

Wirksamkeitsunterschiede zwischen Escitalopram und Citalopram

Eine systematische Übersicht

Hans-Peter Volz, Werneck

Wirksamkeitsunterschiede zwischen Antidepressiva konnten bisher nur ausnahmsweise (z. B. Venlafaxin vs. SSRI) nachgewiesen werden.

Aufgrund der Tatsache, dass Escitalopram das linksdrehende Enantiomer des Razemats Citalopram ist, stellte sich von Markteinführung an die Frage, ob diese Substanz über pharmakodynamische Unterschiede hinaus auch klinische Wirksamkeitsvorteile bietet.

Um diesen Gesichtspunkt genauer zu untersuchen, wurden die Studien, die zur Evidenzstufe Ia (systematische Übersichtsarbeiten von randomisierten klinischen Studien) und Ib (randomisierte klinische Studien) vorlagen, in Bezug auf die Wirksamkeitsparameter Response (mindestens 50%ige Verbesserung der depressiven Symptomatik auf einer Depressionsskala) und Remission (Verringerung der depressiven Symptomatik unter einen definierten Schwellenwert) sowie Veränderung der depressiven Symptomatik (Punktwertunterschied auf einer Depressionsskala zwischen Beginn und Ende der Studie) erfasst und dargestellt. Insgesamt ergab sich, dass etwa 20 % mehr Patienten unter Escitalopram im Vergleich zu Citalopram respondierten, bei der Remission betrug der Unterschied 30 %, der Punktwertunterschied in der Montgomery-Åsberg-Depressionsskala (MADRS) betrug zwischen 1 und 2 Punkte (statistisch signifikanter Unterschied). In einer Subanalyse unter Berücksichti-

gung initialer Schweregrade zeigte sich ein zunehmender Unterschied zwischen Citalopram und Escitalopram mit Zunahme des initialen Depressionsschweregrads.

Schlüsselwörter: Escitalopram, Citalopram, Wirksamkeit, Metaanalysen

Psychopharmakotherapie
2011;18:172–8.

Nach einer Studie der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist die Depression weltweit der häufigste Grund für deutliche Beeinträchtigungen im Leben, mit weitem Abstand vor allen anderen körperlichen und psychiatrischen Krankheiten [26]. Daten aus der aktuellen nationalen Versorgungsleitlinie „unipolare Depression“ [11] zeigen, dass pro Jahr allein mehr als 4,6 Millionen Menschen in Deutschland erkranken. Damit ist die Depression eine der häufigsten Volkskrankheiten.

Zudem ist die Depression mit einer hohen Rate an Komorbidität behaftet. Etwa 60 % aller depressiven Patienten leiden zusätzlich an einer weiteren psychischen Erkrankung, beispielsweise einer Angsterkrankung [33]. Aber auch die Komorbidität mit somatischen Erkrankungen wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs oder Diabetes mellitus ist fast doppelt so hoch wie bei nicht depressiven Patienten [33]. Durch die Komorbidität verschlechtert sich die Prognose einer erfolgreichen Behandlung der Patienten erheblich.

Im Jahr 2008 entfielen in der ambulanten fachärztlichen Versorgung mehr als 20 % aller Behandlungsfälle auf die unipolare Depression [12, 42]. Laut der Krankheitskostenrechnung des statis-

tischen Bundesamtes wurden im Jahr 2008 annähernd 200 000 Fälle von Depressionen stationär in Krankenhäuser aufgenommen [12]; dies ist wahrscheinlich darin begründet, dass rund 25 % aller Patienten mit Depressionen ein schweres Krankheitsbild [11] entwickeln.

Depressionen führen zunehmend zu Arbeitsunfähigkeit und Arbeitsausfällen. Nach Angaben beispielsweise der Techniker Krankenkasse [34] und des BKK Bundesverbands [4] sind Depressionen nach akuten Infektionen der oberen Atemwege und Rückenschmerzen die dritthäufigste Diagnose für Krankschreibungen, so dass nach Hochrechnungen bundesweit pro Jahr etwa 20 Millionen Arbeitsfehltag auf die Diagnose „depressive Störungen“ zurückgehen. Laut Angaben der Techniker Krankenkasse [35] betrug die Arbeitsunfähigkeitsdauer/Fall im Jahr 2009 53,7 Tage. Wegen Depression wurden im Jahr 2008 in Deutschland rund 18 000 Menschen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit vorzeitig berentet (Durchschnittsalter etwa 51 Jahre; [10], siehe Seiten 54, 55, 64, 65; 2008). Angesichts dieser enormen Bedeutung der Depression kommt es auf effektive, in der Breite einsetzbare Therapieoptionen an.

Die Frage der unterschiedlichen Effektivität von Antidepressiva wird zum Teil kontrovers diskutiert, Stellungnahmen reichen von pauschalisierenden Aussagen wie, alle Antidepressiva seien gleich stark wirksam [1, 11], bis zu differen-

Prof. Dr. Hans-Peter Volz, Krankenhaus für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatische Medizin Schloss Werneck, Balthasar-Neumann-Platz 1, 97440 Werneck,
E-Mail: hans-peter.volz@kh-schloss-werneck.de

zierten Darstellungen und Wertungen der gesamten Studienlage (z. B. [24]). Ein wesentliches Element des Wirksamkeitsvergleichs stellen Metaanalysen dar, die zum Teil tatsächlich klinisch bedeutsame Wirksamkeitsunterschiede detektieren konnten, zum Beispiel beim Vergleich von Venlafaxin mit den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) (z. B. [3, 37], aber: [39]). Gerade bei dem linksdrehenden Enantiomer Escitalopram des razemischen Gemischs Citalopram stellt sich die Frage nach Wirksamkeitsunterschieden. Zwar gibt es eine Reihe pharmakodynamischer Unterschiede zwischen diesen beiden Substanzen, die einen Wirksamkeitsunterschied bedingen könnten [7, 15, 28–30]; allerdings ist die Substanz einer Me-too-Debatte ausgesetzt, ihr therapeutischer Mehrwert wird zum Teil heftig bestritten.

