

es zu einer signifikanten Besserung der Lebensqualität. In keiner der Therapiegruppen kam es zu einer Zunahme der Anfallshäufigkeit. Die Schwere der Depression gemessen mit dem Beck-Depressionsinventar war in beiden Therapiegruppen nach 8 und 16 Wochen identisch. Erwartungsgemäß kam es unter Sertralin zu etwas mehr Nebenwirkungen wie Durchfall, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Übelkeit und Müdigkeit.

Zusammengefasst führt sowohl eine Behandlung mit dem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Sertralin als auch eine kognitive Verhaltenstherapie bei Patienten mit einer Epilepsie und einer komorbiden Depression zu einer signifikanten Besserung der Depression

und einer Remission bei über der Hälfte der Patienten. Eine Behandlung mit Sertralin erhöht nicht das Risiko einer Zunahme der Anfallshäufigkeit.

Kommentar

Depressionen sind eine häufige Begleiterkrankung bei Patienten mit einer Epilepsie. Leider werden viele dieser Patienten nicht adäquat mit Antidepressiva behandelt, da die Angst besteht, dass es zu einer Zunahme der Anfallsfrequenz kommen könnte. Die sehr gut geplante Studie aus den Vereinigten Staaten zeigt, dass diese Befürchtung unbegründet ist. Sowohl eine medikamentöse Therapie mit Sertralin als auch eine kognitive Verhaltenstherapie führten nach kurzer Zeit bei mehr als der Hälfte der Patienten

zu einer Remission der Depression. Wichtig ist daher, Depression bei Epilepsie-Patienten rechtzeitig zu diagnostizieren und adäquat zu behandeln. Ein Nachteil der hier durchgeführten Studie ist, dass es keine Placebo-Gruppe gab. Dies beruhte darauf, dass die zuständige Ethikkommission eine Placebo-Therapiegruppe für unethisch hielt. Daher musste der Vergleich zu Placebo mit einer historischen Kontrolle erfolgen.

Quelle

Gilliam FG, et al. A trial of sertraline or cognitive behavior therapy for depression in epilepsy. *Ann Neurol* 2019;86:552–60.

Antidepressiva



Schwache Wirksamkeit von SSRI bei leichter Depression – ein Artefakt?

Prof. Dr. Hans-Peter Volz, Werneck
Mit einem Kommentar des Autors

Die herrschende Meinung, dass Antidepressiva bei leichteren Depressionsgraden wenig bis gar nicht wirksam sind, ist möglicherweise nicht haltbar. Eine Metaanalyse auf Patientenebene von Studien mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) legt nahe, dass Unterschiede außerhalb der depressiven Kernsymptomatik und Deckeneffekte zu der falschen Annahme geführt haben.

Kirsch et al. [1] zeigten in einer – auch in der Laienpresse – viel beachteten Metaanalyse randomisierter, Placebo-kontrollierter Zulassungsstudien, dass Antidepressiva nur bei schwereren Depressionsgraden eine von Placebo unterschiedliche Wirkung aufweisen. Das führte zum Teil zu Aussagen wie, Antidepressiva seien nur Placebos, und verunsicherte viele Patienten, die Antidepressiva einnahmen, aber auch verordnende Kollegen. Eine breite Diskussion schloss sich hier an, in zahlrei-

chen Leitlinien wurde letztendlich die Aussage, dass Antidepressiva bei leichteren Depressionsgraden nicht wirkten, übernommen.

Kirsch et al. stellten in ihrer Metaanalyse eine Beziehung her zwischen dem initialen Schweregrad (gemessen mit dem Summenwert der Hamilton-Depressionskala [HAMD]) und der Besserung im Therapieverlauf im Vergleich zu Placebo (ebenfalls mit dem Summenwert der HAMD gemessen). Die jetzt vorliegende Untersuchung näherte sich dieser

Fragestellung auf einem methodisch ungleich höheren Niveau: Eingeschlossen wurden hier alle auf Patientenebene erhobenen Daten der industriegesponserten, Placebo-kontrollierten Akutstudien, die mit Citalopram, Paroxetin oder Sertralin durchgeführt wurden und die 17-Item-HAMD als Effektivitätsparameter verwendeten. Diese Stichprobe umfasste 8262 Patienten aus 28 Studien. Die Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt:

