

Aus dem Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und
Gesundheitsökonomie der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

Depression bei Hochnutzern Vergleich eines systematischen Behandlungsalgorithmus mit der Behandlung „wie üblich“ von Patienten mit häufiger Frequentierung der Hausarztpraxis

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von
Astrid Constance Hartwich
aus Bernau bei Berlin

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. S. N. Willich
 2. Prof. Dr. med. F. BERPPOHL
 3. Priv.-Doz. Dr. med. T. Bschor

Datum der Promotion: 07.09.2012

Danksagung

Sehr herzlich möchte ich mich bei Frau Dr. med. Anne Berghöfer für die freundliche und engagierte Betreuung bedanken. Auch Frau Dr. med. Andrea Pfennig, Frau Hülya Schweikert, Frau Dipl.Stat. Stephanie Roll und Herrn Andreas Reich danke ich für ihre Unterstützung.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Stefan N. Willich, Leiter des Instituts für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité, bedanke ich mich für die Überlassung des Dissertationsthemas.

Meinen Eltern

Abkürzungsverzeichnis

ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
B-PHQ	Brief Patient Health Questionnaire
CIDI	Composite International Diagnostic Interview
DALYs	Disability adjusted life years
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
DIA-X	Rechnergestützte Version des CIDI
DSM-IV	Statistical manual of mental disorders 4. Revision
DSQ	Depression Screening Questionnaire
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
GCP	Good Clinical Practice
GEP	Good Epidemiological Practice
GHQ	Global Health Questionnaire
HAMD	Hamilton Depressionsskala
HAMD-17	17-Item Version der Hamilton Depressionsskala
ICD-10	International classification of diseases 10.Revision
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
LOCF	Last Observation Carried Forward
MAOI	Monoaminoxidase A - Inhibitor
MW	Mittelwert
NRI	norepinephrine reuptake inhibitor
PHQ	Patient Health Questionnaire
PST	Problem Solving Treatment
SD	standard deviation
SNRI	selective noradrepinephrine reuptake inhibitor
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor
TAU	Treatment as Usual Gruppe (im TMAP)
TMAP	Texas Medication Algorithm Project
TZA	trizyklisches Antidepressivum
WHO	World Health Organization

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	8
1.1	Krankheitsbild der Depression und Versorgungssituation	8
1.2	Hochnutzer des Gesundheitssystems und Depression	10
1.3	Therapie der Depression	12
1.3.1	Antidepressiva.....	13
1.3.2	Psychotherapie	15
1.4	Versorgungsforschung und Leitlinien	16
1.4.1	Algorithmen.....	17
1.4.2	Casemanagement.....	19
1.5	Diagnose und Therapie der Depression in der primärärztlichen Versorgung	19
1.5.1	Antidepressive Therapie in der Primärversorgung	21
1.5.2	Ursachen von Versorgungsdefiziten	21
2	Fragestellung.....	24
3	Methodik.....	25
3.1	Studiendesign.....	25
3.2	Setting	25
3.3	Randomisierung	25
3.4	Patienten/Hochnutzerdefinition.....	26
3.4.1	Einschlusskriterien	26
3.4.2	Ausschlusskriterien	26
3.5	Studienablauf	27
3.5.1	Rekrutierung.....	27
3.5.2	Monitoring und Zeitplanung.....	29
3.5.3	Behandlungsverlauf	30
3.5.4	Programm „wie üblich“	31
3.6	Interventionsprogramm.....	31
3.6.1	Schulung für Hausarzt und Praxismitarbeiter	31
3.6.2	Arzthelfer Fall-Management.....	32
3.6.3	Informationen für Patienten und Angehörige.....	32
3.6.4	Informationsmaterial für Hausärzte und zur Therapie von Begleiterkrankungen, Vorsichtsmaßnahmen.....	33
3.6.5	Hotline für den Hausarzt	33

3.6.6	Studienmedikation.....	33
3.7	Fallzahlschätzung.....	34
3.8	Qualitätssicherung und Datensicherheit.....	35
3.9	Therapiesicherheit / vorzeitiger Studienabbruch	36
3.10	Messinstrumente.....	37
3.10.1	Brief-Patient-Health-Questionnaire B-PHQ/ B-PHQ-9.....	37
3.10.2	Hamilton Depression Rating Scale.....	39
3.10.3	Clinical Global Impressions	40
3.11	Datenanalyse	42
3.12	Ethische, rechtliche und verwaltungstechnische Aspekte	43
4	Ergebnisse	45
4.1	Patientencharakteristika	46
4.2	Behandlungsmaßnahmen in Interventions- und „wie üblich“-Arm	47
4.3	Depressionsverlauf nach der HAM-D-17-Skala.....	48
4.4	Depressionsverlauf nach der B-PHQ-9-Skala	50
4.5	Response	51
5	Diskussion.....	53
5.1	Diskussion der Patientencharakteristika.....	53
5.2	Patientenrekrutierung, Probleme der Primärversorgung	55
5.3	Diskussion des Depressionsverlaufs nach B-PHQ-9.....	57
5.4	Diskussion des Depressionsverlaufs nach HAM-D-17	57
5.5	Diskussion der Response.....	58
5.6	Limitationen der Studie.....	59
6	Zusammenfassung.....	61
7	Literaturverzeichnis	63
8	Selbständigkeitserklärung	74

1 Einleitung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Wirksamkeit eines spezifischen Behandlungsplans zur Depressionstherapie in der Hausarztpraxis. Dieser wurde im Rahmen der Studie „Depression bei Hochnutzern“ des Instituts für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité Berlin angewendet.

1.1 Krankheitsbild der Depression und Versorgungssituation

Der Begriff Depression (lat. deprimere = herunter-, niederdrücken) beschreibt eine Erkrankung aus der Gruppe der affektiven Störungen, die sich durch krankhafte Veränderungen der Stimmung auszeichnet. Zu dieser Erkrankungsgruppe zählen ebenfalls die Manie, die manisch-depressive Erkrankung, die Dysthymie und die Zykllothymie (Laux, 2005).

Die Depression wird durch die operationalisierten Diagnose- und Klassifikationssysteme ICD-10 (International Classification of Diseases) und DSM-IV (Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen) heute auf eine atheoretische, deskriptive Weise eingeteilt. Diese symptomorientierte Klassifikation kommt ohne die traditionelle ätiopathogenetische Differenzierung aus, die zwischen endogener, psychogener und somatogener Depression unterscheidet (Laux, 2005).

Hier sollen nur die unipolar depressiven Erkrankungen näher erläutert werden, die eine ausschließlich depressive Symptomatik aufweisen, d.h. keinerlei manische, gemischte oder hypomanische Symptome zeigen.

Sowohl nach DSM-IV (im Folgenden verwendet) als auch nach ICD-10 lassen sich drei diagnostische Gruppen für die unipolaren Erkrankungen bilden:

- die Major Depression (Adler et al., 2004) bezeichnet eine depressive Episode oder rezidivierende depressive Episoden

- die dysthyme Störung (Akerblad et al., 2003) bezeichnet chronisch depressive Störungen
- die dritte Gruppe fasst leichtere Formen der Depression einschließlich Minor Depression, wiederkehrende kurzzeitige Depressionen und die subsyndromale symptomatische Depression (Barge-Schaapveld and Nicolson, 2002) zusammen

Die Major Depression ist die am besten untersuchte unipolare depressive Erkrankung (Bauer et al., 2002a).

Nach DSM-IV müssen zur Diagnose einer Major Depression mindestens fünf der folgenden neun Kriterien über einen Zeitraum von 2 Wochen oder länger bestehen: Mindestens eines dieser Symptome sollte depressive Verstimmung (Adler et al., 2004) oder Verlust von Freude oder Interesse (Akerblad et al., 2003) sein. Weitere Symptome sind: Gewichtsverlust (ohne Diät) oder Zunahme im Rahmen von ca. 5% des Körpergewichtes bzw. gesteigerter oder verminderter Appetit (Barge-Schaapveld and Nicolson, 2002), vermehrter oder verminderter Schlaf (Bijl et al., 2004), psychomotorische Hemmung oder Unruhe (Boudreau et al., 2002), Müdigkeit oder Energieverlust (Capoccia et al., 2004) Gefühl der Wertlosigkeit / unangemessene Schuldgefühle (Frayne et al., 2004), Hemmung im Denken / Konzentrations- und Entscheidungsunfähigkeit (Greenberg, 2004), wiederkehrende Gedanken an den Tod/Suizidideen oder Suizidversuche (Hedrick et al., 2003) (American Psychiatric Association, 1993).

Bei der Major Depression handelt es sich um eine schwere Stimmungsstörung, die mit signifikant erhöhter Morbidität und Mortalität einhergeht. In einer Auflistung von Erkrankungen, bezogen auf die mit Beeinträchtigung gelebten Jahre, steht die unipolare majore Depression mit an der Spitze (disability adjusted life years, DALYs; (Murray and Lopez, 1997) (Saraceno, 2002). Die gravierendste Folge einer Depression ist der Suizid, wobei die Anzahl der Patienten, die mindestens einen Suizidversuch in ihrem Leben unternehmen, auf etwa 50% geschätzt wird (Bauer et al., 2002a). Im Vergleich zum Gesunden haben Menschen, die an einer Depression erkrankt sind, ein ca. 100fach erhöhtes Suizidrisiko (Angst et al., 1999) (Angst et al., 2002).

Auch die Chronifizierung einer Depression birgt schwerwiegende Folgen, für den Patienten ebenso wie für das Gesundheitssystem. Die Auswertung der in deutschen Allgemeinarztpraxen erhobenen Daten des WHO-Projektes „Psychological Problems in General Health Care“ ergab, dass bei ca. 30% der Hausarztpatienten mit dem Vollbild einer depressiven Erkrankung diese auch nach einem Jahr fortbesteht bzw. intermittierend erneut aufgetreten ist. Die psychosoziale Behinderung dieser Patienten ist groß, so sind depressive Patienten fast doppelt so viele Tage (Barge-Schaapveld and Nicolson, 2002;Akerblad et al., 2003) im Monat arbeitsunfähig wie nicht depressive Patienten (Kuhn et al., 2002;Adler et al., 2004;Frayne et al., 2004). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Wittchen et al.1999 bei der Auswertung des Bundes-Gesundheitssurveys 1998/99 (Zusatzsurvey Psychische Störungen). Demnach waren Patienten mit affektiven Störungen durchschnittlich 7,2 Tage in ihrer Arbeitsproduktivität eingeschränkt und 1,3 Tage arbeitsunfähig. Die 12-Monats-Prävalenz der Major Depression betrug 8,3%, womit sie zu den häufigeren Störungen zählt (Wittchen et al., 1999; Jacobi et al., 2004).

Insgesamt befindet sich nur die Hälfte (50,1%) der Patienten mit affektiven Störungen in ärztlicher Behandlung, wobei der Begriff Behandlung hier sehr weit gefasst wird (entsprechend jeglichem Kontakt mit stationären oder ambulanten ärztlichen oder psychotherapeutischen Diensten aufgrund psychischer Beschwerden/Probleme – ungeachtet der Adäquatheit evtl. Interventionen) (Wittchen et al., 2001a).

In einer weiteren deutschen Studie betrug die Erkennensrate depressiver Störungen durch Hausärzte ca. 45%, dies verdeutlicht die Notwendigkeit kriterienorientierter Diagnostik und diagnostischer Hilfsmittel, wie etwa von Screeninginstrumenten (Bermejo et al., 2002).

1.2 Hochnutzer des Gesundheitssystems und Depression

Mehrere Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der Arztbesuche eines Patienten und dem Auftreten depressiver Erkrankungen.

Personen, die häufig Gesundheitsleistungen in Anspruch nehmen, werden auch als „Hochnutzer“ oder „high utilizer“ bezeichnet. Hochnutzer werden in der Regel durch

einen cut-off Wert in Prozent der Inanspruchnahme einer speziellen Leistung definiert.

US amerikanische Studien haben gezeigt, dass bis zu 20% der high utilizer (definiert z.B. als die 15% der Patienten mit den häufigsten ambulanten Arztbesuchen während der vergangenen 2 Jahre) des "health maintenance organization" (HMO) Systems an einer majoren Depression leiden. Diese wurde häufig entweder nicht erkannt oder unzureichend behandelt (Pearson et al., 1999). In einer älteren Untersuchung von Katon (Katon et al., 1990) wurden mehr als die Hälfte der Hochnutzer als psychiatrisch auffällig diagnostiziert. Von ihnen hatten 23,5% eine majore Depression, 16,8% eine Dysthymie, 21,8% eine Angststörung sowie 20,2% eine Somatisierungsstörung.

In Europa identifizierte die Erhebung DEPRES (The Depression Research in European Society) die Patienten mit dem Symptomenkomplex „schwere Depression und Angst“ als solche mit der stärksten Inanspruchnahme des Gesundheitssystems. Diese Patientengruppe zeigte zudem die schwersten Einschränkungen im täglichen Leben (Tylee and Walters, 2002).

Neben den persönlichen Einschränkungen der Patienten spielen auch ökonomische Aspekte bei der hohen Prävalenz depressiver Erkrankungen eine wichtige Rolle. Patienten, die an einer Depression erkrankt sind, verursachen deutlich höhere Kosten als nicht depressive (Unutzer et al., 1997).

In Deutschland gibt es nur wenige Befunde zur Prävalenz und Behandlung von Hochnutzern. Die bereits oben genannte Studie von Wittchen (Wittchen et al., 2000) ermittelte durch umfangreiches Screening in Allgemeinarztpraxen eine 4-Wochen Prävalenz für depressive Störungen von 6,3%, was ungefähr 3,1 Millionen Bundesbürgern entspricht.

Den Hausärzten kommt demnach in ihrer Schlüsselposition als Primärversorger eine wichtige Rolle zu.

In einer kontrollierten Studie mit 407 identifizierten Hochnutzern bewirkte ein Depressions-Behandlungsprogramm, bestehend aus Schulungsprogrammen für Patienten und Ärzte, telefongestützter Therapiekoordination sowie durch den Hausarzt initiierte Pharmakotherapie mit dem Antidepressivum Sertralin, im Vergleich

zur "üblichen Behandlung" eine Reduktion der Depressionsschwere sowie eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitsstatus (Katzelnick et al., 2000).

Auch bezogen auf Patienten, die nicht speziell als Hochnutzer des Gesundheitssystems ausgewiesen sind, haben ähnliche Behandlungsprogramme in der Primärversorgung eine Verbesserung des Depressions- bzw. Gesundheitszustandes der Patienten bewirkt (Wells et al., 2000). Hausärzte konnten mit Hilfe strukturierter Interventionsprogramme die Depressionsbehandlung ihrer Patienten verbessern und hielten sich zu 70-100% an die Vorgaben des Behandlungsplans (Rubenstein et al., 1999). Einmal eingeführt, blieb diese „Compliance“ der behandelnden Ärzte über die Dauer des Behandlungsprogramms hinaus bestehen (Sherbourne et al., 2001).

1.3 Therapie der Depression

Patienten, die nach den diagnostischen Kriterien des DSM-IV an einer Major Depression leiden, bedürfen einer spezifischen Behandlung. Die folgenden Behandlungsmethoden sind hauptsächlich den Behandlungsleitlinien der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) (Bauer et al., 2002a) (Bauer et al., 2002b) entnommen, die eine Vereinigung internationaler Leitlinien, nach systematischer Prüfung aller verfügbaren Evidenzen, darstellt.

Vor Beginn der Depressionsbehandlung sollte ein spezifischer Behandlungsplan erstellt werden, welcher auf der Anamnese, dem aktuellen Untersuchungsbefund, insbesondere dem Schweregrad der Erkrankung und dem Suizidrisiko, sowie eventuellen Vorerfahrungen aus zurückliegenden Behandlungen basiert. Hierbei gilt es, folgende Komponenten des psychiatrischen Managements zu berücksichtigen: Festlegen des Behandlungsplans und des Behandlungsrahmens, Aufbau und Aufrechterhalten einer therapeutischen Allianz zum Patienten, Überwachung des psychiatrischen Status des Patienten inklusive des Suizidrisikos, Prüfung der Richtigkeit der Diagnose und des Ansprechens auf die Medikation, Überwachung der Nebenwirkungen, Complianceerhöhung durch Aufklärung von Patient und Angehörigen (Bauer et al., 2002a).

Prinzipiell gliedert sich die Behandlungsstrategie in die drei Phasen Akutbehandlung, Erhaltungstherapie (6-12 Monate) und eventuell anschließende längerfristige Rezidivprophylaxe. Zunächst muss entschieden werden, ob die Behandlung ambulant oder stationär erfolgen sollte. Hierbei ist die Einschätzung der Suizidalität von entscheidender Bedeutung (Laux, 2005).

Zielsetzung in der Behandlung der akuten Phase ist das Erreichen einer Remission, für die eine mindestens sechswöchige medikamentöse Behandlung in adäquater Dosierung notwendig ist.

Die anschließende Erhaltungstherapie dient der Rezidivprophylaxe, der Beseitigung von Restsymptomen und der Wiederherstellung des vor Erkrankungsbeginn gegebenen psychosozialen und beruflichen Funktionsniveaus des Patienten (Bauer et al., 2002b).

Das verständnisvolle, unterstützende ärztliche Gespräch bildet die Grundlage einer jeden Depressionsbehandlung.

Die Auswahl der einzelnen Therapiemaßnahmen orientiert sich am klinischen Bild und der wahrscheinlichen Erkrankungsursache. Es stehen entweder die medikamentöse Therapie mit Antidepressiva, die Psychotherapie oder andere Therapieformen im Vordergrund (Laux, 2005).

1.3.1 Antidepressiva

Die Behandlung mit Antidepressiva steht heute im Mittelpunkt biologischer Behandlungsverfahren. Ihre Auswahl richtet sich vornehmlich nach dem klinischen Erscheinungsbild der Depression und nach dem Nebenwirkungsprofil des Präparates. Klinische Verwendung finden vor allem trizyklische Antidepressiva (TZA), tetrazyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und selektiv serotonerg und noradrenerg (SNRI) wirkende bzw. ausschließlich noradrenerg (NRI) wirkende Antidepressiva. Seltener finden auch reversible und irreversible Monoaminoxidase-A-Hemmstoffe Anwendung (MAOI) (Laux, 2005) (Bauer et al., 2002a).

In ihrer Wirksamkeit unterscheiden sich die einzelnen Antidepressivaklassen kaum. Jedoch unterscheiden sie sich in ihren Nebenwirkungsprofilen, ihrem Wechselwirkungspotential mit anderen Medikamenten und in ihrer Sicherheit bei

Überdosierung. Die „neueren“ Antidepressiva der zweiten und dritten Generation (SSRI, Mirtazapin, Nefadozon, Reboxetin und Venlafaxin) werden im Allgemeinen besser toleriert als trizyklische und tetrazyklische Antidepressiva der ersten Generation. Sie führen zu weniger Behandlungsabbrüchen.

Placebokontrollierte Studien zeigen die Wirksamkeit der Psychopharmakotherapie. Response und Remission erfolgen deutlich schneller bei Applikation eines Psychopharmakons als bei Einnahme von Placebo. Die Responderate von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Depression liegt bei 50% bis 75% (Bauer et al., 2002a). Insgesamt liegt jedoch auch die Responderate für Placebo relativ hoch, wobei die mittlere Differenz der Therapieresponse auf Placebo bzw. Verum etwa 20% beträgt, was den multifaktoriellen Prozess der Genesung von einer Depression unterstreicht, bei dem auch unspezifische Faktoren, wie die Arzt-Patient-Beziehung, neben der pharmakologischen Wirkung eines Medikamentes von Bedeutung sind. Der Therapieeffekt verschiedener Antidepressiva lässt sich nicht konkret voraussagen. Weder psychopathologische noch biochemische Modelle konnten die Pathogenese der Erkrankung und die Genese ihrer Remission bisher vollständig aufklären (Oeljeschläger and Müller-Oerlinghausen, 2004).

