

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

DISSERTATION

Vermeidung von Therapieresistenz bei Depressionen:
Ursachen, Folgen und Implikationen für die Therapie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julia Kiermeir

aus Füssen

Datum der Promotion: 25.10.2013

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	4
1.1 Abstract	4
1.2 Einführung	7
1.3 Fragestellung	7
1.4 Methoden	8
1.5 Ergebnisse	11
1.6 Diskussion	17
1.7 Literatur	21
2. Eidesstattliche Versicherung mit Anteilserklärung	25
3. Ausgewählte Publikationen (jeweils 8 Seiten)	27
Originalarbeit 1: Ricken, R., Wiethoff, K., Reinhold, T., Schietsch, K., Stamm, T., Kiermeir, J., Neu, P., Heinz, A., Bauer, M., Adli, M., 2011. Algorithm-guided treatment of depression reduces treatment costs – Results from the randomized controlled German Algorithm Project (GAPII). J Affect Disord. 2011 Jul;134:249-256	
Originalarbeit 2: Wiethoff, K., Bauer, M., Baghai, T. C., Möller, H.-J., Fisher, R., Hollinde, D., Kiermeir, J., Hauth, I., Laux, G., Cordes, J., Brieger, P., Kronmüller K.-T., Zeiler, J., Adli, M., 2010. Prevalence and Treatment Outcome in Anxious Versus Nonanxious Depression: Results From the German Algorithm Project. J Clin Psychiatry. 2010 Aug; 71(8):1047-1054	
Originalarbeit 3: Kiermeir, J., Gassner, L.-M., Siebörger, A., Wiethoff, K., Ricken, R., Stamm, T., Bauer, M., Heinz, A., Adli, M. 2012. Euthymic Therapy to Reduce Residual Symptoms of Depression and Strengthen Self-Care, A Randomised Controlled Trial. German J Psychiatry. 2012 May;15(1):15-22	
Anhang	52
Lebenslauf	52
Komplette Publikationsliste	54
Danksagung	59

1. Zusammenfassung

1.1 Abstract

Hintergrund: Bei der Depressionsbehandlung ist Therapieresistenz ein häufiges Problem, welches nicht nur hohen Leidensdruck bei Patienten, sondern auch exzessive Kosten zur Folge hat. Die Reduktion von Residualsymptomen verringert das Rezidivrisiko signifikant, weshalb das primäre Behandlungsziel Vollremission sein sollte. Die vorliegenden Arbeiten haben Ansätze zur psychopharmakologischen sowie psychotherapeutischen Optimierung antidepressiver Therapie zur Vermeidung bzw. Überwindung therapieresistenter Verläufe untersucht.

Methoden: Im Rahmen des mehrphasigen German Algorithm Project (GAP) wurde die Wirksamkeit algorithmusgestützter Therapie bei stationären depressiven Patienten untersucht. 148 Patienten im GAP2 wurden nach einem Stufenplanalgorithmus (Standardized Stepwise Drug Treatment Regimen, SSTR) oder nach freier Arztentscheidung (Treatment as usual, TAU) behandelt und bezüglich ihrer direkten Behandlungskosten und Liegedauer verglichen. Zudem wurde eine Kosteneffektivitätsanalyse durchgeführt. Im GAP3 wurden 429 Patienten randomisiert einem von insgesamt fünf Studienarmen zugeordnet. Neben der Ermittlung der Prävalenz ängstlicher Depression sowie der Definition klinischer und soziodemographischer Korrelate wurden die Behandlungsergebnisse zwischen Patienten mit ängstlicher und solchen mit nichtängstlicher Depression verglichen und die jeweilige Wirksamkeit algorithmusgestützter Behandlung ermittelt. In einer weiteren Studie wurde eine psychotherapeutische Gruppenintervention (Euthyme Therapie, ET) in einem randomisierten kontrollierten Design bei 46 ambulanten (teil-)remittierten depressiven Patienten evaluiert. ET zielt durch Stärkung der individuellen Ressourcen auf eine Reduktion von Residualsymptomen.

Ergebnisse: SSTR führte in GAP2 zu einer höheren Remissionsrate (*während Studiendauer*: SSTR 54,05%; TAU 39,19%; $\chi^2=3,3$; $p=0,07$. *Während gesamter Liegedauer*: SSTR 68,92%; TAU 47,30%; $\chi^2=7,1$; $p=0,008$) und war kosteneffektiver als TAU (*Studiendauer*: SSTR: 20035€ (SD+/-15970€), TAU: 38793€ (SD+/-31853€), $p<=0,0001$. *Gesamte Liegedauer*: SSTR: 31285€ (SD+/-23451€), TAU: 38581€ (SD+/-28449€), $p<=0,041$). Ängstliche Depression war in GAP3 mit einer Prävalenz von 49% verbreitet. Patienten mit ängstlicher Depression benötigten längere Zeit bis zur Remission (30+/-2,8 Tage bei nichtängstl. Depr. vs. 40+/-3,4

Tage bei ängstl. Depr.; log-rank Test $\chi^2=16,99$, $p=0,000$) und erreichten diese mit geringerer Wahrscheinlichkeit [48,6% vs. 61,5%, OR=0,63 (95% CI 0,42-0,92); $p=0,018$]. ET führte zu einer vergleichbaren Reduktion depressiver Residualsymptome wie die aktive psychoedukative Referenzgruppenintervention. Dieser Effekt blieb über drei Monate relativ stabil [BDI: $F(1,674)=5,668$; $p=0,008$, $r=0,37$. HAMD-21: $F(1,857)=4,282$; $p=0,020$; $r=0,33$]. Bezüglich Selbstfürsorge zeigte ET einen trendweise überlegenen Effekt verglichen mit der Kontrollgruppe.

Schlussfolgerung: Algorithmusgestützte Behandlung führt zu einer höheren Remissionsrate und damit zur Kostenminimierung. Ängstliche Depression stellt einen Risikofaktor für das Ansprechen auf antidepressive Behandlung dar. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit von passenden Behandlungsstrategien zur Vermeidung bzw. Überwindung von Behandlungsresistenz und chronischen Verläufen. Insbesondere für die Behandlung von Residualsymptomen erscheint ET mit ihrem ressourcenorientierten und symptomunabhängigen Ansatz als wirkungsvolle Methode und erweitert damit das therapeutische Spektrum.

Background: Treatment resistance is a common problem in therapy of depression causing psychological strain in patients and excessive costs. Reduction of residual symptoms reduces the risk of relapse significantly, therefore full remission should be the aim. The present studies examined prospects for improvement of antidepressant therapy to avoid (respectively overcome) resistance to therapy.

Methods: Effectiveness of algorithm guided therapy in inpatient depressive patients was examined within the multiphase German Algorithm Project (GAP). 148 patients in GAP2 were treated using a standardized stepwise drug treatment regimen (SSTR) or treatment as usual (TAU). Groups were compared respectively their direct treatment costs and total time in hospital, followed by a cost effectiveness analysis. In GAP3 429 patients were randomly assigned into one of five trial arms. Beside the evaluation of prevalence of anxious depression and the definition of clinical and sociodemographic correlates, treatment outcome was compared between patients with anxious and nonanxious depression and effectiveness of algorithm guided treatment was determined. In a further study a group psychotherapy intervention (Euthymic

Therapy = ET) was evaluated in a randomized controlled design with 46 (partially) remitted depressive outpatients.

