *Eur Neuropsychopharmacol*, 2005. **15**(4): p. 357-76.
28. Jacobi, F., Klose, M., and Wittchen, H.U., *Psychische Störungen in der deutschen Allgemeinbevölkerung: Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen und Ausfalltage.* *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2004. **47**(8): p. 736-44.

29. Beck, A.T. and Steer, R.A., *Manual for the Beck Depression Inventory*. 1993: San Antonio, TX: Psychological Corporation.
30. Jakobi, F., *Psychische Störungen bei Patienten mit körperlichen Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung*, in *Psychische Störungen bei körperlichen Erkrankungen*, M. Härter, H. Baumeister, and J. Bengel, Editors. 2007, Springer: Berlin. p. 45-53.
31. Rutledge, T., Reis, V.A., Linke, S.E., Greenberg, B.H., and Mills, P.J., *Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes*. J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(8): p. 1527-37.
32. Barth, J., Paul, J., Harter, M., and Bengel, J., *Inpatient psychotherapeutic treatment for cardiac patients with depression in Germany - short term results*. Psychosoc Med, 2005. **2**: p. Doc04.
33. Sullivan, M.D., LaCroix, A.Z., Spertus, J.A., Hecht, J., and Russo, J., *Depression predicts revascularization procedures for 5 years after coronary angiography*. Psychosom Med, 2003. **65**(2): p. 229-36.
34. Carney, R.M., Rich, M.W., Freedland, K.E., Saini, J., teVelde, A., Simeone, C., and Clark, K., *Major depressive disorder predicts cardiac events in patients with coronary artery disease*. Psychosom Med, 1988. **50**(6): p. 627-33.
35. Baune, B.T., Adrian, I., and Jacobi, F., *Medical disorders affect health outcome and general functioning depending on comorbid major depression in the general population*. J Psychosom Res, 2007. **62**(2): p. 109-18.
36. Kessler, R.C., *Epidemiology of women and depression*. J Affect Disord, 2003. **74**(1): p. 5-13.
37. Rugulies, R., *Depression as a predictor for coronary heart disease: a review and meta-analysis*. American Journal of Preventive Medicine, 2002. **23**(1): p. 51-61.
38. Wulsin, L.R. and Singal, B.M., *Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review*. Psychosom Med, 2003. **65**(2): p. 201-10.
39. Rowan, P.J., Haas, D., Campbell, J.A., Maclean, D.R., and Davidson, K.W., *Depressive symptoms have an independent, gradient risk for coronary heart disease incidence in a random, population-based sample*. Ann Epidemiol, 2005. **15**(4): p. 316-20.
40. Van der Kooy, K., van Hout, H., Marwijk, H., Marten, H., Stehouwer, C., and Beekman, A., *Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis*. Int J Geriatr Psychiatry, 2007. **22**(7): p. 613-26.
41. Lasser, K., Boyd, J.W., Woolhandler, S., Himmelstein, D.U., McCormick, D., and Bor, D.H., *Smoking and mental illness: A population-based prevalence study*. JAMA, 2000. **284**(20): p. 2606-10.
42. Teychenne, M., Ball, K., and Salmon, J., *Physical activity and likelihood of depression in adults: a review*. Prev Med, 2008. **46**(5): p. 397-411.
43. Kronish, I.M., Rieckmann, N., Halm, E.A., Shimbo, D., Vorchheimer, D., Haas, D.C., and Davidson, K.W., *Persistent depression affects adherence to secondary prevention behaviors after acute coronary syndromes*. J Gen Intern Med, 2006. **21**(11): p. 1178-83.
44. Dunbar, J.A., Reddy, P., Davis-Lameloise, N., Philpot, B., Laatikainen, T., Kilkkinen, A., Bunker, S.J., Best, J.D., Vartiainen, E., Kai Lo, S., and Janus, E.D., *Depression: an important comorbidity with metabolic syndrome in a general population*. Diabetes Care, 2008. **31**(12): p. 2368-73.