Unabhängig von der verwendeten Medikation (versch. Trizyklika oder MAO-Hemmer) bleibt die Zeitspanne bis zum Ansprechen der Therapie gleich (Stassen et al., 2007).

Bei der Pharmakotherapie mit Antidepressiva sollte generell eine einschleichende Dosierung erfolgen, um das frühe Auftreten von Nebenwirkungen zu verhindern und somit die Compliance des Patienten zu bewahren. Daher sollten auch Schwierigkeiten und Unregelmäßigkeiten der Medikamenteneinnahme bei jedem Patientenkontakt besprochen werden (Bauer et al., 2002a).

Die zuverlässige Medikamenteneinnahme durch den Patienten ist von zentraler Bedeutung, daher ist die Psychoedukation zu Behandlungsbeginn bezüglich der Art der Erkrankung, möglichen Nebenwirkungen des Medikaments, Erwartungen und Befürchtungen seitens des Patienten außerordentlich wichtig, auch da die Wirkung antidepressiver Medikation erst nach einer Latenzzeit von 1-3 Wochen eintritt (Laux, 2005).

Des Weiteren sollte das Medikament nicht sofort nach Besserung der Symptomatik abgesetzt werden, da sonst ein Rückfall droht. Leitlinien gemäß ist nach Abklingen

der Symptomatik eine Erhaltungstherapie von bis zu einem Jahr durchzuführen, an die sich ggf. eine Langzeitprophylaxe anschließt (Bauer et al., 2002b).

1.3.2 Psychotherapie

Im Vordergrund der Depressionsbehandlung durch Psychotherapie steht der Lernprozess des Patienten, der mit Hilfe eines ausgebildeten Therapeuten entwickelt wird. Diese Therapieform eignet sich als initiale Behandlungsform vor allem für Patienten mit leichter bis mittelschwerer Depression. In Kombination mit Antidepressiva ist sie auch für Patienten mit schwerer Depression oder für nur zum Teil auf die Medikation ansprechende Patienten geeignet.

Die Wirksamkeit von kurzen strukturierten Psychotherapien in der akuten Phase der Major Depression konnte gezeigt werden (Mirabel-Sarron, 2010; Kriston et al., 2010; Hermann et al., 2010), ebenso die Rückfallprävention in der Erhaltungstherapie (Jarrett et al., 2001).

Zur Therapie der Depression bieten sich vor allem die kognitive Verhaltenstherapie und die interpersonelle Psychotherapie an.

Beide Verfahren beinhalten hauptsächlich die Korrektur negativer Realitäts- und Selbstbewertungen. Schrittweise werden Aktivitäten nach dem Verstärker-Prinzip aufgebaut, um Selbstsicherheit und soziale Kompetenzen zu fördern.

Bei Vorliegen psychodynamischer Konflikte können nach Abklingen der Depressionssymptomatik tiefenpsychologisch fundierte oder psychoanalytische Therapien eingesetzt werden, um biografische Grundprobleme, die in einem möglicherweise depressionsfördernden Verhalten münden, zu bearbeiten (Hermann et al., 2010).

Ein weiteres Konzept, das Problem Solving Treatment (PST) kann auch von fachfremden Therapeuten, zum Beispiel Hausärzten, in der Primärversorgung eingesetzt werden. Voraussetzung ist das Absolvieren eines entsprechenden Trainings bei einem qualifizierten Therapeuten, das bisher nicht flächendeckend erhältlich ist. Es stellt eine kostengünstige, jedoch für den Hausarzt zeitaufwändige, Alternative zur formalen Psychotherapie dar (Mynors-Wallis et al., 2000).

1.4 Versorgungsforschung und Leitlinien

Verglichen mit dem internationalen Stand, befindet sich die Versorgungsforschung in Deutschland noch in ihren Anfängen und in organisatorischer Dezentralisation, die eine überregionale Koordination erschwert. Eine Begriffsdefinition liefert der Arbeitskreis Versorgungsforschung des Beirates der Bundesärztekammer:

„Versorgungsforschung ist die wissenschaftliche Untersuchung der Versorgung von Einzelnen und der Bevölkerung mit gesundheitsrelevanten Produkten und Dienstleistungen unter Alltagsbedingungen, [...] sie zeichnet sich durch ihre besondere Nähe zur klinisch praktischen Patientenversorgung der ärztlichen Tätigkeit aus.“ Sie „beschreibt und analysiert problemorientiert und fachübergreifend den Weg des Kranken (und des Gesunden) durch das Gesundheitswesen“ (Bundesärztekammer, 2006).

In seinem 2004 veröffentlichten Rahmenkonzept betont der Arbeitskreis für Versorgungsforschung die Wichtigkeit der Implementierung von Leitlinien in den ärztlichen Arbeitsalltag, da sie nur bei vollständiger Integration in den Arbeitsalltag ihren Nutzen entfalten kann. Er definiert „Behandlungsleitlinien [als] systematische Aussagen, die den gegenwärtigen Erkenntnisstand wiedergeben und den behandelnden Ärzten und ihren Patienten die Entscheidungsfindung für eine angemessene Behandlung spezifischer Krankheitssituationen erleichtern.“ (Arbeitskreis Versorgungsforschung der Bundesärztekammer, 2004).

Die zunehmende Verlagerung medizinischer Leistungen vom stationären zum ambulanten Sektor und die damit verbundene, nötige Stärkung des Primärarztes sind ein Teilbereich der Versorgungsforschung, ebenso wie die Berücksichtigung des „Laiensystems“ (Bundesärztekammer, 2006). Die auf Leitlinien basierende Information von betroffenen Patienten und ihren Angehörigen über das Krankheitsbild Depression stellt einen wichtigen Bereich im Rahmen einer umfassenden Therapie dar. So werden zum Beispiel vom Referat für Qualitätssicherung und Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) in Zusammenarbeit mit dem Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) leitlinienorientierte Patienteninformationen für psychiatrische Krankheitsbilder erstellt (Gaebel and Menke, 2003).

Eine Befragung von Ärzten der Primärversorgung ergab, dass sie sich für stark praxisorientierte Konzepte zur Behandlungsoptimierung ihrer Patienten aussprechen. Diese sollten sich leicht in den Alltag der hausärztlichen Praxis integrieren lassen. Etwa zwei Drittel der befragten Ärzte können sich vorstellen, häufiger nach Symptomen einer Depression zu fragen, sich intensiver in diesem Bereich fortzubilden und „die Abklärung der Patientencompliance“ zu verstärken. Über die Hälfte erwägen des Weiteren ein Studium von Leitlinien und häufigere Überweisungen zum Facharzt, während nur wenige Hausärzte (ca. 20%) Screeningfragebögen und formale Diagnosekriterien anwenden würden (Bermejo et al., 2003b).

1.4.1 Algorithmen

Gerade im Bereich der Primärversorgung, in dem enge Zeit- und Verordnungsbudgets oft die langwierige, patientenorientierte Versorgung depressiver Erkrankungen erschweren, bietet sich die Verwendung spezifischer Therapiealgorithmen an.

„Therapiealgorithmen sind explizite Behandlungsprotokolle, die standardisierte Handlungsanweisungen für therapeutische Entscheidungen, die Diagnosestellung, Definition des Therapieziels, Definition der Kontrollinstrumente und Kontrolle des Therapieerfolgs in einem zeitlich festgelegten Rahmen enthalten“ (Adli et al., 2006). Sie unterstützen den klinischen Entscheidungsprozess durch Vorgabe von Behandlungsschritten bzw. von Behandlungsstrategien, die den klinischen Status des Patienten und seine bisherige Therapieresponse berücksichtigen. Eingebettet zum Beispiel in ein Fließschema zum Behandlungsablauf, verbinden Algorithmen „wissenschaftliche Evidenz mit dem individuellen klinischen Urteil“ (Rush, 2005).

Typischerweise haben Behandlungsalgorithmen eine definierte Zielvorgabe, zum Beispiel Remission oder Response, und bieten klinische Instrumente zur Evaluierung des Behandlungszustandes. Hierbei werden auch kritische Entscheidungspunkte (critical decision points, sog. CDP's) implementiert, die eine Reevaluation und ggf. eine Änderung der Therapie bei beispielsweise Nonresponse anregen.

Für die Depressionsbehandlung in der Praxis sollte ein Algorithmus in ein

übergeordnetes Disease Management Programm eingebettet sein. Dieses besteht aus evidenzbasierten Leitlinien bzw. dem daraus abgeleiteten Behandlungsalgorithmus, Informationen zur Erkrankung für den Patienten und seine Angehörigen, einer Praxisorganisation, die den Bedürfnissen chronisch Kranker angepasst ist, und einem erreichbaren, fachkompetenten Ansprechpartner für Hausärzte und ihr Praxisteam (Adli et al., 2006).

Die Wirksamkeit der Algorithmen als intensivierete Versorgungsprogramme wurde und wird derzeit in verschiedenen großen Studien untersucht. So auch im Berliner Algorithmusprojekt, einem 3-phasigen Projekt, welches Therapiealgorithmen für stationär psychiatrische, depressive Patienten evaluiert (Adli et al., 2005). In der zweiten Phase dieses Projektes wurde ein Stufenplanalgorithmus mit der üblichen Standardbehandlung bei freier Arztentscheidung verglichen. Hierbei zeigten sich eine höhere Remissionswahrscheinlichkeit sowie signifikant weniger Strategiewechsel und Polypharmazie in der Algorithmusgruppe (Adli et al., 2005). Im Texas Medication Algorithm Project (TMAP) erwies sich eine algorithmusgestützte Behandlung auch für ambulante Patienten als effektiv. Hier wurden Algorithmen zur Pharmakotherapie von Patienten mit Schizophrenie, bipolaren Störungen oder Major Depression bewertet. Insgesamt umfasste die Intervention neben den Algorithmen die regelmäßige, systematische Beurteilung von Symptomen und Nebenwirkungen sowie Aufklärungsprogramme für Patienten und Angehörige (Rush et al., 2003). Die Analyse des Behandlungserfolges erfolgte nach 3, 6, 9 und 12 Monaten durch Selbst- und Fremdbewertung. Depressive Symptome verringerten sich in der algorithmusgestützten Behandlung klinisch und statistisch signifikant gegenüber der „treatment as usual“-Gruppe (Taub, 1986; Adli et al., 2006).

In einer randomisierten, kontrollierten Studie als Fortsetzung des Berliner Algorithmusprojektes zeigte sich ebenfalls, dass Patienten, deren medikamentöse Behandlung algorithmusgestützt erfolgt, schneller zur Remission gelangen können. Es erfolgen weniger Strategiewechsel bzw. weniger Polypharmazie. Auffällig war hier, dass die verwendeten Medikamente in der wie üblich behandelten Gruppe sich nicht stark von denen in der Interventionsgruppe unterschieden. Daher ist anzunehmen, dass die Effektivität des Algorithmus vor allem im Behandlungstiming und eher durchgeführten Dosiserhöhungen statt Medikamentenumstellung bzw. Strategiewechseln begründet liegt (Bauer et al., 2009).

Algorithmen sollen bestenfalls einen schnellen Wirkbeginn, eine vollständigere Response, geringere Nebenwirkungsbelastung und eine bessere Compliance vereinen, und das Verfolgen *eines* Therapieplans auch bei mehreren Behandlern gewährleisten (Rush, 2005). Die Risiken der Algorithmen liegen sowohl in ihrer Ausarbeitung (z.B. mangelnde Evidenz zugrunde gelegter Daten) als auch in ihrer Anwendung. Sie erfordern die umfassende Instruktion der behandelnden Ärzte, die letztendlich den Therapieplan und die individuellen Bedürfnisse des Patienten aufeinander abstimmen müssen (Adli et al., 2005).

1.4.2 Casemanagement

Die Umsetzung des Therapieplans obliegt dabei nicht nur dem Hausarzt allein. Im Rahmen des Case Managements kann das Therapiemonitoring auch von medizinischen Fachangestellten unterstützt werden. Diese können nach entsprechender Schulung beispielsweise regelmäßige, teilstandardisierte Telefoninterviews mit den Patienten durchführen. Die Depressionsschwere verbessert sich hierbei signifikant (Gensichen et al., 2009). Die dem Gesundheitssystem dabei entstehenden Kosten sind akzeptabel (Baron et al., 2011).

Gensichen et al. konnten in einer von 2005 bis 2007 durchgeführten, cluster-randomisierten Studie in deutschen Hausarztpraxen die nutzbringende Wirkung von Case Management durch medizinische Fachangestellte nachweisen. Die in dieser Studie eingeschlossenen Hausärzte empfanden den „Strukturgewinn“ und eine verbesserte Kommunikation innerhalb des Praxisteam als positiv. Außerdem könnte die Übertragung verantwortungsvoller Tätigkeiten auf die medizinischen Fachangestellten helfen, die starke Arbeitsbelastung im Praxisteam auszubalancieren (Gensichen et al., 2011).

1.5 Diagnose und Therapie der Depression in der primärärztlichen Versorgung

Die Prävalenz der Depression in der Allgemeinpraxis beträgt ca. 10-20%; 42,3% aller

Patienten, die wegen psychischer Probleme einen Arzt aufsuchen, konsultieren auch den Hausarzt (Wittchen et al., 2001b).

Wittchen, Höfler und Meister kamen 2001 in einer Studie mit ca. 20.000 Patienten zu dem Ergebnis, dass Hausärzte insgesamt eine hohe Sensitivität bei der Depressionserkennung haben. Hier schätzten die teilnehmenden Hausärzte 59% der nach Selbstbeurteilung (DSQ) depressiven Patienten als depressiv ein, 12% mit negativem Fragebogenergebnis wurden ebenfalls als depressiv eingestuft. Von allen den DSM-IV-Kriterien entsprechenden majoren Depressionen wurden in dieser Studie 8,1% nicht erkannt (Wittchen et al., 2001a).

Die Versorgungssituation depressiver Patienten im hausärztlichen Bereich wurde auch im Rahmen des in Süddeutschland durchgeführten Projektes „umfassendes ambulantes Qualitätsmanagement“ von Bermejo et al. 2003 untersucht. Es wurden Daten von 1233 Patienten in 32 Hausarztpraxen bezüglich der Erkennung depressiver Symptomatik durch die Hausärzte analysiert und in Beziehung zum hausärztlichen Diagnosevorgehen gesetzt. Durch Selbsteinschätzung (PHQ, Sensitivität 73%-84%, Spezifität 88% bis 98%) der Patienten ermittelte Diagnosen wurden mit der ärztlichen Einschätzung verglichen. Es ergab sich, dass die Hausärzte 45% der nach Selbsteinschätzung depressiven Patienten als solche erkannten. Außerdem zeigte sich, dass bei weiteren 15% der Patienten eine Depression diagnostiziert wurde, bei denen nach PHQ nicht von einer majoren Depression auszugehen war. Insgesamt schätzten sich 10% der Hausarztpatienten selbst mittels PHQ als depressiv ein; bei diesen Patienten wurde in 39% der Fälle auch vom Hausarzt die Diagnose Depression gestellt (Bermejo et al., 2003a).

Im Allgemeinen sind die Depressionserkennungsraten der Hausärzte bei Verteilung von Screeningfragebögen höher. Ohne Hilfsmittel liegen sie unter 50% (Lecrubier, 1998), mit etwas besserem Ergebnis, wenn zuvor Informationen über Depressionssymptomatik gegeben werden (Rutz et al., 1992).

Praxiserfahrung über fünf Jahre ist signifikant mit einer besseren Depressionserkennungsraten der Hausärzte verbunden, die Anzahl depressionsspezifischer Weiterbildungen scheint hingegen keinen signifikanten Einfluss zu haben (Wittchen et al., 2001a).

1.5.1 Antidepressive Therapie in der Primärversorgung

Schneider et al. untersuchten die Prozessqualität der Depressionsbehandlung von Haus- und Fachärzten, unter anderem mit dem Ergebnis, dass vor allem Hausärzte sich diagnostisch und therapeutisch nur unzureichend an die aktuellen Behandlungsempfehlungen halten (Schneider et al., 2003).

Bei etwa zwei Dritteln der nach DSM- oder ICD-Kriterien diagnostizierten Depressionen verschreiben Hausärzte Medikamente zur Behandlung, am häufigsten Antidepressiva (SSRI's und Trizyklika), aber auch Pflanzenpräparate, Sedativa, Hypnotika und seltener Neuroleptika. Ausschließlich psychologische/ psychotherapeutische Behandlungsansätze sind selten (11,5%), ebenso die Überweisung zum Facharzt oder die Unterlassung von Behandlungsmaßnahmen (Wittchen et al., 2001a).

1.5.2 Ursachen von Versorgungsdefiziten

Insgesamt schätzen ca. 66% der Hausärzte ihre Fähigkeiten zur Depressionserkennung als gut ein, bezüglich der medikamentösen Therapie sind es 48% und bezogen auf psychologische Therapie 29% (Wittchen et al., 2001a). Zu vergleichbaren Ergebnissen kommen auch Bermejo et al. (Bermejo et al., 2002), hier zeigte sich, dass befragte Hausärzte ihre Defizite und ihren Weiterbildungsbedarf vor allem bei den Themen „Rezidivprophylaxe“, „Umgang mit Suizidalität“ und „Psychotherapeutische Behandlung“ sahen. Als größte Hürden bei der Behandlung depressiver Patienten gaben die Hausärzte mangelnde Patientencompliance und Budgetrestriktionen an.

Vor allem die „Sorgen der Patienten über mögliche Medikamentennebenwirkungen“ bzw. Ablehnung einer Medikamenteneinnahme und „Schwierigkeiten bei der Akzeptanz der Diagnose und bezüglich der Überweisung zum Facharzt“ stehen im Vordergrund. Ebenso der Fakt, dass depressive Patienten oft in höherem Maße Zeit und Budgetkapazitäten benötigen, bei geringer Vergütung der ärztlichen Beratung, wird als Hindernis empfunden (Bermejo et al., 2002).

Weiterhin werden Antidepressiva vom Gros der Bevölkerung noch immer negativ bewertet und mit starken Nebenwirkungen, Sucht und Persönlichkeitsveränderungen assoziiert (Althaus et al., 2002).

Auch auf Seiten der Hausärzte beeinflussen persönliche Einstellungen und Stigmata das diagnostische und therapeutische Vorgehen.

Ärzte, die sich aktuell und kontinuierlich mit der Materie psychischer Störungen beschäftigen, erkennen Depressionen etwas besser, auch besser als ihre Kollegen, die vor Jahren eine entsprechende Zusatzqualifikation erworben haben. Außerdem werden Depressionen von Ärzten, die „ungern“ mit Depressionspatienten umgehen, bzw. deren Behandlung als zu zeitaufwendig empfinden, seltener erkannt (Jacobi et al., 2002).

