

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Campus Charité Mitte,  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Optimierung des ärztlichen Verordnungsverhaltens durch  
algorithmusgestützte Therapie von Depression im Vergleich zur  
Behandlung nach freiem klinischen Ermessen: Ergebnisse aus  
der randomisierten, kontrollierten und multizentrischen dritten  
Phase des German Algorithm Project

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Felix Dietz

aus Bielefeld

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. Med. M. Adli

2. Priv.-Doz. Dr. Med. T. Bschor

3. Priv.-Doz. Dr. Med. P. Neu

Datum der Promotion: 14.02.2014

1. Einleitung.....	5
1.1 Definition der Major Depression (Unipolare Depression) .....	5
1.2 Epidemiologie.....	6
1.3 Therapieresistenz depressiver Erkrankungen .....	7
1.4 Etablierung evidenzbasierter Medizin durch Leitlinien und Therapiealgorithmen ...	8
1.5 Definition und Kennzeichen von Therapiealgorithmen .....	9
1.6 Anwendung von Therapiealgorithmen in der Depressionsbehandlung .....	10
1.7 Das Berliner Algorithmusprojekt (German Algorithm Projekt, GAP) .....	13
1.8 Aufgabenherleitung und Forschungsfragestellung .....	17
2. Methoden.....	19
2.1 Studiendesign der Phase 3 des Berliner Algorithmusprojekts.....	19
2.1.1 Einschlusskriterien .....	20
2.1.2 Ausschlusskriterien .....	21
2.1.3 Erhebungsinstrumente und Dokumentation .....	21
2.1.4 Übersicht zum Vorgehen in den Behandlungsgruppen .....	22
2.1.4.1 Algorithmusgruppe (SSTR) .....	22
2.1.4.2 Computerisiertes Dokumentations- und Expertensystem (CDES) .....	25
2.1.4.3 Kontrollgruppe – Treatment as Usual (TAU) .....	27
2.2 Subprojekt Therapieprozess .....	28
2.2.1 Generieren von Variablen .....	28
2.2.2 Untersuchte Variablen.....	29
2.2.3 Datensatz und statistische Tests.....	30
3. Ergebnisse.....	31
3.1 Anzahl verschriebener Antidepressiva .....	32
3.2 Anzahl Strategiewechsel .....	34
3.3 Generelle Verschreibung von Antipsychotika .....	36
3.4 Generelle Verschreibung von Hypnotika .....	36
3.5 Anzahl der verschriebenen Substanzen.....	37
3.6 Defined Daily Doses (DDD) – Kumulative Medikamentenmenge.....	39
3.6.1 Antidepressiva.....	39
3.6.2 Hypnotika .....	40
3.6.3 Antipsychotika .....	41

3.6.4 Tranquilizer .....	42
3.7 Auftreten von UAW.....	44
3.8 Unterdosierung.....	44
4. Diskussion .....	48
4.1 Anzahl verschiedener Antidepressiva .....	48
4.2 Strategiewechsel und Polypharmazie .....	49
4.3 Kumulative Medikamentenmengen und Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen .....	50
4.4 Unterdosierung.....	50
4.5 Compliance .....	51
4.6 Methodenkritik.....	52
4.7 Der Algorithmus der Zukunft – Die Synthese von Standardisierung und Individualisierung.....	53
Zusammenfassung .....	55
Literaturverzeichnis .....	57
Abkürzungsverzeichnis.....	61
Danksagung .....	62
Lebenslauf.....	63

## **1. Einleitung**

Die vorliegende Arbeit soll Antwort auf die bisher nicht geklärte Frage geben, warum ein algorithmusgestütztes Vorgehen bei der medikamentösen Behandlung von depressiven Erkrankungen einer Behandlung ohne Algorithmusregeln überlegen ist. Instrument zur Beantwortung dieser Frage ist eine statistische Auswertung der Daten aus der dritten Phase des German Algorithm Projects (GAP), eine randomisierte, kontrollierte und multizentrische Algorithmusstudie für stationäre Patienten mit unipolarer Depression.

Einleitend wird durch Ergebnisse aus der Epidemiologie die immense sozioökonomische Bedeutung von depressiven Erkrankungen unterstrichen. Es folgt eine Darstellung des Problems von Therapieresistenz depressiver Erkrankungen und es werden Strategien vorgestellt, diese zu minimieren. Als eines der Werkzeuge wird der Gebrauch von Therapiealgorithmen in der Depressionsbehandlung erläutert und die wichtigsten Studienergebnisse dargestellt. Es wird die Überlegenheit von algorithmusgestützter Therapie in zahlreichen Studien gezeigt. Offen bleibt bis zum jetzigen Zeitpunkt die Frage, welche Unterschiede im Therapieprozess für das bessere Abschneiden verantwortlich sind. Eine Identifizierung dieser Therapieprozessparameter ist zentrale Aufgabe dieser Arbeit. Damit könnte sie einen wichtigen Beitrag zur Qualitätsverbesserung zukünftiger antidepressiver Therapie leisten.

### **1.1 Definition der Major Depression (Unipolare Depression)**

Die Diagnose einer depressiven Störung beruht auf folgenden klinischen Kriterien: Mindestens zwei der drei Hauptsymptome (1. Gedrückte, depressive Stimmung 2. Interessenverlust, Freudlosigkeit 3. Antriebsmangel, erhöhte Ermüdbarkeit) müssen für mindestens zwei Wochen anhalten. Je nach Vorliegen von Zusatzsymptomen (1. Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit. 2. Vermindertem Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen. 3. Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit. 4. Negative und pessimistische Zukunftsperspektiven. 5. Suizidgedanken/-handlungen. 6. Schlafstörungen. 7. Verminderter Appetit) wird eine Schweregradeinteilung in eine leichte, mittelgradige bzw. schwere depressive Episode vorgenommen. Eine schwere depressive Episode geht mit allen drei Hauptsymptomen einher und es können fakultativ zusätzliche psychotische Symptome in Form von Wahnideen, Halluzinationen oder depressiver Stupor (Zustand der

Reglosigkeit ohne äußerlich erkennbare psychische oder körperliche Aktivität) bestehen [DGPPN, 2009].

## 1.2 Epidemiologie

Depressionen gehören heute zu den häufigsten psychischen Erkrankungen. Das Risiko, im Laufe des Lebens an einer depressiven Störung zu erkranken (Lebenszeitrisiko), liegt national und international bei 16-20% und ist bei Frauen doppelt so hoch wie bei Männern [Ebmeier, et al., 2006]. Laut Bundesgesundheitsurvey liegt die Punktprävalenz der an einer behandlungsbedürftigen Depression erkrankten Menschen in Deutschland bei ca. 5,6%, was einer Bevölkerungszahl von 3,1 Millionen Menschen entspricht [Jacobi, et al., 2004].

Die zunehmende Bedeutung und die Auswirkungen der Erkrankung Depression auf das Gesundheitssystem verdeutlicht die Global-Burden-of-Disease Studie der WHO: Die umfassende Einheit, durch welche das Ausmaß der Belastung für die einzelnen Länder und die gesamte Welt gemessen wurde, ist als „disability-adjusted life year“ (DALY) bezeichnet worden. 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. Die Studie berechnete für das Jahr 1990, dass Depressionen 3,7% der gesundheitlichen Gesamtbelastung weltweit gemessen in DALY ausmachten. Damit standen die depressiven Erkrankungen unter den wichtigsten Krankheitsursachen an vierter Stelle [Murray and Lopez, 1996].

Für das Jahr 2000 wurde dieses Ergebnis in einer weiteren Studie bestätigt. Diesmal nahmen die Depressionen einen Anteil von 4,1% an den gesamten DALY ein und rangierten weiterhin auf Platz vier [Ustun, et al., 2004]. Für das Jahr 2020 prognostiziert die WHO, dass depressive Störungen nach der ischämischen Herzerkrankungen Platz zwei unter allen globalen Krankheitslasten einnehmen werden [Lopez and Mathers, 2006; Murray and Lopez, 1997].

Besonders chronische, therapieresistente und rezidivierende Formen der Depressionen stellen eine sozialökonomisch bedeutsame Krankheitsgruppe dar. Depressive Störun-

gen weisen nicht nur hohe Prävalenzzahlen auf, sondern sind zusätzlich durch eine hohe Rezidivneigung und eine hohe Rate therapieresistenter Verläufe gekennzeichnet [Bauer, et al., 2002]. Es wird geschätzt, dass ein Drittel der Major-Depressiven die Kriterien für einen rezidivierenden Verlaufstyp erfüllen [Oldehinkel, et al., 1999]. Bei 40-80% der Patienten mit unipolarer Depression kommt es innerhalb von zwei Jahren zu einem Rezidiv. Die Rezidivwahrscheinlichkeit steigt mit der Anzahl der vorausgegangenen depressiven Episoden und dem Schweregrad der gegenwärtigen Episode. Patienten mit schwerer Depression haben ein etwa 15- prozentiges Risiko, an einem Suizid zu versterben [Frank, et al., 1990; Keller, et al., 1986]. Weiterhin weisen depressive Patienten eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität auf [Glassman, et al., 2003].

### **1.3 Therapieresistenz depressiver Erkrankungen**

Ein fehlender offizieller Konsens über die Definition von Therapieresistenz erschwert sowohl die Durchführung von aussagenkräftigen Studien als auch die Interpretation der vorliegenden wissenschaftlichen Befunde [Möller, 2005].

Etwa 55-60% aller depressiver Patienten, die über 8 Wochen mit einem Antidepressivum behandelt wurden, zeigen keine vollständige Remission, ohne dass es vorher in der Anamnese Hinweise auf Therapieresistenz gegeben hätte [Rush, 2005]. Ziel einer erfolgreichen antidepressiven Therapie sollte nicht nur ein Ansprechen (Response: Eine Symptomreduktion von mindestens 50%), sondern die komplette Remission sein. Das Therapieziel einer vollständigen Remission stützt sich auf den wissenschaftlichen Befund, dass Patienten, die unter einer Therapie vollständig remittiert sind, eine bessere Prognose haben und ein höheres Funktionsniveau erreichen [Miller, et al., 1998; Paykel, et al., 1995; Riso, et al., 1997; Thase, et al., 1992]. So scheint das Verbleiben von Residualsymptomen einer der wenigen konsistenten Prädiktoren für die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls in der Erhaltungsphase der Therapie zu sein [Prien and Kupfer, 1986]. Als klinisch pragmatische Definition für Therapieresistenz kann ein fehlender Therapieerfolg bei wenigstens zwei verschiedenen Therapieversuchen mit unterschiedlichen Wirkungsschwerpunkten in ausreichender Dosierung und Therapiedauer gelten. Schätzungen zufolge kann davon ausgegangen werden, dass nach zwei adäquat (in Bezug auf Dauer und Dosis) ausgeführten Therapieversuchen etwa 20% der Patienten die Kriterien einer therapieresistenten Depression erfüllen [Rush, 2005].

## **1.4 Etablierung evidenzbasierter Medizin durch Leitlinien und Therapiealgorithmen**

Evidenzbasierte Medizin beinhaltet den Gebrauch der gegenwärtig besten wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten. Evidenzbasierte Medizin soll klinische Erfahrung mit Evidenz, gewonnen aus wissenschaftlichen Studien, und die Entscheidungen des Patienten miteinander verbinden [Sackett, et al., 1996]. Durch die strukturierte Abfolge von Therapieschritten eignen sich Therapiealgorithmen gut für die Evaluierung und den Vergleich von Therapieoptionen und können somit einen wichtigen Beitrag auf dem Weg hin zu einer evidenzbasierteren Medizin leisten.

Therapieleitlinien (Guidelines) sind Anweisungen oder Strategien für die Behandlung oder Handhabung klinischer Probleme [Woolf, 1990]. Sie sollen Ärzte im klinischen Entscheidungsprozess unterstützen. Die Entstehung dieser Leitlinien spiegelt die zunehmende Bedeutung evidenzbasierter Medizin wieder. Die klinische Flexibilität von Therapieleitlinien korreliert mit der Möglichkeit der Anpassung der Behandlungsstrategien an individuelle Patientenegebenheiten. Leitlinien umfassen in der Regel Therapiestrategien und deren Evidenz bezüglich Wirksamkeit, unerwünschten Wirkungen und Verträglichkeit. Sie beinhalten jedoch im Gegensatz zu Stufenplänen bzw. Algorithmen in der Regel keine genauen Angaben zur Reihenfolge der Behandlungsschritte [Rush, 2005]. Um eine optimale Versorgung für den einzelnen Patienten zu realisieren, müssen Ärzte die Therapieempfehlung an die jeweilige klinische Situation anpassen oder ggf. auch von ihr abweichen [Rush and Prien, 1995]. Therapiealgorithmen sind spezifischer als Leitlinien, weil sie eine sequenzielle Abfolge von Therapieschritten vorgeben.

Seit Ende der 80er Jahre hat die zunehmende Zahl neuer Antidepressiva und neuer Medikamentenkombinationen die Behandlung einer Depression komplexer gemacht. Mit den Zielen, die Behandlungsqualität zu verbessern und die Therapieerfolgsrate zu steigern, wurden von den anerkannten Fachgesellschaften Leitlinien zur Depressionsbehandlung verfasst [Rush, 2005]. Ein Patient, der auf einen ersten Therapieversuch mit einem Antidepressivum nicht anspricht, stellt eine große Herausforderung für das Gesundheitswesen dar [Bschor and Adli, 2008]. Es gibt nur wenige randomisierte, kontrollierte Studien, die verschiedene Therapiestrategien bei Nichtansprechen auf einen ersten Therapieversuch miteinander vergleichen. Klinische Therapieleitlinien basieren

deshalb meist auf klinischem Konsens und offenen, nicht kontrollierten Studien [Crismon, et al., 1999; Thase, et al., 1995]. Faktisch wird jedoch in den wenigsten Leitlinien ein konkreter nächster Handlungsschritt oder eine Handlungssequenz empfohlen [Gilbert, et al., 1998]. Deshalb wurden in den letzten Jahren spezifische Therapiealgorithmen zur Behandlung von Depression entwickelt, die gegenüber Leitlinien den Vorteil haben, dass sie eine sequenzielle Reihenfolge von Therapieschritten vorgeben und somit den klinischen Entscheidungsprozess unterstützen und evaluierbar machen.

### **1.5 Definition und Kennzeichen von Therapiealgorithmen**

Bei Behandlungsalgorithmen, welche auch Stufenpläne genannt werden, handelt es sich um sequentielle Behandlungsstrategien mit standardisierten Handlungsanweisungen für therapeutische Entscheidungen. Sie bestehen aus Diagnosestellung, einem vordefinierten Behandlungsziel, Definition der Kontrollinstrumente und Kontrolle des Therapieerfolges in einem zeitlich festgelegten Rahmen [Linden, et al., 1994]. Im Bereich der Psychiatrie sind sie in den vergangenen Jahren vor allem für die Depressionsbehandlung vorgeschlagen worden [Guscott and Grof, 1991; Helmchen, 1979; Nierenberg and Amsterdam, 1990; Rush, 2005].

Neben klar strukturierten Therapievorschlügen haben Therapiealgorithmen gleichzeitig den Anspruch, den ärztlichen Entscheidungsprozess nicht einzuengen. So soll der klinische Status des Patienten und sein Ansprechen auf eine Therapie seinen individuellen Weg auf dem Fließschema eines Behandlungsalgorithmus unmittelbar beeinflussen können. Zwei Elemente kennzeichnen Therapiealgorithmen zur Behandlung von Depression: Ein vorher definiertes Therapieziel (Remission) und die standardisierte Evaluation des Therapieerfolgs zu festgelegten Entscheidungszeitpunkten [Linden, et al., 1994]. Die Häufigkeit der kritischen Entscheidungspunkte (CDP = critical decision point) hat unmittelbaren Einfluss auf die Dauer der einzelnen Behandlungsstrategien. So birgt eine zu häufige Responseevaluation die Gefahr, dass einzelne Therapiestrategien nicht lange genug ausgereizt werden. Zu seltene Evaluierungen dagegen können dazu führen, dass ein Patient zu lange mit einer ineffektiven Therapiestrategie behandelt wird. Wesentliche Ziele der Entwicklung von Therapiealgorithmen für die Behandlung von Depressionen sind: Ein schnellerer Wirkbeginn, eine vollständigere Response bzw. komplette Remission, eine geringere Nebenwirkungsbelastung und eine bessere Com-

pliance des Patienten. Weiterhin muss das Ziel einer adäquaten Behandlung depressiver Störungen sein: 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].

Therapiealgorithmen sind grundsätzlich offen für Innovationen. So kann eine neue Therapie an verschiedenen Stellen eines Algorithmus eingefügt und ihre optimale Position evaluiert werden.

Neben dem Nutzen, den man sich von dem Gebrauch von Therapiealgorithmen verspricht, sind aber auch Risiken zu bedenken: Z. B. fehlende empirische Evidenz der einzelnen Therapieschritte, mangelhafte Umsetzbarkeit in den klinischen Alltag sowie eine fehlerhafte Anwendung oder mangelnde Compliance sowohl auf der Arzt- als auch auf der Patientenseite.