- Nicht-schwere Depression (HAMD-17-Summenscore ≤ 18), $n = 654$
- Schwere Depression (HAMD-17-Summenscore ≥ 27), $n = 1377$
- Mittelschwere Depression (HAMD-17-Summenscore zwischen 19 und 26), $n = 6231$

Die Effektivität wurde nicht nur mit dem HAMD-17-Summenscore ausgewertet, sondern auch mit einem Subscore aus sechs Items (HAMD-6), der die depressive Kernsymptomatik widerspiegelt (depressive Stimmung, Schuldgefühle, Beeinträchtigung der Arbeit und Aktivitäten, psychomotorische Verlangsamung, psychische Angstsymptome, allgemeine körperliche Angstsymptome), sowie mit dem HAMD-Item 1 „depres-

Referiert & kommentiert

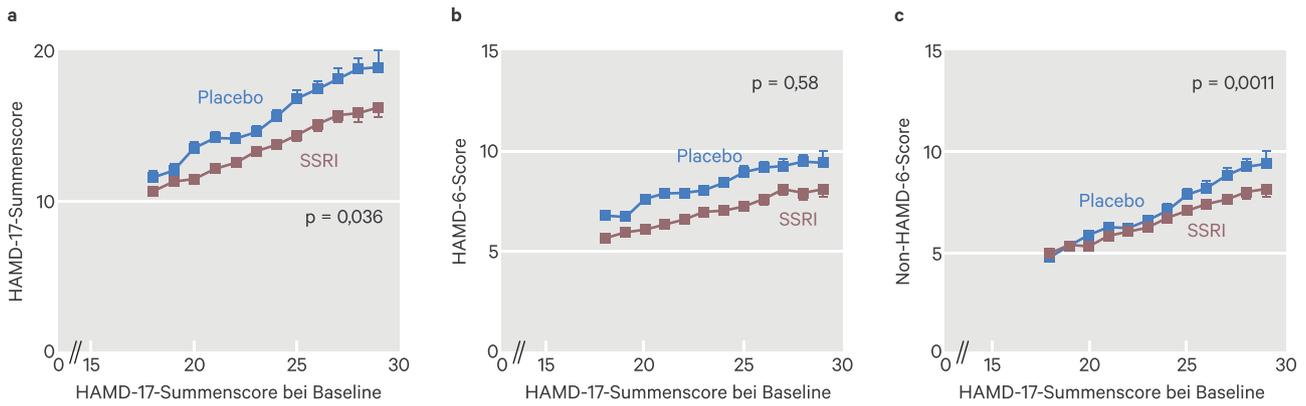


Abb. 1. Abhängigkeit des Unterschieds Verum – Placebo von der initialen Depressionsschwere (gemessen mit dem HAMD-17-Summenwert). Dargestellt sind die Mittelwerte der erreichten Endpunkt-Scores: **a)** Endpunkt ebenfalls mit dem HAMD-17-Summenwert gemessen (ausgeschlossen von dieser Analyse wurden extreme Ausreißer); **b)** Endpunkt HAMD-6-Subscore (depressive Kernsymptomatik; die depressive Stimmung allein [HAMD-Item 1] zeigte einen ähnlichen Verlauf [nicht gezeigt]); **c)** Endpunkt Non-HAMD-6-Subscore (mod. nach [Hieronymus et al.]); HAMD: Hamilton-Depressionsskala

sive Stimmung“. Zusätzlich wurde ein Subscore mit den elf Items jenseits der depressiven Kernsymptomatik ausgewertet (Non-HAMD-6).

Studienergebnis

Der Unterschied zwischen Placebo und Verum nahm bei Verwendung des HAMD-17-Gesamtscores als Effektivitätsparameter bei zunehmender Depressionsschwere zu (im Sinne des Ergebnisses der Studie von Kirsch et al., [1]). Hingegen war dies bei Verwendung der beiden anderen Parameter (HAMD-6, HAMD-Item 1) nicht der Fall, aber deutlich bei Verwendung des Non-HAMD-6-Scores (Abb. 1; HAMD-1-Wert nicht dargestellt).

