

Das Berliner Algorithmusprojekt

Vergleich systematischer Therapiealgorithmen mit der Standardbehandlung bei Patienten mit unipolarer Depression

K. Wiethoff¹; R. Ricken¹; M. E. Keck²; T. Baghai³; M. Bauer⁴; H.-J. Möller³; M. Adli¹

¹Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte; ²Neuroscience Center Universität Zürich, Klinik Schölssli, Privatklinik für Psychiatrie Oetwil; ³Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Ludwig-Maximilians-Universität München; ⁴Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

Schlüsselwörter

Depression, Therapiealgorithmen, Therapieresistenz, Berliner Algorithmusprojekt

Zusammenfassung

Trotz der erheblichen Zunahme an Behandlungsoptionen und neuen, besser verträglichen Substanzen, bleiben therapieresistente depressive Störungen bis heute ein großes Problem. Ein Ansatzpunkt zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse liegt in der Optimierung des Therapieprozesses durch die Anwendung von Therapiealgorithmen. Diese umfassen strukturierte und systematische Behandlungsempfehlungen für den Fall, dass eine adäquate antidepressive Monotherapie nicht zu dem zuvor definierten Behandlungserfolg führt. Im Rahmen des mehrphasigen Berliner Algorithmusprojekts wurde die algorithmusgestützte Depressionsbehandlung im Vergleich zur üblichen Therapie nach freier Arztentscheidung einer Evaluation unterzogen. Die Ergebnisse dieser und weiterer Algorithmusstudien, die in dieser Übersicht dargestellt werden, zeigen den Nutzen systematischer Therapiealgorithmen in der Depressionsbehandlung in Bezug auf das Therapieergebnis und die Qualität der Behandlung. Ziel der weiteren Algorithmusforschung liegt in der Identifizierung von geeigneten klinischen oder biologischen Parametern, die eine effektive Individualisierung algorithmusgestützter Therapie ermöglichen.

Keywords

Depression, treatment algorithms, treatment resistance, German Algorithm Project

Summary

Despite the enormous increase in treatment options and the development of new and better tolerated substances, treatment resistance remains a major clinical problem in the therapy of major depression. Treatment algorithms are therefore considered as key instruments in optimizing the treatment of depressive disorders. They offer structured and systematic treatment recommendations for the case of incomplete response to an adequately performed antidepressant monotherapy. The multiphasic German Algorithm Project ("Berliner Algorithmusprojekt") aimed at comparing algorithm guided treatments with treatment as usual. The results and other algorithm studies, which are reviewed in this article, show the benefit of treatment algorithms for treatment outcome and treatment quality. Valid clinical or pharmacogenetic predictors of response are needed to further tailor specific algorithms to individual patients.

Es besteht überzeugender Konsens darin, dass es von vorrangiger Bedeutung in der Akutbehandlung der Depression ist, eine rasche Remission zu erreichen und aufrechtzuerhalten (39). Die Betonung der Remission beruht darauf, dass Patienten, die vollständig remittiert aus der Therapie hervorgehen, gegenüber Patienten mit deutlichen Residualsymptomen ein höheres Funktionsniveau erreichen und ein reduziertes Rückfallrisiko aufweisen (37, 33, 26). Das Persistieren residualer Symptome nach dem initialen Behandlungsversuch führt bei etwa 50% der Patienten zu einem chronischen Behandlungsverlauf (10, 23, 35, 36, 27) mit den damit verbundenen beträchtlichen Kosten für das Gesundheitssystem und seine Belastungen für Patienten und Angehörigen (11, 35, 45). Darüber hinaus sinkt die Responsewahrscheinlichkeit mit der Zahl erfolgter Therapieversuche (7, 40).

Bei der Behandlung depressiver Erkrankungen stellt Therapieresistenz nach wie vor ein großes Problem dar. Obwohl die Zahl und Art der in der klinischen Praxis verfügbaren Antidepressiva in den letzten Jahren deutlich zugenommen hat, ist die Zahl derjenigen Patienten, die auf mehrere Behandlungsversuche nicht oder nicht ausreichend ansprechen, gleich geblieben. Als Hauptursache für ausbleibende Behandlungserfolge und lange Krankenhausaufenthalte trotz medikamentöser Behandlung, werden eine inadäquate Behandlung mit teilweise wahllos aneinander gereihten und unkontrolliert oder inadäquat vorgenommenen Therapien diskutiert, z. B. unzureichende Behandlungsdauer und Dosierung oder fehlende Nutzung von Therapiestrategien, die bei Therapieresistenz empfohlen werden (3, 21, 19).

