

DGPPN

BÄK, KBV, AWMF

AkdÄ, BptK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW

S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie

Unipolare Depression

Leitlinienreport

2. Auflage, 2015

Version 4

AWMF-Register-Nr.: nvl-005

Ergänzungen und Modifikationen der Leitlinie sind über die Webseite www.depression.versorgungsleitlinien.de zugänglich.

Bitte beachten Sie, dass nur die unter www.versorgungsleitlinien.de enthaltenen Dokumente des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien durch die Träger des NVL-Programms autorisiert und damit gültig sind. Bei NVL-Dokumenten, die Sie von anderen Webseiten beziehen, übernehmen wir keine Verantwortung für deren Gültigkeit.

Impressum

HERAUSGEBER

Die Leitlinie **Unipolare Depression** wurde von der **Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)** als S3-Leitlinie initiiert und koordiniert und wird gemeinsam von den beteiligten Organisationen inklusive Bundesärztekammer, Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften und der DGPPN als kombinierte S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie herausgegeben.

Verantwortliche Organisationen

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)	www.dgppn.de	Federführung für S3-Leitlinie
Bundesärztekammer (BÄK) Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern	www.baek.de	
Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV)	www.kbv.de	
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)	www.awmf-online.de	
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	www.akdae.de	
Bundespsychotherapeutenkammer (beratend) (BPtK)	www.bptk.de	
Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranker (BAPK)	www.bapk.de	
Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAG SHG)	www.dag-selbsthilfegruppen.de	
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	www.degam.de	
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM)	www.dgpm.de	
Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs)	www.dgps.de	
Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)	www.dgrw-online.de	

Am Konsensprozess beteiligt und mitgetragen von

Arbeitskreis für Chefarztinnen und Chefarzte der Kliniken für Psychiatrie und Psychotherapie an Allgemeinkrankenhäusern in Deutschland (ACKPA)	www.ackpa.de	
Bundesdirektorenkonferenz psychiatrischer Krankenhäuser (und Arbeitskreis Depressionsstationen) (BDK)	www.bdk-deutschland.de	
Berufsverband Deutscher Psychologinnen und Psychologen (BDP)	www.bdp-verband.org	
Berufsverband der Fachärzte für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie Deutschlands (BPM)	www.bpm-ev.de	
Berufsverband Deutscher Nervenärzte (BVDN)	www.bv-nervenarzt.de	
Berufsverband Deutscher Psychiater (BVDP)	www.bv-psychiater.de	
Bundesverband der Vertragspsychotherapeuten (BVVP)	www.bvvp.de	
Chefarztkonferenz psychosomatisch-psychotherapeutischer Krankenhäuser und Abteilungen (CPKA)	www.cпка.de	
Deutsche Ärztliche Gesellschaft für Verhaltenstherapie (DÄVT)	www.daevt.de	
Deutsche Fachgesellschaft für tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie (DFT)	www.dft-online.de	
Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie (DGGPP)	www.dggpp.de	
Deutsche Gesellschaft für Psychoanalyse, Psychotherapie, Psychosomatik und Tiefenpsychologie (DGPT)	www.dgpt.de	
Deutsche Gesellschaft für Verhaltenstherapie (DGVt)	www.dgvt.de	

Deutsche Psychoanalytische Gesellschaft (DPG)	www.dpg-psa.de
Deutsche Psychoanalytische Vereinigung (DPV)	www.dpv-psa.de
Deutsche Psychotherapeutenvereinigung (DPtV)	www.dptv.de
Deutscher Fachverband für Verhaltenstherapie (DVT)	www.verhaltenstherapie.de
Gesellschaft für Personenzentrierte Psychotherapie und Beratung (GwG)	www.gwg-ev.org
Stiftung Deutsche Depressionshilfe	www.deutsche-depressionshilfe.de

VERANTWORTLICH FÜR DIE S3-LEITLINIE

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), vertreten durch Prof. Dr. Dr. Frank Schneider (Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Uniklinik RWTH Aachen) und Prof. Dr. Dr. Martin Härter (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut und Poliklinik für Medizinische Psychologie).

KOORDINATION UND REDAKTION

Prof. Dr. Dr. Martin Härter, Dr. phil. Alessa von Wolff, Dr. phil. Levente Kriston – Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut und Poliklinik für Medizinische Psychologie

Prof. Dr. Stefan Leucht – Klinikum rechts der Isar, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der TU-München

Prof. Dr. Mathias Berger – Universitätsklinikum Freiburg, Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie

METHODISCHE UNTERSTÜTZUNG DES KOORDINATIONS- UND REDAKTIONSTEAMS UND MODERATION

Dr. med. Monika Nothacker – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Dr. med. Carmen Khan (bis Januar 2015), Dr. Susanne Schorr, Corinna Schaefer (ab Januar 2015) – Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

VERANTWORTLICH FÜR DIE NATIONALE VERSORGUNGSLEITLINIE

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

(Gemeinsame Einrichtung von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung)
im Auftrag von BÄK, KBV, AWMF

KORRESPONDENZ

ÄZQ – Redaktion Nationale VersorgungsLeitlinien
TiergartenTower, Straße des 17. Juni 106-108, 10623 Berlin
Tel.: 030-4005-2508 – Fax: 030-4005-2555
E-Mail: versorgungsleitlinien@azq.de
Internet: www.versorgungsleitlinien.de

– *Kommentare und Änderungsvorschläge bitte nur an diese Adresse* –

BISHERIGE UPDATES DES LEITLINIENREPORTS DER S3-LEITLINIE/NVL UNIPOLARE DEPRESSION, 2. AUFLAGE

- **Version 4, Oktober 2016:** Redaktionelle Änderungen.
- **Version 3, März 2016:** Ergänzung von Interessenkonflikterklärungen in der tabellarischen Übersicht sowie redaktionelle Änderungen.
- **Version 2, Dezember 2015:** Ergänzung der Evidenzübersicht sowie eines genaueren Hinweises zum Delphi-Verfahren.

FASSUNGEN DER LEITLINIE

Die S3-Leitlinie/NVL **Unipolare Depression** wird mit folgenden Komponenten publiziert:

- I. Langfassung, die zusätzlich zum Inhalt der Kurzfassung erläuternde Hintergrundtexte zur Evidenz sowie Links zu den zugrunde liegenden Quellenangaben enthält;
- II. Kurzfassung mit Darlegung der Versorgungseckpunkte und graduierten Empfehlungen;
- III. Leitlinienreport (**das vorliegende Dokument**);
- IV. PatientenLeitlinie.

Alle Fassungen sind zugänglich über das Internetangebot des NVL-Programms www.versorgungsleitlinien.de.

BITTE WIE FOLGT ZITIEREN

DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BpTK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression*. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Leitlinienreport, 2. Auflage. 2015. Version 4. Available from: www.depression.versorgungsleitlinien.de; [cited: tt.mm.jjjj]; DOI: 10.6101/AZQ/000333

(*Organisationen, die in der Leitliniengruppe kooperierten: DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, ACKPA, AkdÄ, BpTK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW, BDK, BDP, BPM, BVDN, BVDP, BVVP, CPKA, DÄVT, DFT, DGGPP, DGPT, DGVT, DPG, DPV, DPtV, DVT, GwG, Stiftung Deutsche Depressionshilfe).

EXPERTENKOMITEE (ALPHABETISCH)

Mitglieder der NVL-Steuergruppe

Dr. med. Ingrid Bräunlich (BApK)
Prof. Dr. med. Tom Bschor (AkdÄ)
Prof. Dr. med. Dipl.-Päd. Jochen Gensichen, MPH (DEGAM)
Prof. Dr. phil. Martin Hautzinger (Vertretung: Prof. Dr. sc. hum. Christine Kühner) (DGPs)
Dipl.-Psych. Jürgen Matzat (DAG SHG)
Prof. Dr. phil. Rainer Richter (BPtK)
Prof. Dr. med. Henning Schauenburg (DGPM)
Prof. Dr. med. Dr. rer. soc. Frank Schneider (DGPPN)
Prof. Dr. phil. Holger Schulz (DGRW)

Mitglieder der Konsensgruppe

Dr. Frank Bergmann (BVDN)
Prof. Dr. Heinz Böker (DPV)
Prof. Dr. Matthias Franz (DPG)
Prof. Dr. Hans Gutzmann (DGGPP)
Dr. Christian Kieser (ACKPA)
Dipl.-Psych. Christa Leiendecker (DGPT)
Prof. Dr. Hans-Jürgen Luderer (GwG)
Dr. Herbert Menzel (BPM)
Dr. Wolfgang Merkle (CPKA)
Dipl.-Psych. Rudi Merod (DGVT)
PD Dr. Thomas Messer (DÄVT)
Inge Neiser (BDP)
Dr. Cornelia Rabe-Menssen (DPtV)
Prof. Dr. Peter Schönknecht (Stiftung Deutsche Depressionshilfe)
Prof. Dr. Ulrich Schweiger (DVT)
Dr. Regine Simon (BVVP)
Prof. Dr. Karin Tritt (DFT)
Prof. Dr. Manfred Wolfersdorf (BDK)
Dr. Christian Vogel (BVDP)

Weitere Autoren

Neben den Mitgliedern der Steuergruppe haben außerdem folgende Experten an einzelnen Kapiteln mitgewirkt:

Prof. Dr. Harald Baumeister, Freiburg/Ulm (somatische Komorbidität)
PD Dr. Isaac Bermejo, Freiburg (transkulturelle Aspekte)
Prof. Dr. Martin Bohus, Mannheim (psychische Komorbidität)
Prof. Dr. Michael Grözinger, Aachen (EKT)
Prof. Dr. Ute Habel, Aachen (zyklusassozierte Störungen)
Dipl.-Psych. Timo Harfst, Berlin (systemische Therapie)
Dr. Karsten Henkel, Aachen (körperliches Training)
Prof. Dr. Michael Hüll, Freiburg/Emmendingen (Pharmakotherapie im Alter)
Ramona Meister, MSc, Hamburg (Nebenwirkungen in der Psychotherapie)
PD Dr. Frank Padberg, München (TMS)
Prof. Dr. Ingo Vernaleken, Aachen (somatische Komorbidität)

Besonderer Hinweis:

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, so dass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der VersorgungsLeitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der NVL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser VersorgungsLeitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urheberrechtsgesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der NVL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der NVL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Inhaltsverzeichnis

Impressum.....	2
1 Einführung.....	8
2 Zielsetzung, Anwendungsbereich und Adressaten	9
2.1 Zielsetzung	9
2.2 Adressaten und Anwendungsbereich.....	9
3 Zusammensetzung des Leitlinien-Gremiums.....	10
3.1 Konsensgruppe	11
3.2 Steuergruppe.....	12
3.3 Koordinationsteam.....	13
3.4 Patientenbeteiligung bei der Leitlinien-Entwicklung	13
4 Schlüsselfragen.....	13
5 Quellen/Auswahl und Bewertung der Evidenz.....	14
5.1 Quell-Leitlinien.....	14
5.2 Systematische Suche nach aggregierter Evidenz im Rahmen der Aktualisierung	14
5.3 Evidenz- und Empfehlungsgrade	15
6 Empfehlungsformulierung, formale Konsensfindung	17
7 Methodenkritische Aspekte	17
8 Externe Begutachtung.....	21
9 Finanzierung und redaktionelle Unabhängigkeit	21
10 Gültigkeit der NVL, Zuständigkeit für die Aktualisierung	22
11 Umgang mit Interessenkonflikten.....	22
Tabellenverzeichnis	23
Abbildungsverzeichnis	23
Verwendete Abkürzungen	24
Abkürzungsverzeichnis der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen.....	26
Anhang.....	27
Anhang 1 Formular zur Darlegung von Interessenkonflikten.....	27
Anhang 2 Tabellarische Übersicht Interessenkonflikte.....	30
Anhang 3 Recherche nach Systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zu Diagnose und Therapie der Unipolaren Depression	43
Anhang 4 Evidenzübersicht	44
Literatur.....	56

1 Einführung

Als gemeinsames Produkt eines von der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) initiierten Projektes zur Erarbeitung einer S3-Leitlinie und eines Auftrages im Rahmen des **Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)** von Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) haben die zuständigen Fachgesellschaften und Organisationen die S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie **Unipolare Depression** 2009 erarbeitet und konsentiert. Es handelte sich um das erste Leitlinienprojekt, das zeitgleich als **S3-Leitlinie und NVL** entsprechend den unten näher beschriebenen Anforderungen und Angaben realisiert wurde. Die Revision der vorliegenden Leitlinie wurde von Oktober 2013 - Oktober 2015 im Rahmen eines von der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) finanzierten Projektes erarbeitet und konsentiert.

Dieser Konsens kam durch Einigung von Experten der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**, der **Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)**, der **Deutschen Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM)**, der **Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)**, der **Deutschen Gesellschaft für Psychologie (DGPs)**, der **Deutschen Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)**, der **Bundesdirektorenkonferenz psychiatrischer Krankenhäuser (und Arbeitskreis Depressionsstationen) (BDK)**, des **Berufsverbandes Deutscher Psychologinnen und Psychologen (BDP)**, des **Berufsverbandes der Fachärzte für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie Deutschlands (BPM)**, des **Berufsverbandes Deutscher Nervenärzte (BVDN)**, des **Berufsverbandes Deutscher Psychiater (BVDP)**, des **Bundesverbandes der Vertragspsychotherapeuten (BVVP)**, der **Chefarztkonferenz der psychosomatisch-psychotherapeutischen Krankenhäuser und Abteilungen (ACKPA)**, der **Deutschen Ärztlichen Gesellschaft für Verhaltenstherapie (DÄVT)**, der **Deutschen Fachgesellschaft für tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie (DFT)**, der **Deutschen Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie (DGGPP)**, der **Deutschen Gesellschaft für Psychoanalyse, Psychotherapie, Psychosomatik und Tiefenpsychologie (DGPT)**, der **Deutschen Gesellschaft für Verhaltenstherapie (DGVT)**, der **Deutschen Psychoanalytischen Gesellschaft (DPG)**, der **Deutschen Psychoanalytischen Vereinigung (DPV)**, des **Deutschen Fachverbandes für Verhaltenstherapie (DVT)**, der **Gesellschaft für Personenzentrierte Psychotherapie und Beratung (GwG)**, der **Stiftung Deutsche Depressionshilfe** sowie der **Deutschen Psychotherapeutenvereinigung** zustande. Die direkte Beteiligung von Patienten am Entstehungsprozess und bei der Konsentierung wurde durch die Mitwirkung von PatientenvertreterInnen der **Deutschen Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAG SHG)** sowie des **Bundesverbandes der Angehörigen psychisch Kranker (BAPK)** gewährleistet.

Die **Bundespsychotherapeutenkammer (BPtK)** und das **Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)** beteiligten sich beratend bei der Entwicklung der S3-Leitlinie/Nationalen VersorgungsLeitlinie **Unipolare Depression**.

Der Revisionsprozess wurde durch die **Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik an der Uniklinik RWTH Aachen**, das **Institut und die Poliklinik für Medizinische Psychologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf** sowie durch das **Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)** von Oktober 2013 bis November 2015 organisiert.

Bei dem vorliegenden Dokument handelt es sich um den Leitlinienreport zur 2. Auflage der S3-Leitlinie/Nationalen VersorgungsLeitlinie **Unipolare Depression**.

2 Zielsetzung, Anwendungsbereich und Adressaten

2.1 Zielsetzung

Depressive Störungen gehören zu den häufigsten Beratungsanlässen und Erkrankungen in der Versorgung [1]. Die Erforschung der Behandlungsmöglichkeiten hat in den vergangenen Jahren deutliche Fortschritte gemacht, dennoch bestehen in allen Bereichen der Versorgung von Patienten mit Depression Optimierungspotenziale, insbesondere hinsichtlich einer abgestuften und vernetzten Versorgung zwischen haus-, fachärztlicher und psychotherapeutischer Behandlung sowie der Indikationsstellung für ambulante und stationäre Behandlungsmaßnahmen und deren Abstimmung. Auf Seiten der behandelnden Akteure und der Patienten bestehen nicht selten Vorbehalte gegenüber evidenzbasierten Therapieverfahren, wie Pharmako- oder Psychotherapie, die eine adäquate und suffiziente Behandlung erschweren [2].

Konkret sollen mit der Revision der S3-Leitlinie/Nationalen VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression folgende Ziele angestrebt werden:

- die Erkennung, Diagnostik und Behandlung von Depressionen in Deutschland zu verbessern;
- Schlüsselempfehlungen zu prioritären Versorgungsproblemen zwischen allen an der Versorgung beteiligten Gruppen unter Einbeziehung von Patienten- und Angehörigenvertretern abzustimmen, darzulegen und zu implementieren;
- die Empfehlungen entsprechend dem besten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse unter Berücksichtigung der Kriterien der Evidenzbasierten Medizin zu formulieren und zu aktualisieren;
- durch Einbeziehung aller an der Versorgung beteiligten Professionen, Organisationen und Patienten sowie dem darauf beruhenden umfassenden Konsens eine effektive Verbreitung und Umsetzung der Empfehlungen zu ermöglichen;
- die Versorgungsabläufe für depressive Erkrankungen über die verschiedenen Bereiche darzustellen, die dabei entstehenden Entscheidungssituationen zu benennen und das jeweilige Vorgehen der Wahl zu definieren;
- spezifische Empfehlungen hinsichtlich der Abstimmung und Koordination der Versorgung aller beteiligten Fachdisziplinen und weiteren Fachberufe im Gesundheitswesen zu geben;
- Besonderheiten des deutschen Gesundheitswesens zu identifizieren und darin begründete Prozessempfehlungen unter Berücksichtigung internationaler Literatur zu formulieren;
- Barrieren der Umsetzung der Leitlinien-Empfehlungen zu identifizieren und Lösungswege aufzuzeigen;
- auf die systematische Berücksichtigung der im Rahmen des Programms erstellten Empfehlungen in der Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagementsystemen hinzuwirken.

2.2 Adressaten und Anwendungsbereich

Der Geltungsbereich dieser Leitlinie bezieht sich auf **unipolare depressive Störungen**, d. h. **depressive Episoden** (F32), **rezidivierende depressive Störungen** (F33), **anhaltende affektive Störungen** (hier nur: **Dysthymie**, F34.1), **sonstige affektive Störungen** (hier nur: **rezidivierende kurze depressive Störung**, F38.1) und **zyklusassoziierte depressive Störungen** (hier nur: **Depressionen in der Peripartalzeit, prämenstruelle dysphorische Störung** und **Depressionen in der Perimenopause**), jeweils ab einem Behandlungsalter von 18 Jahren.

