

III. Einleitung

1. Allgemeine Daten und Fakten zur Depression

a. Epidemiologie

Depressive Störungen gehören in den USA und im westlichen Europa zu den häufigsten psychischen Erkrankungen. Die Epidemiological Catchment Area Study und die National Comorbidity Survey Study fanden eine Punktprävalenz für majore Depressionen von 2,3 bis 4,9% (Weissman et al. 1988, Blazer et al. 1994). Die Lebenszeitprävalenz für majore Depressionen in der Allgemeinbevölkerung liegt in den USA und in Westeuropa zwischen 13,3 und 17,1% (Carta et al. 1995). Lepine et al. fanden für Westeuropa eine Sechs-Monats-Prävalenz von 17% für majore Depressionen (Lepine et al. 1997).

Der Anteil depressiver Patienten an der Gesamtzahl der stationär behandelten psychiatrischen Patienten in Deutschland beträgt etwa 25 bis 28%, der Anteil dieser Patientengruppe an der gesamten Liegedauer in psychiatrischen Kliniken liegt mit ca. 35% noch höher (Daten der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin von 1993 und 1994).

Es wird geschätzt, dass fast ein Drittel aller Major-Depressiven die Kriterien für den rezidivierenden Verlaufstypus erfüllen. Ferner überwiegen eindeutig mittelschwere und schwere Episoden (Oldehinkel et al. 1999). Depressive Störungen sind jedoch nicht nur durch hohe Prävalenzzahlen, sondern auch durch eine hohe Rezidivneigung sowie eine hohe Rate therapieresistenter und chronischer Verläufe mit erheblicher Morbidität und Mortalität gekennzeichnet (Bauer et al. 2002, Rush 2005). Bei manchen Patienten dauert die Genesung nach einer depressiven Erkrankung mehrere Jahre (Santiago 1993).

Bei 40 – 80% der Patienten mit unipolarer Depression kommt es innerhalb von zwei Jahren zu einem Rezidiv. Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs steigt mit der Zahl der vorausgegangenen depressiven Episoden und dem Schweregrad der gegenwärtigen Episode. Patienten mit schwerer Depression haben ein etwa 15%iges Risiko, an einem Suizid zu versterben (Keller et al. 1986, Frank et al. 1990, Klerman et al. 1992, Mintz et al. 1992) und weisen auch eine vorzugsweise

kardiovaskulär bedingte Exzeßmortalität auf (Glassman et al. 1998, 2003). Neben einer wirksamen Akutbehandlung depressiver Erkrankungen ist deshalb die Langzeittherapie mit entsprechender Rezidivprophylaxe und Suizidprävention von größter Bedeutung (Kupfer 1991, Kupfer et al. 1992, APA 1993, 2000).

Die Auswirkungen der Erkrankung Depression für das Gesundheitssystem jetzt und in den kommenden Jahren verdeutlicht die Global Burden of Disease Studie (GBD) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Weltbank (Murray et al. 1997). Sie gibt einen Überblick über die weltweite Belastung durch die am häufigsten vorkommenden Erkrankungen. Die umfassende Einheit, durch welche das Ausmaß der Belastung für die einzelnen Länder und die gesamte Welt gemessen wurde, wurde als „disability-adjusted life year“ (DALY) bezeichnet. DALYs sind die Summe der Lebensjahre, welche durch vorzeitigen Tod und/oder schwere Erkrankung verloren werden. Sie basieren auf Schätzungen, die Todesursache, Unfälle, Durchschnittsalter bei Krankheitsbeginn sowie Dauer und Schwere der Erkrankung und der damit einhergehenden Behinderung mit einbeziehen. DALYs wurden für beide Geschlechter in verschiedenen Weltregionen für insgesamt 107 Erkrankungen berechnet. Eine Unterscheidung wurde vor allem zwischen Industrieländern und Entwicklungsländern gemacht. 1990 fielen von der weltweiten Belastung durch Erkrankungen nur 11,6% auf die entwickelten Länder, jedoch 90,2% aller Ausgaben für gesundheitsfördernde Maßnahmen. Dies zeigt, dass die gesundheitsbezogenen Ausgaben im Vergleich zu anderen Erdteilen immens hoch sind.

In dieser Studie stellte die WHO 1990 fest, dass Depressionen 3,7 % der gesundheitlichen Gesamtbelastung weltweit gemessen in DALYs ausmachten. Damit standen die depressiven Erkrankungen unter den wichtigsten Krankheitsursachen an vierter Stelle (Murray et al. 1996). Suizide flossen in diese Berechnung nicht mit ein. Unter Mitberücksichtigung der Anzahl der Suizide wurde der Anteil der unipolaren Major-Depression an den Gesamt-DALYs in den Industrieländern auf etwa 40% geschätzt (Murray et al. 1997).

Ein Jahrzehnt später wurde dieses Ergebnis in einer weiteren Studie bestätigt. Diesmal nahmen die Depressionen einen Anteil von 4,1% an den gesamten DALYs ein und rangierten auch weiterhin auf Platz vier (Üstun et al. 2004). Für

die Zukunft ist sogar noch mit einem steigenden Trend hinsichtlich der Beeinträchtigung durch depressive Erkrankungen zu rechnen. Für das Jahr 2020 wird erwartet, dass depressive Störungen Platz zwei unter allen globalen Krankheitslasten einnehmen werden (Brown 2001). Die Depression würde hiermit direkt hinter der ischämischen Herzerkrankung stehen. Begründet wird dies durch einen allgemeinen Anstieg der durchschnittlichen Lebenserwartung sowie durch eine Verbesserung der medizinischen Versorgung in den ärmeren Ländern mit einer relativ besseren Behandelbarkeit anderer Erkrankungen (Murray et al. 1996).

Der aktuelle Gesundheitsreport der DAK aus dem Jahr 2005 stellt die Zunahme psychischer Erkrankungen, vor allem depressiver Störungen und Angsterkrankungen in Deutschland in den Vordergrund (DAK-Gesundheitsreport 2005). Im Vergleich zu 2003 sank der Krankenstand im Jahr 2004 von 3,5% auf 3,2%. Entgegen diesem Trend ist jedoch eine Zunahme der psychischen Erkrankungen zu verzeichnen. 9,8% der Fehltage bei den aktiv Berufstätigen gehen darauf zurück, während dieser Anteil am gesamten Krankenstand im Jahr 2002 noch bei 8,8% lag. Die Analysen der DAK zeigen einen Anstieg der Fälle psychischer Erkrankung von 1997 auf 2004 um 70%. Jeder siebte Berufstätige ist oder war schon einmal wegen eines psychischen Problems in professioneller Behandlung. Angststörungen und Depressionen sind dabei die häufigsten psychischen Krankheiten in Deutschland. Gegen den Trend allgemein sinkender Krankenstände in Deutschland stieg seit 2000 die Zahl der Krankheitstage aufgrund depressiver Störungen um 42%. Gerade in den jüngeren Altersgruppen ist ein überproportionaler Anstieg der psychischen Erkrankungen zu verzeichnen. Die Altersgruppen der 15- bis 29-Jährigen bei den Frauen bzw. der 15- bis 34-Jährigen bei den Männern sind hierbei besonders betroffen. Zwischen 1997 und 2004 wiesen die jüngeren Altersgruppen zum Teil eine Verdopplung der Erkrankungsfälle auf. Bei den Frauen zwischen 20 und 24 Jahren gab es sogar eine Zunahme um 123 Prozent.

b. Therapieresistenz depressiver Erkrankungen

In den letzten 20 Jahren stieg die Zahl antidepressiver Behandlungsoptionen sowie die Entwicklung neuer Therapiestrategien deutlich an. Dennoch bleiben therapieresistente Depressionen ein signifikantes Problem in der klinischen Praxis (Bauer et al. 2005, Möller 1997, 2004, Nierenberg et al. 1990, Nolen et al. 1989). In psychiatrischen Praxen sowie in Studienzentren wird sogar eine Zunahme an depressiven Patienten beobachtet, welche nicht ausreichend auf Medikamente ansprechen, die sowohl als Monotherapie als auch in Kombination verabreicht werden (Frye et al. 2000).