## **1.6 Anwendung von Therapiealgorithmen in der Depressionsbehandlung**

Neben dem German Algorithm Projekt (GAP), das im Zentrum der vorliegenden Arbeit steht, beschäftigen sich weitere 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 in einem ambulanten Setting, welche 1995 vom Texas Departement of Mental Health and Mental Retardation entwickelt wurde. Nach jedem Behandlungsschritt wurde der Erfolg anhand einer Depressionsskala erfasst. Datenerhebungen fanden zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses (Baseline) und dann alle drei Monate über insgesamt ein Jahr statt. Die Auswertung beinhaltete eine Stichprobe von 350 Patienten, wobei jeweils 175 nach Algorithmus bzw. nach üblichem Vorgehen behandelt wurden [Rush, et al., 2003].

Die algorithmusgestützte Intervention führte zu einem signifikant stärkerem Symptomrückgang in den verwendeten Symptomskalen sowie einer signifikant stärkeren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [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].

Angelehnt an das Studiendesign von TMAP untersucht das japanische „Saitama Medication Algorithm Project“ (SMAP) Anwendbarkeit und Erfolg eines Stufenplanalgorithmus im Vergleich zur Behandlung nach freier Arztwahl (Treatment as Usual – TAU) im ambulanten Bereich. Von 2002 bis 2006 wurden 240 Patienten in die Studie eingeschlossen. Angewendet wurde ein 4 Stufen beinhaltender Algorithmus: 1. Monotherapie mit einem SSRI oder SNRI 2. Wechsel zwischen SSRI und SNRI 3. Verabreichung eines trizyklischen Antidepressivums 4. Die Kombination zwischen einem SNRI und einem Trizyklikum. Die verabreichten Antidepressiva-Dosen wurden bei Nichtansprechen erhöht, und wenn die Maximaldosis erreicht war, wurde Lithium augmentiert. Bei Nichtansprechen nach 2 Wochen wird die nächste Algorithmusstufe erreicht. Ergebnisse: Die Remissionsrate in der Stufenplangruppe war mit 60,2% etwa 10% höher als in der Kontrollgruppe (TAU) mit 49,7%. Die mittlere Zeit bis zur Remission war in der Algorithmusgruppe ca. halb so lang (93 Tage) wie in der Kontrollgruppe (191 Tage) (Hazard-Ratio: 1,5) [Yoshino, et al., 2009].

Die *“Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression” (STAR\*D)* Studie ist eine 2005 abgeschlossene, multizentrische, prospektive, randomisierte und kontrollierte Studie, deren Ziel es war herauszufinden, welche Therapie für ambulante Patienten mit Major Depression, die bisher nicht in gewünschter Weise auf ein oder mehrere Therapieversuche angesprochen haben, unter mehreren Alternativen die effektivste ist. Dabei 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) wurden randomisiert einer von vier Folgestrategien

zugewiesen: Wechsel des Medikamentes sowie drei verschiedenen Augmentationsmöglichkeiten.

Es wurden über 4.000 Patienten im Alter von 18 – 75 Jahren in die Studie einbezogen. Beim Erreichen von Remission oder Response wechselten die Teilnehmer in eine 12-monatige Follow-up-Phase. Nach der initialen Citalopram- Monotherapie waren 28% remittiert (Hamilton Depression Score (HAM-D) <7) und die Responserate lag bei 47% (50% Reduktion des HAM-D Ausgangswerts) [Trivedi, et al., 2006b]. In Stufe 2 hatten die Patienten, die die Substanz gewechselt hatten, eine Remissionsrate von 25%, wobei es keine signifikanten Erfolgsunterschiede zwischen den 3 Substanzen (Bupropion, Sertralin, Venlafaxin) bezogen auf die Remissionsrate gab [Cain, 2007]. Die Augmentationsgruppe (Bupropion versus Buspiron) hatte annähernd eine Remissionsrate von 30%, wobei Bupropion bezüglich Symptomreduktion und weniger unerwünschter Arzneimittelwirkungen gegenüber Buspiron im Vorteil war [Trivedi, et al., 2006a].

Birkenhager et al. untersuchen in einer von 1997 bis 2001 durchgeführten Studie die Effektivität eines 4-stufigen Therapiealgorithmus bei stationären Patienten mit unipolarer Depression. Die 4 Therapiestufen bestanden aus einer antidepressiven Monotherapie, Lithiumaugmentation, Behandlung mit einem nonselektiven MAO Hemmer und einer Elektrokrampftherapie. Ergebnisse: 203 Patienten wurden nach dem Algorithmus behandelt. Von diesen erreichten 165 (81%) eine Response (Reduktion des HAMD-Wert von 50% oder mehr) und 101 (50%) remitierten (HAMD-Wert 7 oder weniger). 24 Patienten schieden aus der Studie aus (16%). Somit zeigt diese Studie eine hohe Effektivität des verwendeten Therapiealgorithmus. Weiterhin zeigt sie eine gute Durchführbarkeit und Akzeptanz durch Ärzte und Patienten anhand einer niedrigen Drop-out Rate [Birkenhager, et al., 2006].

In den letzten Jahren wurden Therapiealgorithmen oft im Rahmen von Disease Management Programmen bzw. intensivierten Versorgungsprogrammen („collaborative care“) untersucht. Diese beinhalten neben der häufigen Anwendung von systematischen Therapiealgorithmen und Leitlinien Maßnahmen der Patienten und Angehörigen wie Psychoedukation und eine multidisziplinäre Patientenbetreuung. In einer 23 Studien umfassenden systematischen Übersichtsarbeit beschreiben Badamgarav und Kollegen die signifikante Überlegenheit der genannten Programme in Bezug auf Verbesserung depressiver Symptomatik, Patientenzufriedenheit und Compliance bei Anstieg der direk-

ten Behandlungskosten, wobei der Einfluss der intensivierten Versorgungsprogramme auf die indirekten Krankheitskosten nicht erfasst werden konnte [Badamgarav, et al., 2003].

Katon und Kollegen untersuchten erstmals in einer „Collaborative Care“ Studie eine leitliniengestützte Depressionsbehandlung im Vergleich zur herkömmlichen Behandlung in einem ambulanten Setting. Neben besseren Responseraten der Interventionsgruppe (74% vs. 44%) zeigt sie auch eine höhere Zufriedenheit mit der Behandlung und eine bessere Medikamentencompliance bei den Patienten, die nach dem intensivierten Versorgungsprinzip behandelt wurden [Katon, et al., 1995].

Die von 1999 – 2001 durchgeführte IMPACT (Improving Mood-Promoting Access to Collaborative Treatment) Studie bestätigt diese Ergebnisse für gerontopsychiatrische Patienten. Die Interventionsgruppe wird neben einer algorithmusgestützten Behandlung auch mit einem psychoedukativen Ansatz behandelt. Das Ergebnis zeigt eine höhere Responserate in der Algorithmusgruppe (45% vs. 19%; OR = 3,45; p=0,001) [Unutzer, et al., 2002].

Der ebenfalls für geriatrische Patienten entwickelte PROSPECT-Algorithmus (Prevention of Suicide in Primary Care Elderly – Collaborative Trial) umfasst auch einen psychoedukativen Ansatz. Die Ergebnisse zeigen einen stärkeren Symptomrückgang und höhere Remissionsraten in der Algorithmusgruppe [Mulsant, et al., 2001].

### **1.7 Das Berliner Algorithmusprojekt (German Algorithm Projekt, GAP)**

Das *German Algorithm Projekt (GAP)* ist ein 1990 begonnenes, dreiphasiges Projekt, das algorithmusgestützte Behandlung von stationären Patienten mit depressiven Störungen evaluiert.

*Phase 1* war eine offene Anwendungsbeobachtung an der Psychiatrischen Klinik der Freien Universität Berlin. Diese über einen Zeitraum von 2 Jahren durchgeführte Studie sollte Effektivität, Durchführbarkeit und Akzeptanz eines Stufenplanalgorithmus evaluieren. Am Ende jeder Behandlungsstufe wurde ein Score auf der Bech-Rafaelsen-Melancholie-Skala (BRMS) erhoben, der den nächsten Schritt auf dem Fließschema unmittelbar beeinflusste. Von den 248 Patienten mit unipolarer und bipolarer Depression, die die Einschlusskriterien erfüllten, konnten 119 (48%) in die Studie eingeschlos-

sen werden, was auf eine nur moderate Akzeptanz unter den damals beteiligten Ärzten hindeutet. 38% der Studienpatienten erreichten Remission (BRMS <5), 34% erreichten das Response Kriterium (Reduktion des BRMS Werts >50%), 15% erreichten eine Teilresponse (Änderung des BRMS um 26-49%), 13% sprachen nicht auf die Behandlung an. Somit betrug die Gesamtresponserate (Remission + Response) 72% [Adli, et al., 2002].

Die von 1997-2000 durchgeführte *Phase 2* des German Algorithm Projekts war eine randomisierte, kontrollierte monozentrische Studie, die die Anwendung eines Stufenplans (SSTR: Standardized Stepwise Drug Treatment Regimen) mit der Behandlung nach freier Arztentscheidung (TAU) verglichen hat. Die Studienteilnehmer waren stationäre Patienten mit unipolarer und bipolarer Depression. Der Stufenplan bestand aus einer bis zu 10-schrittigen Abfolge, in der die Patienten bei Nichtansprechen auf die jeweilige Therapie nach einer definierten Zeit in die nächste Stufe kamen. Von 160 geeigneten Patienten konnten 148 gleichmäßig in beide Studienarme randomisiert werden. Die Studie zeigte folgende Ergebnisse: Die Survivalanalyse zeigt für die Stufenplangruppe eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit, nach einem festgelegten Zeitraum zu remittieren wie die Patientengruppe, die nach freier Arztentscheidung behandelt wurde (Hazard-Ratio: 2,0;  $p=0,004$ ). In Bezug auf den Therapieprozess zeigt der Vergleich von ausschließlich remittierten Patienten, dass es in der SSTR Gruppe ( $n=40$ ) signifikant weniger Strategiewechsel (An- und Absetzen von antidepressiver Medikation) gab, als in der TAU Gruppe ( $n=29$ ) (SSTR: 1,0 TAU: 2,9;  $p<0,01$ ). Außerdem hatten die SSTR Patienten deutlich weniger Vielfachmedikation erhalten (parallel oder aufeinander folgende Medikation mit Psychopharmaka) (SSTR: 1,8 Medikamente, TAU: 3,0 Medikamente;  $p<0,01$ ). In der SSTR Gruppe kam es deutlich häufiger zum vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie (Dropout) (SSTR: 45%, TAU: 16%). Hauptursachen waren ärztliche Verstöße gegen die Algorithmusregeln und das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen [Adli, et al., 2003; Bauer, et al., 2009].



Abbildung 1: Therapieprozessparameter in GAP 2: Dargestellt ist die Gruppe der remittierten Patienten. Bis Studienende weisen die Stufenplanpatienten signifikant weniger Strategiewechsel auf ( $p < 0,01$ ) und die Anzahl der verabreichten Medikamente ist signifikant geringer ( $p < 0,01$ ). SSTR = Standardized Stepwise Treatment Regime. TAU = Treatment as Usual [Bauer, et al., 2009].

Phase 3 des Projekts ist eine multizentrische, randomisierte und kontrollierte Studie, die im Zeitraum von 1999 bis 2005 durchgeführt wurde. Sie ist die erste große multizentrische Studie, die den Erfolg einer algorithmusgestützten Behandlung im Vergleich zur Behandlung nach freier Arztwahl in einem stationären Setting untersucht. Beteiligt waren bundesweit 10 Kliniken, darunter 6 Universitätskliniken. GAP 3 vergleicht zwei verschiedene Therapiealgorithmen (SSTR und CDES, siehe unten) mit TAU bei stationären Patienten mit unipolarer Depression. Algorithmus 1 (SSTR) kann wiederum in 3 Untergruppen gegliedert werden, die sich in ihren Folgestrategien bei Nichtansprechen auf eine vierwöchige Antidepressiva Monotherapie unterscheiden (SSTR1: Lithiumaugmentation, SSTR2: Hochdosierung, SSTR3: Antidepressiva-Wechsel). Obwohl die Wirksamkeit einer Lithiumaugmentation auf der Basis mehrerer placebokontrollierter Studien mehrfach gezeigt werden konnte, gibt es kaum Studien oder Daten, die die Lithiumaugmentation mit ebenso gut belegten Strategien wie Dosissteigerung und Medikamentenwechsel vergleichen [Bauer and Dopfmer, 1999]. Bisher beruhen diesbezügliche Therapieempfehlungen hauptsächlich auf theoretischen Überlegungen und Expertenkonsens. Der zweite Algorithmus ist ein computergestütztes Dokumentations- und Expertensystem (CDES). Beim CDES handelt es sich um eine Datenbank, in die individuelle Patientendaten eingegeben werden. Der Computer erstellt für jeden zu behandelnden

den Patienten eine Negativliste mit Medikamenten, die in der Vergangenheit trotz ausreichend hoher Dosierung und ausreichend langer Therapiedauer nicht zum Erfolg geführt hatten. Anhand einer Datenbank mit Daten von 650 Patienten aus Vorstudien gibt der Computer dem Arzt Vorschläge, die Therapie gegebenenfalls zu ändern. Das CDES lässt dem Arzt mehr Freiheit für therapeutische Entscheidungen als der SSTR Stufenplan, soll aber gleichzeitig Behandlungsregeln implementieren, die auch dem SSTR zugrunde liegen.

## 1.8 Aufgabenherleitung und Forschungsfragestellung

Einige Studien konnten zeigen, dass sich die Remissionsraten durch algorithmusgestützte Behandlung erhöhen und sich die Zeit bis zur Remission signifikant verkürzt [Bauer, et al., 2009; Birkenhager, et al., 2006; Yoshino, et al., 2009].

Offen bleibt die Frage, inwiefern die algorithmusgestützte von der herkömmlichen Behandlung abweicht bzw. wie sie das Verordnungsverhalten und damit die Qualität der Pharmakotherapie beeinflusst. Deshalb untersucht die vorliegende Arbeit die medikamentöse Therapie der dritten Phase des German Algorithm Projects (GAP 3).

Bezogen auf den Therapieprozess zeigte GAP 2, dass es bei der algorithmusgestützten Behandlung signifikant weniger Strategiewechsel und Polypharmazie gab. Die vorliegende Arbeit beforscht die Frage, ob dieses Ergebnis multizentrisch repliziert werden kann.

Zusätzlich zu dem Vergleich zwischen algorithmusgestützter Behandlung und TAU, erlaubt das Studiendesign von GAP 3 den Vergleich von zwei verschiedenen Algorithmen. Der hochstandardisierte Stufenplan SSTR, der strikte Therapievorgaben vorsieht und dem Arzt wenig Entscheidungsfreiheit erlaubt, wird mit dem individuelleren, die persönliche Krankengeschichte des Patienten berücksichtigende Algorithmus CDES verglichen. Dieses Studiendesign ermöglicht dadurch die Untersuchung der Frage, wie viel Freiheit im ärztlichen Verordnungsverhalten für ein optimales Therapieergebnis notwendig ist. Diese Prüfung soll Antwort auf die Frage geben, bis zu welchem Grad ärztliche Entscheidungsprozesse standardisierbar sind und welche Konsequenzen für die Behandlungsqualität daraus resultieren.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist eine statistische Auswertung der im Rahmen von GAP 3 erhobenen Daten über die medikamentöse Behandlung der Studienteilnehmer. Dabei sollen Therapieprozessparameter identifiziert werden, die das bessere Abschneiden der algorithmusgestützten Behandlung erklären können.

Die Kenntnis derjenigen Therapieprozessparameter, die sich unter Verwendung eines Therapiealgorithmus verändern, können Rückschlüsse auf Faktoren zulassen, die das bessere Abschneiden der algorithmusgestützten Behandlung erklären.

In dieser Arbeit wird die Hypothese aufgestellt, dass die Studiengruppen in Bezug auf das ärztliche Ordnungsverhalten charakteristische Unterschiede aufweisen, die zu einem optimierten Therapieergebnis führen. Diese Unterschiede sollen anhand von folgenden Therapieprozessparametern untersucht werden:

- Anzahl der verschriebenen Medikamente:

*Führt algorithmusgestützte Behandlung zu weniger Polypharmazie?*

- Anzahl der Strategiewechsel (An- und Absetzen antidepressiver Medikation):

*Geht eine algorithmusgestützte Behandlung mit weniger Strategiewechseln einher, wie in GAP 2 gezeigt wurde?*

- Verschreibung von Hypnotika und Antipsychotika:

*Geht eine algorithmusgestützte Behandlung mit der Verschreibung von weniger Hypnotika und Antipsychotika einher?*

- Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen:

*Führt ein algorithmusgestütztes Vorgehen zu weniger Medikamentenexposition und konsekutiv auch zu weniger unerwünschten Arzneimittelwirkungen?*

- Vorkommen von Unterdosierung:

*Führt der Gebrauch eines Therapiealgorithmus zu weniger Unterdosierungen?*

- Arztbezogene und patientenbezogene Compliance:

*Verbessert algorithmusgestütztes Vorgehen die Compliance von Patienten und Ärzten?*

## **2. Methoden**

In diesem Teil der Arbeit wird zuerst das Studiendesign von GAP 3 erläutert. Im Unterpunkt 2.2 „Subprojekt Therapieprozess“ wird dann die Methodik der vorliegenden Arbeit beschrieben.

