

Evidenztabelle Psycho- und Pharmakotherapie im Vergleich und in Kombination zur Leitlinie „Behandlung von depressiven Störungen bei Kindern und Jugendlichen“

© Autoren. Diese Tabelle kann vorläufig wie folgt zitiert werden:

Dolle, K. & Schulte-Körne, G. (2012). Evidenztabelle Psycho- und Pharmakotherapie im Vergleich und in Kombination zur Leitlinie „Behandlung von depressiven Störungen bei Kindern und Jugendlichen“. Unveröffentlichtes Dokument.

Nach Veröffentlichung auf der Homepage der AWMF kann diese Tabelle wie folgt zitiert werden:

Dolle, K. & Schulte-Körne, G. (2012). Evidenztabelle Psycho- und Pharmakotherapie im Vergleich und in Kombination zur Leitlinie „Behandlung von depressiven Störungen bei Kindern und Jugendlichen“. Zugriff am Verfügbar unter <http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>

- Frage D1) Wie wirksam sind die genannten psychotherapeutischen Interventionen (I) im Vergleich zur Verabreichung der genannten Psychopharmaka (C) zur kurzfristigen (O1) sowie zur mittel- und langfristigen Reduktion von Depressivität (O2)?
- Frage D2) Welche Wirkung haben die genannten psychotherapeutischen Interventionen (I) im Vergleich zur Verabreichung der genannten Psychopharmaka (C) auf Suizidalität (O)?
- Frage E1) Wie wirksam ist eine Kombination aus einer der genannten psychotherapeutischen Interventionen mit der Verabreichung eines der genannten Psychopharmaka (I) im Vergleich zu einer einzelnen psychotherapeutischen oder psychopharmakologischen Intervention (C) zur kurzfristigen (O1) sowie zur mittel- und langfristigen Reduktion von Depressivität (O2)?
- Frage E2) Welche unerwünschten Neben- und Folgewirkungen einer Kombinationsbehandlung werden berichtet?

Gliederung

Vergleich von Psycho- und Pharmakotherapie (Schlüsselfragen D1-D2)..... 2

 Ergebnisse zum Vergleich von Psycho- und Pharmakotherapie aus Cochrane-Reviews..... 2

 Ergebnisse zu Psychotherapie und Pharmakotherapie getrennt betrachtet aus weiteren systematischen Reviews (s. auch Tabellen zu Psycho- und Pharmakotherapien einzeln) 3

Kombination von Psycho- und Pharmakotherapie (Schlüsselfragen E1-E2)..... 7

 Ergebnisse zur Kombinationsbehandlung aus systematischen Reviews (Cochrane-Reviews s. oben)..... 7

 Ergebnisse zur Kombinationsbehandlung aus randomisiert kontrollierten Studien (in Reviews enthalten) 9

 TADS-Studie..... 9

 TORDIA-Studie..... 22

 ADAPT-Studie 30

 Clarke 2005 33

 Melvin 2006 34

 Weitere Ergebnisse zur Kombinationsbehandlung aus kontrollierten Studien (nicht in den Reviews enthalten) 35

 Kombinationsbehandlung bei komorbidem Substanzmissbrauch oder –abhängigkeit..... 37

Weitere Ergebnisse aus ökonomischen Studien (Schlüsselfragen D1-E2) 40

Laufende und unveröffentlichte Studien zur Psycho- und Pharmakotherapie ohne Ergebnisse (Schlüsselfragen D1-E2) 41

Anmerkungen 41

Literatur 42

Vergleich von Psycho- und Pharmakotherapie (Schlüsselfragen D1-D2)

Ergebnisse zum Vergleich von Psycho- und Pharmakotherapie aus Cochrane-Reviews

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
Cox 2012a [1]	Cochrane-Review	1	10 RCTs mit Kindern und Jugendlichen (6-18 J., N = 1235) mit DSM- oder ICD-Diagnose einer depressiven Störung	<u>Psychotherapie</u> allein (kognitive VT einschließlich Problemlösetrainings und Achtsamkeitsübungen; Integrative Therapie [IPT und Spieltherapie]; Humanistische Therapie einschließlich „supportiver“ Interventionen; Psychodynamische Therapie) im direkten Vergleich oder in Kombination mit <u>Antidepressiva</u> (Serotonin-Wiederaufnahmehemmer [SSRIs], Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer [SNRIs], noradrenerge und spezifische Serotonin-Antidepressiva [NaSSAs], Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer [NRIs], Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer [NDRIs], Serotonin-Wiederaufnahmeverstärker [SSREs], Monoaminoxidase-Hemmer [MAOIs], trizyklische Antidepressiva [TCAs])	Vorher, nachher, Follow-up bis zu 1 Jahr	Remission, Zahl der Ausfälle, selbst- und fremdberichtete depressive Symptomatik, globales Funktionsniveau, Suizidalität, Auftreten nachteiliger Effekte	<u>Thema:</u> Psychotherapeutische Interventionen vs. Antidepressiva, allein und in Kombination <u>Ergebnisse:</u> Die RCTs schlossen verschiedene Schweregrade mit verschiedenen Komorbiditäten ein und wiesen große methodische Unterschiede und Schwächen auf. Für die meisten Outcome-Maße zeigten sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Begrenzte Evidenz ($k = 2, n = 220$) sprach für eine höhere Remissionsrate unter Medikation als bei Psychotherapie direkt nach der Intervention gemäß Urteil der Behandler (Odds Ratio OR = 0.52, 95% KI [0.27, 0.98], entspricht $d = -0.36$, Raten 67.8% vs. 53.7%, mit ITT-Daten nicht signifikant). Ebenfalls begrenzte Evidenz ($k = 3, n = 378$) sprach für eine höhere Remissionsrate bei Kombination als unter Medikation allein (OR = 1.56, 95% KI [0.98, 2.47], entspricht $d = 0.25$, Raten 65.9% vs. 57.8%, $p = 0.062$, in ITT-Daten ähnlich). Es gab keine Evidenz für einen Unterschied in den Remissionsraten direkt nach der Intervention im Vergleich Kombination vs. Psychotherapie allein ($k = 2, n = 222, OR = 1.82, 95% KI [0.38, 8.68]$, entspricht $d = 0.33$, mit $p = .45$ nicht signifikant). Suizidbezogene Ereignisse konnten nicht meta-analytisch ausgewertet werden. In einer Studie war die Rate von Kindern und Jugendlichen mit Selbstmordgedanken unter Medikation signifikant höher als bei Psychotherapie (OR = 0.26, 95% KI [0.09, 0.72], entspricht $d = -0.74$, Raten 18.6% vs. 5.4%). Dieser Effekt schien auch nach 6-9 Monaten noch zu bestehen (OR = 0.26, 95% KI [0.07, 0.89], entspricht $d = -0.74$, Raten 13.6% vs. 3.9%). Der Effekt der Kombination aus Suizidgedanken war unklar. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Aufgrund der sehr begrenzten vorhandenen Evidenz kann die relative Wirksamkeit von Psychotherapie, Medikation und ihrer Kombination für die Behandlung von depressiven Störungen bei Kindern und Jugendlichen nicht festgestellt werden. Weitere RCTs mit ausreichender Teststärke werden benötigt.
Cox 2012b [2]	Cochrane-Review	1	9 RCTs mit Kindern und Jugendlichen (bis 25 Jahre, N = 882) nach Ansprechen Response/Remission einer Major Depression oder Dysthymie nach DSM	<u>Pharmakotherapie</u> (Trizyklische Antidepressiva, SSRIs, SNRIs, anxiolytische Medikation, mood stabilizers etc.) oder <u>Psychotherapie</u> (kognitive VT, psychodynamische, Familien-, interpersonelle und	Vorher, nachher	Prävention der zweiten oder nächsten Episode (Anzahl der Personen, die Kriterien für Rückfall	<u>Thema:</u> Interventionen zur Prävention von Rückfall und Wiederauftreten nach der ersten Episode einer depressiven Störung <u>Ergebnisse:</u> Das Design der RCTs war unterschiedlich und sie wiesen methodische Schwächen auf. In drei Studien zeigte sich eine geringere Rate von Rückfällen/Rezidiven unter Medikation als unter Placebo (Odds Ratio OR = 0.34, 95% KI [0.18, 0.64], $p = .02$, Raten 40.9% vs. 66.6%). Eine Studie

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
			oder ICD, IQ ≥ 70, keine organischen Hirnschädigungen oder ernsthafte „medical condition“	supportive/ non-direktive etc.) <u>Kontrollbedingungen:</u> Keine Intervention (einschließlich Wartegruppen), Placebo und andere aktive Kontrollgruppen (pharmakologisch oder psychologisch)		erfüllen, oder Anzahl von Wieder- aufnahmen), Zeit bis zum Rückfall, globales Funktions- niveau/ Lebensqualität	ergab einen Vorteil einer Kombination mit Psychotherapie gegenüber Medikation allein, der jedoch nicht statistisch signifikant war (OR = 0.26, 95% KI [0.06, 1.15]). Die Daten reichten nicht aus, um festzustellen, welche Behandlung das günstigste Nebenwirkungsprofil aufwies. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Eine begrenzte Anzahl an Studien fand, dass Medikation die Wahrscheinlichkeit von Rückfällen/Rezidiven senkt. Allerdings gab es eine bedeutsame Vielfalt im Design der Studien, die den Vergleich der Outcomes über die Studien hinweg erschwert. Ein Teil der Evidenz zu Psychotherapie ist viel versprechend, zurzeit fehlen jedoch noch weitere Studien mit größeren Stichproben in diesem Bereich.

Ergebnisse zu Psychotherapie und Pharmakotherapie getrennt betrachtet aus weiteren systematischen Reviews (s. auch Tabellen zu Psycho- und Pharmakotherapien einzeln)

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
Bachmann 2008 [3]	SR über SR ohne MA, ohne CRD-Vermerk	1	112 MA bzw. SR(2000-2007) zu Interventionen bei verschiedenen Störungen, davon 60 zu depressiven Störungen bei Kindern und Jugendlichen (≤ 18 J.), 6 MA und 25 SR zu Psychotherapie, 8 MA, 16 SR und 2 kombinierte Arbeiten zu Pharmakotherapie, 3 zu Kombinations- behandlung	<u>Interventionen:</u> Psychotherapeutische bzw. psychologisch-psychosoziale Interventionen, Psychopharmakotherapie oder Kombinationsbehandlungen <u>Kontrollbedingungen:</u> Nicht festgelegt	Nicht festgelegt	Nicht festgelegt	<u>Thema:</u> Wirksamkeit psychiatrischer und psychotherapeutischer Behandlungen Psychotherapie: „Gut bestätigt“ (nach APA-Kriterien): für Kinder und für Jugendliche kognitive VT mit oder ohne Elterntertraining/Familienmanagement mit kleinen bis mittleren Effekten bei großer Bandbreite „Bestätigt mit Einschränkungen“: IPT mit kleinen bis mittleren ES, vergleichbare Wirksamkeit wie kognitive VT, jedoch nur wenige RCT-Studien mit Jugendlichen, kaum mit Kindern. V.a. für die Bereiche Selbstwertgefühl und soziale Anpassung hilfreich <u>Unklarheiten/Divergenzen:</u> - Bzgl. der berichteten ES finden sich zum Teil deutlich unterschiedliche Angaben (auch aufgrund methodischer Aspekte) - Elterntrainings/Familienmanagements: zusätzlicher Effekt unklar (zumindest bei Jugendlichen: nicht überlegen) - Ein Teil der Studien spricht für Überlegenheit von kognitiver VT gegenüber anderen psychotherapeutischen Interventionen, andere fanden keine bedeutsamen (oder nur geringe) Unterschiede - Divergierende Ergebnisse zur Stabilität des Behandlungserfolgs und zum Vorliegen von Alterseffekten <u>Spezifizierende Ergebnisse:</u> - Nur geringe Effekte gegenüber aktiven Kontrollbedingungen

						<p>- Die wenigen Studien zur Primärversorgung Jugendlicher weisen auf die Wirksamkeit von kurzen Interventionen hin <u>Wahrscheinlich wirksame Teilkomponenten:</u> Kognitive VT: - Angenehme Aktivitäten - Psychoedukation, Vermittlung eines Störungs- und Therapiemodells - Selbstbeobachtung - Kognitive Interventionen/Umstrukturierung, Abbau dysfunktionaler Gedanken, positive Selbstinstruktion - Selbstkontrollverfahren, Steigerung des Kontrollerlebens, Erlernen von Affektregulation - Entspannungstraining (PMR) - Problemlösetraining, Kommunikationstraining, Umgang mit interpersonellen Konflikten, soziales Kompetenztraining, Verbesserung der Entscheidungsfertigkeiten - Elterneinbezug, Coaching der Eltern zum Umgang mit Depression IPT: - Umgang mit pathologischer Trauer - Reduktion interpersoneller Konflikte - Umgang mit Rollenwechseln - Reduktion interpersoneller Defizite <u>„Weitere mögliche Ansätze“</u> (mit vereinzelt Wirksamkeitsnachweisen): behaviorale Therapie, eklektische Therapie, familienzentrierte und multisystemische Ansätze, klientenzentrierte Gesprächs- bzw. Spieltherapie, psychodynamische Ansätze, multisystemische/multi-dimensionale Familieninterventionen, systemische Familientherapie Pharmakotherapie: <u>„Gut bestätigt“:</u> SSRI -> Fluoxetin: kleine ES, zumindest kurzfristige Wirksamkeit (Fehlen von Follow-up-Daten) <u>„Bestätigt mit Einschränkungen“:</u> TZA: bei Jugendlichen finden sich zum Teil kleine Effekte, bei Kindern ist die Wirksamkeit demgegenüber klar nicht nachgewiesen; zudem Problematik der mit TZA verbundenen Risiken <u>Spezifizierende Ergebnisse:</u> Es liegen viele Studien zu einzelnen Substanzen vor. <u>Einschränkungen/Nebeneffekte:</u> Umfangreiche Sicherheitsdiskussion zum möglichen Nebeneffekt von SSRI, dass vermehrt suizidale Gedanken/Handlungen auftreten; diesbezüglich ist noch keine abschließende Beurteilung möglich. SSRI scheinen im Wesentlichen gut verträglich zu sein. Als Behandlungsempfehlung kristallisiert sich ein vorsichtiger Einsatz unter sorgfältigem Monitoring heraus bei vorherigem Abwägen nicht-medikamentöser Alternativen und unter Rücksprache mit allen Beteiligten; die Vorteile scheinen die Risiken zu überwiegen.</p>
--	--	--	--	--	--	--

						<p>Kombinationsbehandlung: Die Datenbasis/Studienlage bezüglich der Kombinationsbehandlungen ist derzeit noch insuffizient (Vorliegen uneindeutiger Ergebnisse; möglicherweise findet sich eine Überlegenheit von Fluoxetin+kognitive VT gegenüber Monotherapien in Bezug auf die Reduktion von Depressivität und Suizidalität). <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Primäre Behandlungsoption bei leichten und mittelschweren Depressionen ist Psychotherapie (kognitive VT, IPT); dabei können jedoch häufig nur kleine bis mittlere Effekte erreicht werden. Die Effekte sind bezüglich Ausmaß, Breite und Stabilität eher mäßig, für Psychotherapie im Allgemeinen tendenziell geringer als bei Angststörungen, ADHS und Störungen des Sozialverhaltens. Pharmakologische Behandlung kann im Rahmen einer Kombinationsbehandlung dann erwogen werden, wenn die Psychotherapie (z.B. im Falle [mittel-]schwerer Depressionen) nicht hinreichend effektiv erscheint; ebenso nach Nichtansprechen auf Psychotherapie oder im Falle einer Nicht-Zugänglichkeit/-Verfügbarkeit von kognitiver VT/IPT. SSRI sind bei einer pharmakologischen Behandlung von depressiven Jugendlichen die Medikamente der ersten Wahl; der Einsatz von TZA ist in der Regel nicht empfehlenswert. <u>Kritik:</u> Es wurde zwar eine gesonderte Auswertung „methodisch guter und aktueller Arbeiten“ gemacht, die zu ähnlichen Ergebnissen geführt haben soll, es wird aber nicht ausreichend beschrieben, wie genau die methodische Qualität der eingeschlossenen Reviews berücksichtigt wurde. Alle weiteren Kriterien werden mindestens angemessen erfüllt.</p>	
Baving 2001 [4]	SR ohne MA ohne CRD-Vermerk	2	<p>Studien mit verschiedenen Designs zu verschiedenen kinder- und jugend-psychiatrischen Störungen, zu depressiven Störungen 4 RCTs zu Psychotherapie ([5-8], N = 349), 1 RCT zu Pharmakotherapie ([9], N = 96) und weitere nicht näher beschriebene Studien</p>	<p><u>Interventionen:</u> Psychotherapeutische Verfahren ([Kognitive] VT, tiefenpsychologisch orientierte Psychotherapie, Familientherapie), Psychopharmakotherapie, Kombination von Psychotherapie und Psychopharmakotherapie (nicht näher festgelegt)</p> <p><u>Kontrollbedingungen:</u> Bei Psychotherapie: Auch Warte-Kontrollgruppen, sonst nicht näher festgelegt Bei Pharmakotherapie: anderes Medikament mit nachgewiesener Wirksamkeit</p>	Nicht festgelegt	Nicht festgelegt	<p><u>Thema:</u> Evaluierte Behandlungsansätze in der Psycho- und Pharmakotherapie <u>Psychotherapie:</u> Kognitive VT war bezüglich der depressiven Symptomatik kurzfristig wirksamer als systemisch-behaviorale Familientherapie und nicht-direktive supportive Therapie [6]; in der Langzeitwirksamkeit zeigte sich jedoch kein Unterschied [10]. Die IPT mit Fokus auf den sozialen Beziehungen erwies sich für die Bereiche Selbstwertgefühl und soziale Anpassung als besonders wirksam [8]. <u>Pharmakotherapie:</u> Paroxetin [11] und Sertralin [12] wurden in offenen Studien erfolgreich zur Behandlung von Major Depression eingesetzt, Fluoxetin [13] und Paroxetin [14] auch bei Dysthymie. Für die TZA konnte bei oraler Einnahme bisher kaum eine im Vergleich zu Placebo größere Wirksamkeit nachgewiesen werden – trotz mehrerer kontrollierter Studien mit einer Patientenzahl, welche eine hinreichende Teststärke sichert [15-21]. Zudem sind mögliche kardiale Nebenwirkungen zu bedenken. Die Infusion von Clomipramin bewirkte bei Jugendlichen mit Major Depression eine</p>

				oder Placebo			<p>Symptomreduktion [22]; die Anzahl der Responder war jedoch nach Clomipramin nicht signifikant größer als nach Placebo, und die Placebo-Gruppe enthielt mehr Non-Responder auf vorausgegangene antidepressive Behandlungen [23]. Kombinationsbehandlung: Bei Erwachsenen mit depressiver Episode bzw. Dysthymie erbrachte eine Kombination aus medikamentöser Behandlung und IPT bzw. kognitiver VT additive sowie differentielle Effekte [24, 25]. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> keine spezifischen für depressive Störungen, Hinweis auf hohen Evaluationsbedarf bezüglich der medikamentösen Behandlung schizophrener und affektiver Störungen <u>Kritik:</u> Das methodische Vorgehen ist unzureichend beschrieben. Es wurde nur eine Datenbank durchsucht und es ist unklar, ob auch unveröffentlichte Arbeiten berücksichtigt wurden. Die Primärstudien wurden nicht hinsichtlich ihrer Qualität bewertet und nicht näher beschrieben.</p>
<p>Michael 2002 [26, 27]</p>	<p>SR mit MA mit CRD-Abstract</p>	<p>2</p>	<p>38 RCTs und unkontrollierte Studien mit Kindern und Jugendlichen (5-18 J.) mit depressiven Symptomen oder Diagnose einer depressiven Störung, davon 15 RCTs (N = 1108) und 9 unkontrollierte Studien (N = 391) zu psychosozialen Interventionen, 14 RCTs (N = 441) zu Pharmakotherapie (hier Diagnose immer vorausgesetzt)</p>	<p><u>Interventionen:</u> Psychosoziale Interventionen (einschließlich kognitive VT, nicht-direktive unterstützende individuelle Therapie, Soziales Kompetenztraining, Aerobic, Entspannung, Rollenspiel, Familientherapie, IPT und Kombinationen aus diesen), in RCTs in 8-27 (Median 10.5) Sitzungen über 2-12 (Median 8) Wochen, in unkontrollierten Studien in 5-36 (Median 11) Sitzungen über 4-24 (Median 12) Wochen</p> <p>oder pharmakologische Intervention (einschließlich Imipramin, Amitriptylin, Desipramin, Nortriptylin, Fluoxetin, Venlafaxin) über 4-8 (Median 6) Wochen</p> <p><u>Kontrollbedingungen:</u> Nicht festgelegt (Warteliste, Placebo oder keine Behandlung)</p>	<p>Vorher, nachher, Follow-up</p>	<p>Depressive Symptomatik</p>	<p><u>Thema:</u> Wirksamkeit von Psychotherapie und Pharmakotherapie <u>Psychosoziale Interventionen:</u> Insgesamt mittelgroße bis große Effekte zugunsten der psychosozialen Interventionen. In den RCTs nach der Intervention mittlere ungewichtete ES = 0.72 (95% KI [0.48, 0.94], k = 15), im Follow-up 0.64 (95% KI [0.32, 0.95], k = 8, Median der Dauer 6.5 Wochen). In den unkontrollierten Studien nach der Intervention mittlere Prä-Post-ES = 1.14 (95% KI [0.75, 1.52], k = 9), im Follow-up 1.26 (95% KI [0.99, 1.52], k = 5, Median der Dauer 36 Wochen). <u>Schweregrad:</u> Präventive Interventionen hatten im Mittel keinen signifikanten Effekt (ES aus RCTs 0.17, 95% KI [-0.17, 0.52], k = 3). Die Effektstärken aus Studien mit Kindern und Jugendlichen mit Diagnose einer depressiven Störung waren in den RCTs etwa gleich hoch wie in Studien mit Kindern und Jugendlichen mit depressiven Symptomen (0.81 vs. 0.84, 5 vs. 15 Studien); bei den unkontrollierten Studien unterschieden sich diese ES stärker (1.32 bei Major Depression vs. 0.72 bei depressiven Symptomen). <u>Pharmakologische Interventionen:</u> Keine Follow-up-Daten berichtet, nach der Intervention insgesamt nicht erfolgreicher als Kontrollbedingungen (mittlere ES = 0.19, 95% KI [-0.08, 1.19]). <u>Alter:</u> Höhere ES in Studien mit Jugendlichen als in Studien mit Kindern (RCTs zu psychosozialen Interventionen: 0.93 vs. 0.65, RCTs zu pharmakologischen Interventionen: 0.28 vs. 0.15). <u>Geschlecht:</u> Höhere ES in Studien mit mindestens 60% weiblichen Probanden (0.90 vs. 0.63). Studienqualität: korrelierte positiv mit ES (r = .67) <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Eine Vielfalt verschiedener psychosoziale Interventionen erzeugte klinisch bedeutsame</p>