Die Empfehlungen der Leitlinie richten sich an:

- alle Berufsgruppen, die mit der Erkennung, Diagnostik und Behandlung von Patienten mit unipolarer Depression befasst sind: Hausärzte (Fachärzte für Allgemeinmedizin bzw. hausärztlich tätige Fachärzte für Innere Medizin, praktische Ärzte), Fachärzte für Psychiatrie und Psychotherapie bzw. Nervenheilkunde, Fachärzte für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Ärzte mit Zusatzbezeichnung Psychotherapie und Psychoanalyse, Psychologische Psychotherapeuten, behandlungsergänzende Fachberufe (z. B. Gesundheitsfachberufe wie Fachkrankenpfleger für Psychiatrie, Ergotherapeuten und Sozialarbeiter/Sozialpädagogen);
- Kinder- und Jugendlichenpsychotherapeuten sowie Kinder- und Jugendpsychiater (sofern eine Behandlung vor dem 19. Lebensjahr begonnen wurde) zur Orientierung und Harmonisierung der Transition; die vorliegende NVL adressiert Depression im Kinder- und Jugendalter explizit nicht, dazu gibt es eine eigene S3-Leitlinie, AWMF Reg.Nr.028 – 043.

- Fachkrankenhäuser und Fachabteilungen für Psychiatrie, Psychotherapie, Akut- und Rehabilitationskliniken für psychosomatische Medizin sowie andere Rehabilitationseinrichtungen;
- an unipolaren depressiven Störungen erkrankte Erwachsene und deren Angehörige;
- Entscheidungsträger im Gesundheitswesen;
- die Öffentlichkeit zur Information über evidenzbasierte diagnostische/therapeutische Vorgehensweisen.

Darüber hinaus richtet sie sich zusätzlich auch an:

- die Vertragsverantwortlichen von „Strukturierten Behandlungsprogrammen“ und „Integrierten Versorgungsverträgen“ sowie
- die medizinischen wissenschaftlichen Fachgesellschaften und andere Herausgeber von Leitlinien, deren Leitlinien ihrerseits die Grundlage für NVL bilden.

Bei dieser Leitlinie handelt es sich – *ebenso wie bei jeder anderen medizinischen Leitlinie* – explizit nicht um eine Richtlinie im Sinne einer Regelung des Handelns oder Unterlassens, die von einer rechtlich legitimierten Institution konsentiert, schriftlich fixiert und veröffentlicht wurde, für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich ist und deren Nichtbeachtung definierte Sanktionen nach sich zieht [3; 4].

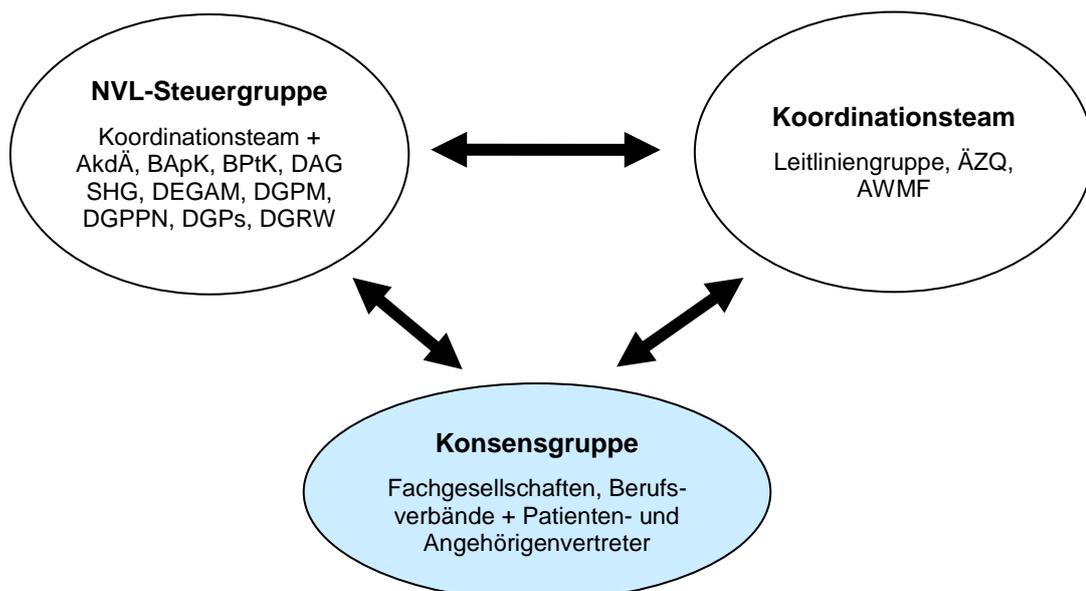
Eine Leitlinie wird erst dann wirksam, wenn ihre Empfehlungen bei der individuellen Patientenversorgung Berücksichtigung finden. Sie muss vor ihrer Verwendung bei einem individuellen Behandlungsfall hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit auf regionaler oder lokaler Ebene überprüft und gegebenenfalls angepasst werden.

Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, muss unter Berücksichtigung der beim individuellen Patienten vorliegenden Gegebenheiten und der verfügbaren Ressourcen getroffen werden [3; 4].

3 Zusammensetzung des Leitlinien-Gremiums

Das Leitliniengremium wurde **multidisziplinär unter Beteiligung von Patienten- und Angehörigenvertretern** zusammengesetzt (vgl. Abbildung 1). Der gemeinsamen Entwicklung der S3-Leitlinie und der NVL wurde in Form **unterschiedlich zusammengesetzter Gremien** (Untergruppen) Rechnung getragen. Die Aufteilung erwies sich dabei als für den gesamten Erstellungsprozess hilfreich und zielführend. Die grundsätzliche Organisationsstruktur die bei der Erstellung der ersten Version der Leitlinie entwickelt wurde, wurde für den Revisionsprozess beibehalten.

Abbildung 1: Organigramm der Erstellung der S3-Leitlinie bzw. Nationalen VersorgungsLeitlinie „Unipolare Depression“



3.1 Konsensgruppe

Die an der Versorgung von erwachsenen Patienten mit unipolarer Depression maßgeblich beteiligten Fachgesellschaften, Berufsverbände, Patienten- und Angehörigenorganisationen wurden durch das Koordinationsteam des S3-Leitlinien-Verfahrens (siehe Tabelle 2) angesprochen und um Entsendung von Mandatsträgern in die Konsensgruppe gebeten (siehe Tabelle 1). Dabei wurden alle Fachgesellschaften, Berufsverbände, Patienten- und Angehörigenorganisationen kontaktiert, die auch bei der Entwicklung der ersten Version der Leitlinie beteiligt waren. Mit Ausnahme des Deutschen Hausärzteverbandes, der seine Interessen durch die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) vertreten ließ und des Kompetenznetzes Depression, welches durch die Nachfolgeorganisation Stiftung Deutsche Depressionshilfe vertreten wurde, waren alle Beteiligten erneut bereit, an der Revision der Leitlinie mitzuwirken.

Tabelle 1: Beteiligte Mitglieder der Konsensrunde (grau unterlegt sind die Mitglieder der Steuergruppe)

Vertreter	Stellvertreter	Fachgesellschaft/Organisation	
Prof. Dr. Tom Bschor		AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Dr. Ingrid Bräunlich		BApK	Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranker
Prof. Dr. Rainer Richter	Dipl.-Psych. Timo Harfst	BPtK	Bundespsychotherapeutenkammer (beratend)
Dipl.-Psych. Jürgen Matzat		DAGSHG	Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen
Prof. Dr. Jochen Gensichen		DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
Prof. Dr. Henning Schauenburg		DGPM	Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie
Prof. Dr. Dr. Frank Schneider		DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
Prof. Dr. Martin Hautzinger	Prof. Dr. Christine Kühner	DGPs	Deutsche Gesellschaft für Psychologie
Prof. Dr. Holger Schulz		DGRW	Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften
Dr. Christian Kieser		ACKPA	Arbeitskreis für Chefärztinnen und Chefärzte der Kliniken für Psychiatrie und Psychotherapie an Allgemeinkrankenhäusern in Deutschland
Dr. Wolfgang Merkle		CKPA	Chefarztkonferenz der psychosomatisch-psychotherapeutischen Krankenhäuser und Abteilungen
Prof. Dr. Manfred Wolfersdorf		BDK	Bundesdirektorenkonferenz psychiatrischer Krankenhäuser (und Arbeitskreis Depressionsstationen)
Dipl.-Psych. Inge Neiser		BDP	Berufsverband Deutscher Psychologinnen und Psychologen
Dr. Herbert Menzel		BPM	Berufsverband der Fachärzte für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie Deutschlands
Dr. Frank Bergmann		BVDN	Berufsverband Deutscher Nervenärzte
Dr. Christian Vogel		BVDP	Berufsverband Deutscher Psychiater
Dr. Regine Simon		BVVP	Bundesverband der Vertragspsychotherapeuten
PD Dr. Thomas Messer		DÄVT	Deutsche Ärztliche Gesellschaft für Verhaltenstherapie
Prof. Dr. Karin Tritt		DFT	Deutsche Fachgesellschaft für tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie
Prof. Dr. Heinz Gutzmann		DGGPP	Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie

Vertreter	Stellvertreter	Fachgesellschaft/Organisation	
Dipl.-Psych Christa Leienecker		DGPT	Deutsche Gesellschaft für Psychoanalyse, Psychotherapie, Psychosomatik und Tiefenpsychologie
Dipl.-Psych. Rudi Merod		DGVT	Deutsche Gesellschaft für Verhaltenstherapie
Prof. Dr. Matthias Franz		DPG	Deutsche Psychoanalytische Gesellschaft
Prof. Dr. Heinz Böker		DPV	Deutsche Psychoanalytische Vereinigung
Prof. Dr. Ulrich Schweiger		DVT	Deutscher Fachverband für Verhaltenstherapie
Prof. Dr. Hans-Jürgen Luderer		GwG	Gesellschaft für Personzentrierte Psychotherapie und Beratung
Prof. Dr. Peter Schönknecht			Stiftung Depressionshilfe
Dr. Cornelia Rabe-Menssen		DPtV	Deutsche Psychotherapeutenvereinigung

Die Leitung des gesamten Revisionsprozesses oblag Prof. Dr. Dr. Frank Schneider (Aachen) und Prof. Dr. Dr. Martin Härter (Hamburg). Jede beteiligte Fachgesellschaft, jeder Berufsverband, jede Organisation hatte **im formalen Konsensusverfahren eine Stimme**. Ausgenommen hiervon waren die Vertreter der Bundespsychotherapeutenkammer (BPtK), die analog dem Koordinationsteam (Redaktionsteam, Vertreter Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) und Vertreterin Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)) eine beratende Funktion einnahmen. Die Benennung des Stimmberechtigten und die Abgabe der Voten erfolgten im Einvernehmen mit den von der jeweiligen Fachgesellschaft bzw. Organisation entsandten Repräsentanten.

Es fand ein gemeinsames Treffen im Januar 2015 der Leitlinien-Konsensrunde statt, welches von Prof. Dr. Dr. Frank Schneider (Aachen) und Prof. Dr. Dr. Martin Härter (Hamburg) mit Unterstützung von Dr. Carmen Khan (ÄZQ) und Dr. Monika Nothacker (AWMF) moderiert wurde. Empfehlungen und Statements wurden in dieser Sitzung durch einen Nominalen Gruppenprozess (NGP) konsentiert, Empfehlungen und Statements, die nicht in dieser Sitzung abgestimmt werden konnten, wurden anschließend per Mail konsentiert.

3.2 Steuergruppe

Die an der Versorgung von erwachsenen Patienten mit unipolarer Depression maßgeblich beteiligten Fachgesellschaften wurden nach der Entscheidung zu einer gemeinsamen Entwicklung der S3-Leitlinie und der NVL bei der Erstellung der ersten Version der Leitlinie Unipolare Depression um Entsendung von Mandatsträgern in die **NVL-Expertengruppe (Steuergruppe)** gebeten, bzw. darum, den in der Konsensgruppe vertretenen Personen ein Mandat für die Steuergruppe zu erteilen. Die Nominierung lag im Verantwortungsbereich der angesprochenen wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Berufsverbände und Vertreter von Krankenhäusern sind generell an der Entwicklung Nationaler Versorgungsleitlinien nicht beteiligt. Im Rahmen dieses Verfahrens wurde die Bundespsychotherapeutenkammer (BPtK) gebeten, einen beratenden Vertreter für die Steuergruppe zu benennen. Stimmberechtigt war jeweils ein Repräsentant jeder beteiligten Fachgesellschaft bzw. Organisation (AkdÄ, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPPN, DGPs, DGRW), analog der Regelung in der Leitlinien-Konsensrunde. Die Mitglieder der Koordinationsgruppe sowie die Bundespsychotherapeutenkammer (BPtK) waren nicht stimmberechtigt. Insgesamt fanden im Zeitraum von November 2013 bis Oktober 2014 fünf Treffen der Leitlinien-Steuergruppe statt, die von Prof. Dr. Dr. Frank Schneider (Aachen) und Prof. Dr. Dr. Martin Härter (Hamburg) moderiert wurden.

Die Unterteilung von Steuer- und Konsensgruppe wurde bei der Revision der Leitlinie aufrechterhalten und auch die Verteilung der Mandate wurde beim Revisionsprozess beibehalten. Das Beibehalten dieser Struktur wurde beim ersten Initiierungstreffen zum Auftakt der Revision durch die Steuergruppe erneut bestätigt.

3.3 Koordinationsteam

Das Koordinationsteam bestand aus Mitarbeitern des **Instituts und der Poliklinik für Medizinische Psychologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf**, der **Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie am Universitätsklinikum Freiburg**, des **Klinikums rechts der Isar, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der TU-München** (Leitlinien-Gruppe), Mitarbeitern des **Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin** für die Träger des NVL-Verfahrens und einer Repräsentantin der **AWMF** (siehe Tabelle 2). Neben der Vorbereitung der Sitzungen der Konsens- und Steuergruppe oblagen dem Koordinierungsteam die Aufbereitung der Evidenz, die Erstellung der Hintergrundtexte und die Vorbereitung von Empfehlungsvorschlägen. Die Moderation des formalisierten Konsensverfahrens erfolgte durch eine Vertreterin der AWMF und eine Vertreterin des ÄZQ. Prof. Dr. Dr. Frank Schneider nahm als Verantwortlicher der federführenden Fachgesellschaft DGPPN an den Aktivitäten des Koordinationsteams teil.

Tabelle 2: Koordinationsteam

Prof. Dr. Dr. Martin Härter	Leitlinien-Gruppe	S3-Projektgruppe (verantwortlich)
Dr. Alessa von Wolff	Leitlinien-Gruppe	S3-Projektgruppe
Dr. Levente Kriston	Leitlinien-Gruppe	S3-Projektgruppe
Prof. Dr. Stefan Leucht	Leitlinien-Gruppe	S3-Projektgruppe
Prof. Dr. Mathias Berger	Leitlinien-Gruppe	S3-Projektgruppe
Dr. Monika Nothacker	AWMF	Moderation S3/NVL-Projektgruppe
Dr. Carmen Khan, Dr. Susanne Schorr, Corinna Schaefer	ÄZQ	Moderation S3/NVL-Projektgruppe

3.4 Patientenbeteiligung bei der Leitlinien-Entwicklung

Ziel der Beteiligung von Patienten am Programm für NVL ist einerseits die Berücksichtigung der Patientensicht bei der Erstellung der NVL und andererseits die Erarbeitung von Patientenversionen der NVL. Die Beteiligung von Patienten an der NVL-Erstellung und -Begutachtung erfolgt in Abstimmung mit dem Patientenforum bei der Bundesärztekammer.

Die Interessenvertretung der von Depression betroffenen Personen und deren Angehörigen übernahm im Rahmen der Entwicklung der NVL/S3-Leitlinie Depression Herr Jürgen Matzat von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen e. V. (DAG-SHG) sowie Frau Dr. Ingrid Bräunlich vom Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranker e. V. (BApK).

Zur Einbeziehung der Patienten siehe auch: www.leitlinien.de/patienten.

4 Schlüsselfragen

Die thematische Schwerpunktsetzung bei der Revision der Leitlinie war zum einen, die Aktualisierung der Inhalte unter Berücksichtigung neuer Erkenntnisse in der Diagnostik und Behandlung sowie Versorgung depressiver Erkrankungen. Zum anderen sollte eine horizontale und vertikale Erweiterung der Leitlinie erfolgen. Dazu sollten die 2009 aktuellen Versorgungsleitlinien und die formulierten Empfehlungen bzgl. ihrer wissenschaftlichen und klinischen Evidenz überprüft und ggf. aktualisiert oder ergänzt werden. Außerdem sollte eine stärkere Berücksichtigung der in der 1. Auflage der Leitlinie für die Neuauflage formulierten Themen, wie „Gender und geschlechtsspezifische Aspekte“, „Schwangerschaft und Stillzeit“ und „Migrationshintergrund“, erfolgen, d.h. die formulierten Empfehlungen wurden daraufhin überprüft, inwieweit zu diesen drei Themenbereichen Anpassungen und/oder Erweiterungen vorgenommen werden sollten. Darüber hinaus war bezüglich der psychotherapeutischen Verfahren die Prüfung der Evidenzlage bei der Systemischen Therapie geplant.

5 Quellen/Auswahl und Bewertung der Evidenz

5.1 Quell-Leitlinien

Entsprechend den internationalen Bemühungen zur Kooperation und Arbeitsteilung im Bereich der Leitlinien-Entwicklung schlug das Koordinationsteam bei der Erstellung der 1. Auflage der Leitlinie Unipolare Depression die Verwendung bereits existierender Leitlinien als „**primäre Evidenzgrundlage**“ [5] vor; die Konsensusgruppe stimmte diesem Vorgehen zu. Einschlusskriterium für Leitlinien war dabei deren hohe methodische Qualität nach DELBI [6]. Zusätzliche Berücksichtigung fanden Leitlinien deutscher Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.

Für die Aktualisierung wurden die Quell-Leitlinien, die für die erste Auflage identifiziert worden waren, auf Gültigkeit, methodische Qualität und ggf. Updates überprüft. Diese wurden erneut als Quell-Leitlinien herangezogen. Von Experten zusätzlich als relevant erachtete Leitlinien wurden nach methodischer Prüfung als zusätzliche Evidenzgrundlagen herangezogen.

Folgende Quell-Leitlinien wurden berücksichtigt:

- National Institute for Clinical Excellence (NICE). Depression: Management of depression in primary and secondary care. Clinical Guideline 90; 2009 [7]
- Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults; 2009 [8]

Folgende Leitlinien wurden zusätzlich als Evidenzquellen berücksichtigt:

- American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder; 2010 [9]
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Non-pharmaceutical management of depression; 2010 [10]
- World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Treatment of unipolar depressive disorders, part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder; 2013 [11]
- National Collaborating Centre for Mental Health, Antenatal and postnatal mental health. Clinical management and service guidance; 2014 [12]

5.2 Systematische Suche nach aggregierter Evidenz im Rahmen der Aktualisierung

Im Rahmen der Aktualisierung wurde eine systematische Recherche nach aggregierter Evidenz zum Krankheitsbild Depression durchgeführt, um möglichen Änderungsbedarf zu identifizieren. Dabei wurden keine speziellen Fragestellungen recherchiert, sondern breit nach Übersichtsarbeiten/Metaanalysen ab 2009 zum Thema Depression/Dysthymie gesucht. Um angesichts der Themenbreite und der Ressourcen möglichst spezifische Ergebnisse zu erzielen, erfolgte die Recherche in Datenbanken, die auf die Verfügbarmachung hochwertiger systematischer Übersichtsarbeiten fokussieren: **Cochrane Library** und **Trip Database**. Die gefundenen Publikationen wurden erst als Titel-/Abstract und dann im Volltext gescreent. Die eingeschlossenen Studien wurden bewertet und in Evidenzsummaries dargestellt. Insgesamt wurden im Rahmen der Recherche **276** für die Aktualisierung relevante systematische Übersichtsarbeiten identifiziert. Recherchestrategien und Ergebnisse der Recherche siehe Anhang 3 Recherche nach Systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zu Diagnose und Therapie der Unipolaren Depression.