Aus diesem Grunde erschien es nützlich, aus Studien hohen Evidenzgrads klinisch bedeutsame Wirksamkeitsparameter zu erfassen und die Ergebnisse im Hinblick auf die Frage zu untersuchen, ob es Wirksamkeitsunterschiede zwischen Escitalopram und Citalopram gibt. Ausgewählt wurden Studien der Evidenzstufe Ia (systematische Übersichtsarbeiten von randomisierten klinischen Studien, RCT) und Ib (randomisierte klinische Studien) (Einteilung nach der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses). Die Auswertung erfolgte für die Wirksamkeitsparameter *Response* (mindestens 50%ige Verbesserung der depressiven Symptomatik auf einer Depressions-skala), *Remission* (Verringerung der depressiven Symptomatik unter einen

definierten Schwellenwert) sowie *Veränderung der depressiven Symptomatik* (Punktwertunterschied auf einer Depressions-skala zwischen Beginn und Ende der Studie).

Methodik

Es wurde eine systematische Literaturrecherche in folgenden Datenbanken für den Zeitraum 1995 bis 2010 durchgeführt:

- Medline
- International Pharmaceutical Abstracts (IPA)
- ISTPB (Index to Scientific Proceedings and Books)
- Embase
- Biosis
- Derwent Drugfile
- SciSearch

Der Suchalgorithmus betraf englischsprachige Publikationen von Akutstudien (Dauer mindestens sechs Wochen) mit Escitalopram und/oder Citalopram im Anwendungsgebiet „Depression“. Bei Mehrfachpublikationen identischer RCTs wurden die Vollpublikationen in die Analyse eingeschlossen.

Folgende RCTs konnten identifiziert werden:

- Plazebo-kontrollierte RCTs versus Escitalopram einschließlich Citalopram-Arm [6, 18, 32]
- Direkte Vergleichsstudien Escitalopram versus Citalopram [9, 25, 41]

Die Qualität der recherchierten Publikationen zu RCTs wurde anhand der etablierten und akzeptierten Methoden von Jadad [14] ermittelt (**Tab. 1**).

Die drei Plazebo-kontrollierten Studien waren als Zulassungsstudien darauf

konzipiert, einen Wirksamkeitsunterschied zwischen Escitalopram und Plazebo zu zeigen. Citalopram wurde hier als Referenzsubstanz zur Kontrolle der Sensitivität des Studiendesigns mitgeführt. Von den drei direkten Vergleichsstudien wurde Colonna et al. [9] als Nicht-Überlegenheitsstudie gepowert. Die Studien von Moore et al. [25] und Yevtushenko et al. [41] sind sogenannte Überlegenheitsstudien, das heißt, ihr Design ist, im Gegensatz zu den anderen RCTs, darauf ausgelegt, eine Überlegenheit des einen der zwei aktiven Komparatoren gegenüber dem anderen zu finden. Nach anerkannten Evidenzkriterien (siehe oben) entsprechen diese Studien der Evidenzstufe Ib. Sämtliche systematischen Übersichtsarbeiten (Evidenzstufe Ia) wurden erfasst. Im Zentrum der Wirksamkeitsanalyse stehen Response, Remission und die Verbesserung der depressiven Symptomatik auf Skalenniveau. Ergänzend wird auf Wirksamkeitsunterschiede bei schwerer Depression und auf den antidepressiven Wirkungseintritt eingegangen. Verglichen werden die Studienergebnisse von Escitalopram vs. Citalopram (10 mg Escitalopram vs. 20 mg Citalopram bzw. 20 mg Escitalopram vs. 40 mg Citalopram).

Ergebnisse

Response

Als Responsekriterium wurde der Anteil an Patienten, die eine mindestens 50%ige Abnahme im MADRS-Summenscore während des Beobachtungszeitraums aufwiesen, definiert.

Randomisierte klinische Studien. In den zwei auf Überlegenheit angelegten Studien wurde die Wirksamkeit von Escitalopram im Vergleich zu Citalopram in der Behandlung von ambulanten depressiven Patienten untersucht [25, 41]. Nach acht bzw. sechs Wochen sprachen unter Escitalopram statistisch signifikant mehr Patienten auf die Therapie an als unter Citalopram (76,1 % vs. 61,5 %; $p < 0,009$; Number needed to treat [NNT]: 7 [25]; 95,4 % vs. 83,3 %; $p < 0,001$; NNT: 8 [41]).

