

arriba-lib: Depression

HERAUSFORDERUNGEN

Die Entscheidungshilfe „Depression“ befasst sich mit unipolaren depressiven Störungen. Die depressiven Störungen mit psychotischen Symptomen, die Dysthymie - eine weniger ausgeprägte, länger dauernde depressive Symptomatik - und die bipolaren Störungen mit Wechseln zwischen depressiven und manischen Phasen, sind nicht Inhalt des Programms.

Depressionen gehören zu den häufigsten psychischen Erkrankungen. Die Lebenszeitprävalenz liegt bei ca. 20%. Das Erkrankungsrisiko ist in den vergangenen Jahrzehnten ständig gestiegen. Frauen sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer. Besonders häufig betroffen sind Geschiedene, vom Partner getrennt lebende und verwitwete Personen, ferner Menschen mit geringem sozioökonomischem Status. Es besteht eine hohe Komorbidität mit körperlichen und mit weiteren psychischen Erkrankungen (1,2).

Mit einer depressiven Störung sind starke Einschränkungen im beruflichen und sozialen Bereich verbunden, die die Wichtigkeit einer angemessenen Behandlung deutlich machen.

Die Dauer einer depressiven Erkrankung ist individuell sehr verschieden und kann sich von einigen Monaten bis zu Jahren erstrecken. Phasenhafte Verläufe sind ebenso möglich.

Die Entscheidungshilfe geht davon aus, dass die Diagnose einer Depression im Vorfeld möglichst zuverlässig gestellt wurde. Diese und die Einschätzung des Schweregrades der Depression sind schwierige diagnostische Entscheidungen, bei denen unbedingt standardisierte Fragebögen und/oder klinische Interviews eingesetzt werden sollten. Kurze Screeninginstrumente sind aufgrund mangelnder Gütekriterien nicht zu empfehlen (3,4).

Da bei der Depression immer das Suizidrisiko betrachtet werden muss, handelt es sich in diesem Zusammenhang grundsätzlich um existenziell relevante Entscheidungen. Eine akute Suizidalität stellt einen psychiatrischen Notfall und einen Ausschlussgrund für die vorliegende Entscheidungshilfe dar.

Bei der Depression unterstützt arriba-lib folgende Entscheidungen zur Verbesserung der Prognose:

- Antidepressiva
- Psychotherapie
- Kombination von Antidepressiva und Psychotherapie.

Die prognostisch relevanten Medikamente sind verschiedenen Wirkstoffgruppen zuzuordnen (z.B. Serotoninwiederaufnahmehemmer, trizyklische Antidepressiva, Medikamente mit Wirkungen auf das Noradrenalinssystem), die auf den jeweiligen Patienten individuell abgestimmt werden müssen. Gleiches gilt für die verschiedenen Psychotherapieverfahren (Verhaltenstherapie, Tiefenpsychologie, Gesprächspsychotherapie).

Zusätzlich können die stimmungsaufhellende Wirkung von sportlicher Betätigung und die Beteiligung an Selbsthilfegruppen genutzt werden.

Die Prognose von arriba-lib bezieht sich auf die folgenden 3-4 Monate.

VORGEHEN IN DER BERATUNG

Vorbereitungen

Im Depressions-Modul erhalten Sie nur dann Informationen zu Prognose und Therapie, wenn Sie dem Programm den Schweregrad der Depression mitgeteilt haben. Dieser sollte anhand von Fragebögen und/oder diagnostischen Interviews eingeschätzt werden.

Anamnese

Zunächst sollten Sie abklären, ob bei Ihrem Patienten eine akute Suizidalität vorliegt. Wenn Sie in der Anamnese auf den Infobutton hinter „Akute Suizidalität“ klicken, werden im rechten Fenster mögliche Fragen zur Abklärung einer solchen eingeblendet. Sollten Sie zu dem Schluss kommen, dass eine akute Suizidalität vorliegt, dann klicken Sie die Box hinter „Akute Suizidalität“ an. Daraufhin gibt das Programm im rechten Fenster einen Warntext aus, der Sie darauf hinweist, dass dies eine Indikation für eine stationär-psychiatrische Notfallbehandlung darstellt. Folglich ist dadurch die weitere Benutzung der Entscheidungshilfe nicht möglich.