Results: SSTR resulted in GAP2 with a higher remission rate (*while study duration:* SSTR: 54.05%; TAU: 39.19%, $\chi^2=3.3$; $p=0.07$. *While total time in hospital:* SSTR: 68.92%; TAU: 47.30%, $\chi^2=7.1$; $p=0.008$) and was more cost effective than TAU (*study duration:* SSTR:20035€ (SD+/-15970€), TAU:38793 € (SD+/-31853€), $p\leq 0.0001$. *Total time in hospital:* SSTR: 31285€ (SD+/-23451€), TAU: 38581€ (SD+/-28449€), $p\leq 0.041$). Anxious depression had a prevalence of 49%. Anxious depressive patients required a longer time to remission (30+/-2.8 days in nonanxious depression vs. 40+/-3.4 days in anxious depression; log-rank Test, $\chi^2=16.99$, $p=0.000$) and had a lower probability to reach remission [48.6% vs. 61.5%, OR=0.63 (95% CI 0.42-0.92); $p=0.018$]. Like the control group's psychoeducational intervention ET caused a reduction of depressive residual symptoms. This effect remained relatively stable over a period of three months [BDI: $F(1.674)=5.668$; $p=0.008$, $r=0.37$. HAMD-21: $F(1.857)=4.282$; $p=0.020$; $r=0.33$]. Concerning self-care ET showed by trend a superior effect compared to the control group.

Conclusion: Algorithm guided treatment results in a higher remission rate and therefore in cost reduction. Anxious depression is a risk factor for nonresponse to antidepressant treatment and shows the necessity of identifying specific treatment strategies to avoid, respectively overcome treatment resistance and chronic clinical courses. ET seems to be an effective method particularly for the treatment of residual symptoms and thus expands the range of effective therapies.

1.2 Einführung

Wenn Depressionen behandelt werden, kann das Phänomen der Therapieresistenz auftreten, welches einerseits hohen Leidensdruck bei Patienten verursacht, andererseits nicht selten hohe Kosten zur Folge hat. Greenberg et al. [1] und Simon et al. [2] zeigten, dass Patienten mit einer persistierenden Depression mehr als doppelt so viele medizinische Dienste in Anspruch nahmen und nahezu doppelt so hohe jährliche Krankheitskosten hatten wie diejenigen, welche Remission erreicht hatten. Selbst diejenigen depressiven Patienten, welche auf ein initiales Antidepressivum ansprechen, erreichen in bis zu 50% der Fälle keine Vollremission, sondern weisen Residualsymptome auf [3,4,5], welche wiederum das Rezidivrisiko erhöhen [6]. Umgekehrt verringert die Reduktion von Residualsymptomen das Risiko eines Rezidivs signifikant [7]. Rush et al. [8] fordern daher, dass das Behandlungsziel bei der Therapie von Depressionen immer die Vollremission sein sollte, wobei der Behandlung von Residualsymptomen eine besonders wichtige Bedeutung zukommt. Eine besondere Risikogruppe stellen dabei die ängstlich depressiven Patienten dar. Fava et al. [9] zeigten, dass eine Remission bei Patienten mit ängstlicher Depression signifikant weniger wahrscheinlich ist und länger benötigt bis sie eintritt als bei Patienten mit nichtängstlicher Depression. Im Vergleich zu üblichen Behandlungsstrategien, welche direkt auf die Reduktion von Symptomen fokussieren, betonen Hollon et al. [10] die Wichtigkeit von neuen Strategien zur Rezidivprophylaxe, welche generell die Lebensqualität beeinflussen. Es gibt Hinweise darauf, dass die ressourcenorientierte, symptomunabhängige *Euthyme Therapie* (ET) durch Stärkung der gesunden Anteile einen protektiven Effekt auf die Gesundheit hat [11,12,13,14,15,16,17,18]. Eine randomisierte, kontrollierte Studie zur klinischen Effektivität der ET lag jedoch bislang nicht vor.

1.3 Fragestellung

Die vorliegenden Arbeiten haben psychopharmakologische und psychotherapeutische Behandlungskonzepte zur Vermeidung bzw. Überwindung von Therapieresistenz evaluiert. Im Speziellen wurden folgende Hauptfragestellungen untersucht:

Studie 1: Ziel dieser Studie war die gesundheitsökonomische Evaluation von algorithmusgestützter Therapie. Haupthypothese war, dass die algorithmusgestützte

Behandlung der freien Behandlungswahl in der Kosteneffektivitätsanalyse überlegen ist.

Studie 2: Diese Studie hatte zum Ziel, die Prävalenz von ängstlicher Depression in einer stationären Population zu ermitteln sowie deren klinische und soziodemographischen Korrelate zu definieren. Zudem wurden die Behandlungsergebnisse zwischen Patienten mit ängstlicher und solchen mit nichtängstlicher Depression verglichen und die jeweilige Wirksamkeit der algorithmusgestützten Behandlung ermittelt.

Studie 3: Ziel der Studie war es, die psychotherapeutische Gruppenintervention *Euthyme Therapie* (ET), welche die Reduktion von Residualsymptomen der Depression durch Stärkung der individuellen psychologischen Ressourcen und gesunden Faktoren zum Ziel hat, zu evaluieren. Hierzu wurde ET hinsichtlich der Reduktion von depressiven Residualsymptomen und der Stärkung von Selbstfürsorge mit der aktiven Kontrollgruppenintervention PE verglichen.

1.4 Methoden

Studie 1: Es wurden im Rahmen von GAP2, einer randomisierten, kontrollierten, monozentrischen Studie, 148 stationäre Patienten mit der Hauptdiagnose einer depressiven Störung nach ICD-10 untersucht. Wichtigste Ausschlusskriterien waren organisch bedingte psychische Störungen, Alkohol- oder Substanzabhängigkeit, substanzabhängige affektive Störungen, eine laufende, nicht unterbrechbare Rückfallprophylaxe mit einem Stimmungsstabilisierer, ein während der letzten 21 Tage angesetztes Antidepressivum, postpartale Depression, Schwangerschaft oder Stillzeit. Die Studienteilnehmer wurden randomisiert einem von zwei Studienarmen [standardized stepwise drug treatment regimen (SSTR) vs. treatment as usual (TAU)] zugeordnet. Eine standardisierte Evaluation der Response wurde alle zwei Wochen mittels der Bech-Rafaelsen-Melancholia-Scale (BRMS) [19] durchgeführt. Als Remission galt ein BRMS-Score von < 7 , von einer Teilremission wurde ausgegangen, wenn der BRMS-Score im Vergleich zum Anfangswert um > 6 reduziert war, insgesamt aber über 7 lag. Als Non-Response wurde eine Reduktion im BRMS-Score von < 7 gewertet. Auf Basis einer Intent-to-treat Analyse wurden die Gruppen bezüglich ihrer direkten Behandlungskosten, d.h. der täglichen

Krankenhauskosten und die der medikamentösen Behandlung pro Patient verglichen. Zudem wurden die Gruppen bezüglich der Liegedauer auf Basis von täglichen Krankenhauskosten verglichen (zweiseitiger χ^2 – Test). Zur Berechnung des Kostenaufwands pro remittiertem Patienten wurde eine Kosteneffektivitätsanalyse durchgeführt. Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS Version 18.0 berechnet. Es wurde keine Anpassung für multiples Testen vorgenommen, weshalb alle signifikanten Ergebnisse unter diesem Vorbehalt zu interpretieren sind.

