

Psychopharmako- und Psychotherapie bei Patienten mit minorer Depression

Sind die Effekte klinisch bedeutsam?

R. Mergl¹; P. Schönknecht¹; A.-K. Allgaier²; V. Henkel³; U. Hegerl¹

¹Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Leipzig; ²Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität München; ³Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität München

Schlüsselwörter

Antidepressiva, klinische Studie, minore Depression, Placebo-Verum-Differenz

Zusammenfassung

Patienten mit depressiven Syndromen bei starker Beeinträchtigung des psychosozialen Funktionsniveaus, die aber die nach ICD-10 oder DSM-IV-TR erforderlichen Kriterien einer depressiven Störung nur teilweise erfüllen, sind in nervenärztlichen Praxen häufig anzutreffen. Im Folgenden werden wichtige therapeutische Ansätze bei derartigen minoren Depressionen präsentiert und deren klinische Signifikanz diskutiert. Da die Evidenzbasis für eine spezifische Pharmako- oder Psychotherapie unzureichend ist, kommen aktives Monitoring oder unspezifische Beratungs- und Betreuungsangebote in Betracht. Spezifische Behandlungsangebote (Antidepressiva, Psychotherapie) müssen in Erwägung gezogen werden bei Suizidalität, Suizidversuchen in der Anamnese, hohem Leidensdruck, früheren depressiven Episoden, Residualsymptomatik nach majorer Depression oder positiver Familienanamnese für affektive Störungen.

Keywords

Antidepressants, clinical trial, minor depression, placebo-verum difference

Summary

In psychiatric practices, depressive syndromes going along with considerable impairment of psychosocial functioning and only partly fulfilling the diagnostic criteria of a depressive disorder according to ICD-10 or DSM-IV-TR are frequent phenomena. In this paper, relevant therapeutic aspects of minor depression will be presented and their clinical significance will be discussed. In view of the insufficient evidence base for a specific drug therapy or psychotherapy in patients with minor depression watchful waiting, unspecific counselling and support can be considered. Specific treatment like antidepressant drugs or psychotherapy must be taken into consideration in the case of the following factors: suicidality, previous suicide attempts, high psychological strain, previous depressive episodes or residual symptoms after an episode of major depression as well as family history of affective disorders.

Korrespondenzadresse

Dr. Dipl.-Psych. Roland Mergl
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Universität Leipzig
Simmelweisstr. 10, 04103 Leipzig
Tel. 0341/97245-56; Fax -39
Roland.Mergl@medizin.uni-leipzig.de

Effects of pharmaco- and psychotherapy in minor depressive disorders – is there a clinical significance?

Nervenheilkunde 2011; 30: 902–907
Eingegangen am: 5. April 2011;
angenommen am: 16. Juni 2011

Die Mehrzahl der Patienten mit depressiver Symptomatik erfüllt nicht die Mindestanzahl diagnostischer Kriterien für eine majore Depression; für diese Störungsbil-

der haben sich die Begriffe „minore Depression“ (minD), „subsyndromale Depression“ oder „unterschwellige Depression“ eingebürgert (26). Für sie sind unter-

schiedliche Definitionen vorgeschlagen worden, die auf der Anzahl der depressiven Symptome, deren Dauer, Ausschlusskriterien und assoziierten funktionellen Beeinträchtigungen basieren (45). In der ICD-10 fehlt die minD als eigenständige subdiagnostische Kategorie; im DSM-IV-TR (52) findet sich die Definition der minD bei den Forschungskriterien. Hiernach müssen nur mindestens zwei, höchstens vier der insgesamt neun aufgelisteten depressiven Symptome für eine majore Depression über mindestens zwei Wochen vorhanden sein (darunter eine depressive Verstimmung oder Freud- und Interesseslosigkeit) bei gleichzeitig reduziertem sozialem Funktionsniveau. Andere affektive Störungen wie Dysthymie vergleichbaren Schweregrades, rezidivierende kurze depressive Störungen, atypische Depression sind auszuschließen (26).

Ein wesentlicher Unterschied gegenüber der Dysthymie besteht in der Mindestdauer der Symptome (zwei Wochen bei minD, die überwiegende Zeit während mindestens zwei Jahren bei Dysthymie), gegenüber der atypischen Depression in der Symptomkonfiguration (Stimmungsreagibilität (oder Stimmungsaufhellbarkeit) und mindestens zwei atypische Depressionssymptome wie Hyperphagie bei atypischer Depression, mindestens zwei, höchstens vier „klassische“ Symptome einer Depression bei minD).

Die gesundheitspolitische Bedeutung der minD wird durch ihre hohe Punktprävalenz unterstrichen: Diese variiert abhängig von der jeweiligen Definition der minD und liegt bei 2,5 bis 9,9% in der Allgemeinbevölkerung bzw. 5 bis 16% in der Primäerversorgung (29, 50, 61). Studien, in denen

repräsentative Stichproben aus der Allgemeinbevölkerung hinsichtlich anderer subdiagnostischer Depressionen untersucht wurden, ergaben eine Prävalenz von 8,4% bei subsyndromaler Depression (mit mindestens zwei depressiven Symptomen ohne Verstimmung oder Freud- bzw. Interessesverlust über mindestens zwei Wochen) (29) und 2,4% bei unterschwelliger Depression, für die vier depressive Symptome gefordert werden (64).

