

Behandlung der Depression mit Escitalopram

Ergebnisse einer großen Anwendungsbeobachtung

Hans-Jürgen Möller, München, Michael Friede, Hamburg, und Max Schmauß, Augsburg

Escitalopram (Cipralex®), das therapeutisch wirksame Enantiomer von Citalopram, ist ein hochselektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und ist in Deutschland seit 2003 verfügbar. Es ist zur Behandlung von Episoden einer Major Depression, zur Behandlung von Panikstörungen mit oder ohne Agoraphobie, sozialer Phobie und generalisierter Angststörung zugelassen.

In einer offenen, multizentrischen Anwendungsbeobachtung wurden jetzt Wirksamkeit und Verträglichkeit der Escitalopram-Therapie bei der ambulanten Behandlung von depressiven Erkrankungen unter naturalistischen Bedingungen untersucht. Dabei wurden 11 760 Patienten über acht Wochen mit Escitalopram behandelt. Als Wirksamkeitsparameter wurden mit der Clinical Global Impression Scale der Schweregrad der Erkrankung (CGI-S) und die Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks (CGI-I) erfasst. Der Schweregrad der Depression wurde mit einer modifizierten Version der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (svMADRS) beurteilt.

Im Verlauf der Anwendungsbeobachtung zeigten die Patienten eine deutliche Verbesserung des Schweregrads der Erkrankung (Abnahme des mittleren CGI-S von 4,7 auf 3,1; Abnahme des svMADRS-Summenwerts von 31,8 auf 12,4). Der klinische Gesamteindruck wurde bei der Abschlussbeobachtung durchschnittlich als „viel besser“ beurteilt (CGI-I: 1,9).

Im Mittel erfolgte eine Veränderung des depressiven Zustands von einer schweren Depression hin zu einer leichten Depression oder Remission. An Nebenwirkungen zeigte sich das aus kontrollierten klinischen Studien bekannte Spektrum, wobei am häufigsten Übelkeit (Inzidenz 1,7%), Angst (Inzidenz 0,7%) und Schwindel (Inzidenz 0,6%) verzeichnet wurden. Die meisten Patienten (91,6%) bewerteten die Verträglichkeit von Escitalopram als sehr gut (61,9%) oder gut (29,7%).

Zusammen mit den Ergebnissen der randomisierten kontrollierten Studien belegt die Anwendungsbeobachtung die hohe therapeutische Wirksamkeit der Escitalopram-Therapie bei gleichzeitig guter Verträglichkeit.

Schlüsselwörter: Cipralex®, Citalopram, Depression, Escitalopram

Psychopharmakotherapie 2007;14:149–56.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) haben größtenteils ältere trizyklische Antidepressiva als Mittel der Wahl in der Depressionsbehandlung ersetzt [9, 14]. Sie bieten neben einer guten Wirksamkeit den Vorteil eines günstigen Nebenwirkungsprofils [9]. Alle SSRI hemmen die Serotonin-Wiederaufnahme in das präsynaptische Neuron, allerdings variiert ihre Selektivität enorm. In vielen Fällen können die unterschiedlichen Nebenwirkungen verschiedener SSRI dadurch erklärt werden, dass sie außer an den Serotonin-Rezeptoren auch, allerdings nur

in geringem Ausmaß, an anderen Rezeptoren aktiv sind.

Citalopram ist ein racemisches Gemisch aus S-(+)- und R-(-)-Citalopram, bei dem Escitalopram (= S-(+)-Citalopram) als aktiver Bestandteil die Wiederaufnahmehemmung vermittelt und damit für den antidepressiven Effekt verantwortlich ist [12, 13, 20, 26, 28].

Durch Isolierung des S-Enantiomers wurde das Antidepressivum Escitalopram entwickelt [28]. Escitalopram ist ein hochselektiver SSRI. Es hat (einschließlich seines Demethyl-Metaboliten) keine signifikante Affinität zu mehr als 140 bislang untersuchten Rezeptoren und Bindungsstellen [28]. Von allen bekannten SSRI hat Escitalopram die höchste Selektivität für den Serotonin-(5-HT-)Transporter relativ zur Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmung und relativ zur Noradrenalin- und Dopamin-Transporteraffinität in vitro [25]. Durch die Isolation von Escitalopram bleibt zudem der inhibitorische Effekt des R-Enantiomers auf die Aktivität des S-Enantiomers aus [5, 23, 27–30].

Escitalopram zeichnet sich durch ein geringes Nebenwirkungs- und Interaktionspotenzial aus [25, 28] und bietet als Weiterentwicklung von Citalopram deutliche klinische Vorteile gegenüber seinem Vorgänger. So hat 10 mg/d Escitalopram eine höhere Wirksamkeit

Prof. Dr. Hans-Jürgen Möller, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Nussbaumstraße 7, 80336 München, E-Mail: hans-juergen.moeller@med.uni-muenchen.de

Michael Friede, Lundbeck GmbH, Karnapp 25, 21079 Hamburg

Prof. Dr. Max Schmauß, Bezirkskrankenhaus Augsburg, Dr.-Mack-Str. 1, 86156 Augsburg

und eine frühere Symptomverbesserung als 20 mg/d des Razemats Citalopram, verbunden mit einem vergleichbar vorteilhaften Verträglichkeitsprofil [10]. In Tiermodellen von Depression und Angst zeigt Escitalopram eine schnell einsetzende und zum Teil stärkere Wirkung als andere SSRI [z. B. 17, 20, 28].