### **2.1 Studiendesign der Phase 3 des Berliner Algorithmusprojekts**

Phase 3 war eine fünfarmige, randomisierte, kontrollierte und multizentrische Studie, die im Zeitraum von 2000 bis 2005 durchgeführt wurde. Die Studie wurde in 10 Kliniken (6 Unikliniken und 4 nicht-akademische Krankenhäuser) realisiert: Charité Campus Mitte Berlin (Leitendes Studienzentrum), Charité Campus Benjamin Franklin Berlin, Psychiatrische Klinik der Ludwig Maximilians Universität München, Psychiatrische Klinik der Universität Halle, Psychiatrische Klinik der Universität Düsseldorf, Psychiatrische Klinik der Universität Heidelberg, St. Hedwig Krankenhaus Berlin, St. Joseph Krankenhaus Berlin, Vivantes Auguste-Viktoria Krankenhaus Berlin, Bezirkskrankenhaus Gabersee.

Die Studie überprüfte Therapieerfolg und Therapieprozess in Abhängigkeit von 3 Heuristiken: 1. Ein systematischer Stufenplanalgorithmus (SSTR) 2. Ein therapiebezogenes, computerisiertes Dokumentations- und Expertensystem (CDES) 3. Standardbehandlung nach freiem klinischen Ermessen: Treatment as Usual (TAU). Im Folgenden soll das Studiendesign sowie das Vorgehen in den einzelnen Algorithmusstufen genauer beschrieben werden.

Die Untersuchung folgte einem längsschnittlichen Kontrollgruppendesign mit Messzeitpunkten in 14-tägigem Abstand ab Aufnahme in die Studie und Beginn der antidepressiven Medikation. Zur Berechnung der erforderlichen Gruppengröße wurde zu Beginn der Studie eine „Power-Abschätzung“ vorgenommen. Gemäß der Fallzahlplanung wurde eine Fallzahl von 450 Patienten angestrebt. Auf jede der Behandlungsgruppen (3 SSTR Gruppen, CDES und TAU) wurden damit 90 Patienten randomisiert.

SSTR (I/1)	SSTR (I/2)	SSTR (I/3)	CDES (II)	TAU (III)
<b>BERLINER STUFENPLAN SSTR</b> Stufenplangruppen I/1 bis I/3			<b>COMPUTERISIERTES DOKUMENTATIONS- UND EXPERTENSYSTEM CDES</b>	<b>STANDARDBEHANDLUNG TAU</b>
Stufenabfolge gemäß Gruppenzuteilung und jeweils festgelegtem Protokoll			EDV-gestützte individualisierte Pharmakotherapie	Behandlung nach freiem klinischem Ermessen

Abbildung 2: Übersicht über das Studiendesign von GAP 3. Abgebildet sind die 3 Hauptstudienarme SSTR = Stufenplanbehandlung, CDES = Computerisiertes Dokumentations- und Expertensystem und TAU = Behandlung nach freiem klinischem Ermessen (Treatment as Usual)

### 2.1.1 Einschlusskriterien

Die folgenden Kriterien mussten zum Einschluss in eine der fünf Behandlungsgruppen erfüllt sein.

1. Patienten beiderlei Geschlechts mit folgenden depressiven Erkrankungen nach ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision) wurden in eine der beiden Behandlungsgruppen aufgenommen:
  - Depressive Episode ohne oder mit psychotischen Symptomen (F32.0, F32.1, F32.2, F32.3)
  - Rezidivierende depressive Störung ohne oder mit psychotischen Symptomen (F33.0, F33.1, F33.2, F33.3, F33.8, F33.9, F38.1)
2. Ein HAMD-21 (Hamilton Depression Rating Scale, 21 Items) [Hamilton, 1960] Wert von  $\geq 15$
3. Alter zwischen 18 und 70 Jahren.
4. Schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie

### **2.1.2 Ausschlusskriterien**

Depressive Patienten, die folgende Kriterien erfüllten, waren von einer Teilnahme an beiden Behandlungsgruppen ausgeschlossen, da sie aufgrund von Besonderheiten einer speziellen, individuellen Therapie bedurften bzw. weil durch Besonderheiten ein rasches Ausscheiden aus dem Stufenplan zu erwarten war:

- Bipolare affektive Störung (F31)
- Patienten, bei denen Verdacht auf eine organisch begründete Depression bestand
- Patientinnen in Schwangerschaft oder Stillzeit
- Depressive Patienten, die eine Medikation zur Phasenprophylaxe hatten, welche weitergeführt werden sollte (Lithium, Carbamazepin, L-Thyroxin hochdosiert, Valproat)
- Patienten, die eine schwere internistische Zusatzerkrankung hatten und bei denen absehbar war, dass Kontraindikationen für die Durchführung einer Stufenplanbehandlung bestanden und die dementsprechend eine individuelle Therapie bzw. eine spezielle Auswahl der Psychopharmaka benötigten (Beispiele: Herzinfarkt in den letzten 2 Monaten, Organtransplantation, schwere Leber- und Nierenerkrankungen)
- Patienten, die eine Behandlung nach einem Stufenplan ablehnten
- Patienten, die eine Psychopharmakotherapie ablehnten
- Patienten, die gerichtlich untergebracht waren
- Patienten mit einem Alter unter 18 Jahren und über 70 Jahren

### **2.1.3 Erhebungsinstrumente und Dokumentation**

Die HAMD-21-Skala war das primäre Instrument zur Beurteilung der Wirksamkeit der zu prüfenden Therapieverfahren. In allen Behandlungsgruppen werden nach Aufnahme der antidepressiven Medikation in 14-tägigen Abständen die HAMD-Scores erhoben [Hamilton, 1960]. Nach Feststellung eines HAMD Summenscores von  $\leq 9$  fand ein weiteres Rating nach 2 Wochen bzw. vor Entlassen des Patienten (Mindestabstand zum Vorrating 1 Woche) statt. Bestätigt sich der Wert von  $\leq 9$  gilt der Patient als remittiert. Die HAMD Werte der Kontrollgruppe/TAU dienen ausschließlich dem Vergleich der Behandlungsergebnisse zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen. Zusätzlich

wurden zur Auswertung das Beck'sche Depressionsinventar (BDI) als Selbstbeurteilungsinstrument, die Clinical Global Impression Scale (CGI) zur Erfassung des globalen klinischen Eindrucks, die Young Mania Rating Scale (YMRS) zur Beurteilung manischer Symptomatik sowie die Nebenwirkungsskalen UKU (Uscandinavian Kociety of Uсыpharmacology) und EPS (Extrapyramidal-Symptom-Skala) herangezogen.

Zum Vergleich der Medikationen und Behandlungsentscheidungen wurden sämtliche Verschreibungen mit den Tagesdosen der Medikamente dokumentiert. Patienten, welche vorzeitig aus der Studie ausschieden, wurden als Dropouts bezeichnet und mit Dropout-Zeitpunkt und spezieller Begründung festgehalten.

## **2.1.4 Übersicht zum Vorgehen in den Behandlungsgruppen**

### **2.1.4.1 Algorithmusgruppe (SSTR)**

Nach dem „Berliner Stufenplan“ (SSTR – siehe Abbildung 3) wurden je nach Gruppenzugehörigkeit bis zu acht Therapiestufen durchlaufen, wobei ein Wechsel in die nächstfolgende Stufe zu vorgeschriebenen Zeitpunkten bei Nichtansprechen auf die Behandlung in der vorhergehende Stufe erfolgte. Nach initialer Non-Response auf die antidepressive Medikation in mittlerer Dosis sah der Stufenplan drei unterschiedliche Vorgehensweisen vor, auf die die Patienten randomisiert verteilt wurden: Während die Patienten der Gruppe 1 sofort eine Lithiumaugmentationsbehandlung erhielten, wurden die Patienten der Gruppe 2 zunächst einer hochdosierten Antidepressiva-Monotherapie zugeführt. Patienten der Gruppe 3 wurden auf ein anderes Antidepressivum unterschiedlichen pharmakologischen Wirkprofils umgestellt. Die Auswahl der Medikamente der ersten Wahl blieb hierbei gleich. Die Aufdosierung der Präparate folgte fest vorgegebenen Regeln. Für Patienten der Stufenplangruppen wurde dem standardisierten Befund (HAMD-21-Score) entsprechend die Weiterbehandlung gemäß Stufenplanalgorithmus festgelegt. Dem HAMD-Score entsprechend wurden hierbei drei verschiedene Formen des klinischen Ansprechens auf die Behandlung unterschieden: 1. Remission (Therapieerfolg) 2. Partialremission (Therapieiteilerfolg) 3. Non-Response (Therapiemisserfolg) (siehe unten unter Regeln zur Definition des therapeutischen Ansprechens). In Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Behandlung erfolgte die weitere Therapie nach Stufenplan.

### *Psychotrope Zusatz- und Bedarfsmedikation:*

Nur Lorazepam sowie Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika waren aus Gründen der Einheitlichkeit als Bedarfsmedikation zulässig. Bei wahnhafter Depression waren als neuroleptische Medikation nur Risperidon bis 6 mg/d und Olanzapin bis max. 15 mg/d erlaubt.

### *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen:*

Bei Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) mussten diese entsprechend dokumentiert werden. Es wurde die Nebenwirkungsskala Uscandinavian Kociety of Usypharmacology (UKU) verwendet [Lingjaerde, et al., 1987]. Dosisanpassungen waren nach vorheriger Dokumentation möglich, mussten jedoch auf dem Studiendokumentationsbogen vermerkt werden. Die Stufenabfolge sollte hierdurch jedoch nicht beeinflusst werden. Zur Blutdruckeinstellung, insbesondere während der MAO-Hemmer-Stufe, konnten Dihydroergotamin und Propranolol verwendet werden.

### *Nicht-Pharmakologische Behandlungen:*

Nicht-pharmakologische Zusatzbehandlungen (Schlafentzugsbehandlung, psychotherapeutische Behandlung, Ergotherapie, Physiotherapie, Lichttherapie, Musiktherapie, Einzel- und Gruppengespräche) waren uneingeschränkt nach ärztlichem Ermessen möglich. Eine Dokumentation auf dem Therapiedokumentationsbogen ist erfolgt.

Regeln zur Definition des therapeutischen Ansprechens:

#### 1. Therapieerfolg (Remission):

HAMD-21-Score  $\leq 9$  bei mindestens zwei Messzeitpunkten im Abstand von zwei Wochen. Als Remissionszeitpunkt gilt dann der Zeitpunkt des ersten (bestätigten) Erfolgsratings. Nach Erreichen einer Remission (und erfolgtem Bestätigungsrating) gilt die Algorithmusstudie als beendet.

#### 2. Therapieteilerfolg (Partialremission):

Abnahme des HAMD-Scores um mindestens 8 Punkte oder um mindestens 30% (HAMD-21 > 9) gegenüber dem HAMD-Score vor Beginn der jeweiligen Stufe. In diesem Fall wird die jeweilige Behandlungsstufe um zwei Wochen verlängert. Eine Stufenverlängerung ist jedoch nur einmal möglich. Dies soll verhindern, dass ein Patient bei anhaltendem Therapieteilerfolg zu lange in einer Stufe bleibt. Die Stufe „Lithiummonotherapie“ ist von einer Verlängerung bei Partialremission grundsätzlich ausgenommen.

#### 3. Therapiemisserfolg (Non-Response)

Abnahme des HAMD-Scores um weniger als 8 Punkte (HAMD-21 > 9) nach Durchlaufen einer Therapiestufe. Der Patient tritt in die nächste Behandlungsstufe ein.

#### 4. Rückfall nach einmalig erreichtem Remissionsscore:

Lässt sich im Bestätigungsrating 2 Wochen nach erstmalig festgestellter Remission, die Remission nicht bestätigen (HAMD > 9), so ist das weitere Vorgehen wiederum vom HAMD-Score abhängig:

HAMD 10-14: Verlängerung der Behandlungsstufe um weitere zwei Wochen, d. h. die Therapie bleibt für diesen Zeitraum unverändert. Auch hierbei gilt, dass dieselbe Stufe nur einmal verlängert werden darf.

HAMD > 15: Eintritt in die nächstfolgende Stufe

Woche	SSTR 1	SSTR 2	SSTR 3	
0	Absetzperiode			
1	Antidepressiva-Monotherapie			
2				
3				
4				
5	Lithiumaugmentation	Hochdosierte Antidepressiva-Monotherapie	Medikamentenwechsel: Antidepressiva-Monotherapie	
6				
7				
8				
9	Lithiummonotherapie	Lithiumaugmentation	Lithiumaugmentation	
10				
11	MAO-Hemmer-Monotherapie	Lithiummonotherapie	Lithiummonotherapie	
12				
13	Hochdosierte MAO-Hemmer-Monotherapie	MAO-Hemmer-Monotherapie	MAO-Hemmer-Monotherapie	
14				
15	EKT	Hochdosierte MAO-Hemmer-Monotherapie	Hochdosierte MAO-Hemmer-Monotherapie	
16				<i>Alternativ:</i> Höchstdosierte MAO-Hemmer-Monotherapie
17		EKT	EKT	<i>Alternativ:</i> Höchstdosierte MAO-Hemmer-Monotherapie
18				T3-Augmentation
19		EKT	EKT	T3-Augmentation
20				T3-Augmentation

Abbildung 3: Übersicht über die Therapieschritte in den Stufenplanarmen des Berliner Algorithmus (SSTR) von GAP 3 [Adli, et al., 2006]

#### 2.1.4.2 Computerisiertes Dokumentations- und Expertensystem (CDES)

Nach genauer Anamnese wurden zunächst die individuellen Daten eines einzelnen Patienten in einer elektronischen Datenbank erfasst. Neben der Diagnostik nach ICD-10 wurden Daten zum bisherigen Krankheitsverlauf, zu Art, Dauer, Dosierung, Erfolg und

Risiken bzw. unerwünschte Arzneimittelwirkungen bisheriger antidepressiver Pharmakotherapien sowie von eventuellen internistischen Begleiterkrankungen, die Einfluss auf die Wahl des Antidepressivum haben, möglichst vollständig eingegeben. Zu Beginn der Therapie konnte aus allen derzeit auf dem Markt befindlichen Antidepressiva ausgewählt werden. Die Auswahl wurde jedoch durch individuelle Vorerfahrungen des einzelnen Patienten eingeschränkt. Bei Unverträglichkeiten oder schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen wird ein einzelnes Pharmakon aus der Liste der empfohlenen Medikamente entfernt. Bei internistischen Begleiterkrankungen, die eine Kontraindikation zur Verordnung von Antidepressivagruppen mit spezifischen Nebenwirkungen darstellen, wird die entsprechende Gruppe aus der Empfehlungsliste entfernt. Bei Therapieresistenz in einem vorausgegangenem antidepressiven Behandlungsversuch wird, falls die Vorbehandlung ausreichend lange und in ausreichend hoher Dosierung erfolgte, die Gruppe der Medikamente, denen das gleiche pharmakologische Wirkprinzip zu Grunde liegt, aus den Empfehlungen entfernt.

Im weiteren Behandlungsverlauf werden mit den beschriebenen klinischen Ratings der Behandlungsverlauf sowie Verträglichkeitsdaten erfasst. Bei Überprüfung des Therapieerfolgs kann nun ab dem ersten Kontrollrating (nach der 2. Behandlungswoche) in 14-tägigen Abständen durch Vergleich der individuellen Besserungsrate mit mittleren Besserungsraten von 650 in Vorstudien behandelten Patienten entschieden werden, ob die Pharmakotherapie des behandelten Patienten unverändert fortgesetzt werden kann oder ob eine Umstellung bzw. Intensivierung der Therapie erfolgen soll. Es werden im Behandlungsverlauf ähnlich wie im Berliner Stufenplan verschiedene Therapiestufen durchlaufen, wobei die Wahl der Medikamente nicht eingeschränkt ist, sondern lediglich für jeden Patienten eine individuelle „Negativliste“ nicht zu verwendender Präparate oder Präparategruppen erstellt wird.

Der Behandlungsablauf war folgendermaßen: Es wird zunächst eine Antidepressiva-Monotherapie empfohlen. Bei ungenügender Wirksamkeit der Therapie wird nach der Überprüfung der Dosierung, der Therapiedauer, des Plasmaspiegels und der Compliance des einzelnen Patienten zunächst eine Dosiserhöhung des jeweiligen Präparates empfohlen. Nach Erreichen der Maximaldosis wird die Umstellung auf ein Pharmakon eines anderen pharmakologischen Wirkprinzips empfohlen, für das bislang keine Antidepressiva-Resistenz ersichtlich ist. Als nächsten Schritt empfiehlt das Expertensystem eine Augmentationsbehandlung, die jedoch nicht auf die Lithiumgabe beschränkt ist,

sondern in deren Rahmen ebenfalls die zusätzliche Gabe eines Mood-Stabilizers wie Carbamazepin oder eine Kombinationstherapie mit zwei Antidepressiva verschiedener Wirkmechanismen empfohlen wird. Auf Kontraindikationen oder verbotene Kombinationen wird dabei hingewiesen. Schließlich kann, wie im Berliner Stufenplan, jedem Patienten bei Bedarf eine Elektrokrampftherapie angeboten werden (siehe Abbildung 3).