45. Buckley, D.I., Fu, R., Freeman, M., Rogers, K., and Helfand, M., *C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force*. *Ann Intern Med*, 2009. **151**(7): p. 483-95.
46. Howren, M.B., Lamkin, D.M., and Suls, J., *Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis*. *Psychosom Med*, 2009. **71**(2): p. 171-86.
47. Baghai, T.C., Varallo-Bedarida, G., Born, C., Hafner, S., Schule, C., Eser, D., Rupprecht, R., Bondy, B., and von Schacky, C., *Major depressive disorder is associated with cardiovascular risk factors and low Omega-3 Index*. *J Clin Psychiatry*, 2011. **72**(9): p. 1242-7.
48. Pizzi, C., Manzoli, L., Mancini, S., and Costa, G.M., *Analysis of potential predictors of depression among coronary heart disease risk factors including heart rate variability, markers of inflammation, and endothelial function*. *Eur Heart J*, 2008. **29**(9): p. 1110-7.
49. Reichenberg, A., Yirmiya, R., Schuld, A., Kraus, T., Haack, M., Morag, A., and Pollmacher, T., *Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans*. *Arch Gen Psychiatry*, 2001. **58**(5): p. 445-52.
50. Kelley, K.W., Bluthe, R.M., Dantzer, R., Zhou, J.H., Shen, W.H., Johnson, R.W., and Broussard, S.R., *Cytokine-induced sickness behavior*. *Brain Behav Immun*, 2003. **17 Suppl 1**: p. S112-8.
51. Danesh, J., Whincup, P., Walker, M., Lennon, L., Thomson, A., Appleby, P., Gallimore, J.R., and Pepys, M.B., *Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses*. *BMJ*, 2000. **321**(7255): p. 199-204.
52. Frasure-Smith, N., Lesperance, F., and Talajic, M., *Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival*. *JAMA*, 1993. **270**(15): p. 1819-25.
53. Ladwig, K.H., Kieser, M., Konig, J., Breithardt, G., and Borggrefe, M., *Affective disorders and survival after acute myocardial infarction. Results from the post-infarction late potential study*. *Eur Heart J*, 1991. **12**(9): p. 959-64.
54. Bush, D.E., Ziegelstein, R.C., Tayback, M., Richter, D., Stevens, S., Zahalsky, H., and Fauerbach, J.A., *Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction*. *Am J Cardiol*, 2001. **88**(4): p. 337-41.
55. Lespérance, F., Frasure-Smith, N., Talajic, M., and Bourassa, M.G., *Five-Year Risk of Cardiac Mortality in Relation to Initial Severity and One-Year Changes in Depression Symptoms After Myocardial Infarction*. *Circulation*, 2002. **105**(9): p. 1049-1053.
56. Baune, B.T., Stuart, M., Gilmour, A., Wersching, H., Arolt, V., and Berger, K., *Moderators of the relationship between depression and cardiovascular disorders: a systematic review*. *Gen Hosp Psychiatry*, 2012. **34**(5): p. 478-92.
57. Frasure-Smith, N., Lesperance, F., Habra, M., Talajic, M., Khairy, P., Dorian, P., and Roy, D., *Elevated depression symptoms predict long-term cardiovascular mortality in patients with atrial fibrillation and heart failure*. *Circulation*, 2009. **120**(2): p. 134-40, 3p following 140.
58. Whang, W., Shimbo, D., Kronish, I.M., Duvall, W.L., Julien, H., Iyer, P., Burg, M.M., and Davidson, K.W., *Depressive symptoms and all-cause mortality in unstable angina pectoris (from the Coronary Psychosocial Evaluation Studies [COPES])*. *Am J Cardiol*. **106**(8): p. 1104-7.
59. Lesperance, F., Frasure-Smith, N., Juneau, M., and Theroux, P., *Depression and 1-year prognosis in unstable angina*. *Arch Intern Med*, 2000. **160**(9): p. 1354-60.

60. Zuidersma, M., Thombs, B.D., and de Jonge, P., *Onset and recurrence of depression as predictors of cardiovascular prognosis in depressed acute coronary syndrome patients: a systematic review*. *Psychother Psychosom*, 2011. **80**(4): p. 227-37.
61. Hasler, G., Drevets, W.C., Manji, H.K., and Charney, D.S., *Discovering endophenotypes for major depression*. *Neuropsychopharmacology*, 2004. **29**(10): p. 1765-81.
62. Pedersen, S.S. and Denollet, J., *Type D personality, cardiac events, and impaired quality of life: a review*. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2003. **10**(4): p. 241-8.
63. Denollet, J., Vaes, J., and Brutsaert, D.L., *Inadequate response to treatment in coronary heart disease : adverse effects of type D personality and younger age on 5-year prognosis and quality of life*. *Circulation*, 2000. **102**(6): p. 630-5.
64. de Jonge, P., van den Brink, R.H., Spijkerman, T.A., and Ormel, J., *Only incident depressive episodes after myocardial infarction are associated with new cardiovascular events*. *J Am Coll Cardiol*, 2006. **48**(11): p. 2204-8.
65. Grace, S.L., Abbey, S.E., Kapral, M.K., Fang, J., Nolan, R.P., and Stewart, D.E., *Effect of depression on five-year mortality after an acute coronary syndrome*. *Am J Cardiol*, 2005. **96**(9): p. 1179-85.
66. de Jonge, P., Ormel, J., van den Brink, R.H., van Melle, J.P., Spijkerman, T.A., Kuijper, A., van Veldhuisen, D.J., van den Berg, M.P., Honig, A., Crijns, H.J., and Schene, A.H., *Symptom dimensions of depression following myocardial infarction and their relationship with somatic health status and cardiovascular prognosis*. *Am J Psychiatry*, 2006. **163**(1): p. 138-44.
67. Martens, E.J., Hoen, P.W., Mittelhaeuser, M., de Jonge, P., and Denollet, J., *Symptom dimensions of post-myocardial infarction depression, disease severity and cardiac prognosis*. *Psychol Med*, 2010. **40**(5): p. 807-14.
68. Smolderen, K.G., Spertus, J.A., Reid, K.J., Buchanan, D.M., Krumholz, H.M., Denollet, J., Vaccarino, V., and Chan, P.S., *The association of cognitive and somatic depressive symptoms with depression recognition and outcomes after myocardial infarction*. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2009. **2**(4): p. 328-37.
69. Linke, S.E., Rutledge, T., Johnson, B.D., Vaccarino, V., Bittner, V., Cornell, C.E., Eteiba, W., Sheps, D.S., Krantz, D.S., Parashar, S., and Bairey Merz, C.N., *Depressive symptom dimensions and cardiovascular prognosis among women with suspected myocardial ischemia: A report from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation*. *Arch Gen Psychiatry*, 2009. **66**(5): p. 499-507.
70. Nutt, D.J., *Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder*. *J Clin Psychiatry*, 2008. **69 Suppl E1**: p. 4-7.
71. Hoen, P.W., Conradi, H.J., Denollet, J., Martens, E.J., and de Jonge, P., *Interview-based ratings of somatic and cognitive symptoms of depression and their impact on cardiovascular prognosis*. *Psychother Psychosom*, 2010. **79**(5): p. 319-20.
72. Beck, A.T., Steer, R.A., and Brown, G.K., *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. 1996, San Antonio, TX: Psychological Corporation.
73. Thombs, B.D., Ziegelstein, R.C., Parakh, K., Stewart, D.E., Abbey, S.E., and Grace, S.L., *Probit structural equation regression model: general depressive symptoms predicted post-myocardial infarction mortality after controlling for somatic symptoms of depression*. *J Clin Epidemiol*, 2008. **61**(8): p. 832-9.

