

# Aktuelle Studienlage zur Wirksamkeit von Antidepressiva bei leichter und mittelschwerer Depression

Wissenschaftlicher Ergebnisbericht

---

Im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit und Frauen



# Aktuelle Studienlage zur Wirksamkeit von Antidepressiva bei leichter und mittelschwerer Depression – Evidenzrecherche

Mit einem Exkurs zu Verordnungen von Antidepressiva in Österreich

Wissenschaftlicher Ergebnisbericht

Autor/innen:

Heidi Stürzlinger  
Alexander Eisenmann  
Anja Laschkolnig

Externe Reviewer:

Eberhard A. Deisenhammer  
Hans-Peter Kapfhammer  
Siegfried Kasper

Projektassistenz:

Romana Landauer

Wien, im März 2017

Im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit und Frauen

Zitiervorschlag:

Stürzlinger, Heidi; Eisenmann, Alexander; Laschkolnig, Anja (2017): Evidenz-Update: Gibt es rezente Studien zur Wirksamkeit von Antidepressiva bei leichter und mittelschwerer Depression? Mit einem Exkurs zur Verschreibungssituation von Antidepressiva am österreichischen Markt. Gesundheit Österreich, Wien

Eigentümerin, Herausgeberin und Verlegerin: Gesundheit Österreich GmbH –  
Alle: Stubenring 6, 1010 Wien, Tel. +43 1 515 61, Website: [www.goeg.at](http://www.goeg.at)

Der Umwelt zuliebe:

Dieser Bericht ist auf chlorfrei gebleichtem Papier ohne optische Aufheller hergestellt.

# Kurzfassung

## Hintergrund

Depressionen sind laut Weltgesundheitsorganisation die weltweit führende Ursache für Einschränkungen in der Handlungs- und Leistungsfähigkeit und tragen entscheidend zur globalen Krankheitslast bei. Die Wirksamkeit von Antidepressiva bei schwerer Depression („major depression“) ist nachgewiesen, wohingegen die Evidenzlage bei leichter und mittelschwerer Depression weniger eindeutig ist. In den vergangenen Jahren wurden mehrere systematische Übersichtsarbeiten zur Wirksamkeit von Antidepressiva bei depressiven Erkrankungen mit mildem bis moderatem Schweregrad veröffentlicht, die sich in ihren Ergebnissen teils widersprechen, teils die Studienlage als unzureichend (zur Beurteilung der Wirksamkeit) einschätzen.

Im Jahr 2017 wird die Gesundheit Österreich GmbH im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit und Frauen (BMGF) – unter Heranziehung umfangreicher externer Expertise – einen nationalen Epidemiologiebericht zum Thema Depression herausgeben. In diesem Kontext wurde der hier vorliegende Evidenzbericht beauftragt, um herausgelöst die Frage zu beantworten, ob aktuelle neue wissenschaftliche Erkenntnisse zur Wirksamkeit von Antidepressiva bei leichter und mittelschwerer Depression vorliegen. Ergänzend wird in einem Exkurs die Situation von Antidepressiva-Verordnungen in Österreich beleuchtet.

## Verordnungen von Antidepressiva in Österreich

Antidepressiva sind eine der verordnungs- und ausgabenstärksten Gruppen von Psychopharmaka, wobei über 20 Wirkstoffe in Österreich für die Indikation „Depression“ (sei es mit oder ohne Einschränkung nach Schweregrad und/oder Altersgruppe) zugelassen sind. Mit Ausnahme von vier Wirkstoffen, von denen einer nicht am Markt ist, sind alle anderen im Erstattungskodex des Hauptverbands der österreichischen Sozialversicherungsträger (HVSVT) im grünen Bereich gelistet. Die im HVSVT vorliegenden Verordnungsdaten können Aufschluss über Verschreibungshäufigkeiten geben, auch wenn sie verschiedensten Limitationen unterliegen (wie insbesondere der fehlenden Möglichkeit, sie nach Indikation oder nach Schweregrad der Erkrankung aufzuschlüsseln). Von allen in der Krankenversicherung anspruchsberechtigten Personen in Österreich erhielten knapp 10 Prozent (davon 66 Prozent Frauen) im Jahr 2015 zumindest eine Antidepressiva-Verordnung; unter allen Anspruchsberechtigten ab 60 Jahren sind es über 18 Prozent, zwischen 20 und 59 Jahren knapp 9 Prozent. Diese Anteile waren in den Vorjahren ähnlich. Bezüglich der Verschreibungsmengen in DDD (= definierte Tagesdosis) zeigt sich zwischen 2010 und 2015 ein gleichmäßiger Anstieg. Den höchsten Anteil an den DDD-Verschreibungsmengen haben die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), den prozentmäßig höchsten Anstieg über die sechs Jahre hinweg hatten die Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI). Die jährliche DDD-Verbrauchsmenge je anspruchsberechtigter Person stieg im Sechs-Jahres-Zeitraum von 21,03 auf 23,49 DDD. Die durchschnittliche Zahl der Verordnungen pro Patient/in lag im Jahr 2015 für alle Antidepressiva bei 7,9 (hier können z. B. auch Therapiefolgen mit unterschiedlichen Antidepressiva dabei sein). Hinsichtlich der Ausgaben zeigt sich von 2010 bis 2014 ein stetiger

Zuwachs von etwa 94 auf fast 110 Mio. Euro, im Jahr 2015 hingegen ein Rückgang auf etwa 95 Mio. Euro. SSRI verursachen zwar erwartungsgemäß den höchsten Ausgabenanteil an Antidepressiva, liegen jedoch bezüglich der Ausgaben pro DDD im unteren Bereich. Hinsichtlich der verschreibenden Arztgruppe zeigt sich, dass (ohne Differenzierung nach Erst- und Folgeverordnungen) etwa knapp 80 Prozent der verordneten DDD-Mengen aller Antidepressiva von Allgemeinärztinnen und -ärzten verschrieben werden, ohne wesentliche Veränderungen im Sechs-Jahres-Zeitraum.

Die hier zitierten Daten unterliegen einigen Limitierungen, etwa sind Produkte mit einem Preis unter der Rezeptgebühr i. d. R. nicht erfasst.

### **Fragestellung der Evidenzrecherche**

Folgende Forschungsfrage wird behandelt: Gibt es rezente Studienergebnisse zur Wirksamkeit der in Österreich aktuell verfügbaren Antidepressiva bei Erwachsenen mit leichter bis mittelschwerer Depression im Vergleich zu Placebo oder im Vergleich zu einem anderen Antidepressivum? Wie sind diese Ergebnisse zu bewerten? Ziel des Berichts ist daher die systematische Suche und Darstellung der aktuellen Evidenz (systematische Übersichtsarbeiten, Meta-Analysen und randomisierte kontrollierte Studien der letzten fünf Jahre). *Nicht* Ziel ist die Aufbereitung der *gesamten* verfügbaren Evidenz zur Fragestellung oder die Formulierung von Handlungsempfehlungen zu Diagnostik oder Therapie von Patientinnen und Patienten mit depressiven Erkrankungen. Diese sind den in Österreich gültigen Leitlinien der zuständigen medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaft(en) zu entnehmen.

### **Methodik**

Eine systematische Literatursuche nach deutsch- oder englischsprachigen Publikationen ab dem Jahr 2011 wurde in den Datenbanken Medline, Cochrane Library und PsycINFO im April 2016 durchgeführt, ergänzt durch eine Handsuche. Zusammenfassungen und Volltexte wurden anhand vorab definierter Kriterien selektiert, die entsprechenden und in die Berichterstellung eingeschlossenen Studien werden tabellarisch dargestellt. Zur Beurteilung der Studienqualität wird die interne Validität (Biasrisiko) anhand vorab definierter Kriterien bewertet. Liegen mehrere Studienergebnisse vor, so wird in einer Ergebnis-Synthese die Stärke der Evidenz zusammenfassend zu jedem der gesuchten Outcomes dargestellt; sie drückt das Ausmaß des Vertrauens aus, dass die vorhandene Evidenz den Effekt der Intervention richtig einschätzt.

### **Ergebnisse**

Für den durchsuchten Fünf-Jahres-Zeitraum verblieb nach Erst- und Zweitselektion nur eine randomisierte kontrollierte Studie, die den Selektionskriterien entspricht. Aufgrund gravierender methodischer Mängel wurde jedoch auch diese Studie als ungeeignet zur Beantwortung der Fragestellung für diesen Bericht bewertet und daher ausgeschlossen. Auch in der aktuellsten, methodisch hochwertigen systematischen Übersichtsarbeit zur Fragestellung aus dem Jahr 2014 konnte

für den Suchzeitraum ab 2011 nur diese eine Studie identifiziert werden, die auch von den Autoren dieser Übersichtsarbeit als methodisch mangelhaft bewertet wird. Insgesamt blieb damit **keine** Studie nach genauer Durchsicht zur Bewertung übrig.

### **Diskussion und Schlussfolgerung**

Das Ergebnis der vorliegenden Recherche, nämlich das **Fehlen** geeigneter rezenter, randomisierter kontrollierter Studien zur Beurteilung der Wirkung von Antidepressiva bei milden bis moderaten depressiven Erkrankungen, reiht sich an die Ergebnisse älterer systematischer Übersichtsarbeiten der internationalen Forschungscommunity, die insgesamt eine unklare bzw. unzureichende Studienlage zeigen. Damit ist die Wirksamkeit der Antidepressiva bei leichten und mittelschweren depressiven Erkrankungen weder belegt noch ausgeschlossen.

Nicht zuletzt aufgrund der volksgesundheitlichen Relevanz depressiver Erkrankungen sind für Aussagen zur Wirksamkeit mit entsprechend hohem Evidenzgrad daher weitere, qualitativ hochwertige klinische Studien erforderlich.





# Inhalt

|  |     |
|--|-----|
| Tabellen .....   | IX  |
| Abbildung .....  | X   |
| Abkürzungen.....   | XI  |
| Glossar.....   | XII |
| 1 Einleitung .....   | 1   |
| 2 Wissenschaftlicher Hintergrund.....  | 2   |
| 2.1 Definition und Klassifikation .....  | 2   |
| 2.2 Ätiologie.....   | 4   |
| 2.3 Betroffene Personengruppen, Epidemiologie.....   | 4   |
| 2.4 Therapie der Depression .....  | 5   |
| 2.5 Narrativer Überblick: Systematische Übersichtsarbeiten zur Wirksamkeit von Antidepressiva bei leichten und moderaten Krankheitsverläufen ..... | 6   |
| 2.6 EXKURS: Verordnungen von Antidepressiva in Österreich .....  | 7   |
| 2.6.1 Verschreibungsmengen und Zeitreihen nach Alter, Geschlecht und Wirkstoffgruppen .....  | 10  |
| 2.6.2 Ausgaben der Sozialversicherung .....  | 14  |
| 2.6.3 Verschreibungsmengen nach Arztgruppen .....  | 15  |
| 2.6.4 Limitationen der Daten.....  | 16  |
| 3 Fragestellung.....   | 18  |
| 4 Methodik.....  | 19  |
| 4.1 Literatursuche.....  | 19  |
| 4.1.1 Systematische Literatursuche .....   | 19  |
| 4.1.2 Handsuche.....   | 19  |
| 4.2 Selektion der Literatur.....   | 20  |
| 4.2.1 Erstselektion .....  | 20  |
| 4.2.2 Zweitselektion.....  | 20  |
| 4.3 Studienbeschreibung und Datenextraktion .....  | 21  |
| 4.4 Bewertung der Studienqualität.....   | 21  |
| 4.4.1 Interne Validität (Bias-Risiko) .....  | 22  |
| 4.4.2 Externe Validität (Generalisierbarkeit) und Übertragbarkeit auf Österreich .....   | 22  |
| 4.5 Synthese der Evidenz .....   | 23  |
| 4.6 Review-Verfahren .....   | 24  |
| 5 Ergebnisse.....  | 25  |
| 5.1 Ergebnisse der Literatursuche und -selektion .....   | 25  |
| 5.1.1 Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche .....   | 25  |
| 5.1.2 Ergebnisse der Erstselektion.....  | 25  |
| 5.1.3 Ergebnisse der Zweitselektion .....  | 26  |
| 5.1.4 Darstellung des Selektionsprozesses .....  | 27  |
| 5.2 Ergebnisdarstellung .....  | 28  |
| 5.2.1 Eingeschlossene Publikationen .....  | 28  |
| 5.2.2 Ausgeschlossene Publikationen .....  | 28  |

|     |  |    |
|-----|--|----|
| 6   | Diskussion der Ergebnisse und Beantwortung der Forschungsfrage .....       | 29 |
| 7   | Schlussfolgerungen .....   | 30 |
| 8   | Literatur .....  | 31 |
| 9   | Anhang .....   | 38 |
| 9.1 | Suchstrategien .....   | 38 |
| 9.2 | Nicht beschaffbare Volltexte .....   | 39 |
| 9.3 | Ausgeschlossene Publikationen der Zweitselektion mit Ausschlussgrund ..... | 40 |
| 9.4 | Tabellen zur Datenextraktion und Qualitätsbewertung .....                  | 43 |
| 9.5 | Kommentierung der eingelangten Stellungnahmen .....                        | 46 |

# Tabellen

|              |  |    |
|--------------|--|----|
| Tabelle 2.1: | Klassifikation und Beschreibung unipolarer milder und mittelgradiger depressiver Störungen gemäß ICD-10-GM, Version 2016 <sup>10</sup> .....   | 2  |
| Tabelle 2.2: | Cut-off-Werte für die Hamilton Rating Scale for Depression (17-Item- und 21-Item-Version).....   | 4  |
| Tabelle 2.3: | In Österreich für die Indikation Depression zugelassene Wirkstoffe.....  | 7  |
| Tabelle 2.4: | Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mind. einer Antidepressiva-Verordnung in Relation zu allen in der Krankenversicherung anspruchsberechtigten Personen pro Jahr in Österreich..... | 10 |
| Tabelle 2.5: | Ausgaben auf Basis des Kassenverkaufspreises – Antidepressiva gesamt .....   | 14 |
| Tabelle 2.6: | Verschreibungsmengen von Antidepressiva in DDD, nach Arztgruppen.....  | 16 |
| Tabelle 3.1: | Fragestellung nach PICOS-Prinzip .....   | 18 |
| Tabelle 4.1: | Ein- und Ausschlusskriterien für die Erstselektion .....   | 20 |
| Tabelle 4.2: | Ein- und Ausschlusskriterien für die Zweitselektion.....   | 21 |
| Tabelle 4.3: | Klassifizierung des Bias-Risikos .....   | 22 |
| Tabelle 4.4: | Kriterien zur Beurteilung der externen Validität und Übertragbarkeit auf Österreich.....   | 23 |
| Tabelle 4.5: | Klassifizierung der externen Validität .....   | 23 |
| Tabelle 4.6: | Klassifizierung der Stärke der Evidenz.....  | 24 |
| Tabelle 5.1: | Anzahl der nach Erstselektion ein- und ausgeschlossenen Studien .....  | 26 |
| Tabelle 9.1: | Suchstrategie zu „Erkrankung“ AND „Antidepressiva“ über Ovid (Medline, Cochrane Library, PsycINFO); Suche wurde durchgeführt am 7. 4. 2016. ....   | 38 |
| Tabelle 9.2: | Nicht beschaffbare Volltexte .....   | 39 |
| Tabelle 9.3: | Ausgeschlossene Publikationen der Zweitselektion .....   | 40 |
| Tabelle 9.4: | Rapaport et al. 2011 – Evidenztabelle.....   | 43 |
| Tabelle 9.5: | Rapaport et al. 2011 – interne Validität (Bias-Risiko) .....   | 44 |
| Tabelle 9.6: | Rapaport et al. 2011 – externe Validität (Generalisierbarkeit).....  | 45 |

# Abbildung

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 2.1: Erkrankungs- und Behandlungsphasen depressiver Störungen .....   | 5  |
| Abbildung 2.2: Verschreibungsvolumen von Antidepressiva gesamt in DDD nach Altersgruppen und Jahren sowie Anteile ausgewählter Wirkstoffgruppen.....  | 11 |
| Abbildung 2.3: Verschreibungsvolumen der Antidepressiva gesamt in DDD sowie Anteile ausgewählter Wirkstoffgruppen, nach Altersgruppen und Jahren..... | 12 |
| Abbildung 2.4: Durchschnittliche Verbrauchsmengen in DDD je anspruchsberechtigte Person, nach Wirkstoffgruppen.....                                   | 13 |
| Abbildung 2.5: Kosten auf Basis des Kassenverkaufspreises, nach Wirkstoffgruppen pro DDD .  | 15 |
| Abbildung 5.1: Prozess der Literaturselektion .....   | 27 |

# Abkürzungen

|        |   |
|--------|---|
| ATC    | Anatomical Therapeutic Chemical Classification / anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem  |
| BASG   | Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  |
| BMGF   | Bundesministerium für Gesundheit und Frauen   |
| CCT    | Controlled clinical trial / kontrollierte klinische Studie  |
| CRD    | Centre for Reviews and Dissemination  |
| DDD    | Defined daily dose (Definierte Tagesdosis)  |
| DSM    | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders   |
| GÖG    | Gesundheit Österreich GmbH  |
| HTA    | Health Technology Assessment  |
| HRSD   | Hamilton Rating Scale for Depression  |
| HVSVT  | Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger   |
| ICD-10 | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 <sup>th</sup> Revision / Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision |
| IG     | Interventionsgruppe   |
| KG     | Kontrollgruppe  |
| MA     | Meta-Analyse  |
| NVL    | Nationale Versorgungsleitlinie  |
| RCT    | Randomized controlled trial / randomisierte kontrollierte Studie  |

# Glossar

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| Bias-Risiko                     | Das Bias-Risiko beschreibt die Wahrscheinlichkeit, mit der Studienergebnisse durch Störfaktoren verzerrt werden. Ein geringes Bias-Risiko drückt beispielsweise aus, dass es unwahrscheinlich ist, dass die Studienergebnisse durch Störfaktoren wesentlich verzerrt werden; das Vertrauen in die Korrektheit der Ergebnisse ist hoch.  |
| Definierte Tagesdosis (DDD)     | Menge eines Wirkstoffes bzw. eines Arzneimittels, die typischerweise auf die Hauptindikation bei Erwachsenen pro Tag angewendet wird; die DDD gibt nicht die empfohlene oder tatsächlich verordnete Tagesdosis wieder, sondern stellt eine technische Maß- und Vergleichseinheit dar.   |
| Externe Validität               | Die externe Validität (Synonym: Generalisierbarkeit) drückt aus, inwieweit die Studienergebnisse auf Populationen außerhalb der Studienpopulation übertragbar sind. Eine hohe externe Validität bedeutet beispielsweise, dass die Studienergebnisse auf Populationen außerhalb der Studienpopulation gut übertragbar sind.  |
| Interne Validität / Bias-Risiko | Unter Bias versteht man systematische Fehler, die zu einer Verzerrung der Resultate und Schlussfolgerungen führen. Vorhandensein und Ausmaß von Bias kann jedoch nicht direkt gemessen, sondern nur indirekt über die Beurteilung der Qualität des Studiendesigns und der Studienaufführung bestimmt werden.  |
| Inzidenz                        | Anzahl der neu auftretenden Fälle einer Erkrankung in der Bevölkerung in einer definierten Zeitstrecke.   |
| Inzidenzrate                    | Anzahl der Neuerkrankungen pro 100.000 Personen in der Bevölkerung pro Jahr.  |
| Kontrollierte Studie            | Studie, in der zusätzlich zur Interventions- bzw. Expositionsgruppe eine Kontrollgruppe (d. h. eine Gruppe ohne Studienintervention bzw. ohne Studienexposition) untersucht wird. Bei einer quasi-kontrollierten Studie ist zwar eine Kontrollgruppe in diesem Sinne nicht vorhanden, jedoch ermöglicht das Studiendesign einen Vergleich der Studiengruppe mit einer Gruppe ohne Studienintervention bzw. ohne Studienexposition (Quasi-Kontrollgruppe, z. B. Vorher-nachher-Studiendesign). |
| Prävalenz                       | Häufigkeit einer Erkrankung in der Bevölkerung. Bezogen auf die definierte Zeitstrecke wird zwischen Punktprävalenz (Prävalenz zum Zeitpunkt der Erhebung), Ein-Jahres-Prävalenz und Lebenszeitprävalenz (Häufigkeit des Auftretens über die Gesamtzahl der erlebten Jahre) unterschieden.  |

|   |  |
|---|--|
| Minimal-wesentlicher Unterschied aus Patientenperspektive | Der kleinste Unterschied auf einer Skala, der von Patientinnen/Patienten als Veränderung (Verbesserung bzw. Verschlechterung) ihres Zustandes erlebt werden kann.  |
| Risikofaktoren  | Krankheitsbegünstigende, risikohörende und entwicklungshemmende Merkmale   |
| Signifikanz   | Begriff der Statistik: Aussage über die Wahrscheinlichkeit, mit der ein beobachteter Unterschied durch einen tatsächlichen Unterschied zustande kommt.   |
| Unerwünschte Arzneimittelereignisse                       | Schädliches und unbeabsichtigtes medizinisches Ereignis, das in Verbindung mit der Anwendung eines Arzneimittels auftritt, aber nicht notwendigerweise in kausaler Beziehung mit dieser Anwendung steht. |





# 1 Einleitung

Depressionen sind laut Weltgesundheitsorganisation die weltweit führende Ursache für Einschränkungen in der Handlungs- und Leistungsfähigkeit und tragen entscheidend zur globalen Krankheitslast bei. Weltweit sind rund 350 Millionen Menschen an Depression erkrankt.<sup>74</sup> In Österreich sind geschätzt 600.000 bis 800.000 Menschen von depressiven Erkrankungen betroffen. Die Wirksamkeit von Antidepressiva bei schwerer Depression („major depression“) ist nachgewiesen, wohingegen die Evidenzlage bei leichter und mittelschwerer Depression weniger eindeutig ist. Eine aktuelle S3-Leitlinie<sup>8</sup> aus Deutschland empfiehlt unter anderem, dass Antidepressiva bei leichten depressiven Episoden nicht generell zur Erstbehandlung eingesetzt werden sollten, sondern allenfalls unter besonders kritischer Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses.