Auf eine formale Extraktion in Evidenztabellen wurde weitgehend verzichtet, weil die Suche ausschließlich auf systematische Übersichtsarbeiten fokussierte, die teils eine erhebliche Anzahl an Primärstudien einschlossen und jeweils für mehrere Fragestellungen relevant waren. Eine tabellarische Übersicht der aggregierten Evidenz zur Wirksamkeit von Antidepressiva findet sich in Anhang 4 Evidenzübersicht. Eine narrative, umfassende Darstellung der empfehlungsbegründenden Evidenz findet sich im Hintergrundtext zu jeder Empfehlung. Die grundsätzlichen Limitationen der Evidenz werden im Kapitel 7 Methodenkritische Aspekte diskutiert.

Diese Arbeiten wurden inhaltlich auf Übereinstimmung mit den Empfehlungen der bestehenden Leitlinie geprüft. Bei Abweichungen zwischen den Ergebnissen aktueller systematischer Übersichtsarbeiten und Empfehlungen der Leitlinie wurde, basierend auf den in der Übersichtsarbeit eingeschlossenen Primärstudien, gegebenenfalls

eine Änderung der Empfehlungen vorgenommen. Zusätzlich wurden Primärstudien, die von beteiligten Experten oder Autoren der Revision als relevant erachtet wurden, berücksichtigt. Zusätzliche Evidenz wurde dann berücksichtigt, wenn es sich um randomisierte-kontrollierte Studien (RCTs) bzw. auf RCTs basierende Übersichtsarbeiten handelte, in denen erwachsene Patienten mit einer formalen Depressionsdiagnose untersucht wurden. Auf schwächere Evidenz (keine formale Depressionsdiagnose, kontrollierte Studien oder Kohortenstudien) wurde nur dann zurückgegriffen, wenn keine höherwertige Evidenz im entsprechenden Bereich vorlag oder aus ethischen Gründen nicht verfügbar ist (beispielsweise Kohortenstudien zum Einsatz von Antidepressiva während der Schwangerschaft). Aufgrund der umfassenden Menge an Primärstudien zur Behandlung von Depression wurden bei der Erstellung des Hintergrundtexts bevorzugt systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen dargestellt. Auf die Darstellung einzelner Primärstudien wurde an Stellen, an denen deren zentrale Aussagen bereits durch Übersichtsarbeiten abgedeckt waren, verzichtet.

5.3 Evidenz- und Empfehlungsgrade

S3-Leitlinien der AWMF und NVL haben das Ziel, die in ihnen enthaltenen Empfehlungen **auf Basis der best verfügbaren Evidenz und im Konsens aller an der Erstellung Beteiligten** zu formulieren. Das evidenzbasierte Vorgehen beinhaltet, dass a priori für einzelne Fragestellungen die best verfügbare Evidenz festgelegt wird, welche nach methodischen Kriterien klassifiziert wird. Für die Bewertung der Wirksamkeit (efficacy) einer Intervention liefern – in aller Regel – randomisierte klinische Studien (RCTs) die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit (Zufall, systematische Verzerrung) behaftet sind.

Im Rahmen einer Evidenzhierarchie stellten daher bei dieser Leitlinie **systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen qualitativ hochwertiger doppelblinder randomisiert-kontrollierter Studien (RCT) die höchste Evidenzstufe** dar. Lagen zu einer Fragestellung keine RCTs oder Metaanalysen bzw. systematische Reviews (auf der Basis der Quell-Leitlinien oder der Literaturrecherche) vor, wurde bei der Erstellung der ersten Auflage zunächst nach kontrollierten, nichtrandomisierten Studien gesucht, in der nächsten Ebene nach Korrelations- oder Vergleichsstudien bzw. nach Fallserien. Nicht randomisierte Beobachtungsstudien wurden bei der Revision nicht erneut systematisch recherchiert, konnten aber bei der Aufbereitung von Evidenz durch Experten für einige Themenfelder berücksichtigt werden. Die Evidenzebenen waren maßgeblich für die Ableitung der Grade einer Empfehlung: Je höher die Evidenzebene, desto stärker auch die Empfehlung (vgl. Tabelle 3 und Tabelle 4).

Andererseits wurden bei der Vergabe der Empfehlungsgrade neben der Evidenz auch weitere ergänzende, klinische Faktoren berücksichtigt, insbesondere:

- ethische Verpflichtungen;
- klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien;
- Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe;
- Präferenzen der Patienten und
- Umsetzbarkeit im Alltag, insbesondere in den diversen Versorgungsbereichen.

Tabelle 3: Evidenzebenen

Ia	Evidenz aus einer Metaanalyse von mindestens drei randomisiert-kontrollierten Studien (randomized controlled trials, RCTs).
Ib	Evidenz aus mindestens einer randomisiert-kontrollierten Studie oder einer Metaanalyse von weniger als drei RCTs.
IIa	Evidenz aus zumindest einer methodisch gut kontrollierten Studie ohne Randomisierung.
IIb	Evidenz aus zumindest einer methodisch guten, quasi-experimentellen deskriptiven Studie.
III	Evidenz aus methodisch guten, nichtexperimentellen Beobachtungsstudien, wie z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fallstudien.
IV	Evidenz aus Berichten von Expertenkomitees oder Expertenmeinung und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten.

Entsprechend dieser Konsensusaspekte konnte eine **Auf- oder eine Abwertung des Empfehlungsgrades gegenüber dem Evidenzgrad** erfolgen. Zusätzlich zu Empfehlungen wurden von der Konsensrunde auch so genannte **Statements** verabschiedet. Diese fanden Verwendung, wenn es für praktische Behandlungs- oder Vorgehenshinweise keine Evidenz gab, obwohl sie aus Expertensicht der Konsensrunde plausibel waren, oder wenn auf fehlende Evidenz und entsprechenden Forschungsbedarf hingewiesen werden sollte.

Tabelle 4: Grade der Empfehlung

A	„ Soll “- Empfehlung : Zumindest eine randomisierte kontrollierte Studie von insgesamt guter Qualität und Konsistenz, die sich direkt auf die jeweilige Empfehlung bezieht und nicht extrapoliert wurde (Evidenzebenen Ia und Ib).
B	„ Sollte “- Empfehlung : Gut durchgeführte klinische Studien, aber keine randomisierten klinischen Studien, mit direktem Bezug zur Empfehlung (Evidenzebenen II oder III) oder Extrapolation von Evidenzebene I, falls der Bezug zur spezifischen Fragestellung fehlt.
0	„ Kann “- Empfehlung : Berichte von Expertengremien oder Expertenmeinung und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten (Evidenzkategorie IV) oder Extrapolation von Evidenzebene IIa, IIb oder III. Diese Einstufung zeigt an, dass direkt anwendbare klinische Studien von guter Qualität nicht vorhanden oder nicht verfügbar waren.
KKP*	„ Klinischer Konsenspunkt “: Empfohlen als gute klinische Praxis („Good Clinical Practice Point“) im Konsens und aufgrund der klinischen Erfahrung der Mitglieder der Leitliniengruppe als ein Standard in der Behandlung, bei dem keine experimentelle wissenschaftliche Erforschung möglich oder angestrebt ist.

* Klinische Konsenspunkte (KKP) wurden abweichend vom üblichen NVL-Verfahren eingeführt, um den besonderen Bedingungen der gemeinsamen Erstellung von S3-Leitlinie und Nationaler VersorgungsLeitlinie Rechnung zu tragen.

In der vorliegenden Leitlinie liegt der Graduierung der Empfehlungen folgende Einteilung der Evidenz hinsichtlich ihrer methodischen Qualität zugrunde: Grundlage zur Evidenzdarlegung sind die **Evidenzkategorien des britischen NICE** [13] in der Modifikation, die in der Quell-Leitlinie verwendet wurde. Die Überleitung in Empfehlungsgrade der NVL ist in Tabelle 5 dargestellt und erfolgt unter Bezugnahme auf den aktuellen NVL-Methodenreport [14].

In der aktualisierten Leitlinie ist zum ersten Mal für **jede Empfehlung die dieser zugrunde liegende Evidenzstufe** (engl. "level of evidence") angegeben. Im Gegensatz zu den Empfehlungen wurde diese Angabe jedoch nicht konsentiert, so dass sie als vom Redaktionsteam erstellte beschreibende Dokumentation angesehen werden sollten mit dem Zweck, eine spezifische Orientierung für die globale Einschätzung der empirischen Verankerung der Empfehlungen zu bieten.

Tabelle 5: Überleitung der Evidenzgrade der S3-Leitlinie in Empfehlungsgrade und Symbolik der NVL

Evidenzgrad (analog zu NICE)	Vereinfachte Definition der Quellen	Empfehlungsgrad S3/NVL	Symbol NVL	Beschreibung
I	Metaanalysen; hochwertige randomisierte kontrollierte Studien	A	↑↑	Starke Empfehlung
II oder III	Kontrollierte Studien ohne Randomisierung; Beobachtungs-Studien	B	↑	Empfehlung
IV	Expertenmeinung	0	↔	Empfehlung offen
-	Klinischer Konsenspunkt*	KKP*	-	Gute klinische Praxis*

* Klinische Konsenspunkte (KKP) wurden abweichend vom üblichen NVL-Verfahren eingeführt, um den besonderen Bedingungen der gemeinsamen Erstellung von S3-Leitlinie und Nationaler VersorgungsLeitlinie Rechnung zu tragen; Erläuterung siehe Tabelle 4.

6 Empfehlungenformulierung, formale Konsensfindung

Die Formulierung der Empfehlungen sowie die Darstellung des sich aus den Quell-Leitlinien und/oder der Primärliteratur ergebenden Empfehlungsgrads erfolgten in einem ersten Schritt durch das Koordinationsteam. Die anschließende Diskussion erfolgte in der Steuergruppe, schließlich in der Konsensrunde. Alle in der Leitlinie enthaltenen Empfehlungen wurden in einer Konsensuskonferenz am 16.01.2015 in Berlin im Rahmen eines Nominalen Gruppenprozesses (NGP) abgestimmt. Dementsprechend wurde ein Nominaler Gruppenprozess [15-17] moderiert von Frau Dr. Monika Nothacker (AWMF) und Dr. Carmen Khan (ÄZQ) durchgeführt.

In Anlehnung an das Vorgehen beim Nominalen Gruppenprozess wurde für die strukturierte Konsensfindung folgende Vorgehensweise gewählt:

- Präsentation der zu konsentierenden Inhalte, Gelegenheit zu Rückfragen zum methodischen Vorgehen/inhaltlichen Verständnis;
- Registrierung von Stellungnahmen im Umlaufverfahren durch die Moderatorin;
- Aufnahme begründeter Alternativen;
- Abstimmung ggf. des Erstentwurfs und der Alternativen;
- falls kein Konsens erreicht wurde: Feststellen von Diskussionspunkten mit Debatte/Diskussion;
- endgültige Abstimmung.

An diesem Prozess nahmen die benannten Vertreter der an der Erstellung beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen teil. Falls die benannten Vertreter nicht am Konsensverfahren teilnehmen konnten, wurde von ihnen in Abstimmung mit der Fachgesellschaft oder Organisation ein Repräsentant ausgewählt. Dies war jedoch nicht in allen Fällen möglich. Jeder Fachgesellschaft und Organisation stand im Abstimmungsverfahren jeweils eine Stimme zur Verfügung. Ein Konsens wurde bei einer Zustimmung von mindestens 75 % erreicht, ein starker Konsens bei einer Zustimmung von mindestens 95 %.

Im Rahmen der Konsensuskonferenz konnten 27 Empfehlungen aus Zeitgründen nicht mehr abgestimmt werden. Diese wurden zwischen dem 17.02. und 01.03.2015 in einem schriftlichen DELPHI-Prozess final konsentiert. In einer Delphi-Runde konnte Konsens über alle Empfehlungen erzielt werden.

Die Protokolle der Sitzungen können unter nvl@azq.de angefordert werden.

7 Methodenkritische Aspekte

Pharmakotherapie

Zu den Wirksamkeitsuntersuchungen in der Pharmakotherapie ist kritisch anzumerken, dass die überwiegend verwendete *Hamilton-Rating-Skala Depression* als Basis der Wirksamkeitsbeurteilung kein optimales Instrument darstellt [18]. Dennoch weist sie eine sehr hohe Korrelation ($r = 0,8$) mit anderen klinisch relevanten Parametern, beispielsweise Beschwerdeschilderungen der Patienten, auf [19]. Ihr größter Vorteil liegt in der einfachen Anwendbarkeit und der Möglichkeit von weltweiten Vergleichen zwischen Studien.

Die meisten Akutstudien sind zudem von *kurzer Dauer* (typisch *sechs bis sieben Wochen*), denn eine Verlängerung dieser Studien über sechs Wochen hinaus bringt keine prinzipiell neuen Erkenntnisse bezüglich Response und Remissionsraten [20; 21].

Für die Bewertung eines Therapieeffekts speziell in der Depressionsbehandlung sind Studien mit Kontrollbedingungen unverzichtbar. Gerade der ausgeprägte Placeboeffekt bei depressiven Patienten, wie er nachfolgend dargestellt wird, hat zur Folge, dass einfache Vorher-Nachher-Vergleiche in der Depressionsforschung ungeeignet zur Bewertung eines Therapieeffekts psychotherapeutischer oder pharmakologischer Interventionen sind.

Randomisiert-kontrollierte Studien erlauben demnach die relativ besten Aussagen über die Wirksamkeit therapeutischer Verfahren, dennoch haben auch diese Studienansätze methodische Begrenzungen, nicht zuletzt auch im Bereich der Depressionstherapie: So werden in RCTs typischerweise diagnostisch möglichst homogene Stichproben von depressiven Patienten rekrutiert, die nicht ohne weiteres den Patienten in der klinischen Praxis entsprechen. Letztere sind stärker durch einen hohen Grad von Komorbidität mit weiteren psychischen oder somatischen Symptomen bzw. Erkrankungen gekennzeichnet. Viele Studien, besonders im angloamerikanischen Bereich, beziehen sich auf Patienten, die nicht in der Routinepraxis gesehen bzw. für Studien gewonnen werden, sondern gezielt über Zeitungsanzeigen angeworben werden. Solche Studien enthalten oft nur eine

begrenzte Zahl im engeren Sinn depressiver Patienten (z. B. STAR-D-Studie, 22 %, [22]). Sehr schwer depressive Patienten haben insgesamt eine geringere Chance, in Studien einbezogen zu werden, sei es wegen der Sorge um eine höhere Suizidalität oder wegen der ethischen Unmöglichkeit, schwer depressive Patienten in potenziell weniger wirksame Therapiearme zu randomisieren [23]. Dies ist einer der Gründe, warum in den letzten vier Jahrzehnten in RCTs mit Antidepressiva immer mehr leicht bis subsyndromal depressive Patienten untersucht wurden [23]. Die Einbeziehung solcher Patienten berührt das Problem der Placebowirkung in besonderer Weise (s. u.). Schließlich ist primär aus dem Bereich der Psychotherapie bekannt und teilweise auf Aspekte z. B. des Clinical Management bei Pharmakotherapie übertragbar, dass *Therapeutenvariablen* (Übersicht: [24]) und *Patientenpräferenzen* [25] wesentliche Faktoren des Behandlungserfolges darstellen. Diese werden in RCTs gegenüber den zu vergleichenden spezifischen Therapieverfahren oft nicht berücksichtigt (z. B. [26]).

Placebowirkungen sind ubiquitärer Bestandteil medizinischer und therapeutischer Behandlungen. Sie bestehen im Wesentlichen aus den drei Komponenten Spontanverbesserung, Messfehler und wahrer Placeboeffekt. Wahre Placeboeffekte werden vor allem als Lern- und Erwartungseffekte, aber auch als Ausdruck unspezifischer therapeutischer Faktoren wie Fürsorge, Strukturierung und persönlicher Kontakt gesehen. Der Anteil von Placeboeffekten liegt bei psychischen Erkrankungen deutlich höher als bei anderen medizinischen Konditionen [27]. Dago und Quitkin [28] fanden, dass zudem bei Depressionstherapien höhere Placeboeffekte dann zu erwarten sind, wenn eine depressive Episode im Kontext psychosozialer Belastungen auftrat. Weiter wird das Phänomen beschrieben, dass eine Korrelation zwischen der Höhe des Placeboeffektes und dem Jahr der Publikation einer Studie besteht, d.h. seit Jahren nimmt die Höhe der Placeboeffekte zu [29].

Breit rezipiert wurden die Studien von Kirsch und Kollegen [30-32], die postulieren, dass möglicherweise ca. 50% der Wirkung von Antidepressiva auf Placeboeffekte zurückzuführen ist. So fanden die Autoren, dass im Bereich leichter Depressionen die Placebowirkung einen Großteil des antidepressiven Effektes von Medikamenten ausmacht und dass erst bei schweren Depressionen, im Rahmen des Rückgangs der Placebowirkung, ein wahrer Medikamenteneffekt zum Tragen kommt. Konkret bedeutet dies, dass die Differenz zum Placeboeffekt den von ehemals von der NICE als Grenzwert der klinischen Signifikanz festgelegten Wert von $d=0,5$ erst ab einem Hamilton-Depressionsscore von 28 überschreitet [30]. Eine neuere Studie [33] bestätigt den hohen Placeboanteil der medikamentösen antidepressiven Therapie. Moncrieff et al. (2001) betonen das Phänomen, dass die in der Vergangenheit durchgeführten, allerdings wenigen Studien mit aktiven Placebomedikamenten (Imitation von Nebenwirkungen, z. B. Atropin) zu einer weiteren Verringerung wahrer Effekte führten. Das Update der NICE-Guideline zur Therapie der Depressionen aus dem Jahr 2009 diskutiert die genannten Probleme und weist zusätzlich darauf hin, dass bei der depressionsspezifischen Placebowirkung auch der Einfluss der nicht direkt depressionsbezogenen Komponenten der Medikation (z. B. Schlafinduzierung, Angstlinderung) berücksichtigt werden muss [34].

Psychotherapie

Die Aussagekraft randomisiert-kontrollierter Studien (RCTs), insbesondere zum Nachweis der Wirksamkeit psychotherapeutischer Verfahren, wird seit längerem in Deutschland kontrovers diskutiert (z. B. im Wissenschaftlichen Beirat Psychotherapie (gem. § 11 PsychThG) oder im Unterausschuss Psychotherapie des Gemeinsamen Bundesausschuss). Zwar ist unbestritten, dass RCTs i. d. R. zu den reliabelsten Aussagen hinsichtlich der Wirksamkeit (efficacy) von Therapieverfahren führen, die Aussagekraft der so gewonnenen Zusammenhänge für die klinische Versorgung (effectiveness) wird aber kritisch gesehen.