74. Simon, G.E., VonKorff, M., Piccinelli, M., Fullerton, C., and Ormel, J., *An international study of the relation between somatic symptoms and depression*. N Engl J Med, 1999. **341**(18): p. 1329-35.
75. Zobel, A. and Maier, W., *Endophänotypen – ein neues Konzept zur biologischen Charakterisierung psychischer Störungen*. Nervenarzt, 2004. **75**(3): p. 205-14.
76. Ormel, J., Rijdsdijk, F.V., Sullivan, M., van Sonderen, E., and Kempen, G.I., *Temporal and reciprocal relationship between IADL/ADL disability and depressive symptoms in late life*. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci, 2002. **57**(4): p. P338-47.
77. Carney, R.M., Freedland, K.E., Miller, G.E., and Jaffe, A.S., *Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: a review of potential mechanisms*. J Psychosom Res, 2002. **53**(4): p. 897-902.
78. Lett, H.S., Blumenthal, J.A., Babyak, M.A., Sherwood, A., Strauman, T., Robins, C., and Newman, M.F., *Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment*. Psychosom Med, 2004. **66**(3): p. 305-15.
79. de Jonge, P., Rosmalen, J.G., Kema, I.P., Doornbos, B., van Melle, J.P., Pouwer, F., and Kupper, N., *Psychophysiological biomarkers explaining the association between depression and prognosis in coronary artery patients: a critical review of the literature*. Neurosci Biobehav Rev, 2010. **35**(1): p. 84-90.
80. Haensel, A., Mills, P.J., Nelesen, R.A., Ziegler, M.G., and Dimsdale, J.E., *The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases*. Psychoneuroendocrinology, 2008. **33**(10): p. 1305-12.
81. Carney, R.M., Blumenthal, J.A., Freedland, K.E., Stein, P.K., Howells, W.B., Berkman, L.F., Watkins, L.L., Czajkowski, S.M., Hayano, J., Domitrovich, P.P., and Jaffe, A.S., *Low heart rate variability and the effect of depression on post-myocardial infarction mortality*. Arch Intern Med, 2005. **165**(13): p. 1486-91.
82. World Health Organization, *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. 2003, Geneva, Switzerland: World Health Organization.
83. Eagle, K.A., Kline-Rogers, E., Goodman, S.G., Gurfinkel, E.P., Avezum, A., Flather, M.D., Granger, C.B., Erickson, S., White, K., and Steg, P.G., *Adherence to evidence-based therapies after discharge for acute coronary syndromes: an ongoing prospective, observational study*. Am J Med, 2004. **117**(2): p. 73-81.
84. Lee, H.Y., Cooke, C.E., and Robertson, T.A., *Use of secondary prevention drug therapy in patients with acute coronary syndrome after hospital discharge*. J Manag Care Pharm, 2008. **14**(3): p. 271-80.
85. DiMatteo, M.R., Giordani, P.J., Lepper, H.S., and Croghan, T.W., *Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis*. Med Care, 2002. **40**(9): p. 794-811.
86. WorldHealthOrganization, *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. 2003, Geneva, Switzerland: World Health Organization.
87. DiMatteo, M.R., Lepper, H.S., and Croghan, T.W., *Depression Is a Risk Factor for Noncompliance With Medical Treatment: Meta-analysis of the Effects of Anxiety and Depression on Patient Adherence*. Arch Intern Med, 2000. **160**(14): p. 2101-2107.
88. Gehi, A., Haas, D., Pipkin, S., and Whooley, M.A., *Depression and medication adherence in outpatients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study*. Arch Intern Med, 2005. **165**(21): p. 2508-13.