Die Gesundheit Österreich GmbH (GÖG) erstellte im Jahr 2009 im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit und Frauen (BMGF) einen Evidenzbericht zur Wirksamkeit und Sicherheit von SSRI-Präparaten.<sup>6</sup> Für das Jahr 2017 ist – ebenfalls im Auftrag des BMGF – die Fertigstellung eines nationalen Epidemiologieberichts zum Thema depressive Erkrankungen geplant, der von der GÖG, unter Heranziehung zahlreicher österreichischer Expertinnen und Experten, erstellt und herausgegeben wird. Die gesellschaftliche und volkswirtschaftliche Bedeutung psychischer Erkrankungen sowie die Notwendigkeit national abgestimmter Herangehensweisen zur ihrer Vermeidung und Versorgung spiegelt sich auch in den Österreichischen Rahmen-Gesundheitszielen wider (R-GZ 9: „Psychosoziale Gesundheit in allen Bevölkerungsgruppen fördern“).

Der gegenständliche Bericht zur Frage, ob aktuelle neue Erkenntnisse zur Wirksamkeit von Antidepressiva bei leichter und mittelschwerer Depression vorliegen, bildet in diesem Kontext eine weitere wissenschaftliche Grundlage zum Thema. Ergänzend wird die Situation in Bezug auf Verordnung von Antidepressiva in Österreich beleuchtet. Die Daten dafür wurden dankenswerterweise vom Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger (HVSVT) bereitgestellt und der entsprechende Berichtsteil gegengelesen.

## 2 Wissenschaftlicher Hintergrund

### 2.1 Definition und Klassifikation

Depressionen sind Erkrankungen, die über einen längeren Zeitraum folgende charakteristische Symptome (Hauptsymptome) aufweisen: deutlich gedrückte Stimmung, Interesse-/Freudlosigkeit, Antriebsminderung/Müdigkeit<sup>8</sup>. Weitere häufige, kennzeichnende Symptome einer depressiven Erkrankung sind: verminderte Konzentration, verringertes Selbstwertgefühl, Schuldgefühle, Hemmung/Unruhe, Selbstbeschädigung, Suizidalität, Schlafstörung, Appetitminderung<sup>27</sup>.

#### Depressive Erkrankungen gemäß ICD-10

In der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10, [www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)) sind depressive Erkrankungen der Gruppe „Affektive Störungen“ (F30–F39) zugeordnet. Gemäß ICD-10 müssen für die Diagnose einer Depression zumindest zwei der oben genannten Hauptsymptome (gedrückte Stimmung, Interesse-/Freudlosigkeit, Antriebsminderung) über zumindest zwei Wochen vorhanden sein. Je nach Anzahl und Intensität dieser und weiterer Symptome erfolgt die Einteilung in leichte, mittelschwere oder schwere depressive Episoden (siehe Kasper et al. 2012<sup>27</sup>, S. 6). Darüber hinaus wird zwischen unipolaren und bipolaren affektiven Störungen (bei denen neben depressiven auch manische Episoden auftreten) unterschieden.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Beschreibungen der ICD-10-GM, Version 2016<sup>10</sup>, für die in diesem Bericht behandelten unipolaren Störungen mit leichten und mittelgradigen depressiven Episoden.

Tabelle 2.1:  
Klassifikation und Beschreibung unipolarer milder und mittelgradiger depressiver Störungen gemäß ICD-10-GM, Version 2016<sup>10</sup>

| Kode  | Bezeichnung                | Beschreibung   |
|-------|----------------------------|--|
| F32.- | Depressive Episode         | Bei den typischen leichten (F32.0), mittelgradigen (F32.1) oder schweren (F32.2 und F32.3) Episoden leidet der betroffene Patient unter einer gedrückten Stimmung und einer Verminderung von Antrieb und Aktivität. Die Fähigkeit zu Freude, das Interesse und die Konzentration sind vermindert. Ausgeprägte Müdigkeit kann nach jeder kleinsten Anstrengung auftreten. Der Schlaf ist meist gestört, der Appetit vermindert. Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen sind fast immer beeinträchtigt. Sogar bei der leichten Form kommen Schuldgefühle oder Gedanken über eigene Wertlosigkeit vor. Die gedrückte Stimmung verändert sich von Tag zu Tag wenig, reagiert nicht auf Lebensumstände und kann von so genannten "somatischen" Symptomen begleitet werden, wie Interessenverlust oder Verlust der Freude, Früherwachen, Morgentief, deutliche psychomotorische Hemmung, Agitiertheit, Appetitverlust, Gewichtsverlust und Libidoverlust. Abhängig von Anzahl und Schwere der Symptome ist eine depressive Episode als leicht, mittelgradig oder schwer zu bezeichnen. |
| F32.0 | Leichte depressive Episode | Gewöhnlich sind mindestens zwei oder drei der oben angegebenen Symptome vorhanden. Der/die betroffene Patient/in ist im Allgemeinen davon beeinträchtigt, aber oft in der Lage, die meisten Aktivitäten fortzusetzen.  |

| Kode  | Bezeichnung  | Beschreibung   |
|-------|--|--|
| F32.1 | Mittelgradige depressive Episode                                     | Gewöhnlich sind vier oder mehr der oben angegebenen Symptome vorhanden, und der/die betroffene Patient/in hat meist große Schwierigkeiten, alltägliche Aktivitäten fortzusetzen. |
| F33.- | Rezidivierende depressive Störung                                    | Hierbei handelt es sich um eine Störung, die durch wiederholte depressive Episoden (F32.-) charakterisiert ist. [...]  |
| F33.0 | Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode       | Eine Störung, die durch wiederholte depressive Episoden gekennzeichnet ist, wobei die gegenwärtige Episode leicht ist (siehe F32.0), ohne Manie in der Anamnese.                 |
| F33.1 | Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode | Eine Störung, die durch wiederholte depressive Episoden gekennzeichnet ist, wobei die gegenwärtige Episode mittelgradig ist (siehe F32.1), ohne Manie in der Anamnese.           |

Quelle: ICD-10-GM Version 2016<sup>10</sup>; Darstellung: GÖG 2016

### Depressive Erkrankungen gemäß DSM-IV und DSM-5

Im anglo-amerikanischen Sprachraum, insbesondere in den USA, wird zur Diagnose und Klassifikation psychischer Störungen (vor allem für wissenschaftliche Zwecke), so auch der depressiven Erkrankungen, in der Regel das „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM-IV<sup>1</sup> bzw. DSM-5<sup>2</sup>) herangezogen. Analog zur ICD-10 wird in DSM-IV und DSM-5 die *Major Depressive Disorder* ebenfalls nach einzelner oder rezidivierender Episode sowie hinsichtlich des aktuellen Schweregrades (mild, moderat, schwer) eingeteilt. DSM-IV und DSM-5 weisen jedoch auch einige Unterschiede im Vergleich zur ICD-10 auf: So sehen DSM-IV und DSM-5 als Diagnosekriterien für eine *Major Depressive Disorder* das Vorliegen von mindestens fünf von neun genannten spezifischen Symptomen, während die ICD-10 eine mittelgradige depressive Episode ab vier Symptomen und eine leichte depressive Episode ab nur zwei der angegebenen Symptome annimmt. Im DSM-IV werden die Kategorien „subthreshold depression“ und „minor depression“ definiert, im DSM-5 finden sich diese beiden Kategorien nicht mehr. Im Vergleich zur ICD-10 bietet das DSM-5 eine differenzierte Einteilung der Remission in Teil- oder Vollremission.

Für den vorliegenden Bericht werden geeignete Studien mit Patientinnen und Patienten mit unipolaren Störungen mit leichten und mittelgradigen depressiven Episoden nach ICD-10 sowie mit milder und moderater Major Depressive Disorder nach DSM-IV und DSM-5 bzw. mit „subthreshold depression“ und „minor depression“ nach DSM-IV eingeschlossen.

### Erhebungsinstrumente zur Fremdbeurteilung des Schweregrads depressiver Symptome

Zur Fremdbeurteilung des Schweregrads depressiver Symptome existieren einige standardisierte Erhebungsinstrumente (u. a. Bech-Rafaelsen-Melancholie-Skala, Hamilton Rating Scale for Depression, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, Hospital Anxiety and Depression Scale; siehe S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression<sup>8</sup>). Im Rahmen wissenschaftlicher Studien kommt am häufigsten die **Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD)**<sup>22</sup> zum Einsatz. Die HRSD liegt in verschiedenen Versionen vor (u. a. 17-Item-Version und 21-Item-Version); normierte Cut-off-Werte wurden von den Autoren der HRSD nicht festgelegt. In der nachfolgenden Tabelle sind Cut-off-Werte für die 17-Item-Version und die 21-Item-Version, wie sie in wissenschaftlichen Studien gebräuchlich sind, dargestellt.

Tabelle 2.2:

Cut-off-Werte für die Hamilton Rating Scale for Depression (17-Item- und 21-Item-Version)

|  | Punkte | Beschreibung   |
|--|--------|--|
| <b>17-Item-Version</b> (siehe S3-Leitlinie / NVL Unipolare Depression, S. 181 <sup>8</sup> ) |        |  |
|  | ≤ 8    | keine Depression bzw. klinisch unauffällig oder remittiert |
|  | 9-16   | leichtes depressives Syndrom                               |
|  | 17-24  | mittelgradiges depressives Syndrom                         |
|  | ≥ 25   | schweres depressives Syndrom                               |
| <b>21-Item-Version</b> (siehe Meier 2013 <sup>36</sup> )                                     |        |  |
|  | ≤ 9    | keine Depression bzw. klinisch unauffällig oder remittiert |
|  | 10-20  | leichtes depressives Syndrom                               |
|  | 21-30  | mittelgradiges depressives Syndrom                         |
|  | ≥ 30   | schweres depressives Syndrom                               |

Quelle: S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression<sup>8</sup>, Meier 2013<sup>36</sup>; Darstellung: GÖG 2016

## 2.2 Ätiologie

Nach derzeitigem Wissensstand wird für das Entstehen der im vorangegangenen Kapitel beschriebenen depressiven Störungen eine multifaktorielle Ätiologie angenommen (biopsychosoziale Bedingungen). Im Wesentlichen wurden folgende Faktoren bisher empirisch als Ursachen für depressive Erkrankungen identifiziert<sup>27</sup>: genetische Faktoren (Disposition), Störungen der Neurotransmission und der neurohormonalen Regulationen (v. a. der Monoamine Serotonin, Noradrenalin und Dopamin), neuroendokrinologische Störungen (v. a. der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse), chronobiologische und psychophysiologische Faktoren sowie soziale und psychologische Faktoren (u. a. massiver und chronischer Stress, Traumata oder kritische Lebensereignisse), die die Kompensationsmöglichkeiten (Coping) der Betroffenen übersteigen. Grundsätzlich reagieren Individuen sehr unterschiedlich auf Belastungen; neben Risikofaktoren spielen daher auch protektive Faktoren, die vor der Entstehung einer Depression schützen können, eine bedeutsame Rolle in der Ätiologie von Depressionen (vgl. Konzept der Resilienz<sup>11,23</sup>).

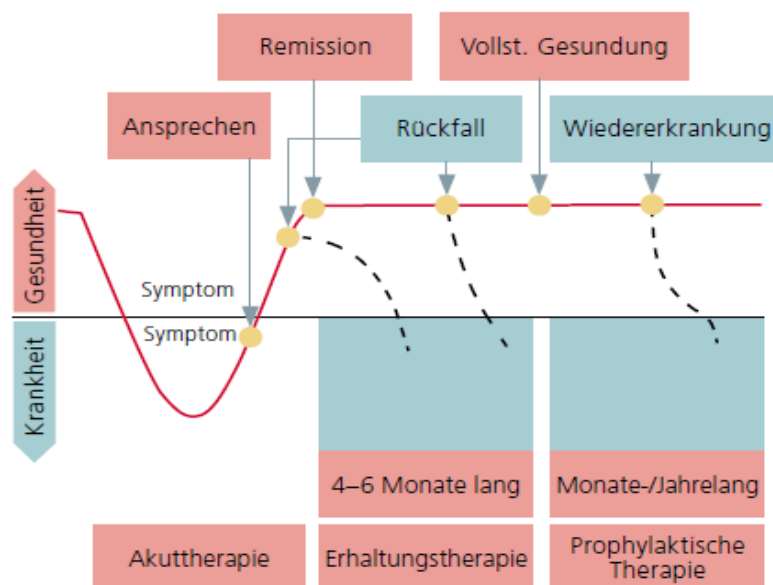
## 2.3 Betroffene Personengruppen, Epidemiologie

Epidemiologische Daten zur Depression in Österreich liegen teilweise – aus unterschiedlichen Quellen – vor bzw. sind Studien hierzu in Gang. Für Ausführungen dazu sei auf den „Epidemiologiebericht. Depressionserkrankungen in Österreich“ (Herausgeber BMGF) verwiesen, zum Zeitpunkt der Publikation dieses Berichts noch in Fertigstellung begriffen.

## 2.4 Therapie der Depression

Im Rahmen eines Gesamttherapiekonzeptes bei (phasenhaften) depressiven Erkrankungen können im Wesentlichen drei Behandlungsphasen unterschieden werden: die Akuttherapie, die Erhaltungstherapie (Rückfallprophylaxe) und die Rezidiv-Prophylaxe (prophylaktische Langzeittherapie). In der nachfolgenden Abbildung sind mögliche Erkrankungsphasen (akute Symptome, Ansprechen der Therapie, Remission, Rückfall, Rezidiv) und entsprechende Behandlungsphasen schematisch dargestellt. Für die Therapie von Depressionserkrankungen stehen grundsätzlich sowohl medikamentöse als auch nicht medikamentöse Interventionen zur Verfügung.

Abbildung 2.1:  
Erkrankungs- und Behandlungsphasen depressiver Störungen



Quelle und Darstellung: Kasper et al. 2012<sup>27</sup>, S. 9

Während die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie (Antidepressiva) bei schweren Formen der Depression nachgewiesen ist, ist die Evidenzlage für Antidepressiva bei weniger schweren Krankheitsverläufen nicht eindeutig. Der folgende Abschnitt gibt eine kurze narrative Zusammenfassung über bisherige wichtige Übersichtsarbeiten und deren Ergebnisse zur Wirksamkeit von Antidepressiva bei leichten und moderaten Depressionen.

## 2.5 Narrativer Überblick: Systematische Übersichtsarbeiten zur Wirksamkeit von Antidepressiva bei leichten und moderaten Krankheitsverläufen

In den vergangenen Jahren wurden mehrere systematische Übersichtsarbeiten zur Wirksamkeit von Antidepressiva bei depressiven Erkrankungen mit mildem bis moderatem Schweregrad veröffentlicht (u. a. Kirsch et al. 2008, Fournier et al. 2010, Barbui et al. 2011, Gibbons et al. 2012, Cameron et al. 2014). Während die Wirksamkeit von Antidepressiva bei schweren depressiven Erkrankungen belegt ist (siehe z. B. NICE-Guideline, Update 2016), ist die Studienevidenz zu leichten und moderaten Krankheitsverläufen jedoch uneinheitlich bzw. unzureichend.

**Kirsch et al. 2008<sup>28</sup>** erstellten – zum Zusammenhang zwischen dem Schweregrad von Depressionserkrankungen und der Wirksamkeit von Antidepressiva – eine Meta-Analyse von 35 Industrie-finanzierten Studien, die bei der US-amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörde (Food and Drug Administration / FDA) eingereicht worden waren. Kirsch et al. konnten dabei nur eine einzige geeignete Studie mit Patientinnen/Patienten mit milder depressiver Erkrankung finden. Die Ergebnisse der Meta-Analyse ergeben keinen Effekt der Antidepressiva gegenüber Placebo bei milden bis moderaten depressiven Episoden. Von Fountoulakis et al. (2011)<sup>13</sup> wurden die Primärstudien-daten dieser Meta-Analyse einer kritischen Re-Analyse unterzogen. Anders als Kirsch et al. kommen Fountoulakis et al. zu dem Schluss, dass ein signifikanter Effekt der Antidepressiva gegenüber Placebo unabhängig vom Schweregrad der Depression festzustellen ist.

**Fournier et al. 2010<sup>14</sup>** treffen in ihrer Meta-Analyse auf Basis von sechs RCTs (Suchzeitraum 1980 bis 2009) die Schlussfolgerung, dass die Wirksamkeit von Antidepressiva mit dem Schweregrad der Depression zunimmt. Für Patientinnen und Patienten mit milden bis moderaten depressiven Symptomen stellen Fournier et al. jedoch fest, dass der Effekt von Antidepressiva gegenüber Placebo nur minimal oder nicht existent ist.

**Barbui et al. 2011<sup>3</sup>** schlussfolgern in ihrer systematischen Übersichtsarbeit mit sechs Primärstudien (Suchzeitraum ebenfalls bis 2009) ebenfalls, dass auf Basis der vorhandenen Evidenz bei Patientinnen und Patienten mit leichten depressiven Episoden kein klinisch bedeutsamer Vorteil von Antidepressiva gegenüber Placebo anzunehmen ist.

**Gibbons et al. 2012<sup>20</sup>** stellen in einer Meta-Analyse mit insgesamt 33 Industrie-gesponserten Studien zur Wirksamkeit von Fluoxetin und Venlafaxin einen signifikanten Effekt dieser beiden Antidepressiva gegenüber Placebo fest, der sich unabhängig vom Schweregrad der Depressionserkrankung zeigt.

Von **Cameron et al. 2014<sup>7</sup>** wurde die derzeit rezenteste systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse (Suchzeitraum vom jeweiligen Datenbankbeginn bis Anfang 2013) zur expliziten Fragestellung nach Wirksamkeit von Antidepressiva bei milden depressiven Erkrankungen erstellt. Cameron et al. kommen in ihrer methodisch belastbaren Arbeit zu dem Schluss, dass die vorhandene Evidenz zur Beurteilung der Wirksamkeit von Antidepressiva bei milden depressiven Erkrankungen nicht ausreicht.

## 2.6 EXKURS: Verordnungen von Antidepressiva in Österreich

Antidepressiva gehören zu der verordnungs- und ausgabenstärksten Gruppe der Psychopharmaka (Eggerth 2017, in Publikation). In Österreich sind für die Indikation „Depression“ (sei es mit oder ohne Einschränkung nach Schweregrad und/oder Altersgruppe) die in der nachfolgenden Tabelle genannten Wirkstoffe zugelassen (Stand Mai 2016):

Tabelle 2.3:  
In Österreich für die Indikation Depression zugelassene Wirkstoffe

| Klassifizierung der Wirkstoffe laut ATC-Code                      | Wirkstoff                 | Anwendungsgebiet(e) laut Fachinformation (Stand Mai 2016)   | Datum der (ersten) Zulassung in Österreich laut Zulassungsregister des BASG (Präparat-Name) |
|---|---------------------------|---|---|
| Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer (NSMRI) (ATC: N06AA) | Clomipramin               | Erwachsene: Depressive Zustände verschiedener Ätiologie, Zwangssyndrome, Phobien und Panikerkrankungen, Kataplexie bei Narkolepsie<br>Kinder und Jugendliche (5–18 Jahre): Zwangsstörungen  | 29. 7. 1969 (Anafranil)   |
|   | Amitriptylin              | Depression, chronischer Schmerz   | 16. 1. 1962 (Saroten)   |
|   | Maprotilin                | Erwachsene: Depressive Erkrankungen   | 7. 3. 1973 (Ludiomil)   |
| Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) (ATC: N06AB)      | Fluoxetin <sup>1</sup>    | Erwachsene: Episoden einer Major Depression, Zwangsstörung, Bulimie<br>Kinder und Jugendliche ab 8 Jahren: Mittelgradige bis schwere Episoden einer Major Depression, wenn die Depression nach 4–6 Sitzungen nicht auf eine psychologische Behandlung anspricht. Ein antidepressives Arzneimittel sollte hier nur in Verbindung mit einer gleichzeitigen psychologischen Behandlung gegeben werden. | 30. 12. 1988 (Fluctine)   |
|   | Citalopram <sup>1</sup>   | Major Depression und Rezidiv-Prophylaxe, Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie, Zwangsstörung<br><i>(bezieht sich auf Filmtabletten)</i>   | 29. 4. 1991 (Seropram)  |
|   | Paroxetin <sup>1</sup>    | Depressive Erkrankungen (Episoden einer Major Depression), Zwangsstörung, Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie, Soziale Angststörung / Soziale Phobie, generalisierte Angststörung, posttraumatische Belastungsstörung  | 12. 2. 1993 (Seroxat)   |
|   | Sertralin <sup>1</sup>    | Episoden einer Major Depression, Rezidiv-Prophylaxe von Episoden einer Major Depression, Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie, Zwangsstörungen bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren, soziale Angststörung, posttraumatische Belastungsstörung   | 28. 3. 1996 (Tresleen)  |
|   | Fluvoxamin                | Depressive Erkrankungen (Episoden einer Major Depression), Zwangsstörungen  | 1. 7. 1996 (Floxyfral)  |
|   | Escitalopram <sup>1</sup> | Episoden einer Major Depression, Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie, soziale Angststörung, generalisierte Angststörung, Zwangsstörung   | 18. 6. 2002 (Ciprallex)   |

| Klassifizierung der Wirkstoffe laut ATC-Code                    | Wirkstoff  | Anwendungsgebiet(e) laut Fachinformation (Stand Mai 2016)  | Datum der (ersten) Zulassung in Österreich laut Zulassungsregister des BASG (Präparat-Name) |
|---|--|--|---|
| Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer), nichtselektiv (ATC: N06AF) | Tranlycypromin <sup>4</sup>  | Erwachsene: Depressive Episoden (Episoden einer Major Depression); als Reserve-Antidepressivum, wenn eine adäquate Therapie mit zwei antidepressiven Standardwirkstoffen (einschließlich trizyklischer Antidepressiva) keinen ausreichenden Erfolg brachte oder wenn solche Standardwirkstoffe kontraindiziert sind oder nicht vertragen werden) | 27. 2. 2014 (Cypromin <sup>2</sup> )  |
| Monoaminoxidase-A-Hemmer (MAO-A-Hemmer) (ATC: N06AG)            | Moclobemid   | Depressive Episoden, Sozialphobie  | 6. 3. 1990 (Aurorix)  |
| Andere Antidepressiva (ATC: N06AX)                              | <i>SNRI</i>  |  |   |
|   | Venlafaxin <sup>1</sup>  | Episoden einer Major Depression, Prävention des Wiederauftretens depressiver Episoden (Rezidiv-Prophylaxe), generalisierte Angststörung, soziale Angststörung, Panikstörung, mit oder ohne Agoraphobie   | 14. 10. 1994 (Efectin)  |
|   | Milnacipran <sup>1</sup>   | Erwachsene: depressive Episoden („Major Depression“)   | 11. 9. 1998 (Ixel)  |
|   | Duloxetin <sup>1</sup>   | Erwachsene: depressive Erkrankungen (Major Depression), Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie, generalisierte Angststörung  | 17. 12. 2004 (Xeristar <sup>2</sup> , Cymbalta)   |
|   | <i>weitere</i>   |  |   |
|   | Mianserin <sup>1</sup>   | Linderung depressiver Symptome bei unipolaren depressiven Erkrankungen, welche eine medikamentöse Therapie erfordern   | 3. 7. 1979 (Tolvon)   |
|   | Trazodon   | Erwachsene: depressive Erkrankungen mit oder ohne Schlafstörungen  | 17. 8. 1977 (Trittico)  |
|   | Mirtazapin <sup>1</sup>  | Erwachsene: depressive Erkrankungen (Episoden einer Major Depression)  | 7. 3. 1994 (Remeron)  |
|   | Bupropion <sup>1</sup>   | Episoden einer Major Depression  | 26. 1. 2007 (Wellbutrin, Carmubine)   |
|   | Tianeptin  | Erwachsenen: depressive Episoden unterschiedlicher Schweregrade  | 9. 6. 1999 (Stablon)  |
| Reboxetin   | Akutbehandlung depressiver Erkrankungen / Major Depression sowie Erhaltungstherapie bei Patienten, die initial auf die Behandlung angesprochen haben | 18. 11. 1997 (Edronax)   |   |
| Agomelatin <sup>1, 4</sup>                                      | Erwachsene: Episoden einer Major Depression  | 19. 2. 2009 (Valdoxan, Thymanax <sup>2</sup> ),  |   |



| Klassifizierung der Wirkstoffe laut ATC-Code | Wirkstoff                                   | Anwendungsgebiet(e) laut Fachinformation (Stand Mai 2016)   | Datum der (ersten) Zulassung in Österreich laut Zulassungsregister des BASG (Präparat-Name)   |
|--|---|---|---|
| Andere Antidepressiva (ATC: N06AX)           | Hyperici herba (Johanniskraut) <sup>4</sup> | Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren: leichte bis mittelschwere depressive Störungen / depressive Verstimmungszustände / depressive Episoden | 24. 10. 1989 (Psychotonin <sup>3</sup> ),<br>3. 2. 1998 (Jarsin <sup>5</sup> ),<br>22. 12. 1999 (Johanicum <sup>5</sup> ),<br>14. 10. 2005 (Laif <sup>5</sup> ) |
|  | Vortioxetin <sup>4</sup>                    | Erwachsene: Episoden einer Major Depression   | 18. 12. 2013 (Brintellix)   |