Bei der Behandlung von depressiven Patienten erweist sich Escitalopram bei einer Dosierung von 10 mg/d sowohl bei Studien im allgemeinärztlichen Bereich (Primärversorgung) als auch im Facharztbereich als wirksam [4, 15, 31]. Die Wirksamkeit erstreckt sich auch auf Patienten mit schwerer Depression [10, 22, 24]. Analysen gepoolter Datensätze und Metaanalysen ergaben eine bessere Wirksamkeit von 10 bis 20 mg/d Escitalopram als 20 bis 40 mg/d Citalopram, sowohl hinsichtlich der Wirkungsstärke als auch des Wirkungseintritts [2, 7, 10]. Escitalopram zeigt sich dabei mindestens so gut verträglich wie Citalopram [4, 10, 30]. Weitere Vergleichsstudien belegen, dass Escitalopram bei besserer Verträglichkeit mindestens so effektiv wie Venlafaxin XR [3, 7, 21] und vergleichbar effektiv wie Sertralin ist, wobei hier Escitalopram mit einer festen Dosis verabreicht wurde, Sertralin jedoch in einer individuell der Wirksamkeit und Verträglichkeit angepassten flexiblen Dosis eingesetzt wurde [1].

Escitalopram (Cipralax[®]) ist als Arzneimittel zur Behandlung von Episoden einer Major Depression, zur Behandlung von Panikstörungen mit oder ohne Agoraphobie, zur Behandlung von sozialer Phobie und zur Behandlung von generalisierter Angststörung zugelassen [8]. Eine Filmtablette Cipralax[®] (10 mg/20 mg) enthält 10 oder 20 mg Escitalopram.

Nach der Zulassung wurden in einer Anwendungsbeobachtung weitere Erfahrungen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Escitalopram in der ambulanten Depressionsbehandlung eines breiten Kollektivs erwachsener Patienten unter Praxisbedingungen gesammelt. Anwendungsbeobachtungen haben eine große Bedeutung. Im Gegensatz zu klinischen Studien, die hinsichtlich ihrer Übertragbarkeit auf den klinischen All-

Tab. 1. Erhebungsplan

Patientenbesuch	Beobachtungsbeginn	Folgebeobachtung	Abschlussbeobachtung
Demographische Daten	X		
Größe und Gewicht	X		
Anamnese und Diagnose	X		
Antidepressive Vorbehandlung	X		
Begleiterkrankungen	X		
Begleitmedikation	X		
Antidepressive Behandlung	X	X	X
CGI-S	X	X	X
CGI-I		X	X
svMADRS	X	X	X
PSS	X	X	X
PSI		X	X
Unerwünschte Ereignisse		X	X
Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit			X

CGI-S = Clinical Global Impression of Severity Scale (Beurteilung des Schweregrads der Krankheit)

CGI-I = Clinical Global Impression of Improvement Scale (Beurteilung der Zustandsänderung)

svMADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale – short version (Beurteilung des Schweregrads von Symptomen der Depression – vereinfachte Skala)

PSS = Perception of the symptom which causes the most serious impairment to the patient (Eindruck von Patient bzw. Arzt, welches Symptom der Depression die größte Beeinträchtigung des Patienten verursacht)

PSI = Perception of the symptom which improved most significantly (Eindruck von Patienten bzw. Arzt, welches Symptom der Depression im Laufe der Behandlung die deutlichste Besserung zeigt)

tag eingeschränkt sind, bieten Anwendungsbeobachtungen die Gelegenheit, die Möglichkeiten und Grenzen eines Medikaments unter den Gegebenheiten der ambulanten medizinischen Routineversorgung zu evaluieren.

Patienten und Methoden

Die Datenerhebung erfolgte multizentrisch zwischen September 2003 und Juli 2004. Niedergelassene Ärzte unterschiedlicher Fachrichtung (Allgemeinmedizin, praktische Ärzte, Internisten, Nervenärzte) dokumentierten die Behandlung erwachsener Patienten mit depressiver Erkrankung (ICD-10 F32 und F33). Patienten durften nicht in die Anwendungsbeobachtung einbezogen werden, wenn sie eine Kontraindikation für Escitalopram aufwiesen, eine mangelnde Verträglichkeit von Citalopram oder Escitalopram bei ihnen bekannt war, sie an einer behandlungsresistenten Depression litten oder wenn sie gegenwärtig an einer anderen klinischen Prüfung teilnahmen.

Der Erhebungsplan sah vor, dass die Patienten etwa acht Wochen therapiert

wurden. Während dieser Zeit wurde an drei Beobachtungszeitpunkten die Behandlung dokumentiert: bei Behandlungsbeginn (Basisbeobachtung), etwa zwei Wochen nach Behandlungsbeginn (Folgebeobachtung) und etwa acht Wochen nach Behandlungsbeginn (Abschlussbeobachtung) (Tab. 1).

Bei Behandlungsbeginn wurden demographische Daten (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht) und Daten zur Anamnese (Alter bei Ersterkrankung, Dauer der jetzigen Episode, aktuelle Diagnose, antidepressive Vorbehandlung, Begleiterkrankung und -medikation und verordnete Dosierung von Escitalopram) dokumentiert.

Zur Bestimmung der Wirksamkeit der Escitalopram-Behandlung wurden verschiedene psychometrische Bewertungsskalen angewandt. Der klinische Gesamteindruck (Schweregrad) wurde zu Beobachtungsbeginn und während der Folge- und der Abschlussbeobachtung mit der Clinical Global Impression Scale-Severity (CGI-S) bestimmt. Mit einer modifizierten Version der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (svMADRS) [19a] wurde der Schwere-

grad der depressiven Symptome bei der Basis-, Folge- und Abschlussbeobachtung beurteilt. Diese Version beinhaltete alle zehn Fragen und verlangte vom Arzt jeweils eine Beurteilung von 0 bis 6. Die Abweichung zur herkömmlichen MADRS bestand darin, dass keine Ankerpunkte verwendet wurden und dass die jeweiligen Symptome nicht definiert, sondern lediglich genannt wurden.