Trotz der großen Fortschritte in der Depressionsbehandlung zeigen nicht alle behandelten Patienten unter einer initialen medikamentösen Behandlung eine ausreichende Besserung. Klinische Studien zeigen, dass nur etwa 30% der antidepressiv behandelten depressiv erkrankten Patienten durch eine erste Behandlung mit einem Antidepressivum eine Remission erreichen (Burrows et al. 1994). Bis zu 10 bis 15% der Patienten erfahren auch nach mehreren Behandlungsversuchen keine ausreichende Besserung (Nierenberg et al. 1990, Möller 1991,1997). Scott zeigte in einer Literaturübersicht, dass durchschnittlich 15% der depressiven Patienten zwei Jahre nach Erkrankungsbeginn noch nicht symptomfrei sind (Scott 1988). Auch die Entwicklung neuer Antidepressiva-Substanzklassen (z.B. SSRI) konnte die relativ hohe Quote an Therapieversagern in den letzten zehn Jahren nicht positiv verändern. Verschiedene Studien zeigen, dass eine unvollständige Response bzw. persistierende subsyndromale Störungen mit einem chronischen Verlauf und einer erhöhten Rezidivrate assoziiert sind (Judd et al. 1998, Paykel et al. 1995). Darüber hinaus sinkt die Responsewahrscheinlichkeit mit der Zahl erfolgter Therapieversuche (Amsterdam et al. 1996, Rush et al. 2003).

Derzeit wird noch diskutiert, nach wie vielen bzw. nach welchen erfolglos gebliebenen Behandlungsversuchen das Vorliegen einer Therapieresistenz festgestellt werden muss (Möller 1991, Kuhs 1995). Als klinisch-pragmatische Definition für Therapieresistenz kann ein fehlender Therapieerfolg bei wenigstens zwei verschiedenen Therapieversuchen mit unterschiedlichen

Wirkungsschwerpunkten in ausreichender Dosierung und Therapiedauer gelten (Helmchen 1990, Möller 1997)

Betrachtet man die 1-Jahres-Prävalenz depressiver Erkrankungen von etwa 10% in der Bevölkerung und die sich daraus ergebenden erheblichen sozioökonomischen Konsequenzen (Klerman et al. 1992), wird deutlich, wie wichtig eine adäquate Behandlung dieser Erkrankungen ist, um Therapieresistenz bei Depressionen zu vermeiden bzw. zu überwinden.

c. Die gesundheitsökonomische Bedeutung depressiver Erkrankungen

Die Gesundheitsausgaben in Deutschland sind in den letzten Jahren durch die mit dem medizinischen Fortschritt verbundenen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten gestiegen (Statistisches Bundesamt 2005). Angesichts der finanziellen Belastungen, welche durch diese Entwicklung in den vergangenen Jahren entstanden sind, spielen ökonomische Gesichtspunkte bei Erkrankungen mit hohen Prävalenzraten und Rezidivneigung sowie einer Neigung zur Chronifizierung, wie im Falle von depressiven Erkrankungen, eine zunehmend größere Rolle. Dennoch sucht man in europäischen Ländern wie Frankreich, Deutschland oder Spanien fast vergebens nach Krankheitskostenstudien zur Depression (Berto et al. 2000). Untersuchungen zu den Kosten depressiver Erkrankungen liegen vor allem aus den USA und Großbritannien vor. Diese gesundheitsökonomischen Untersuchungen haben gezeigt, dass depressive Erkrankungen enorm hohe Kosten verursachen, vor allem wenn sie nicht oder nur unzureichend behandelt werden (Greenberg et al. 1993).

In den USA belaufen sich die Kosten, die durch Behandlung, Mortalität und Morbidität bedingt durch depressive Erkrankungen anfallen, auf jährlich 43,7 Milliarden US-Dollar und machen damit 5% der gesamten Ausgaben für das Gesundheitssystem aus (Greenberg et al. 1993). Die direkten Kosten haben daran einen Anteil von 12,4 Milliarden US \$ (Katon et al. 1990), 7,5 Milliarden US \$ entstehen durch Mortalitätskosten, vor allem durch Suizid (Brent et al. 1988)

und 23,8 Milliarden US \$ fallen durch Einschränkung der Funktionsfähigkeit der depressiv Erkrankten an, die am Arbeitsplatz fehlen oder geringere Leistung erbringen (Conti et al. 1994).

Reifman und Wyatt (1980) schätzten anhand der Gesundheitskosten in den USA 1976 die medizinischen Kosten und den Verlust an Bruttonutzen durch unbehandelte manisch-depressive Patienten auf 1 Milliarde US \$, im Falle einer Lithiumbehandlung auf 441 Mio US \$ und im Falle einer optimalen Behandlung durch Spezialambulanz und –kliniken auf nur mehr 285 Mio US \$.

Salize et al. kamen in ihrer Studie über die Behandlungskosten depressiver Patienten in haus- und fachärztlicher Versorgung in Deutschland für das Jahr 2001 auf einen Kostenbetrag von durchschnittlich 4.715 € pro Patienten an medizinischer Gesamtbehandlung. In diesem Betrag waren die Kosten der Depressionsbehandlung, jedoch auch sämtliche Therapiekosten somatischer Erkrankungen enthalten. Der Kostenanteil, welcher rein für die Behandlung der Depression sowie evtl. weiterer psychiatrischer Komorbidität aufgewendet wurde, betrug im Durchschnitt 2.541 € (Salize et al. 2004). Somit verursachte allein die Behandlung der depressiven Erkrankung über die Hälfte der medizinischen Gesamtkosten pro Patient. Weitere Kosten für in Anspruch genommene medizinische Leistungen fielen im Vergleich dazu geringer aus.

Das European Study of Epidemiology of Mental Disorder (ESEMeD) Projekt verfolgte unter anderem das Ziel, die durchschnittlichen direkten Kosten eines depressiven Patienten sowie die Gesamtkosten depressiver Erkrankungen in Deutschland für das Jahr 2002 aus gesellschaftlicher Perspektive zu ermitteln. In die Kostenberechnung flossen Medikamentenkosten, Serviceleistungen der Ärzte und Therapeuten sowie der Krankenhäuser und zusätzliche private Ausgaben ein. Der Großteil der Kosten wurde durch stationäre Leistungen (53,3% der direkten Gesamtkosten) sowie ambulante Psychologen (17,8% der Kosten) und Psychiater (12,9% der Kosten) verursacht. Die durchschnittlichen direkten Kosten pro depressivem Patienten lagen im Jahr 2002 bei 686 €. Bei einer Prävalenz von 3,5% ergaben sich daraus in Deutschland Gesamtkosten von 1,62 Milliarden €. Der Anteil der Krankenhauskosten lag bei 863,6 Mio €. Letztlich wurden 80%

dieser direkten Kosten von nur 10% der depressiv Erkrankten verursacht (Friemel et al. 2005). Es ist davon auszugehen, dass es sich bei diesen 10 % um die Gruppe der Patienten mit schweren, therapieresistenten depressiven Verläufen handelt. Daher sind Effektivität einerseits und Kosten-Effizienz andererseits vorrangige Ziele in der modernen Depressionstherapie.

2. Therapiealgorithmen

a. Definition

Bei Behandlungsalgorithmen - auch genannt Stufenpläne – handelt es sich um sequentielle Behandlungsstrategien mit mehr oder weniger standardisierten Handlungsanweisungen für therapeutische Entscheidungen. Sie bestehen aus Diagnosestellung, einem vordefinierten Ziel, Definition der Kontrollinstrumente und Kontrolle des Therapieerfolges in einem zeitlich festgelegten Rahmen (Linden 1995).