Insbesondere hinsichtlich des Paradigmas der randomisierten Zuweisung in Studien werden Schwierigkeiten gesehen, die die Umsetzbarkeit in die Praxis erschweren können [35; 36]. Im Bereich der Psychotherapie haben die „Passung“, d. h. die vertrauensvolle und emotional tragfähige Beziehung zwischen Patient und Therapeut, und auch die Präferenz der Patienten für ein bestimmtes therapeutisches Vorgehen im klinischen Alltag, eine hohe Bedeutung. Weiter ist die fehlende Möglichkeit einer „Verblindung“ relevant, da es auch in der Psychotherapieforschung einen starken „Allegiance-Effekt“ gibt, wonach die therapeutische Orientierung des Forschenden das Studienergebnis beeinflusst (vgl. Wampold, 2001 [37], zum Allegiance-Effekt in der Psychotherapieforschung).

Ein weiteres Problem wird in der Entwicklung eines *adäquaten Kontrolldesigns für Psychotherapiestudien* gesehen. Die Kontrolle durch andere psychotherapeutische Verfahren ist wegen des, verglichen mit Pharmakotherapiestudien, ungleich höheren Aufwandes (Gewinnung angemessen ausgebildeter und supervidierter Therapeuten in einem nicht primär verfügbaren Therapieverfahren) häufig schwierig. Metaanalysen zu zahlreichen randomisiert-kontrollierten Studien zeigen, dass der Effekt einer Psychotherapie tatsächlich mit dem Grad der „Aktivität“ der Kontrollbedingung variiert. So ist er im Vergleich zu einer Wartegruppe oder zu einem Medikamenten-placebo höher als zu einer aktiven Kontrolle beispielsweise mit Antidepressiva oder unsystematischen, unter-

stützenden Gesprächen [38; 39]. Bezüglich der Effektivität einer Psychotherapie besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kontrollbedingungen Warteliste oder Medikamentenplacebo [40].

Placeboeffekte sind in der Psychotherapie relativ schwer zu isolieren. Dies hat damit zu tun, dass zu einem erheblichen Teil Ergebnisse von Psychotherapie auf *unspezifische Wirkfaktoren* (wie eben Erwartungshaltungen, generelle Zuwendung, Strukturierung und Vermittlung von Hoffnung) zurückzuführen sind. Insofern diese Faktoren jeglicher Form von psychotherapeutischen oder psychosozialen Interventionen zuzuschreiben sind, gibt es keine befriedigende und allgemein anerkannte Definition eines Placeboeffektes im Rahmen von Psychotherapien. Sogenannte „nicht spezifische“ oder "Placebo-Psychotherapien" sind schwer einzuordnen und werden manchmal als "Kontrolle" und manchmal als wirksame Interventionen verwendet. Sie können helfen, die wirksamen Komponenten von anderen Interventionen zu identifizieren, womit sich eine Analogie zum medikamentösen Placebo herstellen lässt. Die nicht spezifischen Komponenten einer Psychotherapie werden jedoch selten als Placebo, sondern vielmehr als intendierte "allgemeine Wirkfaktoren" eingeordnet.

Bei der Diskussion von Placebokomponenten in der Psychotherapie muss berücksichtigt werden, dass Psychotherapie generell eine aktive und partizipative Haltung von Patienten befördern möchte. Dies geht idealerweise mit einer dann erhöhten Selbstwirksamkeit als zentralem Element psychotherapeutischer Wirkung einher und hat damit den Anspruch, rezeptive Erwartungshaltungen, wie sie unbewusst im Placeboeffekt wirksam werden können, teilweise zu überwinden. Im Vergleich zu Pharmakotherapiestudien können Psychotherapiestudien daher nicht doppelblind durchgeführt werden, da zumindest der Therapeut (zumeist aber auch der Patient) wissen, was er tut. Selbst beim Einsatz so genannter verblindeter Rater entspricht die Verblindung nicht dem, wie es in Pharmakotherapiestudien möglich ist, da Patienten bei der Untersuchung häufig indirekt preisgeben, ob sie sich zum Beispiel derzeit in aktiver Psychotherapie oder auf einer Warteliste befinden [41].

Dies ist nur schwer mit der eher „passiven“ Patientenrolle bei der Einnahme von Antidepressiva vergleichbar. Auch die Einnahme von Medikamenten hat symbolische und unspezifisch psychologisch aktivierende, eben Placeboeffekte, die dann aber nicht durch die „Überführung“ in eine aktivere Patientenrolle genutzt werden [33].

Dies ist zu berücksichtigen, wenn Effekte der Psychotherapie mit denen der Pharmakotherapie verglichen werden. In doppelblinden randomisierten Antidepressivastudien wird die Effektstärke reduziert, da im Verumarm wegen des Risikos, nur Placebo zu erhalten, weniger Hoffnung als bei Pharmakotherapie im Versorgungsalltag induziert wird, im Placeboarm jedoch mehr als durch „watchful waiting“. Daher wird teilweise gefordert, dass für einen korrekten Vergleich der Wirksamkeit von Psychotherapie und Antidepressiva sowohl Psychotherapie als auch Pharmakotherapie offen durchgeführt werden. In einer Metaanalyse, in der Studien mit direkten Vergleichen zwischen offener Psychotherapie und offener Pharmakotherapie depressiver Episoden ausgewertet wurden, fand sich eine signifikante, in Bezug auf die absolute Patientenzahl jedoch geringe Überlegenheit von Antidepressiva gegenüber Psychotherapie (NNT = 14) [42], sodass die Autoren selbst zum Schluss kommen, dass die hier identifizierten Unterschiede wohl nicht als klinisch relevant betrachtet werden können.

Die Forderung nach versorgungsnahen kontrollierten oder Feldstudien, die Praxisbedingungen besser abbilden, trägt der Tatsache Rechnung, dass die in RCTs aufgenommenen Patientenkollektive in der Regel – im Vergleich zur ambulanten psychotherapeutischen Praxis in der BRD – deutlich kürzer behandelt wurden. Ein weiteres Problem besteht darin, dass zurzeit kaum Studien vorliegen, die nicht nur die Wirksamkeit unter kontrollierten Bedingungen (efficacy), sondern auch den Nutzen unter Versorgungsbedingungen (effectiveness) untersuchen sowie über ausreichend lange Behandlungs- und Katamnesezeiträume verfügen (dies gilt im Übrigen auch für Studien zur Antidepressivatherapie). Daher erscheint es sinnvoll, neben randomisiert-kontrollierten Studien auch andere Forschungsdesigns, z. B. ursprüngliche Fallserien und Versorgungsstudien zur Überprüfung des Nutzens einer Therapie in der Routineversorgung, in die Bewertung des Gesamtnutzens einzelner Psychotherapieverfahren einzubeziehen [40; 43; 44]. Schließlich wird angeführt, dass in der Versorgungspraxis die Mehrheit der Patienten unter vielfältigen, zu berücksichtigenden komorbiden Erkrankungen leiden, die eine manualisierte Durchführung der Therapieverfahren erschweren können [45; 46].

Diesen möglichen Einschränkungen stehen *umfassende systematische Analysen von Psychotherapiestudien* gegenüber [47], die zeigen, dass durch RCTs valide Aussagen zur Wirksamkeit von psychotherapeutischen Verfahren gemacht werden können, d. h. die Frage beantworten können, inwieweit die Veränderungen tatsächlich auf das Verfahren und nicht auf andere Faktoren zurückgehen. Auch Shadish et al. (1997, 2000) [44; 48] fanden in zwei aufwändigen Sekundäranalysen von Metaanalysen als zentrales Ergebnis, dass Labor- und Feldstudien hinsichtlich der Effektindikatoren (also z. B. symptomatische Besserungen) im Wesentlichen übereinstimmende Ergebnisse zeigen. Grawe (2005) [49] konnte schließlich zeigen, dass eine methodisch hochwertige Kontrolle durch andere Therapieverfahren auch unter Praxisbedingungen realisierbar ist.

In der Konsensgruppe wie der Steuergruppe bestand keine Einigung, ob RCTs im Bereich der Psychotherapieforschung die herausragende Bedeutung und Wertung zusteht, wie sie sie z. B. im Bereich der Nutzenbewertung von Medikamenten haben. Konsens bestand darüber, dass es in der Psychotherapieforschung aufwendiger sein kann, valide RCTs zu konzipieren und durchzuführen (z. B. Randomisierung, größere Bedeutung von Kontextfaktoren, lange Beobachtungsdauer). Das hat unter anderem dazu geführt, dass für einzelne psychotherapeutische Verfahren wie der Verhaltenstherapie eine erheblich größere Anzahl RCTs vorliegt als für andere (insbesondere tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie und Psychoanalyse). Aus dem Fehlen von RCTs für einzelne Verfahren kann aber nicht zwingend der Rückschluss gezogen werden, dass diese Verfahren nicht wirksam sind. In der richtlinienpsychotherapeutischen Versorgung wird darüber hinaus die Unterscheidung zwischen Akut- und Erhaltungstherapie bzw. Rezidivprophylaxe aus konzeptionellen Gründen nicht getroffen (siehe Kapitel „Psychotherapie als alleinige Erhaltungstherapie bzw. Rezidivprophylaxe“).

Aufgrund der oben dargestellten Diskussion entschloss sich die Steuer- und Konsensgruppe zu einer differenzierten Vorgehensweise in der Empfehlungsvergabe für das Kapitel Psychotherapie:

- für keines der Verfahren wurde eine spezifische Empfehlung ausgesprochen;
- alle angewendeten Verfahren der Richtlinienpsychotherapie wurden genannt;
- für alle untersuchten Verfahren wurden die vorliegenden Studien (RCTs und Metaanalysen) aufgeführt. Bei einzelnen Verfahren, wenn solche nicht vorlagen, wurden auch naturalistische Studien berücksichtigt.

Hiermit soll es dem Nutzer der Leitlinie ermöglicht werden, sich schnell einen Überblick über die Evidenzlage zu den einzelnen Verfahren zu verschaffen. Dieses Vorgehen wurde im Konsens aller Beteiligten abgestimmt.

Es bestand dagegen kein mehrheitsfähiger Konsens in der Steuer- und Konsensgruppe, wonach die einzelnen psychotherapeutischen Verfahren hinsichtlich ihrer differentiellen Wirksamkeit bei einzelnen Indikationen im Vergleich zu anderen Verfahren dargestellt werden könnten. Dies mag als Mangel an der vorliegenden Leitlinie gelten, ist aber dem vereinbarten und geforderten Konsensprozess geschuldet.

Publication Bias

Die selektive Veröffentlichung von Studien (entsprechend der von den Autoren gewünschten Richtung der Ergebnisse) ist ein inzwischen so gut untersuchtes Phänomen, dass entsprechende methodische Standards zur Prüfung solcher Effekte gut etabliert sind (Funnel-Plot, Trim-and-Fill-Method, Egger's-Test, Selektionsmodelle [50]). Der kompetitive Bereich der Pharmakotherapie mit seinen industriellen und anderen Interessen ist anfällig für dieses Phänomen [51; 52]. Als zentral gilt die Studie von Turner et al. [53], die unter Zuhilfenahme von bei der FDA registrierten Studien einen ausgeprägten Publication Bias im Bereich der Antidepressiva nachwies. Nach dieser Übersichtsarbeit wird der Gesamteffekt antidepressiver Medikation, der - wie oben berichtet - bei leichter erkrankten Patienten nur schwer von der Placebowirkung abzugrenzen ist, sehr wahrscheinlich aufgrund der selektiven Veröffentlichungspraxis zusätzlich um ein Drittel überschätzt (Hedges's g liegt für alle publizierten Studien bei 0,41; bezieht man alle bei der FDA registrierten Studien ein, sinkt der Effekt auf 0,31 [53]). Die Tendenz zur bevorzugten Veröffentlichung positiver Studienergebnisse existiert unabhängig von spezifischen industriellen Interessen und betrifft auch die Psychotherapieforschung. Jüngere Untersuchungen fanden Hinweise auf einen Publication Bias im Rahmen typischer, eher kürzer angelegter kontrollierter Psychotherapiestudien. Bei statistischer Kontrolle für den Effekt dieses Publikation-Bias resultiert in einer Metaanalyse von Cuijpers et al. (2010) [54] ebenfalls eine Reduktion der Effektstärken für Psychotherapie um etwa ein Drittel (Reduktion der mittleren Effektstärke von 0,67 auf 0,42). Eine später publizierte Arbeit [55] konnte dieses Ergebnis mit einer etwas anderen Methodik jedoch nicht replizieren und konnte keinen Einfluss eines Publication Bias auf die Evidenz von psychotherapeutischen Interventionen belegen. Dieses diskrepante Ergebnis führen die Autoren darauf zurück, dass sie ihre Replikation auf homogene, also sich untereinander ausreichend ähnelnde Datensätze beschränkt hatten. Eine weitere Metaanalyse aus der Arbeitsgruppe um Cuijpers [56] weist erneut auf einen unangemessen hohen Anteil signifikant positiver Psychotherapieergebnisse hin. Analog zur Pharmakotherapie ist auch für die Psychotherapieforschung zu fordern, die Qualität der Studien zu verbessern und insbesondere diese häufiger unter Praxisbedingungen durchzuführen.

Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen

Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen randomisiert-kontrollierter Studien werden in der Regel als die stärkste empirische Evidenz bei der Beurteilung der Wirksamkeit von Behandlungen betrachtet. Während mehrere Richtlinien existieren, die die Erstellung und Beschreibung solcher Arbeiten regeln, bleibt bei der Interpretation ihrer Ergebnisse immer Raum für Flexibilität und Subjektivität. Die uneinheitliche und manchmal widersprüchliche Beurteilung von metaanalytischen Befunden ist in erster Linie auf die Annahmen, Werte und Präferenzen der Leser [57] und auf die (fehlende) Passung zwischen der Arbeit und dem Verwendungskontext [58] zurückzuführen. Häufige Diskussionspunkte betreffen die Mischung von unterschiedlichen Studien in einer Analyse („Apfel-und-Birnen“ Problem), die Zusammenfassung methodisch fragwürdiger Studien („Garbage-in-Garbage-out“ Problem) und die Nichtveröffentlichung negativer Befunde („File-Drawer“ Problem) [59]. Einen hilfreichen standardisierten Interpretationsansatz bietet das GRADE-System [60], in dem die methodische Qualität (interne Validität, „Risk of Bias“) der eingeschlossenen Studien, die statistische Heterogenität und die Präzision der geschätzten Effekte, die Anwendbarkeit und die Indirektheit der Ergebnisse sowie die Wahrscheinlichkeit einer systematisch verzerrten Publikationsstrategie („Publication Bias“) berücksichtigt werden. Die Beurteilung dieser Aspekte (mit GRADE, mit anderen Systemen oder unsystematisch) und die Kombination der einzelnen Komponenten in eine konsensuelle Gesamtbewertung erfordern den Einbezug von Experten und verschiedenen Leistungsträgern, weswegen auch dieser Leitlinie nicht nur die empirische Evidenz, sondern auch die Arbeit durch ein sorgfältig ausgewähltes und zusammengestelltes Experten- und Entscheidungsgremium zugrunde liegt.

Insgesamt ist die evidenzbasierte Forschung sowohl im Bereich der Pharmako- als auch der Psychotherapie sehr umfangreich. Die Qualität der Studien nimmt insgesamt zu. RCTs gehören zu den erforderlichen und geeigneten Instrumenten der Erforschung und Weiterentwicklung der besten Interventionen zur Behandlung und Versorgung von depressiven Patienten. Diese Ausführungen geben dennoch Anlass, die bisherigen Ergebnisse, so hilfreich sie auch sein mögen, kritisch zu werten und nicht darin nachzulassen, die Qualität der Studien zu verbessern und insbesondere diese häufiger unter Praxisbedingungen durchzuführen.

8 Externe Begutachtung

Vor der Veröffentlichung der endgültigen Version der NVL Unipolare Depression wurde der Entwurf in einem öffentlich zugänglichen Diskussionsforum unter www.leitlinien.de sechs Wochen lang (20.07.2015 bis 31.08.2015) für Kommentierungen bereitgestellt. Der Beginn dieses externen Begutachtungsverfahrens im Rahmen einer Konsultationsphase wurde über eine öffentliche Pressemitteilung sowie zusätzlich per Mail als Nachricht an alle relevanten Stakeholder bekannt gegeben.

Beiträge der interessierten Fachöffentlichkeit, von Vertretern verschiedener Interessengruppen oder auch individuelle Beiträge wurden vom 20.07.2015 bis 31.08.2015 durch das ÄZQ gesammelt und an den Expertenkreis zur Stellungnahme weitergeleitet.

Insgesamt gingen *142 Kommentare* zur S3-Leitlinie bzw. NVL ein. Die eingegangenen Kommentare wurden zunächst vom ÄZQ anonymisiert und dann vom Redaktionsteam aufbereitet und diskutiert. Daraus resultierende Änderungen einerseits bzw. die Feststellung keines Änderungsbedarfs andererseits mit jeweiligen Begründungen wurden der Steuergruppe präsentiert und von ihr beschlossen. Dieses Verfahren wurde mit der Konsensgruppe abgestimmt. Nähere Informationen zu den Inhalten der Kommentare können auf Anfrage bei der NVL-Redaktion (nvl@azq.de) eingesehen werden.

9 Finanzierung und redaktionelle Unabhängigkeit

Die Finanzierung der Leitlinienerstellung erfolgte durch Fördermittel der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)¹.

Die Erstellung erfolgte in finanzieller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. Die Expertenarbeit, auch der Redaktionsgruppe und der beiden Verantwortlichen für die Leitlinie, erfolgte ehrenamtlich ohne Honorar. Die wissenschaftliche Aufarbeitung der Evidenz und die Organisation erfolgten im Rahmen einer durch Projektmittel finanzierten wissenschaftlichen Mitarbeit. Die Reisekosten der Experten wurden durch Projektmittel der DGPPN bzw. durch die beteiligten Fachgesellschaften getragen, die Reisekosten für die Mitarbeiter des Koordinationsteams und für die beiden Verantwortlichen der Leitlinie wurden durch die DGPPN getragen.

¹ Durch die *Fördermittel der DGPPN* wurde eine wissenschaftliche Referentin am Institut und Poliklinik für Medizinische Psychologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf sowie Reisekosten finanziert.

10 Gültigkeit der NVL, Zuständigkeit für die Aktualisierung

Gültigkeitsdauer und Fortschreibung

Die 2. Auflage der NVL/S3-Leitlinie Unipolare Depression wurde am 16. November 2015 publiziert. Die Gültigkeit der NVL/S3-Leitlinie ist in der aktuellen Fassung der Leitlinie festgelegt. Eine fünfjährige Überarbeitung und Herausgabe – gemessen ab dem Zeitraum der schriftlichen Publikation – wird angestrebt.