ATC = Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem; BASG = Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen; MAO = Monoaminoxidase; NSMRI = Non Selective Monoamine Reuptake Inhibitors; SNRI = Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI = selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

<sup>1</sup> hier gibt es Generika oder Parallelimport

<sup>2</sup> in Österreich nicht am Markt

<sup>3</sup> Zulassung zwischenzeitlich wieder aufgehoben

<sup>4</sup> nicht im Erstattungskodex gelistet

<sup>5</sup> genaue Zusammensetzung der Bestandteile: siehe Fachinformation

**Anmerkungen:** Zusätzlich anzuführen wäre ein unter den ATC-Code N06CA („Antidepressiva in Kombination mit Psycholeptika“) fallendes Kombinationsprodukt des Antidepressivums Melitracen und des Neuroleptikums Flupentixol, das jedoch – ähnlich wie Tranlycypromin – von der Fachinformation nicht als „Standardwirkstoff“ eingestuft wird. In der ATC-Gruppe N06AA befindet sich außerdem noch der Wirkstoff Opipramol, dessen Anwendungsgebiet laut Fachinformation jedoch nicht die Depression ist (sondern generalisierte Angststörung und somatoforme Störungen).

Quellen: Austria Codex 2016<sup>44</sup>; Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen: Arzneispezialitätenregister (<https://asprezister.basg.gv.at/asprezister>); HVSVT: Erstattungskodex – EKO, Stand 1. Jänner 2017  
Darstellung: GÖG

Aus den am HVSVT vorliegenden Daten wurden die Verordnungsdaten der letzten fünf Jahre für diese Wirkstoffe extrahiert. Diese Daten weisen verschiedene Limitationen und Lücken auf (siehe dazu im Detail Abschnitt 2.6.4), u. a. ist es nicht möglich, sie nach Indikation aufzuschlüsseln.

Die folgenden Ausführungen beziehen sich daher auf die Gesamtmenge der erfassten Verordnungen, unabhängig von der Diagnose (Depression oder eine andere Erkrankung). Darin sind prinzipiell auch die nicht im Erstattungskodex gelisteten Wirkstoffe Agomelatin, Vortioxetin und Johanniskraut enthalten, jedoch nur mit jener Teilmenge an Verordnungen, die z. B. aufgrund einer chefarztlichen Genehmigung von einem Sozialversicherungsträger übernommen wurden. Der laut Fachinformation nicht für die Behandlung der Depression zugelassene Wirkstoff Opipramol ist, wenn nicht anders angegeben, in den Auswertungen nicht enthalten.

Für alle Wirkstoffe gilt zudem, dass Produkte mit einem Preis unter der Rezeptgebühr i. d. R. nicht in den vorliegenden Daten erfasst sind. Dabei handelt es sich nach Durchsicht der im Erstattungskodex gelisteten Kassenverkaufspreise der Antidepressiva zumeist um kleine Packungsgrößen (10 bis 20 Stück).

## 2.6.1 Verschreibungsmengen und Zeitreihen nach Alter, Geschlecht und Wirkstoffgruppen

Im Jahr 2015 wurden insgesamt **805.259 Patientinnen und Patienten** (davon 66 Prozent Frauen) **zumindest einmal Antidepressiva verordnet**; das waren knapp zehn Prozent aller im Jahr 2015 in der Krankenversicherung anspruchsberechtigten Personen in Österreich. An den ab 60-Jährigen ist der entsprechende Anteil etwa doppelt so hoch wie an den 20- bis 59-Jährigen. Der Anteil an Kindern und Jugendlichen ist erwartungsgemäß gering (unter 1 Prozent) (vgl. Tabelle 2.4). Auch der hohe Anteil an den Frauen wird vor allem bei den Erwachsenen-Altersgruppen deutlich. Ein geringer Anteil an Verordnungen (betrifft etwas mehr als 3.000 Patientinnen/Patienten pro Jahr) kann keiner Altersgruppe zugeordnet werden.

Tabelle 2.4:

Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mind. einer Antidepressiva-Verordnung in Relation zu allen in der Krankenversicherung anspruchsberechtigten Personen pro Jahr in Österreich

|                        | 2013   |  |             | 2014                                  |  |             | 2015                                  |  |             |
|------------------------|--|--|-------------|---------------------------------------|--|-------------|---------------------------------------|--|-------------|
|                        | Anspruchsbe-<br>rechtigte<br>Personen<br>der jeweili-<br>gen Alters- | Pat. mit<br>mind. einer<br>AD-Ver-<br>ordnung* | Anteil in % | Anspruchsbe-<br>rechtigte<br>Personen | Pat. mit<br>mind. einer<br>AD-Ver-<br>ordnung* | Anteil in % | Anspruchsbe-<br>rechtigte<br>Personen | Pat. mit<br>mind. einer<br>AD-Ver-<br>ordnung* | Anteil in % |
| <b>Gesamt</b>          | 8.342.875  | 801.842  | 10          | 8.424.406                             | 808.320  | 10          | 8.506.925                             | 801.875  | 9           |
| <i>weiblich</i>        | 4.271.952  | 533.305  | 12          | 4.308.961                             | 535.258  | 12          | 4.341.660                             | 527.507  | 12          |
| <i>männlich**</i>      | 4.070.923  | 268.537  | 7           | 4.115.445                             | 273.062  | 7           | 4.165.265                             | 274.368  | 7           |
| <b>0-19 Jahre</b>      | 1.626.694  | 12.262   | 1           | 1.623.413                             | 12.213   | 1           | 1.632.496                             | 12.499   | 1           |
| <i>weiblich</i>        | 793.362  | 7.041  | 1           | 791.108                               | 7.133  | 1           | 793.101                               | 7.178  | 1           |
| <i>männlich**</i>      | 833.332  | 5.221  | 1           | 832.305                               | 5.080  | 1           | 839.395                               | 5.321  | 1           |
| <b>20 bis 59 Jahre</b> | 4.702.888  | 419.727  | 9           | 4.754.851                             | 419.497  | 9           | 4.796.818                             | 411.660  | 9           |
| <i>weiblich</i>        | 2.341.336  | 266.277  | 11          | 2.365.022                             | 264.364  | 11          | 2.381.541                             | 257.388  | 11          |
| <i>männlich**</i>      | 2.361.552  | 153.450  | 7           | 2.389.829                             | 155.133  | 6           | 2.415.277                             | 154.272  | 6           |
| <b>ab 60 Jahre</b>     | 2.013.293  | 369.853  | 18          | 2.046.142                             | 376.610  | 18          | 2.077.611                             | 377.716  | 18          |
| <i>weiblich</i>        | 1.137.254  | 259.987  | 23          | 1.152.831                             | 263.761  | 23          | 1.167.018                             | 262.941  | 23          |
| <i>männlich**</i>      | 876.039  | 109.866  | 13          | 893.311                               | 112.849  | 13          | 910.593                               | 114.775  | 13          |

AD = Antidepressiva; Pat. = Patientinnen und Patienten

\* exklusive (Personen mit) Verordnungen, die keiner Altersgruppe zuzuordnen sind; inkludiert Opipramol-Verordnungen

\*\* In diesen Zahlen ist laut Angaben des HVSVT auch ein geringer Anteil an (Personen mit) Verordnungen enthalten, die nicht einem Geschlecht zuzuordnen sind.

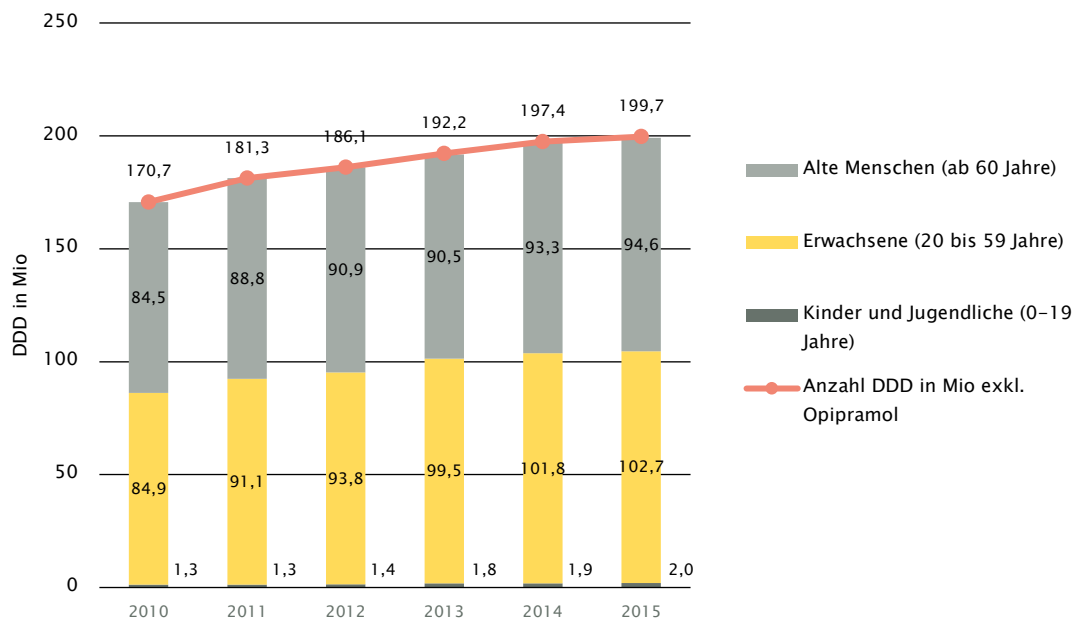
**Anmerkung:** Die dargestellten Daten unterliegen einer Reihe an Limitationen, siehe dazu Abschnitt 2.6.4.

Quelle: Anspruchsberechtigten-Datenbanken des HVSVT; Maschinelle Heilmittelabrechnung (HVSVT), Darstellung: GÖG

Die Verschreibungsmengen werden auch in **DDD (= definierte Tagesdosis)** dargestellt. Nicht enthalten sind hier allerdings die Wirkstoffe Johanniskraut, Agomelatin und Vortioxetin (vgl. auch Abschnitt 2.6.4). Die Verschreibungsmengen in DDD zeigen einen gleichmäßigen Anstieg über die Jahre hinweg (Abbildung 2.2). Die unterschiedlich hohen Anteile bei Männern und Frauen finden sich auch hier in erwartungsgemäß sehr ähnlicher Weise wieder (67 Prozent der DDD entfielen im

Jahr 2015 auf Patientinnen, in den Jahren davor etwas mehr). Hinsichtlich der Altersverteilung wurde fast die Hälfte der jährlichen Gesamtmenge an DDD der Gruppe der über 60-Jährigen verordnet, wenngleich diese Gruppe nur knapp ein Viertel der anspruchsberechtigten Personen ausmacht (Abbildung 2.2).

Abbildung 2.2:  
Verschreibungsvolumen von Antidepressiva gesamt in DDD nach Altersgruppen und Jahren



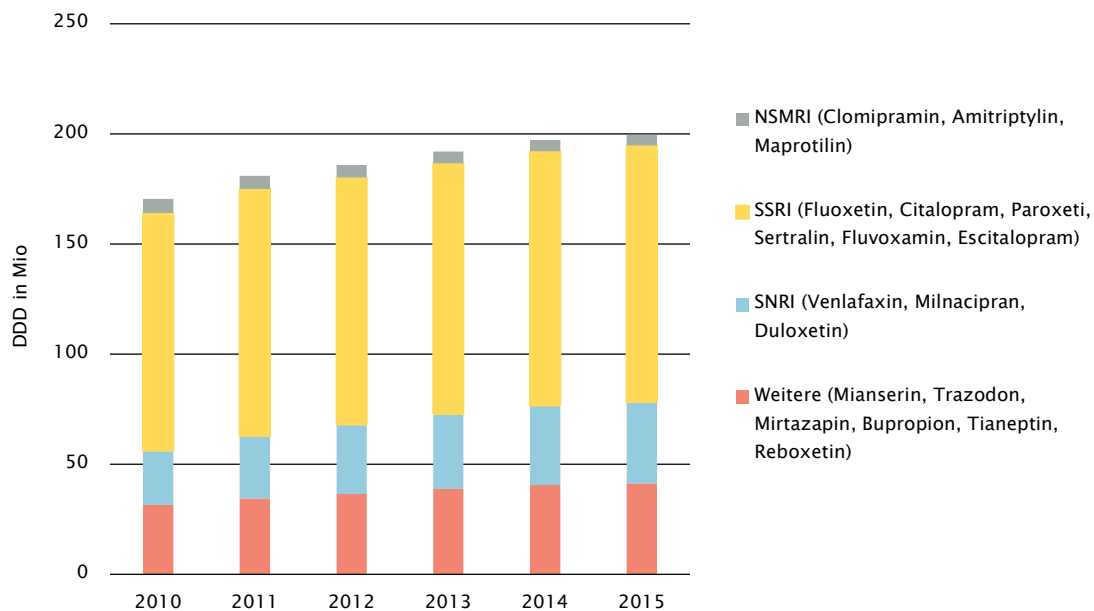
DDD = definierte Tagesdosis; NSMRI = Non Selective Monoamine Reuptake Inhibitors; SNRI = Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmemhemmer; SSRI = selektive Serotonin-Wiederaufnahmemhemmer

**Anmerkung:** Die dargestellten Daten unterliegen einer Reihe von Limitationen, siehe dazu Abschnitt 2.6.4.

Quelle: Maschinelle Heilmittelabrechnung (HVSVT), Darstellung: GÖG

Abbildung 2.3 zeigt die Anteile einzelner ausgewählter Wirkstoffgruppen am Antidepressiva-Verordnungsgeschehen. Den prozentmäßig höchsten Anstieg über die Jahre hinweg hatten die Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmemhemmer (SNRI: Venlafaxin, Milnacipran, Duloxetine), gefolgt von den weiteren Antidepressiva dieser ATC-Gruppe (Mianserin, Trazodon, Mirtazapin, Bupropion, Tianeptin, Reboxetin). Ein mäßiger prozentueller Anstieg findet sich bei den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmemhemmern (SSRI: Fluoxetin, Citalopram, Paroxetin, Sertralin, Fluvoxamin, Escitalopram), während die Verschreibungsmengen der nicht selektiven Monoamin-Wiederaufnahmemhemmer (NSMRI: Clomipramin, Amitriptylin, Maprotilin) sinken.

Abbildung 2.3:  
Verschreibungsvolumen von Antidepressiva in DDD nach ausgewählten Wirkstoffgruppen und Jahren



DDD = definierte Tagesdosis; NSMRI = Non Selective Monoamine Reuptake Inhibitor; SNRI = Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI = selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

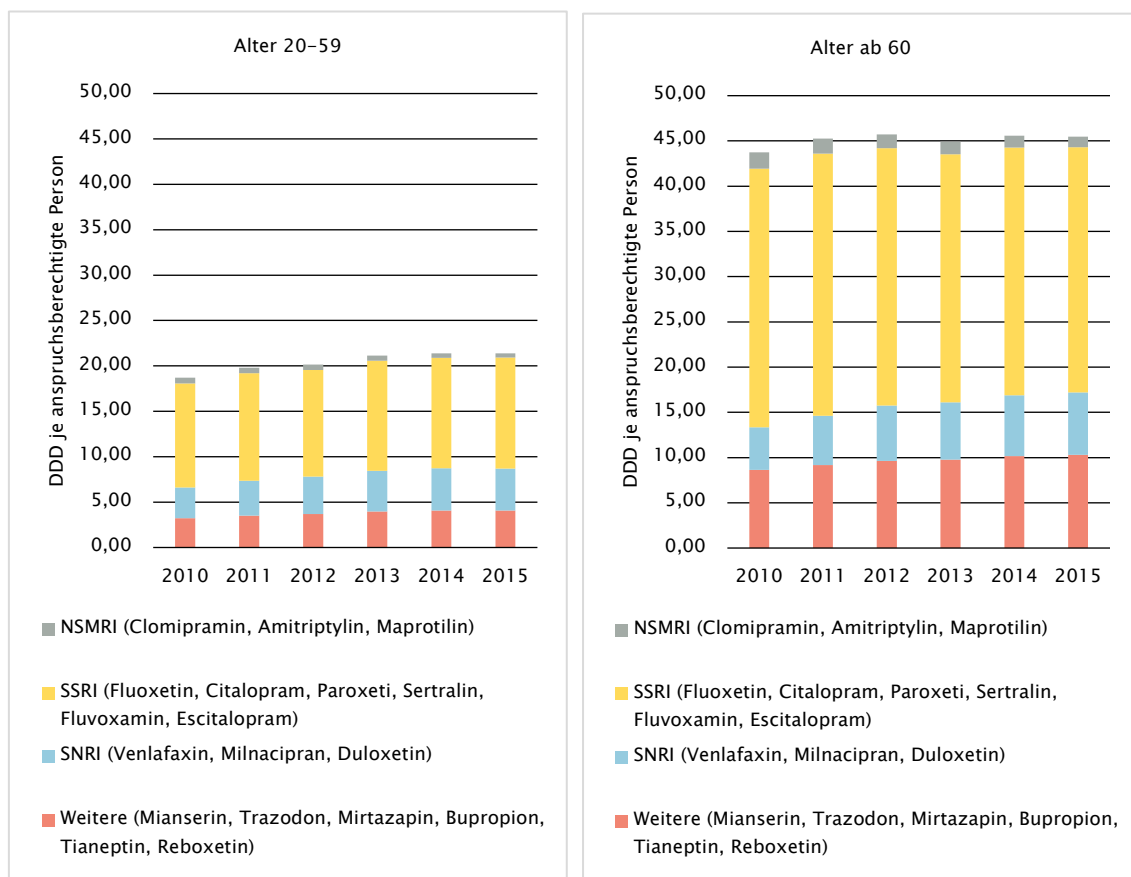
**Anmerkung:** Die dargestellten Daten unterliegen einer Reihe von Limitationen, siehe dazu Abschnitt 2.6.4.

Quelle: Maschinelle Heilmittelabrechnung (HVSVT), Darstellung: GÖG

Die **DDD-Verordnungsmengen in Relation zur Versicherten- bzw. Anspruchsberechtigten-Zahl** der Erwachsenen-Altersgruppen zeigt Abbildung 2.4; auch diese ist aufgeschlüsselt nach einzelnen Wirkstoffgruppen. Einerseits spiegelt sich die hohe Verordnungshäufigkeit im Alter auch hier wieder, andererseits zeigt sich ein gewisser Bruch zwischen den Jahren 2012 und 2013, der jedoch primär mit einer Datenbankumstellung zusammenhängen dürfte (siehe Abschnitt 2.6.4). Derselbe „Bruch“ zeigt sich auch in den Verordnungsmengen für Kinder und Jugendliche (hier aufgrund der vergleichsweise geringen absoluten Mengen nicht dargestellt). Über alle Altersgruppen hinweg steigen die jährlichen DDD-Verbrauchsmengen je anspruchsberechtigte Person von 21,03 auf 23,49. Auch wenn nur die mit Antidepressiva behandelten Patienten/Patientinnen berücksichtigt werden (Daten für 2013 bis 2015, vgl. auch Tabelle 2.4), steigen die aus den Daten errechenbaren jährlichen DDD-Werte pro Person in allen Altersgruppen leicht an (gesamt von knapp 240 auf knapp 250 DDD).