Derartige Stufenpläne sind in vielen Bereichen der Medizin gebräuchlich. Sie werden z.B. in der Hypertoniebehandlung (Stufenplan der medikamentösen Hypertoniebehandlung, Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks, 1992) oder Asthmatherapie (Drei-Stufen-Therapie des Asthma bronchiale, Deutsche Atemwegsliga, 1993) angewendet. Im Bereich der Psychiatrie sind sie in den vergangenen Jahren vor allem für die Depressionsbehandlung vorgeschlagen worden (Helmchen 1979, 1990, Nierenberg et al. 1990, Guscott et al. 1991, Kasper et al. 1997, Rush 2005).

Kennzeichnend für die sequentielle Behandlungsstrategie nach einem Stufenplan ist die operationalisierte Abfolge einzelner antidepressiver Therapieschritte in Abhängigkeit von einer standardisierten Befunderhebung. Von einer solchen operationalisierten, konsequent und kontrolliert durchgeführten, gestuften antidepressiven Therapie wird erwartet, dass sie besser zur Verhütung bzw. Überwindung von Therapieresistenz in der Lage ist, als eine sogenannte freie Therapie, welche vielfältigen unkontrollierten Augenblickseinflüssen ausgesetzt ist und damit in Gefahr steht, letztendlich inkonsequent und suboptimal durchgeführt zu werden.

Therapiealgorithmen zeichnen sich also durch eine hohe Spezifität und Standardisierung aus und liefern einen strukturierten Rahmen für das weitere therapeutische Vorgehen für den Fall, dass die bisherige Therapie nicht ausreichend wirksam ist (Gilbert et al. 1998). Die wissenschaftliche Überprüfung solcher Empfehlungen erfordert dementsprechend ein Prozessdesign, in

welchem Zeit, Feedback zwischen psychopathologischem Status und Behandlung sowie Therapieoptionen berücksichtigt werden (Linden et al. 1994). Ziel einer adäquaten Behandlung depressiver Störungen ist die vollständige Remission der depressiven Symptomatik mit Wiederherstellung der psychosozialen Funktionsfähigkeit bei minimaler Belastung durch unerwünschte Nebenwirkungen (Crismon et al. 1999, Rush et al. 2003).

b. Anwendung von Therapiealgorithmen in der Depressionsbehandlung

Außer dem Berliner Algorithmusprojekts zur Behandlung depressiver Erkrankungen beschäftigen sich zwei große Studien mit der Evaluation von Behandlungsalgorithmen in der Therapie von Depressionen.

Das Texas Medication Algorithm Project (TMAP) ist eine prospektive, kontrollierte, multizentrische US-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit algorithmusgestützter Behandlungen bei unipolarer Depression, bipolaren affektiven Störungen und Schizophrenie, welche 1995 vom Texas Departement of Mental Health and Mental Retardation entwickelt wurde (Rush et al. 2003). Zusätzlich kommt ein Patienten- und Angehörigen-Edukationsprogramm zum Einsatz mit dem Ziel, deren Beteiligung an der Behandlungsplanung und – umsetzung auf der Grundlage umfassender Information zu ermöglichen (Toprac et al. 2000). Datenerhebungen fanden zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses (Baseline) und dann alle drei Monate über insgesamt ein Jahr statt. Die Auswertung bezog sich auf eine Stichprobe von 350 Patienten, wobei jeweils 175 nach Algorithmus bzw. nach üblichem Vorgehen behandelt wurden.

Die algorithmusgestützte Intervention führte zu statistisch und klinisch signifikant besseren Behandlungsergebnissen. Dies drückte sich in einem signifikant stärkerem Symptomrückgang in den verwendeten Symptomskalen sowie einer signifikant stärkeren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus (Trivedi et al. 2004).

Die signifikanten Unterschiede zeigten sich bereits nach drei Monaten und blieben über den Untersuchungszeitraum von neun Monaten konstant. Bei der

Follow-up-Untersuchung nach zwölf Monaten zeigte sich eine Response bei 26,4% der Interventionsgruppe und bei 19,4% der Kontrollgruppe. Die Remissionsraten waren jedoch in beiden Gruppen vergleichsweise gering. Dies wird durch das Ausmaß und die Schwere somatischer Komorbiditäten, die ungünstigen sozialen Variablen und die hohe Rate an Mißbrauchs- und Abhängigkeitserkrankungen in der untersuchten Stichprobe erklärt (Rush 2005).

„Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression“ (STAR*D) ist ein weiteres NIMH-gefördertes Projekt. Es handelt sich hierbei um eine multizentrische, prospektive, sequenziell randomisierte, kontrollierte Studie. Hier wurden unterschiedliche Folgestrategien bei Non-respondern auf eine initiale Antidepressiva-Monotherapie bei ambulant behandelten Patienten mit Major Depression verglichen (Fava et al. 2003, Rush et al. 2004, Wisniewski et al. 2004). Patienten ohne adäquates Ansprechen auf eine initiale Behandlung mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) werden randomisiert einer von vier Folgestrategien zugewiesen: Wechsel des Medikamentes sowie drei verschiedene Augmentationsmöglichkeiten.

Untersuchte Variablen sind in diesem Fall Symptome, Funktion, Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen, Lebensqualität, Behandlungskosten und Zufriedenheit der Patienten. Die Rekrutierung wurde kürzlich abgeschlossen. Es wurden über 4.000 Patienten im Alter von 18 – 75 Jahren in die Studie aufgenommen. Beim Erreichen von Remission oder Response wechseln diese Teilnehmer in eine 12-monatige Follow-up-Phase.

Weitere randomisierte, kontrollierte Studien an großen Stichproben konnten den Vorteil eines systematischen und standardisierten Vorgehens in der Behandlung von Patienten mit depressiven Erkrankungen im Vergleich zur konventionellen Versorgung im primär- und hausärztlichen Bereich zeigen:

Katon und Kollegen verglichen in ihrer Studie, welche im wesentlichen ein multidimensionales Patientenmanagement umfaßt, erstmals eine leitliniengestützte Depressionstherapie mit der konventionellen Behandlung. Als Ergebnis zeigte sich ein Behandlungsvorteil für die leitliniengestützt behandelte Gruppe, wobei vornehmlich Patienten mit einer schweren Depression von der Intervention profitierten (Katon et al. 1995). Außerdem kam es in der

leitliniengestützten Behandlungsgruppe zu einer größeren Behandlungszufriedenheit vor allem bei den Patienten mit Major Depression sowie zu einer höheren Medikamenten-Compliance sowohl bei Patienten mit Major als auch mit Minor Depression. Bei Folgeuntersuchungen nach drei, sechs und 28 Monaten bestätigten sich die Vorteile einer leitliniengestützten Depressionsbehandlung (Katon et al. 1999, 2002).

Eine Multicenter-Studie (Improving Mood-Promoting Access to Collaborative Treatment, IMPACT) von Unützer und Kollegen bestätigt diese positiven Ergebnisse (Unützer et al. 2002). Die Studie zeigte eine höhere Wirksamkeit eines intensivierten Behandlungsmanagements (Psychoedukation und algorithmusgestützte Pharmakotherapie) im Vergleich zur üblichen Behandlung in einer gerontopsychiatrischen, primärärztlich behandelten Stichprobe. Das standardisierte Patientenmanagement scheint der konventionellen Behandlung im ambulanten primärärztlichen Setting somit überlegen zu sein.

Auch für spezielle Patientenpopulationen wurden Therapiealgorithmen entwickelt (Flint et al. 1996, Mulsant et al. 2001). Beide Studien enthalten Untersuchungen über die Entwicklung geeigneter Therapiealgorithmen für gerontopsychiatrische Patienten mit depressiven Erkrankungen. Die Entwicklung des Behandlungsalgorithmus basiert auf bestehenden Leitlinien (APA 1993, Gilbert et al. 1998), welche aktualisiert und auf die Besonderheiten geriatrischer Patienten angepaßt wurden.