Verantwortlichkeit für die Aktualisierung

Für die Aktualisierung ist die NVL-Redaktion im ÄZQ verantwortlich. Im Falle neuer relevanter Erkenntnisse, welche die Überarbeitung der NVL erforderlich machen, erfolgt eine kurzfristige Aktualisierung und Information der Öffentlichkeit über die Internetseite des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien (www.versorgungsleitlinien.de) und die Internetseiten des Leitlinienregisters der AWMF (www.awmf.org/leitlinien/detail/II/nvl-005.html).

11 Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Autoren der NVL haben etwaige Interessenkonflikte am Anfang des Leitlinienprozesses schriftlich offengelegt (siehe Anhang 2 Tabellarische Übersicht Interessenkonflikte). Alle potentiellen Interessenkonflikte wurden im Rahmen der Diskussion der Leitliniengruppe offen thematisiert. Ausschlüsse wurden als nicht erforderlich angesehen.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Mitglieder der Konsensrunde (grau unterlegt sind die Mitglieder der Steuergruppe).....	11
Tabelle 2: Koordinationsteam.....	13
Tabelle 3: Evidenzebenen.....	15
Tabelle 4: Grade der Empfehlung.....	16
Tabelle 5: Überleitung der Evidenzgrade der S3-Leitlinie in Empfehlungsgrade und Symbolik der NVL.....	16

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Organigramm der Erstellung der S3-Leitlinie bzw. Nationalen VersorgungsLeitlinie „Unipolare Depression“	10
--	----

Verwendete Abkürzungen

5-HT-Rezeptoren	Serotonin-Rezeptoren
AD	Antidepressiva
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ADS	Allgemeine Depressionsskala
APP	Ambulante psychiatrische Pflege
AU-Tage	Arbeitsausfalltagen
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BÄK	Bundesärztekammer
BDI	Beck-Depressionsinventar
BRMS	Bech-Rafaelsen-Melancholie-Skala
CAST	Cardiac Arrhythmia Suppression Trial
CBASP	Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy
CGI	Clinical Global Impression
CM	Clinical Management
CPA	Canadian Psychiatric Association
CT	Computertomographie
CYP	Cytochrom
DAK	Deutsche Angestellten-Krankenkasse
DALY	Disability-adjusted Life Years
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
DMP	Disease Management Programme
DNA	Deoxyribonucleic acid
DSM-III-R	Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, 3. überarbeitete Auflage
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiogramm
EKT	Elektrokrampftherapie
ENRICHD	Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients with Depression
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FDD	Fragebogen zur Depressionsdiagnostik
GAF	Global Assessment of Functioning
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDS	Geriatrische Depressionsskala
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPT	Gesprächspsychotherapie
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HAM-D17 Skala	Hamilton-Depressions-Skala
HbA1, HbA1c	Hämoglobin, alpha 1
HDRS	Hamilton-Depression-Rating-Skala

HKP	Häusliche psychiatrische Krankenpflege
Hz	Hertz
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten
IPT	Interpersonelle Psychotherapie
ITT	Intention-to-Treat
IV	Integrierte Versorgung
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KHK	Koronare Herzkrankheit
KKP	Klinischer Konsenspunkt – Standard in der Behandlung
KVT	Kognitive Verhaltenstherapie
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
MAO	Monoaminoxidase
MAOI	Monoaminoxidase-Inhibitoren
MBCT	Mindfulness-Based Cognitive Therapy
MRI	Kernspintomographie
NGP	Nominaler Gruppenprozess
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NIMH	National Institute of Mental Health
NRI	Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren
NSMRI	Nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
PE-GPT	Process-Experiential Gesprächspsychotherapie
PHQ-D	Gesundheitsfragebogen für Patienten (Depression)
PSD	Post-Stroke-Depression
PST	Problem-solving therapy
Psych-KGs	Psychisch-Kranken-Gesetz
PsychThG	Psychotherapeutengesetz
PTSD	Posttraumatische Belastungsstörung
RCT	Randomisierte klinische Studie
RR	Relative Ratio/Risiko
rTMS	Repetitive Transkranielle Magnetstimulation
SCL	Symptom-Checkliste
SGB	Sozialgesetzbuch
SIADH	Syndrom der vermehrten Produktion/Wirkung des antidiuretischen Hormons ADH
SNR	Selektive Noradrenalin-Rückaufnahme-
SNRI	Selektive Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren
SPSP	Short Psychodynamic Supportive Psychotherapy
SSNRI	Selektive Serotonin-/Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren
SSRI	Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren, Serotoninwiederaufnahmehemmer
STPP	Short-Term Psychodynamic Psychotherapy
TAU	Treatment As Usual
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
TMS	Transkranielle Magnetstimulation

TSH-Wert	Wert für Thyreoidea-Stimulierendes Hormon = Thyreotropin
TZA	Trizyklische Antidepressiva
UV	Ultraviolettstrahlung
VNS	Vagus-Nerv-Stimulation
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Abkürzungsverzeichnis der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen

AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BÄK	Bundesärztekammer
BApK	Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranker
BDA	Deutscher Hausärzteverband
BDK	Bundesdirektorenkonferenz psychiatrischer Krankenhäuser und Arbeitskreis Depressionsstationen
BDP	Berufsverband Deutscher Psychologinnen und Psychologen
BPM	Berufsverband der Fachärzte für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie Deutschlands
BPtK	Bundespsychotherapeutenkammer beratend
BVDN	Berufsverband Deutscher Nervenärzte
BVDP	Berufsverband Deutscher Psychiater
BVVP	Bundesverband der Vertragspsychotherapeuten
CKPA	Chefarztконференz psychosomatisch-psychotherapeutischer Krankenhäuser und Abteilungen
DAGSHG	Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen
DÄVT	Deutsche Ärztliche Gesellschaft für Verhaltenstherapie
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DFT	Deutsche Fachgesellschaft für tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie
DGGPP	Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie
DGPM	Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DGPs	Deutsche Gesellschaft für Psychologie
DGPT	Deutsche Gesellschaft für Psychoanalyse, Psychotherapie, Psychosomatik und Tiefenpsychologie
DGRW	Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften
DGVT	Deutsche Gesellschaft für Verhaltenstherapie
DPG	Deutsche Psychoanalytische Gesellschaft
DPtV	Deutsche Psychotherapeutenvereinigung
DPV	Deutsche Psychoanalytische Vereinigung
DVT	Deutscher Fachverband für Verhaltenstherapie
GwG	Gesellschaft für Personenzentrierte Psychotherapie und Beratung
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung

Anhang

Anhang 1 Formular zur Darlegung von Interessenkonflikten

Erklärung über Interessenkonflikte



(Titel, AWMF-Registernummer)

zu Händen

(Leitlinienkoordinator)

Vorbemerkung

Die Entwicklung von Leitlinien für die medizinische Versorgung verlangt über die fachliche Expertise hinaus eine Vermeidung kommerzieller Abhängigkeiten oder anderer Interessenkonflikte, die die Leitlinieninhalte beeinflussen. Es gibt eine Vielzahl von materiellen (z. B. finanzielle oder kommerzielle) und immateriellen (z. B. politische, akademische oder persönliche) Beziehungen, deren Ausprägungsgrade und Bedeutungen variieren können. Interessenkonflikte sind somit zumeist unvermeidbar, aber nicht zwangsläufig problematisch in Hinblick auf eine Beeinflussung der Leitlinieninhalte.

Eine Erklärung zu den Beziehungen und den daraus entstehenden Interessenkonflikten durch die Autoren der Leitlinien und die Teilnehmer am Konsensusverfahren ist für die Qualitätsbeurteilung von Leitlinien, aber auch für ihre allgemeine Legitimation und Glaubwürdigkeit in der Wahrnehmung durch Öffentlichkeit und Politik entscheidend.

Die Erklärungen werden zu Beginn des Leitlinienprojekts gegenüber dem Leitlinienkoordinator abgegeben. Bei länger andauernden Projekten kann eine zusätzliche Abgabe im Verlauf erforderlich sein. Ob davon die erforderliche Neutralität für die Mitarbeit bei der Leitlinienentwicklung in Frage gestellt ist oder in welchen Bereichen das professionelle Urteilsvermögen eines Experten durch die Interessen Dritter unangemessen beeinflusst sein könnte, ist in der Leitliniengruppe zu diskutieren und zu bewerten.

Die Inhalte der Erklärungen und die Ergebnisse der Diskussion zum Umgang mit Interessenkonflikten sollten im Leitlinienreport offen dargelegt werden. In der Langfassung der Leitlinien ist auf das Verfahren der Sammlung und Bewertung der Erklärungen hinzuweisen.

Wir möchten Sie bitten, untenstehende Erklärung auszufüllen und zu unterzeichnen.

AWMF-Formular zur Erklärung von Interessenkonflikten im Rahmen von Leitlinienvorhaben
Stand 08.02.2010

Erklärung

Die Erklärung betrifft finanzielle und kommerzielle (materielle) sowie psychologische und soziale (immaterielle) Aspekte sowie Interessen der Mitglieder selbst und/oder ihrer persönlichen/professionellen Partner innerhalb **der letzten 3 Jahre**. Bitte machen Sie **konkrete Angaben zu folgenden Punkten**:

1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

- Nein
 Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

- Nein
 Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

- Nein
 Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

4. Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)

- Nein
 Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

- Nein
 Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

6. Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft

- Nein
 Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

7. Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung

- Nein
 Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

8. Politische, akademische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten

- Nein
 Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre

Bewertung

Ergeben sich aus allen oben angeführten Punkten nach Ihrer Meinung für Sie oder die ganze Leitliniengruppe bedeutsame Interessenkonflikte?

- Nein
 Ja

Falls ja, bitte Angabe eines Vorschlags zur Diskussion in der Leitliniengruppe (z. B. Stimmenthaltung zu speziellen Fragestellungen):

Ort, Datum

Name (bitte Druckschrift)

Unterschrift

Adresse (Einrichtung, Straße, Ort, Emailadresse)

Anhang 2 Tabellarische Übersicht Interessenkonflikte

Name	1. Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/ bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümer-interesse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte?
Baumeister, Harald	0	2-3 Workshops pro Jahr für VT-Ausbildungsinstitute	DRV-Bund	0	0	0	DGMP, DGPs, Deutsches Netzwerk Versorgungsforschung e.V., ESR II, Landespsychotherapeutenkammer Baden-Württemberg, Rehabilitationswissenschaftlicher Forschungsverbund Freiburg/Bad Säckingen	Psychologischer Psychotherapeut (VT)	Universität Ulm, früher Freiburg	0
Bermejo, Isaac	0	Honorare für Vorträge, Workshops, Schulungen (2-3 Jahr) bei unterschiedlichen Fortbildungsveranstaltungen, die teilweise von der Industrie gesponsert sind	0	0	0	0	DTGPP, DTPPP, DGPPN; Deutsche Gesellschaft Interpersonelle Psychotherapie in Deutschland	Psychologischer Psychotherapeut (VT); Versorgungsforschung	seit 15.06.2015 Universitätsklinikum Freiburg, Stabsstelle Supervisions- und Coachingdienst für Beschäftigte; 11.2010-04.2015 Cele-nus Kliniken GmbH, Offenburg	0
Berger, Mathias	Medizinischer Beirat Max Grundig Klinik Büh/Wissenschaftlicher Berater Rhein-Jura-Klinik Bad Säckingen	Bezirksärztekammer Südbaden Freiburg	0	0	0	0	Mitglied DGPPN, Vorstandsmitglied Freiburger Ausbildungsinstitut Verhaltenstherapie (FAVT) + Freiburger Fortbildungsakademie	Verhaltenstherapie + störungsorientierte PT	Universitätsklinikum Freiburg	0

Name	1. Berater- bzw. Gutachter- oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/ bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümer- interesse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte?
							Psychotherapie (FFAP)			
Bergmann, Frank	Beirat AXA Versicherung	0	0	0	0	0	DGPPN, DGN, BVDN, BVDP, BDN	0	selbstständig	0
Bohus, Michael	AOK Baden-Württemberg	AOK Baden-Württemberg, Astra Zaneta	AOK Baden-Württemberg	0	0	0	DGPPN, ESSPD, DDBT	Kognitiv Behaviorale Therapie, DBT	Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim; Universität Heidelberg, Universität Antwerpen	0
Böker, Heinz	0	0	0	0	0	0	0	0	Psychiatrische Universitätsklinik Zürich	0
Bräunlich, Ingrid	0	0	0	0	0	0	0	0	Ehrenamt	0
Bschor, Tom	0	Vortragshonorare der Firmen Lilly, Lundbeck, AstraZeneca, BMS, Servier, Bayer. Seit zweitem Halbjahr 2014 keine derartigen Beziehungen mehr.	0	0	0	0	ordentliches Mitglied + Sprecher AG Psychiatrie der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (als Vertreter der AkdÄ für LL unipolare Depression); Vorsitzender Berliner Gesellschaft für Psychiatrie und Neurologie; Vorstandsmitglied (wissensch. Sekretär) International Group for the Study of Lithium	0	Schlosspark-Klinik Berlin	0

Name	1. Berater- bzw. Gutachter- bzw. Tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/ bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümer- interesse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte?
							Treated Patients (IGSLI); Mitglied DGPPN, DGBS, ackpa, Sucht-akademie Berlin-Brandenburg, Berliner Medizinische Gesellschaft, Förderverein Freunde des Jüdischen Krankenhauses			
Franz, Matthias	0	0	0	0	0	0	DGP, DGPM, DGPPT	0	Universitätsklinikum Düsseldorf	0
Gensichen, Jochen	Zentralinstitut Kassenärztliche Bundesvereinigung (wissenschaft. Beirat)	AOK-Bundesverband, (Schulung zur Depression)	0	0	0	0	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (Sekt. Versorgung), European Association for Quality in General Practice/Family Medicine (nationaler Delegierter), Stiftung Allgemeinmedizin (Vorstand)	0	Universitätsklinikum Jena/FSU	0
Grötzinger, Michael	0	0	0	0	0	0	DGPPN	Wissenschaftliches Interesse für EKT	Universitätsklinikum RWTH Aachen	0
Gutzmann, Heinz	0	MEDICE Vortrag DGSM 12/14	0	0	0	0	DGGPP	0	Berettet sei 1/1/14, bis dahin Alexianer St. Hedwigskli-	0

Name	1. Berater- bzw. Gutachter- oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/ bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümer- interesse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte?
								king		
Hautzinger, Martin	Beirats- + Berater- tätigkeit Fliednerwerk Mühlheim a.d. Ruhr (Fliedner- klinik Berlin + Düsseldorf, Gründung Fliednerklinik Stuttgart), Beirats- + Berater- tätigkeit Firma Merz, Frankfurt mit Bezug auf "deprexis" Online Intervention bei Depression, Beratertätigkeit Vitos Klinik Gießen (Aufbau einer psycho- therapeutischen Station für ältere depressive Patienten)	Zahlreiche Vorträge (5-6/Jahr) in unterschiedlichen Kliniken, diese Fortbildungsveranstaltungen werden meist von der Industrie gesponsert, so dass das Vertragshonorar auf mir meist unbekanntem Firmengeldern beruht; Workshops + Schulungen in VT- Ausbildungsinstituten (ca. 5-6 ein- + zweitägige Veranstaltungen)	Zuwendungen des Spitzenverbandes der GKV seit 2009 (bis 2015) zur Durchführung einer Interventionsstudie zur Belastungsreduktion bzw. Beratungsoptimierung pflegender Angehöriger von Schlaganfallpatienten	0	0	0	Deutsche Gesellschaft für Psychologie - Fachgruppe Klinische Psychologie und Psychotherapie	Zahlreiche Forschungsarbeiten + Publikationen zur Kognitiven Verhaltenstherapie, Mitglied der "Academy of Cognitive Therapy" (USA), Herausgebervertrag mit der Fa. Hogrefe für die Buchreihen „Fortschritte der Psychotherapie“, „Ratgeber“ und „Standards der Psychotherapie“ Publikationen von Tests, Fach- und Lehrbücher beim Springer Verlag, Beltz Verlag, Hogrefe Verlag, Huber Verlag, Kohlhammer Verlag	Eberhard Karls Universität Tübingen, Fachbereich Psychologie, Leiter der Abteilung Klinische Psychologie und Psychotherapie (seit 1996)	0
Henkel, Karsten	0	0	0	0	0	0	DGPPN, DGN	0	Universitätsklinikum RWTH Aachen	0
Hüll, Michael	Honorar für einmalige Beratungstätigkeit / Advisory Boards von Roche	Honorare für Dozententätigkeit für die Bezirksärztekammer Freiburg und das	Durchführung von Studien mit Unterstützung der Firmen Abbvie, Pfizer, Schwabe GmbH	0	0	0	DGPPN, DGGPP	0	Zentrum für Psychiatrie Emmendingen, Anstalt öffentlichen Rechts	0

Name	1. Berater- bzw. Gutachter- oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/ bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümer- interesse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte?
							(IFPE) European Association of Psychiatrists (EPA), Section Epidemiology and Social Psychiatry	kation von diagnostischen Tests		
Leidecker, Christa	0	0	0	0	0	0	DGPT, DPV	0	selbstständig	1
Leucht, Stefan	Honorare für Beratungstätigkeiten/Advisory boards von Roche, EliLilly, Medavante, BristolMyers-Squibb, Alkermes, Janssen, Johnson & Johnson and Lundbeck	Honorare für Vorträge von Abbvie, Astra Zeneca, BristolMyersSquibb, ICON, EliLilly, Janssen, Johnson & Johnson, Roche, Sanofi-Aventis, Servier, Lundbeck und Pfizer	Keine finanziellen Zuwendungen von Firmen, aber die Fa. EliLilly hat umsonst Medikamente für eine klinische Studie mit mir als Studienleiter zur Verfügung gestellt. Projektförderung durch BMBF, EU und DFG	0	0	0	Einfaches Mitglied von DGPPN und ECNP	0	Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum rechts der Isar der TU-München	Ich fühle mich zwar niemandem verpflichtet und oben genannte Punkte beziehen sich fast ausschließlich auf den Bereich Schizophrenie und nicht auf den Bereich Depression, meine finanziellen Beziehungen zur Industrie stellen aber wohl einen potentiellen Interessenskonflikt dar, zumal ich von der Steuergruppe beauftragt wurde, die Evidenz für Antipsychotika bei Depression zu sichten

Name	1. Berater- bzw. Gutachter- oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/ bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümer- interesse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte?
Luderer, Hans-Jürgen	0	1. Hausarztforum Heilbronn 2014, Mittwoch, 02.07.2014, Heilbronn, GlaxoSmithKline, 2. Update Psychoedukation - 3. Symposium und Workshops. Samstag, 26.07.2014, Wasserburg am Inn, Janssen	0	0	0	0	Gesellschaft für Personenzentrierte Psychotherapie und Beratung e.V. (GwG)	0	Klinikum am Weissenhof, 74189 Weinsberg: 1.7.1996 - 30.9.2014 Chefarzt, seitdem berentet. Weiterhin geringfügig beschäftigter Mitarbeiter im Klinikum am Weissenhof	0
Matzat, Jürgen	0	Vorträge zum Thema Selbsthilfegruppen und Patientenvertretung	0	0	0	0	Deutsche Gesellschaft für Systemische und Familientherapie (bis 2013) ohne therapeutische Tätigkeit	Patientenvertretung im G-BA und anderen Gremien	Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen e.V.	0
Meister, Ramona	0	0	0	0	0	0	0	in Ausbildung zur Psychologischen Psychotherapeutin (VT)	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	0
Menzel, Herbert	0	0	0	0	0	0	0	0	keine Angabe	0
Merkle, Wolfgang	0	0	0	0	0	0	DPV, DGPM, CPKA, VPKD, AJM	0	Psychosomatische Klinik, Hospital zum heiligen Geist, Frankfurt	0
Merod, Rudi	0	0	0	0	0	0	Mitglied des DGVT Vorstands	Mitglied des DGVT Vorstands	eigene Praxis	0