Weitere mögliche Erklärungen für niedrige Depressionserkennungs- und Behandlungsraten der Hausärzte bietet der Befund, dass sich depressive und nicht depressive Patienten kaum in ihrem Beratungsanlass unterscheiden, mit welchem sie ihren Hausarzt aufsuchen. So äußern depressive Patienten eher somatische Beschwerden (57%) als psychische Symptome (20%). Nur bei 5% der Patienten ist eine depressive Störung direkter Beratungsanlass. Der geäußerte Beratungsanlass hat jedoch großen Einfluss auf die Übereinstimmung der Diagnosen von Arzt und Patient, da befragte Ärzte angaben, eine Depression eher anhand der Selbstbeurteilung und des Verhaltens der Patienten zu diagnostizieren, als durch Abfragen der typischen Depressionssymptomatik (Bermejo et al., 2003a).

Depressionen mit geringer ausgeprägter Symptomzahl bzw. geringerer Beeinträchtigung werden weniger wahrscheinlich erkannt als stärker beeinträchtigte Patienten mit größerer Symptomvielfalt (Simon et al., 1999).

Die Komorbidität der Depression mit einer Vielzahl von körperlichen Erkrankungen stellt eine weitere Hürde in der Depressionsdiagnostik dar. Bei ca. 15 % der Menschen mit einer körperlichen Erkrankung liegt auch eine depressive Störung von eigenem Krankheitswert vor. Wird jedoch die Depression eines Schwerkranken als „normale Reaktion im Rahmen seiner Erkrankung“ interpretiert, führt dieser Standpunkt letztlich häufig zur Unterlassung therapeutischer Maßnahmen in einer Situation, in der eine Verbesserung der Lebensqualität durchaus möglich wäre. Bei

der Diagnostik ist es allerdings nötig, Trauer, pathologische Trauer und Depression zu unterscheiden, was durch die oft fließenden Übergänge der einzelnen Zustände ineinander schwierig sein kann (Arolt and Rothermundt, 2003).

Die vorliegenden Befunde legen nahe, dass Bemühungen um eine Verbesserung von Erkennen und Behandeln depressiver Störungen von großer Bedeutung sind. Unter Experten besteht daher Einigkeit, dass Aufklärung und Schulung in Diagnostik und Therapie depressiver Störungen im primärärztlichen Bereich hochgradig effizient sein werden, vorausgesetzt, diesem Versorgungsbereich werden geeignete Instrumente und Therapiemöglichkeiten an die Hand gegeben (Ballenger, 2000).

2 Fragestellung

In dieser Arbeit wird der primären Fragestellung nachgegangen, ob der im Projekt verwendete Behandlungsalgorithmus die Depressionsschwere der Patienten in der Hausarztpraxis verbessert. Gibt es einen signifikanten Unterschied im Abfall der Summenscores von BPH-Q und HAM-D-17 – über den Zeitraum t0 bis t2 / t4 – insgesamt und im Gruppenvergleich?

Die Hypothese ist, dass sich die nach Algorithmus behandelten Patienten der Interventionsgruppe signifikant schneller psychopathologisch bessern als die Patienten in der nicht nach Algorithmus behandelten Vergleichsgruppe. Es wird davon ausgegangen, dass nach 6 Monaten ca. 80% der mit Sertralin behandelten Patienten der Interventionsgruppe Therapieresponse zeigen (gestützt auf Studienergebnisse zur Effektivität der Behandlung mit Sertralin von Sechter et al. (Sechter et al., 1999) - Response ist hier definiert als Reduktion des HAM-D-17 Scores um mindestens 50% vom Ausgangswert.

In der Behandlungsgruppe „wie üblich“ wird die Response größer sein als bei einer Placebothherapie. Es wird jedoch eine Responserate deutlich unter der Responserate der Interventionsgruppe erwartet, entsprechend ca. 50% Response nach 6 Monaten.

Eine weitere Frage ist, in welchem Erkrankungszustand – evaluiert anhand der Scores – sich die Patienten nach der sechsmonatigen Behandlungsphase (noch Depression oder Remission) befinden?

3 Methodik

3.1 Studiendesign

Es handelte sich um eine randomisierte Vergleichsstudie. Die beteiligten Arztpraxen wurden randomisiert einem von zwei Behandlungsarmen zugeordnet.

Der Interventionsarm umfasste einen sechsmonatigen Behandlungsplan, zusammengesetzt aus einem standardisierten Beratungs- und Aufklärungsprogramm für Ärzte und Patienten sowie der studienspezifischen Pharmakotherapie.

Im Behandlungsarm „wie üblich“ folgten die Ärzte der bisherigen individuellen Behandlungsmethodik in ihrer Praxis.

Behandelt werden sollten depressive Patienten, die häufig Gesundheitsleistungen in Anspruch nehmen, sogenannte Hochnutzer oder „high utilizer“. Zum Screening dieser Hochnutzer erhielten die Patienten der jeweiligen Prüfarztpraxis als Screeninginstrument einen Patientenfragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes (Brief Patient Health Questionnaire, B-PHQ).

3.2 Setting

Als Studienorte dienten Arztpraxen der Primärversorgung in Berlin, hierzu gehören Praxen von Allgemeinmedizinerinnen, praktischen Ärzten und hausärztlich tätigen Internisten.

3.3 Randomisierung

Es erfolgte eine randomisierte Aufteilung der Arztpraxen auf die zwei Behandlungsarme Intervention und Therapie „wie üblich“, so dass in einer Praxis jeweils nur eine Therapiestrategie verfolgt wurde. Ziel dessen war, dass kein Arzt, einmal über das Interventionsprogramm informiert, diese Informationen in seine

bisherige Behandlung mit einfließen lassen konnte und somit die „wie üblich“-Therapie beeinflusst hätte.

3.4 Patienten/ Hochnutzerdefinition

Als „Hochnutzer“ wurden Patienten mit mindestens 5 Arztbesuchen (Hausarzt und / oder andere Ärzte) innerhalb des vergangenen abgeschlossenen Quartals definiert. Die Identifikation der Hochnutzer erfolgte über eine schriftliche Befragung der Patienten in der Hausarztpraxis.

3.4.1 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die folgende *Einschlusskriterien* erfüllten:

- Hochnutzer des Gesundheitssystems, definiert durch mindestens 5 Arztbesuche innerhalb des vergangenen abgeschlossenen Quartals
- depressives Syndrom nach positivem Screening durch B-PHQ
- Diagnose einer majoren Depression (Schweregrad mittel oder schwer) nach positivem DIA-X Interview
- Alter \geq 18 Jahre
- geistig und sprachlich in der Lage, die Studienanforderungen zu erfüllen
- schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten lag vor

3.4.2 Ausschlusskriterien

Es galten folgende *Ausschlusskriterien*:

- aktuell bereits eine Behandlung bei einem Psychiater/Nervenarzt
- aktuell bereits eine Behandlung im Rahmen einer formalen Psychotherapie
- Diagnose einer depressiven Episode bereits vor dem Screening gestellt

- und bereits laufende Behandlung mit einem Antidepressivum
- Vorliegen einer depressiven Episode, die nicht die Einschlusskriterien erfüllte
 - weitere psychiatrische Diagnosen: bipolare affektive Störung, Schizophrenie, schizoaffektive Störung, Alkoholabhängigkeit, Drogenabhängigkeit
 - Suizidgefährdung (Frage 1i des B-PHQ mit „beinahe jeden Tag“ beantwortet)
 - Kontraindikationen einer Pharmakotherapie mit Sertralin (Zoloft®)
 - schwere Allgemeinerkrankung nach Ermessen des Arztes

3.5 Studienablauf

3.5.1 Rekrutierung

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte in den Hausarztpraxen in Kooperation mit dem Studiensekretariat (Abb. 1).

Das Screening der Hochnutzer konnte auf zwei verschiedene Weisen erfolgen:

- a) über die Erstellung einer Hochnutzerliste mittels der Praxissoftware (Auswahl der Patienten mit mindestens 5 Arztbesuchen) und anschließendem B-PHQ-Screening aller Patienten auf dieser Liste
- b) ohne Hochnutzerliste erfolgte ein Screening aller Patienten mittels B-PHQ, in die zusätzlich die Frage nach der Häufigkeit der Arztbesuche eingefügt wurde (musste hier mit mindestens 5 mal beantwortet werden)

Alle identifizierten Hochnutzer wurden mittels des Patientenfragebogens B-PHQ (Brief Patient Health Questionnaire) auf eine depressive Störung hin befragt. Das BPH-Q Screening war positiv, wenn von 9 Items (1a bis 1i) 4 mit 2 oder 3 Punkten bewertet wurden, darunter 1a oder 1b positiv.

Die positiv gescreenten Patienten wurden um die Teilnahme an der Studie gebeten. Hierzu war eine schriftliche Einwilligungserklärung notwendig, die zusammen mit

dem positiven BPH-Q umgehend per Fax an das Studiensekretariat gesendet wurde. Nach Eingang des Fax mit der Einwilligung und den Screeningunterlagen erfolgte ein diagnostisches Telefoninterview (DIA-X = Computerversion des Composite International Diagnostic Interview CIDI) zur gezielteren Depressionsdiagnostik. Die Computerversion DIA-X des CIDI ist eine von Wittchen und Pfister entsprechend der DSM-IV/ICD-10-Forschungskriterien erweiterte CIDI-Version 1.2 (Wittchen and Pfister, 1997). Sie eignet sich für telefonische Interviews mit Probanden durch geschultes Personal.

Wenn im Interview eine aktuelle depressive Episode (ICD-10 F32; F33) von mittelgradigem (F32.1; F33.1) bis schwergradigem (F32.2; F33.2) Ausmaß festgestellt wurde, erhielt der Hausarzt ein Fax mit dem Signal zum Behandlungsstart nach dem studienspezifischen Algorithmus bzw. „wie üblich“, je nachdem, welchem Studienarm seine Praxis zugeordnet worden war. Zwischen Eingang der Einwilligungserklärung bis zum Start der Behandlung des Patienten sollten nicht mehr als sieben Tage liegen.

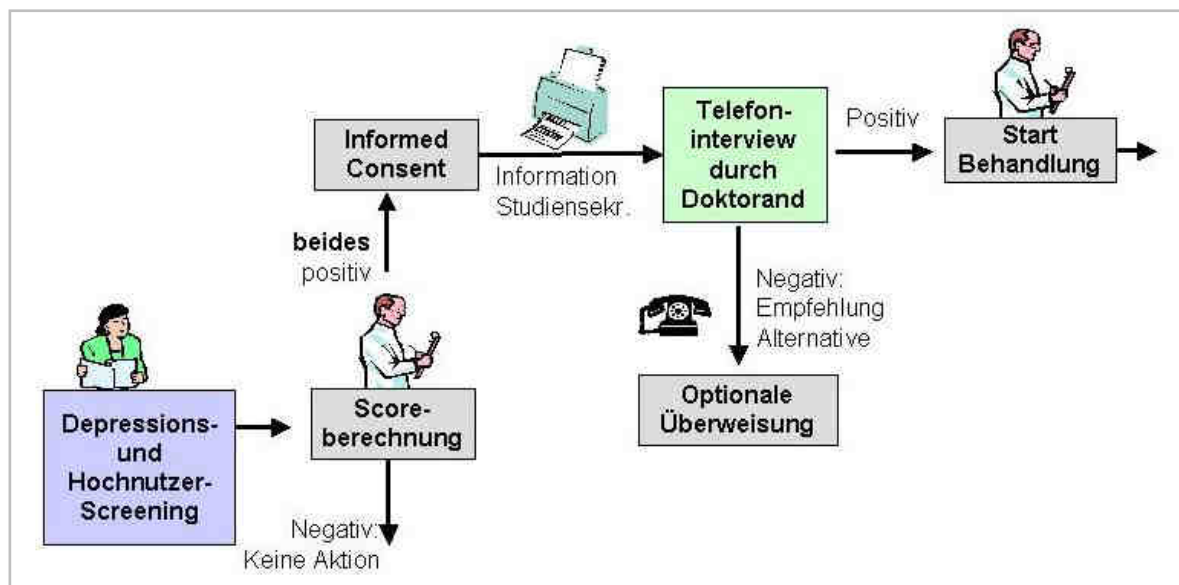


Abb. 1: Studienablauf von Screening über Studieneinschluss bis zum Behandlungsstart

Das DIA-X erfasst auch andere unipolare depressive Störungen (leichte unipolare depressive Episode F32.0; F33.0; Dysthymie F34.1 sowie andere, nicht näher bezeichnete anhaltende affektive Störungen F38.1; F38.10; F38.8; F34.8, F34.9). Über diese, nicht den Studienkriterien entsprechenden Störungen, wurde der

Hausarzt ebenfalls per Fax informiert und bekam damit verbunden gegebenenfalls die Empfehlung zur weiteren Behandlung bzw. Überweisung des Patienten an einen psychiatrischen/neurologischen Facharzt.

3.5.2 Monitoring und Zeitplanung

Um die strikte Befolgung des Interventionsplans bzw. des Studienablaufs in allen Praxen zu kontrollieren, wurden Monitoringbesuche durchgeführt. Art, Zeitpunkt und Umfang wurden durch die Standardverfahrensanweisungen (SOP) geregelt. Monitore waren Institutsmitarbeiter und zur Wahrung der Schweigepflicht verpflichtet. Der Monitor hatte alle Daten auf Vollständigkeit und Plausibilität zu prüfen und einen Originaldatenabgleich (Source Data Verification) durchzuführen.

Die Studienplanung sah die in Tabelle 1 dargestellte Zeitplanung und Aufgabenverteilung für die Mitarbeiter vor.

Tab. 1: Zeitplan der Studiendurchführung

Mitarbeiter	Aufgaben Juni – Dez. 03	Jan. 04 – Feb. 05	März 05 – Juli 05
Wissenschaftler	Protokollerstellung Algorithmusentwicklung Kontakte zu Hausärzten Schulung der Hausärzte Inhaltliche Entwicklung der Materialien	Betreuung der Hausärzte Hotline Konsile	Auswertung Publikation Presse Schulung Hausärzte „Therapie wie üblich“-Arm
Dokumentar	Datenbankerstellung	Betreuung Eingabekräfte Plausibilitätsscheck	Auswertung
Studiensekretariat	CRFs erstellen SOPs erstellen TMF erstellen	Versand Patientenverwaltungs-DB Studienbuch Datenmanagement Monitoring Hausärzte	Archivierung Clean file
Doktoranden	Arbeitsplanerstellung Interviewschulung	Interviews DIA-X Dateneingabe Teilauswertung und Fertigstellung der Arbeit	Teilauswertung und Fertigstellung der Arbeit

3.5.3 Behandlungsverlauf

Der Behandlungsverlauf wurde wie folgt gestaltet:

Die Untersuchung der Patienten durch die Projektmitarbeiter (diagnostisches Interview DIA-X) erfolgte bei Studienbeginn.

In beiden Behandlungsgruppen wurde der Krankheitsverlauf zu gleichen Messzeitpunkten dokumentiert (Abb. 2). Zu Behandlungsbeginn, entsprechend Zeitpunkt t0 und folgend alle 3 Monate (t1-t4) wurde die Depressionsschwere durch den Arzt mittels Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) und durch den Patienten als Selbsteinschätzung mittels B-PHQ-9 erhoben. Patienten der Interventionsgruppe füllten den B-PHQ-9 zusätzlich auch zu den Terminen der Medikationsvisiten aus.

Des weiteren ermittelte der Arzt die Therapieresponse mit Hilfe der Frage 2 („Zustandsänderung“) aus der Clinical Global Impressions (CGI)-Scale.

Das Interventionsprogramm wurde nach Ablauf des Monats 6 beendet. Die weitere Behandlung und eventuelle Therapiefortführung im Sinne einer Erhaltungstherapie oblag danach dem Hausarzt.

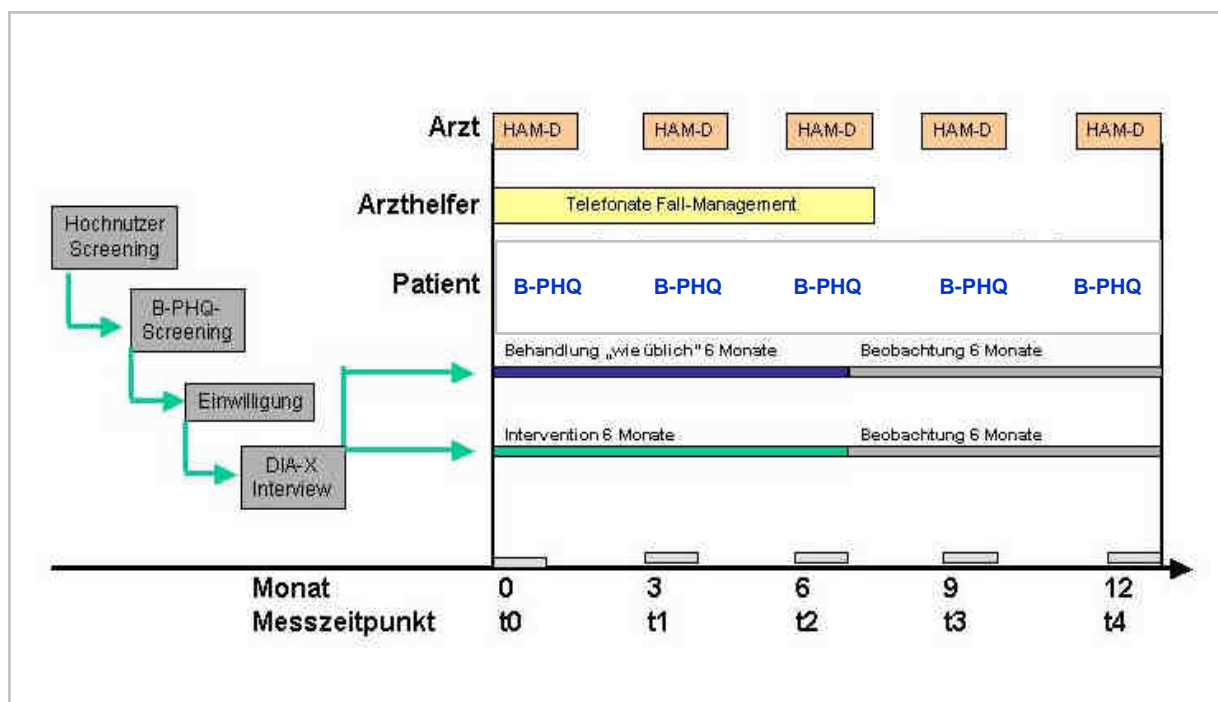


Abb. 2: Studienablauf von Behandlungsstart bis Ende des Beobachtungszeitraums (t4).

3.5.4 Programm „wie üblich“

Die Behandlungsgruppe „wie üblich“ diente als Kontrollgruppe, in der die Ärzte eine Therapie ihrer Wahl durchführten, so wie sie gewohnt sind, Patienten mit einer Diagnose Depression zu behandeln.

Die Depressionsschwere wurde auch in der Kontrollgruppe alle 3 Monate durch den Arzt mittels Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) und durch den Patienten als Selbsteinschätzung mittels B-PHQ-9 erhoben.

3.6 Interventionsprogramm

Das Interventionsprogramm bestand aus:

- Schulung für Hausarzt und Praxismitarbeiter
- Informationsmaterial für den Hausarzt
- Informationsmaterial für Patienten und Angehörige
- Pharmakotherapie
- Arzthelfer-Fall-Management
- Einfache und zeitökonomische Messinstrumente für den Hausarzt
- Hotline für Fragen des Hausarztes

3.6.1 Schulung für Hausarzt und Praxismitarbeiter

Das Informationsmaterial für den Hausarzt resümierte Symptomatik und Klassifikation der Depression. Es wurde besonders auf somatische Symptome bzw. Larvierung der Depressionssymptomatik eingegangen. Neben einem Informationstext waren beispielhaft typische Patientenaussagen mit deren möglicher Bedeutung dargestellt, die den Hausarzt zur gezielten Depressionsanamnese veranlassen sollten.