							<p>Verbesserungen bei Depression bei Kindern und Jugendlichen, aber die meisten pharmakologischen Interventionen waren nicht wirksam.</p> <p><u>Kritik CRD:</u> Es ist unklar, ob auch nicht englischsprachige Studien eingeschlossen wurden, und Suchbegriffe wurden nicht genannt. Einige Aspekte der Designs der Primärstudien wurden nicht klar berichtet; ihre Merkmale wurden im Text beschrieben, aber nicht genauer gegenübergestellt. Es ist unklar, ob eine meta-analytische Kombination der Studien sinnvoll war (insbesondere bei den psychosozialen Interventionen), da die Heterogenität der Effekte nicht erfasst wurde. Sensitivitätsanalysen nach der Art der psychosozialen Interventionen wurden nicht berechnet. Daher ist unklar, ob der positive Effekt der psychosozialen Interventionen auf alle Arten von psychosozialen Interventionen zutrifft. Diese Schlussfolgerung sollte mit Vorsicht interpretiert werden.</p> <p><u>Weitere Kritik:</u> Da die Vergleiche hinsichtlich Alter und Geschlecht auf indirekten ES-Vergleichen beruhen, könnten sie auch auf andere systematische Unterschiede zwischen den Primärstudien zurückgehen, die nicht berücksichtigt wurden.</p>
--	--	--	--	--	--	--	--

Kombination von Psycho- und Pharmakotherapie (Schlüsselfragen E1-E2)

Ergebnisse zur Kombinationsbehandlung aus systematischen Reviews (Cochrane-Reviews s. oben)

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
Hetrick 2011 [28]	SR mit MA nach Cochrane-Kriterien (aber nicht als Cochrane-Review veröffentlicht)	1	4 RCTs (Birmaher 1998 [20], ADAPT [29], TORDIA [30], N = 569) bis 02/2011 mit Kindern und Jugendlichen (4-18 J., gefunden nur 11-18 J.) mit behandlungs-resistenter oder persistierender Depression (nach Definition der Autoren der Primärstudien), davon zu 1 RCT nur Registrierung, aber keine Daten auffindbar (aus unbekanntem Gründen verschoben oder abgebrochen)	<p><u>Interventionen:</u> Jegliche Intervention mit dem Ziel, Kinder und/oder Jugendliche mit behandlungsresistenter oder persistierender Depression zu behandeln</p> <p><u>Kontrollbedingungen:</u> Nicht festgelegt</p>	Nachher, Follow-up (wenn berichtet)	<p><u>Primär:</u> Ansprechen nach Clinical Global Impressions (CGI, ≤ 2, stark oder sehr stark verbessert)</p> <p><u>Sekundär:</u> Reduktion der depressiven Symptomatik nach Selbst- oder Fremdbesicht</p>	<p><u>Thema:</u> Kombination von Pharmakotherapie und kognitiver VT bei Jugendlichen mit behandlungsresistenter Depression</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Alle drei RCTs, zu denen Ergebnisse verfügbar waren, wiesen eine hohe methodische Qualität auf; nur bei TORDIA [30] lag eine hohe Drop-out-Rate vor. Zwei RCTs untersuchten den Effekt von kognitiver VT zusätzlich zur Medikation (ADAPT [29] und TORDIA [30]). Während sich besonders in einer der beiden Studien ein gewisser Nutzen der Medikation ergab (im Prä-Post-Vergleich, Placebo-Gruppen nicht vorhanden), zeigte sich in keiner der beiden Studien und auch nicht in einer Meta-Analyse ein signifikanter Vorteil, der eindeutig einen zusätzlichen Nutzen von kognitiver VT zusätzlich zur Medikation nachwies. Allerdings nahmen auch die Teilnehmer des Medikationsarms in beiden Studien an Sitzungen teil, die Psychoedukation und andere psychosoziale Elemente enthielten. Es können daraus keine Schlüsse gezogen werden, ob kognitive VT allein wirksam sein könnte oder ob kognitive VT zuerst begonnen und ggf. Medikation hinzugefügt werden sollte. Die dritte Studie (Birmaher 1998 [20]) zeigte keinen Vorteil von Amitriptylin</p>

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
							(TZA) gegenüber Placebo bei stationär behandelten Patienten. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Wenige RCTs untersuchten Interventionen für behandlungsresistente Depression bei Jugendlichen, und ihre Ergebnisse zeigen einen bescheidenen Nutzen von Antidepressiva ohne zusätzlichen Nutzen durch kognitive VT über die Medikation hinaus. Insgesamt ist die Evidenz zu wirksamen Interventionen bei Kindern und Jugendlichen, die auf evidenzbasierte Interventionen nicht angesprochen haben, unzureichend. Forschung in diesem Bereich wird dringend benötigt.
Dubicka 2010 [31]	SR mit MA mit CRD-Vermerk, aber (noch) ohne Abstract	1	5 englischsprachig veröffentlichte RCTs (TADS [32, 33], TORDIA [30], ADAPT [29, 34], Clarke 2005 [35], Melvin 2006 [36], N = 1206) aus den Jahren 1980 bis 2009 mit Jugendlichen (11-18 J.) mit Major Depression nach DSM-IV, verschiedenen Häufigkeiten von Komorbiditäten, ohne akute Suizidalität; 1 RCT mit Jugendlichen, die auf erste SSRI-Behandlung nicht ansprachen (TORDIA [30])	<u>Interventionen:</u> „Newer generation“ Antidepressiva (Dosis wenn angegeben im Mittel 28-34 mg, Fluoxetin oder Sertralin in 3 Studien, in 2 nicht spezifiziert, in 1 Studie auch Venlafaxin) <u>Kontrollbedingungen:</u> Kombinationsbehandlung aus „newer generation“ Antidepressiva + individueller VT (im Mittel 5-11 Sitzungen) In 2 Studien TAU außerhalb der Studien zugelassen [35, 37], in 2 Studien zusätzliche Psychotherapiesitzungen möglich [30, 33], in 1 Studie zusätzliche Behandlung nach Akutphase [36]	Vorher, nachher (nach 12 Wochen), unterschiedliche lange Follow-ups für verschiedene Outcomes	Depressive Symptomatik (dimensional im Selbst- vs. im Fremdbereich), globales Funktionsniveau (dimensional), Verbesserung (kategorial), Suizidalität	<u>Thema:</u> Kombinationsbehandlung Antidepressiva + VT <u>Depressive Symptomatik im Selbstbericht:</u> nach 12 Wochen kein signifikanter Unterschied zwischen den Bedingungen (standardised mean difference [SMD] = 0.04, 95% KI [-0.09, 0.17]), kein Hinweis auf Heterogenität der Effekte; 6,5 bis 9 Monate später (k = 3) ebenfalls kein signifikanter Unterschied, aber Hinweis auf Heterogenität der Effekte (P = 32.8%). <u>Depressive Symptomatik gemäß Rating der Interviewer:</u> kein signifikanter Unterschied zwischen den Bedingungen, SMD = 0.06 [-0.10, 0.23] nach 12 Wochen (k = 4), im Follow-up ähnlich. <u>Funktionsniveau:</u> Nach Child Global Assessment Scale (CGAS, k = 4) Vorteil der Kombinationsbehandlung (weighted mean difference [WMD] = -2.32 [-3.91, -0.74]; nach Health of the Nation Outcome Scale (HoNOSCA, k = 3) kein signifikanter Unterschied (WMD = 1.7 [-0.24, 2.59]). Kein signifikanter Unterschied im Follow-up (WMD = -1.28 [-3.40, 0.84], k = 3). <u>Verbesserung:</u> Nach Clinical Global Impression (CGI-I) keine signifikanten Unterschiede, weder nach der Behandlung (OR = 1.35 zugunsten der Kombinationsbehandlung, [0.95, 1.92]) noch im Follow-up (OR = 0.97, [0.49, 1.92], k = 3). Zu beiden Zeitpunkten Hinweise auf heterogene Effekte zwischen den Studien (P = 25% bzw. 43.8%) <u>Suizidalität:</u> Nach Suicidal Ideation Questionnaire – Junior High Version (SIQ-Jr) kein signifikanter Unterschied nach der Behandlung und kein Hinweis auf Heterogenität (SMD = 0.00, [-0.14, 0.15], P = 0%), im Follow-up ebenfalls kein Unterschied, aber heterogene Effekte (SMD = 0.05, [-0.18, 0.28], P = 19.3%). In TADS mehr spontan berichtete suizidbezogene Ereignisse in Fluoxetinbedingung als bei Kombinationsbehandlung; dies aber nur im Follow-up (36 Wochen) signifikant. Bei Melvin 2006 hohe Suizidalität bei 1 Patient in Kombinationsbehandlung, bei 4 mit SSRI. In TORDIA höhere Raten von Selbstverletzungen unter Patienten mit mehr Suizidgedanken und unter Venlafaxin.

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
							<p><u>Andere unerwünschte Ereignisse</u> ($k = 3$): Wenn mehr unerwünschte Ereignisse berichtet werden, dann in der Pharmakotherapiebedingung ohne VT, aber keine signifikanten Unterschiede.</p> <p><u>Einschränkung laut Autoren</u>: Die Anzahl der Studien war kleiner als bei Erwachsenen, wo die Kombinationsbehandlung besser als Monotherapie eingeschätzt wurde (Risiko für Fehler 2. Art). Die Generalisierbarkeit ist eingeschränkt, da die Populationen und das Vorgehen in den einzelnen Studien variierte. Die Qualität und Vergleichbarkeit der Psychotherapie konnte nicht beurteilt werden. Die Studien berichten Daten zum Ansprechen, nicht zur Remission, was aufschlussreicher sein könnte, und nicht alle Daten waren für alle Zeitpunkte oder für Subanalysen nach Schweregrad verfügbar.</p> <p><u>Schlussfolgerungen der Autoren</u>: VT zu einer Behandlung mit Antidepressiva hinzuzufügen, erbringt einen begrenzten Vorteil für die Behandlung depressiver Episoden bei Jugendlichen. Die Varianz in der Stichprobenziehung und im Vorgehen zwischen den Studien sowie die kleine Anzahl beschränkt die Generalisierbarkeit der Ergebnisse und alle Schlussfolgerungen, die gezogen werden können. Zukünftige Studien sollten Prädiktoren des Ansprechens untersuchen sowie klinische Komponenten, welche die Ergebnisse beeinflussen könnten.</p> <p><u>Kritik</u>: Es besteht die Möglichkeit, dass relevante unveröffentlichte Studien nicht berücksichtigt wurden. Vier der sechs Autoren waren an einer der Primärstudien beteiligt (ADAPT). Eine Kombination der sehr heterogenen Studien erscheint nur mäßig sinnvoll. Die vorsichtigen Schlussfolgerungen der Autoren folgen aus den Ergebnissen.</p>

Ergebnisse zur Kombinationsbehandlung aus randomisiert kontrollierten Studien (in Reviews enthalten)

TADS-Studie

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
1) Ergebnisse der TADS-Studie nach der Akutphase (12 Wochen)							
<p>March 2004 [33] / Pathak 2005 [38] USA</p>	RCT	2	439 Jugendliche (12-18 J., 54.4% weiblich) mit primärer Diagnose Major Depression (DSM-IV) und depressiver Symptomatik in ≥ 3 Bereichen für ≥ 6	<p><u>Interventionen in der Akutphase</u> (12 Wochen):</p> <p>Monotherapie Fluoxetin ($n = 109$, 10-40 mg/Tag, im Mittel 33.3 mg/Tag)</p> <p>vs. Monotherapie kognitive</p>	Vorher, nach 2, 4, 6, 8, 10 und 12 Wochen	<p>Depressive Symptomatik (Fremdbericht in der CDRS-R, Selbstbericht in der Reynolds</p>	<p><u>Thema</u>: Fluoxetin, kognitive VT vs. ihre Kombination bei Jugendlichen mit Major Depression</p> <p><u>Ergebnisse</u>: Die Kombination zeigte größere Verbesserungen auf der CDRS-R als Placebo ($p = .001$), Fluoxetin allein ($p = .02$) und kognitive VT allein ($p = .01$). Fluoxetin allein zeigte größere Verbesserungen als kognitive VT allein ($p = .01$), beide waren aber nicht signifikant besser als Placebo ($p \geq .10$). Dabei zeigten sich folgende CDRS-R-Effektstärken im</p>

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
			<p>Wochen, Eignung für ambulante Behandlung, Children's Depression Rating Scale—Revised (CDRS-R) \geq 45, IQ \geq 80, englischsprachig</p> <p>Ausschluss: antidepressive Medikation oder Psychotherapie, bipolare Störung, schwere Störung des Sozialverhaltens, aktuell Substanzabhängigkeit oder -missbrauch, tiefgreifende Entwicklungs- oder Gedankenstörung, zwei gescheiterte SSRI-Versuche, schlechtes Ansprechen auf kognitive VT, Fluoxetin-Intoleranz, konfundierende körperliche Erkrankung, mögliche Schwangerschaft, akute Suizidalität</p>	<p>VT ($n = 111$, 15 Sitzungen, im Mittel 11 à 50-60 Min., davon 1-3 mit Eltern, 2 Sitzungen nur für Eltern)</p> <p>vs. Kombination ($n = 107$), Fluoxetin (im Mittel 28.4 mg/Tag) + kognitive VT (im Mittel 11 Sitzungen)</p> <p><u>Kontrollbedingung nur in Akutphase</u> (12 Wochen): Medikamenten-Placebo ($n = 112$)</p>		<p>Adolescent Depression Scale, RADS), klinischer Eindruck (Clinical Global Impression—Improvement, CGI-I), Ansprechen (CGI-I 1 oder 2), Suizidalität (Selbstbericht im Suicidal Ideation Questionnaire—Junior High Version, SIQ-Jr), nachteilige Ereignisse (spontane und systematische Erfassung mit Checklisten)</p>	<p>Vergleich zu Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Kombination: Hedge's $g = 0.98$ – Fluoxetin allein: $g = 0.68$ – kognitive VT allein: $g = -0.03$ <p>Gemäß RADS ergaben sich dieselben Gruppenunterschiede wie gemäß CDRS-R. Gemäß CGI-I zeigten sich folgende Raten des Ansprechens:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Kombination: 71.0% (95% KI [62, 80]) – Fluoxetin allein: 60.6% [51, 70] – kognitive VT allein: 43.2% [34, 52] – Placebo: 34.8% [26, 44] – Insgesamt einschließlich Placebo: 52% <p>Im Vergleich zu Placebo entspricht dies den folgenden numbers needed to treat (NNT):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Kombination: NNT = 3 (95% KI [2, 4]) – Fluoxetin allein: NNT = 4 [3, 8] – kognitive VT allein: NNT = 12 [5, 23] <p>Hinsichtlich des Ansprechens waren die beiden Fluoxetin-Bedingungen statistisch signifikant besser als kognitive VT allein und als Placebo. Klinisch bedeutsame Suizidgedanken, die bei 29% der Teilnehmer zu Beginn gemäß SIQ-Jr vorhanden waren, verbesserten sich in allen vier Bedingungen. Dabei zeigte sich bei der Kombination eine größere Reduktion als unter Placebo ($p = .02$), Fluoxetin allein ($p = .002$) und kognitiver VT allein ($p = .05$). Fluoxetin allein und kognitive VT allein unterschieden sich nicht signifikant voneinander ($p = .22$) oder von Placebo ($p \geq .36$). Folgende SIQ-Jr-Effektstärken zeigten sich im Vergleich zu Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Kombination: Hedge's $g = 0.28$ – Fluoxetin allein: $g = 0.05$ – kognitive VT allein: $g = 0.33$ <p>33 Patienten (7.5%) erlebten ein mit Schaden verbundenes Ereignis(tendenziell, aber nicht statistisch signifikant höher bei Fluoxetin allein als bei Kombination). 24 Patienten (5.5%) erlebten ein suizidbezogenes Ereignis, 7 unternahmen einen Suizidversuch. Es gab keine vollendeten Suizide.</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren: Die Kombination aus Fluoxetin und kognitiver VT zeigte den vorteilhaftesten Kompromiss aus Vorteilen und Risiko für Jugendliche mit Major Depression.</p> <p>Kritik: Die Studie erfüllt alle Kriterien sehr gut.</p>
Kratochvil 2006 [39]	Zusätzliche Analysen zu TADS	--	s. March 2004	s. March 2004	s. March 2004	s. March 2004, Zeit bis zum ersten Ansprechen	<p>Thema: Zeit bis zum Ansprechen in der Akutphase</p> <p>Ergebnisse: Bei Kombination und bei Fluoxetin allein war die Zeit bis zum ersten und bis zum stabilen Ansprechen kürzer als bei Placebo (mit einem tendenziellen, aber nicht statistisch</p>

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
						(erste Bewertung CGI-I 1 oder 2), Zeit bis zum stabilen Ansprechen (≥ 2 aufeinanderfolgende Bewertungen CGI-I 1 oder 2)	signifikanten Vorteil der Kombination). Bei Kombination war die Zeit bis zum ersten und bis zum stabilen Ansprechen kürzer als bei kognitiver VT allein. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> In der Akutbehandlung von depressiven Jugendlichen beschleunigen Fluoxetin allein und die Kombination aus Fluoxetin und kognitiver VT das Ansprechen im Vergleich zu Placebo, und die Kombination beschleunigt das Ansprechen im Vergleich zu kognitiver VT allein.
Kennard 2006 [40]	Zusätzliche Analysen zu TADS	--	s. March 2004	s. March 2004	s. March 2004	s. March 2004, Remission (CDRS-R ≤ 28)	<u>Thema:</u> Remission und Residualsymptome nach Akutphase <u>Ergebnisse:</u> Nach der Akutphase (12 Wochen) zeigten sich folgende Remissionsraten (gemäß CDRS-R): <ul style="list-style-type: none"> - Kombination: 37% (signifikant höher als für alle anderen Bedingungen, $p \leq .02$) - Fluoxetin allein: 23% - kognitive VT allein: 16% - Placebo: 17% - Insgesamt einschließlich Placebo: 23% 71.5% aller Teilnehmer mit vollständigen Daten ($n = 379$) erfüllten am Ende der Akutbehandlung nicht mehr die Kriterien für eine Major Depression. Patienten ohne Remission hatten zu Beginn der Behandlung einen höheren Schweregrad der Depression als Patienten mit Remission. Von denjenigen, die gemäß CGI-I auf die Behandlung angesprochen hatten, hatten 50% Residualsymptome, am häufigsten in den Bereichen Schlaf, Stimmung, Ermüdbarkeit und Konzentration. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Die Kombination aus Fluoxetin und kognitiver VT war beiden Monotherapien und Placebo in Bezug auf die Remissionsraten überlegen, aber insgesamt bleiben die Remissionsraten nach 12 Wochen gering und Residualsymptome sind verbreitet.
Emslie 2006 [41]	Zusätzliche Analysen zu TADS	--	s. March 2004	s. March 2004	s. March 2004	s. March 2004	<u>Thema:</u> Sicherheit der Behandlung in der Akutphase <u>Ergebnisse:</u> s. March 2004. Die depressiven Jugendlichen berichteten vor der Behandlung hohe Raten von körperlichen Symptomen, die insgesamt im Laufe der Akutphase zurückgingen, in allen anderen Gruppen signifikant mehr als bei kognitiver VT allein. Sedierung, Schlaflosigkeit, Erbrechen und Schmerz im oberen Abdomen traten bei $\geq 2\%$ der Fluoxetin- oder Kombinationspatienten auf und mit einer doppelten Rate wie unter Placebo. Die Rate psychischer nachteiliger Ereignisse war 11% bei Fluoxetin, 5.6% bei Kombination, 4.5% bei Placebo und 0.9% bei kognitiver VT. Die 24 suizidbezogenen Ereignisse (s. March 2004) traten überwiegend nicht direkt nach Beginn der Behandlung, sondern nach > 1 Monat auf und verteilten sich wie folgt auf