Wenn keine akute Suizidalität vorliegt, müssen Sie den Depressionsgrad einschätzen. Nach Anklicken des Infobuttons hinter „Depressionsgrad“ erhalten Sie Beispielfragen, mit denen eine depressive Symptomatik zusätzlich exploriert werden kann sowie einen Kurzüberblick über die diagnostischen Kriterien für die einzelnen Schweregrade. Desweiteren besteht die Möglichkeit, eine standardisierte Diagnostik des Depressionsschweregrades mit dem Depressionsmodul des „Patient Health Questionnaire“ durchzuführen, welches als „PHQ-9“ bezeichnet wird (Reiter „Diagnostik“). Gemeinsam mit dem Patienten soll eingeschätzt werden, wie oft dieser sich in den vergangenen zwei Wochen durch die aufgelisteten Beschwerden beeinträchtigt fühlte. Die verschiedenen Antwortkategorien werden folgendermaßen ausgewertet : „Überhaupt nicht“ = 0 Punkte, „An einzelnen Tagen“= 1 Punkt, „An mehr als der Hälfte der Tage“= 2 Punkte, „Beinahe jeden Tag“= 3 Punkte. Im Programm erfolgt eine automatische Auswertung, für die unbedingt bei jeder Beschwerde eine Kategorie angeklickt werden muss. Sobald bei der Frage nach Suizidalität mindestens „An einzelnen Tagen“ angeklickt wurde, erscheint eine Warnung, eine mögliche Suizidalität detailliert abzuklären. Der Gesamtwert ermöglicht die folgende Einteilung des Schweregrades einer depressiven Störung:

- < 5 Punkte: keine depressive Störung
- 5-9 Punkte: leichte depressive Störung
- 10-14 Punkte: mittelgradige depressive Störung
- 15-19 Punkte: schwergradige depressive Störung
- 20-27 Punkte: schwerste depressive Störung

Wir haben die Kategorien „schwergradige depressive Störung“ und „schwerste depressive Störung“ zu „schwergradig“ zusammengefasst.

Die Validierung des PHQ-9 erfolgte an einer Stichprobe von 1619 ambulanten Klinikpatienten und Hausarztpatienten, wobei sich eine gute Übereinstimmung zu einem ausführlichen klinischen Interview ergab (5). Eine weitere Untersuchung erbrachte ebenso gute teststatistische Kennwerte (Sensitivität 95%, Spezifität 86%, Cronbach Alpha .88) (6).

Sobald Sie also im Programm eine Einschätzung des Schweregrades vorgenommen haben, erscheint rechts die jeweilige Prognose, inwieweit sich die depressive Symptomatik in den nächsten 3-4 Monaten ohne Behandlung bessert. Für die mittelgradige Depression fehlen leider epidemiologische Daten für eine genauere Prognoseberechnung, so dass die Daten für die schwergradige Depression übernommen wurden.

Behandlung

Antidepressiva

Die medikamentöse Behandlung mit Antidepressiva soll über die Beeinflussung von Neurotransmittern (Serotonin, Noradrenalin, Dopamin) zu einer Stimmungsverbesserung führen. Dazu können trizyklische Antidepressiva, Monoaminoxidasehemmer, noradrenerge/serotonerge Antidepressiva und Serotonin- bzw. Noradrenalinwiederaufnahmehemmer eingesetzt werden. Eine solche Medikation ist hinsichtlich Wahl des Medikaments, Dosis und Dauer individuell auf den jeweiligen Patienten abzustimmen. Eine medikamentöse Behandlung muss auch mehrere Monate nach Abklingen der Symptome weiter fortgesetzt werden, um einen Rückfall zu vermeiden.

Es wird Sie vielleicht erstaunen, dass Antidepressiva bei leichtgradiger Depression keinen Zugewinn zur Spontanremission aufweisen. Die Empirie ist jedoch diesbezüglich ziemlich eindeutig und macht deutlich, wie wichtig eine zuverlässige Zuordnung der Patienten zu dem Schweregrad der Depression ist. Positive Wirkungen von Antidepressiva zeigen sich bei den mittel- und schwergradigen depressiven Störungen.