Name	1. Berater- bzw. Gutachter- bzw. bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/ bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümer- interesse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte?
Messer, Thomas	Fa. Lundbeck, Fa. Trommsdorff, Fa. Janssen-Cilag	Fa. Lundbeck, Fa. Trommsdorff, Fa. Janssen-Cilag	0	0	0	0	DGPPN, AGNP, AMÜP-AGATE, DÄVT	0	Fachklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik Pfaffenhofen	0
Neiser, Inge	0	0	0	0	0	0	Berufsverband Deutscher Psychologinnen und Psychologen, Mitglied der Psychotherapeutenkammer des Saarlandes	0	freiberuflich in eigener psychotherapeutischen Praxis mit Kassenzulassung	0
Nothacker, Monika	0	0	0	0	0	0	Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin, Guidelines International Network (Deutsche Krebsgesellschaft)	0	AWMF, ÄZQ	0
Padberg, Frank	Mag&More GmbH	0	BMBF, Industrie (Brainsway Inc.- Teilnahme an Multicenterstudien, neuroConn GmbH - technische Unterstützung eines Forschungsprojektes)	0	0	0	DGPPN, Society of Neuroscience, Dt. Gesellschaft für Hirnstimulation in der Psychiatrie (DGHP)	Langjährige Forschung mit Schwerpunkt auf nicht-invasiver Hirnstimulation	Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München	0
Rabe-Menssen, Cornelia	0	0	0	0	0	0	0	0	Deutsche Psychotherapeutenvereinigung	0

Anhang 3 Recherche nach Systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zu Diagnose und Therapie der Unipolaren Depression

Ein- und Ausschlusskriterien für Treffersichtung

- A1 – Methodik/Publicationstyp (Primärstudien, unsystematischer Review)
- A2 – andere Erkrankung, andere Fragestellung, anderes Thema
- A3 – keine kategoriale Depressionsdiagnose
- A4 – Diagnose/Therapie bei Kindern und /oder Jugendlichen
- A5 – Sonstiges (z. B. Sprache, Publikation außerhalb des Suchzeitraums, Dubletten etc.)
- E1 – Systematischer Review passend zur Fragestellung

Recherchestrategie in der Trip Database, 05.10.2013

Englisch/Deutsch, (Januar 2009 – Oktober 2013)

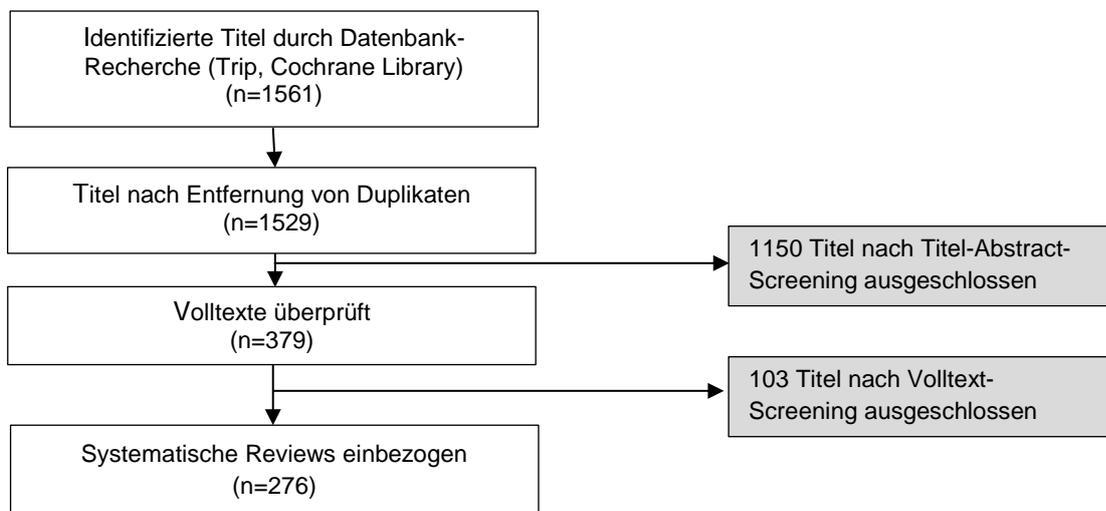
Nummer	Suche	Treffer
#1	Search Depression OR Dysthymia OR depres? OR Dysthym?	1149

Recherchestrategie in der Cochrane Library, 05.10.2013

Nummer	Suche	Treffer
#1	Search Depression OR Dysthymia	412

- Anzahl Dubletten: 32

Flowchart



Anhang 4 Evidenzübersicht

Evidenzaufbereitung: Medikamentöse Therapie

Referenz	Fragestellung und Zielkriterien	zentrale Ergebnisse	Anmerkungen	LoE
Arroll B, Elley CR, Fishman T, Good-year-Smith FA, Kenealy T, Blashki G, Kerse N, MacGillivray S (2009). Antidepressants versus placebo for depression in primary care. Cochrane Database of Systematic Reviews	Cochrane-Metaanalyse AA vs Plcb bei depr. Pat. im Hausarztsetting (primary care). Zielkriterien: Response (RR) und mittlere Symptomreduktion (HAMD od. MADRS)	Both TCAs and SSRIs are effective for depression treated in primary care. Pooled estimates of efficacy data showed an RR of 1.24, 95% CI 1.11-1.38 in favour of TCAs against placebo. For SSRIs this was 1.28, 95% CI 1.15 to 1.43.. The numbers needed to treat (NNT) for TCAs ranged from 7 to 16 (median NNT 9) and for SSRIs from 7 to 8 (median NNT 7) The numbers needed to harm (NNH for withdrawal due to side effects) ranged from 4 to 30 for TCAs (excluding three studies with no harmful events leading to withdrawal) and 20 to 90 for SSRIs	14 RCTs (16 Vergleiche); Begrenzt auf SSRI+TZA. Begrenzt auf Pat. < 65J. Nur primary care.	la
Barbui C, Cipriani A, Patel V, Ayuso-Mateos JL, van Ommeren M (2011). Efficacy of antidepressants and benzodiazepines in minor depression: systematic review and meta-analysis. The British Journal of Psychiatry 198, 11-16.	Systematisches Review zur Wirksamkeit von AA bei minorer Depr. Zielkriterien: failure to responde (50% HAMD- od. MADRS-Reduktion oder nach CGI)	Antidepressiva (untersucht: Paroxetin, Amitriptylin, Fluoxetin, Isocarboxazid) sind bei minorer/subthreshold Depr. nicht wirksamer als Placebo : relative risk (RR) 0.94, 95% CI 0.81–1.08.	Trotz des Titels der Metaanalyse wurden keine Studien zu Benzodiazepinen eingeschlossen (keine entsprach den Einschlusskriterien). - - Eingeschlossen insg. 6 Studien: 3 x Paroxetin gg Plcb, 1 x Ami gg Plcb, 1 x Fluoxetin gg Plcb, 1 x Isocarboxazid (MAO-H.) gg Plcb. Insgesamt 234 gg 234 Pat.	la
Barbui C, Esposito E, Cipriani A (2009). Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of suicide: a systematic review of observational studies. Canadian Medical Association Journal 180, 291-297.	Systematisches Review von Beobachtungsstudien (keine RCT) zum Suizid- und SV-Risiko unter SSRI.	SSRIs increased the risk of completed or attempted suicide among adolescents (OR 1.92, 95% CI 1.51–2.44). Risk was decreased among adults (OR 0.57, 95% CI 0.47–0.70). Among people aged 65 or more years, exposure to SSRIs had a protective effect (OR 0.46, 95% CI 0.27–0.79).	8 Studien, n<200.000 Ergebnis basiert auf Beobachtungsstudien. Damit lediglich Ergänzung zu den Erkenntnissen aus RCTs und daraus erstellten Metaanalysen. Problem der Beobachtungsstudien: oft Beginn der SSRI-Behandlung nach einem SV (damit SVE in Kontrollperiode überrepräsentiert) und SSRI außerdem verbunden mit Beginn einer psychiatrischen Beh. überhaupt. Ferner ist Einfluss von Krkhts.schwere oder -art auf Entscheidung für/gegen SSRI anzunehmen.	IIa

Referenz	Fragestellung und Zielkriterien	zentrale Ergebnisse	Anmerkungen	LoE
Bauer M, Tharmanathan P, Volz HP, Moeller HJ (2009). The effect of venlafaxine compared with other antidepressants and placebo in the treatment of major depression. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience 259, 172-185.	Metaanalyse zu fünf Fragestellungen bzgl Venlafaxin-Wirksamkeit. Zielkriterien: response, remission, drop outs.	Metaanalysen zum Vgl. von Venlafaxin vs. andere AA und vs. Plcb mit fünf verschiedenen Fragestellungen: 1) Venla vs SSRI: (fluoxetine, paroxetine, sertraline, citalopram, escitalopram and fluvoxamine), venlafaxine was associated with a greater response [odds ratio 1.15 (95% CI 1.02–1.29)] and remission [odds ratio 1.19 (95% CI 1.06–1.34)]. The drop out rate due to side effects was significantly higher in the venlafaxine trials, exact odds ratio 1.45 (95% CI 1.23–1.70; P< 0.0001), with a pooled risk difference of 0.032, (95% CI 0.013–0.052). 2) Venla vs. TCA: Response and remission not statistically significantly different, but sign. higher drop outs with TCA. 3) Rückfallverhütung vs Plc: odds ratio for relapse prevention with venlafaxine was 0.37 (95% CI 0.27–0.51). 4) Venla vs div. Antidepressiva bei therapieresistenter Depr (Non-Responder auf mind. 1 Antidepr.): odds ratio for response was 1.35 (95% CI 1.19–1.54, NNT=15). The odds ratio for remission was 1.35 (95% CI 1.20–1.52, NNT=15). Drop out rate for side effects was higher among venlafaxine, exact odds ratio 1.66 (95% CI 1.34–2.08;P< 0.0001) with a pooled risk difference of 0.02 (95% CI 0.02 to 0.06). 5) Venla vs. andere. Kein sign. Unterschied in Response oder Remission zu Mirtazapin, Bupropion und Trazodon.	34 RCT Venla vs SSRI (n=7.155); 18 RCT Venla. Vs. TZA (n=2.769); 7 RCT vs. andere Antidepr. (n=1.338); 3RCT vs. Plcb (n=973); 5 verschiedene Fragestellungen. Metanalyse "funded" by Venlafaxin-Hersteller (Wyeth). Sehr schwache Effekte im Vgl. zu SSRI (untere 95% CI-Grenze 1,02 (Response) bzw. 1,06 (Remission), NNT für Response Venla gg SSRI=36 (für Remission NNT=19).	la
Boyce RD , Hanlon JT , Karp JF , Kloke J , Saleh A, Handler SM (2012). A review of the effectiveness of antidepressant medications for depressed nursing home residents. Journal of the American Medical Directors Association 13, 326-331.	Narratives Review über 11 Studien bei Pflegeheimpatienten . (>65J.) mit Depr. Und AA-Therapie. kein einheitl. Zielkriterium	Pflegeheimpat. (>65J.) mit Depr., inkl. Depr. bei M. Alzh. Darunter nur 2 RCT mit Plcb-Ktrl: In einer sehr kleinen Studie war Paroxetin Plcb nicht überlegen; in der anderen Studie war Setralin Plcb nicht überlegen. In 1 weiteren RCT waren zwei verschiedene Nortriptylin-Dosierungen (bis 80mg/d vs 13 mg/d) gleich (un)wirksam, in 1 weiteren RCT waren Venla und Sertr gleich (un)wirksam. Die übrigen 7 eingeschlossenen Studien waren ohne Randomisierung.	Review aber keine Metaanalyse über 11 Studien, davon nur 4 randomisiert (davon nur zwei mit Plcb-Ktrl.)	lb

Referenz	Fragestellung und Zielkriterien	zentrale Ergebnisse	Anmerkungen	LoE
		Conclusio: Kein Wirksamkeitsbeleg für depr. Pflegeheimpat. aus plcb-ktrl.RCT. Studien ohne random. Ktrl.gr. oder mit lediglich zwei aktiven Armen können nicht belegen, dass bei diesen Pat. Antidepr. überhaupt wirksamer als Plcb sind.		
Bschor T, Baethge C (2010). No evidence for switching the antidepressant: systematic review and meta-analysis of RCTs of a common therapeutic strategy. Acta Psychiatrica Scandinavica 121, 174-179.	Ist Wechsel des AA wirksam? Metaanalyse über die drei einzigen Studien, in denen Non-Responder auf ein Antidepr. doppelblind auf ein neues oder die Fortführung des bislang unwirksamen Antidepr. randomisiert wurden. Zielkriterien: Response- und Remissionsraten	übereinstimmend keine größere Wirksamkeit für Umsetzen/switching . OR for response rates: 0.85 (95% CI: 0.55-1.30) favoring continuing	3 RCTs; Nach der Metaanalyse sind zwei weitere RCTs erschienen, beide bekräftigen das Ergebnis (Romera et al. J Clin Psychopharmacol 2012;32:479-86 und Souery et al. World J Biol Psychiatry 2011;12:364-75). Bei Souery et al. war Umsetzen sogar sign. weniger wirksam.	lb
Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA, Nosè M, Purgato M, Omori IM, Trespidi C, Barbui C (2012). Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews	Cochrane-Metaanalyse Duloxetin vs. andere AA. Zielkriterien: Response-, Remissions- und Abbruchraten	The pooled confidence intervals were rather wide and there were no statistically significant differences in efficacy comparing duloxetine with other antidepressants. However, when compared with escitalopram or venlafaxine, there was a higher rate of drop out due to any cause in duloxetine (OR) 1.62; 95% CI 1.01 to 2.62 and OR 1.56; 95% CI 1.14 to 2.15, respectively).	16 RCT, n=5735	la
Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, McGuire H, Barbui C (2010). Sertraline versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews	Cochrane-Metaanalyse Sertralin vs. andere AA. Zielkriterien: Response-, Remissions- und Abbruchraten	Evidence favouring sertraline over some other antidepressants for the acute phase treatment of major depression was found, either in terms of efficacy (fluoxetine: response: OR 0.73, 95% CI 0.59 to 0.92, p = 0.007) or acceptability/tolerability (amitriptyline, imipramine, paroxetine and mirtazapine). However, some differences favouring newer antidepressants in terms of efficacy (mirtazapine: early response [weeks 1-4]: OR 1.40, 95% CI 1.00 to 1.94, p = 0.05; early remission: OR 1.92, 95% CI 1.18 to 3.13, p = 0.008) and acceptability (bupropion: withdrawal due to any cause (OR 1.42, 95% CI 1.02 to 1.99, p = 0.04) were also found.	59 RCTs, mostly low quality; Effekte insg. schwach, Grenze des 95%CI in fast allen Fällen sehr nahe an 1.	la
Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, Trespidi C, Imperadore G, Signoretti A, Churchill R, Watanabe N, Barbui C	Cochrane-Metaanalyse Citalopram vs. andere AA. Zielkriterien: Response-, Remissions- und Abbruchraten	Citalopram significantly less effective than escitalopram (response OR 1.47, 95% CI 1.08 to 2.02), but more effective than paroxetine (OR 0.65, 95% CI 0.44 to	31 RCTs; Effekte insg. schwach, Grenze des 95%CI in fast allen Fällen sehr nahe an 1.	la

Referenz	Fragestellung und Zielkriterien	zentrale Ergebnisse	Anmerkungen	LoE
(2012). Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews..		0.96) and reboxetine (OR 0.63, 95% CI 0.43 to 0.91). Significantly fewer citalopram patients withdrew due to adverse events compared with tricyclics (OR 0.54, 95% CI 0.38 to 0.78) Fewer citalopram patients reported at least one side effect than reboxetine or venlafaxine (OR 0.64, 95% CI 0.42 to 0.97 and OR 0.46, 95% CI 0.24 to 0.88, respectively).		
Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H, Churchill R, Barbui C (2009). Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews.	Cochrane-Metaanalyse Escitalopram vs. andere AA. Zielkriterien: Response-, Remissions- und Abbruchraten	Escitalopram appears to be suitable as first-line antidepressant treatment for people with moderate to severe major depression. It has been compared with only a few other antidepressants and so we are unable to say whether it is better, worse or the same as many of the other drugs used in practice. However, it did perform better than citalopram when we brought together the results of six studies in nearly two thousand patients [response (OR 0.67, 95% CI 0.50 to 0.87); remission (OR 0.53, 95% CI 0.30 to 0.93)].	22 RCTs; Authors' conclusions: The potential for overestimation of treatment effect due to sponsorship bias should also be borne in mind.	la
de Lima M, Hotopf M (2009). Pharmacotherapy for dysthymia. Cochrane Database of Systematic Reviews.	Cochrane Metaanalyse zum Vgl. verschiedener AA bei DYSTHYMIE. Zielkriterien: odds ratios, weighted mean difference and number needed to treat	All studied drugs promoted similar clinical responses although with different side effect profiles.	14 RCTs; Nur Studien mit Vgl zu anderen Antidepressiva wurden berücksichtigt, nicht der Vergleich vs. Placebo! Ergebnis "alle Antidepressiva gleich bei Dysthymie" könnte daher auch "alle gleich unwirksam" bedeuten. Die Frage der Wirksamkeit bei Dysthymie gg Plcb hatten die gleichen Autoren in einem früheren Cochrane-Review untersucht (Lima MS, Moncrieff J. Drugs versus placebo for dysthymia. Cochrane Database Syst Rev 2000;(4):CD001130), was bereits bei der ersten Fassung der S3 LL berücksichtigt wurde.	la
Eom CS, Lee HK, Ye S, Park SM, Cho KH (2012). Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of fracture: A	system. Review und Metaanalyse auf der Basis von case-control studies und cohort studies (kein RCT) zum Fraktur-Risiko	overall risk of fracture was higher among people using SSRIs (adjusted odds ratio [OR] 1.69, 95% confidence interval [CI] 1.51–1.90).	12 case-control studies und cohort studies	IIa