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
							<p>die Gruppen: 10 bei Fluoxetin (9.2%), 6 bei Kombination (5.6%), 5 bei kognitiver VT (4.5%) und 3 bei Placebo. Statistisch signifikant war nur der Unterschied zwischen Fluoxetin allein und Placebo ($p = .04$, Odds ratio 3.7, 95% KI [1.0, 13.7]).</p> <p><u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Die systematische Erfassung wies mehr nachteilige Ereignisse auf als die spontane. Während sich die depressive Symptomatik verbessert, gehen im Allgemeinen körperliche Beschwerden und Suizidgedanken in Proportion mit dem Erfolg der Behandlung zurück. In dieser Studie waren psychische und suizidbezogene nachteilige Ereignisse häufiger bei Patienten, die nur mit Fluoxetin behandelt wurden. Die Kombination könnte ein besseres Sicherheitsprofil bieten als Medikation allein.</p>
Vitiello 2006 [42]	Zusätzliche Analysen zu TADS	--	s. March 2004	s. March 2004	s. March 2004	s. March 2004, Funktionsniveau (Children's Global Assessment Scale, CGAS), globale Gesundheit (HoNOSCA), Lebensqualität (Pediatric Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, PQ-LES-Q)	<p><u>Thema:</u> Funktionsniveau und Lebensqualität</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Im Vergleich zu Placebo war die Kombination wirksam hinsichtlich CGAS ($p < .001$), HoNOSCA ($p < .05$) und PQ-LES-Q ($p < .001$), während Fluoxetin allein nur in der CGAS besser abschnitt als Placebo ($p < .05$). Die Kombination war Fluoxetin allein überlegen auf der CGAS ($p < .05$) und dem PQ-LES-Q ($p = .001$). Fluoxetin allein war besser als kognitive VT allein auf der CGAS ($p < .01$). Kognitive VT allein unterschied sich in keinem Maß statistisch signifikant von Placebo. Die Behandlungseffekte wurden vermittelt über Verbesserungen in der depressiven Symptomatik (gemessen mit der CDRS-R).</p> <p><u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Die Kombination von Fluoxetin und kognitiver VT war wirksam zur Verbesserung des Funktionsniveaus, der globalen Gesundheit und der Lebensqualität bei depressiven Jugendlichen. Fluoxetin allein verbesserte das Funktionsniveau.</p>
March 2006 [43]	Überblick über die TADS-Befunde der Akutphase		<p>Die Kombination war besser als Placebo in 15 von 16 Ergebnismaßen, als kognitive VT allein in 14 von 16 und als Fluoxetin allein in 8 von 16 Ergebnismaßen. Fluoxetin allein war besser als kognitive VT allein in 8 von 14 und als Placebo in 7 von 16 Ergebnismaßen. Kognitive VT allein unterschied sich in keinem Ergebnismaß von Placebo. Trotz der Tatsache, dass sich die Suizidalität über alle Bedingungen hinweg stark verbesserte, waren suizidale Ereignisse doppelt so häufig bei Patienten, die mit Fluoxetin allein behandelt wurden, als bei Kombination oder kognitiver VT allein, was vielleicht darauf hindeutet, dass kognitive VT gegen suizidale Ereignisse schützt. Daher scheint die Kombination die Erholung zu beschleunigen im Vergleich zu kognitiver VT allein und, hinsichtlich einiger Ergebnismaße, im Vergleich zu Fluoxetin allein, während sie das Suizidrisiko im Vergleich zu Fluoxetin allein verringert. Berücksichtigt man Nutzen und Risiko, scheint die Kombination von Fluoxetin und kognitiver VT besser als die beiden Monotherapien zur Behandlung von mittelgradiger bis schwerer Major Depression zu sein.</p>				
2) Ergebnisse der TADS-Studie nach Akut-, Fortsetzungs- und Nachsorgephase (12+6+18 = 36 Wochen oder 9 Monate)							
March/ TADS team 2007 [44]	Zusätzliche Analysen zu TADS	--	s. March 2004	Fortsetzungsphase (6 Wochen) und Nachsorgephase (18 Wochen): Interventionen wie bei March 2004 (ohne Placebo-	Nach 12, 18, 24, 30 und 36 Wochen	s. March 2004	<p><u>Thema:</u> Wirksamkeit und Sicherheit nach 9 Monaten</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Die Kombination und Fluoxetin allein unterschieden sich nicht statistisch signifikant. Fluoxetin war bis Woche 18 kognitiver VT allein statistisch signifikant überlegen; nach 36 Wochen unterschieden sich alle drei Interventionsarme nicht mehr statistisch signifikant.</p>

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
				Kontrollbedingung), individuelle Anpassungen, Wechsel der Bedingung oder Hinzunahme weiterer Behandlungen außerhalb der Studie möglich			<p>Nach 18 Wochen zeigten sich gemäß CGI-I folgende Raten des Ansprechens:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kombination: 85% - Fluoxetin allein: 69% - kognitive VT allein: 65% <p>Nach 36 Wochen zeigten sich gemäß CGI-I folgende Raten des Ansprechens:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kombination: 86% - Fluoxetin allein: 81% - kognitive VT allein: 81% <p>Suizidgedanken verringerten sich im Laufe der Behandlung, aber weniger bei Fluoxetin allein als bei Kombination ($p = .04$) oder kognitiver VT allein ($p = .01$). Suizidale Ereignisse waren häufiger bei Patienten, die Fluoxetin erhielten (14.7%) als bei Kombination (8.4%) oder kognitiver VT allein (6.3%).</p> <p><u>Schlussfolgerungen der Autoren</u>: Bei Jugendlichen mit mittelgradiger bis schwerer Major Depression beschleunigt die Behandlung mit Fluoxetin allein oder in Kombination mit kognitiver VT das Ansprechen. Das Hinzufügen von kognitiver VT erhöht die Sicherheit der Medikation. Unter Berücksichtigung von Nutzen und Risiken erscheint die Kombination besser als beide Monotherapien zur Behandlung von Major Depression bei Jugendlichen.</p>
Rohde 2008 [45]	Zusätzliche Analysen zu TADS	--	s. March 2004	s. March 2007	s. March 2007	s. March 2004, stabiles Ansprechen (≥ 2 aufeinanderfolgende Bewertungen CGI-I 1 oder 2)	<p><u>Thema</u>: Erreichen und Erhalten von stabilem Ansprechen während der Fortsetzungs- und Nachsorgephase</p> <p><u>Ergebnisse</u>: 95 Patienten (39.3%) erreichten kein stabiles Ansprechen während der Akutphase (Kombination 29.1%, Fluoxetin allein 32.5%, kognitive VT allein 57.9%). Von diesen 95 Patienten erreichten ein stabiles Ansprechen während der Fortsetzungs- und Nachsorgephase:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kombination: 80.0% - Fluoxetin allein: 61.5% - kognitive VT allein: 77.3% <p>Von den 147 Patienten (60.7%), die während der Akutphase ein stabiles Ansprechen erreicht hatten, konnten Patienten mit kognitiver VT allein mit höherer Wahrscheinlichkeit das Ansprechen aufrechterhalten als Patienten mit Fluoxetin allein ($p = .007$):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kombination: 88.5% - Fluoxetin allein: 74.1% - kognitive VT allein: 96.9% <p>Insgesamt zeigten sich folgende Raten für stabiles Ansprechen nach 36 Wochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kombination: 88.4% - Fluoxetin allein: 82.5%

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
							– kognitive VT allein: 75.0% <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Die meisten Jugendlichen mit Depression, die während der Akutphase kein stabiles Ansprechen erreicht hatten, erreichten dieses während der Fortsetzungs- und Nachsorgephase. Die Möglichkeit, dass kognitive VT denjenigen Jugendlichen, die ein frühes Ansprechen erreicht haben, helfen könnte, dieses Ansprechen aufrechtzuerhalten, sollte weiter untersucht werden.
Kennard 2009a [46]	Zusätzliche Analysen zu TADS	--	s. March 2004	s. March 2007	s. March 2007	s. March 2004, volles Ansprechen (CGI-I 1 oder 2), partielles Ansprechen (CGI-I = 3), Remission (CDRS-R ≤ 28), Erholung (CDRS-R ≤ 28 für alle folgenden Messzeitpunkte)	<u>Thema:</u> Kurzfristige und langfristige Ergebnisse zu Remission (remission) und Erholung (recovery) <u>Ergebnisse:</u> Nach 36 Wochen zeigten sich folgende Remissionsraten (gemäß CDRS-R): – Kombination: 60% – Fluoxetin allein: 55% – kognitive VT allein: 64% – Insgesamt: 60% Nach 36 Wochen zeigten sich folgende Erholungsraten (gemäß CDRS-R): a) bei Remission nach Akutphase (12 Wochen, n = 70): – Kombination: 62.5% – Fluoxetin allein: 60.0% – kognitive VT allein: 77.8% – Insgesamt: 65.1% b) bei Remission nach Fortsetzungsphase (18 Wochen, n = 115): – Kombination: 70.4% – Fluoxetin allein: 66.7% – kognitive VT allein: 80.0% – Insgesamt: 71.3% Diese Raten unterschieden sich nicht statistisch signifikant zwischen den verschiedenen Interventionen. Teilnehmer, die ursprünglich einer der Monotherapien zugewiesen waren, begannen in der Fortsetzungs- und Nachsorgephase häufig zusätzlich die jeweils andere Monotherapie (Fluoxetin-Gruppe: 22.0% kognitive VT oder andere psychosoziale Therapie, kognitive VT-Gruppe: 38.7% SSRI oder anderes Antidepressivum). <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Die meisten Teilnehmer in allen drei Interventionsarmen erreichen eine Remission nach 9 Monaten Behandlung.
Kennard 2009b [47]	Zusätzliche Analyse zu TADS	--	s. March 2004	s. March 2004, March 2007 Nach der Placebo-Behandlung in der Akutphase: Offene Behandlung mit einer der Interventionen gemäß	s. March 2007	s. March 2004, Kennard 2009a	<u>Thema:</u> Sicherheit und langfristiges Ergebnis für Teilnehmer, die in der Akutphase mit Placebo behandelt wurden <u>Ergebnisse:</u> Nach 36 Wochen zeigten sich folgende Raten des Ansprechens (gemäß CGI-I): – Placebo/offene Behandlung: 82%

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
				klinischer Indikation			<p>– Alle anderen aktiven Behandlungen: 83% Nach 36 Wochen zeigten sich folgende Remissionsraten (gemäß CDRS-R):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Placebo/offene Behandlung: 48% – Alle anderen aktiven Behandlungen: 59% <p>Bei Patienten, die auf Placebo angesprochen hatten, blieb die Reduktion der Symptome überwiegend bestehen. Patienten, die nicht auf Placebo angesprochen hatten, sprachen auf die nachfolgenden aktiven Behandlungen mit derselben Rate an wie die Patienten, die zuerst zu den aktiven Behandlungen zugeordnet worden waren. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich suizidaler Ereignisse, dem Ausscheiden aus der Studie oder der Verschlechterung der Symptome.</p> <p><u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Die Remissionsrate nach 9 Monaten war geringer unter Patienten, die zuerst mit Placebo behandelt wurden, aber die 3 Monate Placebo-Behandlung hingen nicht mit Nachteilen oder einer reduzierten Rate des Ansprechens auf nachfolgende Behandlung zusammen.</p>
Vitiello 2009 [48]	Zusätzliche Analyse zu TADS	--	s. March 2004	s. March 2004, March 2007	s. March 2004, March 2007	s. March 2004	<p><u>Thema:</u> Suizidale Ereignisse während der 9 Monate</p> <p><u>Ergebnisse:</u> 44 Patienten (10.0%) hatten ≥ 1 suizidales Ereignis (keine vollendeten Suizide). Die Ereignisse traten 0.4-31.1 Wochen (im Mittel 11.9) nach Behandlungsbeginn auf ohne Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne Medikation. Die Schwere der selbstberichteten Suizidgedanken und depressiven Symptomatik vor der Behandlung hingen mit dem Auftreten von suizidalen Ereignissen während der Behandlung zusammen ($p < .05$). Patienten mit suizidalen Ereignissen waren im Schnitt immer noch mittelgradig erkrankt und nur minimal verbessert. Den Ereignissen gingen nicht voraus: erhöhte Irritabilität, psychomotorische Unruhe, Schlafstörungen oder manische Symptome. Interpersonale Konflikte wurden in 73% der Fälle identifiziert ($n = 44$). Von den Ereignissen resultierten 55% ($n = 24$) in stationären Aufnahmen über Nacht (1-9 Tage), 13.6% ($n = 6$) in ambulanten Besuchen und 31.8% ($n = 14$) weder in stationärer noch in ambulanter Aufnahme.</p> <p><u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Die meisten suizidalen Ereignisse traten im Zusammenhang mit anhaltender Depression und unzureichender Verbesserung auf, ohne Hinweise auf eine durch die Medikation induzierte Verhaltensaktivierung als Vorläufer. Der Schweregrad der selbstberichteten Suizidgedanken und der depressiven Symptome sagte das Auftreten von Suizidalität während der Behandlung vorher. Das Risiko für suizidale Ereignisse sank nicht nach dem ersten Monat, was darauf hindeutet, dass eine</p>

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
							sorgfältige klinische Beobachtung für mehrere Monate nach Behandlungsbeginn notwendig ist.
Domino 2008/09 [49, 50] USA	Ökonomische Analysen zu TADS	--	Bei [49] n = 369, bei [50] n = 327 Jugendliche aus TADS	s. March 2004	Vorher, nach Akutphase, 9-Monats-Follow-up	Gesellschaftliche Kosten pro Einheit der Verbesserung auf der CDRS-R, Kosten pro quality-adjusted life year (QALY)	<p>Thema: Kosten-Wirksamkeit der Depressionsbehandlung</p> <p>Ergebnisse nach 12 Wochen: Inkrementelle Kosten gegenüber Placebo variierten zwischen 24.000 \$ pro QALY für Fluoxetin und 123.000 \$ pro QALY für die Kombination. Das Kosten-Wirksamkeitsverhältnis für kognitive VT konnte nicht bestimmt werden aufgrund negativer klinischer Effekte. Die Modelle waren robust gegenüber einer Reihe von Annahmen.</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren nach 12 Wochen: Sowohl Fluoxetin als auch die Kombination waren kurzfristig mindestens so kosten-wirksam wie andere, in der Primärversorgung häufig eingesetzte Behandlungen (Schwelle: 125 000 \$ pro QALY). Fluoxetin ist nach 12 Wochen kosten-wirksamer als die Kombination.</p> <p>Ergebnisse nach 36 Wochen: Kognitive VT war die teuerste Behandlungskomponente (Mittelwert 1.787 \$ in Monotherapie, 1.833 \$ in Kombination, Median 1.923 \$ für beide). In Zusammenhang mit der Inanspruchnahme von psychiatrischen Kliniken waren die Kosten für Behandlungen außerhalb der Studie für mit Fluoxetin behandelte Patienten (Mittelwert 5.382 \$, Median 2.341 \$) signifikant höher als für Patienten mit kognitiver VT (Mittelwert 3.102 \$, Median 1.373 \$) oder mit Kombination (Mittelwert 2.705 \$, Median 927 \$). Entsprechend deuteten die Kosten-Wirksamkeits-Akzeptanz-Kurven darauf hin, dass die Kombination hoch wahrscheinlich (> 90%) kosten-wirksamer ist als Fluoxetin allein nach 36 Wochen. Kognitive VT allein ist wahrscheinlich nicht kosten-wirksamer als Fluoxetin.</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren nach 36 Wochen: Diese Ergebnisse stützen den Einsatz einer Kombinationsbehandlung gegenüber einer Monotherapie.</p>
3) Ergebnisse der TADS-Studie im weiteren Follow-up (≤ 5 Jahre)							
March/ TADS team 2009 [51]	Zusätzliche Analyse zu TADS	--	s. March 2004	36 Wochen Behandlung s. March 2004, Kennard 2009a + andere Behandlung für 1 Jahr (naturalistisch)	1-Jahres-Follow-up	s. Kennard 2009a	<p>Thema: Ergebnisse nach 1 Jahr naturalistischem Follow-up</p> <p>Ergebnisse: 66% der Patienten nahmen an der Follow-up-Untersuchung teil. Die Erfolge, die nach 36 Wochen Behandlung beobachtet worden waren, blieben über das folgende Jahr in allen Maßen für die depressiven und suizidalen Symptome bestehen (Intention-to-treat-Regressionsanalysen). Nach 1 Jahr zeigten sich folgende Raten des Ansprechens (gemäß CGI-I):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kombination: 82% - Fluoxetin allein: 75%

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
							<ul style="list-style-type: none"> - kognitive VT allein: 70% - Insgesamt: 76% <p>Nach 1 Jahr zeigten sich folgende Remissionsraten (gemäß CDRS-R):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kombination: 68% - Fluoxetin allein: 67% - kognitive VT allein: 69% - Insgesamt: 68% <p>Während des Follow-ups verschlechterten sich 13.1% hin zu leicht bis sehr stark beeinträchtigt (CGI-Severity 4-7), 6.4% entwickelten klinische bedeutsame Suizidalität und 32.8% verschlechterten sich in der CDRS-R zu einem Gesamtwert > 28 (Verlust des Remissionsstatus). Kleine Unterschiede zwischen den Interventionsbedingungen in diesen Maßen waren nicht statistisch signifikant.</p> <p><u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Anders als in früheren Berichten zu kurzfristigen Interventionen, in denen eine Verschlechterung der Symptomatik nach der Behandlung die Regel ist, war die längere Behandlung im Rahmen der TADS-Studie mit einem Fortbestehen der Behandlungserfolge über ein Jahr naturalistisches Follow-up verbunden.</p>
March 2009 [52], March/ TADS team 2009 [51]	Überblick über die TADS-Befunde bis 2009	--	Zentrale Befunde der TADS-Studie nach einem Jahr Follow-up sind:				<ol style="list-style-type: none"> 1) Die Kombinationsbehandlung beschleunigt die Erholung von einer Depression bedeutsam im Vergleich zu kognitiver VT und Fluoxetin allein. 2) Eine längerfristige Behandlung (6-9 Monate) führt zu besseren Ergebnissen als eine kurzfristige Behandlung. 3) Eine längerfristige Behandlung könnte das Risiko für einen Rückfall oder das Wiederauftreten der Depression verringern, wenn die Behandlung beendet ist. 4) Der Zusatz von kognitiver VT zu Fluoxetin verringert anhaltende Suizidgedanken und während der Behandlung entstehende suizidale Ereignisse, die mit einer Monotherapie mit einem Medikament verbunden sind. 5) Die Kombinationsbehandlung ist langfristig kosten-wirksam.
Curry 2011 [53]	Zusätzliche Analyse zu TADS	--	n = 196 Jugendliche aus March 2004 (14-22 J., im Mittel 18 J., 56.1% weiblich; Unterschiede zu TADS-Gesamtstichprobe etwas jünger, weniger aus Minderheiten, häufiger erstmalig betroffen, insgesamt weniger komorbide Störungen und weniger Angststörungen; keine Unterschiede in Zuordnung zu TADS-	s. March 2004, Kennard 2009a Im 5-Jahres-Follow-up erhielten 83 Teilnehmer (42.3%) Psychotherapie, 88 (44.9%) Antidepressiva, beides unabhängig von der TADS-Bedingung, der die Teilnehmer ursprünglich zugeordnet worden waren (p > .05)	24, 30, 36, 48 und 60 Monate nach Akutbehandlung (2- bis 5-Jahres-Follow-up)	Erholung (keine klinisch bedeutsamen Symptome im Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children— Present and Lifetime Version für ≥ 8 Wochen), Rezidive (neue depressive Episode [mind.	<u>Thema:</u> Erholung (recovery) und Rezidive (recurrence) im 5-Jahres-Follow-up <u>Ergebnisse:</u> Fast alle Patienten erholten sich von der Index-Episode der Major Depression während des Follow-ups (88.3 % nach 2 Jahren, 96.4% nach 3.5 Jahren und in Folge). Erholung nach zwei Jahren war signifikant wahrscheinlicher für Patienten, die auf die Akutbehandlung ansprachen (96.2%) als für Patienten, die nur teilweise oder nicht auf die Akutbehandlung ansprachen (79.1%, p < .001). Sie hing jedoch nicht mit der ursprünglich zugeordneten TADS-Bedingung zusammen. Von den 189 Patienten, die sich erholten, blieben 101 (53.4%) ohne eine weitere depressive Episode, 88 (46.6%) hatten ein Rezidiv (mit dem größten Anstieg der Rezidivrate zwischen 1,5 und 3 Jahren nach Akutbehandlung). Rezidive wurden nicht vorhergesagt durch das kurzfristige Ansprechen auf die Akutbehandlung oder die ursprünglich zugeordnete TADS-Bedingung. Patienten, die