Hawley et al. evaluierten die algorithmusgestützte Behandlung an 117 ambulanten Patienten mit depressiven Erkrankungen (Hawley et al. 1998). 30% der Patienten sprachen auf die Behandlung an und zeigten die gewünschte Reduktion der depressiven Symptome auf der angewendeten Skala (MADRS). Bei 10% stellte sich keine ausreichende Response ein und 60% der Teilnehmer brachen die Studie meist wegen Protokollverstößen auf Patientenseite ab. Die Autoren fanden ein hohes Maß an Praktikabilität ihres Protokolls bei Patienten mit depressiven Störungen trotz der relativ großen Zahl von Dropouts.

Eine Analyse aktueller Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung depressiver Störungen hielt die Evidenzbasierung deutscher Leitlinien (DGPPN, AK) für verbesserungswürdig. Außerdem sollte in Deutschland die Implementierung und Evaluation der Leitlinien in die Praxis systematisch vorangetrieben werden (Härter et al. 2001).

c. Vor- und Nachteile der algorithmusgestützten Behandlung

Die Vielzahl der heute verfügbaren Therapieoptionen stellt zwar einerseits eine große medizinische Bereicherung dar. Andererseits kann dadurch im klinischen Alltag die Auswahl der optimalen medikamentösen Therapiestrategie erschwert sein (Möller 2004). Fehlende Behandlungserfolge sind häufig auf wahllos aneinandergereihte und unkontrolliert oder inadäquat vorgenommene antidepressive Therapien zurückzuführen. Die Gründe für ein unbefriedigendes Ansprechen auf eine antidepressive Therapie sind vor allem unzureichende Dosierung des Medikaments, zu kurze Anwendungsdauer oder insuffizienter Gebrauch vorhandener Therapieoptionen bei Teilremission. Diese Behandlungsfehler gelten als Hauptursache für ausbleibende Behandlungserfolge und lange Krankenhausverweildauer trotz medikamentöser Therapie (Helmchen 1990, Eisenberg 1992, Friedman et al. 1996).

Etablierte Strategien für die Behandlung sowohl von nicht-resistenten als auch von therapieresistenten Depressionen basieren auf den Ergebnissen von randomisierten, kontrollierten Studien. Therapierichtlinien und noch spezifischer Therapiealgorithmen sollen eine strukturierte und systematisierte Behandlungsmethode für die Therapie von depressiven Erkrankungen darstellen. Sie werden als erfolgreiche Maßnahme zur Vermeidung und Überwindung von Therapieresistenz angesehen, indem sie zu einer Systematisierung und Strukturierung der Therapie führen und die medizinische Entscheidungsfindung an objektivierbaren Erfolgskriterien orientieren. Ein unzureichender Therapieerfolg führt so nach adäquater Zeit zu einer Änderung der Behandlungsstrategie (Guscott et al. 1991).

Es gibt jedoch auch Risiken in der Anwendung von Behandlungsalgorithmen (Linden 2004). Vor allem mangelnde empirische Evidenz, niedriger Behandlungsstandard, Expertenbias in der Formulierung der Algorithmen und Schwierigkeiten bei der Umsetzung im klinischen Alltag sowie falsche Anwendung der Therapiealgorithmen sind als die häufigsten Probleme zu nennen (Gilbert et al. 1998, Rush et al. 1999, Linden 2004). Die erfolgreiche Einführung von Therapiealgorithmen hängt in großem Maße von einer ausführlichen Instruktion, einem umfassenden Training, einer einheitlichen Dokumentation und einem effektiven Rückmeldesystem ab (Fähser et al. 2005).

3. Formen gesundheitsökonomischer Evaluation

a. Grundbegriffe, Fragestellungen und Vorgehensweisen in der gesundheitsökonomischen Analyse

aa. Allgemeines zur Gesundheitsökonomie

Verschiebungen in der Bevölkerungsstruktur durch Geburtenrückgang und steigende Lebenserwartung in Deutschland, medizinischer Fortschritt und veränderte Erwartungen an die Gesundheitsversorgung beeinflussen die Situation im Gesundheitswesen maßgeblich (Lauterbach 1998). Bei steigender Lebenserwartung geht der Anteil der Bürger, die durch ihre Beiträge die Basis für die Finanzierung der Alters- und Krankenversorgung erarbeiten, stetig zurück. Zudem wächst die Altersmorbidity infolge der steigenden Lebenserwartung und der vermehrten Anzahl älterer Menschen (Schöffski et al. 1998). Dies führt zu einem zunehmend ungünstigeren Finanzierungsrahmen im Gesundheitswesen.

In der Gesundheitsökonomie sollen wirtschaftswissenschaftliche Frage- und Problemstellungen mit Hilfe ökonomischer Instrumentarien auf das Gesundheitssystem übertragen werden (Andersen 1992). Die Pharmakoökonomie stellt ein Teilgebiet der Gesundheitsökonomie dar. Sie befaßt sich unter verschiedenen Aspekten mit der ökonomischen Bewertung einzelner Arzneimittel oder Behandlungsstrategien und den Auswirkungen ihrer Anwendung auf die Versorgungsqualität, die Leistungserbringer, die Sozialversicherungen und die Volkswirtschaft (Weber et al. 2000). Bewertungsdimensionen in der Gesundheitsökonomie sind der Verbrauch von Ressourcen für eine Therapie als Kosten einerseits und die Verbesserung des Gesundheitszustandes als medizinischer Nutzen andererseits.

Die Gesundheitsökonomie wird sowohl als wissenschaftliche als auch als faktische Auseinandersetzung mit der Knappheit von Gütern im Gesundheitswesen angesehen (Breyer et al. 1997, Herder-Dornreich 1994). Die Ergebnisse pharmakoökonomischer Untersuchungen dienen der

Entscheidungsfindung zum effizienteren Einsatz dieser knappen Ressourcen. So hat sich die pharmakoökonomische Evaluation medizinischer Leistungen in den letzten Jahren immer mehr zu einer notwendigen Voraussetzung für eine effiziente Steuerung des Gesundheitssystems entwickelt (Roick 2001a). Dieser Teilbereich der Pharmakoökonomie gewinnt als Entscheidungskriterium im Gesundheitswesen zunehmend an Bedeutung, da finanzielle Aspekte bei der Entscheidung über Vor- und Nachteile einer Therapie Berücksichtigung finden müssen.

Gegenstand gesundheitsökonomischer Evaluation sind insbesondere wissenschaftliche Analysen von Kosten-Ergebnis-Relationen. Hierbei wird versucht, sowohl die Ergebnisseite als auch die Kostenseite bestimmter Diagnose- und Behandlungsverfahren zu quantifizieren.

bb. Kosten

Es ist üblich, zwischen mehreren Kategorien von Kosten zu unterscheiden, denen auch die korrespondierenden Mengen an Ressourcenverbrauch zugeordnet werden (Wasem et al. 2001). Die meisten gesundheitsökonomischen Evaluationen unterscheiden zwischen direkten und indirekten Kosten (Drummond et al. 1997).

Direkte Kosten entstehen in direktem Zusammenhang mit der Erkrankung bzw. Diagnose und Therapie. Sie bezeichnen einen zielgerichteten Ressourcenverbrauch zur medizinisch-sozialen Versorgung Erkrankter im weitesten Sinne (Roick et al. 2004). Die indirekten Kosten werden verursacht durch Morbidität und Mortalität einer Erkrankung. Dies sind Kosten, die durch Arbeits- oder Erwerbsunfähigkeit bzw. den Ausfall von Arbeitskraft oder Pflegeleistungen, auch durch Angehörige, jedoch auch durch Beitragsverluste bei den Krankenkassen anfallen. Sie sind somit Ressourcenverluste, die der Gesellschaft durch Erkrankungen entstehen. Gesundheitsökonomische Untersuchungen im Hinblick auf die indirekten Kosten einer Erkrankung sind mit

erheblichen Unsicherheiten behaftet und sind eher als Schätzwerte oder Anhaltspunkte zu verstehen (Roick et al. 2004).