Tab. 1. Beurteilung der Qualität der publizierten RCTs nach Jadad [14]

Referenz	Jadad-Score			Gesamt-Score
	Randomisierung	Verblindung	Patientenausschluss	
SCT-MD-02 [32]	1	1	1	3
Burke et al. 2002 [6]	1	1	0	2
Lepola et al. 2003 [18]	2	1	1	4
Colonna et al. 2005 [9]	2	2	1	5
Moore et al. 2005 [25]	2	2	1	5
Yevtushenko et al. 2007 [41]	2	2	1	5

Insgesamt können 5 Punkte erreicht werden. Bei einer Punktzahl von 2 oder weniger wird von einer schlechten („poor“) Qualität der Publikation gesprochen.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

Systematische Übersichtsarbeiten von randomisierten klinischen Studien. In acht Übersichtsarbeiten wird die Wirksamkeit von Escitalopram gegenüber Citalopram unter anderem in dem patientenrelevanten Zielparameter Response verglichen. Die Arbeiten wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt und schließen somit unterschiedliche Einzelstudien in die Analyse ein. Die Ergebnisse sind konsistent und zeigen die statistisch signifikant überlegene Wirksamkeit von Escitalopram gegenüber Citalopram. Die Metaanalyse der unabhängigen Cochrane Collaboration [8] und die Metaanalyse der Lundbeck GmbH [21] schließen alle sechs genannten Einzelstudien ein und eignen sich für einen umfassenden Vergleich. In beiden Metaanalysen ist die überlegene Wirksamkeit von Escitalopram gegenüber dem Razemat Citalopram belegt ($p=0,006$ bzw. $p=0,02$). Das staatliche norwegische „Knowledge Center for the Health Services“ [31] inkludierte im Vergleich zu der Cochrane- und der Lundbeck-Analyse in seine Metaanalyse nur vier der Einzelstudien. Auch hier wird die Überlegenheit von Escitalopram gegenüber Citalopram gezeigt ($p=0,02$; Details siehe **Tab. 2**). Dargestellt sind die Odds-Ratios (OR). Darüber hinaus bestätigen fünf weitere Übersichtsarbeiten der Evidenzstufe Ia den Zusatznutzen von Escitalopram gegenüber Citalopram in dem Zielparameter Response (**Tab. 3**). Bemerkenswert ist, dass der Effekt bei schwer depressiven Patienten besonders ausgeprägt ist [17] (siehe hierzu auch weiter unten).

Remission

Die Remission ist ein weiteres international anerkanntes Zielkriterium zur Beurteilung patientenrelevanter Thera-

Tab. 2. Ergebnisse Response aus systematischen Übersichtsarbeiten, in denen ein Odds-Ratio (OR) berechnet wurde; OR < 1 bedeutet Überlegenheit von Escitalopram

Referenz	OR	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
[8]	0,67	0,50–0,87	0,006
[21]	0,68	0,49–0,93	0,02
[31]	0,70	0,52–0,94	0,02

pieeffekte. Sie ist definiert als die Verringerung der depressiven Symptomatik unter einen bestimmten Schwellenwert auf einer Depressionskala, bei dem die Kriterien für eine Depression nicht mehr erfüllt sind. In den hier vorgestellten Studien ist der Schwellenwert für das Erreichen einer Remission ein MADRS-Score ≤ 12 .

Randomisierte klinische Studien. In den direkten Vergleichsstudien remittierten nach acht bzw. sechs Wochen unter Escitalopram statistisch signifikant mehr Patienten als unter Citalopram (56,1 % vs. 43,6 %; $p<0,05$; NNT: 8 [25]; 89,8 % vs. 50,9 %; $p<0,001$; NNT: 3 [41]).

Systematische Übersichtsarbeiten von randomisierten klinischen Studien. Die überlegene Wirksamkeit von Escitalopram gegenüber Citalopram aus den Einzelstudien in dem patientenrelevanten Zielparameter Remission wird in systematischen Übersichtsarbeiten der Evidenzstufe Ia bestätigt. Insgesamt belegen sechs Übersichtsarbeiten den therapierelevanten höheren Nutzen von Escitalopram im Vergleich zu Citalopram. In vier Arbeiten wurde hierzu ein Odds-Ratio berechnet (**Tab. 4**). Die Metaanalyse der Cochrane Collaboration [8] und die Metaanalyse der Lundbeck GmbH [21] mit der gesamten derzeit verfügbaren Evidenz zeigen einen deutlichen Zusatznutzen von Escitalopram gegenüber Citalopram in dem Zielparameter Remission ($p=0,02$; $p=0,01$). Um die Erstattungsfähigkeit von Antidepressiva zu bewerten, führte die staatliche schwedische „Dental and Pharmaceutical Benefits Agency TLV“ [40] eine eigene Metaanalyse durch. In diesem HTA (Health technology assessment) wurden 18 Antidepressiva beurteilt; für Escitalopram ergab sich unter allen eingeschlossenen modernen Antidepressiva die höchste Wahrscheinlichkeit für eine Remission. Im direkten Vergleich

Tab. 3. Ergebnisse Response aus weiteren systematischen Übersichtsarbeiten

Referenz	Escitalopram [%]	Citalopram [%]	p-Wert
[16]	59,7	52,3	0,0043
[19]	63,6	53,6	<0,01
[2]	55,5	50,8	0,01
[20]	56	41	0,007
[17]	58	39	<0,001

Tab. 4. Ergebnisse zur Remission aus systematischen Übersichtsarbeiten, Parameter Odds-Ratio (OR); OR < 1 bedeutet Überlegenheit von Escitalopram

Referenz	OR	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
[8]	0,53	0,3–0,93	0,02
[21]	0,45	0,24–0,85	0,01
[40]	0,659	0,509–0,854	$\leq 0,05$
[31]	0,70	0,54–0,91	0,008

zu Citalopram stellte sich auch hier die statistisch signifikante Überlegenheit von Escitalopram heraus.

In zwei weiteren Arbeiten wurden die Remissionsraten direkt miteinander verglichen. Kennedy et al. [16] ermittelten Remissionsraten von 47,8 % für Escitalopram und 42,7 % für Citalopram ($p\leq 0,05$); bei Lepola et al. waren es 51,6 % vs. 44,3 % ($p<0,05$).