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
			bedingungen, Raten des Ansprechens, depressiven oder suizidalen Symptomen)			5 Symptome] nach Erholung)	ganz oder teilweise auf die Akutbehandlung angesprochen hatten, hatten jedoch mit geringerer Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv (49.2%) als Patienten, die nicht angesprochen hatten (67.6%, $p = .03$). Das Geschlecht war ein Prädiktor für Rezidive (57.0% bei weiblichen vs. 32.9% bei männlichen Jugendlichen, $p = .02$). <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Fast alle depressiven Jugendlichen erholten sich. Bei fast der Hälfte der Jugendlichen, die sich erholten hatten, trat jedoch ein Rezidiv auf, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit bei weiblichen Jugendlichen.
4) Ergebnisse der TADS-Studie zu Einflussfaktoren							
Curry 2006 [54]	Zusätzliche Analyse zu TADS	--	s. March 2004	s. March 2004	Vorher, nach 6 und 12 Wochen	Depressive Symptomatik (Rohwert der Children's Depression Scale – Revised, CDRS-R)	<u>Thema:</u> Prädiktoren und Moderatoren des Behandlungserfolgs in der Akutphase <u>Ergebnisse:</u> Prädiktoren einer geringeren depressiven Symptomatik nach der Behandlung waren ein Alter unter 16 Jahren ($p < .01$), geringere Erkrankungsdauer ($p < .01$), geringere Schwere ($p < .001$), höherer Funktionsgrad ($p < .01$), weniger Selbstmordgedanken ($p < .001$), weniger melancholische Merkmale ($p < .001$), geringere Ängstlichkeit ($p < .05$), keine komorbiden Diagnosen ($p < .01$) sowie geringere Hoffnungslosigkeit ($p < .001$). Die Wirksamkeit der Behandlung wurde moderiert durch das Familieneinkommen ($p < .05$), den Schweregrad der Depression ($p < .01$) sowie kognitive Verzerrungen ($p < .05$). Die Kombination, die in keinem Fall schlechter als die Monotherapien abschnitt, war wirksamer als Fluoxetin allein bei leichter bis mittelgradiger Depression und bei Depression mit starken kognitiven Verzerrungen, aber nicht bei schwerer Depression oder Depression mit geringen kognitiven Verzerrungen. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Jüngere und weniger schwer betroffene Jugendliche sprechen besser auf die Behandlung als ältere, stärker betroffene oder mehrfach komorbide Jugendliche. Familieneinkommen, kognitive Verzerrungen und der Schweregrad der Depression können Behandlern bei der Wahl der richtigen Therapie helfen, aber die Kombination erwies sich als robust bei jeder Ausprägung der verschiedenen Moderatoren.
Amaya 2011 [55]	Zusätzliche Analyse zu TADS	--	$n = 260$ Jugendliche (74% weiblich) aus TADS, die in Familien mit zwei Elternteilen leben	s. March 2004	Vorher, nach 6 und 12 Wochen	Ansprechen (gemäß Clinical Global Impressions – Improvement, CGI-I)	<u>Thema:</u> Schwierigkeiten in der Partnerbeziehung der Eltern und Ansprechen auf die Behandlung <u>Ergebnisse:</u> Partnerschaftsprobleme der Eltern alleine (gemäß Dyadic Adjustment Scale, DAS) beeinflussen den Behandlungserfolg nicht. Die Kombination war besser als Placebo unabhängig vom Geschlecht der Jugendlichen oder elterlichen Konflikten; Fluoxetin allein war aber nur bei hohen elterlichen Konflikten Placebo überlegen. Die Kombination

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
							<p>schnitt nur bei Jungen mit hohen elterlichen Konflikten besser ab als kognitive VT allein. Mädchen aus Familien mit hohen elterlichen Konflikten profitierten stärker von kognitiver VT allein als Mädchen aus Familien mit wenigen Konflikten. Die Interaktion von oppositionellem Verhalten (gemäß Conners' Parent Rating Scale-Revised Short Version, CPRS-R:S) und Partnerschaftsproblemen der Eltern moderierten das Ansprechen auf die Behandlung: Bei oppositionellen Jugendlichen aus Familien mit starken Partnerschaftsproblemen zeigten beide Behandlungen, die eine Medikation beinhalteten (Fluoxetin allein und Kombination) eine starke Verbesserung. Bei oppositionellen Jugendlichen aus Familien mit wenigen Partnerschaftsproblemen hing die Kombination mit der besten Verbesserung zusammen.</p> <p><u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Ein hohes Maß an Partnerschaftskonflikten geht nicht mit einem verminderten Ansprechen auf die Behandlung einher, unabhängig von der Behandlungsgruppe. Auch hatten die Partnerschaftskonflikte keinen Einfluss auf externalisierende Verhaltensstörungen. Elterliche Konflikte interagierten mit dem Geschlecht sowie mit dem oppositionellen Verhalten der Jugendlichen in der Vorhersage des Ansprechens auf die Behandlung.</p>
Becker-Weidman 2010 [56]	Zusätzliche Analyse zu TADS	--	s. March 2004	s. March 2004	Vorher, nach 6 und 12 Wochen	<p>Depressive Symptomatik (Children Depression Rating Scale – Revised, CDRS - R), Suizidalität (Suicidal Ideation Questionnaire - Grades 7-9, SIQ-Jr)</p>	<p><u>Thema:</u> Soziales Problemlösen</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Die Depressionsschwere nach 12 Wochen wurde unspezifisch vorhergesagt durch negative Problemorientierung ($p < .001$), positive Problemorientierung ($p = .002$) und vermeidenden Problemlösestil ($p = .003$). Die Suizidalität wurde vorhergesagt durch einen vermeidenden Problemlösestil ($p < .001$) und einen impulsiven/unachtsamen Stil ($p < .001$). Die fünfte Komponente des Problemlösens gemäß Social Problem Solving Inventory - Revised (SPSI- R), rationales Problemlösen, war kein Prädiktor. Negative Problemorientierung ($p < .001$) und positive Problemorientierung ($p = .005$) waren Moderatoren für den Behandlungserfolg: Bei Jugendlichen mit hoher positiver und niedriger negativer Problemorientierung wurde die Suizidalität stärker verringert. Die Behandlung mit kognitiver VT war wirksamer bei einer niedrigen negativen Problemorientierung (d.h. einer höheren Motivation, Probleme zu lösen).</p> <p><u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Behandler sollten die Komponenten des sozialen Problemlösens in die Behandlungsplanung einschließen. Patienten mit positiver Problemorientierung und mit geringer negativer Problemorientierung profitieren eher von einer Behandlung. Behandler sollten sich auf die Verstärkung einer positiven Einstellung, Problemen zu begegnen, konzentrieren, und</p>

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
							weniger Problemlösefertigkeiten (rationales Problemlösen) lehren.
Becker-Weidman 2009 [57]	Zusätzliche Analyse zu TADS	--	s. March 2004	s. March 2004	Vorher, nach 6 und 12 Wochen	Hoffnungslosigkeit (Beck Hopelessness Scale, BHS)	<u>Thema:</u> Prädiktoren von Hoffnungslosigkeit <u>Ergebnisse:</u> Hoffnungslosigkeit hing zusammen mit stärkerer Depressionsschwere, Defiziten im sozialen Problemlösen, kognitiven Verzerrungen und familiären Konflikten. Die Sicht auf sich selbst, die Sicht auf die Welt, ein internaler Attributionsstil, das Bedürfnis nach sozialer Anerkennung, die positive Problemlöseorientierung und familiäre Probleme zeigten sich durchgängig als beste Prädiktoren von Hoffnungslosigkeit bei den depressiven Jugendlichen. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Kognitive und familiäre Faktoren können vorhersagen, welche depressiven Jugendlichen starke Hoffnungslosigkeit zeigen.
Feeny 2009 [58]	Zusätzliche Analyse zu TADS	--	s. March 2004	s. March 2004	Vorher, nach Akutphase	s. March 2004	<u>Thema:</u> Familiäres Funktionsniveau <u>Vorhersage des Behandlungserfolgs nach 12 Wochen:</u> Von 20 Kandidatenvariablen stellte sich nur ein Prädiktor als bedeutsam heraus: Jugendliche mit Müttern, die weniger Eltern-Kind-Konflikte berichteten, profitierten stärker als andere (über verschiedene Interventionsbedingungen hinweg). Als Moderator zeigten sich Variablen des familiären Funktionsniveaus: In der Fluoxetinbedingung profitierten Jugendliche mit negativeren familiären Umwelten stärker; in beiden Bedingungen mit kognitiver VT erschien diese weniger wirksam unter Jugendlichen mit ungünstigeren familiären Umwelten. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Diese Ergebnisse sollten als explorativ angesehen werden. Die von den Müttern berichteten Konflikte könnten ein nützlicher und einfacher prognostischer Indikator des zu erwartenden Behandlungserfolgs sein.
Jacobs 2009 [59]	Zusätzliche Analyse zu TADS	--	s. March 2004	s. March 2004	Vorher, nach 6 und 12 Wochen	Depressive Symptomatik (Children's Depression Rating Scale—Revised, CDRS-R), Suizidalität (Suicidal Ideation Questionnaire-Grades 7-9, SIQ-Jr)	<u>Thema:</u> Perfektionismus auf der Skala dysfunktionaler Einstellungen als Prädiktor und Mediator des Behandlungserfolgs in der Akutphase <u>Ergebnisse:</u> Perfektionismus, erfasst durch die Unterskala der Dysfunctional Attitude Scale (DAS), war ein Prädiktor für die Stärke der Depression vor und während der Behandlung ($p < .002$), unabhängig von der Behandlungsbedingung (keine Moderation). Der Behandlungserfolg nach 12 Wochen wurde zum Teil vermittelt über Veränderungen im Perfektionismus. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Perfektionismus gemäß DAS hängt mit der Depression und der Suizidalität der Jugendlichen zusammen. Für Behandler könnte die Erfassung von dysfunktionalen Einstellungen wie Perfektionismus hilfreich sein, um solche Kognitionen in der Therapie gezielt zu bearbeiten.

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
Lewis 2010 [60]	Zusätzliche Analyse zu TADS	--	<i>n</i> = 427 von 439 Jugendliche aus TADS (von <i>n</i> = 12 keine Daten zu Kindheitstrauma verfügbar), eingeteilt nach vier Traumatisierungstypen: 1. Kein Trauma (<i>n</i> = 201) 2. Trauma ohne Missbrauch (<i>n</i> = 148) 3. Körperlicher Missbrauch (<i>n</i> = 40) 4. Sexueller Missbrauch (<i>n</i> = 38)	s. March 2004	Vorher, nach 6 und 12 Wochen	Depressive Symptomatik (Fremdbericht: Children's Depression Rating Scale—Revised, CDRS-R, Selbstbericht: Reynolds Adolescent Depression Scale, RADS)	<u>Thema:</u> Einfluss von Kindheitstraumata auf den Behandlungserfolg <u>Ergebnisse:</u> Traumata in der Vorgeschichte moderieren den Behandlungserfolg. Die Ergebnisse aus March 2004 bezüglich der Behandlungsgruppen konnten in der Gruppe ohne Trauma repliziert werden (Fluoxetin = Kombination > Kognitive VT = Placebo). Bei Jugendlichen mit Trauma ohne Missbrauch sowie bei Jugendlichen mit körperlichem Missbrauch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsbedingungen. Bei Jugendlichen mit sexuellem Missbrauch waren Fluoxetin, Placebo und die Kombination als wirksam, bei Behandlung mit kognitiver VT verblieben die Patienten tendenziell in einem depressiven Bereich (CDRS-R > 45). Bei Jugendlichen mit sexuellem Missbrauch waren Suizidalität zu Behandlungsbeginn und die depressive Symptomatik im Selbst-, aber nicht im Fremdbericht signifikant höher als in den anderen Trauma-Gruppen. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Die Identifikation von Kindheitstraumata ist bedeutsam. Insbesondere der Einfluss sexuellen Missbrauchs in der Kindheit auf den Behandlungserfolg ist beachtlich. Das Wissen um Existenz und Art von Kindheitstraumata kann Behandlern bei der Wahl der passenden Behandlungsmethode helfen. Zukünftige RCTs sind wünschenswert, da diese Studie explorativ ist.
Lewis 2009 [61]	Zusätzliche Analyse zu TADS	--	<i>n</i> = 332 Jugendliche aus TADS, die vor Behandlungsbeginn den Stages of Change Questionnaire (SOCQ) ausfüllten und die die 12 Wochen der akuten Behandlungsphase abschlossen	s. March 2004	Vorher, nach 6 und 12 Wochen	Depressive Symptomatik (Children's Depression Rating Scale—Revised, CDRS-R), Bereitschaft zu Veränderungen (Stages of Change Questionnaire, SOCQ)	<u>Thema:</u> Einfluss von Bereitschaft zu Veränderungen auf das Ansprechen auf die Behandlung <u>Ergebnisse:</u> Das Ansprechen auf die Behandlung wurde nicht von der Bereitschaft zu Veränderungen insgesamt moderiert. Von den Subskalen des SOCQ (Vorerwägung, Erwägung, Handlung, Erhaltung) hingen aber hohe Werte bei Handlung (begonnenes Problemlösen) zusammen mit einem besseren Behandlungsergebnis, unabhängig von der Behandlungsart (<i>p</i> < .01). Änderungen der Handlungsscores vermittelten den Behandlungseffekt in den ersten sechs Wochen, wobei eine Erhöhung der Handlungsscores mit einer stärkeren Verbesserung der depressiven Symptomatik zusammenhing (<i>p</i> < .05). <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Die Erfassung der Bereitschaft zu Veränderungen, insbesondere die Subskala Handlung, liefert nützliche Informationen für eine an die Patienten angepasste Behandlung von Depressionen bei Jugendlichen.
5) Ergebnisse der TADS-Studie für Subgruppen							
Jacobs 2010 [62]	Zusätzliche Analyse zu TADS	--	s. March 2004	s. March 2004	Vorher, nach 12 Wochen	Depressive Symptomatik (Children's	<u>Thema:</u> Behandlung von Depression und komorbidem oppositionellen Trotzverhalten <u>Ergebnisse:</u> Jugendliche mit Medikation erlebten einen

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
						Depression Rating Scale— Revised, CDRS-R), oppositionelles Verhalten (Conners' Parent Rating Scale – Revised, CPRS-R)	deutlich höheren Rückgang der Depression als Jugendliche ohne Medikation: Patienten, die Fluoxetin mit oder ohne kognitiver VT erhielten, zeigten einen signifikant höheren Rückgang des oppositionellen Verhaltens, verglichen mit Placebo ($p < .01$) und mit kognitiver VT allein ($p < .01$ bzw. $p = .05$). Kognitive VT allein zeigte keinen signifikanten Rückgang der oppositionellen Verhaltens im Vergleich zu Placebo ($p > .05$). Ca. 25% der Veränderung im oppositionellen Verhalten war durch den Rückgang der Depression erklärbar. Während der Rückgang des oppositionellen Verhaltens bei Jugendlichen, deren Depression remittiert war, unter Fluoxetin, Kombination und auch unter kognitiver VT stärker ausfiel als unter Placebo, unterschieden sich kognitive VT und Placebo nicht bei nicht remittierten Patienten. <u>Schlussfolgerung der Autoren:</u> Interventionen, die auf Depression ausgerichtet sind, können auch oppositionelles Verhalten vermindern. Veränderungen in der Depression im Verlauf der Behandlung tragen zu den Veränderungen des oppositionellen Verhaltens bei.
Kratochvil 2009 [63]	Zusätzliche Analyse zu TADS	--	s. March 2004, $n = 377$ ohne ADHS, $n = 62$ mit ADHS	s. March 2004	Vorher, nach 6,12 und 36 Wochen	Depressive Symptomatik (Children's Depression Rating Scale— Revised, CDRS-R)	<u>Thema:</u> Behandlung von Depression mit und ohne komorbide ADHS <u>Ergebnisse:</u> Nach 12 Wochen unterschieden sich innerhalb der ADHS-Gruppe die Verbesserungen zwischen den drei aktiven Interventionsbedingungen signifikant von Placebo, aber nicht untereinander. 45.2% der Patienten mit ADHS hatten auf die Behandlung angesprochen. Innerhalb der Gruppe ohne ADHS war nur die Verbesserung bei Kombination besser als unter Placebo. Nach 36 Wochen unterschieden sich Patienten mit ADHS nicht signifikant von Patienten ohne ADHS. 75.4% der Patienten ohne ADHS hatten auf die Behandlung angesprochen, 62.8% der Patienten mit ADHS. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Komorbide ADHS moderierte die Wirksamkeit der Depressionsbehandlung. Kognitive VT oder Fluoxetinbehandlung sind ähnlich wirksam wie die Kombination, wenn ADHS zusätzlich vorliegt. Bei Patienten ohne ADHS ist die Kombination am wirksamsten. Die Ergebnisse der Studie sind aufgrund der geringen Stichprobe als explorativ einzuschätzen.

TORDIA-Studie

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
1) Ergebnisse der TORDIA-Studie zu Wirksamkeit, Sicherheit und Ökonomie							

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
Brent 2008 [30]	RCT	2	334 Jugendliche (12-18 J.) nach initialer Behandlung mit SSRI (≥8 Wochen, ≥ die letzten 4 mit 40 mg/Tag Fluoxetin oder Äquivalent), die noch immer die DSM-IV-Kriterien einer mind. mittelgradigen Major Depression erfüllen mit Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) ≥ 40 und Clinical Global Impression Scale-Severity ≥ 4 <i>Ausschluss:</i> ≥ 2 vergebliche SSRI-Behandlungsversuche, Nichtansprechen auf Venlafaxin (≥ 4 Wochen mit ≥150 mg/Tag) oder kognitive VT (≥ 7 Sitzungen) in der Vergangenheit, aktuelle kognitive VT, instabile Dosen psychoaktiver Medikation, bipolare Störung, Psychose, tiefgreifende Entwicklungsstörung, Autismus, Essstörung, Substanzmissbrauch oder -abhängigkeit, Bluthochdruck (diastolisch ≥ 90 mm Hg), mögliche Schwangerschaft	12 Wochen Akutphase, dann bei Nichtansprechen Änderung der Behandlung für die nächsten 12 Wochen möglich (Medikation, VT oder VT + Medikation) <u>Interventionen:</u> kombinierte Behandlung aus VT (bis zu 12 Sitzungen [im Mittel ca. 9] à 60-90 Min., davon 3-6 Familiensitzungen, Elemente: Kognitive Umstrukturierung, Verhaltensaktivierung, Emotionsregulation, soziale Fertigkeiten, Problemlösen; in der Familie Kritik verringern, Unterstützung, Kommunikation und Problemlösen verbessern) + neuem Medikament (Venlafaxin oder SSRI) <u>Kontrollbedingungen:</u> neues Medikament (Venlafaxin oder SSRI) SSRI: 10-40 mg/Tag, nach 12 Wochen im Mittel 33.8 mg/Tag (95%KI [32.0, 35.6]) Venlafaxin: 37.5-225 mg/Tag nach 12 Wochen im Mittel 205.4 mg/Tag (95% KI [199.0, 211.7])	Vorher, nach 6, 12 und 24 Wochen	Ansprechen (Children's Depression Rating Scale—Revised, CDRS-R um 50% reduziert + Clinical Global Impression—Improvement, CGI-I ≤ 2)	<u>Thema:</u> Behandlungswechsel bei Jugendlichen mit SSRI-resistenter Depression <u>Ergebnisse:</u> Der Wechsel der Behandlung auf kognitive VT mit Medikation ergab höhere Responderaten (54.8%), als Medikamentenumstellung alleine (40.5%). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Venlafaxin und einem zweiten SSRI (CDRS-R, Selbstbericht depressiver Symptome, Suizidalität). Bei Venlafaxin kam es häufiger zu Hautproblemen oder Bluthochdruck. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Bei der Behandlung einer SSRI-resistenten Depression bei Jugendlichen ist die Umstellung auf kognitive VT und ein anderes Präparat effektiver als nur eine Umstellung des Medikaments. Venlafaxin wirkt genauso gut wie andere SSRIs, allerdings wurden mehr Nebenwirkungen berichtet. <u>Kritik:</u> Die SSRI-Gruppe hatte einen signifikant höheren Wert im BDI als die Venlafaxingruppe ($p = 0.03$) und einen tendenziell signifikant höheren Wert in der CDRS-R ($p = 0.07$). Diese Unterschiede wurden jedoch in den statistischen Analysen berücksichtigt.
Emslie 2010 [64]	Zusätzliche Analyse zu TORDIA	--	s. Brent 2008	s. Brent 2008	s. Brent 2008	Remission (≥ 3 aufeinanderfolgende	<u>Thema:</u> Ergebnisse nach 24 Wochen <u>Ergebnisse:</u> 38.9% erreichten nach 24 Wochen eine Remission, unabhängig von der Behandlungsmethode. Bei