Studie 2: Es wurden 429 stationäre Patienten in 10 Kliniken deutschlandweit mit der Diagnose einer depressiven Episode nach ICD-10 und einem Score von ≥ 15 auf der Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-21) in GAP3 eingeschlossen. GAP3 war eine randomisierte kontrollierte multizentrische Studie mit fünf-armigem Design. Die Studie verglich zwei verschiedene Therapiealgorithmen (SSTR und ein computerisiertes Dokumentations- und Expertenstemsystem, CEDES) mit TAU. Ängstliche Depression ist definiert als Depression mit einem hohen Anteil an Angstsymptomen [20,21,22]. Entsprechend früheren Studien [21,22,9] wurde ein Wert von ≥ 7 auf dem Faktor Angst/Somatisierung des HAMD-21 bei Baseline als Kriterium für eine ängstliche Depression gewertet. Ein HAMD-21 Score von ≤ 9 wurde als Remission definiert. Primäres Outcome-Kriterium war die Zeit bis zur Remission. Ausschlusskriterien waren Depressionen aufgrund einer anderen medizinischen Ursache, Schwangerschaft/Stillzeit, nicht zu unterbrechende vorbestehende Langzeitmedikation und medizinische Umstände, welche eine Einschränkung der möglichen Behandlungen während der Studie darstellten. Wirksamkeit und Verträglichkeit der Behandlung wurden alle zwei Wochen mittels folgender Instrumente erhoben: Beck Depression Inventory (BDI) [23], HAMD-21 [24] und Utvalg for Kliniske Undersogelser (UKU) [25] zur Erhebung der medikamentös bedingten Nebenwirkungen. Zur Baseline wurden mit einer systematischen Basisdokumentationsskala [26] klinische und soziodemographische Charakteristika erhoben. Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS Version 18.0 berechnet. Um eine Bereinigung der Depressionsschwere bei Baseline zu ermöglichen, wurde der Zusammenhang zwischen den unabhängigen Variablen und dem Vorliegen einer ängstlichen Depression mittels bivariaten logistischen Regressionsmodellen analysiert. Folgende Variablen wurden als unabhängig

betrachtet: ängstliche Depression, Behandlungsmodus, Schwere der Depression (HAMD-21 bei Baseline ohne angstspezifische Items), Alter, Schulbildung, Beschäftigungsverhältnis und Dauer der derzeitigen Krankheitsepisode. Unterschiede in der Remissionswahrscheinlichkeit zwischen den Gruppen wurden mittels Log-rank-Test und Cox Regressionsanalyse berechnet. Es wurden keine Anpassungen für multiples Testen vorgenommen. Deshalb müssen alle signifikanten Beziehungen mit Vorsicht betrachtet werden. Eine detaillierte Beschreibung der statistischen Analysen kann der angefügten Originalarbeit entnommen werden.

Studie 3: Es wurden 46 ambulante Patienten mit einer (teil-) remittierten depressiven Störung (ICD-10) mittels Blockrandomisierung [27] zufällig der Interventionsgruppe (Euthyme Therapie: ET) [28] oder der validierten aktiven Kontrollgruppe (Psychoedukation: PE) [29] zugeordnet. Die Wirksamkeit der aus der kognitiven Verhaltenstherapie erwachsenen Gruppenintervention PE in der Behandlung von Depressionen ist gut dokumentiert [30,31,32,33,34].

Die Behandlung bestand aus sieben wöchentlich stattfindenden Gruppentherapiesitzungen. Eingeschlossen wurden Patienten mit der Diagnose einer depressiven Störung, welche mittels HAMD-21 [24] gemessen entweder eine Response (50% Reduktion der Depressionsschwere) zeigten, oder sich in Remission befanden ($\text{HAMD-21} \leq 9$), aber weiterhin Residualsymptome berichteten. Die seit mind. zwei Wochen unveränderte antidepressive Medikation wurde beibehalten. Ausschlusskriterien waren eine bipolare Störung, Zykllothymia, Schizophrenie, Schizoaffektive Störung, organisch bedingte psychische Störung oder Substanzmißbrauch bzw. -abhängigkeit, sowie emotional-instabile und dissoziale Persönlichkeitsstörung. Weiterhin wurden Patienten ausgeschlossen, wenn sie gleichzeitig an einer Arzneimittelstudie teilnahmen oder eine Psychotherapie machten.

Zur Baseline wurden mittels einer systematischen Basisdokumentationsskala [26] klinische und soziodemographische Charakterisika erhoben. Schwere der Depression und Selbstfürsorge wurden vor und nach der Intervention (T1 und T2) sowie nach drei Monaten (T3) gemessen. Die Depressionsschwere wurde sowohl mittels BDI-II [23] als auch mittels HAMD-21 [24] erhoben. Zur Messung der Selbstfürsorge wurde ein Fragebogen verwendet, welcher sowohl den Grad der Selbstfürsorge als auch die

Fähigkeit Genuss zu erleben, erhebt [35]. Sämtliche Messungen wurden von verblindeten Studienmitarbeitern durchgeführt. Alle statistischen Analysen erfolgten durch SPSS Version 16.0. Die Daten wurden mittels einer 2 (Interventionsgruppe, Kontrollgruppe) x 3 (T1, T2, T3) Varianzanalyse mit Messwiederholungen (ANOVA) berechnet [36]. Eine detaillierte Beschreibung der statistischen Analysen kann der angefügten Originalarbeit entnommen werden.

1.5 Ergebnisse

Studie 1:

Analysen bezogen auf die Dauer der Studie

(von Studieneinschluss bis Dropout bzw. Remission)

Die Remissionsrate war bei SSTR höher als bei TAU. 40 von 74 Patienten erreichten unter SSTR Remission, aber nur 29 von 74 Patienten unter TAU (SSTR: 54,05%; TAU: 39,19%, $\chi^2=3,3$, $p=0,07$, s. Tab. 3 in der Originalarbeit). Die Kosteneffektivitätsanalyse zeigt, dass die Kosten pro Remission unter TAU annähernd doppelt so hoch waren wie unter SSTR (SSTR: 20 035 € (SD +/- 15 970€), TAU: 38 793 € (SD +/- 31 853 €), $p\leq 0,0001$, s. Tab. 3 in der Originalarbeit). SSTR hatte weniger Behandlungstage und signifikant geringere Behandlungskosten zur Folge (SSTR: 38,7 Tage (SD +/- 30,8), 10 830 € (SD +/- 8632); TAU: 54,3 Tage (SD +/- 44,6), 15 202 € (SD +/- 12 483); $p=0,026$; s. Tab. 1).

Analysen bezogen auf die gesamte Liegedauer

(von Studieneinschluss bis Entlassung aus dem Krankenhaus)

Die Remissionsrate war bei SSTR signifikant höher als bei TAU. 51 von 74 Patienten erreichten unter SSTR Remission, aber nur 35 von 74 Patienten unter TAU (SSTR: 68,92%; TAU: 47,30%, $\chi^2=7,1$; $p=0,008$, s. Tab. 4 in der Originalarbeit). Die Kosteneffektivitätsanalyse zeigt, dass die Kosten pro Remission unter SSTR signifikant niedriger waren als unter TAU (SSTR: 31 285 € (SD +/- 23 451€), TAU: 38 581 € (SD +/- 28449 €), $p\leq 0,041$, s. Tab. 4 in der Originalarbeit). Die Analyse ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen SSTR und TAU sowohl bezüglich der Behandlungstage als auch in Bezug auf die Behandlungskosten. Aufgrund hoher Kosten durch das frühzeitige Ausscheiden von Patienten aus SSTR waren die

durchschnittlichen Behandlungskosten in dieser Gruppe höher, jedoch nicht signifikant (SSTR: 77 Tage (SD +/- 57,7), 21 561 € (SD +/- 16 162); TAU: 65,2 Tage (SD +/- 48,1), 18 248 € (SD +/- 13 454); p=0,208; s. Tab. 1).

Dropouts

Die Dropout-Rate war signifikant höher unter SSTR (SSTR: 33/74 (45%); TAU: 12/74 (16%), $\chi^2=14,08$, p<0,001) und hatte unter SSTR signifikant höhere Kosten zur Folge (bzgl. Dauer der Studie: SSTR: 7 235€ (SD +/- 9927), TAU: 2 892€ (SD +/- 3179); p=0,033; bzgl. Gesamte Liegedauer: SSTR: 26 202€ (SD +/- 20 027), TAU: 5 668€ (SD +/- 9 163); p=0,000; s. Tab. 5 in der Originalarbeit).

Tabelle 1: Vergleich von SSTR und TAU: Krankenhaustage, Behandlungskosten und errechnete gesamte und tägliche Arzneimittelkosten pro Patient in der ITT Population (Gesamtstichprobe: N = 148; SSTR: N = 74; TAU: N = 74) und bei Dropouts (Gesamtstichprobe: N = 45; SSTR: N = 33; TAU: N = 12; Signifikanz: p < 0.05, p < 0.1 wird als Trend bewertet); Krankenhauskosten sind auf € gerundet; Arzneimittelkosten sind auf € und Cent gerundet.