Referenz	Fragestellung und Zielkriterien	zentrale Ergebnisse	Anmerkungen	LoE
systematic review and meta-analysis. Journal of Bone and Mineral Research 27, 1186-1195.	unter SSRI	This translates to about one case of fracture for every 42 patients treated with SSRIs. Der SSRI-Effekt zeigt sich stärker in Pat. mit wenig Risikofaktoren für Frakturen. Risiko höher bei höherer Dosis und in den ersten Wochen der Behandlung. Subgroup analyses by age of the study population showed that the pooled effect of risk appear similar for three age groups: age 18 years (adjusted OR¼1.84, 95% CI 1.33–2.55), age 50 years (or 55 years) (adjusted OR¼1.56, 95% CI 1.33–1.81), and age 65 years (adjusted OR¼1.71, 95% CI 1.20–2.45).		
Eyding D, Lelgemann M, Grouven U, Harter M, Kromp M, Kaiser T, Kerekes MF, Gerken M, Wieseler B (2010). Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. British Medical Journal 341.	Systematic Review und Metaanalyse zum Vgl von Reboxetin mit placebo and mit SSRI in RCTs. Zielkriterien: Remissions- und Re-sponseraten sowie rates of patients with at least one adverse event and withdrawals owing to adverse events (harm outcomes)	Data on 74% (3033/4098) of these patients were unpublished. In the reboxetine versus placebo comparison, no significant differences in remission rates were shown (odds ratio 1.17, 95% CI 0.91 to 1.51; P=0.216). Reboxetine was inferior to SSRIs (fluoxetine, paroxetine, and citalopram) for remission rates (OR 0.80, 95% CI 0.67 to 0.96; P=0.015) and response rates (OR 0.80, 95% CI 0.67 to 0.95; P=0.01). Reboxetine was inferior to placebo for both harm outcomes (P<0.001 for both).	13 RCT (n=4098) Review zeigt neben fehlender Überlegenheit von Rebox vs Plcb und Unterlegenheit vs SSRI bei erhöhten NW-Raten einen massiven Publikationsbias der die Wahrnehmung zugunsten von Rebox verschiebt.	la
Furukawa TA, McGuire H, Barbui C (2003). Low dosage tricyclic antidepressants for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews.	Cochrane-Review: To compare the effects and side effects of low dosage tricyclic antidepressants (\leq 100 mg/d on average at the end of trial) with placebo and with standard dosage tricyclics in acute phase treatment of depression.	Low dosage tricyclics, mostly between 75 and 100 mg/day, were 1.65 (95% CI 1.36 to 2.0) and 1.47 (1.12 to 1.94) times more likely than placebo to bring about response at 4 weeks and 6-8 weeks, respectively. Standard dosage tricyclics failed, however, to bring about more response but produced more dropouts due to side effects than low dosage tricyclics.	35 RCTs (n=2013) low dosage tricyclics vs placebo 6 RCTs (n=551) low dosage tricyclics vs. standard dosage tricyclics	la
Furukawa TA, Streiner D, Young LT, Kinoshita Y (2001). Antidepressants plus benzodiazepines for major depression. Cochrane Database of Systematic Reviews	Cochrane-Review über den Vgl AM+Benzo vs AM-Mono. Zielkriterien: standardised mean difference (SMD)	The SMD for combined therapy over antidepressants alone was -0.33 (95% CI -0.51 to -0.15) at one week, and -0.29 (95% CI -0.51 to -0.08) at four weeks, but was no longer statistically significant at six to twelve weeks.	10 RCTs (n=731)	la
Girardi P, Pompili M, Innamorati M, Mancini M, Serafini G, Mazzarini L, Del	Metaanalyse zur Frage Dulox vs. Plcb und vs andere AA; Zielkriterien: response &	Dulox vs Plcb: response LOCF: RR=1.41 [CI: 1.28–1.56], remission	17 RCTs involving 22 comparisons	la

Referenz	Fragestellung und Zielkriterien	zentrale Ergebnisse	Anmerkungen	LoE
Casale A, Tatarelli R, Baldessarini RJ (2009). Duloxetine in acute major depression: review of comparisons to placebo and standard antidepressants using dissimilar methods. <i>Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental</i> 24, 177-190.	remission rates	RR=1.44 [CI: 1.27–1.63]. Keine relevanten Unterschiede zu SSRI, leichte Unterlegenheit zu Venla.		
Guaiana G, Barbui C, Hotopf M (2007). Amitriptyline for depression. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> .	Cochrane-Review zum Vgl. von AMI mit anderen AA	More subjects responded to amitriptyline in comparison with the control antidepressant group (OR 1.12, 95% CI 1.02 to 1.23, NNTB = 50). SMD=0.13, 95% CI 0.04 to 0.23. The dropout rate in patients taking amitriptyline and control agents was similar. INPATIENTS ONLY: OR 1.22, 95% CI 1.04 to 1.42, NNTB = 24	194 RCTs (nicht vs. Plcb)	la
Guaiana G, Gupta S, Chiodo D, Davies SJC, Haederle K, Koesters M (2013). Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> .	Cochrane-Review zum Vgl von Agomelatin mit anderen AA (nicht gg Plcb)	Ago vs.SSRI und vs. Venla bzgl Response und Remission: Response Ago vs. SSRI: RR 1.01, 95% CI 0.95 to 1.08, P=0.75. Ago vs Venla: RR 1.06; 95% CI 0.98 to 1.16, P=0.16 compared to venlafaxine). Remission Ago vs SSRI (RR 0.83; 95% CI 0.68 to 1.01, P=0.07; Ago vs Venla RR 1.08; 95% CI 0.94 to 1.24, P=0.73. Ago vs Venla lower rates of drop outs (RR 0.40; 95% CI 0.24 to 0.67, P = 0.0005), and same tolerability as SSRIs (RR 0.95; 95% CI 0.83 to 1.09, P = 0.44).	13 RCTs (n=4495)	la
Koesters M, Guaiana G, Cipriani A, Becker T, Barbui C (2013). Agomelatine efficacy and acceptability revisited: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomised trials. <i>BJP</i> , 203, 179-187.	Systematisches Review und Metaanalyse Agomelatin vs. Plcb. a) Akutbeh.; b) Relapsprävention	a) Ago significant superior over placebo of -1.51 HRSD points (99% CI -2.29 to -0.73). b) no effects of agomelatine over placebo in relapse prevention (RR 0.78, 99% CI 0.41–1.48). Conclusion of authors: "We found evidence suggesting that a clinically important difference between agomelatine and placebo in patients with unipolar major depression is unlikely ."	10 RCTs acute-phase 3 RCTs relapse prevention In Akutbeh. erreichen 1,51 HAMD-Punkte-Unterschied zu Plcb nicht klinische Bedeutsamkeit. Bzgl. Rückfallprävention noch nicht mal statistisch sign. Unterschied. 7 RCTs unpublished Abstract: "None of the negative trials were published and conflicting results between published and unpublished studies were observed."	la

Referenz	Fragestellung und Zielkriterien	zentrale Ergebnisse	Anmerkungen	LoE
Kucukaycan M, Van DenEede F, Mooreels T, Sabbe BG (2012). Antidepressants and the risk of bleeding: a literature review. Tijdschrift voor Psychiatrie 54, 225-234.	systematische Übersichtsarbeit, aber keine Metaanalyse zum Blutungsrisiko unter AA	Antidepressants with high serotonin affinity can slightly increase the risk of upper gastrointestinal bleeding . Antidepressants do not increase the risk for hemorrhagic cerebrovascular accidents . Very little information is available about other types of bleeding.	Artikel in Niederländisch Einschluss: 34 Kohorten und Case-Control-Studies	Ila
Leucht C, Huhn M, Leucht S (2012). Amitriptyline versus placebo for major depressive disorder. Cochrane Database of Systematic Reviews.	Cochrane-Review Ami vs Plcb; Zielkriterien response und side effects	Response: 18 RCTs, n = 1987, OR AMI vs Plcb 2.67, 95% CI 2.21 to 3.23. More amitriptyline-treated participants withdrew due to side effects (19 RCTs, n = 2174, OR 4.15, 95% CI 2.71 to 6.35)	39 RCTs (n= 3509) robuster Wirksamkeitsnachweis für AMI, höhere NW- und NW-Abbruchrate bestätigt sich ebenfalls	Ia
Lopes Rocha F, Fuzikawa C, Riera R, Ramos MG, Hara C (2013). Antidepressant combination for major depression in incomplete responders—a systematic review. Journal of Affective Disorders 144, 1-6.	Wirksamkeit der zusätzl. Gabe eines zweiten AM zu einem ersten, auf das der Pat. nicht reagiert hatte im Vgl zur alleinigen Fortführung des bislang unwirksamen AA?	nur 5 Studien (483 Pat.) wurden in Review eingeschlossen. Nur 2 dieser Studien zeigen Vorteil von AA-Kombi dropouts due to side effects were not reported in three studies. Meta-analysis was not performed due to the small number of studies, the inconsistency in the direction of effect and the possible instability of effect size.	5 RCTs eingeschlossen, davon 3 ohne Effekt; eine sehr viel umfangreichere systematische Übersicht und Metaanalyse (36 Studien) zum Vgl. AA-Kombi vs. AA-Monoth ist gerade eingereicht und sollte ab Akzeptanz in die Aktualisierung der S3 einfließen	Ia
Macedo A, Leiria E, Filipe A (2011). Pirlindole in the treatment of depression: a meta-analysis. Clinical Drug Investigation 31, 61-71.	Pirlindole vs. andere AA ; Zielkriterium: 50% Verbesserung auf HAMD und HAMA sowie Absolutreduktion in bd. Skalen	Pirlindole bzgl. Response (50% Verbesserung) ohne Unterschied zu den Vergleichs-AA. In HAMA 0.26 Punkte (95%CI: 0.03 bis 0.48, p=0.03) besser als Vergleichs-AA	13 RCT, davon 9 in Metaanalyse eingeschlossen Pirlindole=reversibler MAO A-Hemmer (RIMA, wie Moclobemid), entwickelt in Russland, dort und in Portugal in Anwendung	Ia
Magni LR, Purgato M, Gastaldon C, Papola D, Furukawa TA, Cipriani A, Barbui C (2013). Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews.	Cochrane-Metaanalyse Fluoxetin vs. andere AA (nicht vs Plcb) Zielkriterien: 50% HAMD-Reduktion; Verträglichkeit	1) Wirksamkeit a) dichotome Messung (50% HAMD-Reduktion ja/nein): Fluox=TZA (OR 0.97, 95% CI 0.77 to 1.22); Fluox< Dothiepin/Dosulepin (OR 2.13, 95% CI 1.08 to 4.20), Sertralin (OR 1.37, 95% CI 1.08 to 1.74), Mirtazapin (OR 1.46, 95% CI 1.04 to 2.04) und Venlafaxin OR 1.29, 95% CI 1.10 to 1.51) b) kontinuierliche Messung (Endscore): Fluox=TZA; Fluox<Venla; Fluox<Sertralin (borderline significance); Fluox>Milnacipran 2) Verträglichkeit	große Metaanalyse: 171 Studien, 24.868 Studienteilnehmer. The assessment of quality with the risk of bias tool revealed that the great majority of them failed to report methodological details , like the method of random sequence generation, the allocation concealment and blinding. Moreover, most of the included studies were sponsored by drug companies, so the potential for overestimation of treatment effect due	Ia

Referenz	Fragestellung und Zielkriterien	zentrale Ergebnisse	Anmerkungen	LoE
		Fluox besser als TZA, als Pramipexol, als Reboxetin als Venla. Fluox schlechter als Escit (borderline significance)	to sponsorship bias should be considered in interpreting the results. Fluox wurde auch noch mit ABT-200 (Noradrenalin-WA-Hemmer und Alpha2-Autorez.blocker an Noradrenalin-Synapsen) verglichen (Fluox war besser wirksam), da aber nicht zugelassen und nicht verfügbaren sollte dies für die LL unberücksichtigt bleiben.	
McLennan SN, Mathias JL (2010). The depression-executive dysfunction (DED) syndrome and response to antidepressants: a meta-analytic review. International Journal of Geriatric Psychiatry 25, 933-944.	Sprechen depr. Pat. mit depression-executive dysfunction (DED) schlechter auf AA an als depr. Pat. ohne DED? Metaanalyse, Zielkriterium: weighted mean Cohen's d effect sizes bezogen auf 30 verschiedene kognitive Tests.	Five (von 30) cognitive tests provided good discrimination ($d > 0.5$) between patients who ultimately responded to antidepressant medication and those who failed to respond. Performance on selected tests of executive function and non-executive cognitive functions is associated with response to anti-depressant medication in some populations. The available evidence does not provide strong support for the DED [depression-executive dysfunction] model.	17 Kohortenstudien eingeschlossen. Diese benutzten 90 (!) verschiedene kognitive Tests (oder Subtests). Nur 30 hiervon wurden in mindestens 2 der Studien verwendet.	IIa
Nakagawa A, Watanabe N, Omori IM, Barbui C, Cipriani A, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA (2009). Milnacipran versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews.	Cochrane Review zu Wirksamkeit und Verträglichkeit des SNRI Milnacipran im Vgl. zu anderen AA.	No statistically significant differences in efficacy, acceptability and tolerability when comparing milnacipran with other antidepressive agents. However, compared with TCAs, patients taking milnacipran were associated with fewer dropouts due to adverse events (OR 0.55; 95%CI 0.35 to 0.85).	16 RCT (n=2277). Milnacipran ist ein SNRI (wie Venla und Dulox), in über 40 Ländern, aber nicht in Dtlnd. zugelassen.	Ia
Omori IM, Watanabe N, Nakagawa A, Akechi T, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA (2009). Efficacy, tolerability and side-effect profile of fluvoxamine for major depression: meta-analysis. Journal of Psychopharmacology 23, 539-550.	Metaanalyse zum Vgl. von Wirksamk. und Verträglk. von Fluvoxamin mit anderen AA.	There were no large differences between fluvoxamine and any other antidepressants in terms of efficacy and tolerability (drop out rates due to tolerability). Side-effect profiles differed. In particular, fluvoxamine was associated with significantly more nausea or vomiting than tricyclic antidepressants (RR 1.94, 95% CI 1.52 to 2.47).	53 RCT mit 59 comparisons (n=4421) Nahezu identisch mit der Cochrane-Analyse des gleichen Erstautors.	Ia
Omori IM, Watanabe N, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA (2010). Fluvoxamine versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews.	Cochrane Review zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von Fluvoxamin im Vgl. zu anderen AA.	No strong evidence was found to indicate that fluvoxamine was either superior or inferior to other antidepressants regarding response, remission and tolerability. However, differing side effect profiles were evident, especially with regard to gastrointestinal side effects of	54 RCT (n = 5122). Nahezu identisch mit der Metaanalyse des gleichen Erstautors im J Psychopharmacol 2009	Ia

Referenz	Fragestellung und Zielkriterien	zentrale Ergebnisse	Anmerkungen	LoE
		fluvoxamine when compared to other antidepressants. For example, fluvoxamine was generally associated with a higher incidence of vomiting/nausea (versus imipramine, OR 2.23, CI 1.59 to 3.14; versus clomipramine, OR 2.13, CI 1.06 to 4.27; versus amitriptyline, OR 2.86, CI 1.31 to 2.63)		
Robert D. Gibbons, PhD; C. Hendricks Brown, PhD; Kwan Hur, PhD; John M. Davis, MD; J. John Mann, MD. Suicidal Thoughts and Behavior With Antidepressant Treatment Reanalysis of the Randomized Placebo-Controlled Studies of Fluoxetine and Venlafaxine Arch Gen Psychiatry. 2012;69(6):580-587	Metaanalyse zu "Suizidalität" (nicht: Suizide oder SV) im Vgl. von Venla und Fluox einerseits mit Plcb andererseits. Zentrales Zielkriterium: Ausprägung von Item 3 der HAMD.	Im Vgl zu Plcb reduzieren sich Lebensüberdruss- und Suizidgedanken (gemessen mit Item 3 der HAMD) unter Venla und Fluox. Kein Unterschied jedoch bzgl. Suizidhandlungen.	25 sponsor-conducted RCTs Analyse von eher geringer Aussagekraft. Nicht harte und patientenrelevante Zielparame-ter (= Suizide und Suizidversuche) wur-den analysiert, sondern das Item 3 der HAMD (Lebensüberdruss). Die HAMD ist für Einzelitemanalyse nicht validiert. Nur zwei AA (Venla+Fluox) wurden analysiert. Fallzahl gut 9.000. Bislang in S3 bereits 6 Metaana-lysen von RCTs zu Suiziden und Suizidver-suchen mit je 19.000 bis knapp 90.000 Pat. berücksichtigt.	la
Robert D. Gibbons, PhD; Kwan Hur, PhD; C. Hendricks Brown, PhD; John M. Davis, MD; J. John Mann, MD. Benefits From Antidepressants. Synthesis of 6-Week Patient-Level Outcomes From Double-blind Placebo-Controlled Randomized Trials of Fluoxetine and Venlafaxine. Arch Gen Psychiatry. 2012;69(6):572-579	Metaanalyse über Hersteller-finanziert Venlafaxin vs- Plcb- sowie Fluoxetin vs Plcb-Studien bis 6 Wo. Beh.dauer	The estimated average rates of change over 6 weeks were -11.82 HAM-D units for drug vs -9.26 HAM-D units for placebo (MMLE=-2.55; SE=0.20;P .001), indicating 27.7% greater improvement for drug. The estimated response rates were 58.4% for drug vs 39.9% for placebo (odds ratio [OR] =2.11; 95% CI, 1.93-2.31;P .001; NNT=5.41) (alle Altersgruppen).	12 adult, 4 geriatric, and 4 youth RCTs of fluoxetine hydrochloride 21 RCTs adult trials of venlafaxine hydro-chloride; all sponsor conducted; Getrennte Analysen für Jugendliche, Er-wachsene und geriatrische Pat.	la
Santaguida PL, MacQueen G, Keshavarz H, Levine M, Beyene J, Raina P (2012). Treatment for Depression after Unsatisfactory Response to SSRIs. Comparative Effectiveness Re-view Number 62.	Executive Summary eines Comparative Effectiveness Review im Rahmen des Ef-fective Health Care Program der US-amerikanischen Agency for Healthcare Research and Quality. Fragestellung: evi-dence guiding clinical treatment decisions and ultimately to aid clinicians in their care of patients when SSRI therapy for an index episode does not result in an adequate treatment response. Zielkriterien: unklar.	There is insufficient evidence to determine whether there is a difference between various single-agent ther-apies in the outcomes of response and remission following an inadequate response to an SSRI. There is insufficient evidence to evaluate the benefits of ongoing monotherapy with an SSRI compared with combination treatment involving the addition of another antidepressant medication to the initial SSRI. There is low-grade evidence that comparable results are achieved following the switch to an alternate anti-	44 RCTs Weder RR, SMD, OR oder Forrest plots werden berichtet. Narrative Zusammenfas-sung ohne die Möglichkeit für den Leser, die Ergebnisse nachzuvollziehen oder zu ge-wichten.	la