Der Begriff der minD ist insofern irreführend, als sie mit erheblichem Leidensdruck, signifikanten Verschlechterungen des Gesundheitszustands, starken Einschränkungen bei Aktivitäten des alltäglichen Lebens und beträchtlichen negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität verbunden ist (6, 31, 46, 47). Sie gilt zudem als Risikofaktor für eine majore Depression, denn 10 bis 25% der Patienten mit unterschwelliger Depression entwickeln innerhalb von ein bis drei Jahren eine majore Depression (10). Außerdem erhöht eine minD die Mortalität (9, 44). Hinzu kommt das erhöhte Suizidrisiko: Eine in der Adoleszenz vorkommende subdiagnostische Depression kann nicht nur eine spätere majore Depression, sondern auch suizidales Verhalten im Alter von 25 Jahren prädiszieren (18). Vergleichbare Befunde haben Angst und Merikangas (1) erhoben. Zudem bedingen minD erhebliche gesundheitsökonomische Kosten (11).

Behandlung der minoren Depression

Es besteht Dissens in der Frage, wie mit Patienten mit minD umgegangen werden soll. Nach den früheren Richtlinien des National Institute for Clinical Excellence (NICE) (35, 36) und den S3-Leitlinien (16) sind eine abwartende Haltung oder aktives Monitoring bei Vorliegen von minD zu favorisieren. Die American Psychiatric Association (APA) empfiehlt eine Behandlung mit Antidepressiva (2), die World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) eine initiale Psychotherapie (5). Sollten Patienten mit minD eine Behandlung wünschen, empfehlen die NICE-Leitlinien, Antidepressiva oder eine kognitive Verhaltenstherapie (KVT) erst dann ein-

zusetzen, wenn sich Behandlungsverfahren mit geringerer Intensität (wie moderierte Selbsthilfegruppen auf der Basis einer KVT, computerisierte KVT-Varianten, Schlafhygieneberatung) als wirkungslos erwiesen haben (37). Für Patienten mit minD und depressiven Episoden höheren Schweregrades in der Vorgeschichte gelten Antidepressiva als Therapie der ersten Wahl (13). Die Behandlungsempfehlungen für die hohe Zahl von Patienten mit minD haben erhebliche gesundheitsökonomische Folgen (11). Für Leitlinienentwicklungen und Entscheidungsträger in Gesundheitsversorgungssystemen ist die Frage von zentraler Bedeutung, ob die mit Antidepressiva erzielbaren therapeutischen Effekte groß genug sind, um als klinisch signifikant gelten zu können. Es herrscht die Besorgnis, dass milde depressive Stimmungsumschwünge in besonderen Lebenslagen durch Senkung der Krankheitsschwelle „psychiatrisiert“ werden könnten – und dies möglicherweise im Einklang mit den wirtschaftlichen Interessen und Intentionen der pharmazeutischen Industrie oder anderer Interessengruppen (wie Psychotherapeuten oder Psychiater).

Randomisierte klinische Studien

Ziel der „MIND“-Studie (MIND = Minore Depression) (23) des Kompetenznetzes Depression, Suizidalität war die Untersuchung der Wirksamkeit von Sertralin und KVT bei Patienten mit leichten und subdiagnostischen depressiven Syndromen in der Primärversorgung, wobei die Baseline-Summenwerte in der Hamilton-Depressionsskala (HAMD-17) (22) zwischen acht und 22 Punkten lagen. Es wurde eine randomisierte, placebokontrollierte, zehnwöchige klinische Studie mit folgenden fünf Armen durchgeführt: Sertralin (bis 200 mg/Tag); Placebo; KVT in Kleingruppen; moderierte Selbsthilfegruppe; freie Wahl von Sertralin oder KVT. 368 Patienten bildeten die Intent-to-treat-Population. Den Diagnosen lagen die entsprechenden DSM-IV-Kriterien auf der Grundlage des Composite International Diagnostic Interview (66) zugrunde. Wir führten eine deutschsprachige computerunterstützte Version (DIA-X) mit hoher Interraterrelia-

bilität durch ($k \geq 0,81$) (65), der eine separate Sektion zur minoren Depression nach den Forschungskriterien des DSM-IV hinzugefügt wurde.