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
						<p>Wochen ohne klinisch bedeutsame Symptome gemäß Fremdurteil)</p> <p>Rückfall (≥ 2 aufeinanderfolgende Wochen mit wahrscheinlicher oder definitiver depressiver Störung gemäß Fremdurteil)</p>	<p>den Patienten, die bereits nach 12 Wochen auf die Behandlung angesprochen hatten, war eine Remission wahrscheinlicher (61.6% vs. 18.3%) und erfolgte früher (nach 12 vs. 17.5 Wochen). Schon bei der Messung nach sechs Wochen gingen die Verläufe auseinander: Die Patienten, die schließlich eine Remission erreichten, zeigten eine Reduktion der CDRS-R-Werte um 47.5% gegenüber der Baseline, während diese Reduktion bei Patienten, die später keine Remission erreichten, mit 27.5% signifikant geringer war. Das Nichterreichen einer Remission nach 24 Wochen wurde vorhergesagt durch höhere selbstberichtete Depression vor der Behandlung sowie durch die depressive Symptomatik gemäß CDRS-R und CGI-S, das Vorliegen von Dysthymie und höheren Substanz- oder Alkoholgebrauch nach 12 Wochen. Von den Patienten, die bis Woche 12 auf die Behandlung angesprochen hatten, erlitten 19.6% einen Rückfall bis Woche 24. Bester Prädiktor für den Rückfall war die depressive Symptomatik gemäß CDRS-R nach 12 Wochen.</p> <p><u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Eine Weiterführung der Behandlung einer behandlungsresistenten Depression von Jugendlichen führt bei etwa einem Drittel zur Remission. Bei vielen deutet sich die Remission innerhalb der ersten sechs Wochen an. Dies spricht dafür, dass frühere Interventionen bei Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprechen, wichtig sein könnten.</p>
Asarnow 2011 [65]	Zusätzliche Analyse zu TORDIA	--	s. Brent 2008	s. Brent 2008	s. Brent 2008	<p>Selbstverletzendes Verhalten (SIB): Suizidversuche (SA), nichtsuizidales selbstverletzendes Verhalten (NSSI, gemäß Fremdurteil, zur Baseline aufgrund von Items des Schedule of Affective Disorders and Schizophrenia for School-Aged-Children,</p>	<p><u>Thema:</u> Suizidversuche und nichtsuizidale Selbstverletzungen nach 24 Wochen</p> <p><u>Ergebnisse:</u> 47.4% der Patienten berichteten von selbstverletzendem Verhalten (SIB) zu Beginn der Untersuchung: 23.9% berichteten nur nichtsuizidales selbstverletzendes Verhalten (NSSI), 14% NSSI und Suizidversuch (SA), 9.5% nur SA. Die Inzidenzrate während 24 Wochen Behandlung lag bei 7% für SA und 11% für NSSI. Die Rate war am höchsten bei Jugendlichen, die zu Beginn der Behandlung sowohl SA als auch NSSI angegeben hatten. NSSI in der Vorgeschichte sagte das Auftreten von SA (hazard ratio HR = 5.28, 95% KI [1.80, 15.47]) und NSSI voraus (HR = 7.31 [2.88, 18.54]) und ist ein stärkerer Prädiktor für zukünftige SA (HR = 1.92 [0.81, 4.52]) als für vergangene SA. Den Zeitpunkt auftretender SA sagten NSSI in der Vorgeschichte (HR = 4.71 [1.80, 12.35]) und Hoffnungslosigkeit vorher (HR = 1.12 [1.01, 1.23]). Den Zeitpunkt auftretenden NSSIs sagten NSSI zur Baseline (HR = 9.79 [4.01, 23.92]) und körperlicher oder sexueller Missbrauch vorher (HR = 2.01 [1.01, 3.99]).</p> <p><u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Selbstverletzendes</p>

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
						K-SADS-PL, später Spontanberichte und Ratingskalen)	Verhalten ist ein häufiges Problem bei Jugendlichen mit behandlungsresistenter Depression und ist ein bedeutsamer Prädiktor für zukünftige Suizidversuche sowie nichtsuizidales selbstverletzendes Verhalten. Strategien zur Prävention sowohl von suizidalem als auch von nichtsuizidalem selbstverletzendem Verhalten werden benötigt.
Vitiello 2011 [66]	Zusätzliche Analyse zu TORDIA	--	s. Brent 2008, nach 48 Wochen <i>n</i> = 316, nach 72 Wochen <i>n</i> = 293	s. Brent 2008, anschließend naturalistisches Follow-up	s. Brent 2008, zusätzlich nach 48 und 72 Wochen	s. Brent 2008, Emslie 2010	<u>Thema:</u> Ergebnisse nach 48 und 72 Wochen <u>Ergebnisse:</u> Nach 72 Wochen hatten 61.1% eine Remission erreicht. Die Randomisierung zu Beginn beeinflusste die Remissionsraten und die Dauer bis zum Erreichen der Remission nicht, aber bei den Jugendlichen aus der SSRI-Bedingung nahmen die selbstberichtete Depression und Suizidgedanken ab als bei der Venlafaxingruppe (<i>p</i> < .03). Patienten mit schwerer Depression, stärkerer Dysfunktion und Alkohol- oder Substanzgebrauch zur Baseline zeigten mit geringerer Wahrscheinlichkeit eine Remission. Die Abnahme der depressiven Symptomatik unterschied sich bereits bei der Messung nach sechs Wochen signifikant zwischen Patienten, die später eine Remission erreichten, und Patienten, die keine Remission erreichten (<i>p</i> < .001). Von den 130 Patienten, die in Woche 24 eine Remission erreicht hatten, erlitten 25.4% einen Rückfall im Laufe des folgenden Jahres. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Mehr als ein Drittel der Patienten erreichte keine Remission und ein Viertel von denjenigen, die eine Remission erreicht hatten, erlitt einen Rückfall. Es werden wirksamere Behandlungsansätze gebraucht für Patienten, die keine anhaltenden Verbesserungen früh in der Behandlung zeigen.
Lynch 2011 [67] USA	Ökonomische Analyse zu TORDIA	--	s. Brent 2008	s. Brent 2008	s. Brent 2008	Depressionsfreie Tage (DFDs), verbesserte Tage (DIDs) und quality-adjusted life years aufgrund der DFDs (DFD-QALYs)	<u>Thema:</u> Inkrementelle Kosten-Wirksamkeit von kognitiver VT <u>Ergebnisse:</u> Die kombinierte Behandlung erzielte 8.3 zusätzliche DFDs (<i>p</i> = .03), 0.020 zusätzliche DFD-QALYs (<i>p</i> = .03) und 11.0 zusätzliche DIDs (<i>p</i> = .04). Sie kostete 1.633 \$ mehr (<i>p</i> = .01). Die Kosten pro DFD betragen 188 \$ (inkrementelles Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis [ICER] 188 \$, 95% KI [-22 \$, 1613 \$]), pro DID 142 \$ (95% KI [-14 \$, 2529 \$]) und pro DFD-QALY 78 948 \$ (95% KI [-9261 \$, 677 448 \$]). Vorausgesetzt eine Bereitschaft, 100.000 \$ pro QALY zu zahlen, ergab eine Kosten-Wirksamkeits-Akzeptanz-Kurvenanalyse eine Wahrscheinlichkeit von 61%, dass die kombinierte Behandlung kostenwirksamer ist. Die kombinierte Behandlung hatte einen höheren Nettonutzen für Subgruppen von Jugendlichen ohne Missbrauch in der Anamnese, mit weniger Hoffnungslosigkeit und mit komorbiden Störungen. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Für Jugendliche mit SSRI-resistenter Depression verringert die kombinierte Behandlung die Zahl der Tage mit Depression und ist teurer. Abhängig von

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
							der Bereitschaft der Entscheidungsträger zur Kostenübernahme könnte die kombinierte Behandlung kostenwirksamer sein, besonders für einige Subgruppen.
2) Ergebnisse der TORDIA-Studie zu Einflussfaktoren							
Asarnow 2009 [68]	Zusätzliche Analyse zu TORDIA	--	s. Brent 2008	s. Brent 2008	s. Brent 2008	s. Brent 2008	<p><u>Thema:</u> Prädiktoren und Moderatoren des Ansprechens auf die Behandlung</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Prädiktoren für das Ansprechen auf die Behandlung waren eine niedrigere Depressionsschwere im Selbstbericht, weniger familiäre Konflikte und die Abwesenheit von nichtsuizidalem selbstverletzendem Verhalten. Die Kombination von Medikation und kognitiver VT war der Monotherapie mit Medikamenten stärker überlegen bei Jugendlichen mit mehr komorbiden Erkrankungen, ohne Missbrauchserfahrung und geringerer Hoffnungslosigkeit (dies nur marginal signifikant). In weiteren Analysen zeigte sich ein stärkerer Effekt der Kombination, wenn die Jugendlichen älter waren, weiß, ohne selbstverletzendes Verhalten und mit längerer Pharmakotherapie vor Studienbeginn.</p> <p><u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Die Kombination könnte bei Jugendlichen vorteilhafter sein, deren Depression komorbid mit anderen Störungen auftritt. In Anbetracht der zusätzlichen Kosten für eine kognitive VT kann die Berücksichtigung von Moderatoren eine besser personalisierte und wirksamere Behandlung ermöglichen.</p>
Brent 2009 [69]	Zusätzliche Analyse zu TORDIA	--	s. Brent 2008	s. Brent 2008	s. Brent 2008	Suizidale nachteilige Ereignisse (in den ersten 12 Wochen über Spontanbericht erfasst, danach systematisch u.a. mit Suicide Severity Rating Scale)	<p><u>Thema:</u> Prädiktoren von spontan berichteten und systematisch erfassten suizidalen nachteiligen Ereignissen</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Durch das systematische Monitoring wurden höhere Raten suizidalen (20.8% vs. 8.8%) und nicht-suizidalen selbstverletzenden Verhaltens (17.6% vs. 2.2%) erkannt. Ernsthafte nachteilige Ereignisse wurden jedoch nicht besser erkannt (8.4% vs. 7.3%). Die Zeit bis zu einem suizidalen Ereignis lag im Median bei 3 Wochen nach Behandlungsbeginn und wurde vorhergesagt durch ein hohes Maß suizidaler Gedanken zur Baseline, familiäre Konflikte sowie Alkohol- und Substanzgebrauch. Die Zeit bis zum Auftreten von nichtsuizidalem selbstverletzenden Verhalten lag im Median bei 2 Wochen, vorhersagbar durch nichtsuizidales selbstverletzendes Verhalten in der Vorgeschichte. Während es keine Haupteffekte durch die Behandlungsbedingung gab, hing Venlafaxin mit einer höheren Rate an selbstschädigenden nachteiligen Ereignissen zusammen bei denjenigen Patienten, die mehr Suizidgedanken hatten. Die zusätzliche Gabe von Benzodiazepinen ($n = 10$) hing zusammen mit einer höheren Rate an suizidalem und nichtsuizidalem selbstverletzenden Verhalten.</p>

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
							<u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Da Prädiktoren suizidaler nachteiliger Ereignisse auch ein geringes Ansprechen auf die Behandlung vorhersagen und viele dieser Ereignisse früh während der Behandlung auftreten, könnte ihr Auftreten verringert werden, wenn die Zeit bis zum Ansprechen verkürzt wird, indem Familienkonflikte, Suizidgedanken und Substanzgebrauch gezielt angegangen werden. Die Zusammenhänge von Venlafaxin und von Benzodiazepinen mit selbstschädigenden Ereignissen erfordern weitere Untersuchungen und klinische Vorsicht.
Brent 2010 [70]	Zusätzliche Analyse zu TORDIA	--	n = 176 Jugendliche aus TORDIA	s. Brent 2008	s. Brent 2008	s. Brent 2008	<u>Thema:</u> Zusammenhang zwischen FKBP5 Polymorphismen und suizidalen Ereignissen <u>Ergebnisse:</u> Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen jeglichen Polymorphismen und dem Ansprechen auf die Behandlung. Die FKBP5-Genotypen rs1360780TT und rs3800373GG hingen zusammen mit suizidalen Ereignissen (n = 18), auch nachdem für Behandlungseffekte und relevante Kovariaten kontrolliert worden war. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Die FKBP5-Genotypen, die in dieser Studie mit suizidalen Ereignissen zusammenhängen, werden mit dem höchsten Grad an Glucocorticoid-Rezeptor-Subsensitivität assoziiert. Diese Ergebnisse sind konsistent mit vorhergehenden Erkenntnissen, die suizidales Verhalten mit Veränderungen in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- (HPA-) Achse in Zusammenhang bringen. Aufgrund der geringen Anzahl der suizidalen Ereignisse und der fehlenden Placebobedingung sind diese Ergebnisse vorläufig.
Goldstein 2009 [71]	Zusätzliche Analyse zu TORDIA	--	s. Brent 2008	s. Brent 2008	s. Brent 2008	s. Brent 2008, Substanzgebrauch (Drug Use Screening Instrument, DUSI, eigentlich für Selektionskriterien erhoben, nur PR ≤ 75 in Stichprobe aufgenommen, hier zur Veränderungsmessung)	<u>Thema:</u> Substanzgebrauch <u>Ergebnisse:</u> 28.1% berichteten wiederholten Substanzgebrauch zu Studienbeginn. Die substanzbedingte Beeinträchtigung hing zusammen mit der Depressionsschwere zu Studienbeginn, höherem Alter, körperlichem/sexuellem Missbrauch, familiären Konflikten, Hoffnungslosigkeit, komorbidem oppositionellem Verhalten/Störungen des Sozialverhaltens. Die Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, zeigten auch eine signifikante Verbesserung in der substanzbezogenen Beeinträchtigung. Mehr suizidale Gedanken zur Baseline wurden von Patienten berichtet, deren substanzbedingte Beeinträchtigung bis zu einem hohen Maß anstieg (PR ≥ 75), im Vergleich zu Patienten mit geringerer substanzbedingter Beeinträchtigung (PR < 75). Elterliche depressive Symptome sagten die Persistenz hoher substanzbedingter Beeinträchtigung vorher. Das Ansprechen auf die Depressionsbehandlung war bei Jugendlichen mit geringer substanzbedingter Beeinträchtigung in Woche 12 am

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
							<p>besten, unabhängig von der Stärke der Beeinträchtigung vor der Behandlung. Die Ergebnisse waren unabhängig von der Behandlungsbedingung.</p> <p><u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Substanzgebrauch ist üblich unter Jugendlichen mit behandlungsresistenter Depression. Patienten mit geringer substanzbedingter Beeinträchtigung zeigten ein besseres Ansprechen auf die Behandlung an, obwohl die Richtung dieses Zusammenhangs unklar ist.</p>
Kennard 2009 [72]	Zusätzliche Analyse zu TORDIA	--	n = 166 TORDIA-Teilnehmer, die kognitive VT erhielten	s. Brent 2008	s. Brent 2008	s. Brent 2008	<p><u>Thema:</u> Wirksame Komponenten der bei TORDIA eingesetzten kognitiven VT</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Aufgrund eines Mediansplits wurde zwischen > 9 und ≤ 9 Sitzungen kognitive VT unterschieden. Die Teilnahme an > 9 Sitzungen hing zusammen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit, auf die Behandlung anzusprechen (Odds Ratio OR = 2.6, 95% KI [1.4, 4.9]), dem Studienzentrum (p = .05) und dem elterlichen Wert im Beck Depressions-Inventar (niedrigere Werte bei > 9 Sitzungen, eigene Berechnung: d = 0.3). Die Komponenten Kognitive Umstrukturierung (p = .02), soziale Fertigkeiten (p = .02) und Problemlösen (p < .01) waren signifikant mit dem Ansprechen auf die Behandlung verbunden. Der Zusammenhang mit der kognitiven Umstrukturierung war nicht mehr signifikant, wenn für nicht-suizidale Selbstverletzungen kontrolliert wurde. Der allgemeine Therapieprozess, die Komponenten Verhaltensaktivierung, Emotionsregulation und familienorientierte Komponenten hingen nicht signifikant mit dem Ansprechen zusammen.</p> <p><u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Diese vorläufigen Befunde unterstreichen die Wichtigkeit einer ausreichenden Anzahl an Sitzungen, um ein angemessenes klinisches Ansprechen zu erreichen. Soziale Fertigkeiten und Problemlösen könnten die aktiven Elemente der kognitiven VT sein und sollten in der Behandlung von ernsthaft depressiven Jugendlichen berücksichtigt werden. Es muss untersucht werden, inwieweit die gefundenen Ergebnisse nur für Patienten mit behandlungsresistenter Depression gelten und ob diese repliziert und generalisiert werden können.</p>
Sakolsky 2011 [73]	Zusätzliche Analyse zu TORDIA	--	s. Brent 2008	s. Brent 2008	Vorher, nach 6 und 12 Wochen	s. Brent 2008	<p><u>Thema:</u> Plasmakonzentrationen von Antidepressiva als Prädiktor für Behandlungserfolg</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Mit Citalopram behandelte Jugendliche, deren Plasmakonzentration nach 6 Wochen gleich oder höher als der geometrische Mittelwert lag, zeigten eine signifikant höhere Ansprechensrate auf die Behandlung als Jugendliche, deren Plasmakonzentration unter dem geometrischen Mittelwert lag. Ein ähnlicher, nicht signifikanter Trend zeigte sich für Fluoxetin. Nach 6 Wochen konnte die Dosis der</p>

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
							Medikation erhöht werden. Wurde die Plasmakonzentration von Citalopram oder Fluoxetin dadurch bis zum geometrischen Mittelwert oder sogar darüber hinaus erhöht, stieg die Wahrscheinlichkeit, auf die Behandlung anzusprechen. Die Plasmakonzentrationen von Paroxetin, Venlafaxin oder O-Desmethyl-Venlafaxin hingen nicht mit dem Ansprechen auf die Behandlung zusammen. Die Einnahme von Venlafaxin hing mit mehr kardiovaskulären und dermatologischen Nebenwirkungen zusammen. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Die Bestimmung der Plasmakonzentration könnte nützlich sein, um die Behandlung von Jugendlichen zu optimieren, die Fluoxetin oder Citalopram einnehmen.
Shamseddeen 2011a [74]	Zusätzliche Analyse zu TORDIA	--	s. Brent 2008, davon n = 43 (13.1%) mit körperlichem Missbrauch, n = 55 (16.9%) mit sexuellem Missbrauch und n = 17 (5.2%) mit beiden Formen des Missbrauchs in der Vorgeschichte	s. Brent 2008	s. Brent 2008	s. Brent 2008	<u>Thema:</u> Einfluss von körperlichem und sexuellem Missbrauch auf das Ansprechen auf die Behandlung <u>Ergebnisse:</u> Patienten ohne Missbrauch sprachen innerhalb der ersten 12 Wochen auf die Kombination besser an als auf medikamentöse Monotherapie (62.8% vs. 37.6%, Odds Ratio OR = 2.8, 95% KI [0.4, 3.7]). Patienten mit sexuellem Missbrauch in der Vorgeschichte hatten ähnliche Raten des Ansprechens auf Kombination und Monotherapie (48.3% vs. 42.3%, OR = 1.3 [0.4, 3.7]). Patienten mit körperlichem Missbrauch in der Vorgeschichte zeigte sich eine niedrigere Rate des Ansprechens auf die Kombination (18.4% vs. 52.4%, OR = 0.1 [0.02, 0.43]). Auch nach Berücksichtigung anderer klinischer Prädiktoren war körperlicher Missbrauch ein Moderator für das Behandlungsergebnis. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Bei der Interpretation dieser Ergebnisse müssen die Einschränkungen einer post hoc Analyse berücksichtigt werden sowie dass Missbrauch, andere Traumata und der neuropsychologische Status nicht detailliert erfasst wurden. Depressive Patienten mit Missbrauch in der Vorgeschichte, insbesondere körperlichem Missbrauch, könnten spezialisierte klinische Ansätze benötigen.
Shamseddeen 2011b [75]	Zusätzliche Analyse zu TORDIA	--	s. Brent 2008	s. Brent 2008	s. Brent 2008	s. Brent 2008	<u>Thema:</u> Höhere Raten des Ansprechens, wenn die Behandlung während der Sommerferien endet <u>Ergebnisse:</u> Wenn die 12-wöchige Akutphase in den Sommerferien endete, war die Wahrscheinlichkeit, auf die Behandlung anzusprechen, 1.7-fach höher, als bei den Patienten, deren Behandlung während der Schulzeit endete (95% KI [1.02, 2.8]). Das Ansprechen auf die Behandlung war außerdem mit weniger Schulproblemen in Woche 12 verbunden. Es gab eine signifikante Interaktion von Schulproblemen und dem Behandlungsende, wobei sich die niedrigsten Ansprechensrate bei den Patienten zeigte, die Schulprobleme hatten und deren Behandlung während des

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
							laufenden Schuljahres endete. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Schulprobleme sind relevant bei der Behandlung von Depressionen bei Jugendlichen und sollten in den Behandlungsplan eingeschlossen werden. Die hier gefundenen Ergebnisse sprechen außerdem dafür, dass der Zeitpunkt der Behandlung bei Untersuchungen zur Wirksamkeit von Behandlungsansätzen bei Jugendlichen im Schulalter in Betracht gezogen werden sollte.
Shamseddeen 2012 [76]	Zusätzliche Analyse zu TORDIA	--	s. Brent 2008	s. Brent 2008	s. Brent 2008	s. Brent 2008	<u>Thema:</u> Zusätzliche Schlafmedikation und Behandlungserfolg <u>Ergebnisse:</u> Jugendliche, die Trazodon erhielten, zeigten eine geringere Wahrscheinlichkeit, auf die Behandlung anzusprechen, als Jugendliche, die keine Schlafmedikation erhielten (adjustierte Odds Ratio OR = 0.16, 95% KI [0.05, 0.50]) und eine höhere Wahrscheinlichkeit für selbstverletzendes Verhalten (OR = 3.0 [1.1, 7.9]), auch wenn Unterschiede zur Baseline berücksichtigt wurden, die mit der Einnahme von Trazodon zusammenhingen. Keiner der 13 Patienten, die parallel mit Trazodon und entweder Paroxetin oder Fluoxetin behandelt wurden, sprachen auf die Behandlung an. Dagegen hatten Patienten, die mit anderer Schlafmedikation behandelt wurden, ähnliche Raten des Ansprechens (60.0% vs. 50.4%, $\chi^2 = 0.85$, $p = 0.36$) und von selbstverletzendem Verhalten (OR = 0.5 [0.1, 2.6]) wie Patienten, die keine Schlafmedikation erhielten. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Diese Befunde sollten mit Vorsicht interpretiert werden, da die Schlafmedikation nicht zufällig, sondern nach Ermessen der Behandlung verordnet wurde. Dennoch deuten sie darauf hin, dass die Verwendung von Trazodon bei Schlafproblemen bei depressiven Jugendlichen neu bewertet werden sollte und weitere Forschung hierzu benötigt wird. Die sehr niedrige Ansprechensrate bei Behandlung mit Trazodon und entweder Paroxetin oder Fluoxetin könnte auf eine Inhibition des Cytochroms P450 2D6 (CYP 2D6) durch diese Antidepressiva zurückgehen.