Im Rahmen eines Prüfarzttreffens wurden Hausärzte und Praxispersonal zur Erkennung und Verlaufsbeurteilung der Depression geschult.

3.6.2 Arzthelfer Fall-Management

Ein Arzthelfer wurde speziell auf das Arzthelfer-Fall-Management vorbereitet. Beginnend mit der ersten Woche der sechsmonatigen Interventionsphase sollte in 14-tägigem Rhythmus ein jeweils 5-minütiges Telefonat mit dem Patienten erfolgen. (Abb. 3) Der Patient wurde dabei zur Medikamentencompliance befragt, auf die Wichtigkeit der regelmäßigen Einnahme der Medikation hingewiesen und an den nächsten Arzttermin sowie an das Ausfüllen der Studienfragebögen erinnert.

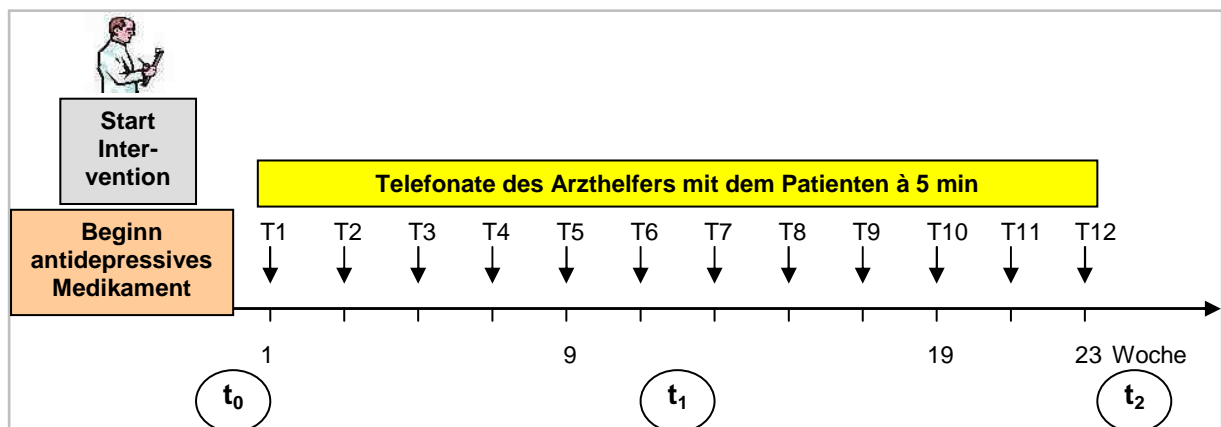


Abb. 3: Arzthelferfallmanagement

3.6.3 Informationen für Patienten und Angehörige

Patienten erhielten für sich und ihre Angehörigen Informationen zur Depression und zur Studie, gestaltet in einer Broschüre „Information zur Depression für Patienten“. In der Broschüre erhielten die Studienteilnehmer Informationen über Diagnostik, Symptomatik und Verlauf der Depression in für Patienten verständlicher Sprache. Zugleich erhielten die Patienten Anleitung dazu, wie sie selbst zu ihrer Genesung beitragen können. Die Broschüre orientierte sich im Aufbau am Studienablauf, den verordneten Medikamenten und den geplanten Untersuchungszeitpunkten.

3.6.4 Informationsmaterial für Hausärzte und zur Therapie von Begleiterkrankungen, Vorsichtsmaßnahmen

Die Hausärzte bekamen einen Algorithmus zur standardisierten Depressionsbehandlung und Informationen zur Studienmedikation, insbesondere zu Anwendungsbereich, Wirkmechanismus, Verträglichkeit und Nebenwirkungsprofil der Medikation. Sämtliche für die Behandlung somatischer Erkrankungen notwendigen Maßnahmen und Medikamente waren gestattet.

Patienten, bei denen aufgrund des Screenings im B-PHQ der Verdacht auf Suizidalität bestand (Frage 1i des B-PHQ mit mindestens „an mehr als der Hälfte der Tage“ beantwortet), durften nicht in die Studie eingeschlossen werden. Diese Patienten waren unabhängig vom Ablauf der Studie zu einem niedergelassenen Psychiater/Nervenarzt zu überweisen bzw. akut in einer psychiatrischen Klinik vorzustellen.

3.6.5 Hotline für den Hausarzt

Der Hausarzt konnte bei Auftreten von Problemen oder Fragen, die vom Interventionsschema nicht beantwortet werden, jederzeit die zum Projekt zugewiesene Hotline während der Praxissprechzeiten kontaktieren. Unter der Hotline war zu den angegebenen Zeiten ein Arzt / eine Ärztin mit langjähriger psychiatrischer Behandlungserfahrung zu erreichen. Die Erreichbarkeit wurde durch Studienmitarbeiter sowie kooperierende Kollegen aus der Klinik für Psychiatrie der Charité – Universitätsmedizin Berlin sichergestellt.

3.6.6 Studienmedikation

Als Studienmedikation wurde der selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer Sertralin (Zoloft®) kostenfrei gestellt, um eventuelle Einflüsse von Budget-Restriktionen auf die Therapie zu eliminieren. Die Therapieplanung sah vor, mit 50 mg Sertralin (Zoloft®)/d über zwei Wochen zu beginnen und Response-abhängig (Beurteilung der Zustandsveränderung nach Frage 2 der CGI-Skala) eine

Dosissteigerung auf 100 mg/d nach 4 bzw., bei weiterhin nicht ausreichender Response, auf 150 mg/d nach 6 Wochen vorzunehmen. Nach ausreichender Response erfolgte eine Erhaltungstherapie bis zum Ende des Monats 6 (Abb. 4).

Hatte man mit Sertralin (Zoloft®) nach 6 Wochen keine ausreichende Response erreicht oder trat eine Unverträglichkeit auf (zu jedem Zeitpunkt der Studie), erfolgte die Umstellung auf das trizyklische Antidepressivum Doxepin nach o.g. Dosierungsschema. Der Wirkmechanismus von Doxepin ist ein anderer als der von Sertralin (Zoloft®). Doxepin wurde als Medikation nicht gestellt, da das Medikament sehr preiswert ist und nicht mit Budgetbelastung für den Hausarzt zu rechnen war.

Zu den Medikationsvisiten füllten die Interventionspatienten auch den B-PHQ aus.

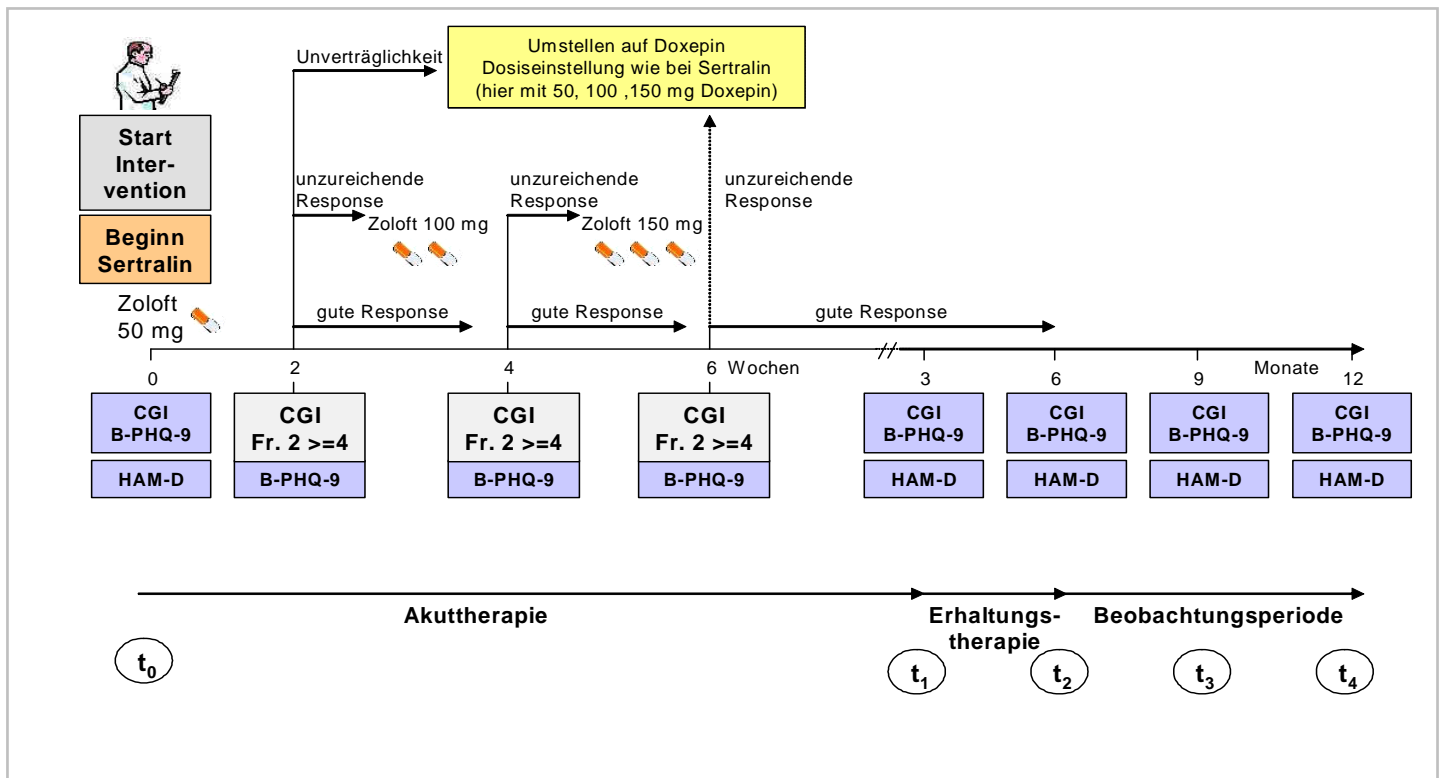


Abb. 4: Algorithmus für Verabreichung und Dosierung der Medikation im Interventionsarm

3.7 Fallzahlschätzung

Die Fallzahlschätzung erfolgte auf der Basis folgender Prämissen:

Die Anzahl der Responder (definiert als die Abnahme des HAMD-17-Summenscores von $\geq 50\%$) in der Interventionsgruppe unter Sertralinbehandlung wurde mit 80%

nach 6 Monaten angenommen. Diese Annahme erfolgte auf der Basis von Studienergebnissen zur Effektivität von Sertralin in der Primärversorgung, z.B. von Sechter et al. (Sechter et al., 1999). Die Anzahl der Responder in der „wie üblich“-Gruppe sollte über der Placebo-Responserate liegen, jedoch deutlich unter der Responserate bei optimaler Behandlung im Interventionsprogramm, und wurde mit 50% nach 6 Monaten angenommen. Der α -Fehler wurde auf 0,05, der β -Fehler auf 0,2 festgelegt. Somit ergab sich eine Fallzahl von 37 Patienten pro Gruppe, insgesamt 74 Patienten. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sollten mittels einseitigem Chi-Quadrat-Test getestet werden.

Da hier jedoch eine Cluster-Randomisierung vorgenommen wurde (nicht die Patienten wurden randomisiert, sondern die teilnehmenden Arztpraxen), wurde die Fallzahl mit Hilfe des Varianz-Inflationsfaktors adjustiert. Bei Annahme von 15 Clustern à 5 Patienten (75 Patienten) und der Annahme eines Varianz-Inflationsfaktors von 1,16 ergab sich eine benötigte Fallzahl von 88.

3.8 Qualitätssicherung und Datensicherheit

Es wurde sichergestellt, dass die Personen, die für die Dokumentation in Prüfbögen, den Case Report Forms (CRF's) verantwortlich sind, identifiziert werden können. Eine Liste mit Unterschrift und Kürzel der Personen, die Eintragungen in den CRF vornehmen durften, wurde im Trial Master File (der fortlaufenden Dokumentationsakte) abgelegt. Korrekturen durften nur von dieser Person vorgenommen werden. Der Monitor war berechtigt, Änderungen vorzunehmen, die jedoch durch den Verantwortlichen im Studienzentrum abgezeichnet werden mussten.

Korrekturen wurden abgezeichnet und datiert durchgeführt, so dass die alte Eintragung lesbar blieb (das Verwenden von Korrekturflüssigkeit war nicht erlaubt).

Die in verschlüsselter Form gespeicherten Daten werden 10 Jahre aufbewahrt und danach vernichtet.

3.9 Therapiesicherheit / vorzeitiger Studienabbruch

Die Erfassung auftretender unerwünschter und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wurden vorab festgelegt. Es wurden folgende Handlungsanleitungen gegeben, um die Therapiesicherheit der Studienpatienten zu gewährleisten:

Als unerwünschte Ereignisse (UE) (Uebelhack et al., 1980) sind alle im Rahmen einer Studie beobachteten Befindlichkeitsstörungen, subjektive und objektive Krankheitssymptome (einschließlich Laborwertveränderungen), interkurrente Krankheiten und Unfälle, und zwar unabhängig von einem möglichen ursächlichen Zusammenhang mit der Gabe der Prüfsubstanz zu bezeichnen. Als UE sind auch solche Ereignisse zu bezeichnen, die im Rahmen der Studie in medikationsfreien Perioden, unter Placebo oder bei einer Vergleichsgruppe auftreten.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sind unerwünschte Ereignisse, die durch die Prüfsubstanz verursacht oder mit verursacht werden. Zwischen einem beobachteten UE und der Gabe der Prüfsubstanz kann aufgrund einer statistischen Wahrscheinlichkeit und/oder unter Berücksichtigung von plausiblen Überlegungen ein ursächlicher Zusammenhang bestehen. Ohne diesen Zusammenhang darf die Bezeichnung UAW nicht verwendet werden.

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) sind Ereignisse, die:

- den Tod zur Folge haben
- lebensbedrohlich sind
- Erfordernis/Verlängerung eines stationären Aufenthaltes zur Folge haben
- bleibenden Schaden verursachen
- eine angeborene Missbildung hervorrufen
- eine maligne Erkrankung hervorrufen.

Für die Dokumentation von SUE wird weltweit ein einheitlicher Dokumentationsbogen benutzt.

Im Falle von SUE sollte umgehend der Studienleiter informiert werden, der die Ethikkommission, die das Votum zur Studie gegeben hat, informiert. Beide konnten ggf. aufgrund der Meldungen entscheiden, dass die Studie abgebrochen wird.

Das Dokumentationszentrum und der Leiter der Studie waren berechtigt, die Studie aufgrund relevanter medizinischer/administrativer Ursachen nach gegenseitiger Abstimmung vorzeitig zu beenden, vorbehaltlich vertraglicher Bindungen.

3.10 Messinstrumente

3.10.1 Brief-Patient-Health-Questionnaire B-PHQ/ B-PHQ-9

Der B-PHQ ist eine kurze Selbstbeurteilungsversion entsprechend der ersten Seite des 4 Seiten umfassenden Prime-MD Patient Health Questionnaire (PHQ). Er ist ein in der Literatur etabliertes, 15 Fragen umfassendes Screeninginstrument.

Die ersten 9 Fragen beziehen sich auf Symptome von affektiven Störungen, 5 weitere Fragen erfassen Panikstörungen und eine Frage die funktionelle Beeinträchtigung des Patienten (Spitzer et al., 1999; Kroenke et al., 2001).

Bei der Beantwortung der Fragen wird der Patient gebeten, das Auftreten bzw. die Häufigkeit bestimmter Symptome in den vergangenen 2 Wochen zu reproduzieren.

Der B-PHQ kann vom Patienten eigenständig ausgefüllt oder, wenn nötig, auch vorgelesen werden (Spitzer et al., 1994). Das Ausfüllen der Fragebögen nimmt nur wenig Zeit in Anspruch und der Arzt wird zunächst nicht benötigt. Für den 4-seitigen PHQ wurden Auswertungszeiten von ein bis zwei Minuten ermittelt (Spitzer et al., 1999).

Um in unserem Projekt die Auswertung des B-PHQ für das Praxispersonal zu vereinfachen und die Auswertungszeit kurz zu halten, erhielten die teilnehmenden Praxen eine Auswertungsschablone, die bei Auflage auf den B-PHQ nur die positiven Items des Patienten sichtbar lässt. Diese war mit einer Kurzanleitung zur Auswertung der Fragen versehen.

Die vorgegebenen Antwortmöglichkeiten des B-PHQ sind: *überhaupt nicht, an einzelnen Tagen, an mehr als der Hälfte der Tage, beinahe jeden Tag* sowie dichotom bei den Fragen zu Panikstörungen.

Nach Spitzer et al. (Spitzer et al., 1999) können mit dem B-PHQ drei Diagnosen erfasst werden: Major Depression, geringgradige depressive Störung und Panikstörung. Die Diagnose Major Depression wird gestellt, wenn der Patient mindestens 5 Fragen von 1a bis 1i (darunter 1a oder 1b) positiv, d.h., mit „an mehr als der Hälfte der Tage“ bzw. „beinahe jeden Tag“ beantwortet. Die Frage 1i (Suizidalität) gilt bereits mit „an einzelnen Tagen“ als positiv beantwortet. Die Diagnose geringgradige Depression wird gestellt, wenn 2 bis 4 Fragen positiv beantwortet wurden. Die Diagnose des Paniksyndroms wird gestellt, wenn der Patient alle Fragen von 2a bis 2e mit „ja“ beantwortet.

Von diesem Auswertungsschema abweichend wurden die Patienten in dieser Studie im Rahmen des Screenings schon mit 4 positiv beantworteten Fragen für das diagnostische Telefoninterview DIA-X rekrutiert, um die Anzahl der Patienten, die mit dem Telefoninterview untersucht werden, zu erhöhen.

Der B-PHQ-9 (Tabelle 2) umfasst ausschließlich 9 Fragen zur affektiven Symptomatik und wird zur Verlaufsbeurteilung verwendet. Die Festlegung des Cut-off-Wertes erfolgte nach Spitzer et al.: die Fragen 1a oder 1b müssen positiv beantwortet werden. Es ergeben sich 9 mögliche Schwellenwerte, von einem positiven bis hin zu 9 positiven Items.

Den 4 Antwortmöglichkeiten des B-PHQ-9 werden Zahlenwerte von 0 bis 3 zugeordnet, so dass sich in der Auswertung ein Summenscore berechnen lässt. Anhand des Summenscores erfolgt eine fünf-stufige Bewertung der Depressionsschwere:

- 0-4 Punkte: keine Depression
- 5-9 Punkte: Anhalt für leichte Depression
- 10-14 Punkte: Anhalt für mäßige Depression
- 15-19 Punkte: Anhalt für mittelschwere Depression
- 20-27 Punkte: Anhalt für schwere Depression

Die explorative Validierung des B-PHQ-9 (und des GHQ-12) anhand der Diagnosen des DIA-X durch S. Braun (Braun, 2002) bestätigt die Validität des Fragebogens als Screeninginstrument zur Erfassung depressiver Störungen. So hat der B-PHQ eine maximale Sensitivität von 0,79 bei einer Spezifität von 0,86. Für den Cut-off-Wert von

4 positiven Items, der in dieser Studie zu einem positiven Screeningergebnis führt, liegt die Sensitivität bei 0,71 und die Spezifität bei 0,91.