Abbildung 2.4:

Durchschnittliche Verbrauchsmengen in DDD je anspruchsberechtigte Person, nach Wirkstoffgruppen



DDD = definierte Tagesdosis; NSMRI = Non Selective Monoamine Reuptake Inhibitors; SNRI = Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI = selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

**Anmerkung:** Die dargestellten Daten unterliegen einer Reihe von Limitationen, siehe dazu Abschnitt 2.6.4.

Quelle: Maschinelle Heilmittelabrechnung (HVSVT); Darstellung: GÖG

Einen gewissen Anhaltspunkt für die Therapiedauer liefert die durchschnittliche **Anzahl der Verordnungen pro Patientin/Patient**. Diese liegt im Jahr 2015 für alle Antidepressiva bei 7,9 (schließt auch Therapiefolgen mit unterschiedlichen Antidepressiva ein) und schwankt bei den einzelnen Wirkstoffgruppen zwischen 3,4 (NSMRI inkl. Opipramol) und 6,8 (SSRI). Allerdings ist dabei zu beachten, dass die Verordnungen nicht nach Indikation aufgeschlüsselt werden können, die Verordnungsmengen also nicht gesondert nach der Diagnose einer Depression vs. anderer Erkrankungen, geschweige denn nach Schweregrad einer Depression differenziert werden können.

Einen weiteren Anhaltspunkt für die Therapiedauer könnte die Relation zwischen Erstverordnungen und Folgeverordnungen liefern, was auf Basis der hier dargestellten Daten allerdings nicht möglich ist. Nach einer Analyse des Jahres 2012 ist jedoch davon auszugehen, dass bei knapp

40 Prozent der Patientinnen/Patienten nur **eine** Antidepressiva-Verordnung erfolgt (Hinteregger et al. 2012). Die Gründe dafür sind nicht bekannt.

## 2.6.2 Ausgaben der Sozialversicherung

Wie aus Tabelle 2.3 hervorgeht, sind drei Wirkstoffe aus der ATC-Gruppe der „anderen Antidepressiva“ mit den dazugehörigen Präparaten nicht im Erstattungskodex der Sozialversicherung (Stand 1. Jänner 2017) enthalten, nämlich Agomelatin, Johanniskraut und Vortioxetin (weitere Tranylcypromin, das jedoch in Österreich nicht am Markt bzw. nicht lieferbar ist). Alle anderen in Österreich für die Behandlung der Depression zugelassenen Wirkstoffe sind im Erstattungskodex im grünen Bereich gelistet (vgl. Tabelle 2.3).

Die Ausgaben der Sozialversicherung für Antidepressiva zeigen über die Jahre 2010 bis 2014 einen stetigen Zuwachs von etwa 94 auf fast 110 Mio. Euro, im Jahr 2015 hingegen einen Rückgang auf gerundet 95 Mio. Euro. Die Zahlen stellen die Ausgaben auf Basis des Kassenverkaufspreises dar. Für den Ausgabenrückgang können aufgrund der Vielzahl möglicher Einflussfaktoren und Datenlimitationen (vgl. Abschnitt 2.6.4) verschiedenste Gründe verantwortlich sein. Ein ähnlicher Rückgang zeigt sich in der Anzahl der Patientinnen/Patienten mit mindestens einer Antidepressiva-Verordnung (Tabelle 2.4), jedoch nicht bei den DDD-Mengen (Abbildung 2.2).

Tabelle 2.5:

Ausgaben auf Basis des Kassenverkaufspreises – Antidepressiva gesamt

| Jahr                      | 2010  | 2011  | 2012   | 2013   | 2014   | 2015  |
|---------------------------|-------|-------|--------|--------|--------|-------|
| Ausgaben SV* in Mio. Euro | 94,01 | 99,35 | 103,19 | 107,21 | 109,52 | 95,30 |

SV = Sozialversicherung

\* inkl. Opipramol

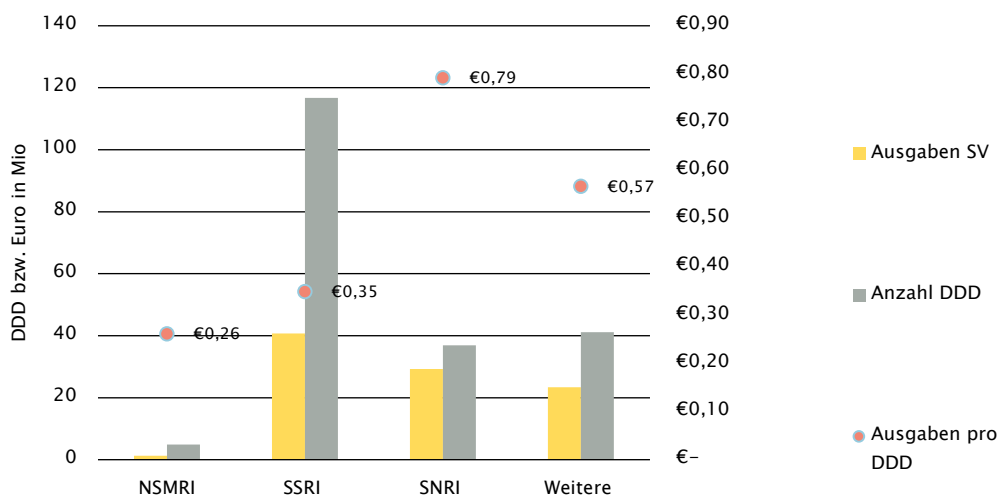
**Anmerkung:** Die dargestellten Daten unterliegen einer Reihe von Limitationen, siehe dazu Abschnitt 2.6.4.

Quelle: Maschinelle Heilmittelabrechnung (HVSVT), Darstellung: GÖG

Vergleicht man die vier Wirkstoffgruppen NSMRI, SSRI SNRI und „weitere (Antidepressiva)“ (vgl. Abbildung 2.5), zeigt sich in den Daten für das Jahr 2015, dass SSRI zwar den höchsten Ausgabenanteil verursachen, jedoch bezüglich der Ausgaben pro DDD im unteren Bereich liegen (0,35 Euro pro DDD). Auf Ebene der einzelnen Wirkstoffe kann aus den Kostendaten der Sozialversicherung für das Jahr 2015 eine Bandbreite von 0,22 bis 1,48 Euro pro DDD errechnet werden.

Abbildung 2.5:

Ausgaben auf Basis des Kasserverkaufspreises nach Wirkstoffgruppen und pro DDD



DDD = definierte Tagesdosis; NSMRI = Non Selective Monoamine Reuptake Inhibitors; SNRI = Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI = selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SV = Sozialversicherung  
Wirkstoffe:

NSMRI: Clomipramin, Amitriptylin, Maprotilin

SSRI: Fluoxetin, Citalopram, Paroxeti, Sertralin, Fluvoxamin, Escitalopram

SNRI: Venlafaxin, Milnacipran, Duloxetin

Weitere (Antidepressiva): Mianserin, Trazodon, Mirtazapin, Bupropion, Tianeptin, Reboxetin

**Anmerkung:** Die dargestellten Daten unterliegen einer Reihe an Limitationen, siehe dazu Abschnitt 2.6.4.

Quelle: Maschinelle Heilmittelabrechnung (HVSVT); Darstellung: GÖG

### 2.6.3 Verschreibungsmengen nach Arztgruppen

78 Prozent der verordneten Antidepressiva-DDD (vgl. Tabelle 2.6) werden von Allgemeinärztinnen und -ärzten verschrieben; dieser Wert inkludiert sowohl Erstverordnungen als auch Folgeverordnungen nach einer fachärztlichen Erstverordnung. Bei Tianeptin und Duloxetin sieht der Erstattungskodex die Verschreibung durch einen/eine Allgemeinmediziner/in nur „nach gesicherter Diagnostik und Vorliegen eines Therapiekonzeptes“ von einer Fachärztin / einem Facharzt für Neurologie oder Psychiatrie vor. Bei allen anderen gelisteten Antidepressiva ist keine diesbezügliche Einschränkung vermerkt.

Auf Fachärztinnen/-ärzte für Psychiatrie und/oder Neurologie entfielen im Jahr 2015 zwölf Prozent, auf andere Fachärztinnen/-ärzte zwei Prozent der verordneten Antidepressiva-DDD (vgl. Tabelle 2.6).

Bezüglich dieser Angaben ist zu beachten, dass es einen vergleichsweise hohen Prozentsatz an nicht der verschreibenden Arztgruppe zuzuordnenden Daten gibt (8 Prozent im Jahr 2015).

Für die letzten fünf Jahre sind keine wesentlichen Veränderungen in der Zusammensetzung der Verordnungen nach verschreibender Arztgruppe zu erkennen. Der kleine Sprung vom Jahr 2012 auf 2013 könnte mit einer Datenbankumstellung zusammenhängen (siehe „Limitationen“).

Im Vergleich zu anderen Psychopharmaka lag der Verschreibungsanteil von Antidepressiva durch Ärztinnen/Ärzte für Allgemeinmedizin im Jahr 2014 mit 78 Prozent im mittleren bis unteren Bereich (74 Prozent bei Antipsychotika, 83 Prozent bei Anxiolytika und 89 Prozent bei Hypnotika und Sedativa (*Eggerth 2017, in Publikation*)).

Tabelle 2.6:  
Verschreibungsmengen von Antidepressiva in DDD, nach Arztgruppen

| Jahr                                      | 2010         |     | 2011         |     | 2012         |     | 2013         |     | 2014         |     | 2015         |     |
|---|--------------|-----|--------------|-----|--------------|-----|--------------|-----|--------------|-----|--------------|-----|
|   | DDD in Mio.* | %   | DDD in Mio.* | %   | DDD in Mio.* | %   | DDD in Mio.* | %   | DDD in Mio.* | %   | DDD in Mio.* | %   |
| DDD gesamt                                | 170,98       | 100 | 181,49       | 100 | 186,34       | 100 | 192,43       | 100 | 197,66       | 100 | 199,87       | 100 |
| Verschreibung durch Allgemeinmediziner/in | 134,72       | 79  | 143,34       | 79  | 147,59       | 79  | 150,57       | 78  | 154,33       | 78  | 156,10       | 78  |
| Verschreibung durch PSY- und/oder NEU-FÄ  | 21,89        | 13  | 23,06        | 13  | 23,33        | 13  | 22,61        | 12  | 23,26        | 12  | 23,47        | 12  |
| Verschreibung durch andere FÄ             | 4,73         | 3   | 4,85         | 3   | 4,81         | 3   | 4,94         | 3   | 4,81         | 2   | 4,72         | 2   |
| nicht zuzuordnen                          | 9,64         | 6   | 10,24        | 6   | 10,61        | 6   | 14,31        | 7   | 15,26        | 8   | 15,58        | 8   |

AD = Antidepressiva; DDD = defined daily dose / definierte Tagesdosis; FÄ = Fachärztinnen/-ärzte; NEU = Neurologie; PSY = Psychiatrie  
\* inkl. Opi Pramol

**Anmerkung:** Die dargestellten Daten unterliegen einer Reihe von Limitationen, siehe dazu Abschnitt 2.6.4.

Quelle: Maschinelle Heilmittelabrechnung (HVSVT); Darstellung: GÖG

## 2.6.4 Limitationen der Daten

Die herangezogenen Daten zum Antidepressiva-Verordnungsgeschehen unterliegen einer Vielzahl an Limitierungen:

- » Generell: Erfasst sind nur Arzneimittel, die auf Kosten der Sozialversicherung in der Apotheke abgegeben wurden (unabhängig von der tatsächlichen Einnahme durch die Patientinnen/Patienten). Wahlarztverordnungen, die über die Kostenerstattung abgewickelt werden



(d. h. nicht in der Apotheke als Kassenrezepte anerkannt werden können), sind nicht enthalten. Arzneyspezialitäten mit einem Kassenverkaufspreis unter der jeweiligen Rezeptgebühr sind ebenfalls nicht enthalten, es sei denn, die betroffene Person war gebührenbefreit.

- » Angaben in DDD: Angaben zur abgegebenen Menge, umgerechnet in DDD, stehen nur für Produkte zur Verfügung, die im Erstattungskodex gelistet sind oder waren und zu deren Wirkstoff von der WHO eine DDD-Angabe vergeben wurde. Produkte mit Kombiwirkstoffen finden hier keine Berücksichtigung.
- » Angaben nach Geschlecht und Alter: Ein (geringer) Anteil an Verordnungen kann nicht eindeutig einem Geschlecht und/oder einer Altersgruppe zugeordnet werden.
- » Eine Aufschlüsselung der Verordnungsmengen nach einzelnen Wirkstoffen/Gruppen ist aus Datenschutzgründen in Einzelfällen nicht möglich (betrifft beispielsweise Moclobemid).
- » Entwicklung über die Zeit:
  - » Durch Anpassungen der Rezeptgebühr sowie Preisänderungen der Arzneimittel im Zeitverlauf (z. B. durch den Markteintritt von Generika) kann sich der Anteil der Packungen mit einem Kassenverkaufspreis unter der Rezeptgebühr ändern.
  - » Die Zuordnung von Verordnungen zu Patientinnen und Patienten ist erst seit dem Jahr 2013 möglich. Dies führt (auch) dazu, dass Datensätze ohne Zuordnungsmöglichkeit zu einem Patienten / einer Patientin in den Daten ab 2013 nicht mehr berücksichtigt sind.
  - » Der Hauptverband der Sozialversicherungsträger hat für Daten ab dem Jahr 2013 Optimierungen bei technischen Zuordnungsvorgängen im zuständigen Datawarehouse vorgenommen. Davon betroffen sind insbesondere Klassifizierungen von Altersgruppen zu abgegebenen Verordnungen, weiters Zuordnungen zu einem Geschlecht oder Facharztgruppen. Bei Betrachtung des zeitlichen Verlaufs können sich dadurch, beginnend mit dem Jahr 2013, Verschiebungen ergeben.

### 3 Fragestellung

Die **Fragestellung** für den vorliegenden Bericht lautet: Gibt es rezente Studienergebnisse zur Wirksamkeit der in Österreich aktuell verfügbaren Antidepressiva bei Erwachsenen mit leichter bis mittelschwerer Depression im Vergleich zu Placebo oder im Vergleich zu einem anderen Antidepressivum? Wie sind diese zu bewerten?

**Ziel** des Berichts ist daher die systematische Suche und Darstellung der rezenten Studienevidenz (Publikationen der letzten fünf Jahre, siehe unten) zur Wirksamkeit von Antidepressiva bei leichter und mittelschwerer Depression.

**Nicht Ziel** des Berichts ist die Aufbereitung der *gesamten* verfügbaren Evidenz zur Fragestellung oder die Formulierung von Handlungsempfehlungen zu Diagnostik oder Therapie von Patientinnen und Patienten mit Depressionserkrankungen. Diese sind den in Österreich gültigen Leitlinien der zuständigen medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaft(en) zu entnehmen.

Die nachfolgende Tabelle zeigt mit Hilfe des PICOS-Prinzips die Definition von Population, Intervention, Vergleichsintervention (Comparator), Endpunkten (Outcomes) sowie Studiendesigns für diese Fragestellung.

Tabelle 3.1:  
Fragestellung nach PICOS-Prinzip

| PICOS-Komponenten  |  |
|--|--|
| <b>P – Population</b>  | Erwachsene Personen mit unipolaren depressiven Störungen leichten und mittelschweren Grades  |
| <b>I – Intervention (Klassifizierung der Wirkstoffe laut ATC-Code)</b> | In Österreich am Markt befindliche Antidepressiva (siehe Tabelle 2.3), allein oder in Kombination miteinander  |
| <b>C – Comparator (Vergleichsintervention)</b>                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>» Placebo</li> <li>» Anderes Antidepressivum</li> </ul>   |
| <b>O – Outcome (Endpunkte)</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>» Remission (gemessen anhand geeigneter Depressionsskalen)</li> <li>» Änderung der depressiven Symptomatik (z. B. Response als <math>\geq 50\%</math> Reduktion der depressiven Symptomatik oder mittlere Veränderung der Symptomatik zwischen Studienbeginn und -ende, gemessen anhand geeigneter Depressionsskalen)</li> <li>» Rückfall/Wiedererkrankung (z. B. gemessen anhand geeigneter Depressionsskalen; nur Rückfallpräventionsstudien und Studien zur Rezidiv-Prophylaxe)</li> <li>» Mortalität</li> <li>» Suizidalität (Suizidgedanken)</li> <li>» Suizidversuche und Suizide</li> <li>» Unerwünschte Arzneimittelwirkungen</li> <li>» Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>» Soziales Funktionsniveau einschließlich Arbeits- und Erwerbsfähigkeit</li> </ul> |
| <b>S – Studiendesigns</b>  | Systematische Übersichtsarbeiten, Meta-Analysen, HTA-Berichte, randomisierte kontrollierte Studien (RCT)   |

Quelle und Darstellung: GÖG, weitere Quellen: IQWiG 2009<sup>24</sup>, S3-Leitlinie 2015<sup>8</sup>

In Absprache mit dem Auftraggeber wurde der **Suchzeitraum** a priori auf den Zeitraum **ab 2011 eingeschränkt** (Evidenz der letzten fünf Jahre).

## 4 Methodik

### 4.1 Literatursuche

Die Literatursuche (systematische Suche und Handsuche) wurde im April 2016 durchgeführt.

#### 4.1.1 Systematische Literatursuche

Über die Suchoberfläche OVID wurde in den Datenbanken Medline, Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Health Technology Assessment) und PsycINFO eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Dafür wurden die im Anhang dargestellten Suchstrategien (siehe Abschnitt 9.1) formuliert.

Für die Suche nach relevanten Texten wurden zwei Schlagwortgruppen definiert, eine für die Erkrankung und eine für die Medikamente/Wirkstoffe. Jede dieser Schlagwortgruppen enthielt relevante MESH-Begriffe sowie Textwörter, welche auf relevante Subheadings bzw. auf Abstract/Title eingeschränkt wurden. Die Begriffe innerhalb der Gruppen wurden mit OR verknüpft, die Ergebnisse der beiden Gruppen wurden mit AND verknüpft („Depression“ AND „Antidepressiva“). Die genauen Suchbegriffe (deutsch und englisch) können dem Anhang entnommen werden (siehe Abschnitt 9.1).

Darüber hinaus wurde auf Publikationen ab 2011 eingeschränkt, zudem wurden tierexperimentelle Studien ausgeschlossen. Sowohl deutsch- als auch englischsprachige Meta-Analysen, HTA-Berichte, systematische Übersichtsarbeiten, randomisierte kontrollierte Studien (RCT), kontrollierte Studien (CT) sowie klinische Studien wurden berücksichtigt.

#### 4.1.2 Handsuche

Die systematische Literatursuche wurde durch eine Handsuche ergänzt (insbesondere Durchsicht der POP-Datenbank, Überprüfung von Literaturreferenzen vorliegender Studien, einschlägige Hinweise von Expertinnen und Experten).

## 4.2 Selektion der Literatur

### 4.2.1 Erstselektion

Das Titel- und Abstract-Screening der durch die systematische Literatursuche aufgefundenen Studien erfolgte nach folgenden Selektionskriterien:

Tabelle 4.1:  
Ein- und Ausschlusskriterien für die Erstselektion

| Ausschlusskriterien   |
|---|
| <b>Formale Ausschlusskriterien</b>  |
| A1 Studien, die nicht in deutscher oder englischer Sprache publiziert sind  |
| A2 Duplikate, Mehrfachpublikationen   |
| <b>Thematische Ausschlusskriterien</b>  |
| A4 Andere Fragestellung (wenn nicht A5, A6, A7)   |
| A5 Andere Erkrankung bzw. anderer medizinischer Schwerpunkt   |
| A6 Andere Intervention  |
| A7 Andere Zielgruppe (z. B. Patientinnen/Patienten mit schwerer Depression*; Patientinnen/Patienten mit schwerwiegenden Komorbiditäten, z. B. nach Schlaganfall oder Herzinfarkt)   |
| <b>Publikationstyp/Studiendesign</b>  |
| A9 Publikation ohne hinreichende Studienbeschreibung (z. B. Abstract ohne Studienbeschreibung, Kongresspräsentation, Poster, „Comment“, „Letter“)   |
| A10 Nicht geeignetes Studiendesign (z. B. keine systematische Übersichtsarbeit/Meta-Analyse/HTA-Bericht, kein RCT)  |
| A11 Studie mit einer Studiengröße $n < 30$  |
| A12 Studie mit einem Follow-up bzw. einer Studiendauer unter 12 Wochen**  |
| <b>Andere Ausschlussgründe</b>  |
| A14 Systematische Übersichtsarbeit, die nur Studien bis inkl. 2010 enthält bzw. nur Studien, die einem Ausschlusskriterium A1-A12 entsprechen   |
| Einschlusskriterien   |
| E1 Grundvoraussetzungen laut Titel bzw. Schlagwort erfüllt, aber kein (genügend aussagekräftiger) Abstract vorhanden  |
| E2 Systematische Übersichtsarbeit, Meta-Analyse, HTA-Bericht  |
| E3 Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)   |
| * kein Ausschlussgrund, wenn Patientinnen/Patienten mit leichter und/oder mittelschwerer Depression ebenfalls enthalten sind und Ergebnisse für diese Gruppe separat aufgeschlüsselt werden   |
| ** Zur Beurteilung der Wirksamkeit von Antidepressiva auf den Endpunkt Remission wird als geeigneter Nachbeobachtungszeitraum (Follow-up) eine Dauer von mindestens drei Monaten (12 Wochen) festgelegt (vgl. Abbildung 2.1, Erkrankungs- und Behandlungsphasen depressiver Störungen). |

Quelle und Darstellung: GÖG

### 4.2.2 Zweitselektion

Die nachfolgende Tabelle 4.2 zeigt die Ein- und Ausschlusskriterien der Zweitselektion (Volltextebene) für die im Rahmen der Erstselektion ausgewählten Studien.