<u>Dauer der Studie</u>				
	Gesamtstichprobe	SSTR	TAU	p
ITT KRH Tage	46.5 (SD±39.0)	38.7 (SD±30.8)	54.3 (SD±44.6)	p 0.026
ITT BHK (€)	13 016 (SD±10918)	10 830 (SD±8632)	15 202 (SD±12483)	p 0.026
<u>Gesamte Liegedauer</u>				
	Gesamtstichprobe	SSTR	TAU	p
ITT KRH Tage	71.1 (SD±53.3)	77.0 (SD±57.7)	65.2 (SD±48.1)	p 0.208
ITT BHK (€)	19 904 (SD±14912)	21 561 (SD±16162)	18 248 (SD±13454)	p 0.208

Abkürzungen: ITT=Intention to treat; BHK=Behandlungskosten; SSTR: Stufenplanalgorithmus; TAU: freie Arztscheidung; SD = Standardabweichung

Studie 2:

Soziodemographische und klinische Daten bei Baseline:

In 49% der Fälle lag eine ängstliche Depression vor. Eine signifikante Häufung der ängstlichen Depression konnte bei Patienten mit folgenden Merkmalen beobachtet werden: höheres Alter, vorzeitig berentet, kein Schulabschluss, schwerer depressiv und längere Dauer der aktuellen Krankheitsperiode (s. Tab. 2 und 3 in der Originalarbeit).

Ansprechen auf die Behandlung:

Patienten mit ängstlicher Depression zeigten eine signifikant geringere Remissionsrate (48,6% vs. 61,5%, OR = 0,63 (95% CI 0,42-0,92); p = 0,018) und Response (59,5% vs. 69,7%, OR = 0,63 (95% CI 0,42-0,94); p = 0,023) im Vergleich zu denen mit nichtängstlicher Depression (s. Tab. 2).

Tabelle 2: Remissions- (HAMD-21 \leq 9) und Responderaten (Reduktion des HAMD-21 Wertes \geq 50%) bei Patienten von GAP3, in Anhängigkeit des Vorhandenseins von ängstlicher vs. nichtängstlicher Depression.

	Ängstliche Depression				gesamt		nicht bereinigt OR (95% CI)	p	bereinigt OR (95% CI) ^a	p
	nein n	ja n	ja %	nein %	n	%				
Remission										
nein	80	113	38.5	51.4	193	45.1	0.59(0,40-0,86)	.008	0,63(0,42-0,92)	.018
ja	128	107	61.5	48.6	235	54.9				
Response										
nein	63	89	30.3	40.5	152	35.5	0,64(0,43-0,95)	.028	0,63(0,42-0,94)	.023
ja	145	131	69.7	59.5	276	64.5				

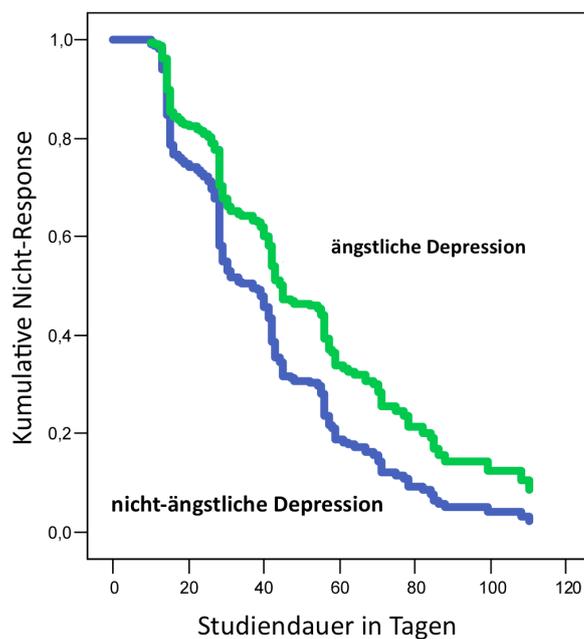
^a Bereinigt bezügl. der Depressionsschwere bei Baseline (HAMD-21 ohne Angstfaktor).

Abkürzungen: GAP3: German Algorithm Project, Phase 3; HAMD-21= Hamilton Rating Skala für Depression; OR= Odds Ratio.

Patienten mit ängstlicher Depression wiesen zudem eine signifikant längere Liegedauer auf als nicht-ängstliche Patienten (M = 59,16 +/- 40,51 Tage vs. M = 50,25 +/- 35,54 Tage; t = -2,416, p = 0,016) und benötigten länger bis zur Remission (30 +/- 2,8 Tage bei nichtängstlicher Depression vs. 40 +/- 3,4 Tage bei ängstlicher Depression; $\chi^2 = 16,99$, p = 0,000).

Patienten mit einer ängstlichen Depression hatten eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit, Remission zu erreichen (HR=0,65 [95% CI, 0,50-0,85], Wald=10,15, p=0,001) (s. Figur 1). Bezüglich des Behandlungsmodus und dem Vorliegen einer ängstlichen Depression gab es keine signifikante Wechselwirkung.

Figur 1: Zeit bis zur Remission bei 429 Patienten aus GAP3, bei ängstlich vs. nicht-ängstlicher Depression (Cox Regressionsanalyse).



Studie 3:

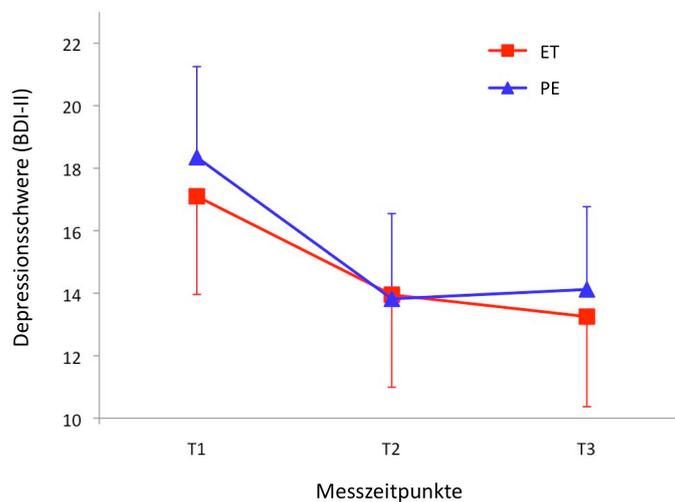
Beide Gruppen zeigten eine signifikante Reduktion der Depressionsschwere sowohl im Selbstrating (BDI-II) als auch im Fremdrating (HAMD-21) nach der psychotherapeutischen Intervention und blieben relativ stabil beim Follow-up.

BDI-II: Bezüglich der Innersubjekteffekte zeigte sich ein mittlerer, signifikanter Haupteffekt für alle Messzeitpunkte ($F(1,674)=5,668$, $p=0,008$, $r=0,37$). Die Gruppeneffekte wiesen keine Signifikanz auf ($F(1)=0,031$, $p=0,861$, $r=0,03$). Paarweise Vergleiche der marginalen Mittelwerte zeigten sowohl einen signifikanten

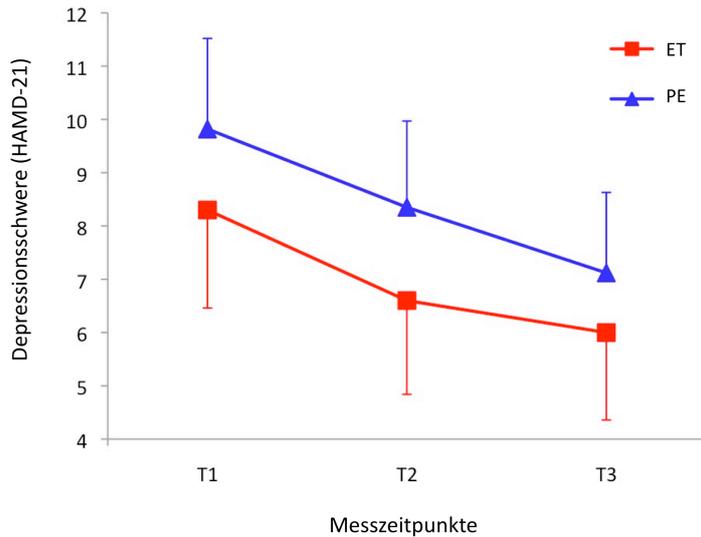
Unterschied von T1 zu T2 von 3,84 ($p=0,017$) als auch von T1 zu T3 mit einer mittleren Differenz von 4,043 ($p=0,050$) (s. Figur 2).