Referenz	Fragestellung und Zielkriterien	zentrale Ergebnisse	Anmerkungen	LoE
		<p>depressant medication (monotherapy with a new antidepressant) when compared with adding a nonantidepressant treatment to the initial SSRI (traditional augmentation approach).</p> <p>There is limited evidence to establish with certainty that a dose escalation or a switch to another antidepressant (SSRI or non-SSRI) is equivalent or superior to any comparator treatment in patients with inadequate response to an initial SSRI;</p> <p>There is low-grade evidence that adding an atypical antipsychotic medication to ongoing SSRI treatment is associated with higher response and remission rates compared with adding a placebo to ongoing SSRI treatment (following inadequate response to the SSRI). (Atypical antipsychotics (olanzapine, risperidone, aripiprazole, quetiapine) used as augmenting agents, ... showed small differences favoring the combination therapy.)</p> <p>There is insufficient evidence to confirm that there is an improvement in response and remission rates following the addition of any other augmentation agents.</p> <p>There is insufficient evidence to evaluate the benefits or harms of specific combinations of treatments relative to alternative combinations.</p> <p>A clear trend for harms was difficult to specify across the differing interventions in adults.</p>		
<p>Schueler YB, Koesters M, Wieseler B, Grouven U, Kromp M, Kerekes MF, Kaiser T, Becker T, Weinmann S. (2011). A systematic review of duloxetine and venlafaxine in major depression, including unpublished data. Acta Psychiatrica Scandinavica 123, 247-265.</p>	<p>system. Review und Metaanalyse zu Wirksamkeit und Verträglichkeit der SNRI (Venla und Dulox) im Vgl mit Plcbo, SSRI, dem anderen SNRI und TZA Zielkriterien: OR zu Response und Remission und zu Abbruch wg NW</p>	<p>Venla und Dulox wirksamer und schlechter verträglich als Plcbo. Venla bzgl Response > SSRI (OR 1,20 [1,07-1,35], bzgl Remission = SSRI, bzgl Verträglichkeit < SSRI (OR 1,38 [1,15-1,66]) Venla bzgl Wirksamkeit (Response und Remission) und Verträglichkeit = TZA Dulox bzgl Wirksamkeit = SSRI, aber bzgl Verträglichkeit < SSRI (OR 1,53 [1,10-2,13]) und bzgl Verträglichkeit < Venla (OR 1,79 [1,16-2,78]) Dulox und Venla bzgl Response = (bzgl Remission keine Aussage wg Heterogenität) Schlussfolgerungen der Autoren: Venla weniger AM der</p>	<p>54 RCTs including venlafaxine arms (n = 12,816), 14 RCTs including duloxetine arms (n = 4,528), and 2 RCTs with direct comparisons (n = 836) Twenty-three studies were previously unpublished. Metaanalyse auf der Grundlage eines HTA-Reports für das IQWiG, sehr sorgfältige, transparente Methode</p>	<p>la</p>

Referenz	Fragestellung und Zielkriterien	zentrale Ergebnisse	Anmerkungen	LoE
		ersten Wahl, aber gut belegte Alternative für Pat., die SSRI und TZA nicht vertragen oder hierauf nicht ansprechen; Dulox kein Mittel der ersten Wahl		
Seitz DP, Gill SS, Conn DK (2010). Citalopram versus other antidepressants for late-life depression: a systematic review and meta-analysis. International Journal of Geriatric Psychiatry 25, 1296-1305.	system. Metaanalyse zu Cit vs andere AA bei alten Depr. Zielkriterien: Response, Remission, Depr-Scoreveränderung, Abbruchraten und Abbruch wg NW, jew. als OR	Meta-analysis did not find any significant differences between citalopram and other antidepressants for depression remission [OR = 0.84; 95%CI: 0.56-1.28] or for trial withdrawals due to adverse effects [OR = 0.70; 95%CI: 0.48-1.02].	7 RCTs (n=1288) speziell zu Altersdepr. Most of the studies had methodological limitations that placed them at risk for potential bias.	Ia
Thaler K, Delivuk M, Chapman A, Gaynes BN, Kaminski A, Gartlehner G (2011). Second-generation antidepressants for seasonal affective disorder. Cochrane Database of Systematic Reviews.	Cochrane-Review zu saisonal abhängiger Depr (Winterdepr): Vgl von modernen AA (gefunden ausschließlich Fluox) gg Plcb und gg Lichtth (geplant war auch gg PT und ggeinander, aber hierzu keine Studien gefunden)	Fluox bei Winterdepr nicht wirksamer als Plcb: 1 RCT n=68; (RR 1.62, 95% CI 0.92 to 2.83) und gleich (un-)wirksam wie Lichtth: 2 RCTs n= 136, RR of response 0.98 (95% CI 0.77 to 1.24), RR of remission 0.81 (95% CI 0.39 to 1.71). Keine Studien zu anderen AA verfügbar. Kein Vgl bzgl Verträglk mögl, bis zu ein Viertel der Fluox-Pat erleidet mind 1 NW oder bricht wg NW ab.	3 RCTs (n=204) zu Wirksamkeit 2 RCTs und 3 Beobachtungsstudien zu adverse effects (n=225); RCTs with low to moderate risk of bias	Ib
Thase ME, Nierenberg AA, Vrijland P, vanOers HJ, Schutte AJ, Simmons JH (2010). Remission with mirtazapine and selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of individual patient data from 15 controlled trials of acute phase treatment of major depression (Provisional abstract). International Clinical Psychopharmacology 25, 189-198.	Metaanalyse aller vom Mirta-Hersteller Organon durchgeführten Studien zum Vergleich von Remissionsraten und Geschwindigkeit des Remissionseintritts von Mirta mit SSRI..	Remissionsraten und Geschwindigkeit bis Remissionseintritt unter Mirta höher bzw. schneller als unter SSRI. NNT für Remission zwischen 12 (Woche 4) und 56 (Woche 1), nach 8 Wochen bei 23. Remission ca. 1 Wo früher unter Mirta als unter SSRI. Sign höhere Abbruchraten unter Mirta als unter SSRI (31,3% vs. 27,8%, p=0,03).	15 RCTs mit 1484+1487 Pat eingeschlossen 4 der 6 Autoren sind bei der Mirtazapin-Herstellerfirma Organon angestellt, die anderen beiden haben Beraterverträge mit Organon. Eingeschlossen wurden nur Studien, die vom Mirta-Hersteller durchgeführt/finanziert wurden. Gleiche Fragestellung und weitgehend identische Ergebnisse wie Cochrane-Review von Watanabe et al. 2011 (s. unten), Watanabe et al. beschränken den Vgl aber nicht auf SSRI, sondern gg alle anderen AA.	Ia
von Wolff A, Hölzel LP, Westphal A, Härter M, Kriston L (2013). Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in the acute treatment of chronic depression and dysthymia: A systematic review and meta-analysis. Journal of Affective Disorders 144, 7-15.	Systematisches Review und Metaanalyse von RCT zu SSRI und TZA vs Plcb oder vs andere AA bei chron Depr und Dysthymie (ganz überwiegend Dysthymie, wenig chron Depr). Zielkriterium: Responderaten und Abbruchraten.	SSRI versus Placebo (nine RCTs): response (BR 1.49, 95% CI 1.29 to 1.71; I ² =0%) remission (BR 1.53, 95% CI 1.29 to 1.80; I ² =0) no significant differences for drop-outs and adverse events. TCA versus Placebo (seven RCTs): response BR 1.74, 95% CI 1.50 to 2.02; I ² =0%	20 RCTs mit 22 comparisons. 14 RCTs included patients with dysthymia only No indication for publication bias was identified using the Egger's test and visual examination of funnel plots.	Ia

Referenz	Fragestellung und Zielkriterien	zentrale Ergebnisse	Anmerkungen	LoE
		remission BR 1.77, 95% CI 1.24 to 2.53; I ² =51% Statistically significant heterogeneity for remission. Adverse events OR 2.87, 95% CI 1.83 to 4.50; I ² =20%. no significant differences between TCA and placebo for drop-outs. SSRI versus TCA (six RCTs): no statistically significant difference between SSRI and TCA for response or remission. SSRI showed significantly lower drop-out (OR 0.41, 95% CI 0.19 to 0.86; I ² = 71%) and adverse event (OR 0.48, 95% CI 0.32 to 0.70; I ² = 1%).		
Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R, Furukawa TA (2011). Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews	Cochrane-Review zum Vgl von Mirta mit anderen AA bzgl Responseraten	Mirta=TZA bzgl Responseraten (OR am Studienende 0,89 [0,72-1,10]) Mirta besser als SSRI bzgl Responseraten (OR 1,57 [1,30-1,88]) Mirta besser als Venla bzgl Responseraten (OR 1,53 [1,03-2,25]) Mirta wahrscheinlich schneller wirksam als SSRI Abbruchraten: Mirta=andere AA bei aber spezifischem NW-Profil Fazit: „Some statistically significant and possibly clinically meaningful differences between mirtazapine and other antidepressive agents were found for the acute-phase treatment of major depression. Mirtazapine is likely to have a faster onset of action than SSRIs during the acute-phase treatment. Dropouts occur similarly in participants treated with mirtazapine and those treated with other antidepressants, although the adverse event profile of mirtazapine is unique.“	29 RCTs (n = 4974) Ergebnisse zum Vgl Mirta-SSRI decken sich mit der Hersteller-finanzierten Metaanalyse von Thase et al. 2010. Dort keine weiteren AA untersucht.	Ia

Literatur

1. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Leitlinien-Clearingbericht "Depression" (ÄZQ Schriftenreihe - Band12). Niebüll: 2003 [cited: 2016 Sep 14]. Available from: <http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe12.pdf>
2. Härter M, Bermejo I, Ollenschläger G, et al. Improving quality of care for depression: the German Action Programme for the implementation of evidence-based guidelines. *Int J Qual Health Care* 2006;18(2):113-9.
3. Europarat, Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte, Ärztliche ZQ, et al. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec (2010) 13 des Europarates am 10. Oktober 2001 und Erläuterndes Memorandum. 2002 [cited: 2016 Sep 16]. Available from: <http://www.leitlinien.de/mdb/edocs/pdf/literatur/europaratmethdt.pdf>
4. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung - Beschlüsse der Vorstände der Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. *Dtsch Arztebl* 1997;94(33):A-2154.
5. Ollenschläger G, Thomeczek C, Thalau F, et al. Von der Leitlinienmethodik zur Leitlinienimplementierung. Medizinische Leitlinien in Deutschland, 1994 bis 2004. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 2005;99(1):7-13.
6. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Fassung 2005/2006 + Domäne 8 (2008). 2008 [cited: 2016 Jan 14]. Available from: <http://www.leitlinien.de/mdb/edocs/pdf/literatur/delbi-fassung-2005-2006-domaene-8-2008.pdf>
7. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Depression: Management of depression in primary and secondary care. Clinical Guideline 90. 2009.
8. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. *J Affect Disord* 2009;117(Suppl 1):S1-53.
9. American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. Arlington: American Psychiatric Association (APA); 2010.
10. The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Non-pharmaceutical management of depression in adults. A national clinical guideline. 2010 [cited: 2016 Sep 28]. Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign114.pdf>
11. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Treatment of unipolar depressive disorders, part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder. 2013.
12. National Collaborating Centre for Mental Health. Antenatal and postnatal mental health. Clinical management and service guidance. Draft version (July 2014). 2014.
13. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The guidelines manual. 2007 [cited: 2007 Sep 25]. Available from: <http://www.nice.org.uk/download.aspx?o=422956>
14. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationales Programm für Versorgungs-Leitlinien. Methoden-Report 3. Auflage. 2007 [cited: 2016 Sep 14]. Available from: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/methodik/archiv/nvl-3aufl-vers1.1-llr.pdf>
15. Dunham RB. Nominal Group Technique: A Users' guide. 1998 [cited: 2008 Jan 21]. Available from: <http://courses.bus.wisc.edu/obdemo/readings/ngt.html>
16. Murphy MK, Black NA, Lamping DL, et al. Consensus development methods, and their use in clinical guideline development. *Health technology assessment* 1998;2(3):i-88.
17. Stinner B, Bauhofer A, Sitter H, et al. Nominaler Gruppenprozess als Konsensusinstrument zur Einschränkung der Therapieheterogenität in einer komplexen "outcome"-Studie. *Intensivmed Notfallmed* 2000;37(Suppl 2):30.
18. Zimmerman M, Posternak MA, I. C. Is the cutoff to define remission on the Hamilton Rating Scale for Depression too high? *J Nerv Ment Dis* 2005;193(3):170-5.
19. Stassen HH, Kuny S, Hell D. The speech analysis approach to determining onset of improvement under antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998;8(4):303-10.
20. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry* 2001;178:234-41.

21. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163(11):1905-17.
22. Wisniewski SR, Rush AJ, Nierenberg AA, et al. Can phase III trial results of antidepressant medications be generalized to clinical practice? A STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2009;166(5):599-607
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19339358>, DOI: 10.1176/appi.ajp.2008.08071027.
23. Khan A, Leventhal RM, Khan SR, et al. Severity of depression and response to antidepressants and placebo: an analysis of the Food and Drug Administration database. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(1):40-5.
24. Baldwin SA, Imel ZE. Therapist effects: findings and methods. In: Lambert MJ, editor. *Bergin and Garfield's handbook of psychotherapy and behavior change*. New York: Wiley; 2013. p. 258-97.
25. Swift JK, Callahan JL. The impact of client treatment preferences on outcome: a meta-analysis. *J Clin Psychol* 2009;65(4):368-81.
26. Laska KM, Gurman AS, Wampold BE. Expanding the lens of evidence-based practice in psychotherapy: a common factors perspective. *Psychotherapy (Chic)* 2014;51(4):467-81.
27. Hrobjartsson A, Gotzsche PC. Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD003974 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091554>, DOI: 10.1002/14651858.CD003974.pub3.
28. Dago PL, Quitkin FM. Role of the placebo response in the treatment of depressive disorders. *CNS Drugs* 1995;4:335-40.
29. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, et al. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *Jama* 2002;287(14):1840-7.
30. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS medicine* 2008;5(2):e45.
31. Kirsch I, Moore TJ, Scoboria A, et al. The emperor's new drugs: An analysis of antidepressant medication data submitted to the U.S. Food and Drug Administration. *Prev Treatm* 2002;5(Article 23).
32. Kirsch I, Sapirstein G. Listening to prozac but hearing placebo: A meta-analysis of antidepressant medication. *Prev Treatm* 1998;1(2).
33. Mora MS, Nestoriuc Y, Rief W. Lessons learned from placebo groups in antidepressant trials. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2011;366(1572):1879-88.
34. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Depression: the treatment and management of depression in adults (update). Draft for consultation Feb 2009. 2009 [cited: 2016 Sep 14]. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg90/documents/depression-in-adults-update-draft-nice-guideline-for-consultation2>
35. Elliott R, Greenberg LS, Lietaer G. Research on experiential psychotherapies. In: Lambert MJ, editor. *Bergin and Garfield's handbook of psychotherapy and behavior change*. 5 ed. New York: Wiley; 2004. p. 493-540.
36. Roth A, Fonagy P, Parry G, et al. What works for whom? A critical review of psychotherapy research. New York: Guilford Press; 1996, DOI: Literature Review.
37. Wampold BE. The great psychotherapy debate: model, methods, and findings. Mahwah: Erlbaum; 2001.
38. Gloaguen V, Cottraux J, Cucherat M, et al. A meta-analysis of the effects of cognitive therapy in depressed patients. *J Affect Disord* 1998;49(1):59-72, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0327%2897%2900199-7>.
39. Haby MM, Donnelly M, Corry J, et al. Cognitive behavioural therapy for depression, panic disorder and generalized anxiety disorder: a meta-regression of factors that may predict outcome. *Aust N Z J Psychiatry* 2006;40(1):9-19.
40. Heekerens HP. Vom Labor ins Feld. Die Psychotherapieforschung geht neue Wege. *Psychotherapeut* 2005;50:357-66.
41. Huhn M, Tardy M, Spineli LM, et al. Efficacy of pharmacotherapy and psychotherapy for adult psychiatric disorders: a systematic overview of meta-analyses. *JAMA Psychiatry* 2014;71(6):706-15.
42. Cuijpers P, Karyotaki E, Andersson G, et al. The effects of blinding on the outcomes of psychotherapy and pharmacotherapy for adult depression: a meta-analysis. *Eur Psychiatry* 2015;30(6):685-693.
43. Schmacke N. Evidenzbasierte Medizin und Psychotherapie: die Frage nach den angemessenen Erkenntnismethoden. *Psychother Psychosom Med* 2006;56(5):202-9.
44. Shadish WR, Matt GE, Navarro AM, et al. Evidence that therapy works in clinically representative conditions. *J Consult Clin Psychol* 1997;65(3):355-65.

45. Caspar F, Grawe K. Was spricht für, was gegen individuelle Fallkonzeptionen? - Überlegungen zu einem alten Problem aus einer neuen Perspektive. In: Caspar F, editor. Psychotherapeutische Problemanalyse. Tübingen: Deutsche Gesellschaft für Verhaltenstherapie; 1996. p. 65-85.
46. Leichsenring F. Randomized controlled versus naturalistic studies: a new research agenda. *Bull Menninger Clin* 2004;68(2):137-51.
47. Lambert MJ, Ogles BM. The efficacy and effectiveness of psychotherapy. In: Lambert MJ, editor. Bergin and Garfield's handbook of psychotherapy and behavior change. 5 ed. New York: Wiley; 2004. p. 139-93.
48. Shadish WR, Matt GE, Navarro AM, et al. The effects of psychological therapies under clinically representative conditions: a meta-analysis. *Psychol Bull* 2000;126(4):512-29.
49. Grawe K. (Wie) kann Psychotherapie durch empirische Validierung wirksamer werden? *Psychotherapeut* 2005;4(1):4-11.
50. Mavridis D, Salanti G. Exploring and accounting for publication bias in mental health: a brief overview of methods. *Evid Based Ment Health* 2014;17(1):11-5.
51. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, et al. Evidence b(i)ased medicine - selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *Bmj* 2003;326(7400):1171-3.
52. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *Bmj* 2003;326(7400):1167-70.
53. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008;358(3):252-60.
54. Cuijpers P, Smit F, Bohlmeijer E, et al. Efficacy of cognitive-behavioural therapy and other psychological treatments for adult depression: meta-analytic study of publication bias. *Br J Psychiatry* 2010;196(3):173-8.
55. Niemeyer H, Musch J, Pietrowsky R. Publication bias in meta-analyses of the efficacy of psychotherapeutic interventions for depression. *J Consult Clin Psychol* 2013;81(1):58-74.
56. Flint J, Cuijpers P, Horder J, et al. Is there an excess of significant findings in published studies of psychotherapy for depression? *Psychol Med* 2014;25:1-8.
57. Kriston L. Dealing with clinical heterogeneity in meta-analysis. Assumptions, methods, interpretation. *Int J Methods Psychiatr Res* 2013;22(1):1-15.
58. Atkins D, Chang SM, Gartlehner G, et al. Assessing applicability when comparing medical interventions: AHRQ and the Effective Health Care Program. *J Clin Epidemiol* 2011;64(11):1198-207.
59. Sharpe D. Of apples and oranges, file drawers and garbage: why validity issues in meta-analysis will not go away. *Clin Psychol Rev* 1997;17(8):881-901.
60. Langer G, Meerpohl JJ, Perleth M, et al. GRADE-Leitlinien: 1. Einführung – GRADE-Evidenzprofile und Summary-of-Findings-Tabellen. *ZEFQ* 2012;106(5):357–368.