

## Zusammenfassung (Summary in German)

Depressive Störungen sind weit verbreitet, haben nachteilige Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten und ihre Angehörigen. Sie sind mit erhöhten Sterblichkeitsraten, hoher Inanspruchnahme von medizinischen Leistungen und erheblichen wirtschaftlichen Kosten verbunden. Zwar gibt es gut wirksame Behandlungsmöglichkeiten (z.B. kognitive Verhaltenstherapie). Aber es werden nur ungefähr die Hälfte von depressiven Patienten erkannt und behandelt. Zudem wird geschätzt, dass unter optimalen Bedingungen (d.h., 100%ige Patientenabdeckung und Therapieadhärenz), aktuelle Behandlungen die Krankheitslast von depressiven Störungen nur etwa um ein Drittel reduzieren können. Präventive Maßnahmen können eine alternative Strategie zur weiteren Verringerung der durch Depression verursachte Krankheitslast sein.

In der in **Kapitel 2** beschriebenen Meta-Analyse fanden wir ein mittleres Inzidenzratenverhältnis von 0,79 (95% Konfidenzintervall 0,69 - 0,91), was auf eine 21%ige Abnahme der Häufigkeit von depressiven Störungen in Interventionsgruppen im Vergleich zu Kontrollgruppen hindeutet. Die Heterogenität war gering ( $I^2 = 24\%$ ). Um einen weiteren Fall einer depressiven Störung vorzubeugen, war die Behandlung von 20 Personen notwendig. Sensitivitätsanalysen zeigten keine Unterschiede zwischen der Art der Prävention (d. h., selektiv, indiziert oder universell) noch zwischen der Art der Intervention (d. h., kognitive Verhaltenstherapie, Interpersonelle Psychotherapie oder andere). Prävention von Depressionen scheint möglich und kann neben der akuten Behandlung eine wirksame Art und Weise sein, das Entstehen einer depressiven Störung hinauszuzögern bzw. vorzubeugen und damit zur weiteren Reduzierung der Krankheitslast und der durch depressive Störungen verursachten wirtschaftlichen Kosten beitragen.

Web-basierte Interventionen haben sich als wirksam bei der Verringerung der depressiven Symptomschwere erwiesen. Es ist jedoch nicht bekannt, ob web-basierte Interventionen auch der Entstehung einer depressiven Störung wirksam vorbeugen können. In **Kapitel 3** haben wir das Design einer randomisiert-kontrollierten Studie beschrieben. Ziel der Studie war es, die (Kosten-) Wirksamkeit einer indizierten web-basierten begleiteten Selbsthilfe-Intervention (GET.ON Mood Enhancer Prevention) zu evaluieren. Erwachsene mit subklinischer Depression (N = 406) wurden aus der Allgemeinbevölkerung rekrutiert und entweder zufällig der web-basierten Intervention oder der Routineversorgung zugeteilt. Das primäre Zielkriterium war die Zeit bis zum Auftreten einer depressiven Störung innerhalb eines 12-Monats-Follow-up-Zeitraums. Depressive Störungen wurden im Rahmen eines telefonischen strukturierten klinischen Interviews für (SCID) nach DSM-IV Kriterien diagnostiziert. Die Zeit bis zum Auftreten einer depressiven Störung wurde unter Verwendung von Life Charts bewertet. Sekundäre

Zielkriterien umfassten Veränderungen auf verschiedenen Indikatoren der depressiven Symptomschwere, Angst und Lebensqualität von der Baseline-Erhebung zur Post-Erhebung bzw. zur 6-Monats- und 12-Monats-Nacherhebung. Zusätzlich führten wir eine gesundheitsökonomische Bewertung aus gesamtgesellschaftlicher Sicht und aus der Perspektive des Gesundheitssystems durch.