89. Gehi, A.K., Ali, S., Na, B., and Whooley, M.A., *Self-reported medication adherence and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the heart and soul study*. Arch Intern Med, 2007. **167**(16): p. 1798-803.
90. van de Steeg, N., Sielk, M., Pentzek, M., Bakx, C., and Altiner, A., *Drug-adherence questionnaires not valid for patients taking blood-pressure-lowering drugs in a primary health care setting*. J Eval Clin Pract, 2009. **15**(3): p. 468-72.
91. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BPtK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, and Depression, D.H.f.d.L.U., *S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression-Langfassung*. 2009, Berlin, Düsseldorf: DGPPN, ÄZQ, AWMF.
92. Pizzi, C., Rutjes, A.W., Costa, G.M., Fontana, F., Mezzetti, A., and Manzoli, L., *Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease*. Am J Cardiol, 2011. **107**(7): p. 972-9.
93. Mazza, M., Lotrionte, M., Biondi-Zoccai, G., Abbate, A., Sheiban, I., and Romagnoli, E., *Selective serotonin reuptake inhibitors provide significant lower re-hospitalization rates in patients recovering from acute coronary syndromes: evidence from a meta-analysis*. J Psychopharmacol. **24**(12): p. 1785-92.
94. Glassman, A.H., Bigger, J.T., Jr., and Gaffney, M., *Psychiatric characteristics associated with long-term mortality among 361 patients having an acute coronary syndrome and major depression: seven-year follow-up of SADHART participants*. Arch Gen Psychiatry, 2009. **66**(9): p. 1022-9.
95. Lesperance, F., Frasure-Smith, N., Koszycki, D., Laliberte, M.A., van Zyl, L.T., Baker, B., Swenson, J.R., Ghatavi, K., Abramson, B.L., Dorian, P., and Guertin, M.C., *Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial*. JAMA, 2007. **297**(4): p. 367-79.
96. Berkman, L.F., Blumenthal, J., Burg, M., Carney, R.M., Catellier, D., Cowan, M.J., Czajkowski, S.M., DeBusk, R., Hosking, J., Jaffe, A., Kaufmann, P.G., Mitchell, P., Norman, J., Powell, L.H., Raczynski, J.M., and Schneiderman, N., *Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) Randomized Trial*. JAMA, 2003. **289**(23): p. 3106-16.
97. Honig, A., Kuyper, A.M., Schene, A.H., van Melle, J.P., de Jonge, P., Tulner, D.M., Schins, A., Crijns, H.J., Kuijpers, P.M., Vossen, H., Lousberg, R., and Ormel, J., *Treatment of post-myocardial infarction depressive disorder: a randomized, placebo-controlled trial with mirtazapine*. Psychosom Med, 2007. **69**(7): p. 606-13.
98. van Melle, J.P., de Jonge, P., Honig, A., Schene, A.H., Kuyper, A.M., Crijns, H.J., Schins, A., Tulner, D., van den Berg, M.P., and Ormel, J., *Effects of antidepressant treatment following myocardial infarction*. Br J Psychiatry, 2007. **190**: p. 460-6.
99. Strik, J.J., Honig, A., Lousberg, R., Lousberg, A.H., Cheriex, E.C., Tuynman-Qua, H.G., Kuijpers, P.M., Wellens, H.J., and Van Praag, H.M., *Efficacy and safety of fluoxetine in the treatment of patients with major depression after first myocardial infarction: findings from a double-blind, placebo-controlled trial*. Psychosom Med, 2000. **62**(6): p. 783-9.
100. Frasure-Smith, N., Lesperance, F., Prince, R.H., Verrier, P., Garber, R.A., Juneau, M., Wolfson, C., and Bourassa, M.G., *Randomised trial of home-based psychosocial nursing intervention for patients recovering from myocardial infarction*. Lancet, 1997. **350**(9076): p. 473-9.

101. Baumeister, H., Hutter, N., and Bengel, J., *Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2011. **9**: p. CD008012.
102. Glassman, A.H., O'Connor, C.M., Califf, R.M., Swedberg, K., Schwartz, P., Bigger, J.T., Jr., Krishnan, K.R., van Zyl, L.T., Swenson, J.R., Finkel, M.S., Landau, C., Shapiro, P.A., Pepine, C.J., Mardekian, J., Harrison, W.M., Barton, D., and McLvor, M., *Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina*. JAMA, 2002. **288**(6): p. 701-9.
103. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Depression in adults with a chronic physical health problem: treatment and management*. 2009, [www.nice.org.uk/CG91](http://www.nice.org.uk/CG91).
104. Anderson, J.L., Adams, C.D., Antman, E.M., Bridges, C.R., Califf, R.M., Casey, D.E., Jr., Chavey, W.E., 2nd, Fesmire, F.M., Hochman, J.S., Levin, T.N., Lincoff, A.M., Peterson, E.D., Theroux, P., Wenger, N.K., Wright, R.S., Smith, S.C., Jr., Jacobs, A.K., Halperin, J.L., Hunt, S.A., Krumholz, H.M., Kushner, F.G., Lytle, B.W., Nishimura, R., Ornato, J.P., Page, R.L., and Riegel, B., *ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine*. J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(7): p. e1-e157.
105. Gibbons, R.J., Abrams, J., Chatterjee, K., Daley, J., Deedwania, P.C., Douglas, J.S., Ferguson, T.B., Jr., Fihn, S.D., Fraker, T.D., Jr., Gardin, J.M., O'Rourke, R.A., Pasternak, R.C., Williams, S.V., Alpert, J.S., Antman, E.M., Hiratzka, L.F., Fuster, V., Faxon, D.P., Gregoratos, G., Jacobs, A.K., and Smith, S.C., Jr., *ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina)*. Circulation, 2003. **107**(1): p. 149-58.
106. Roest, A.M., Martens, E.J., Denollet, J., and de Jonge, P., *Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: a meta-analysis*. Psychosom Med, 2010. **72**(6): p. 563-9.
107. Cloitre, M., Yonkers, K.A., Pearlstein, T., Altemus, M., Davidson, K.W., Pigott, T.A., Shear, M.K., Pine, D., Ross, J., Howell, H., Brogan, K., Rieckmann, N., and Clemow, L., *Women and anxiety disorders: implications for diagnosis and treatment*. CNS Spectr, 2004. **9**(9 Suppl 8): p. 1-16.
108. Frasure-Smith, N. and Lesperance, F., *Depression and other psychological risks following myocardial infarction*. Arch Gen Psychiatry, 2003. **60**(6): p. 627-36.
109. Kronish, I.M., Rieckmann, N., Schwartz, J.E., Schwartz, D.R., and Davidson, K.W., *Is depression after an acute coronary syndrome simply a marker of known prognostic factors for mortality?* Psychosom Med, 2009. **71**(7): p. 697-703.
110. Eagle, K.A., Lim, M.J., Dabbous, O.H., Pieper, K.S., Goldberg, R.J., Van de Werf, F., Goodman, S.G., Granger, C.B., Steg, P.G., Gore, J.M., Budaj, A., Avezum, A., Flather, M.D., and Fox, K.A., *A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry*. JAMA, 2004. **291**(22): p. 2727-33.