Zusammengefasst formuliert lässt die Verwendung des Expertensystems weitgehende Freiheit für therapeutische Entscheidungen, implementiert aber Behandlungsprinzipien, die im Wesentlichen auch dem Berliner Stufenplan zugrunde liegen.

#### **2.1.4.3 Kontrollgruppe – Treatment as Usual (TAU)**

Patienten dieser Behandlungsgruppe werden ohne Vorgaben von spezifischen Handlungsanweisungen und sequentiellen Therapierichtlinien nach freiem klinischem Ermessen behandelt. Die Wahl der Medikamente und Dosierungen ist frei. Die Ratings zum Therapie-Erfolg werden ebenfalls 14-tägig und auf die gleiche Weise wie in den beiden anderen Gruppen durchgeführt. Die erreichte Remission muss wie in den Stufenplan-Gruppen durch einen Retest mit einem HAMD  $\leq$  9 nach 2 Wochen bestätigt werden. Als Remissionszeitpunkt gilt auch hier der Zeitpunkt des ersten Ratings in Remission.

## 2.2 Subprojekt Therapieprozess

### 2.2.1 Generieren von Variablen

In GAP 2 wurden in Bezug auf den Therapieprozess Strategiewechsel und Polypharmazie untersucht. Zur multizentrischen Replikation dieser Ergebnisse wurden in dieser Arbeit folgende Variablen generiert:

#### *Strategiewechsel*

Als Strategiewechsel zählte jedes An- und Absetzen antidepressiv wirksamer Medikation. Bei jedem der 429 in die Studie eingeschlossenen und auswertbaren Patienten wurde die Anzahl der Strategiewechsel gezählt. Bedarfsmedikation wie Benzodiazepine und Hypnotika wurden nicht mitgezählt. Wenn ein Antidepressivum vor Studienbeginn schon angesetzt war, wurde es als ein Strategiewechsel mitgezählt. Bei Antipsychotika und Mood Stabilizern wie Carbamazepin oder Lithium wurde der individuelle Patientenfall mit der Frage betrachtet, ob das Medikament im Rahmen des antidepressiven Therapiekonzepts verschrieben wurde. Wenn dies zutraf, wurde die genannte Medikation als Strategiewechsel gezählt.

#### *Anzahl von Antidepressiva und Begleitmedikation*

Es wurde die Anzahl der insgesamt verordneten Medikamente für jeden der 429 Patienten gezählt. Eine entsprechende Variable wurde neu generiert.

#### *Antidepressiva in zu geringer Dosierung*

Vor Erstellung dieser Arbeit lag eine kategorielle (ja/nein) Variable vor, die beschreibt, ob mindestens 1 Antidepressivum unterhalb der minimal wirksamen Dosierung verschrieben wurde. Daraufhin wurde für die hier vorliegende Arbeit die Art der Unterdosierung jedes Patienten analysiert. Dies resultiert in einer neuen Variable die miteinbezieht, ob das unterdosierte Medikament als Schlafmedikation gegeben wurde (wo niedrigere Dosierungen als adäquat zu betrachten sind). Diese Fälle wurden nicht als Unterdosierung gewertet. Für die Bestimmung, ob eine Unterdosierung vorliegt, wurde die von Sackheim entwickelte *ATHF – Antidepressant Treatment History Form* verwendet [Sackheim, 2001]. In diesem Protokoll wurde festgelegt, welche Dosierungen als adäquat zu betrachten sind.

## 2.2.2 Untersuchte Variablen

### *Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen*

Im Rahmen der Durchführung von GAP 3 wurde das Auftreten von UAW dokumentiert. Es wurde die Nebenwirkungsskala UKU verwendet [Lingjaerde, et al., 1987]. In die Auswertung wurden nur UAW miteinbezogen, bei denen der kausale Zusammenhang mit dem Medikament als wahrscheinlich eingestuft wurde.

### *Patientenbedingte und arztbedingte Dropouts als Hinweis auf die Compliance*

Dropout (Ausscheiden aus der Studie) wurde mit Dropoutgründen auf den Studienbögen dokumentiert. Es wurde unterschieden zwischen ärztlicher und patientenbedingter Non-compliance. Auf Seite der Patienten wurde in der Dokumentation zwischen Zurückziehung des Einverständnisses zur Studienteilnahme und vorzeitiger Entlassung unterschieden. Die arztbezogenen Ausscheidungsgründe waren Verletzungen des Studienprotokolls, sowie vorzeitige Entlassung ausgehend vom Arzt. Weitere Gründe waren das Auftreten von UAW, Verlegung in ein anderes Krankenhaus, Suizid und das Diagnostizieren von somatischen Erkrankungen, die zum Ausscheiden aus der Studie führten.

### *Anzahl unterschiedlicher Antidepressiva*

Zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit lagen Variablen zur Anzahl der Menge an verschiedenen Antidepressiva, die ein Patient insgesamt erhalten hat, bereits vor.

### *Defined Daily Doses (DDD) der verschiedenen Medikamentenklassen*

Der Begriff der DDD beschreibt die durchschnittliche tägliche Medikamentendosis für ihre Hauptindikation bei Erwachsenen [WHO, 2003]. Z. B. entspricht eine DDD Citalopram 20 mg. Wenn der Patient im Laufe der Studie 200 mg erhalten hat entspricht dies 10 DDD. Auf dieser Grundlage wurden die zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit bereits vorliegenden Medikamentenmengen für die angewendeten Medikamentenklassen ausgewertet.

### *Generelle Einnahme von Hypnotika und Antipsychotika*

Zum Entstehungszeitpunkt dieser Arbeit lagen Variablen vor, die darüber Auskunft geben, ob der betroffene Patient eine bestimmte Substanzklasse erhalten hat oder nicht.

### **2.2.3 Datensatz und statistische Tests**

Die Daten der 429 auswertbaren Patientendaten lagen als SPSS Datei vor. Der Datensatz wurde aus den Dokumentationsbögen der 10 beteiligten Kliniken zusammengestellt. Wie oben beschrieben wurden einige Variablen neu generiert; andere existierten bereits.

Für die statistische Auswertung wurden die SPSS (Statistical package for Social Science) Versionen 12.0 und 14.0 verwendet. Für die Berechnung statistischer Unterschiede zwischen den 3 Gruppen (SSTR, CDES, TAU) und den 5 Gruppen (SSTR1, SSTR2, SSTR3, CDES, TAU) wurde zum Vergleich der Mittelwerte ANOVA (analysis of variance) für kontinuierliche Variablen verwendet. Der Chi-Quadrat-Test und logistische Regression wurde für die Auswertung von kategoriellen Variablen verwendet. Als Signifikanzniveau wurde  $p$  kleiner 0,05 gewählt. Ein Signifikanzniveau von  $p$  kleiner 0,1 wurde als Trend gewertet. Die Mittelwerte werden jeweils zusammen mit der Standardabweichung angegeben.

### 3. Ergebnisse

475 Patienten konnten zwischen 1999 und 2005 in die Studie eingeschlossen werden. Von diesen waren 429 Patienten einer weiteren Auswertung zugänglich. 11 Patienten wurden wieder ausgeschlossen aufgrund eines HAMD Wertes <15. 26 Patienten hatten eine andere Diagnose als unipolare Depression. 9 Patienten konnten aufgrund von fehlenden Baseline Daten nicht ausgewertet werden. Von diesen 429 Patienten standen von 350 die vollständigen Daten zur medikamentösen Therapie zur Verfügung. Tabelle 1 zeigt die soziodemographischen Daten mit Gruppenzugehörigkeit der Studienteilnehmer bei Aufnahme in die Studie.

	SSTR 1	SSTR 2	SSTR 3	CDES	TAU	Statistik	p
Teilnehmerzahl	86	91	89	79	84		
Weiblich (%) N = 428	65.9	62.6	62.9	74.7	51.2	Chi <sup>2</sup> =9.978	.041
Alter (Jahre: M, SD) N = 429	45.6 ±11.1	44.3 ±13.3	42.2 ±13.4	43.6 ±12.5	45.1 ±11.7	F=1.012	.401
Verheiratet/ Partnerschaft (%) N = 397	45.0	34.9	44.6	38.9	38.2	Chi <sup>2</sup> =2.619	.623
Schweregrad der Depression bei Ein- schluss (HAMD; M, SD) N = 429	25.9 ±6.5	25.4 ±5.3	25.4 ±5.8	25,6 ±6.0	27.4 ±6.3	F=1.668	.156
Dauer seit Erkrän- kungsbeginn (Jahre; M, SD) N = 262	5,8 ±8.5	8.8 ±10.7	5.5 ±9.4	10.4 ±13.0	8.3 ±8.2	F=2.229	.066
Anzahl depressiver Episoden (mit der aktuellen; M, SD) N = 251	2.3 ±2.1	2.7 ±2.9	1.8 ±1.4	2.4 ±1.7	2.8 ±2.4	F=1.660	.160
Komorbiditäten Psychiatrische (%) N = 420	27.1	24.7	20.7	22.1	24.4	Chi <sup>2</sup> =1.145	.887
Persönlichkeitsstörung (%) N = 429	5.8	12.1	10.1	8.9	8.3	Chi <sup>2</sup> =2.282	.684

Tabelle 1: Dargestellt ist die Stichprobenbeschreibung (Baseline-Daten) von GAP 3; M = Mittelwert, SD = Standardabweichung.

Es werden jeweils die 3 Hauptgruppen (SSTR, CDES, TAU) und die 5 Gruppen (SSTR1, SSTR2, SSTR3, CDES, TAU) miteinander verglichen. Zuerst wird die Ge-

samtstichprobe und dann die Stichprobe aus nur remittierten Patienten dargestellt. Die Gesamtstichprobe zeigt einen Überblick über das ärztliche Ordnungsverhalten wie z. B. die Anzahl der verschriebenen Antidepressiva. Darüber hinaus zeigt die Stichprobe der remittierten Patienten, inwiefern sich die Gruppe der erfolgreich behandelten Patienten von der Gesamtstichprobe unterscheidet.

### 3.1 Anzahl verschriebener Antidepressiva

Sowohl für die Gesamtstichprobe als auch für die remittierten Patienten zeigt sich, dass die Anzahl der Antidepressiva in der Studienzeit für Patienten aus SSTR signifikant geringer ist als für Patienten aus CDES (Gesamtstichprobe  $p = .000$ , Remittierte  $p = .008$ ) und TAU (Gesamtstichprobe  $p = .001$ , Remittierte  $p = .004$ ). Wie in Tabelle 2 und 3 dargestellt erhielten Patienten aus SSTR weniger Antidepressiva als CDES und TAU. Gemeint ist hier nicht die kumulative Dosis von Antidepressiva sondern nur die Anzahl verschiedener Antidepressiva, die im Laufe der Studie verordnet wurden.

	<i>N</i>	<i>Mittelwert ± SD</i>	<i>F</i>	<i>Signifikanz</i>
SSTR	214	$1.08 \pm 0.3$	14.10	.000
CDES	67	$1.38 \pm 0.7$		
TAU	69	$1.31 \pm 0.5$		

*Tabelle 2: Anzahl von Antidepressiva in Studienzeit. Vergleich der 3 Gruppen. Dargestellt ist die Gesamtstichprobe. SD = Standardabweichung*

	<i>N</i>	<i>Mittelwert ± SD</i>	<i>F</i>	<i>Signifikanz</i>
SSTR	142	$1.08 \pm 0.2$	8.24	.000
CDES	34	$1.29 \pm 0.5$		
TAU	41	$1.29 \pm 0.4$		

*Tabelle 3: Anzahl von Antidepressiva in Studienzeit. Vergleich der 3 Gruppen. Dargestellt sind die remittierten Patienten.*

Auch der Vergleich der 5 Behandlungsgruppen zeigt einen signifikanten Unterschied bezüglich der Anzahl der Antidepressiva in der Studienzeit, sowohl für die Gesamtstichprobe als auch für die remittierten Patienten (siehe Tabelle 4 und 5). SSTR1 (Lithi-

umaugmentationsgruppe) und SSTR2 (Hochdosisgruppe) erhalten weniger Antidepressiva als CDES und TAU.

	<i>N</i>	<i>Mittelwert ± SD</i>	<i>F</i>	<i>Signifikanz</i>
SSTR 1	71	1.04 ± 0.2	8.91	.000
SSTR 2	73	1.00 ± 0.0		
SSTR 3	70	1.20 ± 0.4		
CDES	67	1.38 ± 0.7		
TAU	69	1.31 ± 0.5		

*Tabelle 4: Anzahl von Antidepressiva in Studienzeit. Vergleich der 5 Gruppen. Dargestellt ist die Gesamtstichprobe.*

	<i>N</i>	<i>Mittelwert ± SD</i>	<i>F</i>	<i>Signifikanz</i>
SSTR 1	46	1.00 ± 0.0	7.37	.000
SSTR 2	47	1.00 ± 0.0		
SSTR 3	49	1.22 ± 0.4		
CDES	34	1.29 ± 0.5		
TAU	41	1.29 ± 0.4		

*Tabelle 5: Anzahl von Antidepressiva in Studienzeit. Vergleich der 5 Gruppen. Dargestellt sind die remittierten Patienten.*

**Weniger verschiedene Antidepressiva in SSTR als in CDES und TAU**

### 3.2 Anzahl Strategiewechsel

In der Gesamtstichprobe finden bis Studienende bei SSTR signifikant weniger Strategiewechsel statt als bei CDES und TAU.

	<i>N</i>	<i>Mittelwert ± SD</i>	<i>F</i>	<i>Signifikanz</i>
SSTR	214	1.71 ± 1.1	5.94	.003
CDES	67	2.43 ± 2.8		
TAU	69	2.30 ± 1.8		

*Tabelle 6 zeigt die Anzahl an Strategiewechseln im Vergleich der 3 Gruppen. Dargestellt ist die Gesamtstichprobe.*

Wenn die Studiendauer als Kovariate in die Berechnung mit einbezogen wird ist das Ergebnis nicht signifikant ( $p=.126$ ).

Innerhalb der Gruppe derjenigen, die im Rahmen der Studie remittieren, zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl der Strategiewechsel.

	<i>N</i>	<i>Mittelwert ± SD</i>	<i>F</i>	<i>Signifikanz</i>
SSTR	142	1.75 ± 1.2	1.71	.182
CDES	34	1.97 ± 1.5		
TAU	41	2.19 ± 1.7		

*Tabelle 7 zeigt die Anzahl an Strategiewechseln im Vergleich der 3 Gruppen. Dargestellt sind die remittierten Patienten.*

	<i>N</i>	<i>Mittelwert ± SD</i>	<i>F</i>	<i>Signifikanz</i>
SSTR 1	71	1.69 ± 0.9	3.07	.016
SSTR 2	73	1.63 ± 1.0		
SSTR 3	70	1.82 ± 1.4		
CDES	67	2.43 ± 2.8		
TAU	69	2.30 ± 1.8		

*Tabelle 8: Anzahl von Strategiewechseln in Studienzeit. Vergleich der 5 Gruppen. Dargestellt ist die Gesamtstichprobe.*

Analog zum Vergleich der 3 Studiengruppen gibt es im 5 Gruppen Vergleich in der Gesamtstichprobe einen signifikanten Unterschied. Wenn als Kovariate die Studiendauer mit einbezogen wird ist das Ergebnis nicht signifikant ( $p = .559$ ).

Für die remittierten Patienten gibt es im Vergleich der 5 Gruppen keinen signifikanten Unterschied.

	<i>N</i>	<i>Mittelwert ± SD</i>	<i>F</i>	<i>Signifikanz</i>
SSTR 1	46	$1.58 \pm 0.8$	1.38	.241
SSTR 2	47	$1.68 \pm 1.0$		
SSTR 3	49	$1.97 \pm 1.5$		
CDES	34	$1.97 \pm 1.5$		
TAU	41	$2.19 \pm 1.7$		

*Tabelle 9: Anzahl von Strategiewechseln in Studienzeit. Vergleich der 5 Gruppen. Dargestellt sind die remittierten Patienten.*

**Keine Unterschiede in der Anzahl der Strategiewechsel**

### 3.3 Generelle Verschreibung von Antipsychotika

Im Hinblick auf die *generelle Verschreibung von Antipsychotika (ja/nein)* im Rahmen der Studie zeigt sich zwischen SSTR, CDES und TAU kein signifikanter Unterschied ( $\chi^2=.529$ ,  $p=.767$ ). In SSTR haben 25,4% der Patienten Antipsychotika erhalten. In CDES 22,4% und in TAU 26,1%.

In der *Anzahl der verschriebenen Antipsychotika* im Rahmen der Studie zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen SSTR, CDES und TAU, auch nicht in der Gruppe der nicht wahnhaft Depressiven ( $F=0.262$ ,  $p=.770$ ) (siehe Tabelle 10).