Korrespondenzadresse

Dr. Mazda Adli
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Charité Campus Mitte
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Tel. 030/450-570003, Fax -517944

The German Algorithm Project – therapy algorithms in comparison to treatment as usual in patients with unipolar depression

Nervenheilkunde 2009; 28: 179–185
Eingegangen am: 1. Dezember 2008;
angenommen am: 9. Februar 2009

Verbesserung der Behandlungsergebnisse

Mit dem Ziel, die Behandlungsqualität zu verbessern, die Therapieerfolgsrate zu steigern und die hohe Variabilität in der klinischen Praxis zu verringern, wurden sowohl für den Bereich der Primärversorgung als auch für die fachärztliche psychiatrische Versorgung Leitlinien und Therapiealgorithmen entwickelt. Es handelt sich grundsätzlich um klar formulierte Behandlungsprotokolle, die strukturierte und systematische Behandlungsempfehlungen für den Fall anbieten, dass eine adäquate antidepressive Monotherapie nicht den zuvor definierten Behandlungserfolg erzielt. Wichtigste Ziele von Therapiealgorithmen sind somit einerseits die Reduktion von Pseudoresistenz (Nonresponse als Folge mangelnder Behandlungsqualität) sowie andererseits die Überwindung tatsächlicher Therapieresistenz (chronischer und residualer Symptome) durch eine systematisierte Behandlung (4). Therapiealgorithmen geben den medizinischen Entscheidungen einen einheitlichen und standardisierten Rahmen, der es verschiedenen Ärzten, die denselben Patienten behandeln, ermöglicht, eine aufeinander abgestimmte Therapie zu bieten und rechtzeitige sowie angemessene medizinische Entscheidungen zu treffen. Die standardisierte Dokumentation des Behandlungsverlaufs kann zu einer Verbesserung der Kommunikation zwischen verschiedenen Behandlungsebenen beitragen und den Patienten durch verschiedene ambulante und stationäre Behandlungseinrichtungen begleiten. Die Behandlung wird nahtlos, ohne unnötige Strategiewechsel oder zu lange Beobachtungszeiträume fortgesetzt.

Kennzeichen

Kennzeichen von Therapiealgorithmen sind insbesondere zwei Elemente: ein zuvor festgelegtes Therapieziel (Remission bzw. Response) sowie die standardisierte Evaluation des Therapieerfolgs (meist in Form von psychopathometrischen Skalen und Nebenwirkungsskalen) zu kritischen Entscheidungszeitpunkten (31). An diesen Entscheidungszeitpunkten, die sich in der Regel am Ende einer Behandlungsstufe befinden, wird das An-

sprechen auf die derzeitige Behandlungsstrategie mithilfe von Ratingskalen (z. B. Hamilton Depressionsskala, HAM-D) (24) erfasst. Den zuvor festgelegten Responsekriterien entsprechend werden spezifische Behandlungsempfehlungen abgeleitet, die z. B. ein Beibehalten der derzeitigen Strategie, eine Dosissteigerung, einen Medikamentenwechsel oder eine Augmentation beinhalten können. Bei zunächst hinreichendem Ansprechen (Partialresponse) auf die derzeitige Therapiestrategie (z. B. durch eine mindestens 30%ige Reduktion der HAM-D-21-Werte) sollte die derzeitige Behandlung fortgeführt werden. Ist jedoch innerhalb des definierten Beobachtungszeitraums von Nonresponse auszugehen, sollte ein Strategiewechsel erfolgen. Therapiealgorithmen sollten auch die Erfassung von Medikamentenwirkungen vorsehen, um so medikamenteninduzierte Symptome, die den Behandlungsfortschritt sowie die Compliance behindern könnten, möglichst frühzeitig zu erkennen. Die Häufigkeit der kritischen Entscheidungszeitpunkte beeinflusst dabei die Dauer einzelner Behandlungsstrategien. Zu häufige Responseevaluationen bergen das Risiko, dass eine Behandlung ihre Wirksamkeit nicht ausreichend entwickeln kann; zu seltene Untersuchungen können dazu beitragen, dass Patienten zu lange mit ineffektiven Optionen behandelt werden. Daher ist die algorithmusgestützte Akutbehandlung mit häufigeren Evaluationen von der Erhaltungstherapie oder Phasenprophylaxe mit einer geringeren Anzahl an Responsebeurteilungen zu unterscheiden.