Verbesserung der depressiven Symptomatik auf Skalenniveau

Die Verbesserung der depressiven Symptomatik wird anhand einer geeigneten Depressionskala (z. B. MADRS-Skala) gemessen. Dabei wird sowohl die Differenz eines Behandlungsarms zwischen Studienbeginn und Studienabschluss als auch die Differenz zwischen zwei Behandlungsarmen (z. B. Escitalopram vs. Citalopram) erfasst. Im Folgenden wird auf die Differenz zwischen Escitalopram und Citalopram am Studienabschluss eingegangen.

Randomisierte klinische Studien. In den zwei Überlegenheitsstudien verbesserte sich die depressive Symptomatik im Behandlungsverlauf unter Escitalopram statistisch signifikant und klinisch relevant stärker als unter Citalopram ($p<0,05$ bzw. $p<0,001$ [25, 41]). Die Differenz zwischen Es-

Tab. 5. Ergebnisse zur Behandlungsdifferenz aus systematischen Übersichtsarbeiten

Referenz	Standard mean difference (smd)	Mean difference (md)	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
[8]	-0,17	-	-0,30; -0,04	0,009
[21]	0,19	1,6	0,08; 0,29 (smd) 0,72; 2,49 (md)	0,0006 (smd) 0,0004 (md)
[16]	-	1,2	0,3; 2,1	0,0094
[2]	-	1,02	0,09; 1,95	0,03
[19]	-	1,77	-	0,015
[13]	-	-	-	<0,05
[20]	-	3,6	-	<0,01
[17]	-	6,0	-	<0,05

citalopram und Citalopram auf der MADRS-Skala am Ende der Studien betrug 2,1 bzw. 3,5 Punkte.

Systematische Übersichtsarbeiten von randomisierten klinischen Studien.

Die überlegene Wirksamkeit von Escitalopram gegenüber Citalopram in dem patientenrelevanten Zielparameter Veränderung der depressiven Symptomatik wird durch acht Übersichtsarbeiten der Evidenzstufe Ia bestätigt (Tab. 5). Die zwei Metaanalysen der vorliegenden Studiendaten belegen den therapierelevanten Zusatznutzen des reinen Enantiomers Escitalopram gegenüber dem Razemat Citalopram im Verlauf der depressiven Symptomatik von Studienbeginn bis Studienende (p=0,009 bzw. p=0,0004 [8, 21]). Sechs weitere Übersichtsarbeiten spiegeln konsistent die statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit von Escitalopram gegenüber Citalopram in der Verbesserung der depressiven Symptomatik wider. Dieser Effekt zeigt sich besonders bei schwer depressiven Patienten [17].

Schwere Depression

Randomisierte klinische Studien.

In der direkten Vergleichsstudie von Yevtushenko et al. [41] wurden zusätzlich zu der gesamten Studienpopulation auch die Patienten mit einer sehr schweren Depression ausgewertet (MADRS >35, n [Escitalopram der Subgruppe] = 66, n [Escitalopram der Gesamtgruppe] = 108, n [Citalopram der Subgruppe] = 143, n [Citalopram der Gesamtgruppe] = 214). Im Vergleich zu der gesamten Studienpopulation wird bei dieser Subgruppe eine noch stärkere Wirksamkeit von Escitalopram im Vergleich zu Citalopram statistisch signifikant belegt, die Differenz auf der MADRS-Skala beträgt 4 Punkte (p<0,001).

Systematische Übersichtsarbeiten von randomisierten klinischen Studien.

In einer Übersichtsarbeit zu schwer depressiven Patienten (MADRS ≥30, n [Escitalopram] = 169, n [Citalopram] = 171, n [Plazebo] = 166) lag der mittlere Unterschied auf

der MADRS-Skala zwischen Escitalopram und Citalopram zu Studienende bei 3,6 Punkten (p<0,01 [20]).

In einer weiteren Analyse veränderte sich die Differenz zwischen Citalopram und Plazebo mit zunehmender Schwere der Depression nur wenig. Der Unterschied zwischen Escitalopram und Plazebo und auch zwischen Escitalopram und Citalopram wurde umso größer, je schwerer die Depression war. Besonders schwer depressive Patienten profitierten nach acht Wochen Escitalopram-Therapie von sechs Punkten Unterschied zur Leitsubstanz Citalopram auf der MADRS-Skala (Abb. 1) [17]. Die überlegene Wirksamkeit bei schwerer Depression wurde in zahlreichen weiteren Studien belegt (Tab. 6).

Tab. 6. Behandlungsdifferenz bei schwerer Depression aus systematischen Übersichtsarbeiten

Referenz	Punkte-Differenz auf der MADRS-Skala	p-Wert
[13]	1,9	<0,05
[19]	2,9	0,029
[20]	3,6	<0,01
[17]	6	<0,05
[16]	2,0	0,0013

Wirkungseintritt

Die Wirkung von Antidepressiva setzt in der Regel verzögert nach zwei bis vier Wochen ein. Ein früherer Wirkungseintritt ist eine wesentliche Eigenschaft eines innovativen Antidepressivums. Messbar ist dieser frühere Wirkungseintritt durch die erste statistisch signifikante Separation von dem Vergleichsmedikament [38].

Randomisierte klinische Studien.

Bereits nach einer Woche Behandlung ist zwischen Escitalopram und Citalopram ein therapierelevanter Unterschied in der Wirkung zu sehen. In der Studie von Yevtushenko et al. [41] zeigte sich nach einer Woche eine statistisch signifikant stärkere Wirkung unter Escitalopram als unter Citalopram auf der MADRS-Skala (p<0,001).