	<i>N</i>	<i>Mittelwert ± SD</i>	<i>F</i>	<i>Signifikanz</i>
SSTR	214	$0.33 \pm 0.6$	.641	.527
CDES	67	$0.44 \pm 0.9$		
TAU	69	$0.36 \pm 0.7$		

*Tabelle 10 zeigt die Anzahl an der verschriebenen Antipsychotika im Vergleich der 3 Gruppen. Dargestellt ist die Gesamtstichprobe.*

**Keine Unterschiede in der Verschreibung von Antipsychotika**

### 3.4 Generelle Verschreibung von Hypnotika

Im Hinblick auf die *generelle Verschreibung von Hypnotika (ja/nein)* im Rahmen der Studie zeigt sich zwischen SSTR, CDES und TAU ein signifikanter Unterschied (TAU erhält seltener Hypnotika als SSTR und CDES). In der Gruppe der Remittierten erhalten Patienten aus CDES signifikant mehr Hypnotika als TAU.

Die Wahrscheinlichkeit der Hypnotika-Einnahme ist bei CDES-Patienten signifikant größer als bei TAU ( $OR=3.949$ ,  $p=.005$ ). Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen SSTR und TAU ( $OR=1.870$ ,  $p=.095$ ).

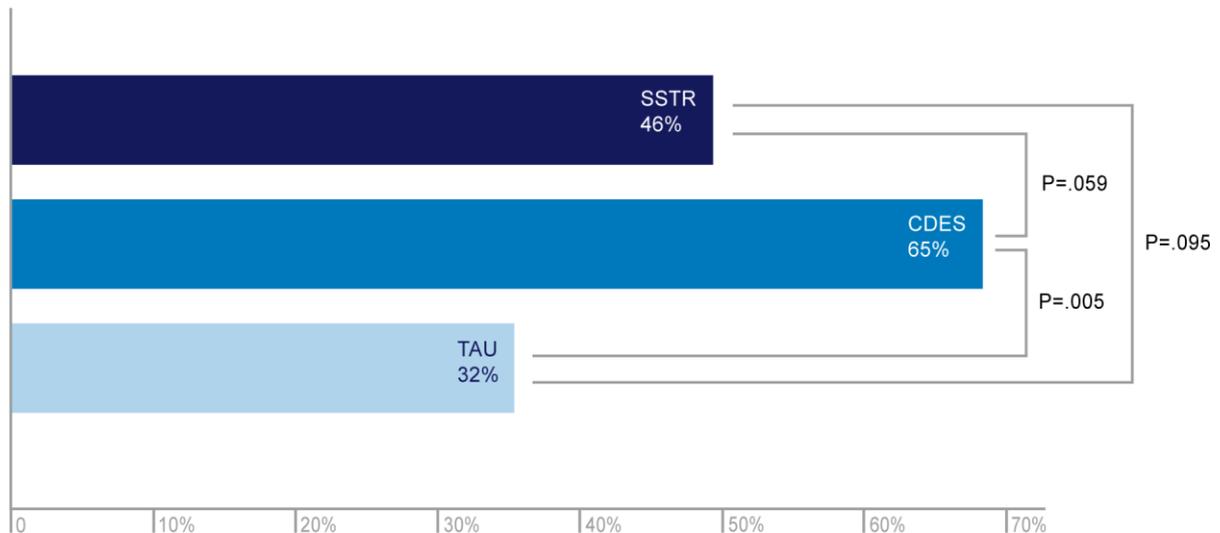


Abbildung 4: Zeigt den Anteil der Patienten, die im Laufe der Studie Hypnotika erhalten haben.

**Mehr Hypnotika Verschreibung in CDES als in TAU**

### 3.5 Anzahl der verschriebenen Substanzen

Es gibt keinen signifikanten Unterschied in der Anzahl der Substanzen (Medikamente) bis Studienende bzw. bis Remission im Rahmen der Studie. Die Anzahl der Substanzen ist nicht zu verwechseln mit der kumulativen Menge der Medikamentenexposition, die in Form der *Defined Daily Doses* (DDD) erhoben wurde.

	<i>N</i>	<i>Mittelwert ± SD</i>	<i>F</i>	<i>Signifikanz</i>
SSTR	214	2.80 ± 1.5	2.48	.085
CDES	67	3.34 ± 2.1		
TAU	69	3.02 ± 1.9		

Tabelle 11 zeigt die Anzahl der Substanzen (Medikamente) im Vergleich der 3 Gruppen. Dargestellt ist die Gesamtstichprobe.

	<i>N</i>	<i>Mittelwert ± SD</i>	<i>F</i>	<i>Signifikanz</i>
SSTR	142	2.83 ± 1.6	0.93	.396
CDES	34	3.26 ± 1.7		
TAU	41	2.87 ± 1.8		

*Tabelle 12 zeigt die Anzahl der Substanzen (Medikamente) im Vergleich der 3 Gruppen. Dargestellt sind die remittierten Patienten.*

	<i>N</i>	<i>Mittelwert ± SD</i>	<i>F</i>	<i>Signifikanz</i>
SSTR 1	70	2.68 ± 1.4	1.36	.246
SSTR 2	73	2.83 ± 1.5		
SSTR 3	70	2.82 ± 1.5		
CDES	67	3.32 ± 2.1		
TAU	69	3.02 ± 1.9		

*Tabelle 13: Anzahl von der Substanzen (Medikamente) in Studienzeit. Vergleich der 5 Gruppen. Dargestellt ist die Gesamtstichprobe.*

	<i>N</i>	<i>Mittelwert ± SD</i>	<i>F</i>	<i>Signifikanz</i>
SSTR 1	46	2.67 ± 1.4	0.55	.698
SSTR 2	47	2.89 ± 1.6		
SSTR 3	49	2.87 ± 1.6		
CDES	34	3.23 ± 1.7		
TAU	41	2.87 ± 1.8		

*Tabelle 14: Anzahl der Substanzen (Medikamente) in Studienzeit. Vergleich der 5 Gruppen. Dargestellt sind die remittierten Patienten.*

**Keine Unterschiede in der Anzahl der verschriebenen Substanzen**

### 3.6 Defined Daily Doses (DDD) – Kumulative Medikamentenmenge

#### 3.6.1 Antidepressiva

Bei der insgesamt kumulativ verordneten Medikamentenmenge, gemessen als DDD, gibt es weder zwischen SSTR, CDES und TAU noch im Vergleich der 5 Gruppen signifikante Unterschiede in der Menge der verordneten Antidepressiva.

	<i>N</i>	<i>Mittelwert ± SD</i>	<i>F</i>	<i>Signifikanz</i>
SSTR	212	64.95 ± 54.6	1.14	.319
CDES	65	67.13 ± 56.3		
TAU	65	77.73 ± 68.8		

*Tabelle 15 zeigt die kumulativ verordnete Menge an Antidepressiva im Vergleich der 3 Gruppen. Dargestellt ist die Gesamtstichprobe.*

	<i>N</i>	<i>Mittelwert ± SD</i>	<i>F</i>	<i>Signifikanz</i>
SSTR	141	62.89 ± 47.2	.995	.371
CDES	34	61.58 ± 59.0		
TAU	39	75.79 ± 65.3		

*Tabelle 16 zeigt die kumulativ verordnete Menge an Antidepressiva im Vergleich der 3 Gruppen. Dargestellt sind die remittierten Patienten.*

	<i>N</i>	<i>Mittelwert ± SD</i>	<i>F</i>	<i>Signifikanz</i>
SSTR 1	70	67.85 ± 60.2	.840	.501
SSTR 2	72	68.01 ± 60.8		
SSTR 3	70	58.91 ± 40.2		
CDES	65	67.13 ± 65.3		
TAU	65	77.73 ± 68.8		

*Tabelle 17 zeigt die kumulativ verordnete Menge an Antidepressiva im Vergleich der 5 Gruppen. Dargestellt ist die Gesamtstichprobe.*

	<i>N</i>	<i>Mittelwert ± SD</i>	<i>F</i>	<i>Signifikanz</i>
SSTR 1	46	61.08 ± 42.03	.822	.512
SSTR 2	46	69.97 ± 60.4		
SSTR 3	49	57.93 ± 36.7		
CDES	34	61.58 ± 59.0		
TAU	39	75.79 ± 65.3		

*Tabelle 18 zeigt die kumulativ verordnete Menge an Antidepressiva im Vergleich der 5 Gruppen. Dargestellt sind die remittierten Patienten.*

### **3.6.2 Hypnotika**

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied bei der verordneten Menge von Hypnotika im 3 Gruppen oder im 5 Gruppenvergleich.

	<i>N</i>	<i>Mittelwert ± SD</i>	<i>F</i>	<i>Signifikanz</i>
SSTR	213	10.59 ± 30.3	.831	.436
CDES	67	9.70 ± 18.2		
TAU	68	5.91 ± 16.1		

*Tabelle 19 zeigt die kumulativ verordnete Menge von Hypnotika im Vergleich der 3 Gruppen. Dargestellt ist die Gesamtstichprobe.*

	<i>N</i>	<i>Mittelwert ± SD</i>	<i>F</i>	<i>Signifikanz</i>
SSTR	142	11.36 ± 34.1	.277	.759
CDES	34	11.11 ± 18.0		
TAU	41	7.48 ± 18.3		

*Tabelle 20 zeigt die kumulativ verordnete Menge von Hypnotika im Vergleich der 3 Gruppen. Dargestellt sind die remittierten Patienten.*

	<i>N</i>	<i>Mittelwert ± SD</i>	<i>F</i>	<i>Signifikanz</i>
SSTR 1	70	9.03 ± 21.6	.761	.552
SSTR 2	73	9.20 ± 16.3		
SSTR 3	70	13.60 ± 45.5		
CDES	67	9.70 ± 18.2		
TAU	68	5.91 ± 16.1		

Tabelle 21 zeigt kumulativ verordnete Menge von Hypnotika im Vergleich der 5 Gruppen. Dargestellt ist die Gesamtstichprobe.

	<i>N</i>	<i>Mittelwert ± SD</i>	<i>F</i>	<i>Signifikanz</i>
SSTR 1	46	8.31 ± 17.2	.691	.599
SSTR 2	47	9.04 ± 14.9		
SSTR 3	49	16.44 ± 53.8		
CDES	34	11.11 ± 18.0		
TAU	41	7.48 ± 18.3		

Tabelle 22 Anzahl zeigt kumulativ verordnete Menge von Hypnotika im Vergleich der 5 Gruppen. Dargestellt sind die remittierten Patienten.

### 3.6.3 Antipsychotika

Bei der kumulativen Menge von verordneten Antipsychotika gibt es keine Unterschiede zwischen den Studiengruppen.

	<i>N</i>	<i>Mittelwert ± SD</i>	<i>F</i>	<i>Signifikanz</i>
SSTR	213	4.57 ± 13.4	1.621	.199
CDES	67	10.11 ± 40.1		
TAU	68	7.49 ± 23.4		

Tabelle 23 zeigt die kumulativ verordnete Menge von Antipsychotika im Vergleich der 3 Gruppen. Dargestellt ist die Gesamtstichprobe.

	<i>N</i>	<i>Mittelwert ± SD</i>	<i>F</i>	<i>Signifikanz</i>
SSTR	142	5.55 ± 15.5	.136	.837
CDES	34	4.12 ± 11.9		
TAU	41	6.15 ± 25.4		

*Tabelle 24 zeigt die kumulativ verordnete Menge von Antipsychotika im Vergleich der 3 Gruppen. Dargestellt sind die remittierten Patienten.*

	<i>N</i>	<i>Mittelwert ± SD</i>	<i>F</i>	<i>Signifikanz</i>
SSTR 1	70	2.30 ± 8.4	1.142	.336
SSTR 2	73	6.74 ± 16.2		
SSTR 3	70	4.57 ± 14.0		
CDES	67	10.11 ± 40.1		
TAU	68	7.49 ± 23.4		

*Tabelle 25 zeigt die kumulativ verordnete Menge von Antipsychotika im Vergleich der 5 Gruppen. Dargestellt ist die Gesamtstichprobe.*

	<i>N</i>	<i>Mittelwert ± SD</i>	<i>F</i>	<i>Signifikanz</i>
SSTR 1	46	3.20 ± 10.3	.592	.669
SSTR 2	47	8.34 ± 19.0		
SSTR 3	49	5.08 ± 15.6		
CDES	34	4.12 ± 11.9		
TAU	41	6.15 ± 25.4		

*Tabelle 26 zeigt die kumulativ verordnete Menge von Antipsychotika im Vergleich der 5 Gruppen. Dargestellt sind die remittierten Patienten.*

### **3.6.4 Tranquilizer**

Im Ordnungsverhalten der Ärzte in Bezug auf die kumulative Medikamentendosis von Tranquilizern gibt es keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

	<i>N</i>	<i>Mittelwert ± SD</i>	<i>F</i>	<i>Signifikanz</i>
SSTR	213	7.90 ± 14.5	1.079	.341
CDES	67	12.25 ± 37.0		
TAU	68	9.10 ± 17.1		

*Tabelle 27 zeigt die kumulativ verordnete Menge von Tranquilizern im Vergleich der 3 Gruppen. Dargestellt ist die Gesamtstichprobe.*

	<i>N</i>	<i>Mittelwert ± SD</i>	<i>F</i>	<i>Signifikanz</i>
SSTR	142	7.31 ± 13.5	.436	.630
CDES	34	6.92 ± 12.0		
TAU	41	9.64 ± 19.1		

*Tabelle 28 zeigt die kumulativ verordnete Menge von Tranquilizern im Vergleich der 3 Gruppen. Dargestellt sind die remittierten Patienten.*

	<i>N</i>	<i>Mittelwert ± SD</i>	<i>F</i>	<i>Signifikanz</i>
SSTR 1	70	5.46 ± 9.6	.894	.468
SSTR 2	73	9.44 ± 17.7		
SSTR 3	70	8.73 ± 14.6		
CDES	67	12.25 ± 37.0		
TAU	68	9.10 ± 17.1		

*Tabelle 29 zeigt die kumulativ verordnete Menge von Tranquilizern im Vergleich der 5 Gruppen. Dargestellt ist die Gesamtstichprobe.*

	<i>N</i>	<i>Mittelwert ± SD</i>	<i>F</i>	<i>Signifikanz</i>
SSTR 1	46	4.40 ± 7.5	.691	.599
SSTR 2	47	7.97 ± 15.1		
SSTR 3	49	9.41 ± 15.8		
CDES	34	6.92 ± 12.0		
TAU	41	9.64 ± 19.1		

*Tabelle 30 Anzahl zeigt kumulativ verordnete Menge von Tranquilizern im Vergleich der 5 Gruppen. Dargestellt sind die remittierten Patienten.*

## Keine Unterschiede in den kumulativ verordneten Medikamentenmengen

### 3.7 Auftreten von UAW

Bei 47,8 % (N= 205) der Studienteilnehmer kam es im Laufe der Studie der Studie zu Nebenwirkungen. 37,5% (N=161) gaben keine Nebenwirkungen an und bei 14,7% (N=63) lagen keine auswertbaren Daten vor. Zwischen den Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede beim Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen ( $\chi^2=5.55$ ,  $p=.253$ ).

## Keine Unterschiede beim Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

### 3.8 Unterdosierung

Insgesamt wurden gemäß der Antidepressant Treatment History Form (ATHF) [Sackett, et al., 1996] 12,9% der Patienten unterhalb der minimal effektiven Dosierung und somit unterdosiert behandelt (siehe Abbildung 6).

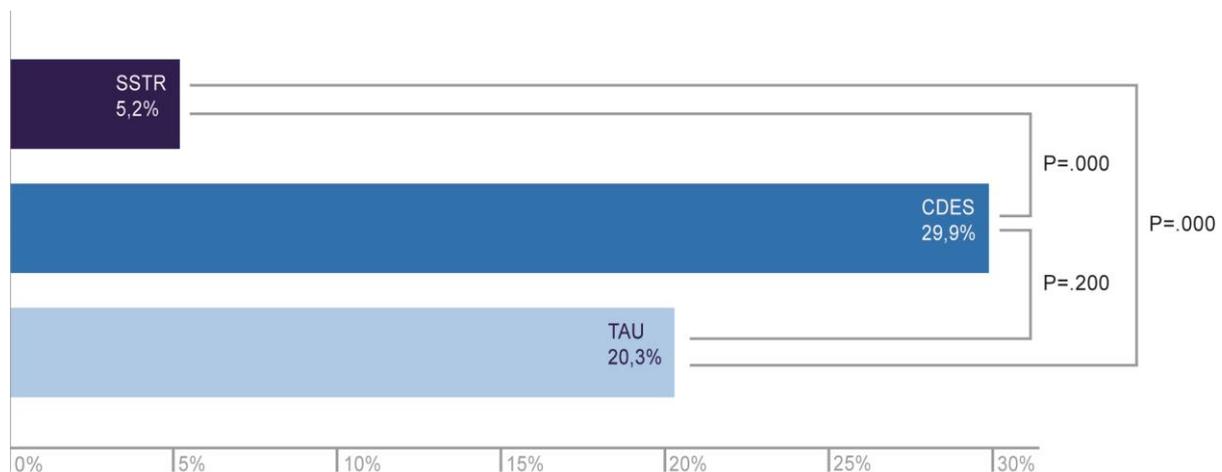


Abbildung 5: Zeigt, wie viele der Patienten in den 3 Gruppen mit mindestens einem Antidepressivum unterhalb der minimal effektiven Dosierung, also unterdosiert behandelt worden sind.