Eine weitere Kostenart, die verschiedentlich genannt wird, stellen die sogenannten intangiblen Kosten dar. Sie sind monetär nicht faßbare Effekte und umschreiben die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch psychosoziale Faktoren (z.B. Schmerz, Behinderung, etc.), psychische Faktoren (z.B. Angst, Depression, etc.), mentale Faktoren (z.B. Konzentration, Mnestik) und soziale Faktoren (z.B. Isolation, Abhängigkeit, etc.) (Domagk 1999, Hannoveraner Konsens Gruppe 1997, Schöffski et al. 1998). Da es sich hierbei um Ressourcenverbrauch im Zusammenhang mit Ereignissen, Zuständen und Leistungen handelt, die üblicherweise nicht monetär bewertet werden, wird oftmals empfohlen, auf die Existenz intangibler Kosten hinzuweisen, sie jedoch nicht auf der Zählerseite der Relation einer gesundheitsökonomischen Evaluation hinzuzurechnen (Hessel et al. 1999).

Die Erfassung der Kosten der psychiatrischen Versorgung ist in Deutschland aus verschiedenen Gründen schwierig. Zum einen umfaßt die psychiatrische Versorgung eine Vielzahl von Leistungen, die sich weit über den eigentlichen medizinischen Bereich hinaus auf nahezu alle Lebensbereiche der betroffenen Personen erstrecken und deshalb von unterschiedlichen Leistungsträgern angeboten und über unterschiedliche Kostenträger finanziert werden. (Rössler et al. 1998, Salize et al. 1996, 1998). Außerdem werden auch die eigentlichen medizinischen Versorgungsleistungen, wie die ambulante und die stationäre Behandlung sowie die ambulant verordneten Medikamente, über unterschiedliche Abrechnungssysteme und von unterschiedlichen Kostenträgern abgerechnet. Zum anderen unterscheidet sich die Evaluation psychiatrischer Versorgung aber auch von der Evaluation somatischer Therapiekonzepte durch eine größere Vielfalt der möglichen Interventionen sowie durch eine höhere Outcomevariabilität (Moscarelli 1998).

Bei affektiven Störungen entfallen bis zu 70% der medizinischen Versorgungskosten auf die stationäre Behandlung, während die medikamentöse nur 6,9% der Kosten ausmacht. Daher ist es aus gesundheitsökonomischer

Perspektive vor allem wichtig, welchen Einfluß eine Therapie auf die Häufigkeit und Dauer von Krankenhausaufenthalten hat (Dardennes et al. 1999).

In Deutschland berechnen sich die Kosten für einen Krankenhausaufenthalt pro Tag pauschal. Für jeden Aufenthaltstag wird ein Pflegesatz erhoben, welcher sich aus einem Basispflegesatz und einem speziellen Abteilungspflegesatz zusammensetzt. Den Basispflegesatz berechnet ein Krankenhaus gegenüber den gesetzlichen Krankenversicherungen für die Unterkunft und Verpflegung des Versicherten sowie für alle nicht medizinisch bedingten Kosten. Der Abteilungspflegesatz wird vom Krankenhaus nur veranschlagt, wenn für eine Krankenhausbehandlung keine Fallpauschale festgelegt ist, nach der es abzurechnen gilt. Der Abteilungspflegesatz beinhaltet die Kosten für die medizinischen Leistungen wie ärztliche Behandlung, Maßnahmen zur Therapie und Diagnostik sowie Krankenpflege. Er wird je Aufenthaltstag im Krankenhaus abgerechnet, unabhängig davon, wie hoch die tatsächlichen Kosten waren. Die Höhe der Pflegesätze wird in unterschiedlichen Zeitabständen zwischen jedem Krankenhaus und den Krankenversicherungen ausgehandelt.

Die Kosten der während eines stationären Aufenthalts verabreichten Medikamente sind zunächst in Hinblick auf die für die Kostenträger (z.B. Krankenkassen) tatsächlich entstehenden Kosten nicht relevant. Wie oben bereits beschrieben, berechnen sich die Kosten für einen Krankenhausaufenthalt als Tagespauschale, egal welche medizinischen Leistungen erbracht wurden bzw. egal welche Medikamente den betreffenden Patienten verabreicht worden sind. Für das Krankenhaus als Leistungserbringer ist die Kosten-Effizienz der Behandlung jedoch entscheidend. Sollte die stationäre psychiatrische Versorgung in der Zukunft, wie erwartet, auch unter das DRG-System fallen, wird eine effiziente Nutzung der Ressourcen noch einmal an Bedeutung gewinnen. Bereits heute ist die Psychiatrie indirekt von der DRG-Einführung betroffen. So besteht das Risiko der Verlagerung von Behandlungskomponenten und damit Kosten in Einrichtungen (z.B. Psychiatrie, Rehabilitationskliniken), die vom DRG-System nicht erfaßt werden (Fritze J 2001).

Insofern sind die stationären Medikamentenkosten aus Krankenhausperspektive bedeutsam. Auch für eine Übertragung der Ergebnisse auf den ambulanten Sektor sind die Medikamentenkosten entscheidend. Ein Ziel dieser Arbeit ist es, sich von der Frage, inwiefern moderne Medikamente zu Mehrkosten führen, zu entfernen. Fokussiert werden soll vielmehr, ob eine Steigerung der Therapieeffektivität zur Verringerung der Arzneimittelkosten beitragen kann, ohne dass per se auf moderne Präparate verzichtet werden muss. Aus diesem Grund werden die verschiedenen Behandlungsgruppen und deren Therapieverläufe auch in Hinsicht auf die entstehenden Medikamentenkosten verglichen.

cc. Effektivität und Wirtschaftlichkeit

Die Effektivität ist ein weiterer Begriff der Gesundheitsökonomie, welcher zur Bewertung einer bestimmten Therapie in bezug auf das Gesundheitssystem herangezogen wird. Unter Effektivität versteht man das Ausmaß, in dem ein therapeutisches Ziel unter Praxisbedingungen erreicht wird. Effektivitätsparameter einer Therapie sind deren nachgewiesene Wirksamkeit, ein Therapieziel in Hinblick auf den Krankheitsstatus zu erreichen, die Verbesserung der Lebenserwartung sowie der Lebensqualität (Weber et al. 2000).

Effektivität ist nicht gleichbedeutend mit Wirksamkeit. Wirksamkeit eines Arzneimittels oder einer Therapie wird in klinischen Studien unter Idealbedingungen bestimmt. Effektivität muss unter Realbedingungen ermittelt werden, wobei eine bereits gesicherte Wirksamkeit einer Vielzahl von Einflußfaktoren ausgesetzt ist.

b. Kosten-Ergebnis-Analysen

Die Prüfung der Wirtschaftlichkeit bedeutet die Frage nach dem günstigsten Verhältnis zwischen Nutzen und Kosten. Unter den Bedingungen knapper Ressourcen im Gesundheitswesen muss es oberstes Gebot sein, mit den vorhandenen Mitteln den größtmöglichen Nutzen zu erzielen (Weber et al. 2000).

Die Kosten müssen mit dem Ergebnis einer Behandlung in Bezug gesetzt werden. Die gesundheitsökonomische Evaluation einer solchen Gegenüberstellung sind sogenannte Kosten-Ergebnis-Analysen (Schmidt 2004).