Sertralin erwies sich als einem Placebo überlegen (DHAMD-17: 2,3 Punkte). Das Behandlungsergebnis war für die KVT deutlich besser als für die moderierte Selbsthilfegruppe (DHAMD-17: 4,8 Punkte). Sertralin ist für die Behandlung leicht depressiver Patienten in der Primärversorgung somit eine erwägenswerte Option, wobei die individuelle Kosten-Nutzen-Relation genau beachtet werden muss. Was die KVT betrifft, so können keine weitreichenden Schlussfolgerungen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit gezogen werden. Mögliche „Nocebo“-Effekte von Psychotherapiekontrollgruppen stellen ein generelles Problem in der Psychotherapieevaluationsforschung dar und machen definitive Aussagen über die Wirksamkeit einer Psychotherapie schwierig. Zu der Frage, wie wirksam und annehmbar Antidepressiva bei erwachsenen Patienten mit minD sind, existiert eine Metaanalyse (3), in die ausschließlich doppelblinde randomisierte und placebokontrollierte klinische Studien Eingang gefunden haben. Entscheidend war, dass die Patienten die diagnostischen Kriterien für eine minore oder unterschwellige depressive Störung nach ICD-10 oder DSM, Research Diagnostic Criteria oder andere standardisierte Kriterien für dieses Störungsbild erfüllten. MinD im Verbund mit schweren körperlichen Begleiterkrankungen bildeten ein Ausschlusskriterium. Lediglich sechs Studien, über die in elf Artikeln referiert wird (4, 8, 14, 19, 28, 30, 39, 42, 43, 56, 63), erfüllten die Einschlusskriterien für diese Metaanalyse. In drei Studien wurde der selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) Paroxetin mit einem Placebo verglichen, in jeweils einer Studie Fluoxetin, Amitriptylin und Isocarboxazid mit Placebo. Nur in einer Studie sind mehr als 100 Patienten rekrutiert worden (30). Die Behandlungsdauer schwankte zwischen sechs und zwölf Wochen. In zwei Studien wurden mindestens 60 Jahre alte Individuen aufgenommen; drei Studien fanden im Kontext der Primärversorgung statt. Die methodische Qualität der inkludierten Studien war jedoch insgesamt betrachtet relativ gering (3). In welchem

Tab. 1 Keine signifikanten Unterschiede zwischen Antidepressiva- und Placebobehandlung im Hinblick auf Nonresponseraten bei Patienten mit minorer Depression (nach 3), KI = Konfidenzintervall; n= Fallzahl

| Studie | Antidepressiva | | Placebo | | Relatives Risiko (95% KI) |
|------------------------|------------------|-----|------------------|-----|---------------------------|
| | Nonresponder (%) | n | Nonresponder (%) | n | |
| Barrett et al. (2001) | 21 (55,3) | 38 | 18 (46,1) | 39 | 1,20 (0,77–1,87) |
| Burrows et al. (2002) | 7 (58,3) | 12 | 8 (66,7) | 12 | 0,88 (0,47–1,63) |
| Davidson et al. (1988) | 8 (42,1) | 19 | 9 (56,3) | 16 | 0,75 (0,38–1,48) |
| Judd et al. (2004) | 48 (61,5) | 78 | 57 (72,2) | 79 | 0,85 (0,68–1,07) |
| Paykel et al. (1988) | 12 (63,2) | 19 | 12 (66,7) | 18 | 0,95 (0,59–1,52) |
| Williams et al. (2000) | 42 (61,8) | 68 | 42 (60) | 70 | 1,03 (0,79–1,35) |
| gesamt | 138 (59,0) | 234 | 146 (62,4) | 234 | 0,94 (0,81–1,08) |

Ausmaß sich in den erwähnten Studien Antidepressiva und Placebo im Anteil der Nonresponder unter den Patienten mit minD voneinander unterscheiden, illustriert ► Tabelle 1.

In den Nonresponderaten unterschieden sich in der Indikation „minD“ Antidepressiva und Placebo (jeweils n = 234 Patienten) nicht signifikant (Relatives Risiko (RR) = 0,94; 95% Konfidenzintervall (KI) = 0,81–1,08). Auch in der Akzeptanz waren Antidepressiva und Placebo im Fall der minD vergleichbar (RR = 1,06; 95% KI = 0,65–1,73). Die Autoren kommen zum Schluss, dass eine klinisch relevante Überlegenheit von Antidepressiva gegenüber Placebo bei Patienten mit minD unwahrscheinlich sei. Diese Schlussfolgerung ist aber angesichts der methodischen Probleme, die die Metaanalyse (3) aufwirft (in drei klinischen Studien wurden weniger als 50 Patienten eingeschlossen; kurze Follow-up-Perioden; keine Angaben zum Anteil der Patienten, die später eine majore Depression entwickelten, unterschiedliche Definitionen minorer Depressionen in den einzelnen Studien) problematisch.

Die Sachlage stellt sich zudem differenzierter dar, wenn einzelne randomisierte klinische Studien (randomised clinical trials, RCT), die in die Metaanalyse (3) eingingen, genauer betrachtet werden. So konnten Judd et al. (30), die in ihrer Studie 162 Patienten mit minD untersucht hatten, die über zwölf Wochen lang mit Fluoxetin oder Placebo behandelt worden waren, eine Überlegenheit für Fluoxetin hinsichtlich

des primären Outcomeparameters (Clinician rated Inventory of Depressive Symptomatology, 51) belegen. Die Placebo-Verum-Differenz in der HAMD-17-Summenwert-Besserung lag bei 1,7 Punkten.

