

Kurzberichte aus der
internationalen medizinischen Literatur
und von Kongressen

Unipolare Major Depression bei Erwachsenen

Antidepressiva: Wirksamkeit und Akzeptanz schwanken im Head-to-Head-Vergleich

Die Major Depression gehört zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen bei Erwachsenen. Die eingesetzten Antidepressiva stammen aus unterschiedlichen Wirkstoffklassen. Doch welche sind am wirksamsten und am besten verträglich? Die Autoren einer im Lancet erschienenen Metaanalyse verglichen Studien mit Antidepressiva untereinander.

Therapieziele bei einer unipolaren Depression sind laut Leitlinie [2]:

- Vermindern der Symptome der depressiven Störung und Erreichen einer vollständigen Remission
- Verringern der Mortalität (insbesondere durch Suizid)
- Wiederherstellen der beruflichen und psychosozialen Leistungsfähigkeit und Teilhabe
- Wiedererreichen des seelischen Gleichgewichts
- Reduzieren der Wahrscheinlichkeit eines direkten Rückfalls oder einer späteren Wiedererkrankung

Es stehen nicht-pharmakologische und pharmakologische Therapieoptionen zur Verfügung. Die wichtigsten Substanzgruppen der Antidepressiva sind trizyklische (und tetrazyklische) Antidepressiva (TZA) bzw. nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI), selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI), Mo-

noaminoxidase-Inhibitoren (MAOI), selektive Serotonin-/Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSNRI), Alpha-2-Rezeptor-Antagonisten und selektive Noradrenalin-Dopamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (beide Wirkprinzipien in Bupropion vorkommend) sowie Melatonin-Rezeptor-Agonisten (MT₁/MT₂) und Serotonin-5-HT_{2C}-Rezeptor-Antagonisten (beide Wirkprinzipien in Agomelatin vorkommend) [2]. Die Verschreibung von Antidepressiva sollte wie grundsätzlich anhand der besten verfügbaren Evidenz erfolgen. Es gibt den Autoren der vorliegenden Analyse zufolge jedoch eine lang anhaltende Debatte hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Antidepressiva.

21 Antidepressiva verglichen

Für ihre Netzwerk-Metaanalyse durchsuchten die Autoren verschiedene Datenbanken (Tab. 1). Eingeschlossen

wurden Placebo-kontrollierte Studien und Head-to-Head-Vergleiche mit 21 Antidepressiva der ersten und zweiten Generation, die zur akuten Behandlung von Erwachsenen (≥18 Jahre alt, beide Geschlechter) eingesetzt worden waren. Die Studienteilnehmer mussten eine schwere depressive Störung nach standardisierten Kriterien aufweisen. Ausgeschlossen wurden quasi-randomisierte oder unvollständige Studien, und solche, bei denen ≥20% der Teilnehmer eine bipolare Störung, psychotische oder behandlungsresistente Depression oder eine schwere Begleiterkrankung hatten.

Primäre Endpunkte waren die Wirksamkeit (Ansprechrate) und die Akzeptanz (Therapieabbrüche).

Studienergebnisse

Die Autoren identifizierten 28 552 Publikationen. In die Analyse wurden 522 randomisierte, kontrollierte Studien mit insgesamt 116 477 Teilnehmern einbezogen. Die Studien waren von 1979 bis 2016 mit 21 verschiedenen Antidepressiva bzw. Placebo durchgeführt worden. 87 052 Teilnehmer waren einem aktiven Arzneimittel und 29 425 Placebo zugewiesen worden. Das Durchschnittsalter betrug 44 Jahre; 62% der Teilnehmer waren Frauen. Die mediane Dauer der Akutbehandlung betrug acht Wochen.

46 der 522 Studien (9%) zeigten ein hohes Verzerrungspotenzial, 380 (73%) ein mäßiges und 96 (18%) ein niedriges. Die Evidenzlage war moderat bis sehr niedrig.

Untersuchte Antidepressiva waren stets wirksamer als Placebo

Für den Vergleich „Antidepressivum versus Placebo“ wurden 432 Studien eingeschlossen. Alle untersuchten Antidepressiva waren wirksamer als Placebo, mit Odds-Ratios (OR) zwischen 2,13 (95%-Wahrscheinlichkeitsintervall

Tab. 1. Studiendesign [nach Cipriani et al., 2018]

Erkrankung	Major Depression
Studienziel	Wirksamkeit und Verträglichkeit von Antidepressiva im Vergleich
Studiendesign	Metaanalyse
Durchsuchte Datenbanken	Cochrane Central Register kontrollierter Studien; CINAHL (Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature); Embase; LILACS-Datenbank (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature); Medline; Medline In-Process; PsycINFO; Websites der Zulassungsbehörden; internationale Register für veröffentlichte und unveröffentlichte, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studien
Sponsor	Metaanalyse: National Institute for Health Research Oxford Health Biomedical Research Centre and the Japan Society for the Promotion of Science Einbezogene Studien: 78 % gesponsert von pharmazeutischen Firmen
Studienregisternr.	CRD42012002291 (PROSPERO)

[CrI] 1,89–2,41) für Amitriptylin und 1,37 (95%-CrI 1,16–1,63) für Reboxetin.