Die Veränderung des klinischen Gesamteindrucks wurde mit der Clinical Global Impression Scale-Improvement (CGI-I) bei der Folge- und der Abschlussbeobachtung im Vergleich zum Behandlungsbeginn bewertet. Zusätzlich wurde bei diesen Visiten anhand der zehn svMADRS-Einzelmerkmale depressiver Syndrome das den Patienten am meisten beeinträchtigende depressive Symptom und das Symptom mit der deutlichsten Verbesserung seit Behandlungsbeginn mit Escitalopram dokumentiert. Am Ende des Beobachtungszeitraums beurteilten sowohl Patient als auch Arzt Wirksamkeit und Verträglichkeit von Escitalopram. Die Bewertungsmöglichkeit reichte von sehr gut, gut, mäßig bis unzureichend.

Während der Anwendungsbeobachtung wurden zudem die aktuelle antidepressive Behandlung, also auch Veränderungen in der Escitalopram-Dosierung, sowie unerwünschte Ereignisse (UE) im Rahmen einer Spontanerfassung dokumentiert. Als UE galten Ereignisse und Effekte, die nicht unbedingt in kausalem Zusammenhang mit dem Arzneimittel stehen mussten. Hierzu gehörte auch eine Verschlechterung eines bereits bestehenden Zustands. Als schwerwiegende UE galten Begleiterscheinungen, die zum Tode führen, akut lebensbedrohlich sind, die zu einer bleibenden Schädigung oder Behinderung führen, die einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machen oder verlängern, maligne Erkrankungen, angeborene Missbildungen, Aborte, Überdosierungen/Intoxikationen sowie gegebenenfalls Ereignisse, die nicht unmittelbar lebensbedrohlich sind, aber dennoch eine Gefahr darstellen und eine medizinische Intervention erforderlich machen.

Die Auswertung der Anwendungsbeobachtung erfolgte mit Methoden der deskriptiven Statistik.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 11 969 Patienten in die Anwendungsbeobachtung aufgenommen. Von 11 760 Patienten konnten Wirksamkeitsdaten ausgewertet werden; davon waren 70,1% Frauen. Das mittlere Alter lag bei 51,9 Jahren, das mittlere Gewicht bei 73,5 kg (Tab. 2). Die mittlere Dauer der Erkrankung betrug $5,8 \pm 9,4$ Jahre, wobei 39,1% der Patienten seit weniger als einem Jahr an Depression erkrankt waren. Die aktuelle depressive Symptomatik existierte im Durchschnitt seit $5,6 \pm 9,0$ Monaten.

Als aktuelle Erkrankung wurde bei knapp der Hälfte der Patienten (47,9%) eine depressive Episode diagnostiziert, 39,1% der Patienten wiesen eine rezidivierende depressive Störung auf. 56,4% der Patienten wiesen eine Begleiterkrankung auf, wobei Diabetes mellitus (9,3%), Hypertonie (29,9%) und koronare Herzerkrankungen (7,7%) am häufigsten vorkamen.

Die Behandlung erfolgte in 32,4% der Fälle durch einen Facharzt; 66,3% der Patienten wurden von einem Allgemein- arzt behandelt.

Medikation

Zu Beobachtungsbeginn wurde die große Mehrheit (82,8%) der Patienten auf 10 mg/d Escitalopram eingestellt. Nur 12,1% der Patienten erhielten 20 mg/d Escitalopram. Bei 3,4% der Patienten wurde eine andere Dosierung gegeben; für 1,7% der Patienten lagen keine Angaben vor. Während der Anwendungsbeobachtung wurde ein Teil der Patienten auf die höhere Escitalopram-Dosis umgestellt, so dass bei der Abschlussbeobachtung 32,5% der Patienten mit 20 mg/d Escitalopram und nur noch 64% der Patienten mit 10 mg/d Escitalopram behandelt wurden. Bei 3,5% der Patienten wurde eine andere Dosierung gegeben. Die geplante Behandlung nach Ablauf des Beobachtungszeitraums wurde für über die Hälfte der Patienten (57,5%) mit 10 mg/d

Tab. 2. Demographische Daten (Wirksamkeits-Kollektiv, n = 11 760)

	Mittelwert \pm SD
Alter [Jahre]	51,9 \pm 15,2
Gewicht [kg]	73,5 \pm 13,2
Größe [cm]	169,5 \pm 7,9
BMI [kg/m ²]	25,6 \pm 4,1
n (%)	
Geschlecht	
Männlich	3 509 (29,8%)
Weiblich	8 240 (70,1%)
Keine Angabe	11 (0,1%)
Alter	
≤ 20	89 (0,8%)
21–30	782 (6,6%)
31–40	1 910 (16,2%)
41–50	2 799 (23,8%)
51–60	2 670 (22,7%)
61–70	1 847 (15,7%)
> 70	1 470 (12,5%)
Keine Angabe	193 (1,6%)
Familienstand	
Allein lebend	3 632 (30,9%)
Mit anderen Personen zusammenlebend	7 847 (66,7%)
Keine Angabe	281 (2,4%)
Beschäftigungsstatus	
Berufstätig	4 806 (40,9%)
In Ausbildung	309 (2,6%)
Arbeitslos	1 139 (9,7%)
Hausfrau/-mann	1 866 (15,9%)
Rentner/-in	3 306 (28,1%)
Arbeitsunfähig	714 (6,1%)

Escitalopram und für knapp ein Drittel der Patienten (28,4%) mit 20 mg/d Escitalopram angeben.