Wie wichtig es ist, innerhalb der minD noch einmal nach Schweregrad zu stratifizieren, macht eine Studie (63) deutlich, in deren Kontext neben dysthymen Patienten auch Patienten mit minD eine manualisierte Verhaltenstherapie (problem solving training), Paroxetin oder Placebo erhielten. Betrachtet man nur die Patienten mit minD, dann war eine moderate Überlegenheit von Paroxetin gegenüber Placebo nur bei Patienten mit dem niedrigsten Mental-Health-Funktionsniveau zur Baseline (SF-36(62)-Score für psychisches Wohlbefinden < 33) gegeben. Mit der Wirksamkeit von Psychotherapie in der Gestalt der KVT in der primärärztlichen Therapie der minD befasst sich ein Übersichtsreferat (53), in das mehrere RCT Eingang gefunden haben. Eine spezifische Wirksamkeit der KVT in dieser Indikation war nicht sicher zu belegen. Cuijpers et al. (12) konnten in ihrer Metaanalyse für sieben RCT zu psychotherapeutischen Interventionen bei unerschwelligen depressiven Störungen zwar zeigen, dass mit einer Psychotherapie ein signifikant günstigerer Verlauf und ein tendenziell geringeres Risiko für eine majore Depression verbunden sind; nachdem die Kontrollgruppen (Treatment as usual bzw. Wartelistenkontrollgruppen) aber nicht verblindet waren, müssen diese Befunde stark relativiert werden. Inwieweit

computergestützte (z. B. internetbasierte) Selbstmanagementprogramme für die Behandlung unerschwelliger depressiver Störungen bedeutsam sind, gilt es in Deutschland noch systematischer zu untersuchen (26).

Klinische Signifikanz der Effekte von Pharmakotherapie

Es gibt Argumente dafür, dass die weithin akzeptierte Prozedur, klinische Signifikanz aus Differenzen zwischen Verum und Placebo hinsichtlich der Verbesserung in HAMD-17-Summenwerten im Rahmen von RCT abzuleiten, irreführend ist (24).

- In RCT wird auf den Intent-to-treat-last-observation-carried-forward-Ansatz (ITT-LOCF) zurückgegriffen, bei dem alle Patienten, die zu Studienbeginn in die Verum- oder Placebogruppe aufgenommen wurden, in der finalen Ergebnisauswertung Berücksichtigung finden. Dieser konservative Ansatz macht dann Sinn, wenn es falsch positive Ergebnisse zu vermeiden gilt, nicht aber bei der Untersuchung klinischer Signifikanz. Die klinische Signifikanz sollte einen Eindruck davon vermitteln, wie stark sich der Zustand des Patienten verbessert, wenn er ein vorschriftsgemäß eingenommenes Medikament auch verträgt, und dies lässt sich am besten in der Per-Protokoll-Population untersuchen.
- Die Beurteilung der klinischen Signifikanz einer Behandlung setzt voraus, dass die Behandlung auch erfolgt, also die Antidepressiva eingenommen werden. Es ist aber davon auszugehen, dass ein hoher Prozentsatz der Patienten in RCT (28 bis 80%) die Antidepressiva nicht oder unregelmäßig einnimmt, sodass die Placebo-Verum-Differenz unterschätzt wird (40).
- Die Entscheidung, ob ein Patient mit milder Depression medikamentös behandelt werden soll, ist besonders schwierig im Fall von Patienten ohne Vorbehandlung. Demyttenaere et al. (15) fanden eine signifikant höhere Responderate nach sechswöchiger Be-

handlung mit SSRI bei Patienten mit der Erstmanifestation einer majoren Depression im Vergleich zu Patienten mit rezidivierenden depressiven Störungen und Vorbehandlung mit Antidepressiva (88 vs. 62%). Man würde den möglichen Nutzen für einen Patienten bei erstmaliger Behandlung mit Antidepressiva unterschätzen, wenn man sich auf Daten aus typischen RCT beschränken würde, da in RCT vorbehandelte Patienten oft überrepräsentiert sind.

- Wegen der Verblindung wird in randomisierten Wirksamkeitsstudien sowohl im Verum- als auch im Placeboarm Hoffnung in ähnlicher Weise induziert. Dies gilt so nicht für die Routineversorgung. Schlägt der Arzt lediglich „Watchful Waiting“ vor, können Placeboeffekte kaum erwartet werden. Patienten, die Hilfe erwarten, könnten sich getäuscht sehen, sodass Nocebo-Effekte nicht auszuschließen sind. Wenn der Arzt dagegen entscheidet, mit einer Antidepressivatherapie zu beginnen, könnte dies mehr Hoffnung vermitteln als in einer RCT. Die Größe der Hoffnungsinduktion in RCT variiert in Abhängigkeit vom Studiendesign (54): Die Antidepressiva-responseraten betragen hiernach 60% in placebokontrollierten RCT mit drei Armen und zwei wirksamen Medikamenten (bei einer Wahrscheinlichkeit von 66%, ein Verum zu erhalten), aber nur 46% in placebokontrollierten zweiarmigen RCT (bei einer Wahrscheinlichkeit von 50%, ein Verum zu bekommen).
- In der alltäglichen klinischen Praxis empfehlen die Richtlinien die Veränderung einer Behandlung mit Antidepressiva nach zwei bis vier Wochen, wenn keine klinisch relevante Verbesserung beobachtet werden kann. Dosisanpassung, Wechsel zu einem anderen Antidepressivum mit anderen pharmakodynamischen Eigenschaften oder Augmentationsstrategien sind gute klinische Praxis. Die Responsewahrscheinlichkeit wird höher sein als etwa in einer RCT, in der ein Antidepressivum für bis zu zehn Wochen appliziert wird, selbst dann, wenn sich keine Verbesserung der depressiven Symptomatik abzeichnet. Es mehren sich Belege, dass in der klini-

schen Routine bei fehlendem Ansprechen bereits nach zwei Wochen mit einer Behandlungsanpassung reagiert werden kann (27, 41, 55, 57–60).