ADAPT-Studie

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
Goodyer 2007/08 [29, 34] Großbritannien	RCT	3	208 Jugendliche (11-17 J.) mit mind. 4 depressiven Symptomen (DSM-IV, davon mind. 1 Kernsymptom) für	<u>Vor der Randomisierung:</u> kurze supportive und psychoedukative Intervention (≥ 2 Sitzungen); nur Patienten weiter, die danach noch die Einschlusskriterien erfüllten (n	Vorher, nach 6, 12 und 28 Wochen	Globale Beeinträchtigung (gemäß Interview/ Fremdbbericht, HoNOSCA),	<u>Thema:</u> SSRIs und spezialisierte Routinebehandlung mit und ohne kognitive VT bei Jugendlichen mit Major Depression <u>Ergebnisse:</u> Weder nach 12 noch nach 28 Wochen zeigte sich ein Unterschied in der Wirksamkeit zwischen SSRI + TAU und der Kombinationsbehandlung mit kognitiver VT (gemäß HoNOSCA und sekundären Outcome-Maßen).

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
			<p>mind. 2 Wochen und bei Einschluss, Score in Health of the Nation Outcome Scales for Children and Adolescents (HoNOSCA) ≥ 7, einschl. akuter Suizidalität und Komorbiditäten <u>Ausschluss:</u> Schizophrenie, bipolare Störung, Bedarf an sofortiger Aufnahme, Schwangerschaft oder nicht verlässliche Verhütung, Intelligenzminderung, vorherige Sensitivität oder Allergie gegen SSRIs, Medikation, die mit SSRI interagieren könnte, körperliche Erkrankung mit SSRI-Kontraindikation, vorherige optimale Kombinationsbehandlung aus SSRI und kognitiver VT ohne Effekt</p>	<p>= 126) oder die Intervention umgingen, da sie schon auf eine andere psychosoziale Behandlung nicht angesprochen hatten ($n = 34$), mit der Medikation begonnen hatten ($n = 29$) oder dringend behandelt werden sollten ($n = 22$, Children's Global Assessment Scale [CGAS] < 40)</p> <p><u>Interventionen/Kontrollbedingungen (12 Wochen Akutphase + 16 Wochen Nachsorgephase):</u> SSRI + TAU ($n = 103$, Fluoxetin 10-60 mg/Tag, im Mittel 30 g/Tag in beiden Gruppen, ggf. Wechsel zu anderem SSRI; Monitoring des psychischen Zustands in im Mittel 6.5 Terminen à 30 Min.; Psychoedukation; Reflektion, Unterstützung und Ermutigung, Problemlösen, Aufmerksamkeit auf Komorbiditäten, multiprofessionelle Zusammenarbeit z.B. mit Lehrern, weitere Interventionen [außer kognitiver VT] wie z.B. Familientherapie) vs. Kombinationsbehandlung: SSRI + TAU + kognitive VT ($n = 105$, 12 wöchentliche Sitzungen à 55 Min., danach 7 Sitzungen alle zwei Wochen, im Mittel Teilnahme an 10.6 Sitzungen; Elemente: Zielsetzung, Emotionen erkennen, Selbstverstärkung, Aktivitätenaufbau, kognitive Umstrukturierung, soziales Problemlösen, Kommuni-</p>		<p>depressive Symptomatik (Selbst- und Fremdbereich), Funktionsniveau, klinischer Eindruck, Suizidalität (Interview), nachteilige Ereignisse (Checkliste)</p>	<p>Suizidgedanken und Selbstverletzungen gingen im Mittel zurück. Es zeigte sich kein Hinweis auf einen protektiven Effekt der kognitiven VT auf Suizidgedanken oder -handlungen. Nach 28 Wochen hatten sich 57% der Teilnehmer stark oder sehr stark verbessert, 20% hatten sich nicht verbessert. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Für Jugendliche mit mittelgradiger bis schwerer Major Depression gibt es keine Hinweise, dass die Kombination von kognitiver VT und einem SSRI in der Gegenwart von klinischer Routinebehandlung zu einem verbesserten Outcome nach 28 Wochen beiträgt im Vergleich mit klinischer Behandlung und einem SSRI allein. <u>Kritik:</u> Es wird nicht ausreichend berichtet, welche Behandlung die Teilnehmer außerhalb der Studie erhielten und ob sich die Gruppen evtl. darin unterschieden, sowie ob die Ergebnisse für alle sechs Studienzentren vergleichbar waren. Alle Teilnehmer werden zwar für die Gruppe berücksichtigt, der sie zugeordnet wurden; ausgewertet werden aber nur vollständige Daten (unzureichende Intention-to-treat-Analyse). Daher kann die Reliabilität der Schlussfolgerungen der Autoren nicht beurteilt werden; der Evidenzgrad wird abgestuft. Für eine Autorin der 11 Autoren wird ein möglicher finanzieller Interessenkonflikt angegeben.</p>

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
				kationsfertigkeiten) + Behandlung außerhalb der Studie (außer kognitive VT in der SSRI+TAU-Bedingung)			
Wilkinson 2008 [77]	Zusätzliche Analyse zu ADAPT	--	n = 26 Jugendliche aus ADAPT	s. Goodyer 2007/08	s. Goodyer 2007/08	Tendenz, über die eigene Stimmung/die eigenen depressiven Symptome zu grübeln	<u>Thema:</u> Wirkung von kognitiver VT auf die Tendenz, über die eigene Stimmung zu grübeln <u>Ergebnisse:</u> In der Kombinationsgruppe reduzierte sich das Grübeln signifikant stärker als in der SSRI+TAU-Gruppe ($p = .002$) bis auf das Niveau von Nicht-Depressiven. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Zusatz von kognitiver VT zu SSRI+Routinebehandlung die Tendenz, über die eigene Stimmung zu grübeln, stärker reduziert. Dies könnte das Rückfallrisiko senken.
Wilkinson 2009 [78]	Zusätzliche Analyse zu ADAPT	--	n = 192 Jugendliche aus ADAPT	s. Goodyer 2007/08	s. Goodyer 2007/08	s. Goodyer 2007/08	<u>Thema:</u> Prädiktoren des Outcomes nach 28 Wochen <u>Ergebnisse</u> (beide Gruppen zusammengefasst): Depression nach 28 Wochen wurde vorhergesagt durch additive Effekte des Schweregrads der Depression, komorbide Zwangsstörungen und Suizidalität bei Studienbeginn zusammen mit dem Vorliegen von mindestens einem enttäuschenden Lebensereignis im Follow-up-Zeitraum. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Die Behandler sollten den Schweregrad, Suizidalität und komorbide Zwangsstörungen bei Aufnahme erfassen und nachfolgende Lebensereignisse während der Behandlung genau beobachten.
Byford 2007 [79] / Goodyer 2008 [34]	Ökonomische Analyse zu ADAPT	--	s. Goodyer 2007	s. Goodyer 2007	Vorher, nachher, 5- bis 12-Monats-Follow-up (im Mittel 29 Wochen, Interview nach 28 Wochen)	Inanspruchnahme und Kosten (einschl. z.B. Reisekosten für Sitzungen, Verdienstaufschlag der Betreuer, Vorbereitungs- und Supervisionszeit der Therapeuten)	<u>Thema:</u> Kostenevaluation <u>Ergebnisse:</u> Die Kombination war im 28-Wochen-Follow-up teurer als SSRI+TAU, aber nicht statistisch signifikant ($p = .057$). Wie erwartet war die Kombination signifikant teurer hinsichtlich der erhaltenen Interventionssitzungen. Die Unterschiede in den Kosten wurden jedoch tatsächlich durch deutlich höhere „secondary healthcare“ Kosten in der Kombinationsgruppe verursacht, hauptsächlich Kosten für eine stationäre Behandlung von zwei Patienten, die den Großteil des Follow-up-Zeitraums auf Station verbrachten. Eine Sensitivitätsanalyse deutete nicht darauf hin, dass der Ausschluss dieser beiden Patienten die Ergebnisse signifikant verändern würde. Die Berücksichtigung ausgefallener Sitzungen und der Kosten für Supervisoren erhöhte die Differenz, sodass die Kombinationsgruppe in diesen beiden Analysen signifikant teurer war. Kosten-Wirksamkeitsanalysen betonen das Fehlen von Evidenz zugunsten der Kombination. Unabhängig vom Outcome-Maß zeigten sich keine Hinweise darauf, dass die Kombination kostenwirksamer ist als SSRI+TAU. Kosten-Wirksamkeits-Akzeptanz-Kurven ergaben eine

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
							<p>Wahrscheinlichkeit von höchstens 26%, dass die Kombination kostenwirksamer ist (hinsichtlich HoNOSCA, hinsichtlich zusätzlicher quality adjusted life years: 2%, auch in Sensitivitätsanalysen < 50%).</p> <p>Die Kosten verringerten sich mit ansteigendem Alter der Jugendlichen.</p> <p><u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Es gibt keine wirtschaftliche Rechtfertigung für den Einsatz von kognitiver VT zusätzlich zu Fluoxetin als Behandlung der Wahl bei Patienten, die auf einen kurzen psychosozialen Ansatz nicht ansprechen. Beide Behandlungen waren kurzfristig gleich wirksam und kognitive VT war mit zusätzlichen Kosten verbunden.</p>

Clarke 2005

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
<p>Clarke 2005 [35] USA</p>	RCT	3	<p>152 Jugendliche (12-18 J., 79% weiblich) mit Major Depression und ≥ 1 Verschreibung eines SSRIs</p> <p><i>Ausschluss:</i> Schizophrenie, Intelligenzminderung, stationäre Aufnahme wegen akuten Suizidrisikos</p>	<p><u>Interventionen/Kontrollbedingungen (12 Wochen):</u> TAU, primär bestehend aus SSRI (<i>n</i> = 75)</p> <p>vs. TAU + kognitive VT (<i>n</i> = 77, 0-9 Sitzungen individuelle VT à 60 Min., im Mittel 5, davon 1 Sitzung Psychoedukation/Zielsetzung, 4 Sitzungen entweder kognitive Umstrukturierung oder Verhaltensaktivierung, dann, wenn keine Verbesserung, das jeweils andere Modul [beide Module vollständig bei <i>n</i> = 20], 6 kurze Telefonkontakte im 1-Jahres-Follow-up)</p> <p>+ Behandlung außerhalb der Studie</p>	<p>Vorher, in der Mitte der Intervention (6 Wochen), nachher (12 Wochen), nach 26 und 52 Wochen</p>	<p>Depressive Symptomatik (kategorial im Interview, dimensional im Selbstbericht), internalisierende und externalisierende Symptome (Selbst- und Fremdbbericht), Funktionsniveau, Inanspruchnahme von Leistungen des Gesundheitssystems</p>	<p><u>Thema:</u> Wirksamkeit einer kurzen kognitiven VT für depressive Jugendliche, die Medikation bekommen</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in der depressiven Symptomatik, tendenziell im Selbstbericht (<i>p</i> = .07, <i>d</i> = 0.17), was sich stärker zwischen dem 6- und 12-Monats-Follow-up zeigte als in der Akutphase. 135 Teilnehmer erholten sich von ihrer depressiven Episode. Davon erlebten 32 (24%) ein Wiederauftreten bis zum 1-Jahres-Follow-up, gleichmäßig über die beiden Bedingungen verteilt. Hinsichtlich des Funktionsniveaus zeigte sich ein signifikanter Vorteil der TAU+VT Gruppe in der Short-Form-12-Skala psychische Komponente (<i>p</i> = .04, <i>d</i> = 0.20), aber nicht in den anderen Maßen (körperliche Komponente, Children's Global Adjustment Scale). Die Zufriedenheit mit der Behandlung war in beiden Gruppen vergleichbar. In der TAU+VT Gruppe wurden TAU-Leistungen signifikant weniger in Anspruch genommen (weniger ambulante Termine, weniger Medikation). Keines der Outcome-Maße hing zusammen mit der Anzahl der VT-Sitzungen. Jugendliche in der TAU+VT-Bedingung erhielten ca. 20% weniger Medikation als in der TAU-Bedingung.</p> <p><u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Bei der Planung der Stichprobengröße war eine geringere Wirksamkeit der TAU-Intervention zugrunde gelegt worden, sodass die Studie keine ausreichende Teststärke besitzt, um Unterschiede zwischen zwei potenten Interventionen aufzuzeigen. Die Ärzte in dieser Institution boten eine vorbildliche SSRI-/TAU-Behandlung an. Es zeigte sich ein geringfügiger Effekt der kognitiven VT, der vielleicht durch die kleine Stichprobe weniger signifikant war</p>

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
							und wahrscheinlich durch die unerwartete Reduktion der Medikation in der TAU+VT Bedingung abgeschwächt wurde. Trotzdem stellen wahrscheinlich kleine zusätzliche Verbesserungen dieser Größe die neue Norm in Studien zur Behandlung von Depression bei Jugendlichen dar. Kritik: Es wurde nicht ausreichend berichtet, ob die Gruppenzuordnung verborgen wurde. Wie die Autoren selbst anführen, waren die VT-Sitzungen nicht der einzige Unterschied zwischen den Gruppen (auch weniger Medikation). Die TAU-Behandlung wird nicht detailliert beschrieben, sodass unklar ist, ob sie mit der Behandlung in anderen Einrichtungen vergleichbar ist und wie viele psychotherapeutische Elemente sie evtl. umfasste. Daher erscheinen die vorsichtigen Schlussfolgerungen der Autoren angemessen, der Evidenzgrad wird jedoch herabgestuft. Für eine Autorin der 11 Autoren wird ein möglicher finanzieller Interessenkonflikt angegeben.

Melvin 2006

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
Melvin 2006 [80] Australien	RCT	3	73 Jugendliche (12-18 J., 65.8% weiblich) mit depressiver Störung nach DSM-IV (Major Depression 60.3% [leicht bis mittelgradig, 1 Fall schwer], Dysthymie 23.3% oder nicht näher bezeichnete Depression 16.4%) Ausschluss: bedeutsame körperliche Erkrankung, Epilepsie, bipolare Störung, organische Hirnerkrankung, Intelligenzminderung, psychotische Störung, primäre Diagnose Substanzmissbrauch, akute Suizidalität oder andere schwere	<u>Interventionen/Kontrollbedingungen (12 Wochen):</u> Sertralin (12.5-100 mg/Tag für 12-24 Wochen mit wöchentlichem bis zweiwöchentlichem Monitoring einschl. Psychoedukation, im Mittel 6.92 Termine) vs. individuelle kognitive VT (12 Sitzungen à 50 Min., im Mittel 10.91) davon 2 mit Eltern, Elemente in Anlehnung an Adolescent Coping with Depression Course [Clarke/Lewinsohn et al.]: Zielsetzung, Kommunikationstraining, Problemlösen, Entspannungstraining, Planen angenehmer Aktivitäten und kognitiver Therapie; anschließend 3 monatliche	Vorher, nachher (nach 12 Wochen), 6-Monats-Follow-up	Depressive Symptomatik (kategorial im Interview, Selbstbericht), Suizidalität (Selbstbericht), Funktionsniveau, Angstsymptome, Selbstwirksamkeit, Psychopathologie (Fremdbericht), familiäres Funktionsniveau	Thema: Kognitive VT, Sertralin und ihre Kombination bei Jugendlichen mit depressiven Störungen Ergebnisse: Nach der Akutphase zeigten alle drei Gruppen Verbesserungen in allen Outcome-Maßen und diese Erfolge wurden über den Follow-up-Zeitraum aufrechterhalten. Von den Patienten mit Major Depression erreichten 71% in der VT-Gruppe, 33.3% in der Sertralingrouppe und 46.7% in der Kombinationsgruppe eine Teilremission nach der 12-wöchigen Akutphase. Während sich diese Raten im Follow-up kaum veränderten, zeigte sich bei den Patienten mit Dysthymie oder nicht näher bezeichneter Depression nur eine geringe Veränderung in der Akutphase, aber ein deutlicher Abfall im Follow-up. Die Kombinationsbehandlung war keiner der Monotherapien überlegen. Patienten mit Major Depression, die kognitive VT als Monotherapie erhielten, zeigten ein besseres Ansprechen in der Akutphase als Patienten, die Sertralin als Monotherapie erhielten (Odds Ratio OR = 6.86, 95% Konfidenzintervall KI [1.12, 41.82]). Schlussfolgerungen der Autoren: Obwohl sich bessere Ergebnisse für kognitive VT als für die Medikation zeigten, könnte dies auf die relativ geringe Dosierung von Sertralin zurückgehen. Alle Behandlungen führten zu einer Reduktion der Depression, aber die Vorteile einer Kombinationsbehandlung zeigten sich nicht.

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
			Störung, die stationäre Aufnahme erforderte, Schwangerschaft, Stillen oder laufende antidepressive oder psychotrope Medikation	Booster-Sitzungen) vs. Kombinationsbehandlung aus Sertralin (+ im Mittel 8.64 Termine) + kognitive VT (im Mittel 11.32 Sitzungen)			<u>Kritik:</u> Die Messung erfolgte nicht durch verblindete unabhängige Interviewer, sondern durch die Behandler. Es wird nicht ausreichend berichtet, ob die Teilnehmer außerhalb der Studie Behandlung erhalten konnten und ob sich die Gruppen evtl. darin unterschieden, sowie ob sich die Ergebnisse zwischen den drei Studienzentren unterschieden. Die Stichprobengröße reichte nicht aus, um einen kleinen Interaktionseffekt in der Messwiederholungs-ANOVA mit zufriedenstellender Teststärke nachweisen zu können (eigene Berechnungen: $1-\beta = .34$). Aufgrund dieser Einschränkungen erscheint die Reliabilität der Schlussfolgerungen der Autoren unsicher und der Evidenzgrad wird herabgestuft. Die Autoren geben keine möglichen Interessenkonflikte an. Die Firma Pfizer Pharmaceuticals stellte Sertralin umsonst zur Verfügung, hatte aber abgesehen davon keinen Einfluss.
Dudley 2005 [81]	Zusätzliche Analyse zu Melvin 2006	--	$n = 38$ Jugendliche und $n = 37$ Eltern aus Melvin 2006	s. Melvin 2006	Nach 12 Wochen	Zufriedenheit mit der Behandlung (Adolescent Depression Treatment Satisfaction Questionnaire, ADTSQ)	<u>Thema:</u> Zufriedenheit mit der psycho- und pharmakotherapeutischen Behandlung von Jugendlichen und Eltern <u>Ergebnisse:</u> Sowohl die Jugendlichen als auch die Eltern berichteten in allen drei Interventionsbedingungen eine hohe Zufriedenheit mit der Behandlung. Nach kognitiver VT wurden höhere Werte für das Aneignen von Fertigkeiten berichtet als nach Behandlung mit Sertralin. Aus den möglichen Behandlungsansätzen Medikation, individuelle Beratung, Gruppenprogramm und Familientherapie wählten die meisten Eltern und Jugendlichen individuelle Beratung als erste Präferenz aus. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Für kognitive VT, Sertralin und die Kombinationsbehandlung wurde eine hohe Zufriedenheit gezeigt, wobei sich der höhere Anteil an Fertigkeitentraining in der kognitiven VT in den Berichten der Teilnehmer niederschlug. Individuelle Beratung wurde als beste Alternative für die Behandlung für Depression bei Jugendlichen wahrgenommen.