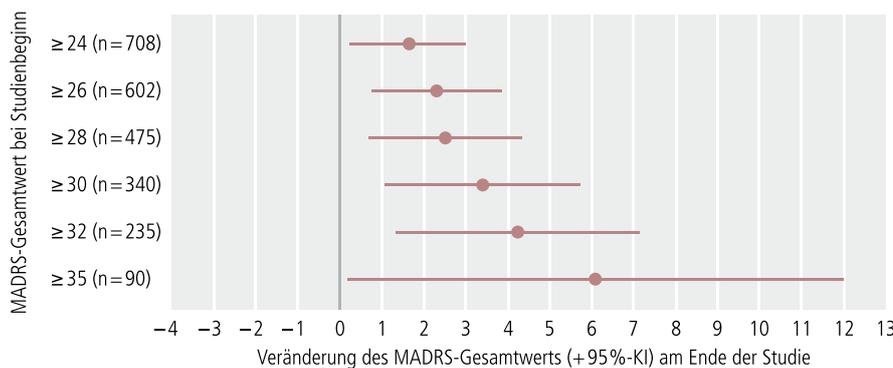


Abb. 1. Veränderung des MADRS-Gesamtwerts nach acht Wochen Behandlung mit Escitalopram in Abhängigkeit von der Schwere der Depression [17]; MADRS: Montgomery-Åsberg-Depressionsskala; KI: Konfidenzintervall

Systematische Übersichtsarbeiten von randomisierten klinischen Studien.

Metaanalysen kontrollierter randomisierter Studien bestätigen den statistisch signifikant früheren Wirkungseintritt von Escitalopram gegenüber Citalopram (Tab. 7).

In der Metaanalyse von Auquier et al. [2] war die Differenz auf der MADRS-Skala unter Escitalopram ebenfalls bereits nach einer Woche signifikant größer als unter Citalopram ($p=0,02$). Gemäß der Analyse von Lepola et al. [19] respondierten Escitalopram-behandelte Patienten signifikant schneller als Citalopram-behandelte Patienten ($p=0,0057$). Diese Ergebnisse wurden in anderen Studien bestätigt [13, 20].

Diskussion

Die vorliegende Arbeit fasst die relevante Literatur, die einen Wirksamkeitsvergleich zwischen Escitalopram und Citalopram ermöglicht, zusammen. Hierbei werden die Wirksamkeitskriterien Response, Remission, Punktwertunterschiede auf der MADRS, Wirksamkeit bei schweren Depressionen und Schnelligkeit des Wirkungseintritts systematisch untersucht. In den genannten Kriterien ist Escitalopram Citalopram konsistent überlegen. Besonders deutlich wird dieser Wirksamkeitsunterschied bei Betrachtung der NNT der direkten Vergleichsstudien [25, 41]. Dieser anerkannte Parameter zur Beschreibung klinischer Wirksamkeitsunterschiede beträgt 7 bzw. 8 bei der Response (d. h. bereits jeder 7. bzw. 8. Patient profitiert von der Behandlung mit Escitalopram im Vergleich zu Citalopram). Bei der Remission beträgt die NNT 3 bzw. 8; das bedeutet – für die NNT 3 ausgedrückt –, dass von 100 behandelten Patienten rund 30 Patienten mehr unter Escitalopram als unter Citalopram remittieren.

Schwieriger als bei der Response und Remission ist die Interpretation der Punktwertunterschiede auf der MADRS. In Studien, die zu einer Zulassung eines neuen Antidepressivums führen, wird in der Regel eine Differenz von 2 Punkten zwischen Verum

Tab. 7. Wirkungseintritt der antidepressiven Wirksamkeit von Escitalopram und Citalopram in Metaanalysen

Referenz/(Sub)Gruppe	Dosierung	Wirkungseintritt [Wochen]
[13]		
Alle Schweregrade:	– Escitalopram 10–20 mg/d	1
	– Citalopram 20–40 mg/d	6
Schwere Depression:	– Escitalopram 10–20 mg/d	1
	– Citalopram 20–40 mg/d	8
[19]		
Alle Schweregrade:	– Escitalopram 10–20 mg/d	1
	– Citalopram 20–40 mg/d	6
Schwere Depression:	– Escitalopram 10–20 mg/d	1
	– Citalopram 20–40 mg/d	–
[20]		
Schwere Depression:	– Escitalopram 10–20 mg/d	1
	– Citalopram 20–40 mg/d	8

und Plazebo gefordert, um die klinische Relevanz eines statistisch signifikanten Ergebnisses zu begründen [22]. Nach Montgomery und Möller [24] liegt eine klinisch relevante Überlegenheit eines Antidepressivums gegenüber einer Vergleichssubstanz vor, wenn 50% dieser Differenz erreicht sind. Dies entspricht somit einem Wirkungsunterschied zwischen zwei Antidepressiva von 1 Punkt auf den Depressionsskalen MADRS oder HAMD.

In den hier vorliegenden Studien wurde dieser relevante Unterschied zwischen zwei aktiven Komparatoren erreicht und sogar überschritten. Die direkten Vergleichsstudien von Moore et al. [25] und Yevtushenko et al. [41] sowie die systematischen Übersichtsarbeiten von Llorca et al. [20] und Lam et al. [17] zeigen sogar eine Überlegenheit von Escitalopram gegenüber Citalopram, die im Rahmen von Zulassungsstudien üblicherweise gegen Plazebo gezeigt werden.