- Antidepressiva haben für den Patienten den zusätzlichen Vorteil, dass sie eindeutig bewiesene und starke Effekte im Hinblick auf die Rückfallverhinderung aufweisen (7, 21, 33, 48). Im Vergleich zu Behandlungsabbrüchen können Antidepressiva das Rückfallrisiko um etwa 50 bis 70% reduzieren. Die mittlere Rückfallrate betrug bei Placebo 41%, verglichen mit 18% bei Antidepressiva (20).
- Im Übrigen ist es fragwürdig, wenn man eine Verbesserung von zwei Punkten im Summenwert der HAMD-17, wie sie sich in der „MIND“-Studie beim Vergleich von Sertralin und Placebo ergab (23), als nicht klinisch relevant erachtet. Es handelt sich in Anbetracht der Punktzahl zwar um eine geringgradige Besserung, diese kann aber im Einzelfall auch klinisch relevant sein. Eine Verbesserung von zwei Punkten kann z. B. für die Veränderung vom „Wunsch, tot zu sein“ zu fehlender Suizidalität (22) oder für eine eindeutige Verbesserung in Appetit oder Schlaf stehen.

Klinische Signifikanz der Effekte von Psychotherapie

Für die Behandlung milder depressiver Störungen empfehlen einige Leitlinien (16) den Einsatz der Psychotherapie. Auch in aktuellen Metaanalysen zur klinischen Signifikanz von Antidepressiva bei Patienten mit milden depressiven Störungen gehen Zweifel hinsichtlich der Wirksamkeit von Antidepressiva mit der Behauptung einher, Psychotherapie sei eine bessere Alternative (32). Dabei ist die Evidenzlage für die spezifische Wirksamkeit der Psychotherapie schwieriger zu demonstrieren als für Antidepressiva. Es ist bereits schwierig, eine geeignete Kontrollgruppe zu definieren und sowohl die Therapeuten als auch die Patienten zu verblinden (38). Ohne Verblindung der Patienten kann man in der Kontrollgruppe keinen Placeboeffekt induzieren. Das Wissen darum, lediglich in einer „Wartelistenkontrollgruppe“, „Treatment-

as-usual“- oder einer moderierten Selbsthilfegruppe zu sein, könnte frustrierend sein und gerade bei Patienten mit depressiven Syndromen zu Nocebo-Effekten führen. Dies belegte die „MIND“-Studie (23). Ein beeindruckender Befund war, dass das Behandlungsergebnis in der moderierten Selbsthilfegruppe (im Sinne einer Psychotherapiekontrollgruppe) nicht nur signifikant schlechter war als bei der KVT, sondern auch im Vergleich zu der Placebogruppe und allen anderen Gruppen. Überlegenheit einer Therapie gegenüber einer

Fazit für die Praxis

Für die Behandlung der minD mit Antidepressiva liegen vereinzelt Wirksamkeitshinweise vor, während die Evidenzlage für psychotherapeutische Interventionen günstiger zu sein scheint (12). Problematisch ist in letzterem Zusammenhang der Vergleich der Therapieeffekte mit unverblindeten Kontrollgruppen.

Angesichts der unzureichenden Evidenzbasis für eine spezifische Pharmako- oder Psychotherapie bei minD kommen für die betroffenen Patienten aktives Monitoring, unspezifische Beratungs- und Betreuungsangebote oder im begründeten Einzelfall Antidepressiva oder Psychotherapie in Betracht (26). Spezifische Behandlungsangebote müssen bei folgenden Faktoren in Erwägung gezogen werden: Suizidalität, Suizidversuchen in der Anamnese, hohem Leidensdruck, früheren depressiven Episoden oder Residualsymptomatik nach majorer Depression sowie positiver Familienanamnese für affektive Störungen (26).

Antidepressivaunverträglichkeitsreaktionen, Probleme mit der Compliance, Multimedikation, aber auch ausgeprägte psychosoziale Stressoren lassen psychotherapeutische Interventionen angezeigt erscheinen (26).

Eine Kombination aus Pharmako- und Psychotherapie ist hingegen bei minD nicht zu favorisieren, denn selbst bei akuter und rezidivprophylaktischer Behandlung der majoren Depression war deren Überlegenheit, insbesondere gegenüber einer Monotherapie mit Antidepressiva nicht oder allenfalls für besondere Subgruppen wie chronische Depressionen belegbar (25).