In **Kapitel 4** haben wir die Wirksamkeit der web-basierten Intervention bei der Behandlung von subklinischen Depressionen untersucht. Insgesamt wurden 406 Teilnehmer in die Studie eingeschlossen. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 5,84 Wochen ( $SD = 4.37$ ). Im Durchschnitt absolvierten die Teilnehmer 4,93 von 6 Sitzungen. Im Vergleich zur Kontrollbedingung ( $d = 0,29$ , 95% CI 0,10 - 0,49) zeigten die Teilnehmer der Interventionsgruppe eine signifikant höhere Prä-post-Reduktion der depressiven Symptomschwere ( $d = 1,06$ , 95% CI 0,86 - 1,27). Die entsprechende Effektstärke zwischen den Gruppen war  $d = 0,69$  (95% CI 0,49 - 0,89). Beim 6-Monats-Follow-up war der Effekt auf  $d = 0,28$  (95% CI 0,09 - 0,48) reduziert, aber noch statistisch signifikant [ $F(1, 403) = 9.240$ ;  $p = ,003$ ]. Die Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass systematische Problemlösung gekoppelt mit Verhaltensaktivierung eine wirksame Behandlung für depressive Symptome darstellt.

In **Kapitel 5** war es das Ziel, zu bewerten, inwiefern die web-basierte begleitete Selbsthilfe-Intervention dem Entstehen einer depressiven Störung vorbeugen kann. Von den 406 randomisierten Teilnehmenden (Durchschnittsalter 45, 73,9% Frauen), haben 335 (82%) das Telefon-Follow-up nach 12 Monaten abgeschlossen. In der Interventionsgruppe durchlebten 55 Teilnehmer (34%) und in der Kontrollgruppe 84 Teilnehmer (49%) eine depressive Episode. Die Cox-Regressionsanalyse zeigte beim 12-Monats-Follow-Up ein Hazard Ratio von 0,59 (95% CI 0,42 - 0,82;  $p = ,002$ ). Um einen weiteren Fall einer depressiven Störung vorzubeugen, war die Behandlung von 6 (95% CI 3,9 - 14,6) Personen notwendig. Unter Teilnehmenden mit subklinischer Depression verringerte die web-basierte begleitete Selbsthilfe-Intervention im Vergleich zur Routineversorgung die Inzidenz einer voll ausgeprägten depressiven Störung über 12 Monate.

In **Kapitel 6** wurde untersucht, ob der Einsatz der web-basierten Intervention ein gutes Preis-Leistungs-Verhältnis darstellt. Das wichtigste Ergebnis der Kosten-Effektivitäts-Analyse waren depressionsfreie Jahre (depression-free years; DFYs). DFYs basierten auf der Anzahl der depressionsfreien Wochen bis zum Entstehen einer depressiven Episode innerhalb der 12-Monats-Nachbeobachtungsperiode. Deutlich mehr DFYs wurden in der Interventionsgruppe gewonnen (0,82 vs. 0,70). Als Ergebnis der Kosten-Nutzwert-Analyse wurden qualitätsadjustierte Lebensjahre (Quality-adjusted life years; QALYs) herangezogen. QALYs basierten auf dem EQ-5D-3L (EuroQol) und dem SF-6D (basierend auf dem SF-12v1). In der Interventionsgruppe wurden mehr QALYs als in der Kontrollgruppe gewonnen. Allerdings war

der Unterschied nur signifikant, wenn er mit dem sensitiveren SF-6D gemessen wurde. Die inkrementellen Kosten pro Teilnehmer beliefen sich auf 136 €. Aus Sicht des Gesundheitswesens und der Annahme einer Zahlungsbereitschaft von 20.000 € (17.000 £) betrug die Wahrscheinlichkeit, dass die Intervention kosteneffektiv war, 99% bei der Gewinnung eines DFY und 64% bzw. 99% für die Gewinnung eines EQ-5D und SF-6D QALY. Unsere Studienergebnisse stützen Behandlungsleitlinien, die web-basierte Interventionen für die Behandlung von subklinischen Depressionen empfehlen.

Humanressourcen für psychologische Behandlungen sind begrenzt. In **Kapitel 7** haben wir daher die Wirksamkeit der web-basierten Intervention mit minimaler, adhärenzfokussierter Begleitung bei der Behandlung von subklinischen Depressionen evaluiert. Teilnehmer mit subklinischer Depression (CES-D  $\geq$  16, keine depressive Störung nach DSM-IV Kriterien, N = 204), die über eine große gesetzliche Krankenkasse rekrutiert wurden, wurden zufällig der web-basierten Intervention oder einer Wartelistenkontrollbedingung mit uneingeschränktem Zugang zur Routineversorgung zugeordnet. Das primäre Zielkriterium war die Verringerung der depressiven Symptomschwere, die von verblindeten diagnostischen Beurteilern mit dem Kurzinventar depressiver Symptome (QIDS) bei der Nachbehandlung gemessen wurde. Es ergab sich eine statistisch signifikante Differenz in QIDS-Werten zugunsten der Interventionsgruppe [ $F(1,201) = 11,31$ ,  $p = ,001$ ], die einer mittleren Effektgröße von  $d = 0,40$  (95% CI 0,12 - 0,68) entsprach. Die Zahl notwendiger Behandlungen („number needed to treat“) war 7 (95% CI 3,7 - 41,2). Signifikante Effekte zu Gunsten der Interventionsgruppe wurden auch für sekundäre Zielkriterien, wie Lebensqualität, Angst und Schlafprobleme gefunden.