Tabelle 2: Patientenfragebogen B-PHQ-9

Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der <u>letzten 2 Wochen</u> durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?				
	überhaupt nicht	an einzelnen Tagen	an mehr als der Hälfte der Tage	beinahe jeden Tag
	(0)	(1)	(2)	(3)
a) wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten	0	1	2	3
b) Niedergeschlagenheit, Schwermut, Hoffnungslosigkeit	0	1	2	3
c) Schwierigkeiten ein- oder durchzuschlafen oder vermehrter Schlaf	0	1	2	3
d) Müdigkeit oder das Gefühl keine Energie zu haben	0	1	2	3
e) verminderter Appetit oder übermäßiges Bedürfnis zu essen	0	1	2	3
f) schlechte Meinung von sich selbst; das Gefühl ein Versager zu sein oder die Familie enttäuscht zu haben	0	1	2	3
g) Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren z.B. beim Zeitunglesen oder Fernsehen	0	1	2	3
h) Waren Ihre Bewegungen oder Ihre Sprache so verlangsamt, dass es auch anderen auffallen würde? Oder waren Sie im Gegenteil „zappelig“ oder ruhelos und hatten dadurch einen stärkeren Bewegungsdrang als sonst?	0	1	2	3
i) Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten	0	1	2	3

3.10.2 Hamilton Depression Rating Scale

Es wurde die 17-Item-Version der Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D-17) mit dem strukturierten Interview nach Williams in deutscher Übersetzung von Kasper und Stieglitz verwendet (Williams, 1988). Sie wurde als Messinstrument in den Interviewleitfaden zur Fremdbeurteilung durch den Hausarzt integriert und dient der Beurteilung der Depressionsschwere bei Patienten mit bereits diagnostizierter affektiver Störung. Es existieren zwei Versionen, mit 17 oder mit 21 Items, die 17-Item-Version verwendet nur die ersten 17 Fragen. Die einzelnen Items können mit

Punkten von 0 bis 4 bewertet werden, wobei eine höhere Punktzahl eine schwerere Symptomatik bezeichnet (HAMILTON, 1960).

Mit Hilfe der symptombezogenen Fragen zu gedrückter Stimmung, Schuldgefühlen, Suizidgedanken, Schlafstörungen, Angstgefühlen und Gewichtsverlust des strukturierten Interviews wird das Ausmaß depressiver Stimmung, vegetativer und kognitiv depressiver Symptomatik sowie von Angstsymptomen bewertet. Hierbei stimmen die erfragten Symptome weitgehend mit den üblichen DSM-IV-Kriterien der Depression überein (Williams, 1988), (William et al., 1976b).

Der Vorteil des in diesem Fragebogen verwendeten strukturierten Interviews liegt in der Standardisierung der Fragen, die bei Einsatz mehrerer Interviewer eine Vergleichbarkeit der erhobenen Daten ermöglicht (Philipp, 1992).

In diesem Fall soll die Vergleichbarkeit der durch die verschiedenen Hausärzte erhobenen Depressionsschwere gefördert werden.

Der HAM-D-17 wurde in dieser Studie zur Verlaufsbeurteilung genutzt. Als Ansprechen auf die Therapie (Response) wurde eine Reduktion des Ausgangswertes um 50% gewertet. Reduzierte sich der Score um weniger als 50% bzw. bleibt konstant oder erhöhte sich, wurde dies als Nichtansprechen (Non-Response) auf die Therapie gewertet. Ein Score ≤ 8 galt als Remission.

3.10.3 Clinical Global Impressions

Der CGI (Clinical Global Impression-Scale) ist ein 3-item-Instrument zur Erfassung des Therapieansprechens bei psychiatrischen Patienten. Es handelt sich um ein Befundinstrument, das auf der klinischen Erfahrung des Beurteilenden aufbaut.

Der CGI besteht aus 3 Unterpunkten, bei denen jeweils eine globale, klinische Einschätzung vorgenommen wird. Der erste Unterpunkt oder die erste Unterskala befasst sich mit der allgemeinen Erkrankungsschwere und wird auch als CGI –S (S für severity = Schwere) bezeichnet. Diese wird oft vor und nach Behandlungsbeginn eingesetzt. Als zweiter Punkt wird die Verbesserung / CGI-I (I für Improvement = Besserung) eingeschätzt.

Bei deren Beurteilung ist unwichtig, ob diese nach Meinung des Beurteilenden medikamentenbedingt oder anderweitig bedingt ist. Dritter Teil ist der Efficacy Index, in dem Wirkung und Nebenwirkungen der Therapie festgehalten werden. Der Vorteil

des CGI liegt in seiner Kürze. Er kann im Praxisalltag schnell ausgefüllt werden, seine Verwendung bedarf klinischer Erfahrung, es ist aber keine spezielle Einarbeitung nötig, da die Vorgehensweise selbsterklärend ist (Busner and Targum, 2007).

Im Rahmen dieser Studie wurde zur Responseeinschätzung die Frage 2, Frage zur Gesamtbeurteilung der Zustandsänderung (CGI –I), genutzt (William et al., 1976a). In Abbildung 5 ist der CGI in der Form dargestellt, wie er den Hausärzten zur Verfügung stand.

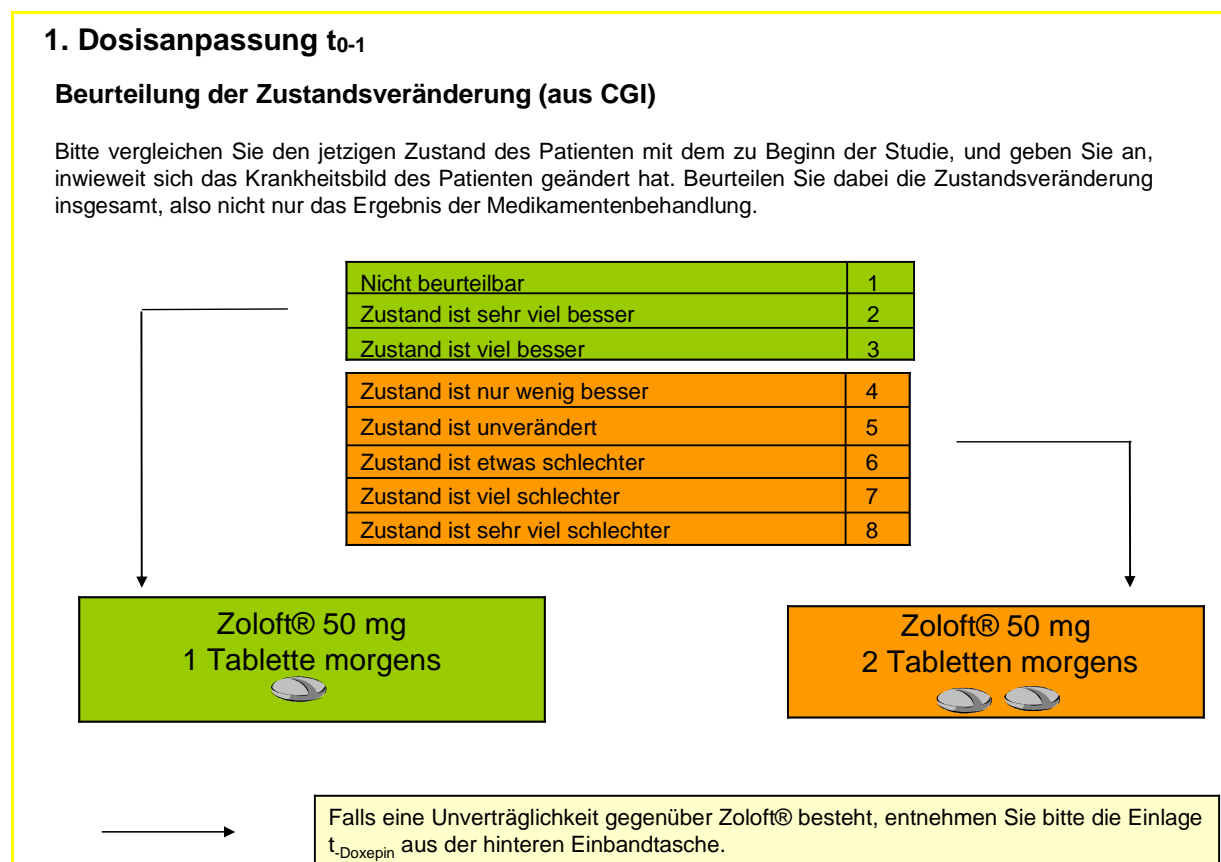


Abb. 5: Beurteilung der Zustandsveränderung mit dem CGI, Entscheidungsbaum für die Hausärzte im standardisierten Behandlungsplan

3.11 Datenanalyse

Die Datenanalyse wurde nach dem intention-to-treat-Modell vorgenommen. Es wurde mit der SPSS-Version 13.0 gearbeitet. Die Festlegung der statistischen Signifikanz erfolgte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0.05$.

Die Datenanalyse wurde mehrstufig durchgeführt. Im ersten Schritt wurden die soziodemographischen Daten für die Behandlungsgruppen „Intervention“ bzw. „wie üblich“ erhoben (Alter, Geschlecht, Einkommen, Bildungsstand etc.) und mittels deskriptiver Statistik beschrieben.

Es folgte die Signifikanztestung zur Vergleichbarkeit der Daten beider Gruppen bei Studieneinschluss (baseline, t0). Unterschiede zwischen beiden Gruppen wurden bei qualitativen Variablen mittels Chi-Quadrat-Test, bei quantitativen mittels t-Test ermittelt. Um Variablen mit möglichem Einfluss auf das Ergebnis zu identifizieren, wurde eine lineare Regressionsanalyse von Alter, Geschlecht, Bildungsstand, Behandlungsgruppe und Depressionsschwere zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses durchgeführt.

Im zweiten Schritt wurden zur Vermeidung eines Informationsverlustes fehlende Werte durch die letzten bekannten Werte (LOCF) des jeweiligen Behandlungsarms (wie üblich oder Intervention) ersetzt.

Mittels ANCOVA (analysis of covariance) wurden Gruppenunterschiede zum Zeitpunkt t2 und t4 ermittelt und ausgeglichen, da beim Vergleich der Baselinedaten (zum Zeitpunkt t0) ein Gruppenunterschied ermittelt wurde.

ANCOVA für wiederholte Messungen wurde zur Ermittlung der Unterschiede nach 3,6, 9 und 12 Monaten unter Berücksichtigung der zum Zeitpunkt t0 differierenden Variablen angewendet.

Zur Abbildung des Verhaltens der Depressionsschwere im zeitlichen Verlauf und im Vergleich der beiden Messinstrumente (HAM-D-17 und B-PHQ-9) sind die jeweiligen Mittelwerte der beiden Scores zu den entsprechenden Zeitpunkten angegeben.

Ebenso sind die p-Werte zur Darstellung der Signifikanz ermittelter Gruppenunterschiede angegeben.

Je nach ermittelter Depressionsschwere im HAM-D-17 wurden die Patienten entsprechend des Therapieerfolges eingeteilt in Responder, Nonresponder und Remitter. Der Responder wurde definiert als Patient, bei dem sich eine Scorereduktion um mindestens 50% vom Ausgangswert zeigte. Zur Gruppe der Remitter wurden Patienten gezählt, die einen Score ≤ 8 hatten und somit gemessen am HAM-D-17-Score keine klinisch relevante depressive Episode mehr aufwiesen. Nonresponder waren alle Patienten, deren Scorereduktion kleiner als 50% war.

3.12 Ethische, rechtliche und verwaltungstechnische Aspekte

Für die Studie wurde das Votum der Ethikkommission der Charité, Campus Mitte, eingeholt. Die Patienten erhielten vor Einschluss in die Studie eine Patienteninformation und dokumentierten ihr Einverständnis auf der Einwilligungserklärung.

Die Einwilligung des Patienten zur Teilnahme an der Studie erfolgte mit Datum und Unterschrift von Patient und Arzt. Jeder eingeschlossene Patient erhielt eine Kopie der unterschriebenen Einwilligungserklärung. Die Einwilligungserklärungen verblieben im Original beim behandelnden Arzt und wurden in Kopie an das Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie geschickt.

Die Studie entsprach den ICH Guidelines for GCP, den Leitlinien für GEP, den Landesdatenschutzgesetzen, der Deklaration von Helsinki sowie den Vorschriften des Arzneimittelgesetzes. Die an der Studie beteiligten Mitarbeiter wurden umfassend über den Zweck der Studie aufgeklärt und die Verantwortlichkeiten klar definiert.

Alle im Verlauf der Studie erhobenen Befunde wurden entsprechend den Landesdatenschutzgesetzen anonymisiert gespeichert (im Rahmen von § 5 BlnDSG) und streng vertraulich behandelt (gem. § 8 BlnDSG).

Während der Dokumentations- und Auswertungsphase wurden die Patienten lediglich anhand des individuellen Patienten-Code und des Geburtsdatums identifiziert. Zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie nahmen autorisierte Vertreter der Projektleitung (Monitore, Auditoren) Einsichtnahme in die Originalkrankenakten zur Vornahme eines Originaldatenvergleichs (Source Data Verification=SDV) (gem. § 40 Abs 1, S.1, Nr.2 AMG). Die Monitore waren Mitarbeiter des Instituts und zur Wahrung der Schweigepflicht verpflichtet. Der Patient gab zu diesem Originaldatenvergleich seine Einwilligung mit Unterschrift und Datum auf der Einwilligungserklärung.

4 Ergebnisse

An der Studie beteiligten sich 62 von 1725 angesprochenen Hausärzten. Aus diesen Praxen nahmen 1774 Patienten am Screening teil.

Aus dieser Patientengruppe wurden 507 Patienten ermittelt, die das Kriterium eines Hochnutzers des Gesundheitssystems erfüllten (Mittelwert 8,5, SD 4,5 Arztbesuche im letzten abgeschlossenen Quartal). Hierunter waren 386 Patienten mit depressiven Symptomen (Abbildung 6).

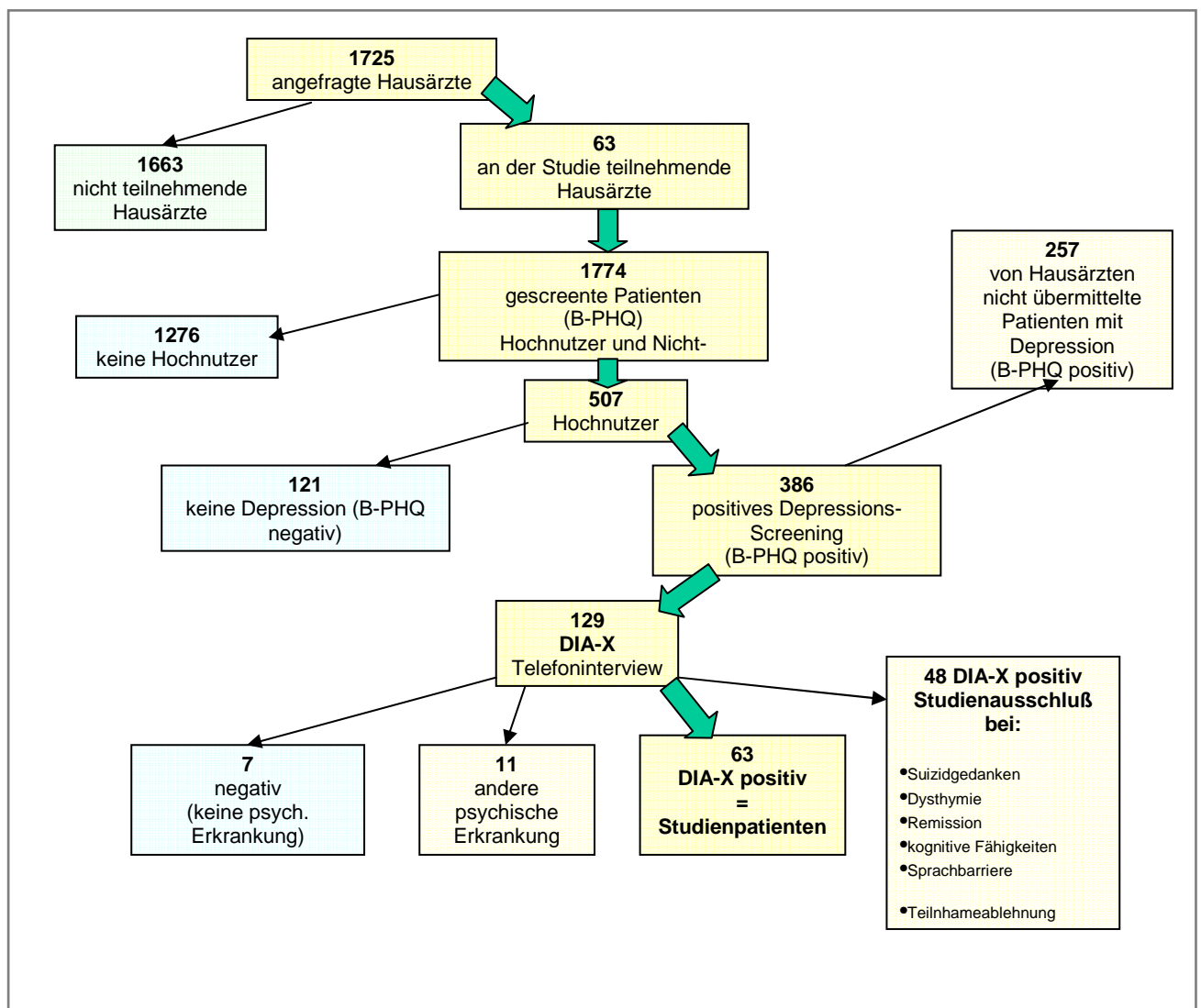


Abb. 6: Flowchart der Patientenrekrutierung durch Screening in der Hausarztpraxis und anschließendes Telefoninterview

129 Hochnutzer mit depressiven Symptomen gingen der Studienzentrale zu. Von diesen wurde bei 111 Personen mittels DIA-X eine psychiatrische Störung ermittelt. 63 Patienten wurden in die Studie aufgenommen.

Von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden Patienten mit suizidaler Gefährdung bzw. starken Suizidgedanken (n=18). Diese wurden einer spezialisierten Behandlung zugeführt. Patienten mit anderen psychiatrischen Erkrankungen (n=11) und solche, die unter einer Dysthymie (n=15), einer bereits in Remission befindlichen depressiven Episode (n=6) bzw. schon behandelten depressiven Episode litten, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Ein Ausschluss erfolgte auch bei mangelnden kognitiven (n=3) Fähigkeiten, mangelnden Sprachkenntnissen (n=1) oder nach schriftlichem Widerspruch des Patienten (n=1).

4.1 Patientencharakteristika

In die statistische Auswertung gingen die Datensätze von 63 Patienten ein. Davon waren 17 männlichen und 46 weiblichen Geschlechts. Es gehörten 19 Patienten der Interventionsgruppe und 44 Patienten der Behandlungsgruppe „wie üblich“ an. Das mittlere Alter betrug 49,7 Jahre (SD 13,8).

Die Teilnehmer der Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf die Geschlechtsverteilung, den Bildungsstand und die Depressions schwere zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. Die Patienten in der Interventionsgruppe waren jedoch signifikant jünger (Mittelwert $44,5 \pm 12,0$ vs. $51,9 \pm 14,0$ Jahre, $p=0,048$) als die der „wie üblich“ Gruppe. Daher erfolgte eine Datenadjustierung hinsichtlich des Alters mittels ANCOVA.