111. de Araujo Goncalves, P., Ferreira, J., Aguiar, C., and Seabra-Gomes, R., *TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS*. Eur Heart J, 2005. **26**(9): p. 865-72.
112. Goodman, J., Shimbo, D., Haas, D.C., Davidson, K.W., and Rieckmann, N., *Incident and recurrent major depressive disorder and coronary artery disease severity in acute coronary syndrome patients*. J Psychiatr Res, 2008. **42**(8): p. 670-5.
113. Charlson, M.E., Pompei, P., Ales, K.L., and MacKenzie, C.R., *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. J Chronic Dis, 1987. **40**(5): p. 373-83.
114. Rieckmann, N., Gerin, W., Kronish, I.M., Burg, M.M., Chaplin, W.F., Kong, G., Lesperance, F., and Davidson, K.W., *Course of depressive symptoms and medication adherence after acute coronary syndromes: an electronic medication monitoring study*. J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(11): p. 2218-22.
115. Rieckmann, N., Burg, M.M., Kronish, I.M., Chaplin, W.F., Schwartz, J.E., and Davidson, K.W., *Aspirin adherence, depression and one-year prognosis after acute coronary syndrome*. Psychother Psychosom, 2011. **80**(5): p. 316-8.
116. Unutzer, J., Katon, W., Callahan, C.M., Williams, J.W., Jr., Hunkeler, E., Harpole, L., Hoffing, M., Della Penna, R.D., Noel, P.H., Lin, E.H., Arean, P.A., Hegel, M.T., Tang, L., Belin, T.R., Oishi, S., and Langston, C., *Collaborative care management of late-life depression in the primary care setting: a randomized controlled trial*. Jama, 2002. **288**(22): p. 2836-45.
117. Kroenke, K., Spitzer, R.L., and Williams, J.B., *The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure*. J GEN INTERN MED, 2001. **16**(9): p. 606-13.
118. Smith, S.C., Jr., Benjamin, E.J., Bonow, R.O., Braun, L.T., Creager, M.A., Franklin, B.A., Gibbons, R.J., Grundy, S.M., Hiratzka, L.F., Jones, D.W., Lloyd-Jones, D.M., Minissian, M., Mosca, L., Peterson, E.D., Sacco, R.L., Spertus, J., Stein, J.H., and Taubert, K.A., *AHA/ACC Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation*. Circulation, 2011. **124**(22): p. 2458-73.
119. Frasure-Smith, N. and Lesperance, F., *Depression and cardiac risk: present status and future directions*. Heart, 2010. **96**(3): p. 173-6.
120. Feinstein, R.E., Blumenfeld, M., Orlowski, B., Frishman, W.H., and Ovanessian, S., *A national survey of cardiovascular physicians' beliefs and clinical care practices when diagnosing and treating depression in patients with cardiovascular disease*. Cardiol Rev, 2006. **14**(4): p. 164-9.
121. Carinci, F., Nicolucci, A., Ciampi, A., Labbrozzi, D., Bettinardi, O., Zotti, A.M., and Tognoni, G., *Role of interactions between psychological and clinical factors in determining 6-month mortality among patients with acute myocardial infarction. Application of recursive partitioning techniques to the GISSI-2 database*. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico. Eur Heart J, 1997. **18**(5): p. 835-45.
122. Lett, H., Ali, S., and Whooley, M., *Depression and cardiac function in patients with stable coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study*. Psychosom Med, 2008. **70**(4): p. 444-9.
123. Davidson, K.W., Burg, M.M., Kronish, I.M., Shimbo, D., Dettenborn, L., Mehran, R., Vorchheimer, D., Clemow, L., Schwartz, J.E., Lesperance, F., and Rieckmann, N., *Association of anhedonia with recurrent major adverse cardiac events and mortality 1 year after acute coronary syndrome*. Arch Gen Psychiatry, 2010. **67**(5): p. 480-8.