Schweregrad der Erkrankung (CGI-S)

Vom Start der Anwendungsbeobachtung bis zur Abschlusskontrolle verbesserte sich der klinische Gesamteindruck hinsichtlich des Schweregrads deutlich. Der mittlere CGI-S-Wert verminderte sich von 4,7 bei Behandlungsbeginn (5 = Patient ist deutlich krank) auf 3,1 bei der Abschlussbeobachtung (3 = Patient ist nur leicht krank). Die Anzahl der Patienten in den Kategorien „Patient ist überhaupt nicht krank“, „Patient ist ein Grenzfall psychiatrischer Erkrankung“ und „Patient ist nur leicht krank“ nahm deutlich zu, während die Anzahl der Patienten in den Kategorien „Patient ist mäßig krank“ und höher abnahm (Abb. 1).

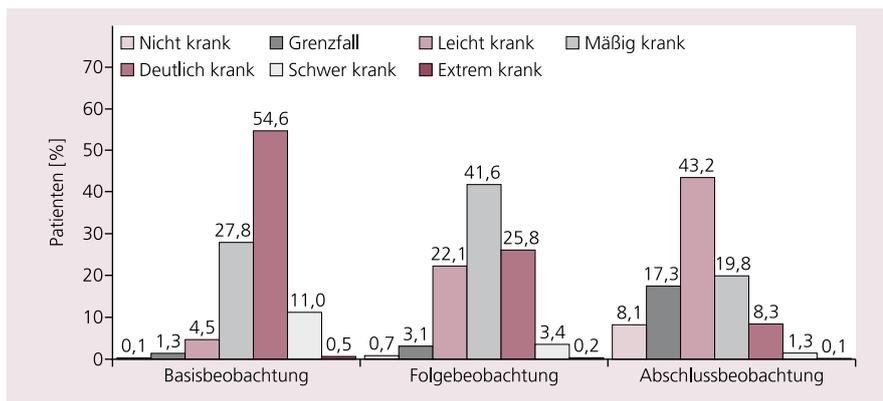


Abb. 1. Schweregrad der Krankheit (CGI-S Kategorien) im Beobachtungsverlauf (Wirksamkeits-Kollektiv, n = 11 760). Patienten ohne Angabe zum Schweregrad der Krankheit bei der Basisbeobachtung: 0,2 %, bei der Folgebeobachtung: 3,2 %, bei der Abschlussbeobachtung: 1,9 %.

Veränderung des Krankheitszustands (CGI-I)

43,6 % der Patienten gaben zwei Wochen nach Therapiebeginn an, dass sich ihr Zustand ein wenig verbessert hat, bei etwas mehr als einem Drittel (36,6 %)

der Patienten war der Zustand gegenüber dem bei Beobachtungsbeginn viel besser geworden (**Abb. 2**). Bei der Abschlussbeobachtung beschrieb mehr als die Hälfte der Patienten (51,3 %) ihren Zustand als viel besser, knapp ein Drittel

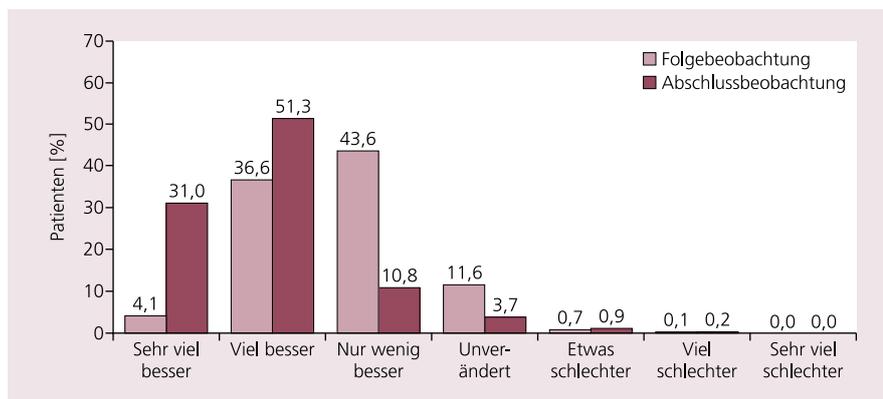


Abb. 2. Änderung des Schweregrads der Krankheit (CGI-I Kategorien) im Beobachtungsverlauf (Wirksamkeits-Kollektiv, n = 11 760). Patienten ohne Angabe zur Zustandsänderung bei der Folgebeobachtung: 3,2 %, bei der Abschlussbeobachtung: 2,0 %.

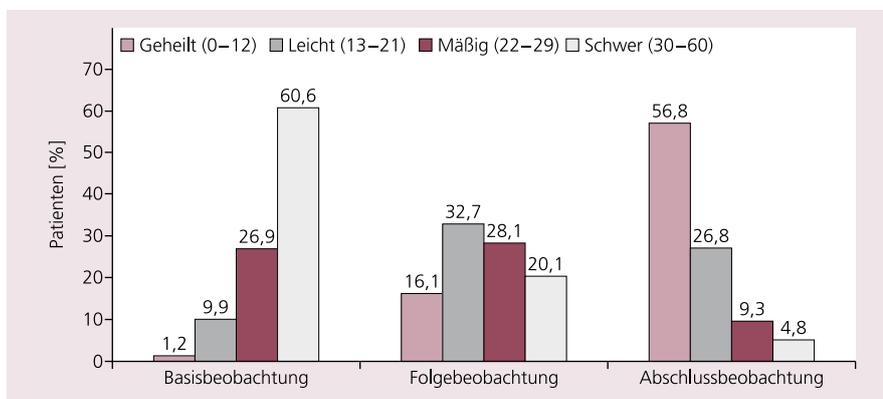


Abb. 3. Schweregrad der Depression (svMADRS-Gesamtsummen-Kategorien) im Beobachtungsverlauf (Wirksamkeits-Kollektiv, n = 11 760). Patienten ohne Angabe zum Schweregrad der Depression bei der Basisbeobachtung: 1,4 %, bei der Folgebeobachtung: 3,0 %, bei der Abschlussbeobachtung: 2,3 %.