Den Vorteilen, die von der Einführung von Therapiealgorithmen und -leitlinien erwartet werden, stehen jedoch auch Risiken gegenüber (32), wie beispielsweise mangelnde empirische Evidenz, Expertenbias in der Formulierung der Algorithmen, Schwierigkeiten bei der Umsetzung im klinischen Alltag sowie die falsche Anwendung der Algorithmen (38). In Einzelfällen mag es auch notwendig sein, die Vorgaben des Algorithmus mit den individuellen Bedürfnissen des Patienten abzustimmen. Allerdings entsteht selbst in den Fällen, in denen von Algorithmusvorgaben abgewichen wird, durch die Notwendigkeit der stichhaltigen Begründung und der Entwicklung von Alternativstrategien ein expliziter medizinischer Entscheidungsprozess, der zur Qualitätssicherung in der Behandlung beitragen kann (31). Eine konsequente Schulung und anfängliche Su-

pervision sind entscheidend für die erfolgreiche Implementierung von Therapiealgorithmen in der klinischen Praxis (4). Neben der Schaffung der entsprechenden institutionellen Voraussetzungen müssen mögliche mangelnde Kenntnisse der Algorithmen, Vorbehalte gegenüber der Angemessenheit und Sicherheit von Algorithmen sowie Zweifel bezüglich der eigenen Fähigkeiten oder Kapazitäten in der Anwendung der Algorithmen auf Seiten der Anwender abgebaut werden, um deren Einsatz sicherzustellen. Die Einbindung des Patienten und seiner Angehörigen kann die Implementierung bzw. Umsetzung von Algorithmen erleichtern. Information über das strukturierte, stufenweise Behandlungskonzept mit vorab festgelegten Behandlungsoptionen bei mangelndem Erfolg oder starken Nebenwirkungen kann erheblich zur Sicherheit und Vertrauen auf Seiten der Patienten beitragen. Patienten, Angehörige und Ärzte sollten auf die Möglichkeit vorbereitet sein, dass zwei, drei oder mehr verschiedene Behandlungsversuche nötig sein können, bis eine ausreichend wirksame und gut verträgliche Therapie gefunden wird. Die Aufklärung des Patienten kann zu besseren klinischen Resultaten und weniger Frustration im Behandlungsverlauf führen (9). Eine kontinuierliche Anpassung der Algorithmusvorgaben an den aktuellen Stand wissenschaftlicher Evidenz muss selbstverständlich erfolgen.

Wirksamkeit

Bei dem Berliner Algorithmusprojekt (German Algorithm Project, GAP) handelt es sich um ein in drei Phasen gegliedertes Projekt, das Therapiealgorithmen für depressive, stationär-psychiatrisch behandelte Patienten evaluiert. Die erste Phase (1990 bis 1992) bestand in der Beurteilung der Effektivität und Praktikabilität eines Stufenplanalgorithmus sowie in der Untersuchung der Akzeptanz eines solchen Vorgehens bei „algorithmusnaiven“ Ärzten („Standardized Stepwise Drug Treatment Regimen“, SSTR) (31, 1). Von 248 Patienten, die im Studienzeitraum die Einschlusskriterien erfüllten, wurden 119 (48%) eingeschlossen, was auf eine eher moderate Akzeptanz von Therapiealgorithmen bei nicht geschulten, „algorithmusnaiven“ Klinikärzten schließen lässt. Von den Patienten, die an der Behandlung nach Stufenplan teilnahmen, wiesen 38% Remission auf (BRMS-

Wert ≤ 5 , Bech-Rafaelsen-Melancholie-Skala (BRMS), 13), 34% erreichten das klassische Responsekriterium (BRMS $\geq 50\%$), 15% zeigten eine Teilresponse (BRMS 26 bis 49%) und weitere 13% respondi­erten nicht (1). Nach Einschluss in die Studie zeigten sich demnach eine relativ hohe Therapieerfolgsrate und eine gleichzeitig relativ geringe Drop-out-Rate, sodass die Effektivität und Praktikabilität des Vorgehens insgesamt als gut bewertet werden kann.

In Phase 2 des Berliner Algorithmusprojekts (GAP 2, 1997 bis 2000) wurde der Berliner Stufenplanalgorithmus im Rahmen einer randomisierten und kontrollierten Studie mit der üblichen Therapie nach freiem klinischen Ermessen verglichen (3, 12). In dieser Phase des Projektes umfasste der Stufenplan bis zu zehn Therapiestufen, wobei das Ansprechen auf die jeweilige Behandlung in 14-tägigen Abständen anhand der BRMS erfasst wurde. Von 160 möglichen Patienten wurden 148 in die Studie einbezogen. Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen, wobei die nach Stufenplan behandelten Patienten weniger Therapiewechsel und weniger Polypharmazie erhielten (2). Im Vergleich zur Behandlung nach freiem ärztlichen Vorgehen erwies sich die Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines definierten Zeitraums Remission zu erreichen, als doppelt so hoch (HR = 2,0, $p = 0,004$).