124. Patten, S.B., *Long-term medical conditions and major depression in a Canadian population study at waves 1 and 2*. J Affect Disord, 2001. **63**(1-3): p. 35-41.
125. Poole, L., Dickens, C., and Steptoe, A., *The puzzle of depression and acute coronary syndrome: reviewing the role of acute inflammation*. J Psychosom Res, 2011. **71**(2): p. 61-8.
126. Carney, R.M., Freedland, K.E., Steinmeyer, B., Blumenthal, J.A., de Jonge, P., Davidson, K.W., Czajkowski, S.M., and Jaffe, A.S., *History of depression and survival after acute myocardial infarction*. Psychosom Med, 2009. **71**(3): p. 253-9.
127. Leroy, M., Loas, G., and Perez-Diaz, F., *Anhedonia as predictor of clinical events after acute coronary syndromes: a 3-year prospective study*. Compr Psychiatry, 2010. **51**(1): p. 8-14.
128. Denollet, J., Pedersen, S.S., Daemen, J., de Jaegere, P., Serruys, P.W., and van Domburg, R.T., *Reduced positive affect (anhedonia) predicts major clinical events following implantation of coronary-artery stents*. J Intern Med, 2008. **263**(2): p. 203-11.
129. Dannlowski, U., Konrad, C., Arolt, V., and Suslow, T., *Neurogenetik emotionaler Prozesse. Neuroimaging-Befunde als Endophänotypen der Depression*. Nervenarzt, 2010. **81**(1): p. 24-31.
130. Baune, B.T., Stuart, M., Gilmour, A., Wersching, H., Heindel, W., Arolt, V., and Berger, K., *The relationship between subtypes of depression and cardiovascular disease: a systematic review of biological models*. Transl Psychiatry, 2012. **2**: p. e92.
131. Roberts, R.E., *Reliability of the CES-D Scale in different ethnic contexts*. Psychiatry Res, 1980. **2**(2): p. 125-34.
132. Graefe, K., Zipfel, S., Herzog, W., and Löwe, B., *Screening psychischer Störungen mit dem "Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)". Ergebnisse der deutschen Validierungsstudie*. Diagnostica, 2004. **50** (4): p. 171-181.
133. Snaith, R.P. and Zigmond, A.S., *HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale*. 1994: Windsor: NFER Nelson.
134. Roose, S.P., Laghrissi-Thode, F., Kennedy, J.S., Nelson, J.C., Bigger, J.T., Jr., Pollock, B.G., Gaffney, A., Narayan, M., Finkel, M.S., McCafferty, J., and Gergel, I., *Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease*. JAMA, 1998. **279**(4): p. 287-91.
135. Davidson, K.W., Rieckmann, N., Clemow, L., Schwartz, J.E., Shimbo, D., Medina, V., Albanese, G., Kronish, I., Hegel, M., and Burg, M.M., *Enhanced depression care for patients with acute coronary syndrome and persistent depressive symptoms: coronary psychosocial evaluation studies randomized controlled trial*. Arch Intern Med, 2010. **170**(7): p. 600-8.
136. Pilling, S., Anderson, I., Goldberg, D., Meader, N., and Taylor, C., *Depression in adults, including those with a chronic physical health problem: summary of NICE guidance*. BMJ, 2009. **339**: p. b4108.
137. Härter, M., Bermejo, I., Schneider, F., Kratz, S., Gaebel, W., Hegerl, U., Niebling, W., and Berger, M., *Versorgungsleitlinien zur Diagnostik und Therapie depressiver Störungen in der hausärztlichen Praxis*. Z Arztl Fortbild Qualitätssich, 2003. **97 Suppl 4**: p. 16-35.
138. Härter, M., Bermejo, I., and al., *Rahmenkonzept Integrierte Versorgung Depression der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)*. 2004.

139. Bundespsychotherapeutenkammer, *BPtK-Studie zu Wartezeiten in der ambulanten psychotherapeutischen Versorgung. Umfrage der Landespsychotherapeutenkammern und der BPtK*. 2011.
140. Glaesmer, H., Gunzelmann, T., Martin, A., Brahler, E., and Rief, W., *Die Bedeutung psychischer Beschwerden für die medizinische Inanspruchnahme und das Krankheitsverhalten Älterer*. *Psychiatr Prax*, 2008. **35**(4): p. 187-93.
141. Jacobi, F., Hofler, M., Meister, W., and Wittchen, H.U., *Prävalenz, Erkennens- und Verschreibungsverhalten bei depressiven Syndromen. Eine bundesdeutsche Hausarztstudie*. *Nervenarzt*, 2002. **73**(7): p. 651-8.
142. Cepoiu, M., McCusker, J., Cole, M.G., Sewitch, M., Belzile, E., and Ciampi, A., *Recognition of depression by non-psychiatric physicians--a systematic literature review and meta-analysis*. *J GEN INTERN MED*, 2008. **23**(1): p. 25-36.
143. Lecrubier, Y., *Widespread underrecognition and undertreatment of anxiety and mood disorders: results from 3 European studies*. *J Clin Psychiatry*, 2007. **68 Suppl 2**: p. 36-41.
144. Wittchen, H.U., Lieb, R., Wunderlich, U., and Schuster, P., *Comorbidity in primary care: presentation and consequences*. *J Clin Psychiatry*, 1999. **60 Suppl 7**: p. 29-36; discussion 37-8.
145. Gensichen, J., Muth, C., Butzlaff, M., Rosemann, T., Raspe, H., de Cornejo, G.M., Beyer, M., Harter, M., Müller, U.A., Angermann, C.E., Gerlach, F.M., and Wagner, E., *Die Zukunft ist chronisch: das Chronic Care-Modell in der deutschen Primärversorgung: Übergreifende Behandlungsprinzipien einer proaktiven Versorgung für chronische Kranke*. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich*, 2006. **100**(5): p. 365-74.
146. Amin, A.A., Jones, A.M., Nugent, K., Rumsfeld, J.S., and Spertus, J.A., *The prevalence of unrecognized depression in patients with acute coronary syndrome*. *Am Heart J*, 2006. **152**(5): p. 928-34.
147. Gensichen, J., Beyer, M., Muth, C., Gerlach, F.M., Von Korff, M., and Ormel, J., *Case management to improve major depression in primary health care: a systematic review*. *Psychol Med*, 2006. **36**(1): p. 7-14.
148. Wagner, E.H., Austin, B.T., and Von Korff, M., *Organizing care for patients with chronic illness*. 1996: Milbank Q.
149. Lin, E.H., Von Korff, M., Ciechanowski, P., Peterson, D., Ludman, E.J., Rutter, C.M., Oliver, M., Young, B.A., Gensichen, J., McGregor, M., McCulloch, D.K., Wagner, E.H., and Katon, W.J., *Treatment adjustment and medication adherence for complex patients with diabetes, heart disease, and depression: a randomized controlled trial*. *Ann Fam Med*, 2012. **10**(1): p. 6-14.
150. Woltmann, E., Grogan-Kaylor, A., Perron, B., Georges, H., Kilbourne, A.M., and Bauer, M.S., *Comparative effectiveness of collaborative chronic care models for mental health conditions across primary, specialty, and behavioral health care settings: systematic review and meta-analysis*. *Am J Psychiatry*, 2012. **169**(8): p. 790-804.
151. Gilbody, S., Bower, P., Fletcher, J., Richards, D., and Sutton, A.J., *Collaborative care for depression: a cumulative meta-analysis and review of longer-term outcomes*. *Arch Intern Med*, 2006. **166**(21): p. 2314-21.
152. van Schaik, D.J., Klijn, A.F., van Hout, H.P., van Marwijk, H.W., Beekman, A.T., de Haan, M., and van Dyck, R., *Patients' preferences in the treatment of depressive disorder in primary care*. *Gen Hosp Psychiatry*, 2004. **26**(3): p. 184-9.