Psychotherapiekontrollgruppe hat offensichtlich nicht den gleichen Evidenzgrad wie der Vergleich von Antidepressiva und Placebo (23). Wenn die Patienten wissen, dass sie das Pech hatten, lediglich in die Kontrollbedingung randomisiert worden zu sein, sind wahrscheinliche Konsequenzen Frustration, Verzweiflung und Non-compliance (Nocebo- anstelle von Placeboeffekten). Die „MIND“-Studie zeigt derartige Effekte, obwohl die Psychotherapiekontrollgruppe unspezifische Unterstützungsangebote, psychoedukative Elemente und Stressmanagementansätze enthalten hat. Das Ausmaß dieses Problems wird in der Psychotherapieforschung nicht immer ausreichend erkannt und berücksichtigt. Dies erklärt, warum die Effektstärken von Psychotherapien in Studien, die Wartelistenkontrollgruppen einschließen, die wahrscheinlich hohe Noceboeffekte aufweisen (49), besonders groß sind.

Was ist zu tun?

Wenn es problematisch ist, mittels Verum-Placebo-Differenz in den Depressionsratings die klinische Bedeutsamkeit von Antidepressivaeffekten in der alltäglichen klinischen Praxis zu beurteilen, was könnte eine bessere Alternative sein? Das Risiko, dem Patienten eine hilfreiche Therapie vorzuenthalten, ist unbedingt zu minimieren. Deshalb wird für die Beurteilung der klinischen Signifikanz empfohlen:

- Per-Protokoll-Analysen einzusetzen,
- eine strikte Kontrolle der Compliance zu installieren,
- hauptsächlich Patienten ohne Vorbehandlung einzuschließen,
- andere Faktoren wie die Therapiepräferenzen der Patienten (34), Alter, Komorbidität, Komedikation, frühere Behandlungserfahrungen als Ein- und Ausschlusskriterien in Erwägung zu ziehen,
- offene Designs (aber verblindete Rater) mit Randomisierung auf dem Niveau des Zentrums bzw. der Praxis zu verwenden und
- die Verbesserung der Symptomatik unter Antidepressiva nicht mit einem Placebo, sondern mit aktivem Monitoring zu vergleichen.

Literatur

1. Angst J, Merikangas K. The depressive spectrum: diagnostic classification and course. *Journal of Affective Disorders* 1997; 45: 31–39.
2. APA. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). American Psychiatric Association. *American Journal of Psychiatry* 2000; 157: 1–45.
3. Barbui C, Cipriani A, Patel V, Ayuso-Mateos JL, van Ommeren M. Efficacy of antidepressants and benzodiazepines in minor depression: systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry* 2011; 198: 11–16.
4. Barrett JE, Williams JW Jr, Oxman TE, Frank E, Katon W, Sullivan M, Hegel MT, Cornell JE, Sengupta AS. Treatment of dysthymia and minor depression in primary care: a randomized trial in patients aged 18 to 59 years. *Journal of Family Practice* 2001; 50: 405–412.
5. Bauer M, Bschor T, Pfennig A, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Möller H-J. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders in primary care. *World Journal of Biological Psychiatry* 2007; 8: 67–104.
6. Blazer DG, Kessler RC, Swartz MS. Epidemiology of recurrent major and minor depression with a seasonal pattern. The National Comorbidity Survey. *British Journal of Psychiatry* 1998; 172: 164–167.
7. Blier P, Keller MB, Pollack MH, Thase ME, Zajecka JM, Dunner DL. Preventing recurrent depression: long-term treatment for major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 2007; 68: e06.
8. Burrows AB, Salzman C, Satlin A, Noble K, Pollock BG, Gersh T. A randomized, placebo-controlled trial of paroxetine in nursing home residents with non-major depression. *Depression and Anxiety* 2002; 15: 102–110.
9. Cuijpers P, Smit F. Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. *Journal of Affective Disorders* 2002; 72: 227–236.
10. Cuijpers P, Smit F. Subthreshold depression as a risk indicator for major depressive disorder: a systematic review of prospective studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2004; 109: 325–331.
11. Cuijpers P, Smit F, Oostenbrink J, de Graaf R, Ten Have M, Beekman A. Economic costs of minor depression: a population-based study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2007; 115: 229–236.
12. Cuijpers P, Smit F, van Straten A. Psychological treatments of subthreshold depression: a meta-analytic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2007; 115: 434–441.
13. Davidson JR. Major depressive disorder treatment guidelines in America and Europe. *Journal of Clinical Psychiatry* 2010; 71(Suppl.E1): e04.
14. Davidson JR, Giller EL, Zisook S, Overall JE. An efficacy study of isocarboxazid and placebo in depression, and its relationship to depressive nosology. *Archives of General Psychiatry* 1988; 45: 120–127.
15. Demyttenaere K, Adelin A, Patrick M, Walthère D, Katrien de B, Michele S. Six-month compliance with antidepressant medication in the treatment of major depressive disorder. *International Clinical Psychopharmacology* 2008; 23: 36–42.
16. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BpTK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung. Berlin und Düsseldorf: DGPPN, ÄZQ, AWMF 2009.
17. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Schulte-Markwort E (Hrsg.). Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10, Kapitel V(F). Forschungskriterien. Bern: Huber 1994.
18. Fergusson DM, Horwood LJ, Ridder EM, Beautrais AL. Subthreshold depression in adolescence and mental health outcomes in adulthood. *Archives of General Psychiatry* 2005; 62: 66–72.
19. Frank E, Rucci P, Katon W, Barrett J, Williams Jr JW, Oxman T, Sullivan M, Cornell J. Correlates of remission in primary care patients treated for minor depression. *General Hospital Psychiatry* 2002; 24: 12–19.
20. Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, Goodwin GM. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 653–661.
21. Geddes J, Freemantle N, Mason J, Eccles M, Boynton J. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) versus other antidepressants for depression. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2006; 3: CD001851.
22. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1960; 23: 56–62.
23. Hegerl U, Hautzinger M, Mergl R, Kohnen R, Schütze M, Scheunemann W, Allgaier A-K, Coyne J, Henkel V. Effects of pharmacotherapy and psychotherapy in depressed primary-care patients: a randomized, controlled trial including a patients' choice arm. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2010; 13: 31–44.
24. Hegerl U, Mergl R. The clinical significance of antidepressant treatment effects cannot be derived from placebo-verum response differences. *Editorial. Journal of Psychopharmacology* 2010; 24: 445–448.
25. Hegerl U, Plattner A, Möller H-J. Should combined pharmacological and psychotherapy be offered to depressed patients? A qualitative review of randomized clinical trials from the 1990s. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2004; 254: 99–107.
26. Hegerl U, Schönknecht P. Subdiagnostische Depressionen – Gibt es Behandlungen mit klinisch relevanten Effekten? *Nervenarzt* 2009; 80: 532–539.
27. Henkel V, Seemüller F, Obermeier M, Adli M, Bauer M, Mundt C, Brieger P, Laux G, Bender W, Heuser I, Zeiler J, Gaebel W, Mayr A, Möller H-J, Riedel M. Does early improvement triggered by antidepressants predict response/remission? Analysis of data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with major depression. *Journal of Affective Disorders* 2009; 115: 439–449.
28. Hollyman JA, Freeling P, Paykel ES, Bhat A, Sedgwick P. Double-blind placebo-controlled trial of amitriptyline among depressed patients in general practice. *Journal of the Royal College of General Practice* 1988; 38: 393–397.
29. Judd LL, Rapaport MH, Paulus MP, Brown JL. Subsyndromal symptomatic depression: a new mood disorder? *Journal of Clinical Psychiatry* 1994; 55(Suppl.): 18–28.