In Phase 3 wurden im Rahmen des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Kompetenznetzes Depression (GAP 3: „Algorithmusstudie“, 2000 bis 2005) zwei verschiedene Therapiealgorithmen (I: Berliner Stufenplan, II: computerisiertes Dokumentations- und Expertensystem, CDES) mit der Standardbehandlung nach freier Arztentscheidung (TAU) verglichen. Durchgeführt wurde diese Projektphase im Multicenteransatz in zehn psychiatrischen Kliniken in Deutschland. Innerhalb des Stufenplanalgorithmus wurden drei verschiedene Vorgehensweisen bezüglich ihrer Wirksamkeit bei Nonresponse auf eine vierwöchige antidepressive Monotherapie gegenübergestellt:

- Lithiumaugmentation,
- hoch dosierte Monotherapie,
- Medikamentenwechsel.

Das Ansprechen auf die jeweilige Therapiestufe wurde 14-tägig zu kritischen Entschei-

dungszeitpunkten mittels der HAM-D-21 untersucht. Das CDES setzt die Individualdaten eines Patienten mit einer Wahrscheinlichkeitsmatrix aus einem aus 650 Behandlungsfällen gewonnenen und entsprechend aufbereiteten Datenpool ins Verhältnis (18). Die Wahrscheinlichkeit des therapeutischen Ansprechens auf eine bestimmte Strategie wird hierbei prospektiv berechnet und eine Veränderung oder Beibehaltung der Pharmakotherapie vorgeschlagen. Das CDES ermöglicht dadurch ein im Vergleich zum Stufenplan individualisierteres algorithmusgestütztes Vorgehen. 475 Patienten konnten für die Studie, die von 2000 bis 2005 durchgeführt wurde, rekrutiert werden. 429 Patienten wurden in die Analysen einbezogen. 169 Patienten (39,4%) hatten das Protokoll vorzeitig beendet (Drop-Outs) und 260 (60,6%) schlossen die Studie als Completer ab. Die Ergebnisse zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines definierten Zeitraums Remission zu erreichen, unter der Stufenplanbehandlung signifikant größer ist als bei Behandlung nach CDES oder freier Arztentscheidung (TAU). Unterschiede zwischen CDES und TAU konnten nicht nachgewiesen werden. Die Wahrscheinlichkeit, das Krankenhaus remittiert zu entlassen, ist für Patienten der Stufenplan­gruppe signifikant höher als für die Patienten der Vergleichsgruppen, unabhängig, wie lange ein Patient im Stufenplan verblieben ist oder ein Drop-Out erfolgte.

Das Texas Medication Algorithm Projekt (TMAP) evaluierte systematische Therapiealgorithmen für die Behandlung von Patienten mit schizophrenen und bipolar affektiven Erkrankungen sowie für Patienten mit majorer Depression (40). Die Intervention umfasste neben den Therapiealgorithmen (17, 48) die regelmäßige und systematische Beurteilung der Symptome und Nebenwirkungen, ein Aufklärungsprogramm für Patienten und Angehörige (46) und die Bereitstellung von Studienkoordinatoren, die unter anderem für die sachgemäße Implementierung der Algorithmen durch die behandelnden Ärzte sorgten. Datenerhebungen fanden zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses sowie alle drei Monate über ein Jahr statt, die Stichprobe umfasste insgesamt 350 depressive Patienten. Die Rekrutierung fand zwischen 1998 und 2000 statt. Die algorithmusgestützte Intervention führte zu statistisch und klinisch signifikant besseren Behandlungsergebnissen, was sich

in einem stärkeren Symptomrückgang und einer deutlicheren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegelt (48). Die Unterschiede waren bereits nach drei Monaten statistisch signifikant und blieben über den Untersuchungszeitraum von neun Monaten konstant. Bei der Follow-up-Untersuchung nach zwölf Monaten zeigte sich eine Response bei 19,4% in der Kontrollgruppe und bei 26,4% in der Interventionsgruppe. Die Remissionsrate in beiden Gruppen war vergleichsweise gering, was vermutlich an Ausmaß und Schwere somatischer Komorbiditäten, den ungünstigen sozialen Variablen und der hohen Rate an Missbrauchs- und Abhängigkeitserkrankungen in der untersuchten Stichprobe lag (42). Explorative Analysen deuten ferner darauf hin, dass das algorithmusgestützte Vorgehen gerade bei den schwer und den sehr schwer Erkrankten überlegen ist.