Über den Infobutton erhalten Sie im rechten Fenster allgemeine Informationen zur Effektivität von Antidepressiva bei den verschiedenen Schweregraden der Depression.

Psychotherapie

Die psychotherapeutische Behandlung depressiver Störungen hat zwar eine höhere Wirklatenz, es treten jedoch weniger Rückfälle als bei einer ausschließlich medikamentösen Behandlung auf. Besonders etabliert haben sich Methoden der Verhaltenstherapie, die sich mit Aktivitätsaufbau, Vermittlung von sozialen Kompetenzen und direkter Veränderung der depressiven Denkmuster befassen. Metaanalysen zeigen, dass andere Therapieansätze, wie z.B. die eher psychodynamisch orientierte interpersonelle Therapie, ähnlich wirksam sind.

Über den Infobutton erhalten Sie im rechten Fenster allgemeine Informationen zur Effektivität von Psychotherapie bei den verschiedenen Schweregraden der Depression.

Kombination Antidepressiva und Psychotherapie

Es ist möglich, beide Optionen zur Behandlung einer Depression anzuklicken. Eine Verbesserung der Prognose wird dadurch jedoch erst bei der schwergradigen Depression erreicht.

Die Waage

Zu jeder Behandlungsoption finden Sie hier Gesichtspunkte PRO und CONTRA, die Ihnen bei der Strukturierung des Gesprächs helfen. Sie können über den Reiter zum Gesamtdokument gelangen, das allgemeine Informationen zur Depression und deren Behandlung enthält. Sie können aber auch die kleinen Waagen anklicken, die

Sie auf der linken Seite bei den verschiedenen Behandlungsoptionen finden, um direkt zu den jeweiligen Entscheidungswaagen zu gelangen.

HINTERGRUND - STUDIENEVIDENZ

Prognose

Generell ist von einem hohen Informations- und Beteiligungsbedürfnis depressiver Patienten auszugehen (7). Wenn diesem entsprochen wird, kann dies in einer höheren Therapietreue und in einem besseren Therapieerfolg münden (8–10).

Leider ist die Datenlage zur Beratung in Bezug auf die Prognose ziemlich unbefriedigend. Es gibt nur wenige Studien bzw. Übersichten, die konkrete Zahlen zu spontanen Besserungen bei Depression angeben (11–13). Aus diesen lässt sich extrahieren, dass eine leichtgradige Depression in den folgenden 3-4 Monaten nach Ausbruch der Symptome eine Spontanremissionsrate von 40 % und eine schwergradige Depression eine spontane Remission bei 15 % der Betroffenen aufweisen. Belastbare Daten für eine mittelgradige Depression existieren nicht, so dass bei dieser die Daten für die schwergradige Depression eingesetzt wurden.

Behandlung

Es liegen zwar reichlich Metaanalysen zur Wirkung von Pharmakotherapie und/oder Psychotherapie bei Depression vor, diese liefern jedoch lediglich Effektstärken zwischen Therapie- und Kontrollgruppen, aber ebenso keine konkreten prognostischen Zahlen bezüglich Verbesserung oder Remission (14–19). Selbst eine hohe Effektstärke zwischen einer Therapie- und einer Kontrollgruppe besagt noch lange nicht, dass es der Therapiegruppe im Hinblick auf das Zielkriterium Depression deutlich besser gehen muss. Dabei kommt erschwerend hinzu, dass die Begriffe „Verbesserung“ und „Remission“ nicht einheitlich definiert werden. Unter „Besserung“ wird oftmals eine Remission der Symptome verstanden, mindestens jedoch eine fünfzigprozentige Reduktion der Werte in Depressionsfragebögen. Bei Medikamentenstudien ist der Beobachtungszeitraum 6-8 Wochen, bei Psychotherapiestudien ca. 12-16 Wochen. Bei Psychotherapie besteht somit eine längere Wirklatenz.