(31,0 %) schätzte ihn sogar als sehr viel besser ein im Vergleich zum Zustand bei Behandlungsbeginn. Eine Response, definiert als Beurteilung von 1 oder 2 auf der CGI-I, wurde demnach bei 82,3 % der Patienten registriert.

Schweregrad der Depression (svMADRS)

Der mittlere Schweregrad der Depression der Patienten verbesserte sich im Verlauf der Anwendungsbeobachtung von einem svMADRS-Gesamtsummenwert von 31,8 bei der Basisbeobachtung auf einen Gesamtsummenwert von 12,4 bei der Abschlussbeobachtung. Bei der Originalversion der MADRS entspricht ein Wert im Bereich von 30 bis 60 einer schweren Depression. Ein Wert von 0 bis 12 entspricht im Einzelfall einer Remission, ein Wert von 13 bis 21 entspricht im Einzelfall einer leichten Depression. Die relative Verbesserung der Depression (prozentuale Abnahme des svMADRS-Werts seit Behandlungsbeginn) betrug nach acht Wochen 61,0 %. Zu Beginn der Anwendungsbeobachtung wurde die Depression mit der svMADRS bei der Mehrheit der Patienten (60,6 %) als schwer eingestuft, bei 26,9 % wurde die Depression als mäßig schwer bewertet (**Abb. 3**). Nach acht Wochen zeigten 69,7 % der Patienten eine Response (mindestens 50 % Verbesserung auf der svMADRS) und 56,8 % der Patienten eine Remission (svMADRS Gesamtscore ≤ 12). 26,8 % der Patienten zeigten eine nur noch leichte Depression.

svMADRS-Symptom mit der stärksten Beeinträchtigung

Zu Beginn der Anwendungsbeobachtung gaben die Patienten am häufigsten innere Spannung (22,4 % der Patienten), Traurigkeit (18,5 % der Patienten) und pessimistische Gedanken (16,5 % der Patienten) als Symptom mit der stärksten Beeinträchtigung an. Im Verlauf der Anwendungsbeobachtung änderte sich die Bewertung der Symptome mit der größten Beeinträchtigung generell nur leicht. Am deutlichsten änderte sich die Zahl der Patienten, die pessimistische Gedanken und Traurigkeit als am meisten be-

einträchtigendes Symptom angaben. So bewerteten bei der Abschlussbeobachtung nur noch 11,5% der Patienten pessimistische Gedanken und 14,8% der Patienten Traurigkeit als Symptom mit der größten Beeinträchtigung.

Die ärztliche Beurteilung der depressiven Symptome mit der stärksten Beeinträchtigung entsprach weitgehend der Selbsteinschätzung der Patienten.

svMADRS-Symptom mit der deutlichsten Verbesserung

Als Symptom mit der deutlichsten Verbesserung gaben die Patienten sowohl bei der Folge- als auch bei Abschlussbeobachtung am häufigsten innere Spannung, Traurigkeit, pessimistische Gedanken und Schlaflosigkeit an (Tab. 3). Die ärztliche Einschätzung der Symptome mit der deutlichsten Verbesserung war der der Patienten vergleichbar.

Subgruppenanalyse (svMADRS)

Zur Analyse von Subgruppen wurde die Wirksamkeitspopulation nach Geschlecht, nach Alter (≤ 65 Jahre bzw. > 65 Jahre) und nach Qualifikation des behandelnden Arztes (Allgemeinarzt bzw. Nervenarzt) stratifiziert. Es zeigten sich jeweils nur geringe Unterschiede zwischen den Subgruppen bezüglich der Verbesserung des mittleren Schweregrads der Depression. Die relative Verbesserung der Depression war in Woche 8 in der Subgruppe der weiblichen Patienten geringfügig höher als bei den männlichen Patienten (62,0% vs. 59,4%). Entsprechendes gilt für Patienten ≤ 65 Jahre im Vergleich zu älteren Patienten (62,7% vs. 55,2%). Patienten, die vom Allgemeinarzt behandelt wurden, zeigten in Woche 8 mit 63,0% eine größere relative Verbesserung als Patienten in nervenärztlicher Behandlung (57,8%).

Eine weitere Subgruppenanalyse bezog sich auf den Schweregrad der Depression bei Einschluss in die Anwendungsbeobachtung. Entsprechend dem svMADRS-Gesamtsummenwert fand eine Stratifizierung in vier Subgruppen statt (svMADRS 0–12 = geheilt [$n=143$], svMADRS 13–21 = leichte Depression [$n=1170$], svMADRS 22–

Tab. 3. Symptome (svMADRS-Items) mit der deutlichsten Besserung im Beobachtungsverlauf nach Selbsteinschätzung der Patienten (Wirksamkeits-Kollektiv, $n=11760$) (n = Anzahl der Patienten)

svMADRS-Symptom mit der deutlichsten Verbesserung	Anzahl der Patienten			
	Folgebeobachtung		Abschlussbeobachtung	
	n	%	n	%
Sichtbare Traurigkeit	668	5,7	820	7,0
Berichtete Traurigkeit	1804	15,3	2182	18,6
Innere Spannung	2180	18,5	2151	18,3
Schlaflosigkeit	1680	14,3	1345	11,4
Appetitverlust	448	3,8	310	2,6
Konzentrationsschwierigkeiten	734	6,2	683	5,8
Untätigkeit	974	8,3	1094	9,3
Gefühllosigkeit	380	3,2	392	3,3
Pessimistische Gedanken	1483	12,6	1737	14,8
Selbstmordgedanken	397	3,4	307	2,6
Keine Angabe	1012	8,6	739	6,3

29 = moderate Depression [$n=3158$], svMADRS 30–60 = schwere Depression [$n=7125$]).