Weitere Ergebnisse zur Kombinationsbehandlung aus kontrollierten Studien (nicht in den Reviews enthalten)

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
Kennard 2008 [82] USA	RCT	3	46 Jugendliche (11-18 J., 47.8% weiblich) mit Major Depression nach DSM-IV, Children's Depression Rating Scale—Revised (CDRS-R) > 40 und Clinical Global	<u>Akutphase</u> (12 Wochen, für $n = 40$): 10-40 mg/Tag Fluoxetin + 8 Termine supportives klinisches Management Bei Ansprechen (CGI-Improvement 1 oder 2 und $\geq 50\%$ Reduktion in CDRS-R)	Woche 12 (nach der Akutphase, Beginn der Fortsetzungsphase), 16, 20, 24, 28,	Rückfall (CDRS-R ≥ 40 mit mind. zweiwöchiger klinischer Verschlechterung oder klinische Verschlech-	<u>Thema:</u> Kognitive VT als Zusatz zu Fluoxetin zur Rückfallprävention bei Jugendlichen mit Major Depression, die auf eine Behandlung mit Fluoxetin angesprochen hatten <u>Ergebnisse:</u> Das Rückfallrisiko während der sechs Monate war in der Kontrollbedingung ohne VT höher als mit VT (hazard ratio = 8.80, 95% KI [1.01, 76.89]; $\chi^2 = 2.86$, $p = .049$; Wahrscheinlichkeiten 37% vs. 15%). Die Zufriedenheit in der Interventionsgruppe mit VT war höher ($p = .001$). Keine

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
			Impression—Severity (CGI-S) ≥ 4, normaler Intelligenz Ausschluss: Psychotische oder bipolare Störung, Anorexie, Bulimie, Alkohol- oder Substanzmissbrauch in den letzten 6 Monaten, körperliche Erkrankung, Schwangerschaft, Stillen oder inadäquate Verhütung, Verwandte 1. Grades mit bipolarer Störung, akute Suizidalität, Unverträglichkeit von oder vorherige erfolglose Behandlung mit Fluoxetin, andere psychotrope Medikation (außer ADHS-Medikation), Psychotherapie	Randomisierung: <u>Fortsetzungsphase</u> (36 Wochen): <u>Intervention</u> (n = 22): Fortsetzung von Fluoxetin mit letzter Dosierung + 1-10 Termine klinisches Management (im Mittel 5.8) + kognitive VT in 8-11 Sitzungen (im Mittel 9.0) à 60 Min. bzw. 90 Min. (Sitzungen 1 und 2) über 6 Monate (wöchentlich für 4 Wochen, alle 2 Wochen für 2 Monate und optionale monatliche Boostersitzungen für 3 Monate, ≥ 3 Familiensitzungen) <u>Kontrollbedingung</u> (n = 24): Fortsetzung von Fluoxetin mit letzter Dosierung + 1-9 Termine klinisches Management (im Mittel 5.6)	32, 36, 40, 44 und 48	terung nach Urteil des Behandlers), Zeit bis zum Rückfall, nachteilige Ereignisse, Ausfallraten, Funktionsniveau, Zufriedenheit	statistisch signifikanten Unterschiede zeigten sich in Ausfallrate, ernsthaften nachteiligen Ereignissen und globalem Funktionsniveau (p ≥ .09). <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Diese vorläufigen Ergebnisse deuten darauf hin, dass kognitive VT in der sechsmonatigen Fortsetzungsbehandlung von Patienten, die auf Pharmakotherapie angesprochen haben, das Rückfallrisiko um das Achtfache reduziert im Vergleich zu Patienten, die Medikation allein erhielten. <u>Kritik:</u> Es wird nicht ausreichend berichtet, ob die Gruppenzuordnung verborgen wurde. Die Übereinstimmung der Interviewer wird nicht dargestellt, sodass nicht beurteilt werden kann, ob die Messung der Outcomes reliabel und valide erfolgte. Daher und aufgrund der kleinen Stichprobe kann nicht beurteilt werden, ob die Schlussfolgerungen der Autoren verlässlich sind. Einer der zehn Autoren berichtet mögliche Interessenkonflikte.
Vitiello 2009 [83] TASA-Studie	NRCT	4	124 Jugendliche (12-18 J., 77.4% weiblich) mit Suizidversuch in den vorangegangenen 90 Tagen und Diagnose einer depressiven Störung (Major Depression, dysthyme Störung oder nicht näher bezeichnete depressive Störung), Children's-Depression-Rating-Scale-Revised (CDSR-R) ≥ 36 Ausschluss: Substanzabhängigkeit, bipolare Störung, Psychose, tiefgreifende	Interventionen/ Kontrollbedingungen: Kognitive VT (n = 17): Manual-basierte kognitive VT zur Suizidprävention (KVT-SP) à max. 22 Sitzungen vs. Medikation (n = 14): Antidepressive Pharmakotherapie nach Texas Medication Algorithm for adolescent depression (erst SSRI, dann falls nötig anderer SSRI, dann falls nötig Venlafaxin, Duloxetin, Mirtazapin oder Bupropion mit Möglichkeit der Anwendung von Lithium oder anderen Antidepressiva bei Teilansprechen)	Vorher, nach 6, 12, 18 und 24 Wochen	Wieder-auftretendes Suizidereignis ([abgebrochener] Suizidversuch, suizidale Gedanken), depressive Symptomatik (Fremdbericht u.a. in Children's Depression Rating Scale—Revised [CDSR-R], Selbstbericht), Remission (CDSR-R ≤ 28)	<u>Thema:</u> Wirksamkeit von Pharmakotherapie, kognitiver VT zur Suizidprävention und der Kombinationsbehandlung zur Behandlung von Suizidalität <u>Ergebnisse:</u> Nach schleppendem Beginn der Rekrutierung wurde das Design verändert und die Teilnehmer konnten wählen, ob sie der Randomisierung zustimmten oder welche Behandlung sie bekommen wollten (zumeist Kombinationsbehandlung). In allen drei Gruppen zeigte sich eine Abnahme der depressiven Symptomatik. Die Anzahl der vorausgegangenen Suizidversuche beeinflusste dieses Ergebnis nicht. In der Kombinationsgruppe sprachen 58% nach 12 Wochen und 72.2% nach 24 Wochen auf die Behandlung an (CGI-I). Die Remissionsrate (CDSR-R) lag nach 12 Wochen bei 32.5% und nach 24 Wochen bei 50%. Geschlecht, ethnische Gruppe, komorbide Erkrankungen, mehr als ein Suizidversuch, Zeitspanne seit dem letzten Suizidversuch und Ort der Behandlung (aus 5 Studienzentren) waren keine signifikanten Prädiktoren für den Behandlungsverlauf. Es wurden 23 suizidale Ereignisse beobachtet, davon 35%

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
			Entwicklungsstörung	vs. Kombination (n = 93) : Kombinationsbehandlung aus KVT-SP und Medikation		Ansprechen (Clinical Global Impression—Improvement [CGI-I] ≤ 2), Suizidalität (Selbstbericht), Angstsymptome (Selbstbericht), Funktionsniveau (Fremd- und Selbstbericht)	während der ersten 4 Wochen und 83% während der ersten 12 Wochen. Depressive Symptome gemäß CDRS-R und selbstberichtete Suizidalität korrelierten zu Beginn der Behandlung (r = .43) und beide verringerten sich über die Zeit. Wurde die depressive Symptomatik als Kovariate in die Regression der Suizidalität aufgenommen, wurde der Zeiteffekt für Suizidalität statistisch nicht mehr signifikant. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Bei intensiver Behandlung mit einer Kombination aus Medikation und kognitiver VT zeigen Jugendliche mit kürzlich begangenen Suizidversuch eine ähnliche Verbesserung und Remission der depressiven Symptomatik wie depressive Jugendliche ohne Suizidalität. Für zukünftige Forschung sollte Suizidalität daher kein Ausschlusskriterium sein. <u>Kritik:</u> Die Vergleichbarkeit der drei Interventionsgruppen ist unzureichend, da die Kombinationsgruppe eine stärkere depressive Symptomatik aufzeigte, als die anderen beiden Gruppen. Weiterhin wird nicht ausreichend berichtet, ob die Probanden während der Studie an anderen Interventionen teilnahmen. Die Wahl einer randomisierten oder willkürlichen Gruppenzuordnung oblag den Probanden. Aufgrund dieser methodischen Einschränkungen, insbesondere der fehlenden Verblindung und Randomisierung, ist die Aussagekraft der Studie eingeschränkt.

Kombinationsbehandlung bei komorbidem Substanzmissbrauch oder –abhängigkeit

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
Cornelius 2009/2011 [84, 85] USA	RCT	3	50 Jugendliche (15-20 J., 56% weiblich) mit Major Depression und Alkoholmissbrauch oder –abhängigkeit nach DSM-IV und Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D, 27 Items) ≥ 15 sowie Konsum von ≥ 10 alkoholischen Getränken im letzten Monat Ausschluss: bipolare oder schizoaffektive Störungen, Schizophrenie, Hyper-	<u>Intervention</u> (n = 24): Fluoxetin für 12 Wochen, in den ersten beiden Wochen 10 mg/Tag, danach 20 mg/Tag <u>Kontrollbedingung</u> (n = 26): Placebo In beiden Gruppen zusätzlich manualisierte kognitive VT nach Brent et al. [6] in 9 Sitzungen + Motivation Enhancement Therapy (MET)	Vorher, wöchentlich im 1. Monat, danach zweiwöchentlich, 4-Jahres-Follow-up (n = 36)	Depressive Symptomatik (Fremd- und Selbstbericht), Alkoholkonsum (tägliches Protokoll)	<u>Thema:</u> Wirksamkeit und Sicherheit von Fluoxetin bei komorbidem Alkoholmissbrauch oder -abhängigkeit <u>Ergebnisse:</u> Die Fluoxetingruppe zeigte zu Beginn der Studie eine geringere depressive Symptomatik als die Placebogruppe (p = .011 bzw. p = .041, eigene Berechnungen: HAM-D: d = 0.75, Beck Depression Inventory: d = 0.60). Drei Placebopatienten schieden aufgrund von schweren persistierenden depressiven Symptomen auf Anraten der Behandler aus der Studie aus. Fluoxetin wurde gut vertragen. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Interaktionen Gruppe x Zeit für die depressionsbezogenen oder alkoholbezogenen Outcomemaße. Patienten in beiden Gruppen verbesserten sich signifikant innerhalb der Gruppen sowohl in Bezug auf die depressive Symptomatik als auch auf den Alkoholkonsum. Zum Ende der Studie wurden in beiden Gruppen eine geringe Symptomatik und ein geringer Alkoholkonsum erreicht.

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
			oder Hypothyreose, bedeutsame kardiale, neurologische oder renale Beeinträchtigungen, bedeutsame Lebererkrankung, andere anti-psychotische oder antidepressive Medikation, anderer Substanzmissbrauch oder -abhängigkeit (außer Nikotin und Cannabis), Schwangerschaft, inadäquate Verhütung				<p>Nach vier Jahren waren depressive Symptome und der Alkoholkonsum signifikant niedriger als zu Beginn der Studie, aber nicht signifikant unterschiedlich gegenüber dem Ende der Studie (Akutphase).</p> <p><u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Das Fehlen eines signifikanten Unterschieds zwischen den Gruppen in den depressiven Symptomen und im Trinkverhalten könnte eine begrenzte Wirksamkeit des Medikaments widerspiegeln oder sich aus der begrenzten Stichprobe oder der Wirksamkeit der kognitiven VT-/MET-Intervention ergeben. Große multizentrische Studien sind gerechtfertigt, um die Wirksamkeit von SSRI-Medikationen in dieser jugendlichen Population mit Major Depression und Alkoholmissbrauch weiter klarzustellen.</p> <p>Die Ergebnisse des 4-Jahres-Follow-ups deuten auf eine langfristige Wirksamkeit der kognitiven VT-/MET-Intervention hin.</p> <p><u>Kritik:</u> Drei Patienten schieden selektiv wegen schwerer Symptome aus der Placebogruppe aus, wurden jedoch in den Intention-to-treat Analysen berücksichtigt. In Bezug auf die depressive Symptomatik waren die Gruppen zu Beginn der Studie nicht vergleichbar. Dadurch und aufgrund der kleinen Stichprobengröße ist die Aussagekraft der Studie eingeschränkt; die vorsichtigen Schlussfolgerungen der Autoren erscheinen angemessen.</p>
Deas 2000 [86] USA	RCT	3	10 ambulant behandelte Jugendliche (im Mittel 16.6 Jahre) mit „primärer“ depressiver Störung und komorbider Störung mit Alkoholmissbrauch	<p><u>Intervention</u> (n = 5): Sertralin für 12 Wochen, 25 mg/Tag in der ersten Woche, danach Steigerung um wöchentlich 25 mg auf bis zu 100 mg/Tag nach ca. 4 Wochen möglich + kognitive Verhaltenstherapie (in Gruppen, wöchentlich, nicht manualisiert, im Mittel 8.2 Sitzungen)</p> <p><u>Kontrollbedingung</u> (n = 5): Placebo + kognitive Verhaltenstherapie (im Mittel 10.6 Sitzungen)</p>	Baseline, wöchentlich für 12 Wochen	<p>Depressive Symptomatik (Hamilton Depression Scale, HAM-D), Ansprechen (≥ 50% Reduktion in HAM-D), Alkoholkonsum (Selbstbericht, Labortests), nachteilige Ereignisse (Checkliste)</p>	<p><u>Thema:</u> Kurzfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Sertralin bei komorbidem Alkoholmissbrauch</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Nach 12 Wochen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem HAM-D-Mittelwert der Sertralin- und der Placebogruppe (d = 0.37 zugunsten der Placebogruppe [sic]) und keine signifikante Interaktion Zeit x Gruppe. Das Erreichen einer Response hing nicht mit der Intervention zusammen (p = .52, zwei Patienten der Sertralin- und vier der Placebogruppe). Ein Sertralin-Patient berichtete Schlaflosigkeit, Herzrasen und verringerten Appetit, ein Placebo-Patient Müdigkeit. In beiden Gruppen reduzierten sich der Anteil der Tage, an denen getrunken wurde, und die Anzahl der Getränke pro Trink-Tag.</p> <p><u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Die Ergebnisse stützen, dass Sertralin sicher und gut verträglich ist bei Jugendlichen mit Depression und Alkoholabhängigkeit. Die kleine Stichprobe und die parallele Psychotherapie könnten Gründe für das Ausbleiben der Gruppenunterschiede sein.</p> <p><u>Kritik:</u> Aufgrund der geringen Stichprobengröße, der damit verbundenen niedrigen Teststärke und da wichtige methodische Details nicht ausreichend berichtet werden (z.B.</p>

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
							Verblindung der Interviewer), erscheint die Reliabilität der Schlussfolgerungen unsicher.
Findling 2009 [87] USA	RCT (Interimsanalyse, danach Abbruch)	3	34 Jugendliche (12-17 J., 14.7% weiblich) mit depressiver Störung und komorbidem Substanzmissbrauch oder -abhängigkeit und Children's Depression Rating Scale—Revised (CDRS-R) \geq 40 <i>Ausschluss:</i> körperliche oder neurologische Erkrankung, Intelligenzminderung, andere psychotrope Medikation, Allergie, Intoleranz oder Nichtansprechen auf Fluoxetin, Nichtansprechen auf ein Antidepressivum (außer TZA, MAOI) in der aktuellen Episode, abnorme Screening-Laborwerte, akute Suizidalität, bipolare oder psychotische, Zwangs- oder Panikstörung, Bulimie oder Anorexie, Schwangerschaft, Stillen, inadäquate Verhütung, Bedarf an pharmakologischem Entzug	<u>Intervention</u> ($n = 18$): Fluoxetin für 8 Wochen, 10 mg/Tag in den ersten 4 Wochen, danach Steigerung auf 20 mg/Tag möglich + Psychotherapie (bei $n = 4$) <u>Kontrollbedingung</u> ($n = 16$): Placebo + Psychotherapie (bei $n = 4$)	Baseline, nach 4 Tagen, 1, 2, 3, 4, 6 und 8 Wochen	Depressive Symptomatik (CDRS-R und Selbstbericht), Ansprechen (\geq 30% Reduktion in der CDRS-R), Remission (CDRS-R \leq 28), klinischer Eindruck (Clinical Global Impressions, CGI), Hoffungslosigkeit (Selbstbericht), Funktionsniveau, Substanzgebrauch (Urinscreen), nachteilige Ereignisse (Skala und spontaner Bericht)	<u>Thema:</u> Kurzfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Fluoxetin bei komorbidem Missbrauch oder Abhängigkeit von Alkohol und Cannabis <u>Ergebnisse:</u> Nach 8 Wochen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem CDRS-R-Mittelwert der Fluoxetingruppe und der Placebogruppe ($p = .74$, $d = 0.19$ zugunsten der Placebogruppe [sic]). 50% der Patienten in beiden Gruppen erreichten das Remissionskriterium. Die Zeitdauer bis zur Remission unterschied sich nicht statistisch signifikant ($p = .83$). In der Rate positiver Urinscreens zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = .65$). 50% der Fluoxetinpatienten und 38% der Placebopatienten verbesserten sich stark oder sehr stark gemäß CGI. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant ($p = .51$). In den Selbstbeurteilungsfragebögen zur depressiven Symptomatik und Hoffungslosigkeit, bei der Beurteilung des Funktionsniveaus sowie bei der Häufigkeit nachteiliger Ereignisse zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Fluoxetin war Placebo nicht überlegen in der Reduktion depressiver Symptome oder der Rate positiver Substanzscreens bei der kurzfristigen Behandlung von Jugendlichen mit Depression und komorbidem Substanzmissbrauch oder -abhängigkeit. Fluoxetin wurde jedoch im Vergleich zu Placebo gut vertragen. Diese Ergebnisse sollten mit Vorsicht interpretiert werden. <u>Kritik:</u> Wie die Autoren selbst anmerken, war die wichtigste Einschränkung dieser Studie die geringe Stichprobengröße und die daraus folgende niedrige Teststärke. Das Training und die Übereinstimmung der Interviewer werden nicht dargestellt, sodass nicht beurteilt werden kann, ob die Messung des wichtigsten Outcomes reliabel und valide erfolgte. Alle weiteren Kriterien waren jedoch mindestens angemessen erfüllt. Vor allem aufgrund der kleinen Stichprobe erscheint die Reliabilität der Schlussfolgerungen der Autoren unsicher. Die Studie wurde teilweise von der Firma Lilly finanziert; Erst- und Letztautor geben mögliche finanzielle Interessenkonflikte an.
Riggs 2007 [88] USA	RCT	2	126 Jugendliche (13-19 J., 33.6% weiblich) mit Major Depression und komorbidem Substanzmissbrauch oder -abhängigkeit von mindestens einer	<u>Intervention</u> ($n = 63$): 20 mg/Tag Fluoxetin + kognitive VT (wöchentlich, nicht verpflichtend, zur Behandlung der Substanzmissbrauchs)	Vorher, nach 4, 8, 12 und 16 Wochen	Remission (Children's Depression Rating Scale—Revised, CDRS-R \leq 28), Schwere der	<u>Thema:</u> Wirksamkeit von Fluoxetin in Kombination mit kognitiver VT bei komorbidem Substanzmissbrauch und Störungen des Sozialverhaltens <u>Ergebnisse:</u> 76% (Fluoxetin) bzw. 67% (Placebo) erreichten das Remissionskriterium. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem CDRS-R Mittelwert der Fluoxetingruppe und der Placebogruppe, zugunsten der

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
			Substanz (nicht Tabak) und Störung des Sozialverhaltens <i>Ausschluss:</i> Akute oder frühere psychotische Störung, bipolare Störung, ernsthafte oder instabile medizinische Erkrankung, Schwangerschaft, aktuelle psychotrope Medikation, Einnahme anderer konkurrierender Substanzen oder der Erhalt anderer Behandlungen zur psychischen Gesundheit im letzten Monat, hohes Risiko für Suizidversuch während der Studie	Kontrollbedingung (n = 63): Placebo + kognitive VT (wöchentlich, nicht verpflichtend, zur Behandlung des Substanzmissbrauchs)		Suizidalität (Item 13 der CDRS-R), Ansprechen (Clinical Global Impression—Improvement, CGI-I ≤ 2), Substanzgebrauch (Selbstbericht und Urinprobe), Störungen des Sozialverhaltens (Selbstbericht), nachteilige Ereignisse (Checkliste)	ersteren (Woche 12: 3.55, 95% KI [0.50, 6.60], Woche 16: 5.66, 95% KI [1.45, 9.87], d= 0.78). Nicht signifikant waren die Mittelwertsunterschiede im Ansprechen (CGI-I) der beiden Gruppen (1.08, 95% KI [0.91, 1.28]. Eine Abnahme des selbstberichteten Substanzgebrauchs und der Symptome der Verhaltensstörungen wurden in den letzten 30 Tagen in beiden Gruppen beobachtet, es zeigten sich keine statistisch bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen. Der Effekt zwischen der Fluoxetin- und Placebogruppe bezüglich des selbstberichteten Substanzgebrauchs lag bei d = -0.07, für die selbstberichteten Symptome einer Verhaltensstörung bei d = -0.22. Die Placebogruppe erreichte einen signifikant höheren Anteil an Substanzen unbelasteten Urinproben (mittlere Differenz = 2.10, KI [0.82-1.59]). Von beiden Gruppen wurde das Angebot einer kognitiven VT gleichermaßen genutzt. Die Rate nachteiliger Ereignisse war in beiden Gruppen gering und unterschied sich nicht statistisch signifikant, genau wie die Suizidalität in beiden Gruppen gleich war. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Fluoxetin + kognitive VT sind wirksamer als Placebo + kognitive VT, aber nur in einem Depressionsmaß (CDRS-R). Durch die kognitive VT könnte es trotz ihres Fokus auf die Behandlung des Substanzmissbrauchs zu einem höheren Ansprechen auf die Behandlung als erwartet gekommen sein sowie zu inkonsistenten Ergebnissen in der Wirksamkeit von Fluoxetin. <u>Kritik:</u> Wie die Autoren selbst anmerken, könnten Selbstberichte im Substanzgebrauch ein zu wenig sensitives Maß zur Erfassung klinisch signifikanter Veränderungen im Substanzgebrauch sein. Die Messinstrumente wurden nicht ausreichend genau beschrieben und es werden keine Angaben über Training und Übereinstimmung in der CDRS-R gemacht. Da Sicherheit kein gezieltes Outcome der Studie war und die Stichprobe nicht ausreichend groß ist, können bezüglich der Suizidalität keine verlässlichen Aussagen getroffen werden.

Weitere Ergebnisse aus ökonomischen Studien (Schlüssel Fragen D1-E2)

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
Lynch 2006 [89]	SR	--	9 Studien zu Kosten in Bezug auf Depression bis 04/2005 mit Daten über Kinder und Jugendliche (≤ 18 J.)	Nicht festgelegt	Nicht festgelegt	Kosten	<u>Thema:</u> Berechnung der ökonomischen Belastung 5 Studien zu Kosten der Depression [90-94] aus den USA und Großbritannien; 4 Studien mit ökonomischen Überprüfungen von Interventionen zur Behandlung oder Prävention von Depression [95-98] aus Kanada, Großbritannien, Australien

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
			mit depressiven Störungen				und den USA. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Eine Berechnung der ökonomischen Belastung durch Depression ist nicht möglich, da die Daten sehr begrenzt oder nicht vorhanden sind. Trotzdem zeichnen sich einige vorläufige Schlussfolgerungen ab: 1) Depressive Störungen erhöhen die Inanspruchnahme von Leistungen des Gesundheitssystems, der Schulen und wahrscheinlich anderer sozialer Einrichtungen. 2) Einige verschiedene Arten von Interventionen zeigten sich als kosteneffektiv für die Behandlung oder Prävention von Depression bei Kindern und Jugendlichen. Unter Berücksichtigung, dass die Ergebnisse bislang aus kleinen Studien stammen mit vielen verschiedenen Vorgehensweisen, müssen diese Schlussfolgerungen mit Vorsicht interpretiert werden. Es fehlt eine epidemiologische Studie, um z.B. die Kosten zu berechnen, die für Kinder mit unbehandelter Depression anfallen. Vorhandene Studien zu Kosten von Interventionen sind eher konservativ, da ihre Teststärke häufig nur zur Entdeckung großer Kostenunterschiede ausreicht.