Tabelle 4.2:  
Ein- und Ausschlusskriterien für die Zweitselektion

| Ausschlusskriterien   |
|---|
| <b>Formale Ausschlusskriterien</b>  |
| A1 Studien, die nicht in deutscher oder englischer Sprache publiziert sind  |
| A2 Duplikate, Mehrfachpublikationen   |
| <b>Thematische Ausschlusskriterien</b>  |
| A4 Andere Fragestellung (wenn nicht A5, A6, A7)   |
| A5 Andere Erkrankung bzw. anderer medizinischer Schwerpunkt   |
| A6 Andere Intervention  |
| A7 Andere Zielgruppe (z. B. Patientinnen/Patienten mit schwerer Depression*)  |
| <b>Publikationstyp/Studiendesign</b>  |
| A9 Publikation ohne hinreichende Studienbeschreibung (z. B. Abstract ohne Studienbeschreibung, Kongresspräsentation, Poster, „Comment“, „Letter“)   |
| A10 Nicht geeignetes Studiendesign (z. B. keine systematische Übersichtsarbeit/Meta-Analyse/HTA-Bericht, keine Interventionsstudie)   |
| A11 Studie mit einer Studiengröße $n < 30$  |
| A12 Studie mit einem Follow-up bzw. einer Studiendauer unter 12 Wochen  |
| <b>Andere Ausschlussgründe</b>  |
| A13 Primärstudie, die schon in einer eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit enthalten ist   |
| A14 Systematische Übersichtsarbeit, die entweder keine oder nur eine Studie mit Publikationsdatum ab 2011 enthält bzw. nur Studien, die einem Ausschlusskriterium A1–A12 entsprechen*   |
| Einschlusskriterien   |
| <b>Einschlusskriterien</b>  |
| E2 Systematische Übersichtsarbeit, Meta-Analyse, HTA-Bericht  |
| E3 Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)   |
| * Systematische Übersichtsarbeiten entsprechend A14 werden ausgeschlossen, weil sie für die Beantwortung der Forschungsfrage des vorliegenden Berichts hinsichtlich der rezenten Studienevidenz (ab Publikationsjahr 2011) keinen – über die eingeschlossene Primärliteratur hinausgehenden – Erkenntniswert haben. |

Quelle und Darstellung: GÖG

## 4.3 Studienbeschreibung und Datenextraktion

Die eingeschlossenen Studien werden im Ergebniskapitel tabellarisch beschrieben. Zusätzlich werden die zentralen Studiendaten in Form von Extraktionstabellen im Anhang dargestellt.

## 4.4 Bewertung der Studienqualität

Für die zur Beantwortung der Fragestellung eingeschlossenen Studien wird die interne Validität (Bias-Risiko) sowie die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse beurteilt. Die Qualitätsbewertungen werden in Tabellenform im Anhang sowie im Ergebniskapitel dargestellt.

## 4.4.1 Interne Validität (Bias-Risiko)

Zur Einschätzung der internen Validität (Bias-Risiko) von Studien werden elementare Komponenten des Studiendesigns und der Studiendurchführung bewertet. Gutes Studiendesign und gute Ausführung einer Studie lassen darauf schließen, dass das Bias-Risiko – also das Risiko für systematische Fehler, die zu einer Verzerrung von Studienergebnissen und Schlussfolgerungen führen – gering ist (vgl. GÖG-HTA-Methodenhandbuch, Version 1.2012<sup>16</sup>). Das Bias-Risiko kann wie folgt klassifiziert werden:

Tabelle 4.3:  
Klassifizierung des Bias-Risikos

| Bias-Risiko | Erläuterung   |
|-------------|---|
| Gering      | Es ist unwahrscheinlich, dass das Ergebnis der Studie durch Störfaktoren wesentlich verzerrt wird. Das Vertrauen in die Korrektheit der Ergebnisse ist hoch.              |
| Mittel      | Es ist unklar, inwieweit die Ergebnisse der Studie durch Störfaktoren verzerrt sind. Störfaktoren sind möglich und könnten die Korrektheit der Resultate infrage stellen. |
| Hoch        | Es ist sehr wahrscheinlich, dass das Ergebnis der Studie wesentlich durch Störfaktoren verzerrt ist. Das Vertrauen in die Korrektheit der Resultate ist sehr gering.      |
| Unklar      | Das Bias-Risiko kann aufgrund fehlender Angaben in der Studie nicht bewertet werden und ist unklar.   |

Quelle und Darstellung: GÖG

## 4.4.2 Externe Validität (Generalisierbarkeit) und Übertragbarkeit auf Österreich

Für die Einschätzung der externen Validität der eingeschlossenen Studien wird geprüft, ob die Studienergebnisse auf Populationen außerhalb der Studienpopulation anwendbar sind. Zusätzlich wird für die eingeschlossenen Studien eingeschätzt, wie gut die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar sind. In der nachfolgenden Tabelle sind die Kriterien ersichtlich, die zur Beurteilung der externen Validität und der Übertragbarkeit auf Österreich im Rahmen des vorliegenden Bereichs herangezogen werden.

Tabelle 4.4:

Kriterien zur Beurteilung der externen Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

| Kriterien  | Ja          | Nein          | Unklar         |
|--|-------------|---------------|----------------|
| <b>Externe Validität (Generalisierbarkeit)</b>   |             |               |                |
| Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar? |             |               |                |
| Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?                                     |             |               |                |
| Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?                                      |             |               |                |
| <b>Beurteilung der externen Validität</b>  | <b>Hoch</b> | <b>Mittel</b> | <b>Niedrig</b> |
|  |             |               |                |
| <b>Übertragbarkeit auf Österreich</b>  |             |               |                |
|  | <b>Ja</b>   | <b>Nein</b>   | <b>Unklar</b>  |
| Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?                              |             |               |                |
| Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?    |             |               |                |
| Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?                                |             |               |                |
| Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?   |             |               |                |

Quelle und Darstellung: GÖG

Die externe Validität wird anhand von Tabelle 4.5 klassifiziert.

Tabelle 4.5:

Klassifizierung der externen Validität

| Externe Validität | Definition   |
|-------------------|--|
| Hoch              | Die Studienergebnisse sind auf Populationen außerhalb der Studienpopulation gut übertragbar.           |
| Mittel            | Die Studienergebnisse sind auf Populationen außerhalb der Studienpopulation eingeschränkt übertragbar. |
| Niedrig           | Die Studienergebnisse sind auf Populationen außerhalb der Studienpopulation nicht übertragbar.         |

Quelle und Darstellung: GÖG

## 4.5 Synthese der Evidenz

Für jeden Endpunkt wird die Stärke der Evidenz eingeschätzt. Die Stärke der Evidenz drückt das Ausmaß des Vertrauens aus, dass die vorhandene Evidenz den Effekt der Intervention (Maßnahme) richtig einschätzt. Als Bewertungskriterien werden das Bias-Risiko der einzelnen Studien und die

Konsistenz der Ergebnisse zwischen den Studien herangezogen. Die Stärke der Evidenz wird nach dem GRADE-Konzept (siehe Tabelle 4.6) klassifiziert.

Tabelle 4.6:  
Klassifizierung der Stärke der Evidenz

| Stärke der Evidenz | Definition   |
|--------------------|--|
| Hoch               | Es ist unwahrscheinlich, dass weitere Forschung das Vertrauen in den beobachteten Interventionseffekt verändert.   |
| Moderat            | Weitere Forschung wird sich vermutlich erheblich auf unser Vertrauen in den beobachteten Interventionseffekt auswirken. Möglicherweise ändert sich der Interventionseffekt.          |
| Niedrig            | Weitere Forschung wird sich sehr wahrscheinlich erheblich auf unser Vertrauen in den beobachteten Interventionseffekt auswirken. Möglicherweise ändert sich der Interventionseffekt. |
| Sehr niedrig       | Der beobachtete Interventionseffekt ist mit sehr großer Unsicherheit behaftet.   |

Quelle: Fröschl et al. 2012<sup>16</sup>

Darüber hinaus wird im Rahmen der Synthese die generelle Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Österreich eingeschätzt. Die Übertragbarkeit bezieht sich auf das österreichische Gesundheitssystem und hängt vor allem ab von der Studienpopulation und vom Gesundheitssystem, in dem eine Studie durchgeführt wird.

## 4.6 Review-Verfahren

Zur Qualitätssicherung des Evidenzberichts wird ein zweistufiges externes Review-Verfahren (Zwischenbericht zum Stand der Literatur-Erstselektion und Endbericht) durchgeführt. Die Stellungnahmen der drei Reviewer zum Endbericht und deren Kommentierung durch die Berichtsaufsteller finden sich im Anhang.



# 5 Ergebnisse

## 5.1 Ergebnisse der Literatursuche und -selektion

### 5.1.1 Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche

Die Literatursuche in den Datenbanken Medline, Cochrane Library und PsycINFO am 6. 4. 2016 (vgl. 4.1) erzielte in Summe 1.211 Treffer für die vergangenen fünf Jahre.

### 5.1.2 Ergebnisse der Erstselektion

Tabelle 5.1 zeigt die Anzahl der nach Titel- und Abstractselektion eingeschlossenen Studien. Insbesondere die Aufschlüsselung der Ergebnisse nach Patientinnen/Patienten mit leichter und mittelschwerer Depression konnte in vielen Fällen jedoch erst im Volltext überprüft werden. Des Weiteren befanden sich unter den nach Erstselektion eingeschlossenen Studien einige Publikationen, die Subfragestellungen behandeln, etwa die Einnahme von SSRI in der Schwangerschaft oder die Fokussierung auf die Zielgruppe älterer Patientinnen/Patienten.

Tabelle 5.1:

Anzahl der nach Erstselektion ein- und ausgeschlossenen Studien

| Ausschlusskriterien  | Anzahl Studien        |
|--|-----------------------|
| <b>Formale Ausschlusskriterien</b>   |                       |
| A1 Studien, die nicht in deutscher oder englischer Sprache publiziert sind   | 8                     |
| A2 Duplikate, Mehrfachpublikationen  |                       |
| <b>Thematische Ausschlusskriterien</b>   |                       |
| A4 Andere Fragestellung (wenn nicht A5, A6, A7)  | 723                   |
| A5 Andere Erkrankung bzw. anderer medizinischer Schwerpunkt  |                       |
| A6 Andere Intervention   |                       |
| A7 Andere Zielgruppe (z. B. Patientinnen/Patienten mit schwerer Depression)  |                       |
| <b>Publikationstyp/Studiendesign</b>   |                       |
| A9 Publikation ohne hinreichende Studienbeschreibung (z. B: Abstract ohne Studienbeschreibung, Kongresspräsentation, Poster, „Comment“, „Letter“)                        | 368                   |
| A10 Nicht geeignetes Studiendesign (z. B. keine systematische Übersichtsarbeit/Meta-Analyse/HTA-Bericht, kein RCT)   |                       |
| A11 Studie mit einer Studiengröße $n < 30$   |                       |
| A12 Studie mit einem Follow-up bzw. einer Studiendauer unter 12 Wochen   | 41                    |
| <b>Andere Ausschlussgründe</b>   |                       |
| A14 Systematische Übersichtsarbeit, die nur Studien bis inkl. dem Jahr 2010 enthält bzw. nur Studien, die einem Ausschlusskriterium A1–A12 entsprechen                   | 15                    |
|  |                       |
| <b>Einschlusskriterien</b>   | <b>Anzahl Studien</b> |
| E1 Grundvoraussetzungen laut Abstract, Titel bzw. Schlagwort erfüllt<br>4,31,32,38,53,54,55,57,58,62,67  | 11                    |
| E2 Systematische Übersichtsarbeit, Meta-Analyse, HTA-Bericht<br>5,7,9,12,13,18,21,25,26,29,30,34,35,37,40,42,43,45,46,47,48,49,50,51,56,60,61,64,65,66,68,69,70,71,72,76 | 35*                   |
| E3 Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)<br>15,17,19,33,39,41,52,59,63,73,75  | 11                    |

\* darunter eine über Handsuche eingeschlossene Studie

Quelle und Darstellung: GÖG

### 5.1.3 Ergebnisse der Zweitselektion

Im Rahmen der Zweitselektion verblieb vorerst ein RCT (Rapaport et al. 2011<sup>52</sup>), der den a priori festgelegten Selektionskriterien tatsächlich entspricht. Aufgrund gravierender methodischer Mängel (v. a. sehr kleine und selektierte Patientengruppen, unzureichende Verblindung, hohe Drop-out-Rate, unzureichende Informationen zum eingesetzten Johanniskraut-Präparat) wurde jedoch auch diese Studie nach kritischer Überprüfung und in Einklang mit den Anmerkungen der externen Gutachter als ungeeignet zur Beantwortung der Fragestellung dieses Berichts bewertet und daher ausgeschlossen. Im Anhang sind die Eckdaten (Tabelle 9.4) sowie die Qualitätsbewertung (Tabelle 9.5) für diese Studie dargestellt. Aus der Sekundärliteratur verblieb eine im Jahr 2014 publizierte systematische Übersichtsarbeit, die die Fragestellung des vorliegenden Berichts weitgehend abdeckt, auf einer Literatursuche bis Februar/März 2013 basiert und hinsichtlich der Literaturselektion nur leicht abweichende Selektionskriterien aufweist<sup>7</sup>. Auch diese konnte für den Suchzeitraum

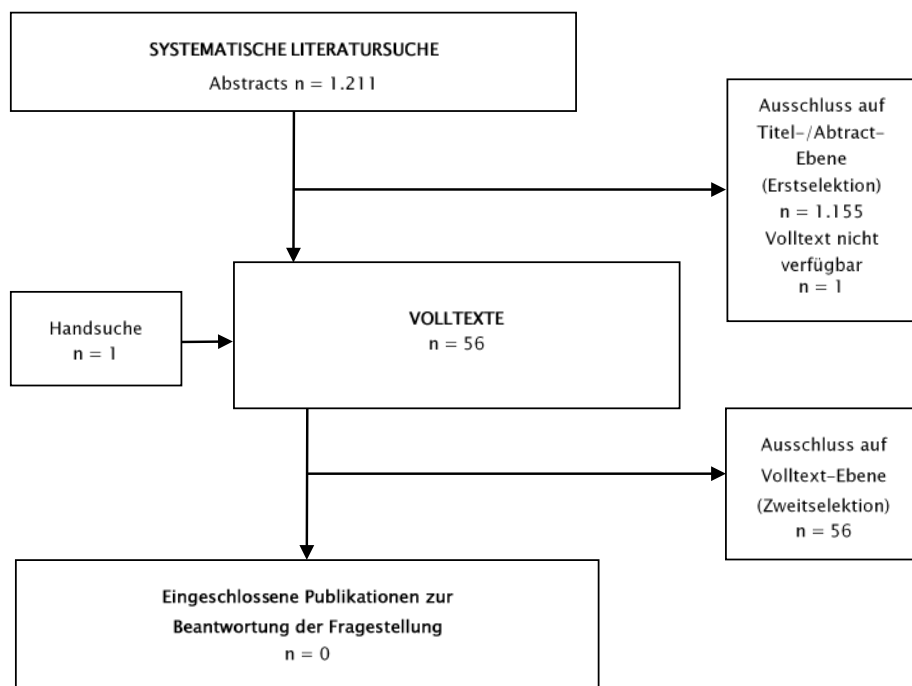
ab 2011 aber nur die Studie von Rapaport et al. identifizieren, die auch von den Autoren dieser Übersichtsarbeit als methodisch mangelhaft bewertet wird.

Insgesamt blieb damit **keine** Studie nach genauer Durchsicht zur Bewertung für den vorliegenden Bericht übrig.

## 5.1.4 Darstellung des Selektionsprozesses

Nachstehende Grafik veranschaulicht den Selektionsprozess.

Abbildung 5.1:  
Prozess der Literaturselektion



Quelle und Darstellung: GÖG 2016

## 5.2 Ergebnisdarstellung

### 5.2.1 Eingeschlossene Publikationen

Zur Beantwortung der Forschungsfrage dieses Berichts „Welche rezenten Studienergebnisse gibt es zur Wirksamkeit der in Österreich aktuell verfügbaren Antidepressiva bei Personen mit leichter bis mittelschwerer Depression im Vergleich zu Placebo oder im Vergleich zu einem anderen Antidepressivum?“ konnte keine geeignete Studie identifiziert werden. Die gemäß der Methodik dieses Berichts (siehe Kap. 4) vorgesehene Datenauswertung und Qualitätsbewertung eingeschlossener Studien sowie eine Synthese der Evidenz sind daher hinfällig.

### 5.2.2 Ausgeschlossene Publikationen

Sämtliche Publikationen, die im Rahmen der Zweitselektion ausgeschlossen wurden bzw. nicht beschafft werden konnten, sind im Anhang in Tabelle 9.2 und Tabelle 9.3 – inklusive Nennung des Ausschlussgrunds – aufgelistet.

## 6 Diskussion der Ergebnisse und Beantwortung der Forschungsfrage

Die Fragestellung dieses Berichts lautet: **Gibt es rezente Studienergebnisse zur Wirksamkeit der in Österreich aktuell verfügbaren Antidepressiva bei Erwachsenen mit leichter bis mittelschwerer Depression im Vergleich zu Placebo oder im Vergleich zu einem anderen Antidepressivum (und wie sind diese zu bewerten)?**

Der Suchzeitraum wurde hierfür in Abstimmung mit dem Auftraggeber auf die letzten fünf Jahre (d. h. ab Publikationsjahr 2011) eingeschränkt. Die systematische Literatursuche wurde in den Datenbanken MEDLINE, Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Health Technology Assessment) und PsycINFO durchgeführt. Zusätzlich wurde eine ausführliche Handsuche durchgeführt, die drei externen Gutachter dieses Berichts wurden um Nennung weiterer geeigneter Studienevidenz ersucht.

Insgesamt wurde keine Studie mit methodisch hinreichender Qualität gefunden, die die Selektionskriterien des vorliegenden Berichts erfüllt. Dieses Ergebnis, nämlich das **Fehlen** geeigneter rezenter Studien zur Beurteilung der Wirkung von Antidepressiva bei milden bis moderaten depressiven Erkrankungen, reiht sich an die Ergebnisse älterer systematischer Übersichtsarbeiten zu dieser Fragestellung, die auch weiter zurückliegende Suchzeiträume abdecken (u. a. Kirsch et al. 2008<sup>28</sup>, Fournier et al. 2010<sup>14</sup>, Barbui et al. 2011<sup>3</sup>). Auch in der methodisch hochwertigen systematischen Übersichtsarbeit und Meta-Analyse von Cameron et al.<sup>7</sup> konnte für den Suchzeitraum ab 2011 nur die Studie von Rapaport et al.<sup>52</sup> eingeschlossen werden, die jedoch auch von Cameron et al. als methodisch mangelhaft bewertet wurde. Zusammenfassend kommen Cameron et al. zu der Schlussfolgerung, dass die vorhandene Evidenz zur Beurteilung der Wirksamkeit von Antidepressiva bei milden depressiven Erkrankungen unzureichend ist.

Damit ist die Wirksamkeit der Antidepressiva bei leichten und mittelschweren depressiven Erkrankungen weder als belegt anzusehen, noch kann sie ausgeschlossen werden.

## 7 Schlussfolgerungen

Für den Suchzeitraum 2011–2016 konnte keine Studie mit methodisch hinreichender Qualität identifiziert werden, die die a priori festgelegten Selektionskriterien erfüllt. Für Aussagen zur Wirksamkeit mit entsprechend hohem Evidenzgrad sind weitere, qualitativ hochwertige klinische Studien erforderlich.

## 8 Literatur

1. American Psychiatric Association (2003): Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV). Washington, DC
2. American Psychiatric Association (2013): Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Washington, DC
3. Barbui, Corrado; Cipriani, Andrea; Patel, Vikram; Ayuso-Mateos, Jose L.; van Ommeren, Mark (2011): Efficacy of antidepressants and benzodiazepines in minor depression: Systematic review and meta-analysis. In: The British Journal of Psychiatry 198/1:11–16
4. Bellissima, V.; Ververs, T. F.; Visser, G. H.; Gazzolo, D. (2012): Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. In: Current Medicinal Chemistry 19/27:4554–4561
5. Boyce, R. D.; Hanlon, J. T.; Karp, J. F.; Kloke, J.; Saleh, A.; Handler, S. M. (2012): A review of the effectiveness of antidepressant medications for depressed nursing home residents. In: Journal of the American Medical Directors Association 13/4:326–331
6. Brunner-Ziegler, Sophie; Zsifkovits, Johannes; Fröschl, Barbara (2010): Quick Assessment zur Wirksamkeit und Sicherheit von SSRI-Präparaten, Aufl. März 2010: BIQG Bundesinstitut für Qualität im Gesundheitswesen
7. Cameron, I. M.; Reid, I. C.; MacGillivray, S. A. (2014): Efficacy and tolerability of antidepressants for sub-threshold depression and for mild major depressive disorder. In: Journal of Affective Disorders 166:48–58
8. DGPPN; BÄK; KBV; AWMF; AkdÄ; BptK; DAGSHG; DEGAM; DGPM; DGPs; DGRW (2015): S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie. Unipolare Depression. Langfassung. 2. Auflage, Version 2.
9. Dhingra, Sameer; Parle, Milind (2012): Herbal remedies and nutritional supplements in the treatment of depression: A review. In: Klinik Psikofarmakoloji Bulteni / Bulletin of Clinical Psychopharmacology 22/3:286–292
10. DIMDI (2016): Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision German Modification Version 2016 [Online]. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. <http://www.dimdi.de/> [Zugriff am 19.11.2015]
11. Elisei, S.; Sciarra, T.; Verdolini, N.; Anastasi, S. (2013): Resilience and depressive disorders. In: Psychiatr Danub 25/2: 263–267

12. Fenger–Gron, J.; Thomsen, M.; Andersen, K. S.; Nielsen, R. G. (2011): Paediatric outcomes following intrauterine exposure to serotonin reuptake inhibitors: a systematic review. In: Danish Medical Bulletin 58/9:A4303
13. Fountoulakis, K. N.; Moller, H. J. (2011): Efficacy of antidepressants: a re–analysis and re–interpretation of the Kirsch data. In: International Journal of Neuropsychopharmacology 14/3:405–412
14. Fournier, Jay C.; DeRubeis, Robert J.; Hollon, Steven D.; Dimidjian, Sona; Amsterdam, Jay D.; Shelton, Richard C.; Fawcett, Jan (2010): Antidepressant Drug effects and Depression Severity: A Patient–Level Meta–Analysis. In: JAMA 303/1: 47–53
15. Friedman, E. S.; Davis, L. L.; Zisook, S.; Wisniewski, S. R.; Trivedi, M. H.; Fava, M.; Rush, A. J. (2012): Baseline depression severity as a predictor of single and combination antidepressant treatment outcome: results from the CO–MED trial. In: European Neuropsychopharmacology 22/3:183–199
16. Fröschl, Barbara; Bornschein, Bernhard; Brunner–Ziegler, Sophie; Conrads–Frank, Annette; Eisenmann, Alexander; Pertl, Daniela; Gartlehner, Gerald; Grillich, Ludwig; Kaminski, Angela; Mühlberger, Nikolai; Schnell–Inderst, Petra; Sroczynski, Gaby; Siebert, Uwe; Thaler, Kylie; Wild, Claudia; Wurm, Johannes; Zechmeister, Ingrid; Zsifkovits, Johannes (2012): Methoden–handbuch für Health Technology Assessment, Aufl. 1.2012, Wien: Gesundheit Österreich GmbH / BIQG
17. Garlow, S. J.; Kinkead, B.; Thase, M. E.; Judd, L. L.; Rush, A. J.; Yonkers, K. A.; Kupfer, D. J.; Frank, E.; Schettler, P. J.; Rapaport, M. H. (2013): Fluoxetine increases suicide ideation less than placebo during treatment of adults with minor depressive disorder. In: Journal of Psychiatric Research 47/9:1199–1203
18. Gastpar, Markus (2013): Hypericum extract WS 5570 for depression–An overview. In: International Journal of Psychiatry in Clinical Practice 17/Suppl 1:1–7
19. Gavrilova, S.; Kolykhalov, I.; Ponomareva, E.; Selezneva, N. (2016): A clinical trial of the use of agomelatine for the treatment of depression in elderly patients in out–patient conditions. In: Neuroscience and Behavioral Physiology 46/3:365–370
20. Gibbons, R.D.; Hur, K.; Brown, C.H.; Davis, J.M.; Mann, J.J. (2012): Benefits from antidepressants: synthesis of 6–week patient–level outcomes from double–blind placebo–controlled randomized trials of fluoxetine and venlafaxine. In: Arch Gen Psychiatry 69/6: 572–579
21. Green, B. (2011): Focus on agomelatine. In: Current Medical Research & Opinion 27/4:745–749
22. Hamilton, M. (1960): A rating scale for depression. In: Journal of Neurological and Neurosurgical Psychiatry 23 56–62