HAMD-21: Die Innersubjekteffekte zeigten einen signifikanten mittleren Haupteffekt über alle Messzeitpunkte ($F(1,857) = 4,282$, $p = 0,020$, $r = 0,33$). Erneut waren die Gruppeneffekte nicht signifikant ($F(1) = 0,462$, $p = 0,501$, $r = 0,11$). Die Analyse der Entwicklung über paarweise Vergleiche zeigte einen Trend von T1 zu T3 ($F(1) = 2,503$, $p = 0,059$) (s. Figur 3).

Figur 2: Veränderung der Depressionsschwere (BDI-II: Beck Depressions-Inventar-II, Selbstrating) über drei Messzeitpunkte (T1, T2, T3) bei Euthymer Therapie (ET) und Psychoedukation (PE).



Figur 3: Veränderung der Depressionsschwere (HAMD-21: Hamilton Rating Skala für Depression, 21 Items) über drei Messzeitpunkte (T1, T2, T3) bei Euthymer Therapie (ET) und Psychoedukation (PE).



Analysen zur Selbstfürsorge

MR FSF: Es zeigte sich über die Messzeitpunkte ein Trend zu verstärkter Selbstfürsorge nach der Intervention ($F(2) = 2,836$, $p = 0,065$, $r = 0,27$). Erneut zeigten sich keine signifikanten Gruppeneffekte (s. Figur 4).

Figur 4: Veränderung der Selbstfürsorge (MR FSF) über drei Messzeitpunkte (T1, T2, T3) bei Euthymer Therapie (ET) und Psychoedukation (PE).

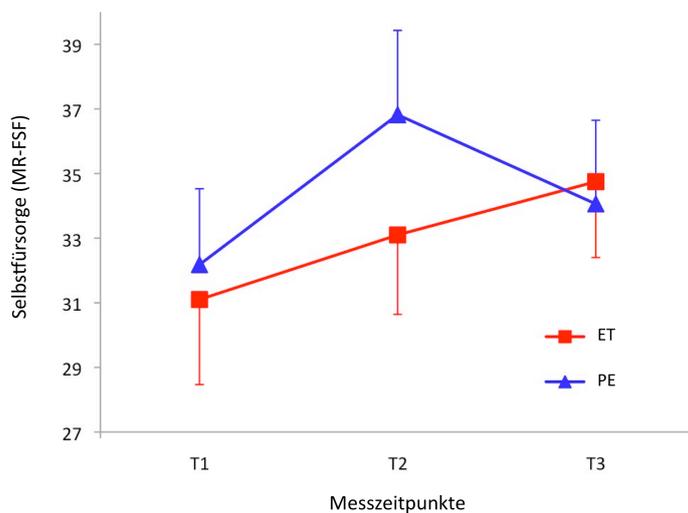


Tabelle 3: Klinische Variablen für ET und PE, Mittelwerte mit Standardabweichungen in Klammern und Konfidenzintervalle.

Variablen	ET		PE	
	M (SD)	[95% CI]	M (SD)	[95% CI]
BDI-II, T1	17.10 (13.28)	[0.11~0.22]	18.35 (12.55)	[0.12~0.25]
HAMD-21, T1	8.30 (8.66)	[0.05~0.12]	9.82 (6.11)	[0.05~0.12]
MR FSF, T1	31.10 (15.98)	[0.25~0.38]	32,18 (11.88)	[0.25~0.39]
BDI-II, T2	13.95 (12.56)	[0.08~0.19]	13.82 (11.80)	[0.08~0.20]
HAMD-21, T2	6.60 (7.44)	[0.03~0.10]	8.35 (7.00)	[0.05~0.12]
MR FSF, T2	33.10 (16.31)	[0.26~0.40]	36,82 (15.20)	[0.29~0.45]
BDI-II, T3	13.25 (11.15)	[0.08~0.19]	14.12 (12.65)	[0.08~0.20]
HAMD-21, T3	6.00 (7.69)	[0.03~0.09]	7.12 (5.40)	[0.04~0.10]
MR FSF, T3	34.75 (16.30)	[0.28~0.42]	34,06 (14.85)	[0.26~0.42]

Abkürzungen: ET: Euthyme Therapie, PE: Psychoedukation; BDI-II= Beck Depressions-Inventar-II, HAMD-21= Hamilton Rating Skala für Depression, MR FSF= Marburger Fragebogen zur Selbstfürsorge.

Dropouts

Während alle Teilnehmer der ET Bedingung die Intervention beendeten, schieden in der PE-Bedingung zwei Patienten (9%) frühzeitig aus. Nach der Interventionsperiode, zwischen T2 und T3, waren die Dropout-Raten vergleichbar (ET: 3/23 (13%), PE: 4/23 (17%).

1.6 Diskussion

Algorithmusgestützte Behandlung der Depression reduziert Kosten (Gesundheitsökonomie): In Studie 1 konnten wir zeigen, dass algorithmusgestützte Behandlung (SSTR) zu einer höheren Remissionsrate führt und kosteneffektiver ist als das Vorgehen nach freier Entscheidung des Arztes (TAU). Bezüglich der Studiendauer waren die Kosten pro erreichter Remission unter TAU beinahe doppelt so hoch wie unter SSTR und die absoluten Behandlungskosten für SSTR waren signifikant niedriger als für TAU. Bezogen auf die Gesamtdauer des Krankenhausaufenthaltes zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsbedingungen. Die höhere Dropout-Rate unter SSTR hatte in dieser Bedingung signifikant höhere Kosten zur Folge. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass bessere klinische Ergebnisse trotz höherer Behandlungskosten in der Langzeitbeobachtung kosteneffektiv sein können, wenn dadurch die wesentlich

höheren Kosten von überdauernden chronischen Krankheitsverläufen [1,2] oder frühem Rezidiv vermieden werden können. Die Implementierung von evidenzbasierten Behandlungsalgorithmen bei stationären Patienten könnte helfen, nicht nur die Kosten zu minimieren, sondern auch Behandlungsresistenz und chronische Verläufe zu vermeiden.

Limitationen der Studie sind u.a. die ungleiche Drop-out Rate bei SSTR und TAU, welche die Interpretation der Ergebnisse erschwert. Auch wurden indirekte Kosten nicht erhoben und für die Kosteneffektivitätsanalyse wurden lediglich die direkten Behandlungskosten verwendet. Weiter limitierend für die Analyse der gesamten Liegedauer ist, dass Patienten, welche aus der SSTR-Bedingung frühzeitig ausgeschieden sind mit TAU weiterbehandelt wurden. Die Analyse über die Dauer des gesamten Krankenhausaufenthaltes stellt deshalb für diese Patienten einen Verfahrensmix dar.