Die STAR*D-Studie (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) verglich zwischen 2001 und 2006 unterschiedliche Folgestrategien bei Nonrespondern auf eine initiale Antidepressiva-Monotherapie bei ambulant behandelten Patienten mit majorer Depression (19, 41). Patienten ohne ein adäquates Ansprechen auf die initiale Behandlung wurden randomisiert einer Folgestrategie zugewiesen: Wechsel des Medikamentes oder verschiedenen Augmentationsmöglichkeiten. Die Outcome-Variablen umfassten Symptome, Funktion, Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen, Lebensqualität, Behandlungskosten und Zufriedenheit der Patienten. Bei dem Projekt handelt es sich um eine multizentrische, prospektive, sequenziell randomisierte, kontrollierte Studie, die mehr als 4000 Patienten umfasste. Überlegenheit einer der Folgestrategien bei Nonresponse auf die initiale Behandlung konnte nicht nachgewiesen werden (43, 47).

Katon und Kollegen (28) verglichen im Rahmen ihrer Studie erstmals eine leitliniengestützte Depressionsbehandlung mit der üblichen Behandlung im primärärztlichen Bereich. Neben der leitliniengestützten Behandlung wurde ein intensiviertes Versorgungsprinzip („collaborative care“) verfolgt. Diese Studie, die zwischen 1999 und 2001 stattfand, zeigte einen Behandlungsvorteil für die Interventionsgruppe, wobei insbesondere Patienten mit einer majorer Depression von dem intensivierten Versorgungsprinzip pro-

fitierten (Responseraten: 74% Interventionsgruppe vs. 44% Kontrollgruppe). Die Intervention führte darüber hinaus bei den schwer depressiven Patienten zu einer größeren Zufriedenheit mit der Behandlung und bei allen Patienten zu einer höheren Medikamentencompliance im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Auch die langfristige Überlegenheit bezüglich Wirksamkeit und Compliance einer derart intensivierten Behandlung nach drei und sechs Monaten (29) sowie 28 Monaten (30) konnte gezeigt werden.

Eine Multicenterstudie (Improving Mood-Promoting Access to Collaborative Treatment, IMPACT, 1999 bis 2001) bestätigt diese positiven Ergebnisse bei gerontopsychiatrischen Patienten (50). Die Studie zeigte eine höhere Wirksamkeit eines intensivierten Behandlungsmanagements (Psychoedukation und algorithmusgestützte Pharmakotherapie) im Vergleich zur üblichen Behandlung in einer primärärztlich behandelten Stichprobe. Gegenüber einer Responerrate von 45% in der Interventionsgruppe lag diese in der Kontrollgruppe bei nur 19% (OR = 3,45; $p = 0,001$). Ebenfalls speziell für geriatrische, ambulant behandelte Patienten wurde der PROSPECT-Algorithmus (Prevention of Suicide in Primary Care Elderly – Collaborative Trial) entwickelt, der ein intensiviertes Versorgungsprinzip umfasste (34). Dieses beinhaltete Psychoedukation der Patienten und der Angehörigen, die Erfassung und den Umgang mit komorbiden körperlichen und psychiatrischen Erkrankungen, die Überwachung der Compliance, die Erfassung und Behandlung von Nebenwirkungen sowie die regelmäßige Evaluation des Behandlungserfolgs anhand der HAM-D durch spezielles Personal. Eine interpersonelle Psychotherapie war bei Erfolglosigkeit oder Unverträglichkeit der Pharmakotherapie vorgesehen. Patienten der Interventionsgruppe zeigten einen schnelleren Rückgang von Suizidgedanken, einen stärkeren Symptomrückgang nach vier, acht und zwölf Monaten und höhere Remissionsraten (HAM-D-24 < 10) nach vier Monaten (48,2 vs. 34,2%; $p < 0,001$) (16), wobei die Effekte innerhalb der Patientengruppe mit majorer Depression stärker ausgeprägt waren. Subgruppenanalysen zeigten, dass Patienten mit einem HAM-D-24 ≥ 18 schneller und häufiger remittierten als Patienten der Kontrollgruppe (6). Flint und Rifat (20) berichten über eine gerontopsychiatrische Pa-

tientengruppe mit major Depression, deren Behandlung einer systematischen sequenziellen Vorgehensweise folgte. 67% ihrer Stichprobe sprachen auf eine Nortriptylin-Monotherapie, gefolgt von einer Lithiumaugmentation bei Nonrespondern auf Nortriptylin, an (HAMD-17 < 10). Die Ansprechrate lag bei 84% im Intention-to-treat-Ansatz.