In einem zweiten Auswertungsschritt wurden die Fälle, in denen zusätzlich zu einem adäquat dosierten Antidepressivum ein „unterdosiertes“ Antidepressivum als Schlaf-

medikation parallel verabreicht wurde (42,2% der Fälle), als adäquat dosiert gewertet, da es sich nicht um echte Unterdosierung handelt.

Die folgende Auswertung beinhaltet also nur Patienten, die tatsächlich unterdosiert behandelt worden sind. Diejenigen, die zusätzlich zu einem adäquat dosierten Antidepressivum ein schlafanstoßendes Antidepressivum in niedriger Dosierung erhalten haben gehen nicht in die Bewertung mit ein.

Das Risiko unterdosiert behandelt zu werden ist am geringsten in SSTR und am höchsten in CDES. CDES Patienten haben eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit unterdosiert behandelt zu werden als TAU (OR=3.08, p=.044). SSTR hat im Vergleich zu CDES ein signifikant geringeres Risiko mit einem unterdosierten Antidepressivum behandelt zu werden (OR=6.16, p=.000). Der Unterschied zwischen SSTR und TAU ist nicht signifikant (OR=0.500, p=.238).

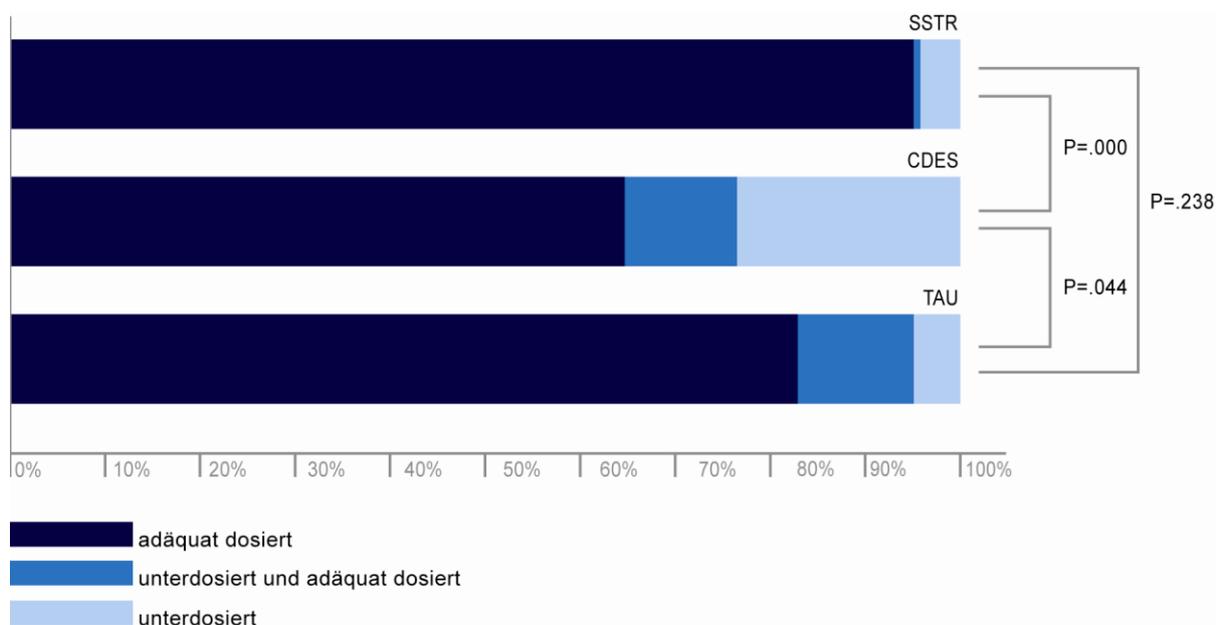


Abbildung 6: Zeigt die Verteilung der Unterdosierung in den 3 Studienhauptgruppen. Der Bereich „unterdosiert und adäquat dosiert“ beschreibt die Behandlung mit einem schlafanstoßenden Antidepressivum in niedriger Dosierung und zusätzlich der Verschreibung eines adäquat dosierten Antidepressivums. Dieser Bereich wurde in einem 2. Auswertungsschritt als adäquat dosiert bewertet.

**In CDES höhere Wahrscheinlichkeit der Unterdosierung als in SSTR und TAU**

### 3.9 Compliance

Insgesamt gab es 169 (39,4% der Teilnehmer) Studienabbrüche (Dropouts). Bei TAU gab es, wo die Behandlung unter naturalistischen Bedingungen durchgeführt wurde, mit 19% am wenigsten Dropouts. Bei SSTR schieden 42,1% vorzeitig aus der Studie aus und bei CDES 50,6% der Teilnehmer. In der Kontrollgruppe ohne Stufenplanbehandlung gab es somit signifikant weniger Dropouts als in den Stufenplanarmen SSTR und CDES (SSTR und TAU OR= 3,1 p=.000) (CDES und TAU OR=4,36 p=.000). Zwischen SSTR und CDES gab es keinen signifikanten Unterschied (OR=1,41 p=.181). Zusätzlich zeigt sich, dass in CDES die arztbedingten Dropoutgründe noch häufiger vorkommen als in SSTR (51% vs. 38%) und umgekehrt in SSTR die patientenbedingten Dropoutgründe häufiger sind (44% vs. 37%). Als arztbedingte Dropoutgründe wurden Abweichungen vom Algorithmus und vorzeitige Entlassungen von ärztlicher Seite bezeichnet. Patientenbedingte Dropoutgründe waren die Rücknahme des Einverständnisses zur Studienteilnahme und Entlassung gegen ärztlichen Rat.

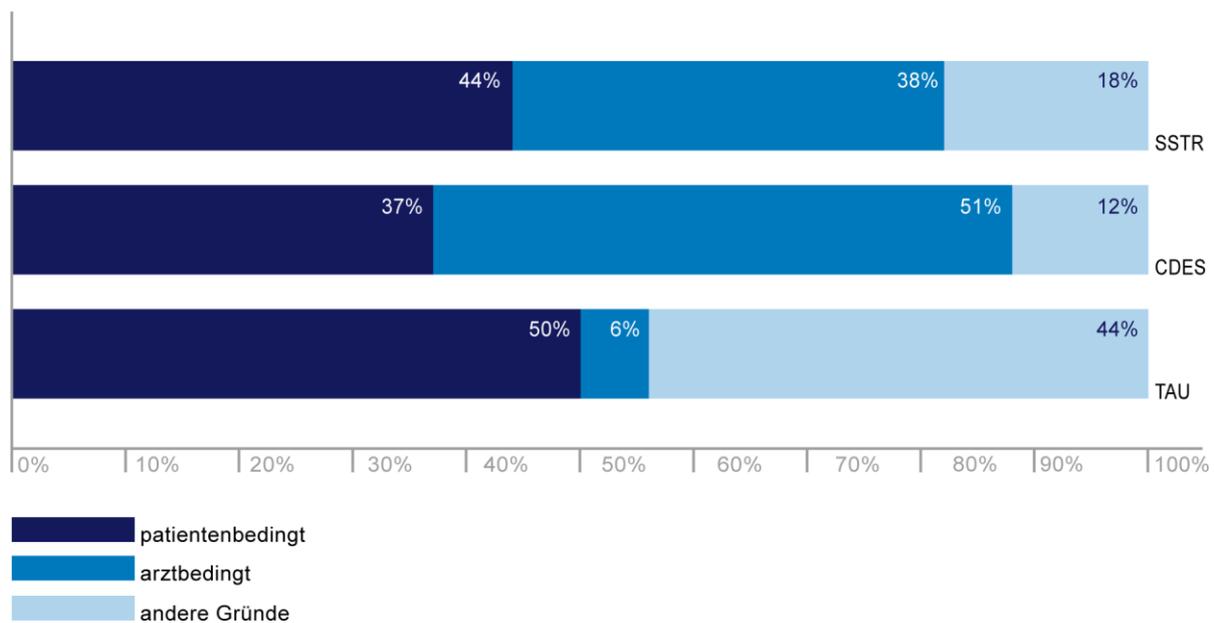


Abbildung 7: Zeigt die Verteilung der Dropoutgründe in den einzelnen Gruppen. Beide Algorithmusgruppen (SSTR und CDES) weisen hohe Dropoutzahlen auf, wobei in der SSTR Gruppe die patientenbedingten Dropoutgründe und bei CDES die arztbedingten Dropoutgründe führend sind.

**In den Algorithmusgruppen gibt es höhere Dropoutraten als in TAU**

**In SSTR sind die patientenbedingten Dropoutgründe häufiger**

**In CDES sind die arztbedingten Dropoutgründe häufiger**

## **4. Diskussion**

In dieser Arbeit konnte erstmalig gezeigt werden, dass SSTR-Patienten bei höheren Remissionsraten weniger verschiedene Antidepressiva erhalten haben als CDES und TAU. Wahrscheinlichster Grund dafür waren weniger Kombinationen von Antidepressiva in SSTR. Der CDES Algorithmus geht bei schlechteren Remissionsraten im Vergleich zu SSTR mit der Gefahr der Unterdosierung einher. Ein möglicher Grund waren häufigere Antidepressiva Kombinationen, bei denen es wahrscheinlich wegen Angst vor Arzneimittelinteraktionen und UAW zu Unterdosierung kam. Bei GAP 2 ging der Gebrauch von SSTR mit signifikant weniger Strategiewechseln und Polypharmazie einher als in TAU [Bauer, et al., 2009]. Eine multizentrische Replikation dieser Ergebnisse gelang mit dieser Arbeit nicht. Bei der kumulativ verordneten Medikamentenmenge DDD gab es wie auch beim Auftreten von UAW keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Als Maß für die Compliance zeigten sich in beiden Algorithmusgruppen hohe Dropoutraten. Bei CDES waren es besonders häufig arztbedingte und bei SSTR patientenbedingte Protokollverstöße.

Anhand der Untersuchung der beforschten Therapieprozessparameter hat sich die aufgestellte Hypothese nur teilweise bestätigt. In dieser Arbeit konnten erstmalig oben genannte Unterschiede im ärztlichen Ordnungsverhalten gezeigt werden. Ob es tatsächlich diese Unterschiede sind die zu dem optimierten Therapieergebnis führen, muss erst in weiteren Studien bestätigt werden.

### **4.1 Anzahl verschiedener Antidepressiva**

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Patienten der SSTR Gruppen signifikant weniger verschiedene Antidepressiva erhalten als Patienten aus CDES und TAU.

Dieses Ergebnis zeigt einen wichtigen Unterschied im Verschreibungsverhalten der Ärzte. Es ist ein Anhaltspunkt dafür, dass eine qualitativ hochwertige und vor allem effektive Behandlung mit weniger Polypharmazie auskommen kann. Dieses Ergebnis bedeutet aber nicht, dass SSTR Patienten mit kumulativ niedrigeren Antidepressiva Dosen behandelt wurden. Die Untersuchung der Defined Daily Doses (DDD) von Antidepressiva im Rahmen dieser Arbeit hat gezeigt, dass es bezüglich der Dosismenge an Antidepressiva keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gibt.

Der Gebrauch von wenigen Antidepressiva könnte auch weniger Antidepressiva Wechsel und damit das längere Beibehalten einer Therapiestrategie implizieren. Die Ergebnisse der fallzahlstarken STAR\*D Studie legen nahe, dass sich ein früher Abbruch eines Therapieversuchs mit einem Antidepressivum negativ auf das klinische Ergebnis auswirkt bzw. eine Strategie in Bezug auf die verwendete Zeit lange ausgereizt werden sollte. So haben 93% der remittierten Patienten in STAR\*D eine wenigstens 8-wöchige Citalopram Behandlung durchlaufen, während dieser Anteil bei den nicht remittierten nur 64% ist [Trivedi, et al., 2006b]. Dies zeigt, dass sich remittierte Patienten dadurch auszeichnen, dass sie wenigstens 8 Wochen mit einem Antidepressivum behandelt wurden. Andererseits gibt es Evidenz dafür, dass bereits zwei Wochen nach Ansetzen eines Antidepressivums mit hoher Wahrscheinlichkeit vorausgesagt werden kann, ob der Patient auf die Therapie ansprechen wird [Szegedi, et. al., 2009]. Schlussfolgerung ist, dass schon nach 2 Wochen Therapiedauer ein Antidepressiva Wechsel bei Nichtansprechen in Betracht gezogen werden sollte. Die Datenlage zu diesem Thema ist also widersprüchlich und wird zur Zeit kontrovers diskutiert.

#### **4.2 Strategiewechsel und Polypharmazie**

Eines der Ergebnisse der zweiten Phase des German Algorithm Projekts (GAP 2) war, dass die nach Stufenplan behandelten remittierten Patienten signifikant weniger Strategiewechsel aufwiesen, als die nach freiem klinischen Ermessen behandelten (siehe auch Abbildung 1) [Adli, et al., 2006; Bauer, et al., 2009]. Dieses Ergebnis konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Weder in der Gesamtstichprobe noch in der Gruppe der remittierten Patienten zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei GAP 2 und GAP 3 ging die Stufenplanbehandlung mit besseren Remissionsraten einher [Bauer, et al., 2009; Wiethoff, et al., 2009]. Das Ergebnis der hier vorliegende Arbeit deutet somit erstmalig darauf hin, dass das Durchführen von wenigen Strategiewechseln eher kein konsistentes Merkmal einer erfolgreichen Pharmakotherapie ist.

Auch die Resultate über die Zahl der verschriebenen Medikamente bestätigen die Ergebnisse aus GAP 2 nicht. Weder für die Gesamtstichprobe, noch für die Gruppe der remittierten Patienten wurden signifikante Unterschiede in der Anzahl der verschriebe-

nen Substanzen gefunden. Die Anzahl der verordneten Medikamente der remittierten Patienten waren bei GAP 2 für SSTR signifikant geringer als für TAU.

### **4.3 Kumulative Medikamentenmengen und Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen**

Nach dem Ergebnis aus GAP 2, dass Stufenplanpatienten insgesamt weniger Medikamente erhalten als die Kontrollgruppe, wurde für GAP 3 die kumulative Medikamentenexposition der Patienten in Form der DDD berechnet. Weder in Bezug auf Antidepressiva, Antipsychotika oder Hypnotika gab es signifikante Dosisunterschiede zwischen den Gruppen. Auch in Hinblick auf das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen gab es keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Ein fraglicher Zusammenhang zwischen weniger Medikamentenexposition als Kennzeichen einer algorithmusgestützten Behandlung und konsekutiv weniger unerwünschter Arzneimittelwirkungen konnte in dieser Arbeit nicht gezeigt werden.

### **4.4 Unterdosierung**

CDES Patienten haben eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit mit mindestens einem unterdosierten Antidepressivum behandelt zu werden, als bei SSTR und TAU. In SSTR kommen am wenigsten Unterdosierungen vor. Der Unterschied zu CDES ist signifikant, der zu TAU jedoch nicht. Sowohl in Bezug auf die Remissionsrate als auch bezogen auf die Zeit bis zur Remission schneidet CDES schlechter ab als SSTR. Das häufige Vorkommen von Unterdosierung ist dafür ein möglicher Grund. Dieses Ergebnis spricht für den Erfolg von SSTR als einem hochstandardisierten Algorithmus mit klaren Therapievorgaben in Bezug auf die Dosierung mit wenig Entscheidungsfreiheit im ärztlichen Verordnungsverhalten. Im Gegensatz dazu repräsentiert CDES eher einen individualisierten Algorithmus, bei dem auf die individuelle Krankengeschichte des Patienten eingegangen wird, der jedoch keine klaren Dosierungsvorschriften macht und eine damit einhergehende Gefahr der Unterdosierung beinhaltet. Bei CDES kam es häufiger zu Antidepressiva Kombinationstherapien. Die häufigen Unterdosierungen sind am ehesten durch Angst vor Arzneimittelinteraktionen und UAW bei Antidepressiva Kombinationstherapien durch den Arzt zu erklären.

In einer Übersichtsarbeit über 23 „collaborative care“ Programme zur intensivierten Versorgung von Depression stellen Badamgarav und Kollegen fest, dass die intensivierten Versorgungsprogramme zu adäquaterem Dosierungsverhalten und Behandlungsdauern führen [Badamgarav, et al., 2003].