Das primäre Ziel dieser Arbeit war es, die klinische und die Kosten-Effektivität einer web-basierten begleiteten Selbsthilfe-Intervention zu bewerten. In **Kapitel 8** wurden die wichtigsten Ergebnisse beider Studien zusammengefasst. Die Ergebnisse unserer Metaanalyse zeigten, dass psychologische Interventionen Depressionen vorbeugen oder diese zumindest hinauszögern können (Kapitel 2). Ergebnisse aus unserer ersten randomisiert-kontrollierten Studie zeigten eine größere Verringerung der depressiven Symptomschwere in der Interventions- im Vergleich zu der Kontrollgruppe zur Post-Erhebung. Dieser Effekt blieb bis zum 6- und 12-Monats-Follow-up stabil (Kapitel 4). Ergebnisse aus der Studie zeigten zudem, dass die web-basierte begleitete Selbsthilfe-Intervention das Risiko, an einer Depression zu erkranken, effektiv verringern bzw. das Entstehen einer Depression verzögern konnte. Die Zahl notwendiger Behandlungen (NNT), um einen neuen Fall von depressiver Störungen zu verhindern, war vergleichbar mit NNTs bei der psychotherapeutischen Behandlung von depressiven Störungen (Kapitel 5). Darüber hinaus hat die Intervention eine akzeptable Wahrscheinlichkeit, kostengünstiger als die Routineversorgung zu sein (Kapitel 6). Die Ergebnisse der zweiten Studie zeigten, dass die gleiche web-basierte Intervention mit

adhärenzfokussierter Begleitung im Vergleich zu einer Wartelistenkontrollgruppe zur einer Verringerung der beobachteten und selbst berichteten depressiven Symptomschwere führte (Kapitel 7).

Wir haben einige Einschränkungen der randomisiert-kontrollierten Studien festgestellt. (1) Wir beurteilten nicht, ob Teilnehmer irgendwann in ihrem Leben an einer depressiven Störung erkrankt waren. Ergebnisse aus der ersten Studie beziehen sich wahrscheinlich auf eine gemischte Stichprobe von erstmaligen Depressionen und rezidivierenden depressiven Störungen. Daher können wir nicht schlussfolgern, ob die Intervention in beiden Teilpopulationen gleichermaßen wirksam ist. Darüber hinaus haben wir nicht erhoben, ob andere (chronische) Erkrankungen vorlagen. (Chronische) Erkrankungen könnten auch ein Risikoindikator für das Entstehen einer depressiven Störung sein. (2) Wir haben die Routineversorgung als Vergleichsbedingung nicht standardisiert, sodass sich die Inanspruchnahme von weiteren Hilfsangeboten unter den Kontrollgruppenteilnehmern stark unterscheiden konnte. Dadurch mag die interne Validität der Studien eingeschränkt worden sein. (3) Wir erlaubten die Verwendung von Antidepressiva als Teil der Routineversorgung. Somit können wir nicht ausschließen, dass für einige Teilnehmer nicht allein die web-basierte Intervention für die Reduktion depressiver Beschwerden ursächlich war. (4) Die erste randomisiert-kontrollierte Studie hatte nur eine 12-Monats-Follow-up-Periode. Daher ist nicht auszuschließen, dass die web-basierte begleitete Selbsthilfe-Intervention lediglich das Entstehen einer Depression verzögert hat. (5) In der ersten Studie unterschieden sich die Studienbedingungen auch im Hinblick auf den Umfang sozialer Zuwendung in Person eines eCoachs. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachteten präventiven Effekte teilweise durch die soziale Zuwendung verursacht wurden und nicht ausschließlich durch die Interventionsinhalte. In Bezug auf die zweite Studie können wir einen potentiellen Nocebo-Effekt nicht ausschließen, auch wenn Teilnehmer in der Kontrollgruppe vollen Zugang zur Routineversorgung hatten. (6) In der ersten Studie wurde die depressive Symptomschwere ausschließlich durch Selbsteinschätzung bewertet. (7) Wir haben zur Baseline nicht erfasst, wie lange die depressiven Symptome schon angehalten haben, sodass wir nicht wissen, ob depressive Symptome erstmals auftraten oder persistent waren. Folglich wissen wir nicht, ob die Verringerung der depressiven Symptomschwere durch die Dauer der depressiven Symptome beeinflusst wurde. (8) Im Hinblick auf die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse ist zu berücksichtigen, dass die Teilnehmer an unseren Studien im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung höher gebildet und überwiegend weiblich waren. Es könnte sein, dass aufgrund des höheren Bildungsniveaus die Studienteilnehmer motivierter waren, sich an einer web-basierten Intervention zu beteiligen als Personen niedrigeren Bildungsniveaus.