23. Hjemdal, O.; Vogel, P. A.; Solem, S.; Hagen, K.; Stiles, T. C. (2011): The relationship between resilience and levels of anxiety, depression, and obsessive-compulsive symptoms in adolescents. In: *Clin Psychol Psychother* 18/4:314–321
24. IQWiG (2009): Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression. Abschlussbericht. Hg. v. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.
25. IQWiG (2015): Vortioxetin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Hg. v. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Köln
26. Isacsson, G.; Adler, M. (2012): Randomized clinical trials underestimate the efficacy of antidepressants in less severe depression. In: *Acta Psychiatrica Scandinavica* 125/6:453–459
27. Kasper, S.; Lehofer, M.; Doering, S.; Geretsegger, C.; Frey, R.; Haring, C.; Hausmann, A.; Hofmann, P.; Jelem, H.; Kalousek, M.; Kapfhammer, H.P.; Klier, C.; Oberlerchner, H.; Rados, C.; Rothenhäusler, H.B.; Sachs, G.M.; Praschak-Rieder, N.; Psota, G.; Rainer, M.; Windhager, E.; Winkler, D.; Wrobel, M. (2012): Depression. Medikamentöse Therapie. In: *CliniCum neuropsychy* Sonderausgabe 1–24
28. Kirsch, Irving; Deacon, Brett J.; Huedo-Medina, Tania B.; Scoboria, Alan; Moore, Thomas J.; Johnson, Blair T. (2008): Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration. In: *PLoS Medicine* 5/2: 260–268
29. Klemp, Marianne; Tvette, Ingunn F.; Gasemyr, Jorund; Natvig, Bent; Aursnes, Ivar (2011): Meta-regression analysis of paroxetine clinical trial data: Does reporting scale matter? In: *Journal of Clinical Psychopharmacology* 31 /2:201–206
30. Kok, R. M.; Heeren, T. J.; Nolen, W. A. (2011): Continuing treatment of depression in the elderly: a systematic review and meta-analysis of double-blinded randomized controlled trials with antidepressants. In: *American Journal of Geriatric Psychiatry* 19/3:249–255
31. Kok, R. M.; Nolen, W. A.; Heeren, T. J. (2012): Efficacy of treatment in older depressed patients: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials with antidepressants. In: *Journal of Affective Disorders* 141/2–3:103–115
32. Kronish, I. M.; Chaplin, W. F.; Rieckmann, N.; Burg, M. M.; Davidson, K. W. (2012): The effect of enhanced depression care on anxiety symptoms in acute coronary syndrome patients: findings from the COPES trial. In: *Psychotherapy & Psychosomatics* 81/4:245–247
33. Lesser, I. M.; Zisook, S.; Gaynes, B. N.; Wisniewski, S. R.; Luther, J. F.; Fava, M.; Khan, A.; McGrath, P.; Warden, D.; Rush, A. J.; Trivedi, M. (2011): Effects of race and ethnicity on depression treatment outcomes: the CO-MED trial. In: *Psychiatric services (Washington, DC)* 62/10:1167–1179

34. Linde, K.; Kriston, L.; Rucker, G.; Jamil, S.; Schumann, I.; Meissner, K.; Sigterman, K.; Schneider, A. (2015): Efficacy and acceptability of pharmacological treatments for depressive disorders in primary care: systematic review and network meta-analysis. In: *Annals of Family Medicine* 13/1:69–79
35. Locher, C.; Kossowsky, J.; Gaab, J.; Kirsch, I.; Bain, P.; Krummenacher, P. (2015): Moderation of antidepressant and placebo outcomes by baseline severity in late-life depression: A systematic review and meta-analysis. In: *Journal of Affective Disorders* 181:50–60
36. Maier, Wolfgang; Philipp, Michael (2013): *Reliabilität und Validität der Subtypisierung und Schweregradmessung depressiver Syndrome*, Bd. 72, Heidelberg: Springer
37. McDonagh, M. S.; Matthews, A.; Phillipi, C.; Romm, J.; Peterson, K.; Thakurta, S.; Guise, J. M. (2014): Depression drug treatment outcomes in pregnancy and the postpartum period: a systematic review and meta-analysis. In: *Obstetrics & Gynecology* 124/3:526–534
38. Medvedev, V. (2013): Use of Valdoxan (agomelatin) in the combined treatment of moderate and severe nonpsychotic depression. In: *Neuroscience and Behavioral Physiology* 43/7:878–882
39. Mergl, R.; Henkel, V.; Allgaier, A. K.; Kramer, D.; Hautzinger, M.; Kohnen, R.; Coyne, J.; Hegerl, U. (2011): Are treatment preferences relevant in response to serotonergic antidepressants and cognitive-behavioral therapy in depressed primary care patients? Results from a randomized controlled trial including a patients' choice arm. In: *Psychotherapy & Psychosomatics* 80/1:39–47
40. Naudet, F.; Millet, B.; Charlier, P.; Reymann, J. M.; Maria, A. S.; Falissard, B. (2013): Which placebo to cure depression? A thought-provoking network meta-analysis. In: *BMC Medicine* 11:230
41. Ninan, P. T.; Shelton, R. C.; Bao, W.; Guico-Pabia, C. J. (2014): BDNF, interleukin-6, and salivary cortisol levels in depressed patients treated with desvenlafaxine. In: *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 48:86–91
42. Ornoy, A.; Koren, G. (2014): Selective serotonin reuptake inhibitors in human pregnancy: on the way to resolving the controversy. In: *Seminars In Fetal & Neonatal Medicine* 19/3:188–194
43. Orsolini, L.; Bellantuono, C. (2015): Serotonin reuptake inhibitors and breastfeeding: a systematic review. In: *Human Psychopharmacology* 30/1:4–20
44. Österreichischer Apotheker-Verlag (2016): *Austria Codex. Spezialitäten Informationssystem (SIS), Informationen über alle in Österreich zugelassenen Arzneispezialitäten.*

45. Papakostas, G. I.; Culpepper, L.; Fayyad, R. S.; Musgnung, J.; Guico-Pabia, C. J. (2013): Efficacy of desvenlafaxine 50 mg compared with placebo in patients with moderate or severe major depressive disorder: a pooled analysis of six randomized, double-blind, placebo-controlled studies. In: *International Clinical Psychopharmacology* 28/6:312–321
46. Pearce, E. F.; Murphy, J. A. (2014): Vortioxetine for the treatment of depression. In: *Annals of Pharmacotherapy* 48/6:758–765
47. Pereira, V. M.; Arias-Carrion, O.; Machado, S.; Nardi, A. E.; Silva, A. C. (2014): Bupropion in the depression-related sexual dysfunction: a systematic review. In: *CNS & Neurological Disorders Drug Targets* 13/6:1079–1088
48. Purgato, M.; Gastaldon, C.; Papola, D.; Magni, L. R.; Rossi, G.; Barbui, C. (2015): Drug dose as mediator of treatment effect in antidepressant drug trials: the case of fluoxetine. In: *Acta Psychiatrica Scandinavica* 131/6:408–416
49. Purgato, M.; Papola, D.; Gastaldon, C.; Trespidi, C.; Magni, L. R.; Rizzo, C.; Furukawa, T. A.; Watanabe, N.; Cipriani, A.; Barbui, C. (2014): Paroxetine versus other anti-depressive agents for depression. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* 4CD006531
50. Qin, B.; Zhang, Y.; Zhou, X.; Cheng, P.; Liu, Y.; Chen, J.; Fu, Y.; Luo, Q.; Xie, P. (2014): Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants in young patients: a meta-analysis of efficacy and acceptability. In: *Clinical Therapeutics* 36/7:1087–1095.e1084
51. Ramsberg, Joakim; Asseburg, Christian; Henriksson, Martin (2012): Effectiveness and cost-effectiveness of antidepressants in primary care: A multiple treatment comparison meta-analysis and cost-effectiveness model. In: *PLoS ONE* Vol 7(8), Aug 2012, ArtID e42003 7/8:
52. Rapaport, M. H.; Nierenberg, A. A.; Howland, R.; Dording, C.; Schettler, P. J.; Mischoulon, D. (2011): The treatment of minor depression with St. John's Wort or citalopram: failure to show benefit over placebo. In: *Journal of Psychiatric Research* 45/7:931–941
53. Ross, S. M. (2014): Psychophytomedicine: an overview of clinical efficacy and phytopharmacology for treatment of depression, anxiety and insomnia. In: *Holistic Nursing Practice* 28/4:275–280
54. Saiz Ruiz, J.; Gibert, J.; Gutierrez Fraile, M.; Bobes, J.; Vallejo, J.; Iglesias, C.; Iriarte, V. (2011): Bupropion: efficacy and safety in the treatment of depression. In: *Actas Espanolas de Psiquiatria* 39 Suppl 11–25
55. Sarubin, N.; Rupprecht, R.; Baghai, T. C. (2014): [Could depression be the cause?]. In: *MMW Fortschritte der Medizin* 156/5:48–49

56. Schacht, A.; Gorwood, P.; Boyce, P.; Schaffer, A.; Picard, H. (2014): Depression symptom clusters and their predictive value for treatment outcomes: results from an individual patient data meta-analysis of duloxetine trials. In: *Journal of Psychiatric Research* 5354–61
57. Schmauss, M. (2012): [Antidepressant therapy]. In: *MMW Fortschritte der Medizin* 154/7:69–72
58. Schüle, C. (2014): [Chronic depression—epidemiological data and therapeutic options]. In: *Fortschritte der Neurologie–Psychiatrie* 82/3:155–171; quiz 172–153
59. Scuteri, A.; Modestino, A.; Fedullo, F.; Assisi, A. P.; Gianni, W. (2013): Depression treatment selectively modifies arterial stiffness in older participants. In: *Journals of Gerontology Series A–Biological Sciences & Medical Sciences* 68/6:719–725
60. Shulman, K. I.; Herrmann, N.; Walker, S. E. (2013): Current place of monoamine oxidase inhibitors in the treatment of depression. In: *CNS Drugs* 27/10:789–797
61. Sie, S. D.; Wennink, J. M.; van Driel, J. J.; te Winkel, A. G.; Boer, K.; Casteelen, G.; van Weissenbruch, M. M. (2012): Maternal use of SSRIs, SNRIs and NaSSAs: practical recommendations during pregnancy and lactation. In: *Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition* 97/6:F472–476
62. Smeraldi, E.; Delmonte, D. (2013): Agomelatine in depression. In: *Expert Opinion on Drug Safety* 12/6:873–880
63. Sneed, J. R.; Culang–Reinlieb, M. E.; Brickman, A. M.; Gunning–Dixon, F. M.; Johnert, L.; Garccon, E.; Roose, S. P. (2011): MRI signal hyperintensities and failure to remit following antidepressant treatment. In: *Journal of Affective Disorders* 135/1–3:315–320
64. Stewart, J. A.; Deliyannides, D. A.; Hellerstein, D. J.; McGrath, P. J.; Stewart, J. W. (2012): Can people with nonsevere major depression benefit from antidepressant medication? In: *Journal of Clinical Psychiatry* 73/4:518–525
65. Sugarman, M. A.; Loree, A. M.; Baltes, B. B.; Grekin, E. R.; Kirsch, I. (2014): The efficacy of paroxetine and placebo in treating anxiety and depression: a meta-analysis of change on the Hamilton Rating Scales. In: *PLoS ONE [Electronic Resource]* 9/8:e106337
66. Taylor, D.; Sparshatt, A.; Varma, S.; Olofinjana, O. (2014): Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. In: *BMJ* 348g1888
67. Taylor, W. D. (2014): Clinical practice. Depression in the elderly. In: *New England Journal of Medicine* 371/13:1228–1236
68. Ujeyl, M.; Muller–Oerlinghausen, B. (2012): [Antidepressants for treatment of depression in palliative patients : a systematic literature review]. In: *Der Schmerz* 26/5:523–536

69. van Valkenhoef, G.; Tervonen, T.; Zhao, J.; de Brock, B.; Hillege, H. L.; Postmus, D. (2012): Multicriteria benefit–risk assessment using network meta–analysis. In: *Journal of Clinical Epidemiology* 65/4:394–403
70. Vohringer, P. A.; Ghaemi, S. N. (2011): Solving the antidepressant efficacy question: effect sizes in major depressive disorder. In: *Clinical Therapeutics* 33/12:B49–61
71. von Wolff, A.; Holzel, L. P.; Westphal, A.; Harter, 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. In: *Journal of Affective Disorders* 144/1–2:7–15
72. Watanabe, N.; Omori, I. M.; Nakagawa, A.; Cipriani, A.; Barbui, C.; Churchill, R.; Furukawa, T. A. (2011): Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*/12:CD006528
73. Weissman, M. M.; Wickramaratne, P.; Pilowsky, D. J.; Poh, E.; Batten, L. A.; Hernandez, M.; Flament, M. F.; Stewart, J. A.; McGrath, P.; Blier, P.; Stewart, J. W. (2015): Treatment of maternal depression in a medication clinical trial and its effect on children. In: *American Journal of Psychiatry* 172/5:450–459
74. WHO (2016): Depressionen [Online]. World Health Organization. <http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs369/en> [Zugriff am 26.04.2016]
75. Xiong, G. L.; Fiuzat, M.; Kuchibhatla, M.; Krishnan, R.; O'Connor, C. M.; Jiang, W.; Investigators, SAdHART–Chf (2012): Health status and depression remission in patients with chronic heart failure: patient–reported outcomes from the SADHART–CHF trial. In: *Circulation: Heart Failure* 5/6:688–692
76. Yonkers, K. A.; Blackwell, K. A.; Glover, J.; Forray, A. (2014): Antidepressant use in pregnant and postpartum women. In: *Annual Review of Clinical Psychology* 10:369–392

# 9 Anhang

## 9.1 Suchstrategien

Tabelle 9.1:

Suchstrategie zu „Erkrankung“ AND „Antidepressiva“ über Ovid (Medline, Cochrane Library, PsycINFO); Suche wurde durchgeführt am 7. 4. 2016.

---

|    |   |       |
|----|---|-------|
| 1  | Clomipramine/   | 2710  |
| 2  | Opipramol/  | 237   |
| 3  | Amitriptyline/  | 6211  |
| 4  | Maprotiline/  | 858   |
| 5  | Fluoxetine/   | 7990  |
| 6  | Citalopram/   | 4027  |
| 7  | Paroxetine/   | 3637  |
| 8  | Sertraline/   | 2570  |
| 9  | Fluvoxamine/  | 1745  |
| 10 | Moclobemide/  | 655   |
| 11 | Mianserin/  | 2348  |
| 12 | Trazodone/  | 1183  |
| 13 | Bupropion/  | 2604  |
| 14 | Hypericum/  | 1908  |
| 15 | "clomipramin*".ab,ti.   | 2760  |
| 16 | "opipramol*".ab,ti.   | 139   |
| 17 | "amitriptylin*".ab,ti.  | 5971  |
| 18 | "maprotilin*".ab,ti.  | 1003  |
| 19 | "fluoxetin*".ab,ti.   | 10138 |
| 20 | "citalopram*".ab,ti.  | 4196  |
| 21 | "paroxetin*".ab,ti.   | 4837  |
| 22 | "sertralin*".ab,ti.   | 3565  |
| 23 | "fluvoxamin*".ab,ti.  | 2374  |
| 24 | "escitalopram*".ab,ti.  | 1693  |
| 25 | "tranylcypromin*".ab,ti.  | 1268  |
| 26 | "moclobemid*".ab,ti.  | 888   |
| 27 | "mianserin*".ab,ti.   | 2006  |
| 28 | "trazodon*".ab,ti.  | 1524  |
| 29 | "mirtazapin*".ab,ti.  | 1583  |
| 30 | "bupropion*".ab,ti.   | 3399  |
| 31 | "tianeptin*".ab,ti.   | 460   |
| 32 | "venlafaxin*".ab,ti.  | 3188  |
| 33 | "milnacipran*".ab,ti.   | 560   |
| 34 | "reboxetin*".ab,ti.   | 752   |
| 35 | "duloxetin*".ab,ti.   | 1791  |
| 36 | "agomelatin*".ab,ti.  | 487   |
| 37 | hyperici herba.ab,ti.   | 13    |
| 38 | "Hypericum*".ab,ti.   | 1715  |
| 39 | "serotonin reuptake inhibitor*".ab,ti.  | 10712 |
| 40 | "monoamine reuptake inhibitor*".ab,ti.  | 202   |
| 41 | "monoamine oxidase inhibitor*".ab,ti.   | 3615  |
| 42 | "antidepress* agent*".ab,ti.  | 1573  |
| 43 | 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or<br>28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 | 50896 |
| 44 | Serotonin Uptake Inhibitors/ad, tu [Administration & Dosage, Therapeutic Use]   | 10755 |
| 45 | Monoamine Oxidase Inhibitors/ad, tu, th [Administration & Dosage, Therapeutic Use, Therapy]   | 2754  |
| 46 | Antidepressive Agents/tu, th [Therapeutic Use, Therapy]   | 22507 |
| 47 | Antidepressive Agents/  | 36349 |
| 48 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 44 or 45 or 46   | 59435 |
| 49 | 43 or 48  | 78259 |
| 50 | Depressive Disorder/dt, th [Drug Therapy, Therapy]  | 25013 |
| 51 | Dysthymic Disorder/dt [Drug Therapy]  | 235   |
| 52 | Depressive Disorder/  | 63984 |
| 53 | Dysthymic Disorder/   | 1048  |
| 54 | Depression/de, dt [Drug Effects, Drug Therapy]  | 12893 |
| 55 | Depression/   | 87107 |
| 56 | 50 or 51 or 54  | 37609 |

---

|    |  |        |
|----|--|--------|
| 57 | 52 or 53 or 55   | 145691 |
| 58 | (mild adj5 depress*).ab,ti.  | 3726   |
| 59 | (minor adj5 depress*).ab,ti.   | 1551   |
| 60 | (moderate adj5 depress*).ab,ti.  | 3937   |
| 61 | (mild adj5 depressive disorder*).ab,ti.  | 129    |
| 62 | (minor adj5 depressive disorder*).ab,ti.   | 197    |
| 63 | (moderate adj5 depressive disorder*).ab,ti.  | 176    |
| 64 | (mild adj5 depressive episode*).ab,ti.   | 72     |
| 65 | (minor adj5 depressive episode*).ab,ti.  | 51     |
| 66 | (moderate adj5 depressive episode*).ab,ti.   | 119    |
| 67 | "depress*".ab,ti.  | 350927 |
| 68 | 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66   | 7779   |
| 69 | 56 or 68   | 44119  |
| 70 | 57 or 68   | 148940 |
| 71 | 49 and 69  | 19871  |
| 72 | 49 and 70  | 22740  |
| 73 | limit 72 to (english or german)  | 20404  |
| 74 | limit 73 to human  | 18809  |
| 75 | limit 74 to (meta analysis or "review" or systematic reviews)  | 4713   |
| 76 | limit 75 to last 5 years   | 829    |
| 77 | limit 74 to (clinical trial, all or clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or clinical trial or controlled clinical trial or multicenter study or randomized controlled trial) | 4329   |
| 78 | limit 77 to last 5 years   | 521    |
| 79 | limit 71 to humans   | 18630  |
| 80 | limit 79 to (english or german)  | 16726  |
| 81 | limit 80 to last 5 years   | 2494   |
| 82 | limit 81 to (meta analysis or "review" or systematic reviews)  | 719    |
| 83 | limit 81 to (clinical trial, all or clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or clinical trial or controlled clinical trial or randomized controlled trial)                      | 447    |

## 9.2 Nicht beschaffbare Volltexte

Tabelle 9.2:  
Nicht beschaffbare Volltexte

| Referenz   | Einschlusskriterium laut Erstselektion |
|--|--|
| Orsolini, L.; Bellantuono, C. (2015): Serotonin reuptake inhibitors and breastfeeding: a systematic review. In: Human Psychopharmacology 30/1:4-20 | E2                                     |