Die größte Abbruchrate wies Clomipramin auf (OR 1,30; 95%-CrI 1,01–1,68). Nur Agomelatin (OR 0,84; 95%-CrI 0,72–0,97) und Fluoxetin (0,88; 0,80–0,96) waren mit weniger Therapieabbrüchen assoziiert als Placebo.

Je älter die Studie war, desto größer waren die berichteten Unterschiede zwischen Verum und Placebo.

Head-to-Head-Vergleich zeigt Unterschiede

Im Head-to-Head-Vergleich (Tab. 2) zeigten sich in den 194 einbezogenen Studien Agomelatin, Amitriptylin, Escitalopram, Mirtazapin, Paroxetin, Venlafaxin und Vortioxetin wirksamer als andere Antidepressiva (OR 1,19–1,96). Am wenigsten wirksam waren Fluoxetin, Fluvoxamin, Reboxetin und Trazodon (OR 0,51–0,84). In Bezug auf die Akzeptanz schnitten Agomelatin, Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Ser-

tralin und Vortioxetin besser ab als andere Antidepressiva (OR 0,43–0,77). Die höchsten Abbrecherquoten zeigten Amitriptylin, Clomipramin, Duloxetin, Fluvoxamin, Reboxetin, Trazodon und Venlafaxin (OR 1,30–2,32).

Auffallend war, dass sich bei den Head-to-Head-Studien das neuere, experimentelle Arzneimittel stets signifikant wirksamer zeigte als die Kontrollsubstanz. Wurde dieser „Neuigkeitsaspekt“ in den Auswertungen berücksichtigt, reduzierten sich die Unterschiede zwischen den einzelnen Antidepressiva.

Fazit der Studienautoren

Alle identifizierten Antidepressiva zeigten sich bei Erwachsenen mit Major Depression wirksamer als Placebo. Im Head-to-Head-Vergleich schwankten Wirksamkeit und Akzeptanz je nach Arzneimittel und Vergleich.

Interessanterweise hatten Studien zu Depressionen bei Kindern und Jugendlichen ergeben, dass in dieser Patientengruppe Fluoxetin eines der wenigen

wirksamen Antidepressiva war [1]. Ob diese abweichenden Resultate auf unterschiedliche Mechanismen bei einer Depression von Erwachsenen versus Jugendlichen zurückzuführen ist oder auf die geringere Anzahl an Studien bei Jugendlichen, bleibt offen.

Quelle

Cipriani A, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018, Feb 21. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7. [Epub ahead of print].

Literatur

1. Cipriani, A, et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet* 2016;388:881–90.
2. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5. 2015. DOI: 10.6101/AZQ/000364. www.depression.versorgungsleitlinien.de [Zugriff am 28.02.18].

Dr. Maja M. Christ, Stuttgart

Therapieresistente Depressionen

Esketamin intranasal als neue Behandlungsoption

Etwa ein Drittel der Patienten mit depressiven Episoden reagieren nur unzureichend auf die bisher verfügbaren Antidepressiva. Die Adressierung des glutamergen Systems mit intranasalem Esketamin könnte diesen Patienten helfen. In einer Phase-II-Studie zeigte der nasal applizierte NMDA-Rezeptorantagonist dosisabhängige Effekte innerhalb von nur kurzer Zeit.

Depressionen gehen mit Dysbalancen im Neurotransmittersystem einher. Betroffen sind dabei nicht nur das serotonerge und dopaminerge System, auch die glutamerge Transmission moduliert das emotionale Verhalten und ist an der Depressionsgenese beteiligt. Dies kann therapeutisch genutzt werden. So stellte der N-methyl-D-aspartat(NMDA)-Rezeptorantagonist Ketamin in mehreren Studien seine gute Wirksamkeit in der Behandlung von schweren Depressionen unter Beweis. Allerdings muss Ketamin intravenös gegeben werden, was die

breitere Anwendung limitiert. Das S-Enantiomer Esketamin hat eine deutlich höhere Affinität zum NMDA-Rezeptor als das R-Enantiomer und wurde nun als intranasale Formulierung für die Behandlung von therapieresistenten Depressionen weiterentwickelt. Eine Phase-II-Studie sollte Auskunft zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von intranasalem Esketamin in verschiedenen Dosierungen geben.

Methodik

Einbezogen in die doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studie waren

67 Erwachsene in einem durchschnittlichen Alter von 44,7 Jahren (Standardabweichung [SD] 10,0 Jahre) mit einer DSM-IV-TR-basierten Diagnose einer Major Depression und einem nicht ausreichenden Ansprechen auf mindestens zwei verschiedene Antidepressiva. In der ersten doppelblinden Behandlungsphase erhielten die Patienten über die Studientage 1 bis 15:

- Placebo (n=33)
- Esketamin 28 mg (n=11)
- Esketamin 56 mg (n=11)
- Esketamin 84 mg (n=12)

In Studienphase 2 wechselten 28 Patienten der Placebo-Gruppe mit mittleren bis schweren Symptomen in einen der vier Behandlungsarme, die Placebo-Patienten mit milden Symptomen blieben in der Placebo-Gruppe. Während der offenen zweiten Studienphase von Tag 15 bis 74 reduzierte sich die Einnahmehäufigkeit von zweimal wöchentlich auf zunächst einmal wöchentlich und schließlich auf eine Gabe von einmal alle zwei Wochen. Während der