Laufende und unveröffentlichte Studien zur Psycho- und Pharmakotherapie ohne Ergebnisse (Schlüselfragen D1-E2)

Thema	Titel	ClinicalTrials.gov Identifier oder Referenz	Weitere Informationen
Kombinationsbehandlung kognitive VT + Medikation	Treatment for Depression Among HIV-Infected Youth	NCT01049789	RCT, laufend
	Sequential Treatment of Pediatric MDD to Increase Remission and Prevent Relapse	NCT00612313	RCT, laufend

Anmerkungen

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. CRD: Centre for Reviews and Dissemination (Anbieter von Datenbanken und Informationen zur evidenzbasierten Medizin). EG: Evidenzgrad. ES: Effektstärke(n), wenn nicht anders beschrieben, handelt es sich um standardisierte Mittelwertsdifferenzen zwischen Interventions- und Kontrollbedingungen. IPT: Interpersonelle Psychotherapie. k: Anzahl der Primärstudien. KI: Konfidenzintervall. MA: Metaanalyse. OR: Odds ratio. RCT: randomisiert kontrollierte Studie. SR: Systematischer Review. SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. TAU: Treatment as usual (Standardbehandlung). TZA: Tri- und tetrazyklische Antidepressiva. VT: Verhaltenstherapie.

Für Reviews, zu denen eine Zusammenfassung und Bewertung des Centre for Reviews and Dissemination vorlag, wurde diese herangezogen. Alle weiteren Reviews wurden von zwei Beurteilerinnen zunächst unabhängig bewertet und dann diskutiert. Die Ergebnisse dieser Bewertung finden sich unter „Kritik“ (hier sind jeweils die nicht erfüllten Qualitätskriterien aufgeführt) sowie unter „EG“ (gemeinsam vorgeschlagene Evidenzgrade). Die Ergebnisse aus den eingeschlossenen Leitlinien sind nicht dargestellt, da darin ausschließlich Bezug auf die TADS-Studie genommen wird, welche ausführlich dargestellt wird.

Die zusätzliche Analyse von Gordon et al. 2011 [99] zu Melvin 2006 wurde ausgeschlossen, da die Daten in dieser Analyse mit Daten aus einer anderen Studie mit anderen Interventionen/Kontrollbedingungen zusammengefasst wurden. Eine Fallstudie zur Kombinationsbehandlung (Fischel 2007 [100] aus Deutschland) ist in der Evidenztabelle zum Interventionssetting enthalten.

Literatur

1. Cox, G.R., et al. *Psychological therapies versus antidepressant medication, alone and in combination for depression in children and adolescents*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. DOI: 10.1002/14651858.CD008324.pub2.
2. Cox, G.R., et al. *Interventions for preventing relapse and recurrence of a depressive disorder in children and adolescents*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. DOI: 10.1002/14651858.CD007504.pub2.
3. Bachmann, M., et al., *Wirksamkeit psychiatrischer und psychotherapeutischer Behandlungen bei psychischen Störungen von Kindern und Jugendlichen. Eine systematische Auswertung der Ergebnisse von Metaanalysen und Reviews. Teil I: Angststörungen und depressive Störungen*. Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother, 2008. **36**(5): p. 309-320.
4. Baving, L. and M.H. Schmidt, *Evaluierte Behandlungsansätze in der Kinder- und Jugendpsychiatrie II*. Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother, 2001. **29** (3): p. 206-220.
5. Clarke, G.N., et al., *Cognitive-behavioral treatment of adolescent depression: efficacy of acute group treatment and booster sessions*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1999. **38**(3): p. 272-9.
6. Brent, D.A., et al., *A clinical psychotherapy trial for adolescent depression comparing cognitive, family, and supportive therapy*. Arch Gen Psychiatry, 1997. **54**(9): p. 877-85.
7. Mufson, L., et al., *Efficacy of Interpersonal Psychotherapy for Depressed Adolescents*. Arch Gen Psychiatry, 1999. **56**: p. 573-579.
8. Rossello, J. and G. Bernal, *The efficacy of cognitive-behavioral and interpersonal treatments for depression in Puerto Rican adolescents*. J Consult Clin Psychol, 1999. **67**(5): p. 734-45.
9. Emslie, G.J., et al., *A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression*. Arch Gen Psychiatry, 1997. **54**(11): p. 1031-7.
10. Birmaher, B., et al., *Clinical outcome after short-term psychotherapy for adolescents with major depressive disorder*. Arch Gen Psychiatry, 2000. **57**(1): p. 29-36.
11. Rey-Sanchez, F. and J.R. Gutierrez-Casares, *Paroxetine in children with major depressive disorder: an open trial*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1997. **36**(10): p. 1443-7.
12. Ambrosini, P.J., et al., *Multicenter open-label sertraline study in adolescent outpatients with major depression*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1999. **38**(5): p. 566-72.
13. Waslick, B.D., et al., *Open trial of fluoxetine in children and adolescents with dysthymic disorder or double depression*. J Affect Disord, 1999. **56**(2-3): p. 227-36.
14. Nobile, M., et al., *An open trial of paroxetine in the treatment of children and adolescents diagnosed with dysthymia*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2000. **10**(2): p. 103-9.
15. Puig-Antich, J., et al., *Imipramine in prepubertal major depressive disorders*. Arch Gen Psychiatry, 1987. **44**(1): p. 81-9.
16. Geller, B., et al., *Pharmacokinetically designed double-blind placebo-controlled study of nortriptyline in 6- to 12-year-olds with major depressive disorder*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1992. **31**(1): p. 34-44.
17. Geller, B., et al., *Double-blind placebo-controlled study of nortriptyline in depressed adolescents using a "fixed plasma level" design*. Psychopharmacol Bull, 1990. **26**(1): p. 85-90.
18. Kutcher, S., et al., *Response to desipramine treatment in adolescent depression: a fixed-dose, placebo-controlled trial*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1994. **33**(5): p. 686-94.
19. Kye, C.H., et al., *A randomized, controlled trial of amitriptyline in the acute treatment of adolescent major depression*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1996. **35**(9): p. 1139-44.
20. Birmaher, B., et al., *Randomized, controlled trial of amitriptyline versus placebo for adolescents with "treatment-resistant" major depression*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1998. **37**(5): p. 527-35.
21. Klein, R.G., et al., *Adolescent depression: controlled desipramine treatment and atypical features*. Depress Anxiety, 1998. **7**(1): p. 15-31.
22. Sallee, F.R., et al., *Pulse intravenous clomipramine for depressed adolescents: double-blind, controlled trial*. Am J Psychiatry, 1997. **154**(5): p. 668-73.
23. Chabrol, H. and G. Peresson, *Pulse clomipramine for depressed adolescents*. Am J Psychiatry, 1998. **155**(7): p. 995.
24. DiMascio, A., et al., *Differential symptom reduction by drugs and psychotherapy in acute depression*. Arch Gen Psychiatry, 1979. **36**(13): p. 1450-6.
25. Ravindran, A.V., et al., *Treatment of primary dysthymia with group cognitive therapy and pharmacotherapy: clinical symptoms and functional impairments*. Am J Psychiatry, 1999. **156**(10): p. 1608-17.
26. Michael, K.D. and S.L. Crowley, *How effective are treatments for child and adolescent depression? A meta-analytic review*. Clin Psychol Rev, 2002. **22**(2): p. 247-69.
27. Michael, K.D., *The efficacy of treatments for childhood depression: An integrative review*, 2000, ProQuest Information & Learning: US.
28. Hetrick, S.E., G.R. Cox, and S.N. Merry, *Treatment-resistant depression in adolescents: is the addition of cognitive behavioral therapy of benefit?* Psychological Research and Behavior Management, 2011. **4**: p. 97-112.
29. Goodyer, I., et al., *Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and routine specialist care with and without cognitive behaviour therapy in adolescents with major depression: Randomised controlled trial*. BMJ, 2007. **335**(7611).
30. Brent, D., et al., *Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression: the TORDIA randomized controlled trial*. JAMA, 2008. **299**(8): p. 901-13.
31. Dubicka, B., et al., *Combined treatment with cognitive-behavioural therapy in adolescent depression: meta-analysis*. Br J Psychiatry, 2010. **197**: p. 433-40.
32. March, J.S., et al., *The Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS): long-term effectiveness and safety outcomes*. Arch Gen Psychiatry, 2007. **64**(10): p. 1132-43.
33. March, J.S. and Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) Team, *Fluoxetine, Cognitive-Behavioral Therapy, and Their Combination for Adolescents With Depression Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) Randomized Controlled Trial*. Journal of the American Medical Association (JAMA), 2004. **292**: p. 807-820.
34. Goodyer, I.M., et al., *A randomised controlled trial of cognitive behaviour therapy in adolescents with major depression treated by selective serotonin reuptake inhibitors. The ADAPT trial*. Health Technol Assess, 2008. **12**(14): p. iii-iv, ix-60.

35. Clarke, G., et al., *A randomized effectiveness trial of brief cognitive-behavioral therapy for depressed adolescents receiving antidepressant medication*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2005. **44**(9): p. 888-98.
36. Melvin, G.A., et al., *A comparison of cognitive-behavioral therapy, sertraline, and their combination for adolescent depression*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2006. **45**(10): p. 1151-61.
37. Goodyer, I., et al., *Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and routine specialist care with and without cognitive behaviour therapy in adolescents with major depression: randomised controlled trial*. Bmj, 2007. **335**(7611): p. 142.
38. Pathak, S., et al., *Comparative efficacy of cognitive behavioral therapy, fluoxetine, and their combination in depressed adolescents: initial lessons from the treatment for adolescents with depression study*. Curr Psychiatry Rep, 2005. **7**(6): p. 429-34.
39. Kratochvil, C., et al., *Acute time to response in the Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS)*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2006. **45**(12): p. 1412-8.
40. Kennard, B., et al., *Remission and residual symptoms after short-term treatment in the Treatment of Adolescents with Depression Study (TADS)*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2006. **45**(12): p. 1404-11.
41. Emslie, G., et al., *Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS): safety results*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2006. **45**(12): p. 1440-55.
42. Vitiello, B., et al., *Functioning and Quality of Life in the Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS)*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2006. **45**(12): p. 1419-1426.
43. March, J., et al., *The Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS): methods and message at 12 weeks*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2006. **45**(12): p. 1393-403.
44. March, J.S., et al., *The Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS): Long-term effectiveness and safety outcomes*. Arch Gen Psychiatry, 2007. **64** (10): p. 1132-1144.
45. Rohde, P., et al., *Achievement and maintenance of sustained response during the Treatment for Adolescents With Depression Study continuation and maintenance therapy*. Arch Gen Psychiatry, 2008. **65**(4): p. 447-55.
46. Kennard, B.D., et al. *Remission and recovery in the Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS): acute and long-term outcomes*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2009. 186-95.
47. Kennard, B.D., et al., *Assessment of safety and long-term outcomes of initial treatment with placebo in TADS*. The American Journal of Psychiatry, 2009. **166**(3): p. 337-344.
48. Vitiello, B., et al., *Suicidal events in the Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS)*. J Clin Psychiatry, 2009. **70**(5): p. 741-7.
49. Domino, M.E., et al., *Cost-effectiveness of treatments for adolescent depression: results from TADS*. Am J Psychiatry, 2008. **165**(5): p. 588-96.
50. Domino, M.E., et al., *Relative cost-effectiveness of treatments for adolescent depression: 36-week results from the TADS randomized trial*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2009. **48**(7): p. 711-20.
51. March, J., et al., *The treatment for adolescents with depression study (TADS): Outcomes over 1 year of naturalistic follow-up*. Am J Psychiatry, 2009. **166** (10): p. 1141-1149.
52. March, J.S. and B. Vitiello, *Clinical messages from the Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS)*. Am J Psychiatry, 2009. **166**(10): p. 1118-23.
53. Curry, J., et al., *Recovery and recurrence following treatment for adolescent major depression*. Arch Gen Psychiatry, 2011. **68** (3): p. 263-270.
54. Curry, J., et al., *Predictors and Moderators of Acute Outcome in the Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS)*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2006. **45**(12): p. 1427-1439.
55. Amaya, M.M., et al., *Parental marital discord and treatment response in depressed adolescents*. J Abnorm Child Psychol, 2011. **39**(3): p. 401-11.
56. Becker-Weidman, E.G., et al., *Social problem-solving among adolescents treated for depression*. Behav Res Ther, 2010. **48**(1): p. 11-8.
57. Becker-Weidman, E.G., et al., *Predictors of hopelessness among clinically depressed youth*. Behav Cogn Psychother, 2009. **37**(3): p. 267-91.
58. Feeny, N.C., et al., *An exploratory analysis of the impact of family functioning on treatment for depression in adolescents*. J Clin Child Adolesc Psychol, 2009. **38**(6): p. 814-25.
59. Jacobs, R.H., et al., *Dysfunctional attitudes scale perfectionism: a predictor and partial mediator of acute treatment outcome among clinically depressed adolescents*. J Clin Child Adolesc Psychol, 2009. **38**(6): p. 803-13.
60. Lewis, C.C., et al., *Impact of childhood trauma on treatment outcome in the Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS)*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2010. **49**(2): p. 132-40.
61. Lewis, C.C., et al., *The role of readiness to change in response to treatment of adolescent depression*. J Consult Clin Psychol, 2009. **77**(3): p. 422-8.
62. Jacobs, R.H., et al., *Treating depression and oppositional behavior in adolescents*. J Clin Child Adolesc Psychol, 2010. **39**(4): p. 559-567.
63. Kratochvil, C.J., et al., *Treatment response in depressed adolescents with and without co-morbid attention-deficit/hyperactivity disorder in the Treatment for Adolescents with Depression Study*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2009. **19**(5): p. 519-27.
64. Emslie, G.J., et al., *Treatment of Resistant Depression in Adolescents (TORDIA): week 24 outcomes*. Am J Psychiatry, 2010. **167**(7): p. 782-91.
65. Asarnow, J.R., et al., *Suicide attempts and non-suicidal self-injury in the treatment of resistant depression in adolescents: findings from the TORDIA study*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2011. **50**(8): p. 772-81.
66. Vitiello, B., et al., *Long-term outcome of adolescent depression initially resistant to selective serotonin reuptake inhibitor treatment: a follow-up study of the TORDIA sample*. J Clin Psychiatry, 2011. **72**(3): p. 388-96.
67. Lynch, F.L., et al., *Incremental cost-effectiveness of combined therapy vs medication only for youth with selective serotonin reuptake inhibitor-resistant depression: Treatment of SSRI-resistant depression in adolescents trial findings*. Arch Gen Psychiatry, 2011. **68** (3): p. 253-262.
68. Asarnow, J.R., et al., *Treatment of selective serotonin reuptake inhibitor-resistant depression in adolescents: predictors and moderators of treatment response*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2009. **48**(3): p. 330-9.

69. Brent, D.A., et al., *Predictors of spontaneous and systematically assessed suicidal adverse events in the treatment of SSRI-resistant depression in adolescents (TORDIA) study*. Am J Psychiatry, 2009. **166**(4): p. 418-26.
70. Brent, D., et al., *Association of FKBP5 polymorphisms with suicidal events in the Treatment of Resistant Depression in Adolescents (TORDIA) study*. Am J Psychiatry, 2010. **167**(2): p. 190-7.
71. Goldstein, B.I., et al. *Substance use and the treatment of resistant depression in adolescents*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2009. 1182-92.
72. Kennard, B.D., et al., *Effective components of TORDIA cognitive-behavioral therapy for adolescent depression: preliminary findings*. J Consult Clin Psychol, 2009. **77**(6): p. 1033-41.
73. Sakolsky, D.J., et al., *Antidepressant exposure as a predictor of clinical outcomes in the Treatment of Resistant Depression in Adolescents (TORDIA) study*. J Clin Psychopharmacol, 2011. **31**(1): p. 92-7.
74. Shamseddeen, W., et al., *Impact of physical and sexual abuse on treatment response in the Treatment of Resistant Depression in Adolescent Study (TORDIA)*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2011. **50**(3): p. 293-301.
75. Shamseddeen, W., et al., *Treatment-resistant depressed youth show a higher response rate if treatment ends during summer school break*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2011. **50**(11): p. 1140-8.
76. Shamseddeen, W., et al., *Adjunctive sleep medications and depression outcome in the treatment of serotonin-selective reuptake inhibitor resistant depression in adolescents study*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2012. **22** (1): p. 29-36.
77. Wilkinson, P.O. and I.M. Goodyer, *The effects of cognitive-behavioural therapy on mood-related ruminative response style in depressed adolescents*. Child Adolesc Psychiatry Ment Health, 2008. **2**(3).
78. Wilkinson, P., et al., *Treated depression in adolescents: predictors of outcome at 28 weeks*. Br J Psychiatry, 2009. **194**(4): p. 334-41.
79. Byford, S., et al., *Cost-effectiveness of selective serotonin reuptake inhibitors and routine specialist care with and without cognitive behavioural therapy in adolescents with major depression*. Br J Psychiatry, 2007. **191**: p. 521-7.
80. Melvin, G.A., et al., *A Comparison of Cognitive-Behavioral Therapy, Sertraline, and Their Combination for Adolescent Depression*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2006. **45**(10): p. 1151-1161.
81. Dudley, A.L., et al., *Investigation of consumer satisfaction with cognitive-behaviour therapy and sertraline in the treatment of adolescent depression*. Aust N Z J Psychiatry, 2005. **39**(6): p. 500-6.
82. Kennard, B.D., et al., *Cognitive-behavioral therapy to prevent relapse in pediatric responders to pharmacotherapy for major depressive disorder*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2008. **47**(12): p. 1395-404.
83. Vitiello, B., et al., *Depressive symptoms and clinical status during the Treatment of Adolescent Suicide Attempters (TASA) Study*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2009. **48**(10): p. 997-1004.
84. Cornelius, J., et al., *Four-year follow-up of double-blind fluoxetine trial in comorbid mddaud adolescents*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 2011. **Conference: 34th Annual Scientific Meeting of the Research Society on Alcoholism, RSA Atlanta, GA United States. Conference Start: 20110625 Conference End: 20110629**.: p. 20A.
85. Cornelius, J.R., et al., *Double-blind placebo-controlled trial of fluoxetine in adolescents with comorbid major depression and an alcohol use disorder*. Addict Behav, 2009. **34**(10): p. 905-9.
86. Deas, D., et al., *A double-blind, placebo-controlled trial of sertraline in depressed adolescent alcoholics: A pilot study*. Hum Psychopharmacol, 2000. **15** (6): p. 461-469.
87. Findling, R.L., et al., *The short-term safety and efficacy of fluoxetine in depressed adolescents with alcohol and cannabis use disorders: A pilot randomized placebo-controlled trial*. Child Adolesc Psychiatry Ment Health, 2009. **3**.
88. Riggs, P.D., et al. *A randomized controlled trial of fluoxetine and cognitive behavioral therapy in adolescents with major depression, behavior problems, and substance use disorders*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2007. 1026-34.
89. Lynch, F.L. and G.N. Clarke, *Estimating the economic burden of depression in children and adolescents*. Am J Prev Med, 2006. **31**(6 Suppl 1): p. S143-51.
90. Glied, S. and A. Neufeld, *Service system finance: implications for children with depression and manic depression*. Biol Psychiatry, 2001. **49**(12): p. 1128-35.
91. Mandell, D.S., et al., *Economic grand rounds: medical expenditures among children with psychiatric disorders in a Medicaid population*. Psychiatr Serv, 2003. **54**(4): p. 465-7.
92. Martin, A. and D. Leslie, *Psychiatric inpatient, outpatient, and medication utilization and costs among privately insured youths, 1997-2000*. Am J Psychiatry, 2003. **160**(4): p. 757-64.
93. Nabors, L.A., S.S. Leff, and J.E. Metrick, *Assessing the costs of school-based mental health services*. J Sch Health, 2001. **71**(5): p. 199-200.
94. Knapp, M., et al., *The Maudsley long-term follow-up of child and adolescent depression: 3. Impact of comorbid conduct disorder on service use and costs in adulthood*. Br J Psychiatry, 2002. **180**: p. 19-23.
95. Kutcher, S. and H.A. Robertson, *Electroconvulsive therapy in treatment-resistant bipolar youth*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 1995. **5** (3): p. 167-175.
96. Byford, S., et al., *Cost-effectiveness analysis of a home-based social work intervention for children and adolescents who have deliberately poisoned themselves. Results of a randomised controlled trial*. Br J Psychiatry, 1999. **174**: p. 56-62.
97. Haby, M.M., et al., *Cost-effectiveness of cognitive behavioural therapy and selective serotonin reuptake inhibitors for major depression in children and adolescents*. Aust N Z J Psychiatry, 2004. **38**(8): p. 579-91.
98. Lynch, F.L., et al., *Cost-effectiveness of an intervention to prevent depression in at-risk teens*. Arch Gen Psychiatry, 2005. **62**(11): p. 1241-8.
99. Gordon, M.S., B. Tonge, and G.A. Melvin, *Outcome of adolescent depression: 6 months after treatment*. Aust N Z J Psychiatry, 2011. **45**(3): p. 232-9.
100. Fischel, B. and O. Bilke, *Die klinische Behandlung eines depressiven Jugendlichen*. Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr, 2007. **56**(3): p. 245-251.