Bis zu einem Drittel der ambulant behandelten Patienten mit einer Depres-

sion leiden unter einer schweren Depression. Stationär aufgenommene depressive Patienten sind in der Mehrzahl (über 60%) schwer depressiv. Im Jahr 2008 waren dies allein 125 000 Patienten [12]. Morbidität und Mortalität sind in dieser Patientengruppe besonders groß. Das Risiko, Rückfälle oder Rezidive zu erleiden, ist deutlich erhöht. Episoden einer schweren Depression sind meist von längerer Dauer, häufig behandlungsresistent und erfordern nicht selten eine stationäre Aufnahme. Die hohe Mortalität ist vor allem durch ein erhöhtes Suizidrisiko bedingt.

Die Überlegenheit von Escitalopram gegenüber Citalopram bei schweren Depressionen ist größer als die, die üblicherweise in Zulassungsstudien zwischen Verum und Plazebo gezeigt wird und die Melander et al. [22] als Unterschied auf einer Depressionsskala von 2 Punkten berechnet haben. Diese ausgeprägte klinische Wirksamkeit von Escitalopram, insbesondere bei schweren Depressionen, ist auch nach den bereits diskutierten Kriterien von Montgomery und Möller [24] klinisch relevant. Dies ist von besonderer Bedeutung, da eine adäquate Therapie der schweren Depression das Suizidrisiko reduziert, die Krankheitsdauer vermindert, Hospitalisierungen verkürzt und die Erwerbsfähigkeit wieder herstellt [27].

Was den schnelleren Wirkungseintritt betrifft, so werden die im Ergebnisteil aufgeführten Befunde in Bezug auf das erste Auftreten eines statistisch signifikanten Unterschieds zwischen Escitalopram und Citalopram durch das Erreichen einer früheren Response [9, 19] und schnelleren Remission bestätigt [9, 19, 20]. Die Datenlage ist somit auch für diesen Wirksamkeitsparameter konsistent und robust.

Ein schnellerer Wirkungseintritt, wie für Escitalopram gegenüber Citalopram nachgewiesen, bedeutet für den depressiven Patienten folgende Vorteile [5, 38]:

- Reduziertes Suizidrisiko
- Geringere Morbidität
- Bessere Lebensqualität
- Höhere Wahrscheinlichkeit für eine Remission

- Bessere Arbeitsfähigkeit
- Verkürzung der depressiven Symptomatik
- Bessere Compliance
- Erhöhung des emotionalen und funktionalen Wohlbefindens

Nach Auffassung des Autors ist somit der Wirksamkeitsunterschied zwischen Escitalopram und Citalopram so überzeugend gezeigt wie für keinen weiteren direkten Vergleich zweier Antidepressiva.

Gleichwohl bestehen auch für diese Übersichtsarbeit Limitationen. So wurden – wie eingangs bereits erwähnt – nur die beiden Vergleichsstudien von Moore et al. [25] und Yevtushenko et al. [41] in Bezug auf den Nachweis eines Wirksamkeitsunterschieds zwischen Escitalopram und Citalopram ausgerichtet. Die meisten der berichteten Befunde wurden demnach post hoc erhoben.

Zudem stellt sich auch hier die Frage nach der Repräsentativität der Studienergebnisse, da aufgrund der Selektionskriterien, die für RCTs gelten, nur ein kleiner Teil depressiver Patienten überhaupt in die Studien eingeschlossen wurde. Somit sollten die hier gezeigten Ergebnisse in „Real-World-Studien“ überprüft werden. Sollten sich dort allerdings die gezeigten Unterschiede bestätigen, wäre Escitalopram als First-Line-SSRI zu betrachten, nicht Citalopram, derzeit Standard vieler Empfehlungen der Kassenärztlichen Vereinigungen.

Allerdings werden der Tenor dieser Arbeit und auch die vorgestellten Ergebnisse durch die kürzlich publik gewordene Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über die Festbetragsgruppenbildung zu SSRI konterkariert. Der G-BA stellt nämlich keine relevanten Unterschiede zwischen Escitalopram und Citalopram fest. Zum Teil wird dies damit begründet, dass der Unterschied zwischen Escitalopram und Citalopram in der Studie von Yevtushenko et al. [41] unerwartet groß sei (und deshalb nicht überbewertet werden dürfe); außerdem wird angeführt, dass in einer Reihe von Metaanalysen nicht die gesamte Evidenz aller RCTs eingeflossen sei bzw. dass jene Metaanalysen, in denen alle RCTs berücksichtigt

wurden, eine zu große Heterogenität aufwiesen. Auch sei ein lediglich statistisch signifikanter Unterschied in den Response- und Remissionsraten nicht ausreichend, um von einem klinisch relevanten Unterschied auszugehen (dies obwohl bei der Beurteilung zu Reboxetin durch das IQWiG diese Parameter als entscheidend gewertet wurden). Die Entscheidung des G-BA ist in vielerlei Hinsicht unplausibel, vor allem aber ist anzumerken, dass etablierte Kriterien ausgehebelt wurden. Es wird sich zeigen, ob in Zukunft überhaupt noch Neuentwicklungen angesichts der willkürlichen Auslegung von Wirkkriterien durch den G-BA den Patienten dauerhaft zur Verfügung stehen. Hier ist unbedingt Transparenz und Nachvollziehbarkeit von Entscheidungen zu fordern.

Efficacy differences between escitalopram and citalopram: A systematic survey

Efficacy differences between antidepressants have only been detected exceptionally (e. g. venlafaxine versus SSRIs; [3, 37]; but [39]). Due to the fact that escitalopram is the enantiomer of the racemate citalopram, the question whether this compound possesses besides pharmacodynamic differences (e. g. [30]) also clinical relevant advantages has been a matter of discussion since the approval of the compound.