30. Judd LL, Rapaport MH, Yonkers KA, Rush AJ, Frank E, Thase ME, Kupfer DJ, Plewes JM, Schettler PJ, Tollefson G. Randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine for acute treatment of minor depressive disorder. *American Journal of Psychiatry* 2004; 161: 1864–1871.
31. Kessler RC, Zhao S, Blazer DG, Swartz M. Prevalence, correlates, and course of minor depression and major depression in the National Comorbidity Survey. *Journal of Affective Disorders* 1997; 45: 19–30.
32. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Medicine* 2008; 5: e45.
33. Kornstein SG. 2008. Maintenance therapy to prevent recurrence of depression: summary and implications of the PREVENT study. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2008; 8: 737–742.
34. Mergl R, Henkel V, Allgaier A-K, Kramer D, Hautzinger M, Kohnen R, Coyne JC, Hegerl U. Are treatment preferences relevant for response to serotonergic antidepressants and cognitive-behavioural therapy in depressed primary care patients? Results from a randomized controlled trial including a patients' choice arm. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2011; 80: 39–47.
35. Middleton H, Shaw I, Hull S, Feder G. NICE guidelines for the management of depression. *British Medical Journal* 2005; 330: 267–268.
36. NICE. Depression: management of depression in primary and secondary care. Clinical practice guideline No 23. London: National Institute for Clinical Excellence 2004.
37. NICE. Depression: the treatment and management of depression in adults. National Clinical Practice Guideline 90. London: National Institute for Health and Clinical Excellence 2009.
38. Nutt DJ, Sharpe M. Uncritical positive regard? Issues in the efficacy and safety of psychotherapy. *Journal of Psychopharmacology* 2008; 22: 3–6.
39. Oxman TE, Barrett JE, Sengupta A, Katon W, Williams JW Jr, Frank E, Hegel M. Status of minor depression or dysthymia in primary care following a randomized controlled treatment. *General Hospital Psychiatry* 2001; 23: 301–310.
40. Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Patient adherence in the treatment of depression. *British Journal of Psychiatry* 2002; 180: 104–109.
41. Papakostas GI, Perlis RH, Scalia MJ, Petersen TJ, Fava M. A meta-analysis of early sustained response rates between antidepressants and placebo for the treatment of major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2006; 26: 56–60.
42. Paykel ES, Freeling P, Hollyman JA. Are tricyclic antidepressants useful for mild depression? A placebo controlled trial. *Pharmacopsychiatry* 1988; 21: 15–18.
43. Paykel ES, Hollyman JA, Freeling P, Sedgwick P. Predictors of therapeutic benefit from amitriptyline in mild depression: a general practice placebo-controlled trial. *Journal of Affective Disorders* 1988; 14: 83–95.
44. Penninx BW, Geerlings SW, Deeg DJ, van Eijk JT, van Tilburg W, Beekman AT. Minor and major depression and the risk of death in older persons. *Archives of General Psychiatry* 1999; 56: 889–895.
45. Pincus HA, Davis WW, McQueen LE. Subthreshold mental disorders. A review and synthesis of studies on minor depression and other brand names. *British Journal of Psychiatry* 1999; 174: 288–296.
46. Preisig M, Merikangas KR, Angst J. Clinical significance and comorbidity of subthreshold depression and anxiety in the community. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2001; 104: 96–103.
47. Rapaport MH, Judd LL. Minor depressive disorder and subsyndromal depressive symptoms: functional impairment and response to treatment. *Journal of Affective Disorders* 1998; 48: 227–232.
48. Reynolds CF 3rd, Dew MA, Pollock BG, Mulsant BH, Frank E, Miller MD, Houck PR, Mazumdar S, Butters MA, Stack JA, Schlerntzauer MA, Whyte EM, Gildengers A, Karp J, Lenze E, Szanto K, Bensasi S, Kupfer DJ. Maintenance treatment of major depression in old age. *New England Journal of Medicine* 2006; 354: 1130–1138.