Es fand sich ein überwiegender Frauenanteil. Etwa die Hälfte der Studienteilnehmer war erwerbstätig, ein großer Anteil jedoch zum Zeitpunkt der Datenerhebung arbeitsunfähig. Außerdem wies ein großer Anteil der Patienten Komorbiditäten auf, hervorzuheben sind hier besonders kardiovaskuläre Begleiterkrankungen.

Eine Zusammenfassung der Patientencharakteristika ist in Tabelle 3 abgebildet.

Tabelle 3: Patientencharakteristika zur Baseline (t0)

	Intervention n=19	Wie üblich N=44
Alter (Jahre, Mittelwert \pm SD)	44,5 \pm 12,0	51,9 \pm 14,0
Geschlecht (% männlich)	21	30
allein lebend (in %)	47,3	38,6
Bildungsstand		
- % kein Abschluß	12	5
- % Volkshochschule/Hauptschule	29	28
- % Realschule	35	35
- % Abitur	18	15
- % Hochschulabschluß	6	18
Beschäftigungsstand		
- % arbeitsunfähig	47	55
- % arbeitslos	26	20
- % Rentner	16	18
Einkommen		
- % <1.000 Euro	42,1	31,8
- % 1.000 \leq 3.200 Euro	42,1	47,7
- % >3.200	0	6,8
- % keine Angabe	15,8	13,6
Depressionsschwere (HAMD Score, MW \pm SD)	20,6 \pm 4,4	18,5 \pm 6,5
self-rated depression (B-PHQ Score, MW \pm SD)	17,6 \pm 4,4	16,0 \pm 3,7
somatische Komorbidität		
- % kardiovaskuläre Erkrankungen	84	61
- % Diabetes	11	9
- % Chronisches Schmerzsyndrom	63	50

4.2 Behandlungsmaßnahmen in Interventions- und „wie üblich“-Arm

Im Interventionsarm wurden 16 Patienten (84,2%) mit Sertralin behandelt, ein Patient wurde wegen Unverträglichkeit von Sertralin wie im Algorithmus vorgesehen umgesetzt auf Doxepin, bei 2 weiteren Patienten ist wegen frühem drop-out die Therapie nicht ausreichend dokumentiert.

Im Therapiearm „wie üblich“ wurde eine Vielzahl von Therapiemaßnahmen angewendet. Ein Antidepressivum der neueren Generation erhielten 14 Patienten (31,9%), davon 3 ebenfalls Citalopram. Ein älteres Antidepressivum vom Typ Amitriptylin erhielten 3 Patienten (6,8 %), 7 Patienten erhielten Psychotherapie ohne und mit Kombination von Pharmakotherapie (15,9 %), rund ein Drittel allerdings keine antidepressive Behandlung (Tabelle 4).

Tabelle 4: Behandlungsspektrum der Patienten im Therapiearm „wie üblich“ (N=44)

	Anzahl	Prozent
Citalopram	3	6,8
Escitalopram	1	2,3
Fluoxetin	4	9,1
Amitriptylin	1	2,3
Mirtazapin	5	11,4
Amitriptylin und Mirtazapin	1	2,3
Trimipramin und Opiramol	1	2,3
Venlafaxin	1	2,3
Johanniskrautextrakt	4	9,1
Psychotherapie und Antidepressiva	5	11,4
Psychotherapie ohne Antidepressiva	2	4,5
Keine depressionsspezifische Behandlung	15	34,1
Keine Angabe	6	13,6

4.3 Depressionsverlauf nach der HAM-D-17-Skala

Die Geschlechtsverteilung, der Bildungsstand und die Depressionsschwere zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses hatten keinen signifikanten Einfluss auf den HAM-D-17-Score beider Gruppen zum Zeitpunkt t0 (Mittelwert 20,6 (SD 4,4) vs. 18,5 (SD 6,5) $p=0,177$, adjustiert für das Alter).

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied im HAM-D-17-Score beider Behandlungsgruppen nach sechs Monaten (t2) (10,5 (SD 7,6) vs. 12,3 (SD 7,8) $p=0,718$, adjustiert für das Alter).

Ebenso fand sich keine signifikante Änderung der Depressionsschwere im Gruppenvergleich bei Betrachtung des zeitlichen Verlaufs von 6 Monaten, d.h. von t0 bis t2 ($p=0,704$, adjustiert für das Alter).

Nach 12 Monaten zeigte sich eine tendenziell verringerte Depressionsschwere bei den Patienten der Interventionsgruppe (4,7 (SD 8,0) vs. 11,2 (SD 7,4), $p=0,083$, adjustiert für das Alter). Die Änderung der Depressionsschwere im Gruppenvergleich über die Zeit erwies sich jedoch statistisch nicht als signifikant ($p=0,125$, adjustiert für das Alter).

Numerisch gesehen, waren die Scores der Interventionsgruppe jedoch zu jedem Zeitpunkt nach dem Baselinescore geringer (Abbildung 7).

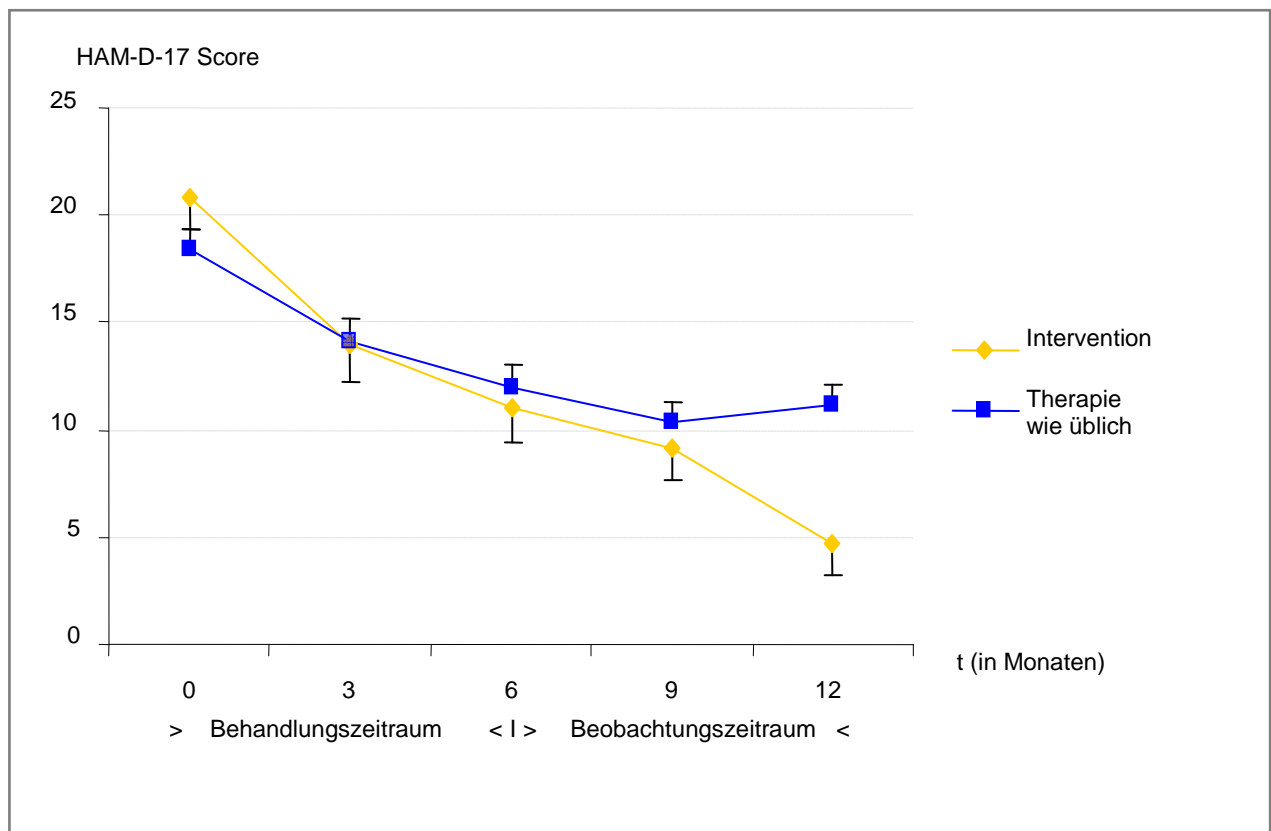


Abb 7: Depressionsschwere gemessen mit der HAM-D-17-Skala zu den Zeitpunkten t0 bis t5 (12 Monate)

Beim Ersetzen der fehlenden Messwerte durch die zuletzt erhobenen Werte der Patienten (LOCF) ergab sich keine Änderung der Ergebnisse.

Es konnte zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Gruppenunterschied ermittelt werden. (Nach 6 Monaten $p=0,954$ ($n=58$), nach 12 Monaten $p=0,847$ ($n=60$) jeweils adjustiert für das Alter).

In der Regressionsanalyse zum Einfluss von Alter, Geschlecht, Bildung und Gruppe (Intervention vs. „Therapie wie üblich“) auf die Depressionsschwere im HAM-D-17-Score ergeben sich keine signifikanten Einflüsse.

4.4 Depressionsverlauf nach der B-PHQ-9-Skala

Die mittleren B-PHQ-9-Scores (von n=63) betragen 17,58 (SD 4,4) (Interventionsgruppe) und 15,94 (SD 3,7) (wie üblich), adjustiert für das Patientenalter.

Bei Betrachtung des Screeninginstrumentes B-PHQ-9 sieht man die statistisch nicht signifikante Tendenz zu einem Gruppenunterschied zu Studienbeginn (t0) ($p=0,098$, adjustiert für das Alter). Ein signifikanter Unterschied der Depressionsschwere zeigte sich nach 6 Monaten (t2) (n=45; $p=0,020$, adjustiert für das Alter) mit einem durchschnittlichen Score von 6,4 (SD 5,2) in der Interventionsgruppe und einem Wert von 11,5 (SD 5,8) in der Behandlungsgruppe „wie üblich“.

Nach 12 Monaten war kein signifikanter Gruppenunterschied nachweisbar (n=42, $p=0,858$, adjustiert für das Alter).

Im zeitlichen Verlauf vom Studienbeginn bis zum Ende der Beobachtungsperiode nach 12 Monaten zeigte sich keine signifikante Änderung der Depressionsschwere nach B-PHQ-9 im Gruppenvergleich ($p=0,152$ und $p=0,100$, adjustiert für das Alter). Ähnlich wie beim HAMD-Score, waren die numerischen Werte nach Erhebung der Baselinedaten in der Interventionsgruppe geringer.

Beim Ersetzen der fehlenden Messwerte durch die zuletzt erhobenen Werte (LOCF) war der Scoreunterschied zum Zeitpunkt t2 (6 Monate) nicht statistisch signifikant ($p=0,375$, adjustiert für das Alter).

Der Depressionsverlauf nach der B-PHQ-9-Score ist in Abbildung 8 dargestellt.

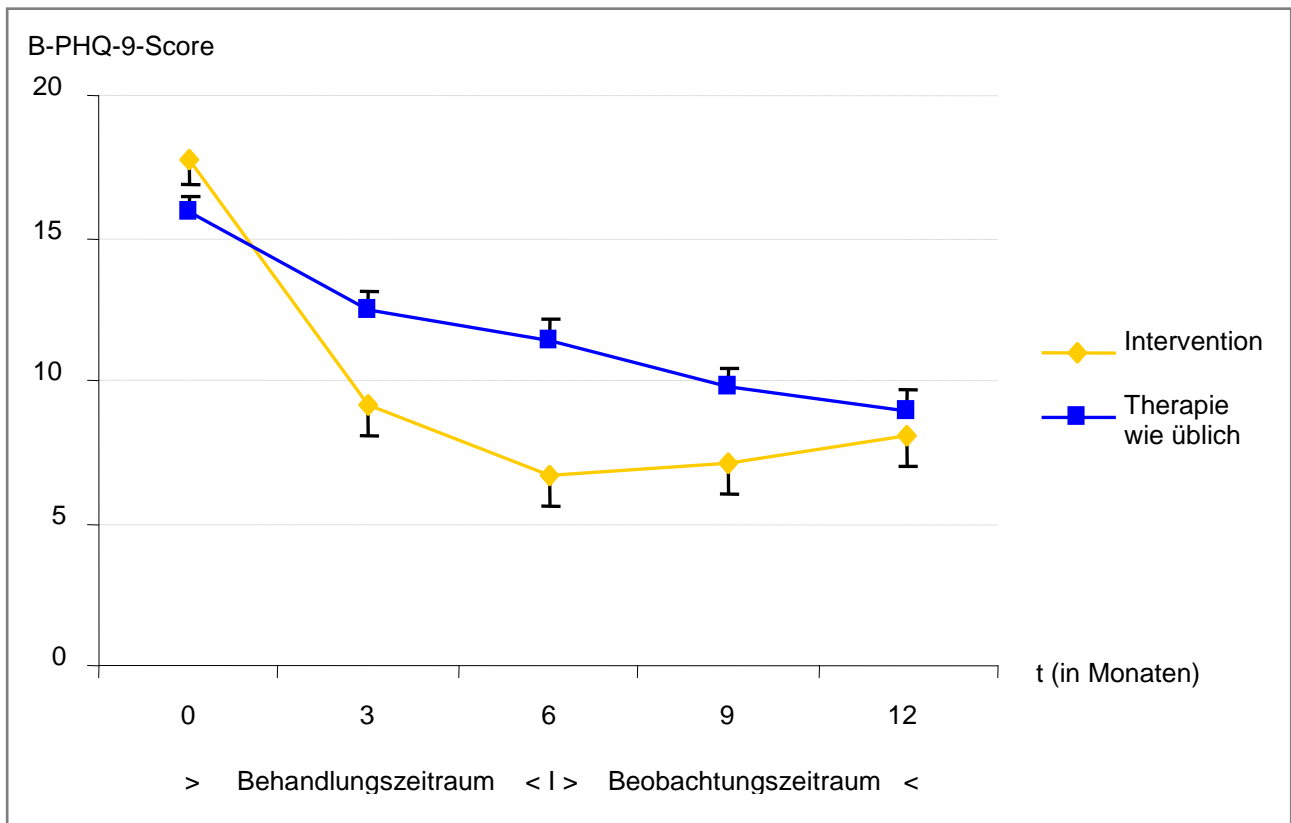


Abb. 8: Depressionsschwere gemessen mit der B-PHQ-9-Skala zu den Zeitpunkten t0 bis t5 (12 Monate)

In der Regressionsanalyse unter Beachtung des Einflusses von Alter, Geschlecht, Bildung und Gruppe (Intervention vs. wie üblich) auf die Depressionsschwere im B-PHQ-9-Score ergaben sich keine signifikanten Einflüsse.

4.5 Response

Von n=45 Patienten zeigten nach 6 Monaten Behandlung 50% der Teilnehmer der Interventionsgruppe Response (6 von 12 Patienten). In der „wie üblich“ Gruppe waren es 42% (14 von 33 Patienten). Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant ($p=0,651$; $p=0,961$ adjustiert für das Alter) (Abbildung 9).

Zum Ende der Beobachtungsphase nach 12 Monaten waren in der Interventionsgruppe 83% der Patienten Responder (5 von 6) und in der „wie üblich“

Gruppe waren es 54% (19 von 35). Auch hier ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied (n gesamt = 41, $p=0,191$; $p=0,282$, adjustiert für das Alter). Nach Ersatz der fehlenden Werte durch die zuletzt bekannten (LOCF) kam es ebenfalls zu keinem signifikanten Unterschied. Nach 6 Monaten ($n=57$, $p=0,949$, $p=0,756$ adjustiert für das Alter), nach 12 Monaten ($n=59$, $p=0,535$, $p=0,388$ adjustiert für das Alter).

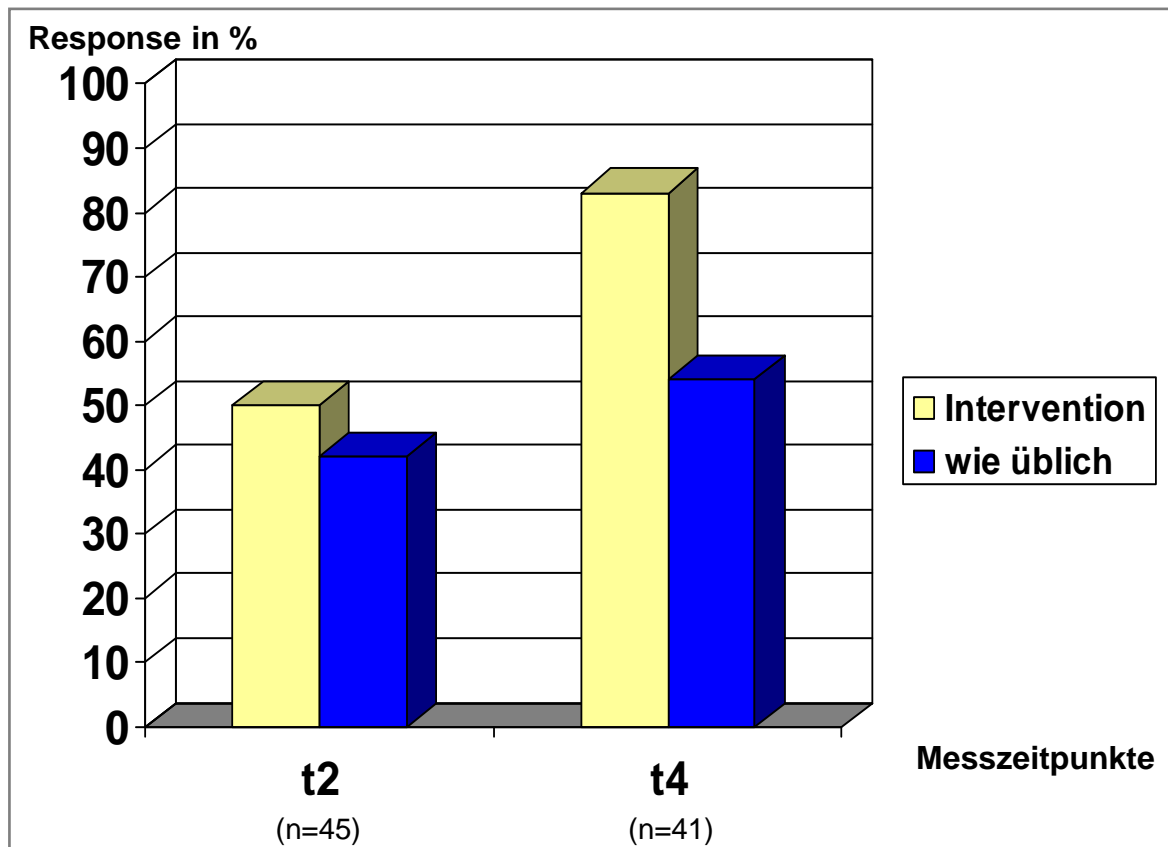


Abb. 9: Response zu den Zeitpunkten t0 bis t5 (12 Monate)

5 Diskussion

Die hier beschriebene randomisierte, kontrollierte Studie hatte das Ziel, zu ermitteln, ob der im Projekt verwendete Behandlungsalgorithmus die Depressionsschwere der Patienten in der Hausarztpraxis verbessert und einer Behandlung „wie üblich“ überlegen ist.

In der Selbstbeurteilung der Patienten mit dem B-PHQ-9 fand sich ein signifikanter Unterschied, mit geringerer Depressionsschwere in der Interventionsgruppe nach 6 Monaten Behandlungszeit.