Psychotherapie

Bei einer leichtgradigen Depression stellt eine Psychotherapie die einzig wirksame Behandlung dar. Der zu erwartende Effekt liegt im Vergleich zur Spontanremission in einem mittleren Bereich.

Die mittelgradige Depression spricht am besten auf eine psychotherapeutische Intervention an. Hier entsprechen die Verbesserungsraten denen einer alleinigen Pharmakotherapie bei diesem Schweregrad.

Von einer eher geringeren Wirkung ist bei einer alleinigen Psychotherapie bei der schwergradigen Depression auszugehen. Hier wäre die Kombination mit einer pharmakologischen Intervention zu empfehlen.

Die vorhandenen Untersuchungen zeigen keine eindeutigen Unterschiede zwischen einzelnen Psychotherapieverfahren, wie zum Beispiel der kognitiven Verhaltenstherapie oder der eher psychodynamisch orientierten interpersonellen Therapie (1,2,12,15,16,18,20–27). Ebenso wie bei den Antidepressiva muss eine individuelle Abstimmung auf das Individuum erfolgen, was bedeutet, dass den Betroffenen eröffnet werden sollte, dass auch eine psychotherapeutische Intervention unter Umständen mehrere verschiedene Anläufe benötigt.

Antidepressiva

Die Sinnhaftigkeit von Antidepressiva bei einer leichtgradigen Depression wird empirisch nicht gestützt. Die diesbezügliche Befundlage ist eindeutig, so dass von einer Pharmakotherapie bei diesem Schweregrad abzuraten ist (1,12,18,20,26,28–30).

Bei mittelgradiger Depression kann zusammenfassend von einer relativen Risikoreduktion von ca. 51 % (absolute Risikoreduktion 43 %) ausgegangen werden. Dies entspricht der Wirksamkeit von alleiniger Psychotherapie bei diesem Schweregrad (11,20,23,31).

Die alleinige Behandlung mit Antidepressiva bei schwergradiger Depression ist bezogen auf die Prognoseverbesserung in den folgenden 3-4 Monate ebenfalls eine wirksame Behandlung und führt zu ähnlichen Verbesserungen wie bei der mittelgradigen Depression (11,26,31).

Leider lässt sich nicht zuverlässig vorhersagen, welches Antidepressivum bei welchem Patienten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit zur Besserung der Symptomatik beiträgt. Aus diesem Grund können keine eindeutigen Empfehlungen hinsichtlich bestimmter Wirkstoffe gegeben werden (26). Auch zahlreiche Einzelstudien und Metaanalysen lassen keine eindeutige Empfehlung zu (13,29,32–35).

Kombination Antidepressiva/Psychotherapie

Die Kombination von Antidepressiva und Psychotherapie bringt erst bei der schwergradigen Depression einen weiteren therapeutischen Zugewinn, wobei bei diesem Schweregrad die alleinige Gabe von Antidepressiva einer alleinigen Psychotherapie deutlich überlegen ist. Reihenfolgeeffekte bezüglich dem Beginn mit einer der beiden Behandlungen und dem Hinzufügen der anderen Option sind nicht bekannt. Aus den Studien lässt sich ableiten, dass bei einer Kombinationsbehandlung bei schwergradiger Depression von einer relativen Risikoreduktion von ca. 55 % (absolute Risikoreduktion 47 %) ausgegangen werden kann (14,17,18,20,26,31,36).

Zusätzliche Maßnahmen

Als zusätzliche Maßnahmen finden Sie rechts unter dem Reiter „Waage“ die PROS und CONS für Sport und die Teilnahme an Selbsthilfegruppen. Die Ergebnisse zur Stimmungsverbesserung durch Sport bei Depression sind nicht einheitlich und erlauben aus unserer Sicht keine Aufnahme in die Maßnahmen, die die Prognose bei Depression verbessern können. Die Studien, die einen positiven Effekt feststellen, erbrachten keine Unterschiede zwischen verschiedenen Sportarten. Wichtig scheint zu sein, dass die Betroffenen eine Aktivität finden, die sie aufrecht erhalten können und die zu einer körperlichen Aktivierung in Form von Schwitzen führt (37).