Wells und Kollegen zeigen als Ergebnis einer kontrollierten „collaborative care“ Studie in Bezug auf den Therapieprozess, dass die Patienten die intensiviert behandelt wurden, nach 6 Monaten zu 50,9% adäquate Dosierungen erhalten hatten im Gegensatz zu 39,7% in der Kontrollgruppe ( $p < .001$ ). Gleichzeitig war die Chance in der Kontrollgruppe signifikant höher, ein halbes Jahr nach Behandlungsbeginn noch an depressiven Symptomen zu leiden [Wells, et al., 2000]. Katon und Kollegen zeigen in einer ebenfalls kontrollierten Studie der intensivierten Versorgung, dass die Interventionsgruppe signifikant häufiger adäquat dosierte Antidepressiva erhalten hatte (75,5% vs. 50,0%;  $p = .03$ ). Gleichzeitig zeigte die Interventionsgruppe einen stärkeren Rückgang der depressiven Symptomatik ( $p = .004$ ) [Katon, et al., 1995].

#### **4.5 Compliance**

Bezogen auf die ärztliche Compliance bei der Durchführung eines Stufenplans muss der Arzt bereit sein, die Algorithmusregeln zu befolgen. Ein klinisch hilfreicher Algorithmus sollte es dem Arzt aber auch ermöglichen ggf. vom vorgegebenen Plan abzuweichen [Trivedi, et al., 1998]. Der vorliegende SSTR Stufenplan gibt dem Arzt kaum Möglichkeiten innerhalb des Studienprotokolls von den Therapievorgaben abzuweichen. Trotzdem zeigt die Dropoutanalyse dieser Arbeit, dass die arztbezogenen Dropoutgründe bei CDES noch häufiger vorkamen als bei SSTR, obwohl der CDES Stufenplan den individuellen Patienten eher berücksichtigt als SSTR.

Die Dropoutraten in beiden Algorithmusgruppen (SSTR und CDES) sind relativ hoch. Wie erwartet sind die Dropoutraten bei TAU, wo die Behandlung unter naturalistischen Bedingungen durchgeführt wurde, am niedrigsten. Bei CDES sind die Dropoutgründe besonders häufig arztbedingt. Das könnte ein Hinweis darauf sein, dass der Arzt häufiger mit den Therapievorschlügen des Computersystems nicht einverstanden bzw. dass der Therapievorschlag des CDES wegen der individuellen Patientensituation nicht sinnvoll war. Bei SSTR sind die Dropoutgründe besonders häufig patientenbedingt. Dies

könnte bedeuten, dass die Patienten häufiger mit der Behandlung nach dem Stufenplanalgorithmus nicht zufrieden waren und es bevorzugten das Studienprotokoll zu verlassen.

Linden definiert die Compliance bei der Behandlung von Depressionen als den Grad der Übereinstimmung der tatsächlich durchgeführten Behandlung mit einem vorgegebenen Therapieoptimum [Linden, 1981]. Folgerichtig geht eine unzureichende Compliance mit einer suboptimalen Therapie bzw. einem suboptimalen Behandlungsergebnis einher. So muss beim Auftreten von Therapieresistenz immer auch an eine mangelnde Compliance (Pseudoresistenz) gedacht werden. Gründe für eine suboptimale Therapie sind sowohl auf der Arzt- als auch auf der Patientenseite zu suchen. Voraussetzung für eine zufrieden stellende Behandlung mit einem Stufenplanalgorithmus ist eine gute Compliance auf Patientenseite, in dem er die Therapievorschläge des Arztes befolgt. Gründe für eine suboptimale Therapie sind auch auf ärztlicher Seite zahlreich. In der Literatur wurde wiederholt beschrieben, dass bei depressiven Störungen Antidepressiva zu selten verordnet, zu niedrig dosiert oder zu früh wieder abgesetzt werden [Brugha, 1995]. Wichtige Elemente eines erfolgreichen Behandlungsprozesses sind: 1. Dass der Arzt die Depression überhaupt erkennt 2. einen adäquaten Therapieversuch im Bezug auf Dauer und Dosierung unternimmt [Rush, 2005] und 3. dass der Patient die Vorschläge des Arztes auch befolgt und umsetzt. In der 24 Studien umfassenden Uberichtsarbeit von Badamgarav und Kollegen beschäftigen sich 7 Studien mit einer fraglichen Verbesserung der Patientencompliance bei der Anwendung von intensivierten Behandlungsprogrammen und Stufenplanalgorithmen: Die Interventionsgruppen zeichnen sich dabei durch eine signifikant bessere Patientencompliance aus (Effektstärke = 0.36). Die Ergebnisse dieser Arbeit sprechen dafür, dass die Patienten der Interventionsgruppen nicht nur häufiger adäquat dosierte Medikamente verschrieben bekommen, sondern dass sie diese dann tatsächlich auch adäquat einnehmen [Badamgarav, et al., 2003].

#### **4.6 Methodenkritik**

Die behandelnden Ärzte waren in Bezug auf die Gruppenzugehörigkeit der Patienten nicht verblindet. Dies kann zur Folge haben, dass die Algorithmusregeln das Verordnungsverhalten der Ärzte auch bei der Behandlung der TAU Patienten beeinflusst ha-

ben könnten. Eine Reduzierung der Ergebnisunterschiede der Gruppen wäre dadurch möglich. Dies unterstreicht die gefundenen Ergebnisse. Hohe Dropoutraten in SSTR sind auch methodisch bedingt. Beim Auftreten von UAW kann bei TAU das Antidepressivum gewechselt werden, ohne dass es zum Dropout kommt. Bei SSTR hingegen führt dieser Protokollverstoß zum Ausschluss aus der Studie. Hier besteht bei SSTR noch Verbesserungspotenzial in Bezug auf die Entwicklung zukünftiger Studiendesigns. So könnte die Möglichkeit eines Antidepressivawechsels innerhalb einer Behandlungsstufe in das Behandlungsprotokoll eingefügt und damit die Zahl an Dropouts vermindert werden. Die Generalisierbarkeit der Ergebnisse dieser Arbeit ist limitiert durch die ausschließliche Behandlung von stationären Patienten und eine Durchführung innerhalb des deutschen Gesundheitssystems, die nicht unbedingt übertragbar auf andere Gesundheitssysteme ist. Für Übertragbarkeit und Konsistenz der Daten spricht allerdings, dass alle drei Phasen von GAP eine Überlegenheit von SSTR gegenüber TAU gezeigt haben.

Durch den explorativen Auswertungscharakter der Daten muss das Problem des multiplen Testens hier diskutiert werden. Bei der Untersuchung der Mittelwerte auf signifikante Unterschiede wurden für jede Variable Post-Hoc-Tests durchgeführt. Als Methode zur Kontrolle der FWER „familywise error rate“ wurde Bonferroni verwendet, wodurch das beobachtete Signifikanzniveau an Mehrfachvergleiche angepasst wird. Trotzdem bleiben die Ergebnisse stabil. Bei der hohen Anzahl an Mittelwertvergleichen ist es möglich, dass einzelne Ergebnisse zufälliger Natur sein könnten, welche in weiteren Studien bestätigt werden müssen [Victor, et al., 2010].

#### **4.7 Der Algorithmus der Zukunft – Die Synthese von Standardisierung und Individualisierung**

Die vorliegende Arbeit wirft die Frage auf, wie bei der zukünftigen Entwicklung von Therapiealgorithmen auf die Individualität des Patienten eingegangen werden kann, ohne durch die Minderstandardisierung Lücken in der Therapiequalität aufzureißen - und wie das Therapieergebnis durch eine Individualisierung optimiert werden kann.

Die Ergebnisse aus dem GAP legen nahe, dass es gerade die strengen Regeln in Bezug auf Dosierung und Dauer der Behandlung von SSTR sind, die zu einem optimierten Therapieergebnis führen. So haben explizite Behandlungsprotokolle einen stärkeren

Effekt als vage Empfehlungen, wie beim Vergleich von SSTR zu CDES gezeigt wurde. Ein hohes Maß an Standardisierung widerspricht sich jedoch nicht mit einer zusätzlichen Individualisierung: Eines der Ziele der Algorithmusforschung ist es, zuverlässige Prädiktoren für eine individualisierte Medizin zu identifizieren und in zukünftige Stufenpläne zu implementieren. So werden zukünftige Algorithmen auf Besonderheiten, wie z. B. den klinischen Subtyp der Depression oder ein bestimmtes Genprofil des Patienten, eingehen können. Vor der Behandlung könnten dann bestimmte Genpolymorphismen bei dem Patienten festgestellt werden, woraufhin dem Patienten ein maßgeschneiderter Algorithmus angeboten werden kann [Adli, et al., 2006; Rush, 2005]. Im Rahmen von GAP 2 wurden auch Genprofile der Patienten analysiert, und es konnte ein direkter Zusammenhang zwischen einem Polymorphismus in der Promotorregion des Serotonintransporters (5-HTTLPR) und dem Ansprechen auf Lithium nach Antidepressiva non-response nachgewiesen werden [Stamm, et al., 2008]. Ein weiteres praktisches Beispiel ist die Assoziation von einem besseren klinischem Ansprechen auf eine Lithiumaugmentation bei hetero- und homozygoten Trägern des C-Allels am -50T/C SNP (single nucleotide polymorphism) des Glykogen-Synthase-Kinase 3beta (GSK3B) Gen [Adli, et al., 2007]. Somit erscheint eine individualisierte Navigation durch einen Therapiealgorithmus sinnvoll. Genotyp und ggf. weitere Responseprädiktoren könnten dann in die algorithmusgestützte Entscheidung an den CDP einfließen.

Der Balanceakt beim Austarieren der idealen Rhythmik der kritischen Entscheidungspunkte bleibt eine Herausforderung bei der Entwicklung von neuen Therapiealgorithmen: Zu häufige CDP's bergen die Gefahr von vorzeitigem Therapiewechsel bei Nicht-Ansprechen auf eine Strategie. Selten durchgeführte Evaluationen könnten mit einem zu langem Beibehalten von insuffizienten Therapiestrategien führen.

Inwieweit dieser junge Forschungszweig erfolgversprechende Therapiestrategien hervorbringen wird, die bei der Überwindung von therapieresistenter Depression in der Praxis eine Rolle spielen, bleibt abzuwarten.

## Zusammenfassung

Schon heute gehören Depressionen zu den häufigsten, aber im Hinblick auf ihre gesellschaftliche Bedeutung auch am meisten unterschätzten Erkrankungen. Für das Jahr 2020 prognostiziert die „Global Burden of Disease“ Studie der World Health Organisation, dass Depressionen direkt hinter den ischämischen Herzerkrankungen auf Platz zwei aller globalen Krankheitslasten liegen werden. Ziel der Behandlung von Depression sollte eine schnelle Remission und ihre Aufrechterhaltung sein. Denn gegenüber Patienten die noch Residualsymptome aufweisen, erreichen vollständig remittierte Patienten ein höheres Funktionsniveau und haben ein reduziertes Rückfallrisiko. Bei der Behandlung von depressiven Erkrankungen stellt Therapieresistenz nach wie vor ein großes Problem dar. Obwohl die Zahl von Behandlungsoptionen mit Antidepressiva in den letzten Jahren stetig gestiegen ist, bleibt die Zahl der Patienten, die auf einen oder mehrere Therapieversuche nicht ansprechen konstant. Eine der möglichen Ursachen für ausbleibende Behandlungserfolge ist eine unstrukturierte Pharmakotherapie. Als typische Behandlungsfehler werden inadäquate Therapiestrategien in Form von unzureichender Dosierung und Behandlungsdauer diskutiert. Um die genannten Behandlungsfehler zu vermeiden, wurden in den letzten Jahren Leitlinien und Therapiealgorithmen für die Behandlung von depressiven Erkrankungen entwickelt. Therapiealgorithmen sind Stufenpläne, die strukturierte Behandlungsempfehlungen bei Nicht-Ansprechen auf eine Antidepressiva-Therapie beinhalten. Ziel ist es, dass Vorkommen von Pseudotherapieresistenz (Nonresponse aufgrund von nicht adäquat durchgeführten Therapieversuchen) zu vermeiden und die Behandlungsqualität zu verbessern.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die dritte Phase des von 1990 – 2005 durchgeführte dreiphasige German Algorithm Projekt (GAP). Zentrale Ergebnisse sind eine Verminderung der Zeit bis zur Remission sowie höhere Remissionsraten in den Interventionsgruppen. Die dritte Phase des German Algorithm Projekts (GAP 3) ist die erste große randomisierte, kontrollierte Studie mit multizentrischem Ansatz für die stationäre Behandlung von Depressionen mit Therapiealgorithmen. Das Studiendesign von GAP 3 vergleicht 2 verschiedene Therapiealgorithmen mit der Behandlung nach freier Arztwahl. Einerseits wird der hochstandardisierte Stufenplanalgorithmus SSTR und andererseits der CDES Algorithmus, der auf die individuelle Patientengeschichte eingeht, untersucht.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war die Beantwortung der noch offenen Frage, ob Unterschiede im Therapieprozess bzw. im ärztlichen Ordnungsverhalten zu den besseren Ergebnissen der Algorithmusgruppen führen. Hierfür wurde eine statistische Auswertung der medikamentösen Behandlung der dritten Phase des German Algorithm Projekts durchgeführt.

Die vorliegende Arbeit konnte erstmalig zeigen, dass der Gebrauch von SSTR zu der Verschreibung von signifikant weniger verschiedenen Antidepressiva führt als bei CDES und TAU. Der Gebrauch des CDES Algorithmus ging bei gleichzeitig schlechteren Remissionsraten als bei SSTR mit einer Gefahr der Unterdosierung einher. Dieses Ergebnis legt nahe, dass das gute Abschneiden von SSTR auch durch seine hochstandardisierten Therapieregeln, die eine Unterdosierung verhindern, erklärt werden kann. Das Ergebnis aus der monozentrischen GAP 2 Studie, das sich SSTR durch weniger Strategiewechsel und weniger Polypharmazie auszeichnet, konnte in dieser Arbeit multizentrisch nicht repliziert werden. Bei der kumulativ verordneten Antidepressivamenge, gemessen als Daily Described Doses (DDD) wurden, ebenso wie bei dem Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, keine Unterschiede gefunden. Ebenfalls keine Unterschiede zeigten sich im Ordnungsverhalten bei der Verschreibung von Antipsychotika, Hypnotika und Tranquilizern. Bei hohen Dropoutraten in den Algorithmusgruppen zeigte sich, dass die zu CDES randomisierten Patienten häufiger durch arztbedingte Protokollverstöße und die SSTR Patienten häufiger patientenbedingt aus der Studie ausschieden.

Herausforderungen der Algorithmusforschung bleiben u. a. die Austarierung der idealen Zeitpunkte für Strategiewechsel nach Nonresponse auf die Therapie mit Antidepressiva. Weiterhin wird Gegenstand weiterer Forschung die Identifizierung von zuverlässigen Prädiktoren sein, die sich in individualisierte Algorithmen implementieren lassen. So werden zukünftige Algorithmen vielleicht auf individuelle Genprofile der Patienten eingehen können. Bis dahin sind weitere kontrollierte Studien nötig, um die Wirksamkeit dieser neuen Therapieansätze zu belegen.

## Literaturverzeichnis

- Adli, M.; Bauer, M. and Rush, A. J. (2006): Algorithms and collaborative-care systems for depression: are they effective and why? A systematic review, *Biol Psychiatry* (vol. 59), No. 11, pp. 1029-38.
- Adli, M.; Berghofer, A.; Linden, M.; Helmchen, H.; Muller-Oerlinghausen, B.; Mackert, A.; Stamm, T. and Bauer, M. (2002): Effectiveness and feasibility of a standardized step-wise drug treatment regimen algorithm for inpatients with depressive disorders: results of a 2-year observational algorithm study, *J Clin Psychiatry* (vol. 63), No. 9, pp. 782-90.
- Adli, M.; Hollinde, D.; Stamm, T.; Wiethoff, K.; Tsahuridu, M.; Kirchheiner, J.; Heinz, A.; Bauer, M. (2007): Response to lithium augmentation treatment in depression is associated with the glykogen synthase kinase 3-beta (GSK3-beta) - 50T/C single nucleotid polymorphism, *Biol Psychiatry* (vol. 62), pp. 1295-1302.
- Adli, M.; Rush, A. J.; Moller, H. J. and Bauer, M. (2003): Algorithms for optimizing the treatment of depression: making the right decision at the right time, *Pharmacopsychiatry* (vol. 36 Suppl 3), pp. S222-9.
- Badamgarav, E.; Weingarten, S. R.; Henning, J. M.; Knight, K.; Hasselblad, V.; Gano, A., Jr. and Ofman, J. J. (2003): Effectiveness of disease management programs in depression: a systematic review, *Am J Psychiatry* (vol. 160), No. 12, pp. 2080-90.
- Bauer, M. and Dopfmer, S. (1999): Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies, *J Clin Psychopharmacol* (vol. 19), No. 5, pp. 427-34.
- Bauer, M.; Pfennig, A.; Linden, M.; Smolka, M. N.; Neu, P. and Adli, M. (2009): Efficacy of an algorithm-guided treatment compared with treatment as usual: a randomized, controlled study of inpatients with depression, *J Clin Psychopharmacol* (vol. 29), No. 4, pp. 327-33.
- Bauer, M.; Whybrow, P. C.; Angst, J.; Versiani, M. and Moller, H. J. (2002): World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder, *World J Biol Psychiatry* (vol. 3), No. 1, pp. 5-43.
- Birkenhager, T. K.; van den Broek, W. W.; Moleman, P. and Bruijn, J. A. (2006): Outcome of a 4-step treatment algorithm for depressed inpatients, *J Clin Psychiatry* (vol. 67), No. 8, pp. 1266-71.
- Brugha, T. S. (1995): Depression undertreatment: lost cohorts, lost opportunities? *Psychol Med* (vol. 25), No. 1, pp. 3-6.
- Bschor, T. and Adli, M. (2008): Therapie depressiver Erkrankungen, *Deutsches Ärzteblatt* (vol. 105 (45): 782-92).
- Cain, R. A. (2007): Navigating the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D) study: practical outcomes and implications for depression treatment in primary care, *Prim Care* (vol. 34), No. 3, pp. 505-19, vi.
- Crismon, M. L.; Trivedi, M.; Pigott, T. A.; Rush, A. J.; Hirschfeld, R. M.; Kahn, D. A.; DeBattista, C.; Nelson, J. C.; Nierenberg, A. A.; Sackeim, H. A. and Thase, M. E. (1999): The Texas Medication Algorithm Project: report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Major Depressive Disorder, *J Clin Psychiatry* (vol. 60), No. 3, pp. 142-56.
- DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BpTK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW (Hrsg) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. (2009): S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression (vol. 1. Auflage).
- Ebmeier, K. P.; Donaghey, C. and Steele, J. D. (2006): Recent developments and current controversies in depression, *Lancet* (vol. 367), No. 9505, pp. 153-67.
- Fava, M.; Rush, A. J.; Trivedi, M. H.; Nierenberg, A. A.; Thase, M. E.; Sackeim, H. A.; Quitkin, F. M.; Wisniewski, S.; Lavori, P. W.; Rosenbaum, J. F. and Kupfer, D. J. (2003): Background and rationale for the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D) study, *Psychiatr Clin North Am* (vol. 26), No. 2, pp. 457-94, x.