Während sich die absoluten Werte der Depressivität umso stärker verringerten, je höher der Schweregrad bei Beginn war, gab es bei der relativen Verbesserung keine Unterschiede zwischen den Subgruppen. Escitalopram war über das gesamte Spektrum der Schweregrade der Depression vergleichbar gut wirksam. Nach acht Wochen lag die relative Verbesserung auf der svMADRS in den vier Subgruppen zwischen 60,6% und 61,7%.

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Escitalopram

Nach Einschätzung fast der Hälfte (44,9%) der Patienten der Sicherheitsstichprobe ($n=11956$) war die Wirksamkeit von Escitalopram sehr gut, etwas mehr als ein Drittel (38,1%) der Patienten beurteilte die Wirksamkeit als gut. Nur 13,7% der Patienten bewerteten die Wirksamkeit von Escitalopram als mäßig oder unzureichend.

Die Verträglichkeit von Escitalopram wurde fast ausnahmslos als sehr gut oder gut beurteilt. Mehr als die Hälfte der Patienten (61,9%) bewertete die Verträglichkeit von Escitalopram als sehr gut, fast ein Drittel (29,7%) bewertete sie als gut.

Im Vergleich zu einer anderen antidepressiven Behandlung bewerteten

80,7% der Patienten die Wirksamkeit von Escitalopram als besser und 51,2% der Patienten gaben auch die Verträglichkeit von Escitalopram im Vergleich zu anderen antidepressiven Behandlungen als besser an.

Die ärztliche Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Escitalopram-Behandlung entsprach weitgehend der Patienten-Beurteilung.

96,9% der Ärzte gaben an, Escitalopram weiter in ihrer Praxis einzusetzen. Als Hauptgründe wurden die gute Wirksamkeit (75,7%) und Verträglichkeit (67,3%) genannt.

Nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Im Verlauf der Anwendungsbeobachtung traten insgesamt 1381 unerwünschte Ereignisse bei 803 Patienten der Sicherheitspopulation ($n=11956$) auf (Inzidenz 6,7%). Von diesen unerwünschten Ereignissen waren 1237 (89,6%) nicht schwerwiegend. Besonders häufig wurden als nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gastrointestinale Störungen, psychiatrische Störungen und Störungen des Nervensystems angegeben, speziell Übelkeit (Inzidenz 1,7%), Angst (Inzidenz 0,7%) und Schwindel (Inzidenz 0,6%). Für 65,1% der nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ($n=805$) wurde ein Zusammenhang zu Escitalopram vom behandelnden Arzt als wahrschein-

lich, für 29,1% (n=360) als möglich angesehen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Während der Anwendungsbeobachtung traten bei 70 Patienten 99 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf (Inzidenz 0,59%). Als häufigste schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden psychiatrische Störungen dokumentiert, besonders Verschlechterung der Depression (Inzidenz 0,2%) und Suizidgedanken (Inzidenz 0,1%). Drei Patienten begingen einen Suizidversuch (Inzidenz 0,025%).

Neun Patienten starben während der Anwendungsbeobachtung. Bei acht der aufgetretenen Todesfälle (ein Suizid, ein metastasierendes Ösophaguskarzinom, eine Tumorblutung, drei Fälle von Herzversagen bei Patienten im Alter von 83, 91 bzw. 79 Jahren, ein Herzinfarkt und ein Fall von Altersschwäche bei einer 94-jährigen Patientin) sah der behandelnde Arzt keinen Zusammenhang zu der Therapie mit Escitalopram. Bei einer Patientin, für die eine Verschlechterung der Depression mit anschließendem Suizid dokumentiert wurde, beurteilte der Arzt den Zusammenhang zwischen dem Ereignis und Escitalopram als wahrscheinlich. Der Todesfall ereignete sich zwei Tage nach Verordnung von Escitalopram, wobei die Patientin nur eine halbe Tablette Escitalopram (10 mg) eingenommen hatte. Die Patientin war schwer depressiv, hoffnungslos und paranoid. Entsprechend könnte die dem Suizid vorangegangene Verschlechterung der Depression unabhängig von der Escitalopram-Einnahme möglicherweise auch auf eine generelle Symptom-Verschlechterung bei dieser Patientin zurückzuführen sein.

Diskussion

Mit Escitalopram steht ein hochgradig selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer zur antidepressiven Therapie zur Verfügung. Bisherige klinische Studien haben unter anderem gezeigt, dass Escitalopram im Vergleich zu Citalopram Vorteile hinsichtlich Wirkungs-

stärke, Wirkungseintritt und Verträglichkeit zeigt und auch im Vergleich zu anderen neueren Antidepressiva ein günstiges klinisches Profil aufweist [2, 6, 7, 10, 15, 16, 22].

In der vorliegenden Anwendungsbeobachtung wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Escitalopram in der ambulanten Behandlung von depressiven Patienten unter naturalistischen Bedingungen mit standardisierten Untersuchungsmethoden untersucht.