Gemessen am HAM-D-17-Score, dem Evaluationsinstrument der Hausärzte, zeigte sich numerisch gesehen die Tendenz zu einem Unterschied der Depressionsschwere nach 12 Monaten mit geringeren Werten in der Interventionsgruppe. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

Statistisch gab es keinen Responseunterschied. Rein numerisch gesehen gab es auch hier eine Tendenz zum Responseunterschied in den Gruppen nach 6 und 12 Monaten mit besseren Ergebnissen für die Interventionsgruppe.

Die Depressionsbehandlung nach dem Interventionsalgorithmus (Interventionsphase) war für einen sechsmonatigen Zeitraum vorgesehen. Das heißt, zum primären Endpunkt der Studie fand sich kein signifikanter Unterschied in der Depressionschwere gemessen am HAM-D-17-Score, nach Selbsteinschätzung der Patienten ergab sich jedoch ein Unterschied.

Es zeigte sich, dass der Behandlungsalgorithmus gemessen am B-PHQ-9 der Therapie wie üblich überlegen ist. Im Folgenden werden die Ergebnisse und ihre Limitierungen näher erörtert.

5.1 Diskussion der Patientencharakteristika

Bei den in diese Studie eingeschlossenen Patienten handelt es sich um Hochnutzer des Gesundheitssystems, d.h. um Patienten, die zum Screeningzeitpunkt mindestens fünfmal im Quartal ihren Hausarzt aufsuchten. Speziell bei dieser Patientengruppe

sind depressive Erkrankungen häufig, die Patienten haben oft auch organische Nebenerkrankungen und suchen zunächst mit somatischen Symptomen ihren Hausarzt auf. Die Differenzierung zwischen Depression und somatischer Erkrankung kann hier besonders schwierig sein, wenn sich Symptome anderer körperlicher Erkrankungen mit denen der Depression überlappen (Kroenke et al., 1997; Pearson et al., 1999). Es ist von einem wechselseitigen Verhältnis von Depression und chronischen Erkrankungen auszugehen.

So kann das bei depressiven Patienten veränderte Verhalten das Fortschreiten oder die Entstehung chronischer Erkrankungen fördern.

Weiterhin können die Aktivität von Zytokinen und proinflammatorischen Substanzen bei depressiven Patienten verändert sein (Martinez et al., 2011) und andere organische Erkrankungen negativ beeinflussen (Katon et al., 1990). Diese Arbeit befasst sich also mit einer besonderen Patientengruppe.

In die Studie eingeschlossen wurden insgesamt 63 Patienten mit Hochnutzerverhalten. Die Patienten waren im Schnitt etwa 50 Jahre alt. Dreiviertel der eingeschlossenen Patienten waren weiblich. Aufgrund der relativ geringen Teilnehmerzahl ist die Geschlechtsverteilung möglicherweise nicht ganz repräsentativ, auch wenn die Inzidenz für depressive Erkrankungen allgemein bei Frauen höher liegt als bei Männern. Im Vergleich zur einer Studie von Pearson et al mit über 10.000 Patienten, die sich speziell mit Hochnutzern und der Inzidenz depressiver Erkrankungen befasste, stimmt der Frauenanteil in dieser Studie mit über 70% ungefähr mit dem Ergebnis von Pearson überein (71,6% bei Pearson et al.), die Patienten sind jedoch etwas älter (vgl. 49,7 vs. 45 Jahre bei Pearson et al.) (Pearson et al., 1999).

Bezüglich des Alters wurde bei der Ergebnisauswertung ein signifikanter Gruppenunterschied ermittelt. So waren die Patienten der „wie üblich“-Gruppe im Schnitt ca. 6 Jahre älter als die der Interventionsgruppe. Die Datenauswertung musste entsprechend angepasst werden.

Ungefähr 40% der Depressionserkrankungen manifestieren sich zwischen dem 30. bis 59. Lebensjahr (Laux, 2005). Die Studienpatienten liegen auch in diesem Altersbereich. Allerdings handelt es sich um die speziell selektierte Gruppe der Hochnutzer und somit nicht um einen repräsentativen Bevölkerungsquerschnitt, auf den sich die meisten in der Literatur genannten Manifestationsalter für die majore Depression beziehen. Die Altersangaben in der Literatur beziehen sich meist auf die

Erstmanifestation einer depressiven Episode, die in dieser Studie nicht gefordert war. Unter den in die Studie eingeschlossenen Patienten können auch Teilnehmer mit chronischen Verläufen oder wiederholten Episoden einer Depression sein.

Ungefähr die Hälfte der Studienteilnehmer war arbeitsunfähig geschrieben, fast ein Viertel war arbeitslos. Diese Feststellung kann mit vorgenannten Sachverhalten zusammenhängen, dass psychische Erkrankungen im Vergleich zu beispielsweise kardiovaskulären Erkrankungen bis zu doppelt so häufig zu Einschränkungen im täglichen Leben und auch bis zu ebenso vielen, teilweise langfristigen Arbeitszeitausfällen führen (Kuhn et al., 2002) .

Der Bildungsstand der Patienten war eher niedrig, die meisten Patienten hatten einen Real-oder Hauptschulabschluss. Auch der soziale Status war eher niedrig, so lebten ca. 40% allein und hatten nur wenig Einkommen zur Verfügung.

Vergleichbar sind diese Ergebnisse zu den Patientencharakteristika mit den Ergebnissen von (Jacobi et al., 2004): Im „German National Health Interview and Examination Survey“ zur Prävalenz psychischer Störungen waren weibliches Geschlecht, Familienstand ledig, geringer sozialer Status und ein schlechter somatischer Gesundheitszustand Prädiktoren für ein erhöhtes Auftreten von psychischen Erkrankungen und somatischer Komorbidität.

Die starke Antriebsarmut und Motivationslosigkeit, die dem Patientenkollektiv mit Depressionen eigen sind, könnten unter anderem dazu geführt haben, dass die Zahl an Studienteilnehmern weit unter der zuvor angestellten Fallzahlschätzung geblieben ist.

5.2 Patientenrekrutierung, Probleme der Primärversorgung

Die Patientenrekrutierung durch das Screening in den Hausarztpraxen erwies sich als schwierig. Die Rekrutierung in einem angemessenen Zeitraum durchzuführen, war problematisch. Ursprünglich sollte das Screening selbständig durch die Mitarbeiter der Praxen erfolgen. Das Verteilen der Screeningfragebögen in den

Praxisalltag zu integrieren, funktionierte in den meisten Fällen nicht. Die Praxissoftware nutzte fast kein Hausarzt zum Herausfiltern von Hochnutzern, obwohl die Software zuvor auf diese Funktion hin geprüft wurde und eine Anleitung dazu bereitgestellt wurde. Der anschließende Arbeitsaufwand mit den Fragebögen wäre viel geringer gewesen, da Fragebögen dann nur an Hochnutzer hätten verteilt werden müssen.

Mögliche Ursachen hierfür können der Zeitmangel und eingeschränkte EDV-Kenntnisse der Praxisteams gewesen sein.

Nach schleppendem Anlauf erfolgte das Screening schließlich unterstützt durch Studienmitarbeiter und Doktoranden.

Es wurden insgesamt 1.725 Arztpraxen im Berliner Raum angesprochen, an der Studie teilzunehmen. Die Teilnahmebereitschaft war insgesamt sehr gering.

Hausärzte und ganz allgemein niedergelassene Ärzte zur Teilnahme an Studien zu gewinnen, stellt ein bekanntes Problem dar. So beschrieben zum Beispiel Herber et al. (Herber et al., 2009) ihre Rekrutierungsprobleme (Rekrutierungsrate 2%) für eine hochwertige randomisiert kontrollierte Studie bezüglich Unterschenkelulcera: Im Rahmen der Rekrutierungsversuche wurden die niedergelassenen Kollegen zu Gründen ihrer Nichtteilnahme befragt und die Antworten mit in der Literatur bereits beschriebenen Problemen verglichen. Die häufigsten Vorbehalte bestanden bezüglich der zusätzlich benötigten Zeit, der Studienvergütung und insgesamt gegenüber dem mit der Studienteilnahme verbundenen Arbeits-„mehr“-aufwand. In der Rekrutierung bestanden vor allem Probleme, den potentiellen Studienarzt zu erreichen (telefonisch oder postalisch) wobei die Arzthelfer(innen) eine Art Wächterposition einnehmen und über das vor allem telefonische Zustandekommen einer Kommunikation mit dem Praxisarzt entscheiden.

Die Erfahrung einer hohen Barriere zur Kontaktaufnahme wurde auch vom Team in unserer Studie während der Rekrutierung gemacht.

Die Mehrheit der Hausärzte hat eher stark frequentierte Praxen und damit wenig Zeit pro Patient. Das fragile Zeitmanagement gerät bei zusätzlichen Aufgaben schnell an seine Grenzen. In einem europäischen Vergleich ist bei deutschen Hausärzten die zeitliche Arbeitsbelastung durch Sprechstunden am höchsten (Weber, 1996).

5.3 Diskussion des Depressionsverlaufs nach B-PHQ-9

Im Depressionsverlauf nach B-PHQ-9 zeigt sich ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Unterschied der Depressionsschwere im Vergleich zur Baseline. Im Verlauf wird ein signifikanter Gruppenunterschied nach 6 Monaten gemessen, dem Ende des vorgegebenen Therapiezeitraums. Hier bewerteten sich die Patienten der Interventionsgruppe als weniger depressiv als die Patienten der Kontrollgruppe.

Der sechsmonatigen Behandlungsphase folgte eine sechsmonatige Beobachtungsphase. Nach insgesamt 12 Monaten ist kein Gruppenunterschied mehr statistisch nachweisbar. Numerisch gesehen ist die Depressionsschwere in der Interventionsgruppe weiterhin etwas geringer. Über den zeitlichen Verlauf gemessen ab Baseline (t₀) ergaben sich keine statistisch signifikanten Veränderungen.

Zusammenfassend bildet sich ab, dass der Behandlungsplan nach der Selbsteinschätzung der Patienten zum Abschluss der Behandlung hin wirksamer war als die Behandlung „wie üblich“.

Nach 6 Monaten schloss sich die Beobachtungsphase an. Hier oblag es den Ärzten der Interventionsgruppe, selbst zu entscheiden, ob und wie sie die Therapie fortführten.

Der B-PHQ-9 ist ein valides Messinstrument mit hoher Spezifität (Kroenke et al., 2001) und hat sich zum Screening (Spitzer et al., 1994) und zur Verlaufsbeurteilung (Lowe et al., 2004) in der Primärversorgung bewährt, so dass davon auszugehen ist, dass die Selbsteinschätzung valide ist und den Zustand der Patienten adäquat widerspiegelt.

An dieser Stelle wird in gewisser Weise die Aussage von Bauer et al. (Bauer et al., 2009) bestätigt, dass Algorithmen ihre Wirkung vor allem über das Therapie-Timing entfalten und oft ein schnelleres Therapieansprechen durch weniger Strategie-wechsel erwirken.

5.4 Diskussion des Depressionsverlaufs nach HAM-D-17

Anders als in der Selbsteinschätzung der Patienten war nach dem HAM-D-17-Score kein signifikanter Gruppenunterschied nach 6 Monaten Behandlung nachweisbar.

Auch im zeitlichen Verlauf der Depressionsschwere ab Baseline gesehen änderte sich nichts. Nach 12 Monaten ist die Depressionsschwere in der Interventionsgruppe numerisch gesehen geringer als die der Kontrollgruppe, jedoch ohne statistische Signifikanz zu erreichen.

Der HAM-D-17 ist ein Fremdbeurteilungsinstrument, das sich inhaltlich an DSM IV-Kriterien orientiert.

Er ist ebenfalls ein anerkanntes Messinstrument und wird in klinisch-psychiatrischen Studien als Goldstandard zur Depressionsbeurteilung eingesetzt. Dieser Goldstandard lässt sich jedoch nicht ohne weiteres auf die Primärversorgung und Versorgungsforschung übertragen.

Die Bearbeitung des HAM-D-17-Scores mit den standardisierten Fragen ist ungleich umfangreicher, als die des Selbsteinschätzungsbogens B-PHQ-9. Möglicherweise konnten die Hausärzte unter Zeitdruck ihre Einschätzung nicht so sorgfältig und standardisiert bearbeiten und haben sich bei der Verlaufsdagnostik und der Therapieplanung z.B. eher an die den CGI-Score gehalten.

Der CGI ist jedoch als alleiniges Instrument zur Depressionsbeurteilung ungeeignet, da er insbesondere die Sicht des Patienten nicht vollständig wiedergeben kann (Forkmann et al., 2011) .

Auch wird es von Ärzten zum Teil als unangenehm empfunden, wenn durch vorgegebene Fragen in die Arzt-Patient-Beziehung eingegriffen wird (Herber et al., 2009). Diese Störung der Beziehung sollte in der Studie dadurch gering gehalten werden, dass die Praxisärzte und ihre Mitarbeiter sich um die Befragung der Patienten kümmern, um über dem Patienten vertrautes Personal auch die Hemmschwelle der Teilnahme zu senken. In der Umsetzung war das, wie oben erwähnt, nur bedingt erfolgreich.

5.5 Diskussion der Response

Nach 6 Monaten zeigte die Hälfte der Patienten im Interventionsarm eine Response. In der „wie üblich“-Gruppe waren es 42%. Der Gruppenunterschied baute sich in der Beobachtungsphase noch aus, so dass nach 12 Monaten die Mehrheit der Interventionspatienten (83%) eine Response zeigten. Die hohe Responserate ist

unter dem Vorbehalt zu betrachten, dass zum Messzeitpunkt nach 12 Monaten durch die hohe dropout-Rate nur wenige Daten zur Verfügung standen. (Es gingen nur Scores von 6 Patienten in diese Bewertung ein.)

Das Response-Ergebnis weicht deutlich von den in der Fragestellung als Prämisse angenommenen Werten ab. Es wurde bei Behandlung mit Sertralin eine Therapieresponse von 80% der Interventionspatienten nach 6 Monaten erwartet. Es wurden jedoch nicht alle Patienten mit Sertralin behandelt, was das erhaltene Ergebnis mit erklären kann.

Dennoch ist auch hier anzunehmen, dass bei größerer Teilnehmerzahl ein Signifikanzniveau erreicht werden könnte, da die Ergebnisse sich mit denen aus anderen Studien, z.B. der schon erwähnten ähnlich angelegten amerikanischen Studie von Katzelnick et al (Katzelnick et al., 2000) vergleichen lassen. Auch hier wurde ein Behandlungsplan mit der Therapie „wie üblich“ bei Hochnutzern des Gesundheitssystems getestet. Nach 12 Monaten zeigten 53% der Interventionspatienten eine Response. In der Vergleichsgruppe waren es nur 32,8% ($p < 0,001$).

5.6 Limitationen der Studie

Zusammenfassend weichen die Ergebnisse vom erwarteten Ergebnis in so fern ab, als dass die erwartete Überlegenheit des Behandlungsalgorithmus sich nicht in beiden Messinstrumenten abbildete. Aufgrund der zuvor beschriebenen Eigenschaften der beiden Beurteilungsmittel B-PHQ-9 und HAM-D-17 kann man feststellen, dass der HAM-D-17-Score für die klinische Verlaufsbeurteilung der Depressionsschwere in der Primärversorgung möglicherweise nicht ausreichend geeignet ist. Hingegen hat sich der B-PHQ-9 aufgrund seiner Kürze, einfachen Struktur und dadurch, dass er ein Selbstbeurteilungsbogen ist, dafür bewährt. Daher ist der Algorithmus aus der Patientenperspektive nach 6 Monaten als wirksamer als die Behandlung „wie üblich“ einzuschätzen.

Aufgrund der geringen Patientenzahl in der Studie und der durch die Praxisrandomisierung erzielten Ungleichverteilung der Patienten auf die beiden Behandlungsgruppen, fallen die genannten „Fehlermöglichkeiten“ bei der Fremdbewertung in der Interventionsgruppe eventuell mehr ins Gewicht. Es ist

anzunehmen, dass bei einer größeren Patientenzahl die Depressionsschwere auch im HAM-D-17-Score einen signifikanten Unterschied erreicht hätte. Die Studie hatte insgesamt keine ausreichende statistische Aussagekraft.

Weitere Begrenzungen, die das nicht vollkommen eindeutige Ergebnis mit erklären, können im Algorithmus selbst liegen. Dieser war für eine einfache Handhabung streng auf die Gabe von Medikamenten ausgerichtet, dabei standen nur 2 Substanzen zur Wahl.

Undokumentiert bleibt, ob und inwiefern Dosisanpassungen der Studienmedikation durch psychiatrische Unterstützung über die Hotline oder unabhängig davon durch andere Facharztkonsultation vorgenommen wurden, wenn die Entscheidung über den CGI-Score unklar war oder die Response des Patienten unzureichend blieb.

Andere Behandlungsmethoden, wie Psychotherapie oder das Problem Solving Treatment standen nicht zur Auswahl.

Ebenfalls in dieser Arbeit undokumentiert bleibt, inwieweit das Arzthelfer-Fall-Management funktioniert hat. Die Bedeutung und Effektivität des casemanagement wurde hier im Vorfeld (1.4.2) beschrieben. Dieser Teil des Programms kann den Depressionsverlauf deutlich beeinflussen. Welcher Anteil der Wirksamkeit des Interventionsalgorithmus durch das Arzthelfer-Fall-Management erklärt werden kann, ist nicht darzustellen.

Des Weiteren war im Algorithmus keine Erhaltungstherapie zwingend vorgesehen, es besteht daher die Möglichkeit, dass sich die nach 6 Behandlungsmonaten gebesserte Depressionsschwere im Laufe der Folgemonate wieder verschlechterte und das outcome nach 12 Monaten beeinflusste.

Denkbar ist auch die Möglichkeit, dass die Patienten in der Kontrollgruppe nicht so schlecht therapiert wurden, wie angenommen. Immerhin erhielt mindestens gut die Hälfte der Patienten eine spezifische antidepressive Therapie (Pharmako- oder Psychotherapie), knapp 50 % eine reine Pharmakotherapie. Auch in der nicht durch einen Algorithmus gesteuerten Therapie „wie üblich“ setzten die Hausärzte also in nicht unerheblichem Maße antidepressive Therapiemaßnahmen ein.

6 Zusammenfassung

Der Anteil an sogenannten Hochnutzern von Ressourcen der medizinischen Versorgung, bei denen ein depressives Syndrom vorliegt, wird auf ca. 25% geschätzt. Ein großer Teil dieser depressiven Syndrome ist weder diagnostiziert noch behandelt. Forschungsprojekte aus den USA haben gezeigt, dass Interventionsprogramme in Form von systematischem Screening, Schulung von Hausärzten, Patienten und Angehörigen sowie Anleitung zur antidepressiven Therapie den Ressourcenverbrauch durch Hochnutzer senken.

In der hier vorgestellten Interventionsstudie wurden Hochnutzer mit behandlungsbedürftiger depressiver Episode in Hausarztpraxen behandelt. Die beteiligten Arztpraxen wurden zwei möglichen Behandlungsarmen randomisiert zugeordnet: Das Interventionsprogramm war ein 6-monatiges Behandlungsprogramm bestehend aus Pharmakotherapie und standardisiertem Aufklärungs- und Beratungsprogramm für Ärzte und Patienten mit anschließender 6-monatiger Beobachtungsperiode. In der Vergleichsgruppe erfolgte die 6-monatige ärztliche Behandlung „wie üblich“ mit anschließender 6-monatiger Beobachtungsperiode.