Die Evaluation einer algorithmusgestützten Behandlung an 117 ambulanten Patienten mit depressiven Erkrankungen wird von Hawley und Kollegen (25) referiert. Behandlungsentscheidungen richteten sich nach der Beurteilung der Symptome auf der Montgomery-Asberg-Depression-Scale (MADRS), die in 6-wöchigen Abständen erfolgte. 35 (30%) Patienten sprachen auf die Behandlung an (MADRS < 11 oder MADRS > 67%), 12 (10%) zeigten keine ausreichende Response und 70 (60%) brachen die Studie meist wegen Protokollverstößen auf Patientenseite ab. Zwei neuere Studien haben die Anwendbarkeit und Effektivität von Therapiealgorithmen in der Schweiz (15) und in den Niederlanden (14) untersucht.

Therapiealgorithmen werden oft im Zusammenhang mit Disease Management Programmen bzw. intensivierten Versorgungsprogrammen untersucht, die neben einem Therapiealgorithmus beispielsweise Patienten- und Angehörigenpsychoedukation oder eine umfassende Patientenbetreuung durch verschiedene Professionen beinhalten. In einem systematischen Review, das 24 Studien umfasste, wurde der signifikante Vorteil solcher Programme bezüglich Symptomverbesserung, Patientenzufriedenheit und Compliance bestätigt, dies jedoch bei einem gleichzeitigen Anstieg der Kosten (8).

Diskussion

Die bisherigen Studien zu Therapiealgorithmen in der Depressionsbehandlung zeigen, dass diese zu einem besseren klinischen Ergebnis führen als die übliche Standardbehandlung, sowohl im stationären als auch im ambulanten Sektor sowie bei speziellen (gerontopsychiatrischen) Patientengruppen. Die Anwendung von Therapiealgorithmen trägt demnach zu einer Verkürzung der Zeit bis zur Remission, einer Erhöhung der Responserate sowie einer stabileren Remission im zeitlichen Verlauf bei, sodass das struktu-

rierte Vorgehen als ein effektives Mittel zur Reduktion therapieresistenter Verläufe angesehen werden kann. Ob die spezifischen angewandten Behandlungsmethoden oder die sorgfältige, hochstrukturierte Vorgehensweise mit ihrer genauen Überwachung der Behandlungserfolge und der entsprechenden Anpassung der Therapie zu der Überlegenheit der algorithmusgestützten Therapie führt, ist indes noch nicht zu beantworten. Wir gehen gegenwärtig davon aus, dass das strukturierte Vorgehen mit seiner operationalisierten Erfassung von Response und Nebenwirkungen und der damit verbundenen fein abgestimmten Anpassungsmöglichkeit der Therapie zu den Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen beiträgt.

Angesichts der teilweise hohen Drop-out-Raten muss die Anwendbarkeit der in den Studien untersuchten Therapiealgorithmen in der klinischen Praxis diskutiert werden. Trivedi und Kollegen weisen darauf hin, dass Therapieleitlinien und Algorithmen trotz ihrer nachgewiesenen Effektivität noch nicht in „real-world care settings“ angekommen sind und untersuchen derzeit die Möglichkeiten computerunterstützter Systeme (49). In GAP3 sehen wir, dass die Algorithmusexposition bereits zu einem Ergebnisunterschied bei Entlassung beiträgt, auch wenn der Patient den Algorithmus im Verlauf wieder verlässt.

Fazit für die Praxis

Depressive Erkrankungen gehen nicht nur mit einer hohen Punkt- und Lebenszeitprävalenz einher, sondern mit einer beträchtlichen Rate an therapieresistenten Verläufen. Als eine der Hauptursachen wird eine inadäquate und unstrukturierte Pharmakotherapie angesehen. Vorliegende Ergebnisse aus der Algorithmusforschung weisen für den primär- und fachärztlich ambulanten und für den stationären Bereich auf eine Überlegenheit algorithmusgestützter Therapie im Vergleich zum üblichen Vorgehen nach freier Arztentscheidung hin. Entscheidend bei der Einführung von Therapiealgorithmen in die klinische Praxis ist die Entwicklung maximal evidenzbasierter und benutzerfreundlicher Algorithmen und eine umfassende Anleitung der anwendenden Ärzte.