Es existieren verschiedene Formen dieser Analysen, welche die Wirtschaftlichkeit unter verschiedenen Aspekten beurteilen helfen und die ökonomischen Aspekte von Krankheiten und deren Behandlung diskutieren. Ziel dieser Studien ist, die ökonomische Belastung der Gesellschaft durch die Krankheit darzustellen und schließlich die Kosten bei angemessener Behandlung zu senken bzw. die Effektivität der Behandlung zu steigern.

Folgende vier Analysen können zur Entscheidung der Frage beitragen, wie mit den vorhandenen Mitteln der größtmögliche Nutzen erzielt werden kann, und können Aussagen unter verschiedenen Aspekten treffen helfen: die Kosten-Minimierungs-Analyse, die Kosten-Effektivitäts-Analyse, die Kosten-Nutzwert-Analyse und die Kosten-Nutzen-Analyse (Brunner et al. 1998, Hannoveraner Konsens Gruppe 1997).

Kritisch muss jedoch eingeräumt werden, dass Kosten-Ergebnis-Analysen kein Allheilmittel für die Probleme des Gesundheitswesens sind und dass es bei der Konzeption und Durchführung dieser Studien gravierende methodische Probleme gibt. Zwar sind die Grundmodelle in den letzten Jahrzehnten weiterentwickelt und verfeinert worden. Dennoch gelten Kosten-Ergebnis-Studien aufgrund der vielfältigen Probleme bei vielen Forschern noch immer als nicht ausgereift (Rossi et al. 1993).

aa. Kosten-Minimierungs-Analyse (cost-cost analysis)

Unter verschiedenen therapeutischen Möglichkeiten, welche sich in ihrer erwiesenen Wirksamkeit möglichst wenig unterscheiden, wird untersucht, welche therapeutische Maßnahme bei identischem Behandlungsergebnis die kostengünstigste ist. So genannte Kosten-Minimierungs-Analysen stellen Kosten-Ergebnis-Analysen im weiteren Sinne dar, da hierbei die Ergebnisgleichheit

vorausgesetzt wird und eine Effektmessung im Rahmen der Untersuchung nicht stattfindet (Schmidt 2004).

In dieser Analyse werden nur die direkten oder die direkten und indirekten Kosten berücksichtigt. Intangible Kosten gehen nicht in die Analyse ein.

bb. Kosten-Nutzen-Analyse (cost-benefit analysis)

Diese Analyse stellt die klassische Form einer ökonomischen Evaluation dar. Oft wird der Begriff sehr allgemein verwendet, häufig als Oberbegriff für alle Kosten-Ergebnis-Analysen (Schöffski et al. 2000). Bei dieser Studie werden alle Kosten und Konsequenzen einer Therapie in monetären Einheiten ausgedrückt. Die Problematik besteht darin, die Änderungen des Gesundheitszustandes, der Lebensqualität oder der Lebensdauer in monetäre Einheiten umzusetzen. Ziel ist somit – bei jeder Behandlungsalternative – die Gegenüberstellung zweier Geldbeträge (Schmidt 2004).

Im umfassendsten Fall ist es möglich, auf Kostenseite auch intangible Kosten und auf der Ergebnisseite intangible Nutzenkomponenten mit einzubeziehen (Schöffski et al. 2000). Die meisten Gesundheitsökonomien plädieren allerdings dafür, die Kostenermittlung auf direkte und indirekte Kosten zu beschränken (Hessel et al. 1999, Leidl 1998).

Das Hauptproblem der Kosten-Nutzen-Analyse ist die vollständige Monetarisierung der Ergebnisseite (Schmidt 2004). Eine solche Methodik birgt im medizinischen Bereich große Schwierigkeiten, und die Bewertung des Lebens unter finanziellen Gesichtspunkten wird unter anderem aus ethischen Gründen kontrovers diskutiert. Daher ist die Relevanz und Durchführbarkeit der Kosten-Nutzen-Analyse im Gesundheitswesen sehr umstritten und diese Analysenform eher ungebräuchlich (Schöffski et al. 2000).

cc. Kosten-Effektivitäts-Analyse (cost-effectiveness analysis)

Diese Studie vergleicht Kosten in monetären Einheiten mit klinischen Ergebnissen in nicht-monetären Einheiten. Verbrauchte Ressourcen werden zum resultierenden Nutzen ins Verhältnis gesetzt. Als Ergebnisindikatoren werden einzelne Effektparameter (=Maße der Effektivität) herangezogen, wie sie im Rahmen von klinischen Effektivitätsstudien üblicherweise erhoben werden (z.B. Veränderung der Depressivität oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität). Die Kosten von Interventionen oder Therapien werden dann zu diesen nicht-monetarisierten Erfolgsgrößen (Effektparametern) in Relation gesetzt (Schmidt 2004). Hierdurch kann ermittelt werden, was die Erreichung bestimmter therapeutischer Ergebnisse kostet. Die Ergebnisse der involvierten Maßnahmen müssen jedoch in gleichen Einheiten gemessen werden können (Weber et al. 2000). Dies ist insofern problematisch, als Interventionen in der Regel mehrere relevante Effekte haben (Schmidt 2004).

Der Nachteil dieser Kosten-Ergebnis-Analyse ist, dass hier in aller Regel keine Ergebnisse erzielt werden, die es etwa Akteuren gesellschaftlicher gesundheitspolitischer Entscheidungsprozesse (z.B. Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen) ermöglichen würden, im Vergleich über unterschiedliche Indikationen hinweg, bereichsübergreifende Ressourcenallokationen zu treffen. Auch ist der Zusammenhang zwischen klinischen Effekten und Patientenwohl oft nur recht indirekt (Wasem et al. 2001).

Für das Gesundheitswesen hat die Kosten-Wirksamkeits-Analyse jedoch den Vorteil, dass ihre Ergebnisse leichter verständlich sind als die anderer Kosten-Ergebnis-Analysen-Modelle. Außerdem ist der zusätzliche Forschungsaufwand geringer, weshalb diese Studienform derzeit am häufigsten verwendet wird (Schmidt 2004) und für die Kostenanalyse der Phase 2 des Berliner Algorithmusprojekts gewählt wurde.

Als zentrales Vergleichskriterium wird bei Kosten-Effektivitäts-Analysen (CEA) folgender Quotient herangezogen (Rose et al. 2004):

$$\text{CEA} = \frac{\text{Monetäre Kosten}}{\text{Effektivität}}$$

In der Kosten-Effektivitäts-Analyse der Algorithmusstudie bietet sich als Outcomeparameter bzw. Indikator des Therapieerfolges der BRMS-Score (Bech-Rafaelsen-Melancholie-Skala; Bech et al. 1986) an, anhand dessen über Remission oder Nicht-Remission der Teilnehmer entschieden wird. Dieser Parameter kann als Effektivitätsfaktor zu den entstandenen Kosten in Beziehung gesetzt werden.

Liegen die Daten für Effektivität und Kostenzuwächse vor, so läßt sich nach folgender Formel der Quotient der Kosteneffektivität bilden (Cantor et al. 1999, Gold et al. 1996).

$$\text{Kosteneffektivität} = \frac{\text{Kosten (Therapiegruppe)} - \text{Kosten (Vergleichsgruppe)}}{\text{Konsequenzen(Therapiegruppe)} - \text{Konsequenzen (Vergleichsgruppe)}}$$

Bei der Bestimmung von Erfolgsquoten und Durchschnittswerten sind jedoch auch die Probleme zu berücksichtigen, die sich aus unvollständigen Datensätzen, einer Non-Compliance oder einem Dropout ergeben (Rose et al. 2004). Stellt man die Frage, wieviel die Remission für einen Patienten gekostet hat, müssen all die Teilnehmer mit eingerechnet werden, die nicht remittierten bzw. die Studie als Dropout verließen. Da nicht jeder Patient auf eine Therapie gleichermaßen anspricht, liegen die Kosten pro remittiertem Patienten höher, als es sich für jede einzelne Remission berechnen läßt.

dd. Kosten-Nutzwert-Analyse (cost-utility analysis)

Diese Form der Analyse stellt eine Erweiterung der Kosten-Effektivitäts-Analyse dar. Es wird versucht, mehrere Ergebnisdimensionen zu einem Ergebnisindex zu verknüpfen (Hinzpeter et al. 1997). Aus verschiedenen Ergebnisgrößen (z.B. Lebensdauer und Lebensqualität) werden sogenannte Nutzwerte ermittelt, die den Kosten gegenüber gestellt werden. Diese Kosten-Nutzwert-Relation wird jeweils für alle zu bewertenden Interventionen gebildet, der kleinste Quotient stellt die Maßnahme der Wahl dar (Schöffski et al. 2000).