Es wurden 63 Patienten aus 31 Studienzentren in die Studie eingeschlossen. Gemessen mit dem Selbstbeurteilungsinstrument B-PHQ-9, erwies sich das Interventionsprogramm in seinem antidepressiven Effekt als signifikant einer Behandlung „wie üblich“ überlegen. Gemessen mit der Fremdbeurteilungsskala HAM-D-17 durch den Arzt war das Interventionsprogramm nicht signifikant wirksamer als eine Behandlung „wie üblich“.

Schlussfolgernd war das Interventionsprogramm zur Depressionstherapie aus Patientensicht effizienter als die Therapie „wie üblich“. Es zeigte sich, dass eine Algorithmus-gestützte Depressionstherapie in der Hausarztpraxis wirksam sein kann.

Die Übertragung des amerikanischen Modells auf Berliner Hausarztpraxen ist nicht in vollem Umfang gelungen. Dem Umsetzen des Behandlungsalgorithmus standen strukturell /- organisatorische Probleme gegenüber (z.B.: straffes Zeitmanagement in den Praxen, Arbeitsteilung Arzthelfer – Arzt, Therapiefreiheit – Algorithmus). Es

besteht Potenzial zur Implementierung von Algorithmen zur Depressionstherapie in deutschen Hausarztpraxen. Vorstellbar wäre, den Schwerpunkt dabei stärker auf Nutzung der standardisierten Selbstbeurteilung zu legen, die eine zusätzliche aktive Teilnahmemöglichkeit für den Patienten bietet und dem Hausarzt ein einfaches Monitoringmittel für die Therapie und auch ein Screeninginstrument zur Hand gibt.

7 Literaturverzeichnis

Adler, D.A., Bungay, K.M., Wilson, I.B., Pei, Y., Supran, S., Peckham, E., Cynn, D.J., Rogers, W.H., 2004. The impact of a pharmacist intervention on 6-month outcomes in depressed primary care patients. *Gen. Hosp. Psychiatry* 26, 199-209.

Adli, M., Bauer, M., Rush, A.J., 2006. Algorithms and collaborative-care systems for depression: are they effective and why? A systematic review. *Biol. Psychiatry*. 59, 1029-1038.

Adli, M., Wiethoff, K., Baghai, T.C., Bauer, M., 2005. Algorithmgestützte Behandlung stationärer Patienten: das Berliner Algorithmusprojekt. In: Bauer, M., Berghöfer, A., Adli, M. (Eds), *Akute und therapieresistente Depressionen*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, pp. 477-487.

Agam, G., Shaltiel, G., Kozlovsky, N., Shimon, H., Belmaker, R.H., 2003. Lithium inhibitable enzymes in postmortem brain of bipolar patients. *J. Psychiatr. Res.* 37, 433-442.

Akerblad, A.C., Bengtsson, F., Ekselius, L., von, K.L., 2003. Effects of an educational compliance enhancement programme and therapeutic drug monitoring on treatment adherence in depressed patients managed by general practitioners. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 18, 347-354.

Althaus, D., Stefanek, J., Hasford, J., Hegerl, U., 2002. [Knowledge and attitude of the general public regarding symptoms, etiology and possible treatments of depressive illnesses]. *Nervenarzt* 73, 659-664.

American Psychiatric Association, 1993. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association, Washington, DC.

Angst, F., Stassen, H.H., Clayton, P.J., Angst, J., 2002. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J. Affect. Disord.* 68, 167-181.

Angst, J., Angst, F., Stassen, H.H., 1999. Suicide risk in patients with major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry.* 60 Suppl 2:57-62; discussion 75-6, 113-6., 57-62.

Arbeitskreis Versorgungsforschung der Bundesärztekammer. Definition und Abgrenzung der Versorgungsforschung. 2004, 5.

Arolt, V., Rothermundt, M., 2003. [Depressive disorders with somatic illnesses]. *Nervenarzt* 74, 1033-1052.

Ballenger, J.C., 2000. Structural issues and policy in the management of depressive illness. Overview and expert panel commentary. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 10 Suppl 4, S449-S453.

Barge-Schaapveld, D.Q., Nicolson, N.A., 2002. Effects of antidepressant treatment on the quality of daily life: an experience sampling study. *J. Clin. Psychiatry* 63, 477-485.

Baron, S., Heider, D., Gensichen, J., Petersen, J.J., Gerlach, F.M., Krauth, C., A'walelu, O., König, H.H., 2011. [Cost Structure of a Telephone-Based Case Management in Primary Care Depression Therapy.]. *Psychiatr. Prax.*

Bauer, M., Pfennig, A., Linden, M., Smolka, M.N., Neu, P., 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.* 29, 327-333.

Bauer, M., Whybrow, P.C., Angst, J., Versiani, M., Moller, H.J., 2002a. 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.* 3, 5-43.

Bauer, M., Whybrow, P.C., Angst, J., Versiani, M., Moller, H.J., 2002b. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 2: Maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions. *World J. Biol. Psychiatry.* 3, 69-86.

Bermejo, I., Kratz, S., Schneider, F., Gaebel, W., Mulert, C., Hegerl, U., Berger, M., Harter, M., 2003a. [Agreement in physicians' and patients' assessment of depressive disorders]. *Z. Arztl. Fortbild. Qualitätssich.* 97 Suppl 4, 44-49.

Bermejo, I., Lohmann, A., Berger, M., Harter, M., 2002. [Barriers and need for support in the primary care of depressive patients]. *Z. Arztl. Fortbild. Qualitätssich.* 96, 605-613.

Bermejo, I., Schneider, F., Kratz, S., Harter, M., 2003b. [Development and evaluation of a basic documentation tool for guideline-oriented ambulatory care of depressive patients]. *Z. Arztl. Fortbild. Qualitätssich.* 97 Suppl 4, 36-43.

Bijl, D., van Marwijk, H.W., de, H.M., van, T.W., Beekman, A.J., 2004. Effectiveness of disease management programmes for recognition, diagnosis and treatment of depression in primary care. *Eur. J. Gen. Pract.* 10, 6-12.

Boudreau, D.M., Capoccia, K.L., Sullivan, S.D., Blough, D.K., Ellsworth, A.J., Clark, D.L., Katon, W.J., Walker, E.A., Stevens, N.G., 2002. Collaborative care model to improve outcomes in major depression. *Ann. Pharmacother.* 36, 585-591.

Braun, S. Erfassung depressiver Störungen in der Primärversorgung: Validität des Brief Patient Health Questionnaire (B-PHQ) und des General Health Questionnaire (GHQ-12). 2002. Dissertation

Bundesärztekammer. Definition der Versorgungsforschung . 14-11-2006. Internet Communication

Busner, J., Targum, S.D., 2007. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont.)*. 4, 28-37.

Capoccia, K.L., Boudreau, D.M., Blough, D.K., Ellsworth, A.J., Clark, D.R., Stevens, N.G., Katon, W.J., Sullivan, S.D., 2004. Randomized trial of pharmacist interventions to improve depression care and outcomes in primary care. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 61, 364-372.

Forkmann, T., Scherer, A., Boecker, M., Pawelzik, M., Jostes, R., Gauggel, S., 2011. The clinical global impression scale and the influence of patient or staff perspective on outcome. *BMC. Psychiatry.* 11:83., 83.

Frayne, S.M., Skinner, K.M., Lin, H., Ash, A.S., Freund, K.M., 2004. Effect of patient gender on late-life depression management. *J. Womens Health (Larchmt.)* 13, 919-925.

Gaebel, W., Menke, R., 2003. [Guideline-oriented patient information on depression--an example contributing to the provision of sound professional health information for patients and relatives]. *Z. Arztl. Fortbild. Qualitätssich.* 97 Suppl 4:80-2., 80-82.

Gensichen, J., Guthlin, C., Kleppel, V., Jager, C., Mergenthal, K., Gerlach, F.M., Petersen, J.J., 2011. Practice-based depression case management in primary care: a qualitative study on family doctors' perspectives. *Fam. Pract.* 28, 565-571.

Gensichen, J., Von, K.M., Peitz, M., Muth, C., Beyer, M., Guthlin, C., Torge, M., Petersen, J.J., Rosemann, T., Konig, J., Gerlach, F.M., 2009. Case management for depression by health care assistants in small primary care practices: a cluster randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 151, 369-378.

Greenberg, D.B., 2004. Barriers to the treatment of depression in cancer patients. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr* 127-135.

Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 23:56-62., 56-62.

Hedrick, S.C., Chaney, E.F., Felker, B., Liu, C.F., Hasenberg, N., Heagerty, P., Buchanan, J., Bagala, R., Greenberg, D., Paden, G., Fihn, S.D., Katon, W., 2003. Effectiveness of collaborative care depression treatment in Veterans' Affairs primary care. *J. Gen. Intern. Med.* 18, 9-16.

Herber, O.R., Schnepf, W., Rieger, M.A., 2009. Recruitment rates and reasons for community physicians' non-participation in an interdisciplinary intervention study on leg ulceration. *BMC. Med. Res. Methodol.* 9:61., 61.

Hermann, E.K., Munsch, S., Biedert, E., Lang, W., 2010. [Psychotherapy for depression]. *Ther. Umsch.* 67, 581-584.

Jacobi, F., Hofler, M., Meister, W., Wittchen, H.U., 2002. [Prevalence, detection and prescribing behavior in depressive syndromes. A German federal family physician study]. *Nervenarzt.* 73, 651-658.

Jacobi, F., Klose, M., Wittchen, H.U., 2004. [Mental disorders in the community: healthcare utilization and disability days]. Bundesgesundheitsblatt. Gesundheitsforschung. Gesundheitsschutz. 47, 736-744.

Jarrett, R.B., Kraft, D., Doyle, J., Foster, B.M., Eaves, G.G., Silver, P.C., 2001. Preventing recurrent depression using cognitive therapy with and without a continuation phase: a randomized clinical trial. Arch. Gen. Psychiatry. 58, 381-388.

Katon, W., Von, K.M., Lin, E., Lipscomb, P., Russo, J., Wagner, E., Polk, E., 1990. Distressed high utilizers of medical care. DSM-III-R diagnoses and treatment needs. Gen. Hosp. Psychiatry. 12, 355-362.

Katzelnick, D.J., Simon, G.E., Pearson, S.D., Manning, W.G., Helstad, C.P., Henk, H.J., Cole, S.M., Lin, E.H., Taylor, L.H., Kobak, K.A., 2000. Randomized trial of a depression management program in high utilizers of medical care. Arch. Fam. Med. 9, 345-351.

Kriston, L., von, W.A., Holzel, L., 2010. Effectiveness of psychotherapeutic, pharmacological, and combined treatments for chronic depression: a systematic review (METACHRON). BMC. Psychiatry. 10:95., 95.

Kroenke, K., Jackson, J.L., Chamberlin, J., 1997. Depressive and anxiety disorders in patients presenting with physical complaints: clinical predictors and outcome. Am. J. Med. 103, 339-347.

Kroenke, K., Spitzer, R.L., Williams, J.B., 2001. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. J. Gen. Intern. Med. 16, 606-613.

Kuhn, K.U., Quednow, B.B., Barkow, K., Heun, R., Linden, M., Maier, W., 2002. [Chronic course and psychosocial disability caused by depressive illnesses in general

practice patients during a one year period. Results of a study by the World Health Organization]. *Nervenarzt* 73, 644-650.

Laux, G., 2005. Affektive Störungen. In: Möller, H.J., Laux, G., Deister, A. (Eds), *Psychiatrie und Psychotherapie*. Thieme Verlag, Stuttgart, pp. 73-105.

Lecrubier, Y., 1998. Is depression under-recognised and undertreated? *Int. Clin. Psychopharmacol.* 13 Suppl 5:S3-6., S3-S6.

Lowe, B., Unutzer, J., Callahan, C.M., Perkins, A.J., Kroenke, K., 2004. Monitoring depression treatment outcomes with the patient health questionnaire-9. *Med. Care.* 42, 1194-1201.

Martinez, J.M., Garakani, A., Yehuda, R., Gorman, J.M., 2011. Proinflammatory and "resiliency" proteins in the CSF of patients with major depression. *Depress. Anxiety.* 10.

Mirabel-Sarron, C., 2010. [Evaluation of behavioral and cognitive therapy in depression]. *Bull. Acad. Natl. Med.* 194, 605-615.

Murray, C.J., Lopez, A.D., 1997. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349, 1436-1442.

Mynors-Wallis, L.M., Gath, D.H., Day, A., Baker, F., 2000. Randomised controlled trial of problem solving treatment, antidepressant medication, and combined treatment for major depression in primary care. *BMJ* 320, 26-30.

Oeljeschläger, B., Müller-Oerlinghausen, B., 2004. Wege zur Optimierung der individuellen antidepressiven Therapie. *Dtsch Arztebl* A1337-A1340.

Pearson, S.D., Katzelnick, D.J., Simon, G.E., Manning, W.G., Helstad, C.P., Henk, H.J., 1999. Depression among high utilizers of medical care. *J. Gen. Intern. Med.* 14, 461-468.

Philipp, M., 1992. Psychometrie, Rating-Skalen, Evaluation. In: Riederer, P., Laux, G., Pödlinger, W. (Eds), *Neuro-Psychopharmaka. Ein Therapie-Handbuch: Band 1: Allgemeine Grundlagen der Pharmakopsychiatrie.* Springer-Verlag, Wien, pp. 131-159.

Rubenstein, L.V., Jackson-Triche, M., Unutzer, J., Miranda, J., Minnium, K., Pearson, M.L., Wells, K.B., 1999. Evidence-based care for depression in managed primary care practices. *Health Aff. (Millwood.)* 18, 89-105.

Rush, A.J., 2005. Algorithmusgestützte Behandlung. In: Bauer, M., Berghöfer, A., Adli, M. (Eds), *Akute und therapieresistente Depressionen.* Springer Medizin Verlag, Heidelberg, pp. 459-476.

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., Altshuler, K.Z., 2003. Texas Medication Algorithm Project, phase 3 (TMAP-3): rationale and study design. *J. Clin. Psychiatry.* 64, 357-369.

Rutz, W., von, K.L., Walinder, J., 1992. Long-term effects of an educational program for general practitioners given by the Swedish Committee for the Prevention and Treatment of Depression. *Acta Psychiatr. Scand.* 85, 83-88.

Saraceno, B., 2002. The WHO World Health Report 2001 on mental health. *Epidemiol Psychiatr Soc* 11, 83-87.

Schneider, F., Harter, M., Kratz, S., Bermejo, I., Mulert, C., Hegerl, U., Gaebel, W., Berger, M., 2003. [Subjectively-perceived inappropriate treatment of depressed patients in general and psychiatric practice]. *Z. Arztl. Fortbild. Qualitätssich.* 97 Suppl 4, 57-66.

Sechter, D., Troy, S., Paternetti, S., Boyer, P., 1999. A double-blind comparison of sertraline and fluoxetine in the treatment of major depressive episode in outpatients. *Eur. Psychiatry* 14, 41-48.

Sherbourne, C.D., Wells, K.B., Duan, N., Miranda, J., Unutzer, J., Jaycox, L., Schoenbaum, M., Meredith, L.S., Rubenstein, L.V., 2001. Long-term effectiveness of disseminating quality improvement for depression in primary care. *Arch. Gen. Psychiatry.* 58, 696-703.

Simon, G.E., Goldberg, D., Tiemens, B.G., Ustun, T.B., 1999. Outcomes of recognized and unrecognized depression in an international primary care study. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 21, 97-105.

Spitzer, R.L., Kroenke, K., Williams, J.B., 1999. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. *Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. JAMA* 282, 1737-1744.

Spitzer, R.L., Williams, J.B., Kroenke, K., Linzer, M., deGruy, F.V., III, Hahn, S.R., Brody, D., Johnson, J.G., 1994. Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care. The PRIME-MD 1000 study. *JAMA.* 272, 1749-1756.

Stassen, H.H., Angst, J., Hell, D., Scharfetter, C., Szegedi, A., 2007. Is there a common resilience mechanism underlying antidepressant drug response? Evidence from 2848 patients. *J. Clin. Psychiatry.* 68, 1195-1205.

Taub, S., 1986. Tardive dyskinesia: medical facts and legal fictions. St. Louis Univ Law J 30, 833-875.

Tylee, A., Walters, P., 2002. The burden of depression. Hosp. Med. 63, 580-581.

Uebelhack, R., Franke, L., Kitzrow, W., Seidel, K., 1980. [Phenylalanine burden in endogenous psychoses]. Psychiatr. Neurol. Med Psychol. (Leipz.) 32, 631-633.

Unutzer, J., Patrick, D.L., Simon, G., Grembowski, D., Walker, E., Rutter, C., Katon, W., 1997. Depressive symptoms and the cost of health services in HMO patients aged 65 years and older. A 4-year prospective study. JAMA. 277, 1618-1623.

Weber, I., 1996. Hohe quantitative Arbeitsbelastung deutscher Allgemeinärzte. Dt Arztebl 93, A-376-A-378.

Wells, K.B., Sherbourne, C., Schoenbaum, M., Duan, N., Meredith, L., Unutzer, J., Miranda, J., Carney, M.F., Rubenstein, L.V., 2000. Impact of disseminating quality improvement programs for depression in managed primary care: a randomized controlled trial. JAMA. 283, 212-220.

William, G., National Institute of Mental Health (U.S.).Psychopharmacology Research Branch, Early Clinical Drug Evaluation Program, 1976a. CGI. Clinical Global Impressions. ECDEU Assessment Manual. U. S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, Rockville, MD, pp. 217-222.

William, G., National Institute of Mental Health (U.S.).Psychopharmacology Research Branch, Early Clinical Drug Evaluation Program, 1976b. HAMD Depression Scale. ECDEU Assessment Manual. U. S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public

Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, Rockville, MD, pp. 180-192.

Williams, J.B., 1988. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch. Gen. Psychiatry* 45, 742-747.

Wittchen, H.U., Carter, R.M., Pfister, H., Montgomery, S.A., Kessler, R.C., 2000. Disabilities and quality of life in pure and comorbid generalized anxiety disorder and major depression in a national survey. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 15, 319-328.

Wittchen, H.U., Hofler, M., Meister, W., 2001a. Prevalence and recognition of depressive syndromes in German primary care settings: poorly recognized and treated? *Int. Clin. Psychopharmacol.* 16, 121-135.

Wittchen, H.U., Holsboer, F., Jacobi, F., 2001b. Met and unmet needs in the management of depressive disorder in the community and primary care: the size and breadth of the problem. *J. Clin. Psychiatry.* 62 Suppl 26:23-8., 23-28.

Wittchen, H.U., Muller, N., Pfister, H., Winter, S., Schmidtkunz, B., 1999. [Affective, somatoform and anxiety disorders in Germany--initial results of an additional federal survey of "psychiatric disorders"]. *Gesundheitswesen.* 61 Spec No:S216-22., S216-S222.

Wittchen, H.U., Pfister, H., 1997. Diagnostisches Expertensystem für Psychische Störungen. DIA-X Instruktionsmanual bzw. Interview. Swets & Zeitlinger, Frankfurt.

8 Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, Astrid Constance Hartwich, diese Dissertation mit dem Thema „Depression bei Hochnutzern – Vergleich eines systematischen Behandlungsalgorithmus mit der Behandlung „wie üblich“ von Patienten mit häufiger Frequentierung in der Hausarztpraxis“ selbstständig, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst zu haben. Ich habe keine anderen außer den angegebenen Quellen und Hilfsmitteln verwendet und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt.

Lebenslauf

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