49. Robinson LA, Berman JS, Neimeyer RA. Psychotherapy for the treatment of depression: a comprehensive review of controlled outcome research. *Psychological Bulletin* 1990; 108: 30–49.
50. Rucci P, Gherardi S, Tansella M, Piccinelli M, Berardi D, Bisoffi G, Corsino MA, Pini S. Subthreshold psychiatric disorders in primary care: prevalence and associated characteristics. *Journal of Affective Disorders* 2003; 76: 171–181.
51. Rush AJ, Giles DE, Schlessler MA, Fulton CL, Weissenburger J, Burns C. The Inventory for Depressive Symptomatology (IDS): preliminary findings. *Psychiatry Research* 1986; 18: 65–87.
52. Saß H, Wittchen H-U, Zaudig M, Houben I. Diagnostische Kriterien DSM-IV-TR. Göttingen: Hogrefe 2003.
53. Schulberg HC, Raue PJ, Rollman BL. The effectiveness of psychotherapy in treating depressive disorders in primary care practice: clinical and cost perspectives. *General Hospital Psychiatry* 2002; 24: 203–212.
54. Sneed JR, Rutherford BR, Rindskopf D, Lane DT, Sackeim HA, Roose SP. Design makes a difference: a meta-analysis of antidepressant response rates in placebo-controlled versus comparator trials in late-life depression. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2008; 16: 65–73.
55. Stassen HH, Angst J, Hell D, Scharfetter C, Szegedi A. Is there a common resilience mechanism underlying antidepressant drug response? Evidence from 2848 patients. *Journal of Clinical Psychiatry* 2007; 68: 1195–1205.
56. Sullivan MD, Katon WJ, Russo JE, Frank E, Barrett JE, Oxman TE, Williams JW Jr. Patient beliefs predict response to paroxetine among primary care patients with dysthymia and minor depression. *Journal of the American Board of Family Practice* 2003; 16: 22–31.
57. Szegedi A, Müller MJ, Angheliescu I, Klawe C, Kohnen R, Benkert O. Early improvement under mirtazapine and paroxetine predicts later stable response and remission with high sensitivity in patients with major depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 2003; 64: 413–420.
58. Tadić A, Helmreich I, Mergl R, Hautzinger M, Kohnen R, Henkel V, Hegerl U. Early improvement is a predictor of treatment outcome in patients with mild major, minor or subsyndromal depression. *Journal of Affective Disorders* 2010; 120: 86–93.
59. Taylor MJ, Freemantle N, Geddes JR, Bhagwagar Z. Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis. *Archives of General Psychiatry* 2006; 63: 1217–1223.
60. van Calker D, Zobel I, Dykierke P, Deimel CM, Kech S, Lieb K, Berger M, Schramm E. Time course of response to antidepressants: predictive value of early improvement and effect of additional psychotherapy. *Journal of Affective Disorders* 2009; 114: 243–253.
61. Veerman JL, Dowrick C, Ayuso-Mateos JL, Dunn G, Barendregt JJ. Population prevalence of depression and mean Beck Depression Inventory score. *British Journal of Psychiatry* 2009; 195: 516–519.
62. Ware J, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Journal of Clinical Epidemiology* 1998; 51: 903–912.
63. Williams JW Jr, Barrett J, Oxman T, Frank E, Katon W, Sullivan M, Cornell J, Sengupta A. Treatment of dysthymia and minor depression in primary care: a randomized controlled trial in older adults. *Journal of the American Medical Association* 2000; 284: 1519–1526.
64. Wittchen H-U, Essau CA. Comorbidity and mixed anxiety-depressive disorders: is there epidemiologic evidence? *Journal of Clinical Psychiatry* 1993; 54(Suppl.): 9–15.
65. Wittchen H-U, Pfister H. Instruktionmanual zur Durchführung von DIA-X Interviews. Frankfurt am Main: Swets Test Services 1997.
66. World Health Organization. Composite International Diagnostic Interview, Version 1.1. Genf: World Health Organization 1993.