Patienten mit ängstlicher Depression zeigen schlechtere Therapieresponse als Patienten mit nichtängstlicher Depression: In Studie 2 konnten wir zeigen, dass ängstliche Depression mit einer Prävalenz von 49% verbreitet ist, was mit Prävalenzraten aus anderen ähnlichen Studien, welche die gleichen Kriterien für ängstliche Depression verwendet haben, übereinstimmt [21,22]. Patienten mit einer ängstlichen Depression benötigen längere Zeit bis zur Remission und haben eine geringere Wahrscheinlichkeit, diese überhaupt zu erreichen. Während nur 49% der ängstlich depressiven Patienten eine Remission erreicht haben, waren es bei den nicht-ängstlich depressiven Patienten 61%. Diese Beobachtung bestätigt die Untersuchung von Fava et al. [9] mit 2876 ambulanten Patienten: bei Patienten mit ängstlicher Depression ist die Remission signifikant weniger wahrscheinlich und benötigt länger bis sie eintritt. Ängstliche Depression korreliert mit höherer Krankheitsschwere, funktioneller Beeinträchtigung und vermehrter Chronifizierung. Patienten mit einer ängstlichen Depression sind deshalb eine schwerer zu behandelnde Subgruppe. Hier ist es von besonderer Bedeutung, Behandlungsstrategien zu finden, welche Behandlungsresistenz und chronische Verläufe vermeiden bzw. überwinden können. Bislang gibt es keine klaren Empfehlungen für die Behandlung von Patienten mit ängstlicher Depression. Ebenso wenig ist die ängstliche Depression bislang eine eigene diagnostische

Subgruppe. Aus unserer Sicht ist eine intensivierete Diagnostik und vermehrte therapeutische Aufmerksamkeit für Patienten mit einer ängstlichen Depression notwendig, da sie sich im Responseverhalten von Patienten ohne ängstliche Symptome deutlich unterscheiden.

Euthyme Therapie reduziert Residualsymptome der Depression und stärkt Selbstwirksamkeit: Beide psychotherapeutischen Gruppeninterventionen (Euthyme Therapie, Psychoedukation) führten zu einer Reduktion der depressiven Residualsymptome, sowohl im Selbst- als auch im Fremdrating über drei Monate. Dieser Effekt wurde nach den Interventionen gefunden und blieb relativ stabil über einen Zeitraum von drei Monaten, in welchem keine weitere Behandlung stattfand. Die Ergebnisse indizieren, dass ET vergleichbar effektiv ist wie PE in der Behandlung von Residualsymptomen bei (teil-)remittierten depressiven Patienten. Da wir gute Evidenz für die Effektivität von Psychoedukation haben [30, 31, 32, 33, 34], erweitert die Erkenntnis, dass ET depressive Residualsymptome und damit das Risiko eines Rezidivs eben so gut verringert wie die aktive Referenzbehandlung, die therapeutischen Möglichkeiten von effektiver Gruppenintervention in der tertiären Prävention. Bezüglich Selbstfürsorge zeigte ET einen trendweise überlegenen Effekt verglichen mit PE. Interessanterweise war PE mit einem schnelleren Anstieg von Selbstwirksamkeit assoziiert, verbunden mit einer Reduktion nach drei Monaten. Dieses Muster könnte damit erklärt werden, dass die Teilnehmer bei PE in den letzten Gruppensitzungen direkt zu positiven Aktivitäten angeregt werden, was sich im Rating eine Woche danach bei T2 niederschlug. Offenbar können die Teilnehmer in PE das selbstfürsorgliche Verhalten nicht so dauerhaft etablieren und somit die positive Veränderung in der Nachuntersuchung nach 3 Monaten nicht beibehalten. Bei ET finden wir eine bis zu T3 beständig ansteigende Selbstfürsorge. Dieses Ergebnis unterstützt die These einer Aufwärtsspirale von positiven Emotionen und Ressourcen [37,38]. Teilnehmer benötigen länger, um Selbstfürsorge zu etablieren, was aber möglicherweise zu einem dauerhaften selbstfürsorglichem Verhalten führt. Weitere Studien mit einem längeren Follow-up sind notwendig, um diese Hypothese zu überprüfen. Die geringere Drop-out Rate bei ET könnte für eine motivationale Überlegenheit sprechen.

Limitationen der Studie sind: Die Stichprobengröße ist relativ klein, dennoch ergeben unsere Berechnungen mit 37 Patienten noch eine Power von 91%. Die Patientenpopulation war aufgrund der Einschlusskriterien bezüglich der Depressionsschwere (entweder 50%ige Reduktion der Depressionsschwere oder in Remission mit Residualsymptomen) nicht homogen, wenngleich diese Population für den auf eine stationäre Behandlung folgenden Patientenstatus repräsentativ ist.

Schlussfolgerung: Die vorliegenden Arbeiten erweitern die Kenntnis über mögliche Ursachen und Kosten von Therapieresistenz sowie über psychotherapeutische Möglichkeiten zur Reduktion von Residualsymptomen bei depressiven Störungen. Die Implementierung von Therapiealgorithmen könnte zu einer höheren Remissionsrate führen und damit zur Kostenminimierung. Was das Ansprechen auf antidepressive Behandlung betrifft, so ist die ängstliche Depression ein Risikofaktor. Von daher ist es notwendig, passende Behandlungsstrategien zu entwickeln, um Behandlungsresistenz und chronische Verläufe wenn möglich zu vermeiden oder sie zumindest zu überwinden. Die ET erscheint im Vergleich zur PE als eine ebenfalls geeignete Methode, welche die therapeutische Bandbreite wirkungsvoll zu erweitern in der Lage ist. Ihre Eignung speziell für ängstlich depressive Patienten soll in weiteren Studien geprüft werden.

1.7 Literatur

- 1: Greenberg P, Corey-Lisle PK, Birnbaum H. Economic implications of treatment-resistant depression among employees. *Pharmacoeconomics* 2004;22:363-373.
- 2: Simon GE, Revicki D, Heiligenstein J. Recovery from depression, work productivity and health care costs among primary care patients. *Gen Hosp Psychiatry* 2000;22:153-162.
- 3: Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Moller HJ. 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* 2002;3:5-43.
- 4: Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:851-855.
- 5: Greden JF. The burden of disease for treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62 (suppl 16):26-31.
- 6: Judd LL, Paulus MP, Zeller P. The role of residual sub-threshold depressive symptoms in early episode relapse in unipolar major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:764-765.
- 7: Holländare F, Johnson S, Randestad M, Tillfors M, Carlbring P, Andersson G, Engström I. Randomized trial of Internet-based relapse prevention for partially remitted depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2011;124:285-294.
- 8: Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg A, Thase ME, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR following SSRI failure for depression: A STAR*D report. *N Engl J Med* 2006;354:1231-1242.
- 9: Fava M, Rush AJ, Alpert JE, Balasubramani GK, Wisniewski SR, Carmin CN, et al. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2008;165:342-351.

- 10: Hollon SD, Thase ME, Markowitz JC. Psychosocial Intervention Development for the Prevention and Treatment of Depression: Promoting Innovation and Increasing Access. *Biol Psychiatry* 2002;52:610-630.
- 11: Bausch I. Das Selbstbild depressiver Patienten in Abhängigkeit von angewandter Therapie. Unpublished thesis. Universität Heidelberg 1984.
- 12: Brotzler D. Empirische Untersuchung eines Therapieprogramms zur Entwicklung von "Genußfähigkeit" bei Depressiven. Unpublished thesis. Universität Heidelberg 1983.
- 13: Koppenhöfer E. Therapie und Förderung genussvollen Erlebens und Handlens. In: Zielke M, Mark N (eds) Fortschritte der angewandten Verhaltensmedizin. Heidelberg: Springer; 1990:250-263.
- 14: Menzel S. Therapieprogramm zum Aufbau positiven Erlebens und Verhaltens bei Depressiven – eine empirische Untersuchung. Unpublished Diplomarbeit. Institut für Psychologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster 1987.
- 15: Schendel M. Genußtherapie bei chronifizierten Alkoholikern. Unpublished thesis. Technische Universität Braunschweig 1994.
- 16: Schneider A. Euthymes Verhalten und Erleben: Eine Pilotstudie – Zusammenhänge mit Merkmalen sozialer Integration. Unpublished thesis. Fachbereich Psychologie der Philipps-Universität Marburg 1983.
- 17: Volkwein H. Die Förderung positiven Erlebens bei Patienten einer orthopädischen Fachklinik: Führen positive Lebensereignisse auch zu positiven Selbstbeschreibungen? Unpublished thesis. Fachbereich Psychologie der Phillips- Universität Marburg 1987.
- 18: Zornek G. Empirische Untersuchung zur Wirksamkeit von Gruppentherapie im stationären Setting unter besonderer Berücksichtigung der Genussgruppe. Unpublished thesis. Psychologisches Institut der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg 1994.
- 19: Bech P, Rafaelsen OJ. The melancholia scale: development, consistency, validity, utility. In: Sartorius, N., Ban, T.A. (eds), *Assessment of Depression*. Berlin, Heidelberg, Germany, Springer 1986:259-269.
- 20: Zimmermann M, Chelminski I, McDermut W. Major depressive disorder and axis I diagnostic comorbidity. *J Clin Psychiatry* 2002;63(3):187-193.