153. Ladapo, J.A., Shaffer, J.A., Fang, Y., Ye, S., and Davidson, K.W., *Cost-effectiveness of Enhanced Depression Care After Acute Coronary Syndrome: Results From the Coronary Psychosocial Evaluation Studies Randomized Controlled Trial*. Arch Intern Med, 2012: p. 1-2.
154. Katon, W., Russo, J., Lin, E.H., Schmittdiel, J., Ciechanowski, P., Ludman, E., Peterson, D., Young, B., and Von Korff, M., *Cost-effectiveness of a multicondition collaborative care intervention: a randomized controlled trial*. Arch Gen Psychiatry, 2012. **69**(5): p. 506-14.
155. Wang, P.S., Simon, G.E., and Kessler, R.C., *Making the business case for enhanced depression care: the National Institute of Mental Health-harvard Work Outcomes Research and Cost-effectiveness Study*. J Occup Environ Med, 2008. **50**(4): p. 468-75.
156. Katon, W.J., Lin, E.H., Von Korff, M., Ciechanowski, P., Ludman, E.J., Young, B., Peterson, D., Rutter, C.M., McGregor, M., and McCulloch, D., *Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses*. N Engl J Med, 2010. **363**(27): p. 2611-20.
157. Kronish, I.M., Rieckmann, N., Burg, M.M., Edmondson, D., Schwartz, J.E., and Davidson, K.W., *The effect of enhanced depression care on adherence to risk-reducing behaviors after acute coronary syndromes: Findings from the COPES trial*. Am Heart J, 2012. **164**(4): p. 524-9.
158. Willich, S.N., Muller-Nordhorn, J., Kulig, M., Binting, S., Gohlke, H., Hahmann, H., Bestehorn, K., Krobot, K., and Voller, H., *Cardiac risk factors, medication, and recurrent clinical events after acute coronary disease; a prospective cohort study*. Eur Heart J, 2001. **22**(4): p. 307-13.
159. EUROASPIRE I and II Group, *Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries*. EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Lancet, 2001. **357**(9261): p. 995-1001.
160. Katon, W.J., Von Korff, M., Lin, E.H., Simon, G., Ludman, E., Russo, J., Ciechanowski, P., Walker, E., and Bush, T., *The Pathways Study: a randomized trial of collaborative care in patients with diabetes and depression*. Arch Gen Psychiatry, 2004. **61**(10): p. 1042-9.
161. Ell, K., Xie, B., Quon, B., Quinn, D.I., Dwight-Johnson, M., and Lee, P.J., *Randomized controlled trial of collaborative care management of depression among low-income patients with cancer*. J Clin Oncol, 2008. **26**(27): p. 4488-96.
162. Rollman, B.L., Belnap, B.H., LeMenager, M.S., Mazumdar, S., Houck, P.R., Counihan, P.J., Kapoor, W.N., Schulberg, H.C., and Reynolds, C.F., 3rd, *Telephone-delivered collaborative care for treating post-CABG depression: a randomized controlled trial*. JAMA, 2009. **302**(19): p. 2095-103.
163. Katon, W. and Unützer, J., *Collaborative care models for depression: time to move from evidence to practice*. Arch Intern Med, 2006. **166**(21): p. 2304-6.
164. Katon, W. and Unützer, J., *Pebbles in a pond: NIMH grants stimulate improvements in primary care treatment of depression*. Gen Hosp Psychiatry, 2006. **28**(3): p. 185-8.
165. O'Connor, E.A., Whitlock, E.P., Beil, T.L., and Gaynes, B.N., *Screening for depression in adult patients in primary care settings: a systematic evidence review*. Ann Intern Med, 2009. **151**(11): p. 793-803.
166. Pignone, M.P., Gaynes, B.N., Rushton, J.L., Burchell, C.M., Orleans, C.T., Mulrow, C.D., and Lohr, K.N., *Screening for depression in adults: a summary of the evidence*