Der gegenwärtig in der Forschung am häufigsten verwendete Nutzwert ist das sogenannte QALY („Quality Adjusted Life Year“). Das Ergebnis solcher Kosten-Nutzwert-Analysen sind dann „Kosten pro gewonnenem qualitätskorrigiertem Lebensjahr“ (Leidl 1998, Schöffski et al. 2000). QALYs integrieren eine mehrdimensionale Bewertung des Outcomes, da sowohl Effekte auf die Lebenserwartung als auch Veränderungen der Lebensqualität in einem Maß berücksichtigt werden. Diese Methode bietet den Vorteil, dass Maßnahmen mit Ergebnissen in primär unterschiedlichen Einheiten miteinander verglichen werden können, wenn deren Outcome auch als QALY bestimmt wird.

Zur Erfassung der QALYs gibt es inzwischen eine Reihe von Meßinstrumenten. Ziel dieser Lebensqualitätserfassung ist die Darstellung der Lebensqualität des Patienten in wissenschaftlichen Begriffen, die Bewertung der Veränderung der Lebensqualität im Therapievergleich, die Entscheidung über die Wahl bestimmter Behandlungsstrategien sowie der Versuch, die medizinische Betreuung zu verbessern.

4. Das Berliner Algorithmusprojekt (German Algorithm Project, GAP)

a. Beschreibung des Studienansatzes

Im Rahmen des seit Anfang der 90er Jahre an der Psychiatrischen Klinik der Freien Universität Berlin begonnenen und seit 2002 an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Campus Mitte fortgeführten Berliner Algorithmusprojektes wurden unter anderem die Struktur und die Faktoren der Behandlungssteuerung und -durchführung untersucht. Dazu gehören die Complianceproblematik (Linden 1995), ärztliche Entscheidungsheuristiken und Felderhebungen zur Therapie depressiver Störungen unter Routinebedingungen. Des Weiteren wurden zahlreiche Studien zu Entstehungsbedingungen und Behandlungsmöglichkeiten therapieresistenter Depressionen durchgeführt.

Ziel des Berliner Algorithmusprojektes ist es, einen standardisierten Stufenplan der medikamentösen und Somatotherapie (standardized stepwise drug treatment regimen, SSTR) für die Behandlung stationärer Patienten mit depressiven Störungen zu konzipieren und zu evaluieren.

Die Studie, deren gesundheitsökonomische Ergebnisauswertung Thema dieser Arbeit ist, stellt eine von drei Phasen des Berliner Algorithmusprojekts dar. Ziel dieses Projekts ist, der herkömmlichen, freien Depressionsbehandlung, welche unter anderem von bisherigen, individuell unterschiedlichen Erfahrungswerten abhängig ist, eine vorgegebene Stufenplanbehandlung gegenüberzustellen und deren Effektivität zu testen. Das Projekt dient damit der Evaluierung von Therapiealgorithmen in der stationären Behandlung depressiver Patienten (Adli et al. 2002, 2003, 2005).

Das Projekt teilt sich in 3 Phasen auf:

Phase 1 war eine 2-jährige Anwendungsbeobachtung von 1990 – 1992 zur Vorbereitung eines entsprechenden Therapiealgorithmus. Ein Stufenplanalgorithmus wurde hinsichtlich seiner Praktikabilität, Akzeptanz und therapeutischen Wirksamkeit geprüft (Adli et al. 2002, Linden et al. 1994). Der

Stufenplan war im Expertenkonsensusverfahren an der Psychiatrischen Klinik der Freien Universität Berlin entwickelt worden (Adli et al. 2002).

Kennzeichnend für diesen Stufenplan waren eine festgelegte Abfolge von Therapieschritten, regelmäßige Therapiekontrollen in Form von standardisierter Befundbeurteilung mit Hilfe der Bech Rafaelsen Melancholie Skala (BRMS) (Bech et al. 1986). Vom Ergebnis dieser etablierten Fremdbeurteilungsskala wurde die Entscheidung über Beibehaltung oder Änderung der Therapiestrategie bzw. die Kombination von Antidepressiva zu bestimmten, vorgegebenen Zeitpunkten sowie die konsequente Durchführung einzelner Therapieschritte abhängig gemacht. Zusätzlich wurde therapeutisches Drugmonitoring (Serumspiegelkontrollen von Antidepressiva und Lithium) durchgeführt.

Von 248 Patienten, die während der dreijährigen Rekrutierungsperiode die Einschlusskriterien erfüllten, wurden 119 in die Anwendungsbeobachtung eingeschlossen. Aufgrund der hohen Zahl an nicht in die Studie aufgenommenen Patienten (52%) wurde auf eine moderate Akzeptanz des Therapiealgorithmus unter den behandelnden (algorithmus-naiven) Ärzten geschlossen (Adli et al. 2002).

45 Patienten erreichten am Ende der Beobachtung eine Remission (38%), was einem BRMS-Score von 5 oder weniger entsprach. Weitere 34% erfüllten das „klassische“ Responsekriterium (Reduktion des BRMS-Wert $\geq 50\%$). 15% erreichten eine Teilresponse (Reduktion des BRMS-Wert 26 – 49%) und 13% der Patienten waren Nonresponder (Reduktion des BRMS-Wert $< 25\%$). Die Gesamtresponserate auf die Algorithmusbehandlung, zusammengesetzt aus Patienten mit Vollremission und „klassischer“ Response, betrug in der Stichprobe 72% der Teilnehmer (Adli et al. 2002).

Im Vergleich zu anderen ähnlichen Studien zeigten diese Ergebnisse einen hohen Anteil an Respondern. Dies wurde unter anderem mit dem unbegrenzten Beobachtungszeitraum begründet. Eine wichtige Schlußfolgerung der Anwendungsbeobachtung war, dass nur ein randomisiertes, kontrolliertes Studiendesign beweisen kann, dass ein stufenplangestütztes Behandlungsregime

höhere Effektivität betreffend Behandlungsergebnisse und –zeiträume besitzt, wie dies im Rahmen der Phase 2 des Projekts umgesetzt wurde (Adli et al. 2002).

Der überarbeitete Algorithmus, welcher in dieser Phase 2 (Durchführungszeitraum 1997 – 2000) zur Anwendung kam, bestand ebenfalls aus einer festgelegten Abfolge von Therapieschritten sowie regelmäßigen Therapiekontrollen in Form von standardisierter Befundbeurteilung mit Hilfe der Bech-Rafaelsen-Melancholie-Skala (BRMS). Hier wurden die in Phase 1 gesammelten Erkenntnisse ausgewertet und teilweise übernommen. Der speziell entwickelte Algorithmus wurde in einer kontrollierten, randomisierten Studie einer Vergleichsgruppe gegenüber gestellt (Adli et al. 2003). Die Ergebnisse zeigten eine gute ärztliche Akzeptanz des Stufenplans bei zuvor geschulten behandelnden Ärzten sowie eine relativ hohe Therapieerfolgsrate bei gleichzeitig relativ geringem Anteil an Dropouts. Die Anwendbarkeit wurde insgesamt als gut bewertet (Wiethoff et al. 2005). Die Details der Phase 2 werden im Methodikteil der Arbeit genauer beschrieben.