Die Teilnahme an Selbsthilfegruppen wird zwar in der nationalen Versorgungsleitlinie zur unipolaren Depression mit dem hohen Empfehlungsgrad „A“ versehen, aber auch hier reichen unserer Ansicht nach die empirischen Befunde nicht aus, um diese als Maßnahme zur Verbesserung der Prognose aufzuführen (1).

LITERATUR

1. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie P und N (DGPPN), Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung, 2. Auflage [Internet]. 2015 [cited 2016 Nov 15]. Available from: <https://doi.org/10.6101/AZQ/000329>
2. Beesdo K, Wittchen HU. Depressive Störungen: Major Depression und Dysthymie. In: Wittchen HU, Hoyer J, editors. Klinische Psychologie und Psychotherapie. Heidelberg: Springer; 2006.
3. Alexandrowicz R, Weiss M, Marquart B, Wancata J. Screeninginstrumente für Depressionen. Psychosom Kons. 2007;1(2):144–53.
4. Mitchell AJ, Coyne JC. Do ultra-short screening instruments accurately detect depression in primary care? A pooled analysis and meta-analysis of 22 studies. Br J Gen Pr. 2007;57(535):144–151.
5. Löwe B, Zipfel S, Herzog W. Gesundheitsfragebogen für Patienten (Kurzform PHQ-D) [Internet]. 2002. Available from: https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/Psychosomatische_Klinik/pdf_Material/PHQ_Kurz_Fragebogen1.pdf
6. Gräfe K, Zipfel S, Herzog W, Löwe B. Screening psychischer Störungen mit dem“Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)“. Diagnostica. 2004;50:171–81.
7. Loh A, Kremer N, Giersdorf N, Jahn H, Hänselmann S, Bermejo I, et al. Informations- und Partizipationsinteressen depressiver Patienten bei der medizinischen Entscheidungsfindung in der hausärztlichen Versorgung. Z Arztl Fortbild Qualitätssich. 2004 Mar;98(2):101–7.
8. Loh A, Härter M, Simon D. Effekte der Patientenbeteiligung in der Grundversorgung depressiver Patienten. Höhere Therapietreue und bessere Behandlungsergebnisse. Klinikarzt. 2007;36(1):38–41.
9. Loh A, Leonhart R, Wills CE, Simon D, Härter M. The impact of patient participation on adherence and clinical outcome in primary care of depression. Patient Educ Couns. 2007 Jan;65(1):69–78.
10. Loh A, Simon D, Wills CE, Kriston L, Niebling W, Härter M. The effects of a shared decision-making intervention in primary care of depression: a cluster-randomized controlled trial. Patient Educ Couns. 2007 Aug;67(3):324–32.
11. Elkin I, Shea MT, Watkins JT, Imber SD, Sotsky SM, Collins JF, et al. National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. General effectiveness of treatments. Arch Gen Psychiatry. 1989;46(11):971–82; discussion 983.
12. Schramm E. [Psychotherapy of unipolar depression]. Fortschr Neurol Psychiatr. 2007;75(8):491–502.