- for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2002. **136**(10): p. 765-76.
167. Mitchell, A.J., *Clinical utility of screening for clinical depression and bipolar disorder*. *Curr Opin Psychiatry*, 2012. **25**(1): p. 24-31.
168. Lichtman, J.H., Bigger, J.T., Jr., Blumenthal, J.A., Frasure-Smith, N., Kaufmann, P.G., Lesperance, F., Mark, D.B., Sheps, D.S., Taylor, C.B., and Froelicher, E.S., *AHA science advisory. Depression and coronary heart disease. Recommendations for screening, referral, and treatment. A science advisory from the American Heart Association Prevention Committee to the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care Outcomes Research. Endorsed by the American Psychiatric Association*. *Prog Cardiovasc Nurs*, 2009. **24**(1): p. 19-26.
169. Wilson, J.M.G. and Jungner, G., *Principles and practice of screening for disease. Public Health Paper Number 34*. 1968, Geneva: WHO.
170. Whooley, M.A., *Diagnosis and treatment of depression in adults with comorbid medical conditions: a 52-year-old man with depression*. *JAMA*, 2012. **307**(17): p. 1848-57.
171. Muir-Gray, J.A., *Evidence-based healthcare*. 1997, Edinburgh: Churchill Livingstone.
172. Alexandrowicz, R., Weiss, M., Marquart, B., and Wancata, J., *Zur Validität eines zweistufigen Screenings am Beispiel des Depressionsscreening*. *Psychiatr Prax*, 2008. **35**(6): p. 294-301.
173. Thombs, B.D., Ziegelstein, R.C., and Whooley, M.A., *Optimizing detection of major depression among patients with coronary artery disease using the patient health questionnaire: data from the heart and soul study*. *J Gen Intern Med*, 2008. **23**(12): p. 2014-7.
174. Nutt, D.J., Kessler, R.C., Alonso, J., Benbow, A., Lecrubier, Y., Lepine, J.P., Mechanic, D., and Tylee, A., *Consensus statement on the benefit to the community of ESEMeD (European Study of the Epidemiology of Mental Disorders) survey data on depression and anxiety*. *J Clin Psychiatry*, 2007. **68 Suppl 2**: p. 42-8.
175. Prins, M.A., Verhaak, P.F., Bensing, J.M., and van der Meer, K., *Health beliefs and perceived need for mental health care of anxiety and depression--the patients' perspective explored*. *Clin Psychol Rev*, 2008. **28**(6): p. 1038-58.
176. Lasalvia, A., Zoppei, S., Van Bortel, T., Bonetto, C., Cristofalo, D., Wahlbeck, K., Bacle, S.V., Van Audenhove, C., van Weeghel, J., Reneses, B., Germanavicius, A., Economou, M., Lanfredi, M., Ando, S., Sartorius, N., Lopez-Ibor, J.J., and Thornicroft, G., *Global pattern of experienced and anticipated discrimination reported by people with major depressive disorder: a cross-sectional survey*. *Lancet*, 2012.
177. Mitchell, C., Dwyer, R., Hagan, T., and Mathers, N., *Impact of the QOF and the NICE guideline in the diagnosis and management of depression: a qualitative study*. *Br J Gen Pract*, 2011. **61**(586): p. e279-89.
178. Albus, C., De Backer, G., Bages, N., Deter, H.C., Herrmann-Lingen, C., Oldenburg, B., Sans, S., Schneiderman, N., Williams, R.B., and Orth-Gomer, K., *Psychosoziale Faktoren bei koronarer Herzkrankheit -- wissenschaftliche Evidenz und Empfehlungen für die klinische Praxis*. *Gesundheitswesen*, 2005. **67**(1): p. 1-8.
179. Herrmann-Lingen, C., *Angst und Depressivität bei Herzpatienten--wie erkennen, wie behandeln?* *Herz*, 2001. **26**(5): p. 326-34.

## 6 Danksagung

Zuerst danke ich den Teilnehmern und Teilnehmerinnen der vorgestellten Studien. Ich hoffe, dass sie mit der geschenkten Zeit und dem Aufwand ihrer Studienteilnahme ein kleines Stück mit dazu beigetragen haben, die in unserer Gesellschaft immer noch mit „Depression“ assoziierten Stigmata zu verringern, und Möglichkeiten der Verbesserung der Lebensqualität Betroffener in den Vordergrund zu rücken.

Mein herzlicher Dank gilt Frau Prof. Jacqueline Müller-Nordhorn, die mir nach meiner Rückkehr nach Deutschland den Wiedereinstieg in die Wissenschaft ermöglicht hat, für Ihre konstruktive fachliche Unterstützung bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit und die Gewährung vieler Freiräume.

Ferner danke ich Frau Dr. Rebecca Muckelbauer für konstruktive Rückmeldungen zu einem Entwurf dieser Arbeit, und allen Mitarbeiterinnen der *Berlin School of Public Health* für eine stets angenehme Arbeitsatmosphäre und Unterstützung in vielen praktischen Belangen.

I am indebted to Prof. Karina Davidson from Columbia University for her generous support and wonderful mentoring over many years. The presented research was conducted within a series of studies of which she is the principal investigator, and in close collaboration with her and other members of the *Center for Behavioral Cardiovascular Health* at Columbia University, most notably Profs. Ian Kronish, Matthew Burg and Joseph Schwartz.

Die Nachwuchskommission der Charité hat mir mit der Verleihung eines Habilitationsstipendiums maximale Flexibilität in der Gestaltung meines Berufsalltags verschafft, ohne die diese Arbeit nicht entstanden wäre.

Für ihren Rückhalt und ihre Unterstützung danke ich meinen Freundinnen und meiner Familie, vor allem meinem Mann Michael, meinem Vater und meinen Kindern.

## 7 Erklärung

### Erklärung

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

Hiermit erkläre ich, dass

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

3.12.2012

.....

Datum Unterschrift