In order to investigate this issue thoroughly the relevant studies of evidence level Ia (systematic surveys of randomized controlled studies) and Ib (randomized controlled trials) were summarized regarding three main outcome parameters: response (decrease of the depressive symptomatology of at least 50% on a depression scale), remission (reduction of the depressive symptomatology below a certain threshold on a depression scale) and change in depression symptomatology (point difference on a depression scale during the treatment period).

Overall, approximately 20% more patients responded under escitalopram than under citalopram; regarding remission, this difference is approximately 30%; the point difference on the Montgomery-Åsberg Depression Scale (MADRS) was between 1 and 2 (statistically significant). In a subanalysis it was found that the superiority of escitalopram increased with increasing initial depression severity.

Key words: Escitalopram, Citalopram, efficacy, meta-analyses

Literatur

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. AVP. Arzneiverordnung in der Praxis. Depression. 2. Auflage, 2006.
2. Auquier P, Robitail S, Llorca PM, Rive B. Comparison of escitalopram and citalopram efficacy: A meta-analysis. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2003;7:259–68.

3. Bauer M, Tharmanathan P, Volz HP, Möller HJ, et al. The effect of venlafaxine compared with other antidepressants and placebo in the treatment of major depression. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 2009;259:172–85.
4. BKK Bundesverband. Der BKK Gesundheitsreport 2008 „Seelische Krankheiten prägen das Krankheitsgeschehen“. Internet: www.bkk.de
5. Blier P. Pharmacology of rapid-onset antidepressant treatment strategies. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 15):12–7.
6. Burke WJ, Gergel I, Bose A. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 2002;63:331–6.
7. Chen F, Larsen MB, Sánchez C, Wiborg O. The S-enantiomer of R,S-citalopram, increases inhibitor binding to the human serotonin transporter by an allosteric mechanism. Comparison with other serotonin transporter inhibitors. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:193–8.
8. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression (Review). The Cochrane Collaboration. Oxford: John Wiley & Sons Ltd., 2009.
9. Colonna L, Andersen HF, Reines EH. A randomized, double-blind, 24-week study of escitalopram (10 mg/day) versus citalopram (20 mg/day) in primary care patients with major depressive disorder. *CMRO* 2005;21:1659–68.
10. Deutsche Rentenversicherung. Statistik der Deutschen Rentenversicherung, Rentenzugang 2008, Band 173. www.deutsche-rentenversicherung.de
11. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, et al. (Hrsg.). Depression-Langfassung. 1. Auflage. Berlin, Düsseldorf: DGPPN, ÄZQ, AWMF, 2009. www.dgppn.de, www.versorgungsleitlinien.de, www.awmf-leitlinien.de.
12. Gesundheitsberichterstattung des Bundes 1a, 1b. Diagnosedaten der Krankenhäuser, ICD10-4-Steller. Statistisches Bundesamt. (GBe) 2006–2007, online www.gbe-bund.de (Zugriff am 17.12.2008).
13. Gorman JM, Korotzer A, Su G. Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: Pooled analysis of placebo-controlled trials. *CNS Spectrums* 2002;7(Suppl 1):40–4.
14. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1–12.
15. Kasper S, Sacher J, Klein N, Mossaheb N, et al. Differences in the dynamics of serotonin reuptake transporter occupancy may explain superior clinical efficacy of escitalopram versus citalopram. *Int Clin Psychopharmacol* 2009;24:119–25.
16. Kennedy SH, Andersen HF, Thase ME. Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: A meta-analysis. *CMRO* 2009;25:161–175.
17. Lam RW, Andersen HF. The influence of baseline severity on efficacy of escitalopram and

- citalopram in the treatment of major depressive disorder: An extended analysis. *Pharmacopsychiatry* 2006;39:180–4.
18. Lepola UM, Loft H, Reines EH. Escitalopram (10–20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:211–7.
 19. Lepola UM, Wade A, Andersen HF. Do equivalent doses of escitalopram and citalopram have similar efficacy? A pooled analysis of two positive placebo-controlled studies in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19:149–55.
 20. Llorca PM, Azorin JM, Despiegel N, Verpillat P. Efficacy of escitalopram in patients with severe depression: a pooled analysis. *Int J Clin Pract* 2005;59:268–75.
 21. Lundbeck GmbH. Stellungnahme zum A05-20A Vorbericht, 2009, http://www.iqwig.de/download/A05-20A_DWSVB_SNRI_bei_Patienten_mit_Depressionen.pdf
 22. Melander H, Salmonson T, Abadie E, van Zwieten-Boot B. A regulatory apologia – A review of placebo-controlled studies in regulatory submissions of new-generation antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:623–7.
 23. Montgomery SA, Baldwin DS, Blier P, Fineberg NA, et al. Which antidepressants have demonstrated superior efficacy? A review of the evidence. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:323–9.
 24. Montgomery SA, Möller HJ. Is the significant superiority of escitalopram compared with other antidepressants clinically relevant? *Int Clin Psychopharmacol* 2009;24:111–8.
 25. Moore N, Verdoux H, Fantinoe B. Prospective, multicentre, randomized, double-blind study of the efficacy of escitalopram versus citalopram in outpatient treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:31–137.
 26. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, et al. Depression, chronic disease, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 2007;37:851.
 27. Nemeroff CB. The burden of severe depression: A review of diagnostic challenges and treatment alternatives. *J Psychiat Res* 2007;41:189–206.
 28. Sánchez C. R-citalopram attenuates anxiolytic effects of escitalopram in a rat ultrasonic vocalisation model. *Eur J Pharmacol* 2003;464:155–8.
 29. Sánchez C, Bøgesø KP, Ebert B, Reines EH, et al. Escitalopram versus citalopram: the surprising role to the R-enantiomer. *Psychopharmacology* 2004;174:163–76.
 30. Sánchez C. The pharmacology of citalopram enantiomers: The antagonism by R-citalopram on the effect of S-citalopram. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;99:91–5.
 31. Sæterdahl I. Efficacy and safety for SSRIs and other recent antidepressants for treatment of depression in adults. Norwegian Knowledge Centre for the Health Services 2007.
 32. SCT-MD-02, http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?_file_id=scsr/SCSR_SCT-MD-02_final.pdf
 33. Stieglitz RD, Volz HP. Komorbidität bei psychischen Störungen. Bremen: Uni-med, 2007.
 34. Techniker Krankenkasse. Gesundheitsreport 2009. Internet: www.tk-online.de
 35. Techniker Krankenkasse. Gesundheitsreport 2010. Internet: www.tk-online.de
 36. Thase ME. Defining remission in patients treated with antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 22):35–6.
 37. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry* 2001;178:234–41.
 38. Wade A, Andersen HF. The onset of effect for escitalopram and its relevance for the clinical management of depression. *CMRO* 2006;22:2101–10.
 39. Weinmann S, Becker T, Koesters M. Re-evaluation of the efficacy and tolerability of venlafaxine vs. SSRI: meta-analysis. *Psychopharmacology* 2008;196:511–20.
 40. Wessling A, Ramsberg J. The review of antidepressants. Solna, Schweden: Dental and Pharmaceutical Benefits Agency, 2008.
 41. Yevtushenko VY, Belous AI, Yevtushenko YG, Gusinin SE, et al. Efficacy and tolerability of escitalopram versus citalopram in major depressive disorder: A 6-week, multicenter, prospective, randomized, double-blind, active-controlled study in adult outpatients. *Clin Ther* 2007;29:2319–32.
 42. ZI-ADT Panel. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. Die 50 häufigsten ICD-10-Schlüsselnummern nach Fachgruppen 2009. Internet: www.zi-berlin.de