13. Arroll B, Macgillivray S, Ogston S, Reid I, Sullivan F, Williams B, et al. Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared with placebo for treatment of depression in primary care: a meta-analysis. *Ann Fam Med*. 2005;3(5):449–456.
14. Cuijpers P, Dekker J, Hollon SD, Andersson G. Adding psychotherapy to pharmacotherapy in the treatment of depressive disorders in adults: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2009 Sep;70(9):1219–29.
15. Cuijpers P, van Straten A, Andersson G, van Oppen P. Psychotherapy for depression in adults: a meta-analysis of comparative outcome studies. *J Consult Clin Psychol*. 2008 Dec;76(6):909–22.
16. Cuijpers P, van Straten A, Warmerdam L. Problem solving therapies for depression: a meta-analysis. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. 2007 Jan;22(1):9–15.
17. Cuijpers P, van Straten A, Warmerdam L, Andersson G. Psychotherapy versus the combination of psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of depression: a meta-analysis. *Depress Anxiety*. 2009;26(3):279–88.
18. Imel ZE, Malterer MB, McKay KM, Wampold BE. A meta-analysis of psychotherapy and medication in unipolar depression and dysthymia. *J Affect Disord*. 2008 Oct;110(3):197–206.
19. Vittengl JR, Clark LA, Dunn TW, Jarrett RB. Reducing relapse and recurrence in unipolar depression: a comparative meta-analysis of cognitive-behavioral therapy's effects. *J Consult Clin Psychol*. 2007 Jun;75(3):475–88.
20. Thase ME, Greenhouse JB, Frank E, Reynolds CF, Pilkonis PA, Hurley K, et al. Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations. *Arch Gen Psychiatry*. 1997 Nov;54(11):1009–15.
21. Cuijpers P, van Straten A, Warmerdam L. Behavioral activation treatments of depression: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2007 Apr;27(3):318–26.
22. Churchill R, Hunot V, Corney R, Knapp M, McGuire H, Tylee A, et al. A systematic review of controlled trials of the effectiveness and cost-effectiveness of brief psychological treatments for depression. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2001;5(35):1–173.
23. DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam JD, Shelton RC, Young PR, Salomon RM, et al. Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Apr;62(4):409–16.
24. Gloaguen V, Cottraux J, Cucherat M, Blackburn IM. A meta-analysis of the effects of cognitive therapy in depressed patients. *J Affect Disord*. 1998 Apr;49(1):59–72.
25. Hensley PL, Nadiga D, Uhlenhuth EH. Long-term effectiveness of cognitive therapy in major depressive disorder. *Depress Anxiety*. 2004;20(1):1–7.

26. Schmauss M, Schramm E, Berger M. Unipolare Depression – Pharmakotherapie und Psychotherapie. In: Voderholzer U, Hohagen F, editors. Therapie psychischer Erkrankungen State of the Art. 2. Auflage. München: Elsevier GmbH; 2007. p. 113–50. (ICD-10 F3).
27. Schulberg H, Raue P, Rollmann B. The effectiveness of psychotherapy in treating depressive disorders in primary care practice: clinical and cost perspectives. *Gen Hosp Psychiatry*. 2002;24(4):203–212.
28. Cuijpers P, van Straten A, van Oppen P, Andersson G. Are psychological and pharmacologic interventions equally effective in the treatment of adult depressive disorders? A meta-analysis of comparative studies. *J Clin Psychiatry*. 2008 Nov;69(11):1675-1685; quiz 1839-1841.
29. Cipriani A, Geddes JR, Furukawa TA, Barbui C. Metareview on short-term effectiveness and safety of antidepressants for depression: an evidence-based approach to inform clinical practice. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 2007 Sep;52(9):553–62.
30. Barbui C, Cipriani A, Patel V, Ayuso-Mateos JL, van Ommeren M. Efficacy of antidepressants and benzodiazepines in minor depression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2011 Jan 1;198(1):11–6.
31. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC, et al. Antidepressant Drug Effects and Depression Severity: A Patient-Level Meta-analysis. *JAMA*. 2010 Jan 6;303(1):47–53.
32. Bauer M, Tharmanathan P, Volz H-P, Moeller H-J, Freemantle N. The effect of venlafaxine compared with other antidepressants and placebo in the treatment of major depression: A meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Apr;259(3):172–85.
33. Brunoni AR, Lopes M, Kaptchuk TJ, Fregni F. Placebo Response of Non-Pharmacological and Pharmacological Trials in Major Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. Hashimoto K, editor. *PLoS ONE*. 2009 Mar 18;4(3):e4824.
34. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2009 Feb 28;373(9665):746–58.
35. Katzman MA, Tricco AC, McIntosh D, Filteau MJ, Bleau P, Chokka PR, et al. Paroxetine versus placebo and other agents for depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2007 Dec;68(12):1845–59.
36. Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Combined pharmacotherapy and psychological treatment for depression: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Jul;61(7):714–9.
37. Rethorst CD, Wipfli BM, Landers DM. The antidepressive effects of exercise: a meta-analysis of randomized trials. *Sports Med Auckl NZ*. 2009;39(6):491–511.