Ziel der weiteren Algorithmusforschung liegt in der Identifizierung von geeigneten klinischen oder biologischen Parametern, die eine effektive Individualisierung algorithmusgestützter Therapie ermöglichen. Es ist zu hoffen, dass durch Fortschritte auf dem Gebiet der Pharmakogenetik zukünftig spezifischere und validere Therapieempfehlungen ausgesprochen werden können. Ob etwa die bisherigen Assoziationsdaten zu Polymorphismen in Promotorregionen des Serotonintransportergens (44) oder des Glykogensynthase-Kinase3B-Gens (5) mit einem Ansprechen auf eine Lithiumaugmentation bei Antidepressiva-Nonrespondern zu einem genotypbasierten „Tailoring“ algorithmusgestützter Therapiesysteme beitragen können, hängt von der zukünftigen Replikation dieser ersten Daten ab.

Danksagung/Anmerkung

Phase 3 des Berliner Algorithmusprojektes wurde vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Rahmen des Förderschwerpunkts „Kompetenznetze in der Medizin (Kompetenznetz Depression)“ gefördert. Das Projekt wurde zusätzlich durch Forschungsförderung der Firmen Pharmacia, Pfizer, Janssen-Cilag und Lilly Deutschland unterstützt. Phase 2 des Projektes wurde durch Forschungsförderung der Firmen Janssen-Cilag, Wyeth Pharma und Lilly Deutschland unterstützt.

Literatur

- Adli M et al. Effectiveness and feasibility of a standardized stepwise drug treatment algorithm for inpatients with depressive disorders – results of a two-year observational study. *J Clin Psychiatr* 2002; 63: 782–790.
- Adli M et al. Algorithms for optimizing the treatment of depression: making the right decision at the right time. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36 (Suppl. 3): 222–229
- Adli M et al. Algorithmusgestützte Behandlung stationärer Patienten mit depressiven Erkrankungen: das Berliner Algorithmusprojekt. In: Bauer M, Berghöfer A, Adli M (Hrsg). *Therapieresistente Depressionen*. Heidelberg: Springer 2005.
- Adli M, Bauer M, Rush AJ. Algorithms and collaborative-care systems for depression: are they effective and why? A systematic review. *Biol Psychiatr* 2006; 59: 1029–1038.
- Adli M et al. Response to lithium augmentation treatment in depression is associated with the glycogen synthase kinase 3-beta-50T/C-single nucleotide polymorphism. *Biol Psychiatr* 2007; 62(11): 1295–302.
- Alexopoulos G et al. Remission in depressed geriatric primary care patients: A report from the PROSPECT study. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 718–724.
- Amsterdam JD, Hornig-Rohan M. Treatment algorithms in treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996; 19: 371–386.
- Badamgarav, E et al. Effectiveness of disease management programs in depression: a systematic review. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 2080–2090.
- Basco MR, Rush AJ. Compliance with pharmacotherapy in mood disorders. *Psychiatr Ann* 1995; 25:269–270, 278–279.
- Bauer M et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, Part 1: acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World J Biol Psychiatr* 2002; 3: 5–43.
- Bauer M et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP), Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, part 2: Maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions. *World J Biol Psychiatry* 2002; 3: 69–86.
- Bauer M et al. Effectiveness of an algorithm-guided treatment regimen compared to treatment as usual: a randomized controlled study of inpatients with depression. *J Clin Psychopharmacology*; eingereicht.
- Bech P, Rafaelsen OJ. The melancholia scale: development, consistency, validity and utility. In: Sartorius N, Ban TA (eds). *Assessment of Depression*. Berlin: Springer 1986.
- Birkenhäger TK et al. Outcome of a 4-step treatment algorithm for depressed inpatients. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1266–1271.
- Bondolfi, G et al. A stepwise drug treatment algorithm to obtain complete remission in depression: a Geneva study. *Swiss med Wkly* 2006; 136: 78–85.
- Bruce M et al. Reducing suicidal ideation and depressive symptoms in depressed older primary care patients. *JAMA* 2004; 291: 1081–1091.
- Crismon ML et al. The Texas Medication Algorithm Project: Report of the Texas consensus conference panel on medication treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatr* 1999; 60: 142–156.
- Faltermaier-Temizel M et al. Prädiktive Faktoren für den Therapieerfolg beim depressiven Syndrom. *Nervenarzt* 1997; 68: 62–66.
- Fava M et al. Background and rationale for the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) study. *Psychiatr Clin North Am* 2003; 26: 457–494.
- Flint AJ, Rifat SL. The effect of sequential antidepressant treatment on geriatric depression. *J Affect Dis* 1996; 36: 95–105.
- Friedman RA, Koesis JH. Pharmacotherapy for chronic depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996; 19: 121–132.
- Gilbert DA et al. Texas Medication Algorithm Project: definitions, rationale, and methods to develop medication algorithms. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 345–351.
- Greden JF. The burden of disease for treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(suppl 16): 26–31.