Welche Items „treiben“ nun den Unterschied zwischen Verum und Placebo, wenn der HAMD-17-Gesamtwert verwendet wird? Dieser Frage wurde in einer Einzel-Item-Analyse mit Auswertung der Effektstärken nachgegangen. Dabei zeigte sich, dass die Items der HAMD-6 in der leicht depressiven und der schwer depressiven Gruppe ähnlich stark gebessert wurden. Dagegen wurden vor allem die Schlafitems, Agitation und somatische Symptome in der wenig depressiven Gruppe kaum gebessert (oder verschlechtern sich sogar), während sie sich in der schwer depressiven Gruppe deutlich besserten (Abb. 2). Diese Items waren aber auch zur Base-

line bei der leicht depressiven Gruppe deutlich geringer ausgeprägt als bei der schwer depressiven Gruppe, sodass sie sich gar nicht deutlich bessern konnten (Deckeneffekt).

Eine Schlussfolgerung der Autoren: Die von viele Autoren beschriebene Prädiktion eines geringen Placebo-Verum-Unterschieds bei leichter Depression rührt daher, dass als Haupt-Wirksamkeitsparameter ein Instrument verwendet wurde, bei dem zahlreiche Items *außerhalb der Kernsymptomatik* der Depres-

sion bei den leicht Depressiven eine geringe Ausprägung hatten und sich so, im Gegensatz zu schwer Depressiven, gar nicht bessern konnten, während es in Bezug auf die *Kernsymptomatik* der Depression keinen Unterschied der Wirksamkeit von Antidepressiva bei leicht oder schwer Depressiven gibt.

Kommentar

Dies ist eine überaus interessante Studie. Sie legt, überspitzt formuliert, nahe, dass die Resultate von Kirsch et al. darauf

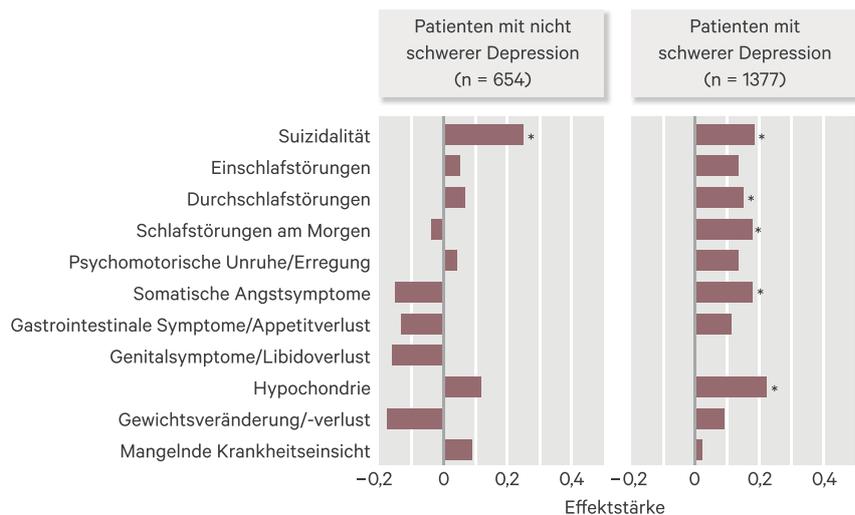


Abb. 2. Effektstärken der antidepressiven Therapie (im Vergleich zu Placebo) in Bezug auf die Non-HAMD-6-Items bei Patienten mit nicht schwerer vs. schwerer Depression (nicht schwere Depression: Baseline-HAMD-17 ≤18; schwere Depression: Baseline-HAMD-17 ≥27); *p < 0,05 (mod. nach [Hieronymus et al.]). Bei der depressiven Kernsymptomatik (HAMD-6) ergaben sich hingegen in beiden Patientengruppen gleichsinnige Veränderungen (nicht gezeigt).

Referiert & kommentiert

beruhen, dass es einen deutlichen Effektunterschied in Abhängigkeit von der Ausgangsschwere der Depression bei HAMD-Items gibt, die *nicht* die Kernsymptomatik der Depression beschreiben, aber eben nicht bei der depressiven Symptomatik an sich. Die Schlussfolgerung der Analyse von Kirsch et al. ist also letztendlich einem Artefakt der verwendeten Skala geschuldet.

In der Diskussion verweisen die Autoren zu Recht, wie auch der Kommentator dieser Studie, Furukawa, darauf, dass eine Reihe anderer Studien ein ähnliches Resultat wie Hieronymus et al. fanden, aber auch ähnliche wie Kirsch et al. Falls diese Ergebnisse bestätigt werden sollten, ist das rasch übernommene Pa-

radigma, dass Antidepressiva bei leichteren Depressionen keine von Placebo unterschiedliche Wirksamkeit erzielen können, nicht mehr zu halten. Es wäre schön, aber wohl eine illusorische Annahme, wenn diese Studie eine ähnlich breite Rezeption erführe wie jene von Kirsch vor elf Jahren, auch in der Laienpresse.