- Frank, E.; Kupfer, D. J.; Perel, J. M.; Cornes, C.; Jarrett, D. B.; Mallinger, A. G.; Thase, M. E.; McEachran, A. B. and Grochocinski, V. J. (1990): Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression, *Arch Gen Psychiatry* (vol. 47), No. 12, pp. 1093-9.
- Gilbert, D. A.; Altshuler, K. Z.; Rago, W. V.; Shon, S. P.; Crismon, M. L.; Toprac, M. G. and Rush, A. J. (1998): Texas Medication Algorithm Project: definitions, rationale, and methods to develop medication algorithms, *J Clin Psychiatry* (vol. 59), No. 7, pp. 345-51.
- Glassman, A.; Shapiro, P. A.; Ford, D. E.; Culpepper, L.; Finkel, M. S.; Swenson, J. R.; Bigger, J. T.; Rollman, B. L. and Wise, T. N. (2003): Cardiovascular health and depression, *J Psychiatr Pract* (vol. 9), No. 6, pp. 409-21.
- Guscott, R. and Grof, P. (1991): The clinical meaning of refractory depression: a review for the clinician, *Am J Psychiatry* (vol. 148), No. 6, pp. 695-704.
- Hamilton, M. (1960): A rating scale for depression, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (vol. 23), pp. 56-62.
- Helmchen, H. (1979): Current trends of research on antidepressive treatment and prophylaxis, *Compr Psychiatry* (vol. 20), No. 3, pp. 201-14.
- Jacobi, F.; Wittchen, H. U.; Holting, C.; Hofler, M.; Pfister, H.; Muller, N. and Lieb, R. (2004): Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS), *Psychol Med* (vol. 34), No. 4, pp. 597-611.
- Katon, W.; Von Korff, M.; Lin, E.; Walker, E.; Simon, G. E.; Bush, T.; Robinson, P. and Russo, J. (1995): Collaborative management to achieve treatment guidelines. Impact on depression in primary care, *Jama* (vol. 273), No. 13, pp. 1026-31.
- Keller, M. B.; Lavori, P. W.; Rice, J.; Coryell, W. and Hirschfeld, R. M. (1986): The persistent risk of chronicity in recurrent episodes of nonbipolar major depressive disorder: a prospective follow-up, *Am J Psychiatry* (vol. 143), No. 1, pp. 24-8.
- Linden, M. (1981): Definition of compliance, *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* (vol. 19), No. 2, pp. 86-90.
- Linden, M.; Helmchen, H.; Mackert, A. and Muller-Oerlinghausen, B. (1994): Structure and feasibility of a standardized stepwise drug treatment regimen (SSTR) for depressed inpatients, *Pharmacopsychiatry* (vol. 27 Suppl 1), pp. 51-3.
- Lingjaerde, O.; Ahlfors, U. G.; Bech, P.; Dencker, S. J. and Elgen, K. (1987): The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients, *Acta Psychiatr Scand Suppl* (vol. 334), pp. 1-100.
- Lopez, A. D. and Mathers, C. D. (2006): Measuring the global burden of disease and epidemiological transitions: 2002-2030, *Ann Trop Med Parasitol* (vol. 100), No. 5-6, pp. 481-99.
- Miller, I. W.; Keitner, G. I.; Schatzberg, A. F.; Klein, D. N.; Thase, M. E.; Rush, A. J.; Markowitz, J. C.; Schlager, D. S.; Kornstein, S. G.; Davis, S. M.; Harrison, W. M. and Keller, M. B. (1998): The treatment of chronic depression, part 3: psychosocial functioning before and after treatment with sertraline or imipramine, *J Clin Psychiatry* (vol. 59), No. 11, pp. 608-19.
- Möller, H.-J. (2005): Therapieresistenz unipolarer depressiver Erkrankungen: Häufigkeit, Prädiktoren, Risikofaktoren in: *Akute und therapieresistente Depression*, 2. Auflage, Bauer, Berghöfer, Adli.
- Mulsant, B. H.; Alexopoulos, G. S.; Reynolds, C. F., 3rd; Katz, I. R.; Abrams, R.; Oslin, D. and Schulberg, H. C. (2001): Pharmacological treatment of depression in older primary care patients: the PROSPECT algorithm, *Int J Geriatr Psychiatry* (vol. 16), No. 6, pp. 585-92.
- Murray, C. J. and Lopez, A. (1996): *Global Health Statistics: A compendium of Incidence, Prevalence and Mortality Estimates for over 2000 Conditions*.
- Murray, C. J. and Lopez, A. D. (1997): Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study, *Lancet* (vol. 349), No. 9064, pp. 1498-504.
- Nierenberg, A. A. and Amsterdam, J. D. (1990): Treatment-resistant depression: definition and treatment approaches, *J Clin Psychiatry* (vol. 51 Suppl), pp. 39-47; discussion 48-50.

- Oldehinkel, A. J.; Wittchen, H. U. and Schuster, P. (1999): Prevalence, 20-month incidence and outcome of unipolar depressive disorders in a community sample of adolescents, *Psychol Med* (vol. 29), No. 3, pp. 655-68.
- Paykel, E. S.; Ramana, R.; Cooper, Z.; Hayhurst, H.; Kerr, J. and Barocka, A. (1995): Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression, *Psychol Med* (vol. 25), No. 6, pp. 1171-80.
- Prien, R. F. and Kupfer, D. J. (1986): Continuation drug therapy for major depressive episodes: how long should it be maintained? *Am J Psychiatry* (vol. 143), No. 1, pp. 18-23.
- Riso, L. P.; Thase, M. E.; Howland, R. H.; Friedman, E. S.; Simons, A. D. and Tu, X. M. (1997): A prospective test of criteria for response, remission, relapse, recovery, and recurrence in depressed patients treated with cognitive behavior therapy, *J Affect Disord* (vol. 43), No. 2, pp. 131-42.
- Rush, A. J. (2005): Definition und Ursachen von Therapieresistenz: Aktueller Stand und Perspektiven der Forschung, *Akute und therapieresistente Depressionen*, 2. Auflage, Bauer, Berghöfer, Adli, Heidelberg.
- Rush, A. J.; Crismon, M. L.; Kashner, T. M.; Toprac, M. G.; Carmody, T. J.; Trivedi, M. H.; Suppes, T.; Miller, A. L.; Biggs, M. M.; Shores-Wilson, K.; Witte, B. P.; Shon, S. P.; Rago, W. V. and Altshuler, K. Z. (2003): Texas Medication Algorithm Project, phase 3 (TMAP-3): rationale and study design, *J Clin Psychiatry* (vol. 64), No. 4, pp. 357-69.
- Rush, A. J.; Fava, M.; Wisniewski, S. R.; Lavori, P. W.; Trivedi, M. H.; Sackeim, H. A.; Thase, M. E.; Nierenberg, A. A.; Quitkin, F. M.; Kashner, T. M.; Kupfer, D. J.; Rosenbaum, J. F.; Alpert, J.; Stewart, J. W.; McGrath, P. J.; Biggs, M. M.; Shores-Wilson, K.; Lebowitz, B. D.; Ritz, L. and Niederehe, G. (2004): Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D): rationale and design, *Control Clin Trials* (vol. 25), No. 1, pp. 119-42.
- Rush, A. J. and Prien, R. F. (1995): From scientific knowledge to the clinical practice of psychopharmacology: can the gap be bridged? *Psychopharmacol Bull* (vol. 31), No. 1, pp. 7-20.
- Sackeim, H. A. (2001): The definition and meaning of treatment-resistant depression, *J Clin Psychiatry* (vol. 62 Suppl 16), pp. 10-7.
- Sackett, D. L.; Rosenberg, W. M.; Gray, J. A.; Haynes, R. B. and Richardson, W. S. (1996): Evidence based medicine: what it is and what it isn't, *Bmj* (vol. 312), No. 7023, pp. 71-2.
- Stamm, T. J.; Adli, M.; Kirchheiner, J.; Smolka, M. N.; Kaiser, R.; Tremblay, P. B. and Bauer, M. (2008): Serotonin transporter gene and response to lithium augmentation in depression, *Psychiatr Genet* (vol. 18), No. 2, pp. 92-7.
- Szegedi, A.; Jansen, W.T.; Van Willigenburg, A.P.; Van der Meulen, E.; Stassen, H.H.; Thase, M.E. (2009): Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients, *J Clin Psychiatry* (vol. 70), No. 3, pp. 344-53.
- Thase, M. E.; Frank, E.; Mallinger, A. G.; Hamer, T. and Kupfer, D. J. (1992): Treatment of imipramine-resistant recurrent depression, III: Efficacy of monoamine oxidase inhibitors, *J Clin Psychiatry* (vol. 53), No. 1, pp. 5-11.
- Thase, M. E.; Trivedi, M. H. and Rush, A. J. (1995): MAOIs in the contemporary treatment of depression, *Neuropsychopharmacology* (vol. 12), No. 3, pp. 185-219.
- Trivedi, M. H.; DeBattista, C.; Fawcett, J.; Nelson, C.; Osser, D. N.; Stein, D. and Jobson, K. (1998): Developing treatment algorithms for unipolar depression in Cyberspace: International Psychopharmacology Algorithm Project (IPAP), *Psychopharmacol Bull* (vol. 34), No. 3, pp. 355-9.
- Trivedi, M. H.; Fava, M.; Wisniewski, S. R.; Thase, M. E.; Quitkin, F.; Warden, D.; Ritz, L.; Nierenberg, A. A.; Lebowitz, B. D.; Biggs, M. M.; Luther, J. F.; Shores-Wilson, K. and Rush, A. J. (2006a): Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression, *N Engl J Med* (vol. 354), No. 12, pp. 1243-52.
- Trivedi, M. H.; Rush, A. J.; Crismon, M. L.; Kashner, T. M.; Toprac, M. G.; Carmody, T. J.; Key, T.; Biggs, M. M.; Shores-Wilson, K.; Witte, B.; Suppes, T.; Miller, A. L.; Altshuler, K. Z. and Shon, S. P. (2004): Clinical results for patients with major depressive disorder in the Texas Medication Algorithm Project, *Arch Gen Psychiatry* (vol. 61), No. 7, pp. 669-80.

- Trivedi, M. H.; Rush, A. J.; Wisniewski, S. R.; Nierenberg, A. A.; Warden, D.; Ritz, L.; Norquist, G.; Howland, R. H.; Lebowitz, B.; McGrath, P. J.; Shores-Wilson, K.; Biggs, M. M.; Balasubramani, G. K. and Fava, M. (2006b): Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice, *Am J Psychiatry* (vol. 163), No. 1, pp. 28-40.
- 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.; Areal, P. A.; Hegel, M. T.; Tang, L.; Belin, T. R.; Oishi, S. and Langston, C. (2002): Collaborative care management of late-life depression in the primary care setting: a randomized controlled trial, *Jama* (vol. 288), No. 22, pp. 2836-45.
- Ustun, T. B.; Ayuso-Mateos, J. L.; Chatterji, S.; Mathers, C. and Murray, C. J. (2004): Global burden of depressive disorders in the year 2000, *Br J Psychiatry* (vol. 184), pp. 386-92.
- Victor, A.; Elsässer, A.; Hommel, G. and Blettner, M. (2010): Wie bewertet man die P-Wert Flut, *Deutsches Ärzteblatt* (vol. 107(4): 50-6).
- Wells, K. B.; Sherbourne, C.; Schoenbaum, M.; Duan, N.; Meredith, L.; Unutzer, J.; Miranda, J.; Carney, M. F. and Rubenstein, L. V. (2000): Impact of disseminating quality improvement programs for depression in managed primary care: a randomized controlled trial, *Jama* (vol. 283), No. 2, pp. 212-20.
- WHO (2003): Guidelines for ATC classification and DDD assignment.
- Wiethoff, K.; Ricken, R. and Keck, M. E. (2009): Das Berliner Algorithmusprojekt - Vergleich systematischer Therapiealgorithmen mit der Standardbehandlung bei Patienten mit unipolarer Depression, *Nervenheilkunde* (vol. 28), pp. 179-185.
- Wisniewski, S. R.; Stegman, D.; Trivedi, M.; Husain, M. M.; Eng, H.; Shores-Wilson, K.; Luther, J.; Biggs, M. M.; Burroughs, D.; Ritz, A. L.; Fava, M.; Quitkin, F. and Rush, A. J. (2004): Methods of testing feasibility for sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D), *J Psychiatr Res* (vol. 38), No. 3, pp. 241-8.
- Woolf, S. H. (1990): Practice guidelines: a new reality in medicine. I. Recent developments, *Arch Intern Med* (vol. 150), No. 9, pp. 1811-8.
- Yoshino, A.; Sawamura, T.; Kobayashi, N.; Kurauchi, S.; Matsumoto, A. and Nomura, S. (2009): Algorithm-guided treatment versus treatment as usual for major depression, *Psychiatry Clin Neurosci* (vol. 63), No. 5, pp. 652-7.

## **Abkürzungsverzeichnis**

<b>BRMS</b>	Bech Rafaelsen Melancholie Skala
<b>CDP</b>	Critical Decision Point
<b>DALY</b>	Disability Adjusted Life Year
<b>DDD</b>	Defined Daily Drug Dosis
<b>DGPPN</b>	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
<b>EKT</b>	Elektrokrampftherapie
<b>GAP</b>	German Algorithm Projekt
<b>GBD</b>	Global Burden of Diseases Study
<b>HAMD-21</b>	Hamilton Depression Rating Scale, 21 Items
<b>ICD - 10</b>	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision
<b>MAO</b>	Mono-Amino-Oxidase
<b>mg</b>	Milligramm
<b>SNRI</b>	Selective Serotonine and Noradrenaline Reuptake Inhibitor
<b>SPSS</b>	Statistical Package for the Social Sciences
<b>SSRI</b>	Selective Serotonine Reuptake Inhibitor
<b>SSTR</b>	Standardized Stepwise Drug Treatment Regimen
<b>STAR*D</b>	Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression
<b>TAU</b>	Treatment as Usual
<b>TMAP</b>	Texas Medication Algorithm Project
<b>UAW</b>	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
<b>WHO</b>	World Health Organization

## **Danksagung**

Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr. Mazda Adli für die Überlassung des Themas und die ausgezeichnete persönliche Betreuung über den gesamten Zeitraum der Arbeit.

Frau Dr. phil. Dipl.-Psych. Katja Wiethoff möchte ich für die Einarbeitung in das Thema, die konstruktiven Diskussionen und die geduldige Hilfestellung bei der Datenauswertung danken.

Ich danke Dr. Peyman Bahmani für die fruchtbaren Diskussionen und die lektorische Arbeit.

Meiner Freundin Veronica Hoth danke ich für die Hilfestellung bei der graphischen Gestaltung.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei meinen Eltern Angelika und Hans Dietz für die emotionale Unterstützung.

**Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht**

## **Erklärung**

Ich, Felix Dietz, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Optimierung des ärztlichen Verordnungsverhaltens durch algorithmusgestützte Therapie von Depression im Vergleich zur Behandlung nach freiem klinischen Ermessen: Ergebnisse aus der randomisierten, kontrollierten und multizentrischen dritten Phase des German Algorithm Project“ selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst habe, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

30.10.2012

Felix Dietz