24. Hamilton M. The Hamilton Rating Scale for Depression. In: Sartorius N, Ban TA (eds). *Assessment of Depression*. Heidelberg, Berlin, New York: Springer 1986.
25. Hawley CJ et al. A protocol for the pharmacologic treatment of major depression. A field test of a potential prototype. *J Affect Disord* 1998; 47: 87–96.
26. Hirschfeld RM et al. The National Depressive and Manic-Depressive Association consensus statement on the undertreatment of depression. *JAMA* 2002; 277: 333–340.
27. Judd LL et al. A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 694–700.
28. Katon W et al. Collaborative management to achieve treatment guidelines. Impact on depression in primary care. *JAMA* 1995; 273: 1026–1031.
29. Katon W et al. Stepped collaborative care for primary care patients with persistent symptoms of depression. *Arch Gen Psychiatr* 1999; 56: 1109–1115.
30. Katon W et al. Long-term effects of a collaborative care intervention in persistently depressed primary care patients. *J Gen Intern Med* 2002; 17: 741–748.
31. Linden M et al. Structure and feasibility of a standardized stepwise drug treatment regimen (SSTR) for depressed inpatients. *Pharmacopsychiatr* 1994; 27 (suppl): 51–53.
32. Linden M. Der Einfluss von Leitlinien, Standards und ökonomischen Vorgaben auf medizinische Entscheidungsprozesse. *ZäFQ* 2004; 98: 200–205.
33. Miller IW J et al. The treatment of chronic depression. Part 3: Psychosocial functioning before and after treatment with sertraline or imipramine. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 608–619.
34. Mulsant BH et al. Pharmacological treatment of depression in older primary care patients: the PROSPECT algorithm. *Int J of Geriatric Psychiatry* 2001; 16: 585–592.
35. Paykel ES et al. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med* 1995; 25: 1171–1180.
36. Paykel ES et al. Prevention of relapse in residual depression by cognitive therapy. A controlled trial. *Arch Gen Psychiatr* 1999; 56: 829–835.
37. Riso LP et al. A prospective test of criteria for response, remission, relapse, recovery, and recurrence in patients treated with cognitive behavioural therapy. *J Affect Disord* 1997; 43: 131–142.
38. Rush AJ et al. Medication treatment for the severely and persistently ill: the Texas medication algorithm project. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 284–291.
39. Rush AJ, Ryan ND. Current and emerging therapeutics for depression. in: Charney, DS, Coyle JT, Davis KL, Nemeroff CB (eds.). *Neuropsychopharmacology. The Fifth Generation of Progress*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins 2002.
40. Rush AJ et al. Texas Medication Algorithm Project, Phase 3 (TMAP-3): Rationale and Study Design. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 357–369.
41. Rush AJ et al. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design. *Control Clin Trials* 2004; 25: 119–142.
42. Rush AJ. Algorithmusgestützte Behandlung der Depression. In: Bauer M, Berghöfer A, Adli M (Hrsg). *Therapieresistente Depressionen*. Heidelberg, Berlin, New York: Springer 2005.
43. Rush AJ et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxin-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006; 354: 1231–1242.
44. Stamm T et al. Serotonin transporter gene and response to lithium augmentation in depression. *Psychiatr Genet* 2008; 18(2): 92–97.
45. Thase ME, Rush AJ. Treatment-resistant depression. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds). *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press 1995.
46. Toprac MG et al. The Texas Medication Algorithm Project. Patient and family education program; a consumer guided initiative. *J of Clin Psychiatry* 2000; 61: 477–486.
47. Trivedi MH et al. Medication Augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006; 354: 1243–1252.
48. Trivedi MH et al. Texas Medication Algorithm Project (TMAP): Clinical Results for Patients with Major Depressive Disorder. *Arch Gen Psychiatr* 2004; 61: 669–680.
49. Trivedi, MH et al. Assessing physicians' use of treatment algorithms: Project IMPACTS study design and rationale. *Contemporary Clinical Trials* 2007; 28: 192–212.
50. Unützer J et al. Collaborative care management of late-life depression in the primary care setting: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2836–2845.