Phase 3 begann 1999 und befand sich bis Juni 2005 in der Rekrutierungsphase. Sie ist eine bundesweite, multizentrische, kontrollierte, randomisierte Studie im Rahmen des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Kompetenznetz Depression. Das Projekt wird an sechs akademischen psychiatrischen Kliniken und an vier außeruniversitären psychiatrischen Einrichtungen durchgeführt. Angestrebt war der Einschluß von insgesamt 450 Patienten. Der Stufenplanalgorithmus wurde wiederum in einigen Details verändert, wie z.B. durch die Auswahl der anwendbaren Antidepressiva und dem Einsatz der Hamilton-Depressions-Skala (Hamilton 1986) anstatt der BRMS. Außerdem findet eine randomisierte Unterteilung der Stufenplangruppe in insgesamt drei Untergruppen mit unterschiedlichem Vorgehen bei Non-Response auf eine initiale Antidepressiva-Monotherapie statt. Die grobe Struktur mit 14-tägiger Überprüfung des Depressions-Scores wurde beibehalten. Bisher vorliegende Ergebnisse zeigen eine höhere Remissionsrate sowie eine signifikant schnellere Remission in der nach Stufenplanalgorithmus behandelten Patientengruppe (Gruppe I + Gruppe II) (Wiethoff et al. 2005).

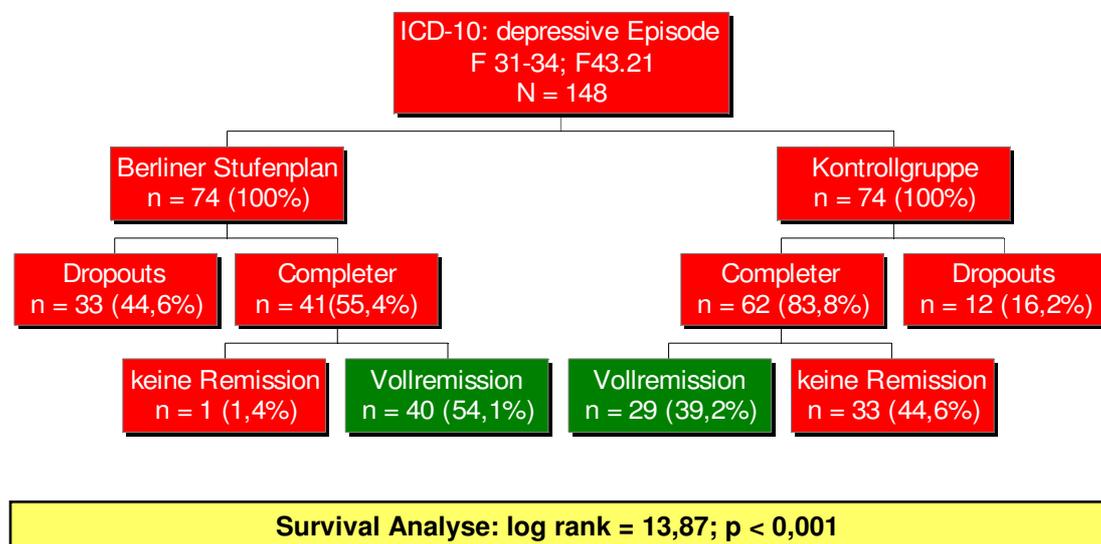
b. Arbeitsprogramm der Phase 2

Die Phase 2 des Berliner Algorithmusprojektes, welche im Methodikteil dieser Arbeit genauer beschrieben wird, dauerte vom 01.06.1997 bis 30.06.2000. Die Erfahrungen aus dem 1990 an der Klinik eingeführten Stufenplan wurden in das Studiendesign der Phase 2 aufgenommen. Die Stufenabfolge wurde teilweise modifiziert.

c. Aktueller Auswertungsstand der Studie

160 Patienten wurden in die Studie aufgenommen, 12 davon aufgrund von Screening-Fehlern wieder ausgeschlossen. Die verbleibenden 148 Teilnehmer wurden gleichmäßig in beide Studiengruppen randomisiert (SSTR: n=74; TAU: n=74).

Abb. 1: Teilnehmerstatus Berliner Algorithmusprojekt, Phase 2



103 Patienten schlossen die Studie regulär ab, wurden also als Completer bezeichnet. Davon befanden sich 41 Patienten in der Algorithmusgruppe und 62 Teilnehmer in der Kontrollgruppe. Nicht alle Completer erreichten Remission,

insgesamt remittierten in der Gruppe der Completer 69 Teilnehmer. 40 Completer der Algorithmusgruppe erreichten zum Studienende Remission, wo hingegen in der Kontrollgruppe trotz der deutlich höheren Completerrate nur 29 Teilnehmer bis zum Ende der Studie remittierten.

57 Patienten wurden als Dropouts verzeichnet. Die Gründe für den Dropout waren unterschiedlich und wurden in verschiedenen Kategorien dokumentiert. Die Einteilung erfolgte in stufenplanspezifische Dropout-Gründe nur für die Algorithmusgruppe und unspezifische Dropout-Gründe, welche für beide Behandlungsgruppen galten.

Unter stufenplanspezifische Dropouts fielen alle Teilnehmer der Algorithmusgruppe, welche aufgrund spezieller Studienvorschriften aus der Studie ausgeschlossen werden mussten. Spezifische Dropout-Gründe waren Abweichungen vom Studienprotokoll sowie subjektive und objektive unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW). 21 Patienten wurden mit diesen stufenplanspezifischen Dropout-Gründen aus der Studie ausgeschlossen. Dropout-Gründe für beide Behandlungsgruppen waren Rücknahme des Einverständnisses, Diagnoseänderung, vorzeitige Entlassung und unerwünschte Ereignisse. Aus diesen Gründen schieden insgesamt 24 Patienten aus der Studie aus. Auf beide Behandlungsgruppen fielen hiervon jeweils 12 Patienten, wobei in der Algorithmusgruppe fünf Teilnehmer ihr Einverständnis zurücknahmen, zwei schieden aufgrund eines unerwünschten Ereignisses aus und fünf wurden auf eigenen Wunsch frühzeitig entlassen. In der Vergleichsgruppe zogen nur zwei Patienten ihr Studieneinverständnis zurück, drei verließen die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse und sieben wünschten eine vorzeitige Entlassung.

Erste Ergebnisauswertungen liegen bereits vor und wurden teilweise veröffentlicht (Adli et al. 2005, Bauer et al. eingereicht). Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen, wobei die nach Stufenplan behandelten Patienten unter anderem weniger Therapiewechsel und weniger Polypharmazie erhielten ($p < 0,01$) (Adli et al. 2001). Die Survivalanalyse (Intention-to-treat-Stichprobe) zeigte für SSTR eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit, in einem festgelegten Zeitpunkt Remission zu erreichen, als

für TAU (Hazard-Ratio: 2,0; $p=0,004$). Die Einhaltung des Stufenplans führte zu einem besseren Therapieergebnis (BRMS-Wert) bei Patienten, die die Studie zu Ende führten: SSTR: 5,4 (n=41), TAU: 9,5 (n=62); $p<0,01$. Die signifikant höhere Dropout-Rate in der Gruppe der Stufenplanbehandlung war größtenteils auf Algorithmusverstöße durch die behandelnden Ärzte sowie das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen zurückzuführen (Adli et al. 2005).

Die Patienten, welche die Studie nicht-remittiert bzw. als Dropout beendeten, wurden zu einem großen Teil noch weiter stationär behandelt. Nach Abschluß der Studie bis zur Entlassung erreichte noch ein weiterer Teil der Patienten Remission. Aus der ehemaligen Algorithmusgruppe waren dies insgesamt 13 Teilnehmer, wohingegen in der vormals Kontrollgruppe genannten Patientengruppe nur 6 weitere Teilnehmer bis zur Entlassung remittierten.