- 21: Fava M, Alpert JE, Carmin CN, et al. Clinical correlates and symptom patterns of anxious depression among patients with major depressive disorder in STAR*D. *Psychol Med* 2004;34:1299-1308.
- 22: Fava M, Rush AJ, Alpert J, et al. What clinical and symptom features and comorbid disorders characterize outpatients with anxious major depressive disorder: a replication and extension. *Can J Psychiatry* 2006;51:823-835
- 23: Beck AT, Steer R, Brown GK. *Manual for Beck Depression Inventory-II*. San Antonio TX: Psychological Corporation 1996.
- 24: Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
- 25: Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, et al. The UKU Side Effect Rating Scale. A New Comprehensive Rating Scale for Psychotropic Drugs and a Cross-Sectional Study of Side Effects in Neuroleptic-Treated Patients. *Acta Psychiatr Scand suppl.* 1987;76(s334):1-100.
- 26: Cording C, Gaebel W, Spengler A. Die neue psychiatrische Basisdokumentation. Eine Empfehlung der DGPPN zur Qualitätssicherung im (teil-)stationären Bereich (The new psychiatric basic documentation. A recommendation by the DGPPN for quality assurance in inpatient treatment). *Spektrum Psychiatrie Nervenheilkunde* 1995:3-41.
- 27: Bortz J, Lienert GA. *Kurzgefasst Statistik für die klinische Forschung*. Heidelberg: Springer Medizin 2008.
- 28: Koppenhöfer E. *Kleine Schule des Genießens*. Berlin: Pabst 2004.
- 29: Pitschel-Walz G, Bäuml J, Kissling W. *Psychoedukation Depressionen*. München, Jena: Urban & Fischer 2003.
- 30: Cuijpers P, Muñoz RF, Clarke GN, Lewinsohn PM. Psychoeducational treatment and prevention of depression: the "Coping with Depression" course thirty years later. *Clin Psychol Rev* 2009;29(5):449-58.
- 31: Donker T, Griffiths KM, Cuijpers P, et al. Psychoeducation for depression, anxiety and psychological distress: a meta-analysis. *BMC Med* 2009;16(7):79.
- 32: Hansson M, Bodlund O, Chotai J. Patient education and group counselling to improve the treatment of depression in primary care: A randomized controlled trial. *J Affect Disord* 2008;105(1):235-240.

- 33: Learman LA, Gerrity MS, Field DR, et al. Effects of a depression education programm on residents knowledge, attitudes and clinical skills. *Obstetrics and gynecology* 2003;101(1):167-174.
- 34: Schaub A, Kopinke J, Neusser A, et al. Kognitiv-psychoedukative Gruppenintervention bei stationären Patienten mit depressiven Erkrankungen – Ergebnisse einer prospektiven Pilotstudie. *Verhaltenstherapie* 2007;17: 167-173.
- 35: Lutz R. Marburger Fragebogen zur Selbstfürsorge (MR SFS). 1999, unpublished.
- 36: Bortz J. Versuchspläne mit Messwiederholungen. In J. Bortz (ed), *Statistik für Sozialwissenschaftler*. Berlin: Springer 1999:321-346.
- 37: Dick A. *Psychotherapie und Glück. Quellen und Prozesse seelischer Gesundheit*. Bern: Hans Huber 2003.
- 38: Fredrickson BL. Positive Emotions. In: Snyder CR, Lopez SJ (eds), *Handbook of positive psychology*. Oxford, New York: Oxford University Press 2005:120-13.

2. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Julia Kiermeir, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Vermeidung von Therapieresistenz bei Depressionen: Ursachen, Folgen und Implikationen für die Therapie“- selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Julia Kiermeir hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

1. Ricken R, Wiethoff K, Reinhold T, Schietsch K, Stamm T, Kiermeir J, Neu P, Heinz A, Bauer M, Adli M. Algorithm-guided treatment of depression reduces treatment costs – Results from the randomized controlled German Algorithm Project (GAPII). J Affect Disord. 2011 Jul;134:249-256.

Aktenstudium, Mitwirkung bei Dateneingabe und statistischer Auswertung der Daten, substantielle Mitwirkung an Entwurf und Anfertigung des Manuskripts in der vorliegenden Form, so wie bei der Submission des Manuskripts.

2. Wiethoff K, Bauer M, Baghai TC, Möller H-J, Fisher R, Hollinde D, Kiermeir J, Hauth I, Laux G, Cordes J, Brieger P, Kronmüller K-T, Zeiler J, Adli M. Prevalence and Treatment Outcome in Anxious Versus Nonanxious Depression: Results From the German Algorithm Project. J Clin Psychiatry. 2010 Aug; 71(8):1047-1054.

Patientenrekrutierung, Aktenstudium, Mitwirkung bei Eingabe und Auswertung der Daten mit SPSS, Korrektur und Überarbeitung des Manuskripts, Mitwirkung bei der Submission des Manuskripts.

3. Kiermeir J, Gassner L-M, Siebörger A, Wiethoff K, Ricken R, Stamm T, Bauer M, Heinz A, Adli M. Euthymic Therapy to Reduce Residual Symptoms of Depression and Strengthen Self-Care, A Randomised Controlled Trial. German J Psychiatry. 2012 May;15(1):15-22.

Selbständige Erarbeitung des Themas unter Supervision von Prof. Dr. A. Heinz und Prof. Dr. M. Bauer; Auswahl und Zusammenstellung der Testbatterie, Rekrutierung und Datenerhebung, Mitwirkung bei Erstellung der Datenmatrix und Dateneingabe, Erarbeitung der Methode und statistischen Analysen unter Supervision des KKS, Finalisierung und Submission des Manuskripts unter Einbeziehung der Anregungen von Coautoren, Editor und Reviewer des German Journals of Psychiatry.

Unterschrift der Doktorandin

3. Ausgewählte Publikationen

Originalarbeit 1: Ricken, R., Wiethoff, K., Reinhold, T., Schietsch, K., Stamm, T., Kiermeir, J., Neu, P., Heinz, A., Bauer, M., Adli, M., 2011. Algorithm-guided treatment of depression reduces treatment costs – Results from the randomized controlled German Algorithm Project (GAPII). *J Affect Disord.* 2011 Jul;134:249-256

Originalarbeit 2: Wiethoff, K., Bauer, M., Baghai, T. C., Möller, H.-J., Fisher, R., Hollinde, D., Kiermeir, J., Hauth, I., Laux, G., Cordes, J., Brieger, P., Kronmüller K.-T., Zeiler, J., Adli, M., 2010. Prevalence and Treatment Outcome in Anxious Versus Nonanxious Depression: Results From the German Algorithm Project. *J Clin Psychiatry.* 2010 Aug; 71(8):1047-1054

Originalarbeit 3: Kiermeir, J., Gassner, L.-M., Siebörger, A., Wiethoff, K., Ricken, R., Stamm, T., Bauer, M., Heinz, A., Adli, M. 2012. Euthymic Therapy to Reduce Residual Symptoms of Depression and Strengthen Self-Care, A Randomised Controlled Trial. *German J Psychiatry.* 2012 May;15(1):15-22

Anhang

Lebenslauf

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

Komplette Publikationsliste

Publikationen

Kiermeir, J., Gassner, L.-M., Siebörger, A., Wiethoff, K., Ricken, R., Stamm, T., Bauer, M., Heinz, A., Adli, M. 2012. Euthymic Therapy to Reduce Residual Symptoms of Depression and Strengthen Self-Care, A Randomised Controlled Trial. German J Psychiatry. 2012 May;15(1):15-22.