Quelle und Darstellung: GÖG

## 9.3 Ausgeschlossene Publikationen der Zweitselektion mit Ausschlussgrund

Tabelle 9.3:  
Ausgeschlossene Publikationen der Zweitselektion

| Referenz  | Ausschlussgrund |
|---|-----------------|
| Bellissima, V.; Ververs, T.F.F.; Visser, G.H.A.; Gazzolo, D. (2012): Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Pregnancy. In: <i>Current Medicinal Chemistry</i> 19 4554–4561  | A10             |
| Boyce, R. D.; Hanlon, J. T.; Karp, J. F.; Kloke, J.; Saleh, A.; Handler, S. M. (2012): A review of the effectiveness of antidepressant medications for depressed nursing home residents. In: <i>Journal of the American Medical Directors Association</i> 13/4:326–331  | A14             |
| Cameron, I. M.; Reid, I. C.; MacGillivray, S. A. (2014): Efficacy and tolerability of antidepressants for sub-threshold depression and for mild major depressive disorder. In: <i>Journal of Affective Disorders</i> 16648–58   | A14             |
| Dhingra, Sameer; Parle, Milind (2012): Herbal remedies and nutritional supplements in the treatment of depression: A review. In: <i>Klinik Psikofarmakoloji Bulteni / Bulletin of Clinical Psychopharmacology</i> 22/3:286–292  | A14             |
| Fenger-Gron, J.; Thomsen, M.; Andersen, K. S.; Nielsen, R. G. (2011): Paediatric outcomes following intrauterine exposure to serotonin reuptake inhibitors: a systematic review. In: <i>Danish Medical Bulletin</i> 58/9:A4303  | A14             |
| Fountoulakis, K. N.; Moller, H. J. (2011): Efficacy of antidepressants: a re-analysis and re-interpretation of the Kirsch data. In: <i>International Journal of Neuropsychopharmacology</i> 14/3:405–412  | A14             |
| Friedman, E. S.; Davis, L. L.; Zisook, S.; Wisniewski, S. R.; Trivedi, M. H.; Fava, M.; Rush, A. J. (2012): Baseline depression severity as a predictor of single and combination antidepressant treatment outcome: results from the CO-MED trial. In: <i>European Neuropsychopharmacology</i> 22/3:183–199                         | A4              |
| Garlow, S. J.; Kinkad, B.; Thase, M. E.; Judd, L. L.; Rush, A. J.; Yonkers, K. A.; Kupfer, D. J.; Frank, E.; Schettler, P. J.; Rapaport, M. H. (2013): Fluoxetine increases suicide ideation less than placebo during treatment of adults with minor depressive disorder. In: <i>Journal of Psychiatric Research</i> 47/9:1199–1203 | A13             |
| Gastpar, Markus (2013): Hypericum extract WS 5570 for depression—An overview. In: <i>International Journal of Psychiatry in Clinical Practice</i> 17/Suppl 1:1–7  | A10             |
| Gavrilova, S.; Kolykhalov, I.; Ponomareva, E.; Selezneva, N. (2016): A clinical trial of the use of agomelatine for the treatment of depression in elderly patients in out-patient conditions. In: <i>Neuroscience and Behavioral Physiology</i> 46/3:365–370   | A10             |
| Green, B. (2011): Focus on agomelatine. In: <i>Current Medical Research &amp; Opinion</i> 27/4:745–749  | A10             |
| IQWiG (2015): Vortioxetin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Hg. v. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Köln  | A7              |
| Isacsson, G.; Adler, M. (2012): Randomized clinical trials underestimate the efficacy of antidepressants in less severe depression. In: <i>Acta Psychiatrica Scandinavica</i> 125/6:453–459   | A4              |
| Klemp, Marianne; Tvet, Ingunn F.; Gasemyr, Jorund; Natvig, Bent; Aursnes, Ivar (2011): Meta-regression analysis of paroxetine clinical trial data: Does reporting scale matter? In: <i>Journal of Clinical Psychopharmacology</i> 31/2:201–206  | A4              |
| Kok, R. M.; Heeren, T. J.; Nolen, W. A. (2011): Continuing treatment of depression in the elderly: a systematic review and meta-analysis of double-blinded randomized controlled trials with antidepressants. In: <i>American Journal of Geriatric Psychiatry</i> 19/3:249–255  | A7              |
| Kok, R. M.; Nolen, W. A.; Heeren, T. J. (2012): Efficacy of treatment in older depressed patients: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials with antidepressants. In: <i>Journal of Affective Disorders</i> 141/2–3:103–115   | A14             |
| Kronish, I. M.; Chaplin, W. F.; Rieckmann, N.; Burg, M. M.; Davidson, K. W. (2012): The effect of enhanced depression care on anxiety symptoms in acute coronary syndrome patients: findings from the COPEN trial. In: <i>Psychotherapy &amp; Psychosomatics</i> 81/4:245–247   | A7              |



| Referenz  | Ausschlussgrund   |
|---|---|
| Lesser, I. M.; Zisook, S.; Gaynes, B. N.; Wisniewski, S. R.; Luther, J. F.; Fava, M.; Khan, A.; McGrath, P.; Warden, D.; Rush, A. J.; Trivedi, M. (2011): Effects of race and ethnicity on depression treatment outcomes: the CO-MED trial. In: <i>Psychiatric services</i> (Washington, DC) 62/10:1167-1179  | A4  |
| Linde, K.; Kriston, L.; Rucker, G.; Jamil, S.; Schumann, I.; Meissner, K.; Sigterman, K.; Schneider, A. (2015): Efficacy and acceptability of pharmacological treatments for depressive disorders in primary care: systematic review and network meta-analysis. In: <i>Annals of Family Medicine</i> 13/1:69-79   | A14   |
| Locher, C.; Kossowsky, J.; Gaab, J.; Kirsch, I.; Bain, P.; Krummenacher, P. (2015): Moderation of antidepressant and placebo outcomes by baseline severity in late-life depression: A systematic review and meta-analysis. In: <i>Journal of Affective Disorders</i> 181:50-60  | A14   |
| McDonagh, M. S.; Matthews, A.; Phillipi, C.; Romm, J.; Peterson, K.; Thakurta, S.; Guise, J. M. (2014): Depression drug treatment outcomes in pregnancy and the postpartum period: a systematic review and meta-analysis. In: <i>Obstetrics &amp; Gynecology</i> 124/3:526-534  | A7  |
| Medvedev, V. (2013): Use of Valdoxan (agomelatin) in the combined treatment of moderate and severe nonpsychotic depression. In: <i>Neuroscience and Behavioral Physiology</i> 43/7:878-882  | A10   |
| Mergl, R.; Henkel, V.; Allgaier, A. K.; Kramer, D.; Hautzinger, M.; Kohnen, R.; Coyne, J.; Hegerl, U. (2011): Are treatment preferences relevant in response to serotonergic antidepressants and cognitive-behavioral therapy in depressed primary care patients? Results from a randomized controlled trial including a patients' choice arm. In: <i>Psychotherapy &amp; Psychosomatics</i> 80/1:39-47 | A12   |
| Naudet, F.; Millet, B.; Charlier, P.; Reymann, J. M.; Maria, A. S.; Falissard, B. (2013): Which placebo to cure depression? A thought-provoking network meta-analysis. In: <i>BMC Medicine</i> 11:230   | A4  |
| Ninan, P. T.; Shelton, R. C.; Bao, W.; Guico-Pabia, C. J. (2014): BDNF, interleukin-6, and salivary cortisol levels in depressed patients treated with desvenlafaxine. In: <i>Progress in Neuro-Psychopharmacology &amp; Biological Psychiatry</i> 48:86-91   | A4  |
| Ornoy, A.; Koren, G. (2014): Selective serotonin reuptake inhibitors in human pregnancy: on the way to resolving the controversy. In: <i>Seminars In Fetal &amp; Neonatal Medicine</i> 19/3:188-194   | A7  |
| Papakostas, G. I.; Culpepper, L.; Fayyad, R. S.; Musgnung, J.; Guico-Pabia, C. J. (2013): Efficacy of desvenlafaxine 50 mg compared with placebo in patients with moderate or severe major depressive disorder: a pooled analysis of six randomized, double-blind, placebo-controlled studies. In: <i>International Clinical Psychopharmacology</i> 28/6:312-321  | A14   |
| Pearce, E. F.; Murphy, J. A. (2014): Vortioxetine for the treatment of depression. In: <i>Annals of Pharmacotherapy</i> 48/6:758-765  | A7  |
| Pereira, V. M.; Arias-Carrion, O.; Machado, S.; Nardi, A. E.; Silva, A. C. (2014): Bupropion in the depression-related sexual dysfunction: a systematic review. In: <i>CNS &amp; Neurological Disorders Drug Targets</i> 13/6:1079-1088   | A5  |
| Purgato, M.; Gastaldon, C.; Papola, D.; Magni, L. R.; Rossi, G.; Barbui, C. (2015): Drug dose as mediator of treatment effect in antidepressant drug trials: the case of fluoxetine. In: <i>Acta Psychiatrica Scandinavica</i> 131/6:408-416  | A7  |
| Purgato, M.; Papola, D.; Gastaldon, C.; Trespidi, C.; Magni, L. R.; Rizzo, C.; Furukawa, T. A.; Watanabe, N.; Cipriani, A.; Barbui, C. (2014): Paroxetine versus other anti-depressive agents for depression. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 4CD006531  | A7  |
| Qin, B.; Zhang, Y.; Zhou, X.; Cheng, P.; Liu, Y.; Chen, J.; Fu, Y.; Luo, Q.; Xie, P. (2014): Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants in young patients: a meta-analysis of efficacy and acceptability. In: <i>Clinical Therapeutics</i> 36/7:1087-1095.e1084   | A14   |
| Ramsberg, Joakim; Asseburg, Christian; Henriksson, Martin (2012): Effectiveness and cost-effectiveness of antidepressants in primary care: A multiple treatment comparison meta-analysis and cost-effectiveness model. In: <i>PLoS ONE</i> Vol 7(8), Aug 2012, ArtID e42003 7/8:  | A4  |
| Rapaport, M. H.; Nierenberg, A. A.; Howland, R.; Dording, C.; Schettler, P. J.; Mischoulon, D. (2011): The treatment of minor depression with St. John's Wort or citalopram: failure to show benefit over placebo. In: <i>Journal of Psychiatric Research</i> 45/7:931-941  | E3, Ausschluss aufgrund unzureichender Studien-Qualität |
| Ross, S. M. (2014): Psychophytomedicine: an overview of clinical efficacy and phytopharmacology for treatment of depression, anxiety and insomnia. In: <i>Holistic Nursing Practice</i> 28/4:275-280  | A10   |

| Referenz  | Ausschlussgrund |
|---|-----------------|
| Saiz Ruiz, J.; Gibert, J.; Gutierrez Fraile, M.; Bobes, J.; Vallejo, J.; Iglesias, C.; Iriarte, V. (2011): Bu-propion: efficacy and safety in the treatment of depression. In: Actas Espanolas de Psiquiatria 39 Suppl 11-25  | A10             |
| Sarubin, N.; Rupprecht, R.; Baghai, T. C. (2014): "Wie ein Baum im Sturm". Patientin mit V.a. Depression. In: MMW Fortschritte der Medizin 156/5:48-49  | A10             |
| Schacht, A.; Gorwood, P.; Boyce, P.; Schaffer, A.; Picard, H. (2014): Depression symptom clusters and their predictive value for treatment outcomes: results from an individual patient data meta-analysis of duloxetine trials. In: Journal of Psychiatric Research 5354-61  | A10             |
| Schmauss, M. (2012): [Antidepressant therapy]. In: MMW Fortschritte der Medizin 154/7:69-72   | A10             |
| Schüle, C. (2014): [Chronic depression--epidemiological data and therapeutic options]. In: Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie 82/3:155-171; quiz 172-153   | A10             |
| Scuteri, A.; Modestino, A.; Fedullo, F.; Assisi, A. P.; Gianni, W. (2013): Depression treatment selectively modifies arterial stiffness in older participants. In: Journals of Gerontology Series A-Biological Sciences & Medical Sciences 68/6:719-725   | A4              |
| Shulman, K. I.; Herrmann, N.; Walker, S. E. (2013): Current place of monoamine oxidase inhibitors in the treatment of depression. In: CNS Drugs 27/10:789-797   | A10             |
| Sie, S. D.; Wennink, J. M.; van Driel, J. J.; te Winkel, A. G.; Boer, K.; Casteelen, G.; van Weissenbruch, M. M. (2012): Maternal use of SSRIs, SNRIs and NaSSAs: practical recommendations during pregnancy and lactation. In: Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition 97/6:F472-476                 | A10             |
| Smeraldi, E.; Delmonte, D. (2013): Agomelatine in depression. In: Expert Opinion on Drug Safety 12/6:873-880  | A10             |
| Sneed, J. R.; Culang-Reinlieb, M. E.; Brickman, A. M.; Gunning-Dixon, F. M.; Johnert, L.; Garcon, E.; Roose, S. P. (2011): MRI signal hyperintensities and failure to remit following antidepressant treatment. In: Journal of Affective Disorders 135/1-3:315-320  | A4              |
| Stewart, J. A.; Deliyannides, D. A.; Hellerstein, D. J.; McGrath, P. J.; Stewart, J. W. (2012): Can people with nonsevere major depression benefit from antidepressant medication? In: Journal of Clinical Psychiatry 73/4:518-525  | A14             |
| Sugarman, M. A.; Loree, A. M.; Baltus, B. B.; Grekin, E. R.; Kirsch, I. (2014): The efficacy of paroxetine and placebo in treating anxiety and depression: a meta-analysis of change on the Hamilton Rating Scales. In: PLoS ONE [Electronic Resource] 9/8:e106337  | A7              |
| Taylor, W. D. (2014): Clinical practice. Depression in the elderly. In: New England Journal of Medicine 371/13:1228-1236  | A10             |
| Ujeyl, M.; Muller-Oerlinghausen, B. (2012): [Antidepressants for treatment of depression in palliative patients : a systematic literature review]. In: Der Schmerz 26/5:523-536   | A7              |
| van Valkenhoef, G.; Tervonen, T.; Zhao, J.; de Brock, B.; Hillege, H. L.; Postmus, D. (2012): Multicriteria benefit-risk assessment using network meta-analysis. In: Journal of Clinical Epidemiology 65/4:394-403  | A14             |
| Vohringer, P. A.; Ghaemi, S. N. (2011): Solving the antidepressant efficacy question: effect sizes in major depressive disorder. In: Clinical Therapeutics 33/12:B49-61   | A14             |
| von Wolff, A.; Holzel, L. P.; Westphal, A.; Harter, 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. In: Journal of Affective Disorders 144/1-2:7-15                    | A14             |
| Watanabe, N.; Omori, I. M.; Nakagawa, A.; Cipriani, A.; Barbui, C.; Churchill, R.; Furukawa, T. A. (2011): Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. In: Cochrane Database of Systematic Reviews/12:CD006528   | A7              |
| Weissman, M. M.; Wickramaratne, P.; Pilowsky, D. J.; Poh, E.; Batten, L. A.; Hernandez, M.; Flament, M. F.; Stewart, J. A.; McGrath, P.; Blier, P.; Stewart, J. W. (2015): Treatment of maternal depression in a medication clinical trial and its effect on children. In: American Journal of Psychiatry 172/5:450-459 | A4              |
| Xiong, G. L.; Fiuzat, M.; Kuchibhatla, M.; Krishnan, R.; O'Connor, C. M.; Jiang, W.; Investigators, Sadhart-Chf (2012): Health status and depression remission in patients with chronic heart failure: patient-reported outcomes from the SADHART-CHF trial. In: Circulation: Heart Failure 5/6:688-692                 | A7              |
| Yonkers, K. A.; Blackwell, K. A.; Glover, J.; Forray, A. (2014): Antidepressant use in pregnant and postpartum women. In: Annual Review of Clinical Psychology 10369-392  | A10             |

Quelle und Darstellung: GÖG

## 9.4 Tabellen zur Datenextraktion und Qualitätsbewertung

Tabelle 9.4:  
Rapaport et al. 2011 – Evidenztabelle

|  |  |                        |                     |                          |       |
|--|--|------------------------|---------------------|--------------------------|-------|
| <b>Titel</b>                                 | The Treatment of Minor Depression with St. John's Wort or Citalopram: Failure to Show Benefit over Placebo   |                        |                     |                          |       |
| <b>Journal</b>                               | Journal of Psychiatric Research 2011 July; 45(7): 931-941  |                        |                     |                          |       |
| <b>Autor/en</b>                              | Mark Hyman Rapaport, Andrew A. Nierenberg, Robert Howland, Christina Dording, Pamela J. Schettler, David Mischoulon  |                        |                     |                          |       |
| <b>Fragestellung</b>                         | Wirksamkeit von Johanniskraut und Citalopram bei milder depressiver Störung  |                        |                     |                          |       |
| <b>Land</b>                                  | USA  |                        |                     |                          |       |
| <b>Studiendesign</b>                         | RCT mit drei Studienarmen  |                        |                     |                          |       |
| <b>Studiendauer, Follow-up</b>               | 12 Wochen  |                        |                     |                          |       |
| <b>Studiengröße</b>                          | Gesamt n = 59 (Johanniskraut n = 22, Citalopram n = 18, Placebo n = 19)  |                        |                     |                          |       |
| <b>Auswahlkriterien der Population</b>       | Einschlusskriterien:<br>» Minor Depression gemäß DSM-IV<br>» HRSD-17-Score: 10-17<br>» Global Assessment of Functioning < 70<br>» Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Scale (MOS) < 75 % oder MOS Emotional Functioning Score < 67 %<br>Ausschlusskriterien:<br>» Organische psychiatrische Erkrankung<br>» Suchtmittelmissbrauch<br>» Psychotische Erkrankung<br>» Bipolare Störung |                        |                     |                          |       |
| <b>Charakteristika der Studienpopulation</b> | Johanniskraut<br>(n = 22)  | Citalopram<br>(n = 18) | Placebo<br>(n = 19) |                          |       |
|  | Alter in Jahre, Mittelwert (SD)  |                        |                     |                          |       |
|  | 48,1 (15,0)<br>keine separaten Daten pro Studiengruppe   |                        |                     |                          |       |
|  | Geschlecht, % Frauen   |                        |                     |                          |       |
|  | 50,7<br>keine separaten Daten pro Studiengruppe  |                        |                     |                          |       |
|  | Bildung (mindestens College), %  |                        |                     |                          |       |
|  | 100 %<br>keine separaten Daten pro Studiengruppe   |                        |                     |                          |       |
|  | HRSD-17, Mittelwert (SD)   | 13,6 (2,4)             | 12,5 (2,1)          | 13,3 (2,4)               |       |
|  | ISD-C30, Mittelwert (SD)   | 22,2 (6,2)             | 20,0 (4,8)          | 22,9 (4,9)               |       |
| <b>Intervention/ Maßnahme</b>                | » Johanniskraut: 810 mg pro Tag<br>» Citalopram 20 mg pro Tag<br>» Placebo   |                        |                     |                          |       |
| <b>Endpunkte</b>                             | » Depressive Symptome (HRSD-17, ISD-C30)<br>» Allgemeine Funktionsfähigkeit (GAF)<br>» Lebensqualität (Q-LES-Q)<br>» Unerwünschte Ereignisse   |                        |                     |                          |       |
| <b>Ergebnisse</b>                            | Johannis-<br>kraut   | Citalopram             | Placebo             | Gruppen-<br>unterschiede |       |
|  | HRSD-17, Mittelwert*   | -5,58                  | -7,36               | -7,09                    | n. s. |
|  | ISD-C30, Mittelwert*   | -9,35                  | -11,47              | -10,49                   | n. s. |
|  | GAF, Mittelwert*   | +8,80                  | +10,47              | +10,60                   | n. s. |
|  | Q-LES-Q, Mittelwert*   | +7,18                  | +8,88               | +9,02                    | n. s. |
|  | Unerwünschte Ereignisse: mehr unerwünschte Ereignisse (v. a. gastrointestinale Beschwerden und Schlafprobleme) in den beiden Interventionsgruppen im Vergleich zur Placebogruppe   |                        |                     |                          |       |
|  | * Veränderung von Baseline bis Interventionsende (12 Wochen)   |                        |                     |                          |       |

|  |   |
|--|---|
| <b>Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns</b> | Sehr hoch   |
| <b>Limitationen</b>  | Sehr kleine Studiengruppen, sehr selektive Studienpopulation (dadurch geringe Generalisierbarkeit), unzureichende Verblindung der Studienteilnehmer/innen, hohe Drop-out-Rate, keine ITT-Analyse, unzureichende Informationen zum eingesetzten Johanniskraut-Präparat |
| <b>Sponsoren</b>   | National Institute of Mental Health (Studienförderung)  |
| <b>Interessenkonflikt der Studienautoren</b>                 | Keine   |
| <b>Schlussfolgerungen der Studienautoren</b>                 | Johanniskraut und Citalopram zeigen keinen Vorteil gegenüber Placebo bei Patienten mit milder depressiver Störung. Jedoch berichten Patienten für beide Substanzen häufiger unerwünschte Ereignisse (Nebenwirkungen) als in der Placebogruppe.                        |
| <b>Kommentare</b>  |   |

GAF = Global Assessment of Functioning Scale; HRSD-17 = Hamilton Rating Scale for Depression, 17-Item-Version; IDS-C30 = Inventory for Depressive Symptomatology Clinician Rated (30-Item Version); n = number (Anzahl); n. s. = nicht signifikant; SD = Standard Deviation (Standardabweichung); Q-LES-Q = Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire

Darstellung: GÖG

Tabelle 9.5:  
Rapaport et al. 2011 – interne Validität (Bias-Risiko)

| Kriterien zur Beurteilung von RCTs  | Ja | Nein | Unklar* |
|---|----|------|---------|
| <b>SELEKTION</b>  |    |      |         |
| Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen? |    |      | x       |
| War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)  |    | x    |         |
| <b>VERGLEICHBARKEIT</b>   |    |      |         |
| Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?             |    |      | X       |
| Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?   |    |      | x       |
| Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?  | x  |      |         |
| Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?   | x  |      |         |
| Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studiengruppen gleich?                   |    |      | X       |
| <b>ENDPUNKTE</b>  |    |      |         |
| Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?  | x  |      |         |
| Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?  | x  |      |         |
| War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 Prozent?   |    |      | x       |
| War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?   |    |      | x       |
| Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?   |    | x    |         |
| Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?  | x  |      |         |
| Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?  |    | x    |         |

| Kriterien zur Beurteilung von RCTs                                    | Ja     | Nein   | Unklar*          |
|---|--------|--------|------------------|
| Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?  |        | x      |                  |
| Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesign | Gering | Mittel | Hoch             |
|   |        |        | X<br>(sehr hoch) |

**Limitationen:**

- » Kleine Studiengruppengröße (keine Teststärke-Berechnung), keine Angabe zu minimal wesentlichen Gruppenunterschieden
- » keine näheren Angaben zu Patienten/Patientinnen, die Studie nicht beendet haben (drop-out), keine ITT-Analyse
- » mangelhaftes Verblindungs- und Randomisierungs-Prozedere
- » sehr selektierte Studienpopulation
- » unzureichende Informationen zum eingesetzten Johanniskraut-Präparat

\* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.6:  
Rapaport et al. 2011 – externe Validität (Generalisierbarkeit)

| Kriterien  | Ja          | Nein          | Unklar         |
|--|-------------|---------------|----------------|
| <b>Externe Validität (Generalisierbarkeit)</b>   |             |               |                |
| Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar? |             |               | x*             |
| Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?                                     |             |               | x              |
| Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?                                      | x           |               |                |
| <b>Beurteilung der externen Validität</b>  | <b>Hoch</b> | <b>Mittel</b> | <b>Niedrig</b> |
|  |             |               | x**            |

**Übertragbarkeit auf Österreich**

|   | Ja | Nein | Unklar |
|---|----|------|--------|
| Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?                           |    |      | x      |
| Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar? | x  |      |        |
| Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?                             |    |      | x      |
| Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?  |    | x    |        |

\* Anmerkung: Unzureichende Informationen zum eingesetzten Johanniskraut-Präparat

\*\* Anmerkung: Aufgrund des sehr hohen Bias-Risikos wird die externe Validität als niedrig bewertet.