Interessenkonflikterklärung

Prof. Volz erklärt folgende potenzielle Interessenkonflikte aus den letzten zwei Jahren:
Beratungen: Lundbeck, Pfizer Pharma, Dr. Willmar-Schwabe, Bayer Vital, Janssen-Cilag, Otsuka Pharma Deutschland, neuraxpharm, Recordati Deutschland
Vorträge: Lundbeck, AstraZeneca, Pfizer Pharma, Dr. Willmar-Schwabe, Bayer Vital, Lilly Deutschland, Janssen-Cilag, Servier Deutschland, Dr. Pfleger Arzneimittel
Aktien: Novartis

Quellen

- Hieronymus F, et al. Influence of baseline severity on the effects of SSRIs in depression: an item-based, patient-level post-hoc analysis. *Lancet Psychiatry* 2019;6:745–52.
Furukawa TA. Baseline severity and efficacy of antidepressants: into the third generation of research. *Lancet Psychiatry* 2019;6:715–6.

Literatur

1. Kirsch I, et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008;5:e45.

Epilepsie



Kongenitales Missbildungsrisiko bei pränataler Exposition von zehn Antiepileptika

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

Eine umfangreiche Kohortenstudie auf der Basis französischer Krankenversicherungsdaten belegt, bezogen auf 23 spezifische Fehlbildungen, erneut das hohe Missbildungsrisiko von Valproinsäure bei Einnahme in der Frühschwangerschaft. Für die anderen betrachteten Antiepileptika gab es nur wenige Sicherheitssignale.

Antiepileptika werden nicht nur zur Behandlung der Epilepsie, sondern auch zur Behandlung neuropathischer Schmerzen, psychiatrischer Erkrankungen und zur Prophylaxe der Migräne eingesetzt. Ein Problem der Antiepileptika ist das Risiko kongenitaler Missbildungen, wenn sie in der Frühschwangerschaft eingenommen werden. Hier gibt es seit vielen Jahren eindeutige Daten zu einem erhöhten Risiko für Valproinsäure. Bei einer Kombinationstherapie mit zwei oder mehreren Antiepileptika ist das Missbildungsrisiko für das Neugeborene deutlich höher als bei einer Monotherapie.

Methodik

Es handelt sich um eine nationale Kohortenstudie auf der Basis von französischen Krankenversicherungsdaten. Hierbei wurden zwei Datenbanken genutzt, die über identische Patientencodes miteinander verknüpft sind: die Datenbank der nationalen Krankenversicherung mit Informationen über alle ambulant erbrachten medizinischen Leistungen und u. a. die Verordnung von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln sowie die nationale Datenbank zu Krankenhausaufnahmen und -entlassungen, u. a. mit Informationen zu Entlassdiagnosen.

Für die retrospektive Kohortenstudie wurden alle Entbindungen (ohne Mehrlingsschwangerschaften) im Zeitraum zwischen Januar 2011 und März 2015 erfasst. Als Expositionsgruppe wurden Frauen ausgewählt, die im Zeitraum von einem Monat vor und zwei Monaten nach Beginn der Schwangerschaft eine Verordnung über ein Antiepileptikum einlösten. Die Vergleichsgruppe waren schwangere Frauen ohne Verschreibung von Antiepileptika. Kongenitale Missbildungen (aus einer Liste von 23 spezifischen Fehlbildungen) wurden bis zu 12 Monate nach der Geburt erfasst.

Ergebnisse

Die analysierte Kohorte umfasste 1 886 825 Schwangerschaften. Während dieser Schwangerschaften hatten 8794 Frauen eine Verschreibung eines Antiepileptikums erhalten: 2997 Lamotrigin, 1671 Pregabalin, 980 Clonazepam, 913 Valproinsäure, 579 Levetiracetam, 517 Topiramat, 512 Carbamazepin, 365 Gabapentin, 139 Oxcarbazepin und 80 Phenobarbital (41 andere).

Die Einnahme von Valproinsäure war mit acht spezifischen kongenitalen Missbildungen assoziiert. Die häufigsten waren Spina bifida (Odds-Ratio [OR]