Ricken, R., Wiethoff, K., Reinhold, T., Schietsch, K., Stamm, T., Kiermeir, J., Neu, P., Heinz, A., Bauer, M., Adli, M., 2011. Algorithm-guided treatment of depression reduces treatment costs – Results from the randomized controlled German Algorithm Project (GAPII). J Affect Disord. 2011 Jul;134:249-256.

Wiethoff, K, Bauer, M., Baghai T.C., Möller, H.-J. Fisher, R., Hollinde, D., Kiermeir J., Hauth, I., Laux, G., Cordes, J., Marneros, A., Kronmüller, K., Zeiler, J., Adli, M. (2010) Prevalence and Treatment Outcome in Anxious versus Nonanxious Depression: Results from the German Algorithm Project J Clin Psychiatry. 71(8),1047-54.

Bauer, M., Kozuch, E., Glenn, T., Grof., P., Gutzmann, C., Kiermeir, J., Neuhaus, K., Rasgon, N. Ricken, R., Sasse, J., Schmid, R., Whybrow, P.C. (2008), Die elektronische Erfassung des longitudinalen Verlaufs bipolarer Störungen, Nervenheilkunde 3, 165-172 Schattauer GmbH.

Kiermeir, J. (2008). Salutogenese & Euthymes Erleben. Gemeindenahe Psychiatrie, 2 (1), 21-27.

Dembler, T., Kiermeir, J., Juckel, G., Heinz, A. (2007) Schizophrenie: Wie misst man den Therapieerfolg? Der Neurologe und Psychiater; Sept: 40-45

Linden, M. & Kiermeir, J.: Medizinische Diagnostik und Therapie als kooperativer Problemlöseprozess von Arzt und Patient. Von der „evidenzbasierten“ zur „rationalen evidenzbasierten“ Medizin. Die Psychiatrie, 2004, 1, 42- 4

Poster (Auswahl)

Kiermeir, J., Gassner, L.-M., Heinz, A., Adli, M. (2010) Effects of Euthymic Therapy on Depression (Poster DGPPN)

Kiermeir, J., Linden, M. Bauer, M., Ricken, R., Adli, M. (2007) Medical Decision Making in the treatment of depression – Results from the German Algorithm Project (Poster AGNP)

Vorträge & Workshops (Auswahl)

2013

Deutsche Bank: *Workshopreihe* zum Thema Stressmanagement

- *Soziales Netz und Rollenerwartungen*
- *Interpersonelle Skills*

2012

Deutsche Bank: *Workshopreihe* zum Thema Stressmanagement

- *Frühwarnzeichen von Stressfolgeerkrankungen*
- *Regeneratives Stressmanagement: Genuss und Entspannung*
- *Kognitives Stressmanagement*

2011

Deutsche Bank:

Führungskräfte-Workshop „Stressmanagement“

Deutsche Bank:

Symposium „Stressmanagement: neurobiologische Grundlagen, kognitives und emotional- regeneratives Stressmanagement“

2010

Hausarzt und Klinik: Diagnose- & Therapieallianz Depression – Klinische Visite auf
Depressionsstationen:

Vortrag „Psychotherapie der Depression – von Symptomlinderung zu Salutogenese“

Bipolaris Infotag:

Vortrag „Psychotherapie der bipolaren Störung“

2009:

6. Psychoedukationskongress & DGPE in Basel/Schweiz:

Workshop Salutogenese in der Psychoedukation

Diakonie Köpenick – Bereich Pflege:

Vortrag „Stressmanagement“

Implementierung der Therapie „Euthymes Erleben & Verhalten“ im Wenckebach-
Klinikum:

Workshop „Genusstherapie als additives Element der therapeutischen Praxis“

Bundesdrogenkongress in Erlangen:

Workshop „Salutogenese bei Abhängigkeitserkrankungen“

Hausarzt und Klinik: Diagnose- & Therapieallianz Depression – Klinische Visite auf
Depressionsstationen:

Vortrag „Psychotherapie der Depression – von Symptomlinderung zu Salutogenese“

2008:

Suchtakademie – Veranstaltungsreihe: Aktuelle Aspekte der Suchtmedizin:

*Vortrag „Das Konzept der Salutogenese – Besonderheiten bei
Abhängigkeitserkrankungen“*

Bündnis für Depression –Konferenz der teilnehmenden Kliniken:

Vortrag „Euthymes Erleben und Verhalten“

2007:

Werkstattgespräche zu aktuellen Problemen der Psychiatrie „Vom Defizit zur Kompetenz – Gesundheitsförderung & Salutogenese“, Greifswald. Organisation der Tagung, Moderation der Expertenrunde.

Vortrag: „Salutogenese & Genuss“

Hausarzt und Klinik: Diagnose- & Therapieallianz Depression - Klinische Visite auf Depressionsstationen, Berlin:

Vortrag „Psychotherapie der Depression – von Symptomlinderung zu Salutogenese“

ESBRA Congress, Berlin. Symposium: Individualized treatment of depression: involving gender differences, genes and addictive behaviour

Vortrag „Euthymic Psychotherapy: focussed treatment of anhedonia in depression“

PIA-Tagung, Berlin:

Vortrag „Salutogenese in der Langzeitsteuerung chronischer Patienten im ambulanten Setting“

Charité Intensive Course – Management of Depression.

Workshop “Pleasure treatment – the psychotherapy of anhedonia”

Vortrag “History of the Charité: 300 years of dedication to medicine in practice and science”

EuMeCom Medizin Information Fortbildung GmbH, Therapieoptimierung bei akuten und

therapieresistenten Depressionen: Evidenzen und Perspektiven, Berlin

Vortrag: „Vom Gesunden im Depressiven – Salutogene Psychotherapie“

2006

Implementierung der Therapie „Euthymes Erleben & Verhalten“ im Jüdischen Krankenhaus:

Workshop „Genusstherapie als additives Element der therapeutischen Praxis“.

Seitdem jährliche Supervisionsitzungen zur Qualitätssicherung.

2003

DGPPN Kongress, Berlin. Symposium: Medical Decision Making: Welchen Einfluß hat die Black Box “Arzt” auf die Therapieergebnisse

Vortrag “Medical Decision Making – der Therapiewahlfragebogen”

Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Andreas Heinz danke ich besonders für seine zuverlässige Förderung und die ebenso beharrliche wie kompetente Betreuung dieser Arbeit.

Herrn PD Dr. med. Mazda Adli danke ich für das facettenreiche und herzliche Mentoring seit vielen Jahren.

Den Mitgliedern der Arbeitsgruppe für Affektive Störungen danke ich für die Zusammenarbeit in einem sehr kollegialen und freundschaftlichen Klima. Besonders möchte ich Katja Wiethoff danken, welche mir stets eine hilfreiche Ratgeberin war.

“Meinen” Diplomanden möchte ich für ihre engagierte und begeisterte Arbeit am Genuss danken. Insbesondere gilt dieser Dank Lene-Marie Gassner, welche ausgesprochen kompetent mit ihrer angenehmen Art die euthyme Studie unterstützt hat.

Ein besonderer Dank gilt meinem Vater für die liebevolle, aufhellende und unerschöpfliche Unterstützung in jeder Hinsicht, dank welcher unter anderem nun hier endlich stehen darf: *iucundi acti labores*.

Meinem Bruder David danke ich für seine akuten klugen Hilfestellungen aus der Ferne.

Meinem Verlobten Christoph danke ich für seine kostbare Liebe.