Quelle und Darstellung: GÖG

## 9.5 Kommentierung der eingelangten Stellungnahmen

### Eingelangte Stellungnahmen zum Endbericht und deren Kommentierung

| Nr. | Stellungnahmen der Reviewer (wörtliche Wiedergabe)  | Kommentierung der Autoren   |
|-----|---|---|
| 1   | <p>„Generell scheinen mir die letzten 5 Jahre ein etwas kurzer Zeitraum. Gerade bei lange am Markt befindlichen Substanzen wurde wohl zuletzt kaum mehr geforscht, was einen gewissen Ergebnisbias darstellen kann.“</p> <p>„Wenn man nun zum Schluss kommt, dass ab dem Jahr 2011 nur eine einzelne Studie identifiziert wurde, die die a priori festgelegten Selektionskriterien erfüllt, und dann liest, dass in dieser Studie, bei der weder Citalopram noch ein nicht näher charakterisiertes St. John's Wort (Johanniskraut) Präparat sich nicht von Placebo unterscheiden, dann fragt man sich, ob die Zielsetzung dieser Untersuchung richtig war.</p> <p>In meinen Kommentaren habe ich angeführt, dass ich es begrüßen würde, wenn die Studienlage seit den Siebzigerjahren berücksichtigt werden soll, was leider in dem vorgelegenen Bericht nicht erfolgt ist.“</p>  | <p>Fragestellung und Suchzeitraum für die Literatur-Recherche dieses Berichts wurden im Rahmen einer gemeinsam mit dem Auftraggeber zu Projektbeginn durchgeführten Scoping-Phase festgelegt. Erklärte Zielsetzung der Recherche ist die Beantwortung der Frage, ob für die definierte Intervention und Zielgruppe neue, entsprechend zu berücksichtigende Erkenntnisse aus den letzten fünf Jahren vorliegen, sowie ggf. die Bewertung und Darstellung derselben. Eine systematische Übersichtsarbeit für alle relevanten Wirkstoffe über die gesamte Studienlage seit den Siebzigerjahren war nicht geplant und hätte auch den vorgesehen Projektrahmen bei Weitem gesprengt.</p> |
| 2   | <p>„Wie bei meinem ersten Kommentar vom 10. 6. 2016 angeführt, möchte ich nochmals hervorheben, dass ich es als nicht sinnvoll erachte, Depressionen bei Kindern, älteren Menschen, Wochenbett, Breastfeeding etc. zusammenzufassen und dazu eine Beurteilung der Wirksamkeit von Therapien durchzuführen. Es freut mich, dass in der vorliegenden Arbeit zumindest Kinder, Jugendliche und Schwangere separat dargestellt wurden. Die Gruppe der Patienten ist jedoch nach wie vor inhomogen.“</p>   | <p>Die betrachtete Population des Berichts bezieht sich nur auf Erwachsene (vgl. PICO). Es war vorgesehen, bei der Darstellung der Studienergebnisse die Charakteristika verschiedener Patientengruppen (z. B. ältere Patientinnen/Patienten, Schwangere etc.) explizit zu berücksichtigen. Da keine – für die Fragestellung dieses Berichts – geeigneten Studien identifiziert wurden, ist dies jedoch hinfällig.</p>  |
| 3   | <p>„Bei der Auflistung von Antidepressiva auf den Seiten 7, 8 und 9 wäre hervorzuheben, dass Johanniskraut-Präparate nicht gleich Johanniskraut-Präparate sind und lediglich eine Johanniskraut-Präparation eine sowohl durch klinische Untersuchungen bestätigte Studienlage in Kombination mit einer Charakterisierung und Konstanz der Inhaltsstoffe (z. B. Hyperforingehalt) vorlegt. Andere angegebene Johanniskraut-Präparate sind in klinischen Studien nicht ausreichend untersucht worden.“</p>  | <p>Die Tabelle listet die in Österreich zugelassenen Wirkstoffe auf, deren in der Fachinformation genanntes Anwendungsgebiet das Erkrankungsbild Depression beinhaltet.</p>   |
| 4   | <p>„Die einzige Studie (Referenz 53) die Citalopram mit einer St. John's Wort-Präparation und Placebo verglichen hat, kommt aus den USA. Interessanterweise können in den USA in den vergangenen Jahren nur mehr schwer Placebo-Unterschiede gefunden werden, da in den USA vorwiegend sogenannte „professionelle“ Patienten an den Studien teilnehmen, die für die Teilnahme Geld erhalten, was in Europa aus ethischen Gründen nicht möglich ist.</p> <p>Die vorliegende Studie (Referenz 53) von Rapaport et al. (Journal of Psychiatry Research 2011, 45:931–941) ist eine „failed study“. Es war geplant, 300 Patienten in die Studie aufzunehmen, und letztendlich wurden nur 81 Patienten in die Studie aufgenommen und in den Gruppen waren zwischen 25 und 29 Patienten – d. h. Placebo 25 Patienten, Citalopram 27 Patienten, St. John's Wort 29 Patienten – eingeschlossen. Die Autoren berichten auch, dass 60 % der Patienten schon vor der Studie gewusst haben, welche Nebenwirkungen sie erwarten werden und dadurch die Verblindung in Frage gestellt wurde. Es wurde außerdem nicht präzisiert, welches</p> | <p>Die Studie von Rapaport et al. 2011 wird nach nochmaliger Prüfung aufgrund der gravierenden methodischen Mängel ausgeschlossen.</p> <p>Ad „Aufwand“: Sowohl Vorhandensein als auch Fehlen von Evidenz kann nur mit einer systematischen Literatursuche und -selektion verlässlich festgestellt werden. Der maßgebliche Aufwand der Datenextraktion, Studienbewertung und Synthese der Evidenz ist entsprechend gering bzw. entfällt, wenn keine Evidenz gefunden wird.</p>   |

| Nr. | Stellungnahmen der Reviewer (wörtliche Wiedergabe)   | Kommentierung der Autoren   |
|-----|--|---|
|     | <p>St. John's Wort-Extrakt verwendet wurde (z. B. Anteil von Hyperforin?). Diese „failed study“, die aus methodischen Gesichtspunkten nicht zuletzt aufgrund der geringen Fallzahl von keiner Zulassungsbehörde der Welt berücksichtigt werden würde, in die Analyse aufzunehmen, halte ich daher als für nicht gerechtfertigt.“</p> <p>„Bezogen auf die erklärte Absicht (ab 2011) könnte ich inhaltlich eigentlich nur Ihren Schlusssatz (7.) unterstreichen:<br/> „Für Aussagen zur Wirksamkeit mit entsprechend hohem Evidenzgrad sind daher jedenfalls weitere, qualitativ hochwertige Studien erforderlich“. Das kann man natürlich so stehen lassen. Angesichts der nach den Auswahl- und Ausschlusskriterien letztlich einzigen gefunden Studie von Rapaport et al. (2011) erhebt sich für mich die generelle Frage, ob es sich lohnt, darum so einen Aufwand zu betreiben, auch wenn dieser im Hinblick auf das erklärte Ziele korrekt und redlich ist. Wenn man sich die Studie etwas näher ansieht, dann habe ich Zweifel, ob diese Studie als repräsentativ für eine gut geplante und auch so durchgeführte Studie durchgehen kann: geplante Anzahl (300 vs. 81), fragliche Verblindung, unklares Johanniskraut-Präparat, unklare Fallzahlberechnung, selbst bei den kleinen Fallzahlen in den einzelnen Armen: diagnostisch heterogene Grüppchen. Aber sei´s drum: An dem Schlusssatz ändert sich wenig.“</p> |   |
| 5   | <p>„Wenn auf Seite 24 geschrieben steht, dass das Ergebnis des vorliegenden Berichts im Einklang mit den Ergebnissen aus anderen Studien steht, ist dies für mich nicht nachvollziehbar, da in diesem Bericht ja lediglich eine „failed study“ übriggeblieben ist, die somit nicht verwertbar ist. Am Rande sei bemerkt, dass die Untersuchung von Kirsch et al. von verschiedenen Autoren nachgerechnet wurde und es konnte gezeigt werden, dass sich die Autoren offensichtlich in ihren Berechnungen geirrt haben (z. B. Fountoulakis et al.; Annals of General Psychiatry 2013, 12:26). Die übrigen angegebenen Arbeiten wurden in verschiedenen Fachmedien ebenso methodologisch kritisiert.“</p>   | <p>Die Aussage auf Seite 24, dass das Ergebnis des vorliegenden Berichts im Einklang mit den Ergebnissen aus anderen Studien steht, bezieht sich vor allem auf das <b>Fehlen</b> geeigneter Studien zur sicheren Beurteilung der Wirksamkeit von Antidepressiva bei leichter und mittelschwerer Depression. Die betreffenden Aussagen wurden im Bericht entsprechend präziser formuliert.</p> <p>Ad Kritik von Fountoulakis et al. betreffend die Meta-Analyse von Kirsch et al. (2008): In Kapitel 2.5.1 wurde die Interpretation der Studiendaten auf Basis der Re-Analyse von Fountoulakis et al. ergänzt.</p> |
| 6   | <p>„Was ich für bedeutsamer halte: Sollte dieses GÖG-Papier von irgendeinem Praktiker oder irgend einem interessierten Patienten zur Information gelesen werden, wird Eines hängen bleiben: (1) „auch schon die „deutsche S3-Leitlinie“ behauptet: ...“, (2) und „die hier gefundenen Resultate (GÖG) finden sich im Einklang mit den zahlreichen anderen systematischen Reviews / Metanalysen wie z. B. Kirsch etc“. Hier hätte ich mir auch die Aufnahme wichtiger Stellungnahmen zu den „narrativen“ Zusammenfassungen gewünscht: z. B. „Fountoulakis, K. N.; Möller, H. J. (2011): Efficacy of antidepressants: a re-analysis and re-interpretation of the Kirsch data. In: International Journal of Neuropsychopharmacology 14/3:405–412“ oder auch „Möller HJ (2008): Isn't the efficacy of antidepressants clinically relevant? A critical comment on the results of the metaanalysis by Kirsch et al. 2008. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 258:451–455“.“</p>   | <p>Die Formulierungen wurden entsprechend präzisiert und ein Zitat ergänzt, vgl. auch Kommentar oben.</p>   |
| 7   | <p>„Auch wenn ich nicht glaube, dass GÖG in das gleiche, definitiv von den im GÖG-Papier angeführten Referenz-Autoren nicht klinisch informierte „Horn“ stoßen will, bleibt für mich ein gewisser Nachgeschmack, der mir nicht gefällt. Die sogenannten „leichten und milden Depressionen“ definieren eine klinische Herausforderung, die man nicht mit „Hamilton um die 13“ ab-</p>   | <p>Der vorliegende Evidenzbericht beschränkt sich methodisch auf eine Evidenzrecherche mit klar präzisierter Fragestellung und steht, wie in der Einleitung erwähnt, im Kontext zur Herausgabe eines nationalen Epidemiologieberichts zu Depression. Es ist nicht Ziel des vorliegenden Evidenzberichts, das Thema aus klinischer Sichtweise im Detail zu behandeln.</p>  |

| Nr. | Stellungnahmen der Reviewer (wörtliche Wiedergabe)   | Kommentierung der Autoren   |
|-----|--|---|
|     | <p>tun kann. Das Thema der Residualsymptomatik, der beginnenden Depressionen mit beachtenswerter Wahrscheinlichkeit zur weiteren Progression etc. lässt sich hiermit gar nicht beantworten.“</p>   |   |
| 8   | <p>„Auch wenn dieser Bericht keine Therapieempfehlungen formuliert, ist doch bemerkenswert, dass für Patienten mit leichter und mittelschwerer Depression aufgrund der Studienlage seit dem Jahr 2011 anscheinend keine Evidenz vorliegt, diese mit Antidepressiva zu behandeln, obwohl ein Großteil der Menschen diese Behandlung erfährt. Die Frage ist, womit soll man sie behandeln? Für die Psychotherapie stehen ebenso keine entsprechenden methodisch aussagekräftigen Untersuchungen zur Verfügung (z. B. Problem der Wartelisten).“</p> <p>„Die vielleicht wichtigste implizite Frage aber bleibt: Auch wenn ich nachvollziehen kann, wie Sie mir auch auf meine Vorstellungsnahme vom 22. 8. 2016 schreiben, dass GÖG sich von einer klinischen Empfehlungsleitlinie unterscheiden möchte, ist genau das zu Beginn des GÖG-Papiers durch den Verweis auf die S3-Leitlinie indirekt erfolgt. Was bleibt einem Praktiker anders über, falls er sich überhaupt mit dieser Frage beschäftigt, da drin mal nachzulesen, was denn die Deutschen zu seiner Hauptfrage: „Was soll getan werden?“ sagen, und da wird er lesen: „Psychotherapie“. Auch wenn das generell vielleicht nicht so falsch sein mag, eröffnet man empirisch eine viel grundlegendere Frage: „Wie sieht es a) mit der vorliegenden Studienlage für Psychotherapie aus, b) wie komme ich aus dem Dilemma heraus, dass die Studien und vor allem die hieraus gezogenen Schlussfolgerungen letztlich „Äpfel“ (Antidepressiva) und „Birnen“ (Psychotherapie) unter sehr fragwürdigen methodischen Rahmenbedingungen vergleichen, und c) wie sieht die vorliegende, speziell auf Österreich abzielende, empfohlene Versorgungslandschaft aus (also: wohin schicke ich meinen Patienten zu welchem Psychotherapeuten?). Für diese mir grundlegende Fragestellung wünschte ich mir die Aufnahme oder gar „narrative“ Darstellung jener Positionen, die in folgenden Papers anschaulich vertreten werden: Hegerl U, Mergl R (2010): The clinical significance of antidepressant treatment effects cannot be derived from placebo-verum response differences. J Psychopharmacol 24(4) 445-448; Hegerl u. Muler 2009; Hegerl et al. 2009 – MIND-Study.“</p> | <p>Es gibt keine neuen Studienkenntnisse aus den letzten fünf Jahren, in Ergänzung zum bestehenden Wissensstand. Die Formulierungen wurden im Bericht präzisiert. Die Methode der Psychotherapie ist nicht Gegenstand des vorliegenden Evidenzberichts, vgl. auch die Kommentare weiter oben.</p> <p>Ad Verweis auf die S3-Leitlinie: Dass im einleitenden Text informativ die Empfehlung einer renommierten deutschsprachigen Leitlinie zitiert wird, ist (lediglich) Teil der Hintergrunddarstellung für den vorliegenden Evidenzbericht. Das Argument des Reviewers erscheint nicht nachvollziehbar.</p> <p>Die Behandlung der angesprochenen „grundlegenden Fragestellung“ ist nicht Teil dieses Berichts (siehe dazu auch die Kommentare weiter oben).</p> |
| 9   | <p>„Aus den vorliegenden Daten zur Pathophysiologie depressiver Erkrankungen weiß man, dass leichte bis mittelschwere Depressionen auch in schwere Depressionen übergehen können, ähnlich wie bei Hypertonus, woraus gefolgert wird, dass Depressionen bereits in Frühstadien behandelt werden sollten, um Sekundärfolgen zu vermeiden. Der vorliegende Bericht zur Wirksamkeit von Antidepressiva bei leichter und mittelschwerer Depression kann daher dazu beitragen, dass den PatientInnen diese Medikation vorenthalten wird.“</p>  | <p>Die Formulierungen wurden entsprechend präzisiert (siehe die Kommentare weiter oben) und auch die spezifische Fragestellung dieses Berichts noch klarer herausgestrichen, um eine missverständliche Interpretation hintanzuhalten.</p>   |
| 10  | <p>„Aus meiner Sicht ist für diesen Report lediglich die valide Schlussfolgerung zu ziehen, eben dass keine einzige aussagekräftige Studie ab dem Jahr 2011 vorliegt, die die Frage bearbeitet hat, ob leichte bis mittelschwere Depressionen mit psychopharmakologischen Medikamenten behandelt werden sollen.“</p>   | -   |
| 11  | <p>„Aber „summa summarum“ könnte ich mit der Hauptaussage im Punkt 7. leben, siehe oben, auch wenn sie mich unbefriedigt lässt.“</p>   | -   |



| Nr. | Stellungnahmen der Reviewer (wörtliche Wiedergabe)   | Kommentierung der Autoren  |
|-----|--|--|
| 12  | „Es sei an dieser Stelle auch erwähnt, dass der vorliegende Bericht auf Grund der bereits a priori falschen Fragestellung, nämlich welche Studien ab 2011 vorliegen, nicht dazu geeignet ist, die Frage zu beantworten, ob leichte bis mittelschwere Depressionen mit Psychopharmaka behandelt werden sollen.“   | Siehe Kommentar zu Stellungnahme 1 und 7.  |
| 13  | „Daraus zu schließen, dass keine Evidenz dafür vorliegt, diese Patienten mit Psychopharmaka zu behandeln, wie auf Seite 24 geschrieben steht und auch durch Bestätigung in der Literatur angegeben wird (NB: es wird nur einseitig eine umstrittene Literatur zitiert) ist als unethisch zu bezeichnen, da es die praktisch tätigen Ärztinnen und Ärzte dazu verleiten könnte, Patienten eine notwendige Therapie vorzuenthalten.“ | Siehe Kommentar zu Stellungnahme 9.  |
| 14  | Weitere Anmerkungen (nachfolgend kursiv) im Berichtstext zu einzelnen sprachlichen/fachlichen Korrekturen  | Wurden entsprechend berücksichtigt; einzelne Kommentare hierzu in den folgenden Zeilen.  |
| 14a | 2.1 (Definition und Klassifikation), zu Selbstbeschädigung: <i>„nicht suizidale Selbstschädigungen sind keine typischen Symptome der Depression.“</i>  | Zur Kenntnis genommen; jedoch keine Änderung im Text. Die Auflistung der häufigen Symptome wurde unverändert aus dem Konsensus-Statement (Kasper et al. 2012; Tab. 5, Seite 6) übernommen. |
| 14b | 2.1: <i>„der Vollständigkeit halber bzw. zur Differenzialdiagnose sollten eventuell noch die anderen depressiven Erkrankungen F06.32, F1x.43, F24, F43.2...“ erwähnt werden.“</i>  | Nicht eingearbeitet; die Darstellung der ICD-10-Klassifikationen für depressive Erkrankungen, die nicht Gegenstand des Berichts sind, würde den Rahmen des Berichts sprengen.              |
| 14c | Im anglo-amerikanischen Sprachraum, insbesondere in den USA, wird zur Diagnose und Klassifikation psychischer Störungen ( <i>vor allem für wissenschaftliche Zwecke</i> ), so auch der depressiven Erkrankungen, in der Regel das „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM-IV und DSM-5) herangezogen.   | Im Bericht eingearbeitet.  |
| 14d | Zur Fremdbeurteilung des Schweregrads depressiver Symptome existieren einige standardisierte Erhebungsinstrumente (u. a. Beck-Depressions-Inventar > <i>kein Fremdbeurteilungsinstrument – self report</i> )   | Im Bericht korrigiert.   |
| 14e | Nach derzeitigem Wissensstand wird für das Entstehen einer Depression eine multifaktorielle Ätiologie angenommen (biopsychosoziale Bedingungen). <i>Das gilt eben nur für die F3-Störungen – sonst: psychotrope Substanzen, organische Veränderungen</i>   | Im Bericht präzisiert.   |
| 14f | Im Rahmen eines Gesamttherapiekonzeptes bei ( <i>phasenhaften</i> ) depressiven Erkrankungen können im Wesentlichen drei Behandlungsphasen unterschieden werden.   | Im Bericht ergänzt.  |

## Zusätzlich genannte Literatur und Kommentierung

| Nr. | Zusätzlich genannte Literatur   | Kommentierung der Autoren  |
|-----|---|--|
| 1   | J Affect Disord. 2017 Jan 3;210:211–221. doi: 10.1016/j.jad.2016.12.048. [Epub ahead of print] Clinical use of Hypericum perforatum (St John's wort) in depression: A meta-analysis. Ng QX1, Venkatanarayanan N2, Ho CY3.   | Diese Studie wurde nach der Durchführung der Literatursuche für diesen Bericht (Suchzeitraum: 1. 1. 2011 bis April 2016) publiziert und könnte daher nur im Rahmen einer vollständigen Update-Recherche einer Bewertung unterzogen werden. |
| 2   | See comment in PubMed Commons below<br>Syst Rev. 2016 Sep 2;5(1):148. doi: 10.1186/s13643-016-0325-2.<br>A systematic review of St. John's wort for major depressive disorder.<br>Apaydin EA1, Maher AR2, Shanman R3, Booth MS3, Miles JN3, Sorbero ME3, Hempel S3.                     | Diese Studie wurde nach der Durchführung der Literatursuche für diesen Bericht (Suchzeitraum: 1. 1. 2011 bis April 2016) publiziert und könnte daher nur im Rahmen einer vollständigen Update-Recherche einer Bewertung unterzogen werden. |
| 3   | Neuropsychiatr Dis Treat. 2016 Jul 11;12:1715–23. doi: 10.2147/NDT.S106752. eCollection 2016.<br>A meta-analysis on the efficacy and safety of St John's wort extract in depression therapy in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors in adults.<br>Cui YH1, Zheng Y2. | Diese Studie wurde nach der Durchführung der Literatursuche für diesen Bericht (Suchzeitraum: 1. 1. 2011 bis April 2016) publiziert und könnte daher nur im Rahmen einer vollständigen Update-Recherche einer Bewertung unterzogen werden. |