Darüber hinaus ergaben sich folgende Implikationen für die klinische Praxis und die Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung. Zum Beispiel zeigen beide Studien, dass psychologische Interventionen für subklinische Depressionen zu erheblichen und klinisch signifikanten Effekte führen können. Darüber hinaus, während die Mehrheit der nicht-web-basierten psychologischen Interventionen aus 10 oder mehr Sitzungen bestand, erreichten wir ähnliche Effekte mit einer kurzen Intervention, bestehend aus sechs Modulen. Allerdings müssen die folgenden Aspekte für eine flächendeckende Implementierung berücksichtigt werden. Es sind (1) mehr Studien erforderlich, um die Ergebnisse zu replizieren, bevor eine landesweite Umsetzung in Erwägung gezogen werden sollte. (2) Das individuelle eCoach-Feedback, das in dieser web-basierten Intervention zur Verfügung gestellt wurde, erschwert aufgrund seines Umfangs eine flächendeckende Implementierung. (3) Die gleichen technischen Ressourcen, die im Forschungskontext verfügbar sind (d.h. vernünftige Internetverbindungen), können in der Routineversorgung möglicherweise nicht flächendeckend sichergestellt werden. (4) Die Integration der Intervention in die Primärversorgung hängt nicht nur von der Verfügbarkeit technischer Anforderungen und der Nutzungsbereitschaft der Zielgruppe ab, sondern auch von der Bereitschaft von Ärzten und Psychologen, Patienten auf eine web-basierte Intervention zu verweisen. (5) Es ist nicht klar, wie web-basierte Interventionen auf den Markt gebracht werden könnten.

Abschließend wurden einige Ideen für zukünftige Forschungsfragen diskutiert. Zum Beispiel, wie viel Begleitung durch einen eCoach in web-basierten Interventionen erforderlich ist, wie groß die Akzeptanz web-basierter Interventionen in der Zielgruppe ist, wer am meisten von präventiven (web-basierten) Interventionen profitiert, was wir über negative Auswirkungen von web-basierten Interventionen wissen und wie speziell Männer erreicht werden könnten, um an (web-basierten) präventiven Interventionen teilzunehmen.

Zusammenfassend haben beide randomisiert-kontrollierten Studien gezeigt, dass GET.ON Mood Enhancer Prevention wirksam bei der Behandlung von subklinischen Depressionen und bei der Vorbeugung von depressiven Störungen ist. Zudem weist die web-basierte Intervention ein gutes Preis-Leistungs-Verhältnis auf. Die Intervention kann, in unterschiedlichen eCoaching-Formaten, auch langfristig zu klinisch relevanten Veränderungen führen. Unsere Studien unterstützen die Empfehlungen klinischer Leitlinien zur Depressionsbehandlung, dass psychosoziale Interventionen geringer Intensität angeboten werden sollten, um (persistente) subklinische depressive Symptome und leichte bis moderate Depression zu bewältigen. Web-basierte Interventionen könnten eine Ergänzung zu traditionellen psychologischen Intervention sein. Die großflächige Verbreitung von web-basierten präventiven Interventionen könnte eine vielversprechende Strategie sein, um die durch Depression verursachte Krankheitslast effizient zu lindern.