Die Ergebnisse belegen zusammen mit den Ergebnissen der randomisierten klinischen Studien die hohe therapeutische Wirksamkeit von Escitalopram. Sowohl im allgemeinen Krankheitszustand als auch im Schweregrad der Depression traten bei den Patienten im Verlauf der Anwendungsbeobachtung klinisch relevante Verbesserungen ein. So nahm besonders der Anteil der Patienten, die laut CGI-S-Skala deutlich krank waren, im Beobachtungszeitraum um 46,3% ab, während der Prozentsatz der Patienten, die nur leicht krank waren, um 38,7% zunahm. Entsprechend der Veränderung des Krankheitszustands gab die große Mehrheit der Patienten (82,3%) am Ende der Anwendungsbeobachtung ihren Zustand als sehr viel besser oder viel besser an. Damit wurde die Zustandsänderung im Verlauf der Anwendungsbeobachtung mindestens vergleichbar positiv bewertet wie in kontrollierten klinischen Studien mit Escitalopram [4, 15]. Der durchschnittliche Schweregrad der depressiven Erkrankung, gemessen anhand der svMADRS-Skala, verbesserte sich während der Anwendungsbeobachtung, ausgehend von einem Eingangswert von 31,8 (Gesamtsummenwert 30–60 = schwere Depression) auf einen Wert von 12,4 (Gesamtsummenwert 0–12 = geheilt, 13–21 = leichte Depression) bei der Abschlussbeobachtung. Während vor der Behandlung mit Escitalopram die Patienten im Mittel an einer schweren Depression litten, wurde bei Beobachtungsende im Mittel nur noch eine leichte Depression festgestellt oder die Depression als geheilt diagnostiziert. Besonders von der Folge- zur Abschlussbeobachtung nahm der Anteil der remittierten Patienten stark zu. Bei

69,7% der Patienten wurde Response und bei 56,8% der Patienten Remission festgestellt. Die beobachtete mittlere Veränderung des svMADRS-Werts war der in kontrollierten klinischen Studien festgestellten Veränderung vergleichbar bis leicht überlegen [4, 15, 31]. Somit unterstützen die Ergebnisse der vorliegenden Anwendungsbeobachtung die in kontrollierten klinischen Studien beobachtete gute therapeutische Wirksamkeit einer Escitalopram-Therapie.

Die Subgruppenanalyse bestätigt die gute Wirksamkeit von Escitalopram über alle untersuchten soziodemographischen Parameter. Die geringen Unterschiede in der relativen Verbesserung könnten damit in Zusammenhang stehen, dass es sich zum Beispiel bei älteren Patienten oder Patienten in fachärztlicher Behandlung im Durchschnitt um die schwerer zu behandelnde Patientenclientel handelt. Die Subgruppenanalyse zum Schweregrad der Depression bei Beginn der Anwendungsbeobachtung bestätigt die Wirksamkeit von Escitalopram über das gesamte Spektrum von leichter bis hin zu schwerer Depression. Die relative Verbesserung der Depressivität ist in allen untersuchten Subgruppen gleich. Damit werden Ergebnisse bestätigt, welche die Wirksamkeit von Escitalopram auch bei schwerer Depression zeigen [16, 22].

Patienten berichteten besonders für depressive Symptome wie innere Spannung, pessimistische Gedanken, Traurigkeit und Schlaflosigkeit eine deutliche Verbesserung während des Beobachtungszeitraums.

Während der Anwendungsbeobachtung traten unerwünschte Ereignisse insgesamt mit einer geringen Inzidenz von 6,7% auf, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz von nur 0,6%. Die Art der häufigsten unerwünschten Ereignisse, besonders Übelkeit und Schwindel, war vergleichbar mit häufigen unerwünschten Ereignissen, die während kontrollierter klinischer Studien mit Escitalopram und Citalopram aufgetreten sind [11], wobei die Inzidenz von Nebenwirkungen während der Anwendungsbeobachtung niedriger war als während der klinischen Stu-

dien. Dies ist möglicherweise damit zu erklären, dass in den kontrollierten Studien intensiver nach Nebenwirkungen gefragt wird oder/und die Patienten wegen der besonderen Situation aus kontrollierter Prüfung häufig Nebenwirkungen berichten.

Zwei der 11 760 mit Escitalopram behandelten Patienten begingen Suizid, wobei suizidale Patienten nicht von der Teilnahme an der Anwendungsbeobachtung ausgeschlossen wurden. Obwohl es keinen schlüssigen Zusammenhang zwischen der Anwendung von SSRI und suizidalem Verhalten bei Erwachsenen gibt [18, 19], unterstreichen diese Fälle die Notwendigkeit für ein entsprechendes engmaschiges Monitoring depressiver Patienten.

Die hohe Wirksamkeit der Escitalopram-Therapie bei gleichzeitiger guter Verträglichkeit zeigt sich besonders deutlich daran, dass die Mehrheit der Patienten (80,7%) die Behandlung mit Escitalopram im Vergleich zu einer anderen antidepressiven Behandlung als besser bewertet hat, dass nach Abschluss der Anwendungsbeobachtung fast drei Viertel (73%) der Patienten weiter mit 10 oder 20 mg/d Escitalopram behandelt wurden – es kann gefolgert werden, dass der überwiegende Teil der Patienten gemäß den Leitlinien über die Remission hinaus therapiert wird – und dass 96,9% der behandelnden Ärzte angaben, Escitalopram weiterhin in ihrer Praxis einzusetzen.

Welche Bedeutung eine wirksame und nebenwirkungsarme Therapie mit Escitalopram gerade für berufstätige Menschen hat, wurde in einer anderen Anwendungsbeobachtung an 2378 Patienten untersucht [32]. Es konnte eine signifikante Reduktion der Krankenstandstage gezeigt werden, was eine verbesserte Arbeitsfähigkeit der Patienten nahelegt.

Treatment of depression with escitalopram: Results of a large post-marketing surveillance study

Escitalopram (Cipraler[®]), the therapeutically active enantiomer of citalopram, is a highly selective serotonin reuptake inhibitor. Escitalopram has been available since 2003 for the treatment of major depression, panic disorders, social phobia

and generalized anxiety disorder. In an open, multicenter post-marketing surveillance study, efficacy and safety profile of treatment with escitalopram under naturalistic conditions was examined during ambulant treatment of depressive patients. A total of 11,760 patients were treated with escitalopram and were observed for eight weeks. Rating scales for the assessment of the severity of illness (CGI-S), the change in the state of the illness (CGI-I) and the severity of the depression (sv-MADRS) were used as therapeutic measures. During the course of the study the patients showed a clear improvement in their severity of illness (decrease of mean CGI-S from 4.7 to 3.1; decrease of the mean svMADRS total score from 31.8 to 12.4). The mean improvement of the clinical global impression was judged "much better" (CGI-I: 1.9). On average the depressive state changed from a severe depression to a mild depression or remission.