PPT – Leserbrief

Schmerz – Schmerzmittel – Schmerzmittelabhängigkeit

Zu Recht wurde in den letzten Jahren immer wieder darauf hingewiesen, dass Patienten, die über Schmerzen klagen, zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt wird. In diesem Zusammenhang wurde auch auf eine Unterversorgung von Schmerzpatienten hingewiesen. Es sollten Schmerzzentren in Deutschland entstehen und es wurden 1 500 solcher Zentren gefordert (Huber), die mit Ärzten für Schmerztherapie besetzt werden sollten, so dass kein unter Schmerzen Leidender unzureichend behandelt wird. So jedenfalls lautet die Parole.

Andererseits wird wegen der sehr unterschiedlichen Schmerzformen und Schmerzpatienten gefordert, dass keine vernünftige Behandlung chronischer Schmerzzustände ohne eine psychiatrische, nervenärztliche Beteiligung möglich sein soll. Letzteres wird meiner Ansicht nach immer wichtiger. Dass es Patienten gibt, die Schmerzmittel fordern, ohne einen entsprechenden körperlichen Befund zu haben, ist bekannt. Es ist

darauf hinzuweisen, dass es Schmerzmittelabhängigkeit nach wie vor gibt, die besonders dort auftritt, wo sich Nichtpsychiatern alleine um Schmerzpatienten kümmern. Schmerzmittelabhängigkeit war und ist ein bekanntes Krankheitsbild, es wird aber – allem Anschein nach – immer weniger diagnostiziert, vermutlich weil sich zu viele „Fachfremde“ der Schmerztherapie annehmen. Schmerztherapeuten sind vermutlich vorwiegend Anästhesisten, die zwar mit Schmerzmitteln umgehen können, aber unter Umständen das süchtige Verhalten bei ihren Patienten übersehen.

Aus meiner Beobachtung seit 1996 in einer psychiatrisch-psychotherapeutischen Praxis und einer Tätigkeit in einer Privatklinik seit über 12 Jahren sieht es beispielsweise folgendermaßen aus:

- Von 46 Patienten mit der führenden Diagnose „Schmerz“ wurden 12 Patienten vorher mit Schmerzmitteln so „versorgt“, dass man als Psychiater eine Schmerzmittelabhängigkeit diagnostizieren musste.
- Bei diesen 12 Patienten handelt es sich um Kranke, die, wie sich zeigte, auf dem üblichen Schmerztherapieweg von oralen

Medikamenten über Pflaster schließlich bei Opiat-Injektionen landeten. Es wurde also keine Behandlung *lege artis* durchgeführt, sondern eine nicht indizierte Verordnung von Schmerzmitteln, die schließlich zu einem gravierenden Abhängigkeitssyndrom geführt hat.

Dieses Problem wird besonders deutlich, wenn man beispielsweise die schmerztherapeutische Behandlung der Fibromyalgie betrachtet („Das Fibromyalgie-Syndrom – Dilemma zwischen Leitlinie und Versorgungsrealität“, Ursula Marschall und Andreas Wohlig in: *Barmer GEK-Gesundheitswesen* aktuell 2010, herausgegeben von Uwe Reppschläger et al. Wuppertal 2010, S. 212–38). Danach erhielten 48 % der Patienten Antirheumatika, 11 % starke Opiate, entgegen der ausdrücklichen Leitlinienempfehlung.

Hier ist meiner Ansicht nach Gefahr im Verzuge. Studien wie die eben genannte sollten an anderer Stelle nachgemacht werden.

Prof. Dr. med. Fritz Reimer, Nervenarzt, Psychotherapeut, Bahnhofstraße 10, 74189 Weinsberg