An adverse drug reaction spectrum similar to that of controlled clinical studies with escitalopram was recorded, with nausea (incidence 1.7%), anxiety (incidence 0.7%) and vertigo (incidence 0.6%) as most frequent adverse reactions. Most of the patients (91.6%) evaluated the tolerability of escitalopram as very good (61.9%) and good (29.7%).

In conclusion, the observation study corroborates the high therapeutic efficacy of escitalopram treatment while confirming the good safety profile.

Keywords: Cipraler[®], citalopram, depression, escitalopram

Literatur

- Alexopoulos GS, Privitera W, Ventura D, Bose A, et al. Fixed dose of escitalopram (10 mg/day) and a flexible dosing regimen of sertraline (50–200 mg/day) in a randomised, double blind comparison in depressed patients [Poster]. International Congress of Biological Psychiatry February 9–11, 2004, Sydney, Australia.
- Auquier P, Robtail S, Llorca P-M, Rive B. Comparison of escitalopram and citalopram efficacy: A meta-analysis. *Int J Psychiatry Clin Prac* 2003;7:259–68.
- Bielski RJ, Ventura D, Chang C-C. A double-blind comparison of escitalopram and venlafaxine extended release in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1190–6.
- 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.
- Chen F, Larsen MB, Sánchez C, Wiborg O. The S-enantiomer of citalopram increases inhibitor binding to the human serotonin transporter by an allosteric mechanism. Comparison with other serotonin transporter inhibitors [Poster]. 16th European College of Neuropsychopharmacology (ECNP), Prague, Czech Republic, 20–24 September 2003.
- Colonna L, Reines EH, Andersen HF. Escitalopram is well tolerated and more efficacious than citalopram in long-term treatment of moderately depressed patients [Poster]. 3rd International Forum on Mood and Anxiety Disorders, Monte Carlo, Monaco, November 27–30, 2002.
- Einarson TR. Evidence based review of escitalopram in treating major depressive disorder in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19:305–10.
- Fachinformation zu CIPRALEX[®] 10 mg und CIPRALEX[®] 20 mg Filmtabletten. Lundbeck GmbH, Oktober 2005.
- Gorman JM, Kent JM. SSRIs and SNRIs: broad spectrum of efficacy beyond major depression. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 4):33–8.
- 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;7:40–4.
- Hakkarainen H, Reines EH. Escitalopram and citalopram: safety comparison [Poster]. 7th World Congress of Biological Psychiatry (WCBP), Berlin, Germany, July 1–6, 2001.
- Hyttel J, Bøgesø KP, Perregaard J, et al. The pharmacological effect of citalopram resides in the (S)-(+)-enantiomer. *J Neural Transm Gen Sect* 1992;88:157–60.
- Hyttel J. Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9(Suppl 1):19–26.
- Isaac M. Where are we going with SSRIs? *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9(Suppl 3):101–6.
- 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.
- Llorca JM, Azorin JM, Despiegel N, Verpillat P. Efficacy of escitalopram in patients with severe depression: a pooled analysis. *Int J Clin Practice* 2005;59:268–75.
- Mitchell PJ, Hogg S. Behavioral effects of escitalopram predict rapid antidepressant activity. *Biol Psychiatry* 2001;49(Suppl):115S (abstract no. 401).
- Möller HJ. Antidepressants – do they decrease or increase suicidality? *Pharmacopsychiatry* 1992;25:249–53.
- Möller HJ. Evidence for beneficial effects of antidepressants on suicidality in depressive patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006;256:329–43.
- Möller HJ, Schmitker J. sv-MADRS in einer prospektiven Kohortenstudie zur Depression [Poster]. DGPPN-Kongress, 22.–25. November 2006, Berlin, Deutschland.
- Montgomery SA, Loft H, Sánchez C, et al. Escitalopram (S-enantiomer of citalopram): clinical efficacy and onset of action predicted from a rat model. *Pharmacol Toxicol* 2001;88:282–6.
- Montgomery SA, Huusom AKT, Bothmer J. A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology* 2004;50:57–64.
- Moore N, Verdoux H, Fantino B. Prospective, multicentre, randomized, double-blind study of the efficacy of escitalopram versus citalopram in the treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:211–7.

- opram in outpatient treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:131–7.
23. Mørk A, Kreilgaard M, Sánchez C. The R-enantiomer of citalopram counteracts escitalopram-induced increase in extracellular 5-HT in the frontal cortex of freely moving rats. *Neuropharmacology* 2003;45:167–73.
 24. Ninan PT, Ventura D, Wang J. Escitalopram is effective and well tolerated in the treatment of severe depression. 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, San Francisco, USA, May 17–22, 2003.
 25. Owens MJ, Knight DL, Nemeroff CB. Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. *Biol Psychiatry* 2001;50:345–50.
 26. Pirker W, Asenbaum S, Kasper S, et al. Beta-CIT SPECT demonstrates blockade of 5HT-uptake sites by citalopram in the human brain in vivo. *J Neural Transm Gen Sect* 1995;100:247–56.
 27. Rausch JL, Corley KM, Hobby HM. Improved potency of escitalopram of the human serotonin transporter. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:209–13.
 28. Sánchez C, Bergqvist PBF, Brennum LT, Gupta S, et al. Escitalopram, the S-(+)-enantiomer of citalopram, is a selective serotonin reuptake inhibitor with potent effects of animal models predictive of antidepressant and anxiolytic activities. *Psychopharmacology* 2003;167:353–62.
 29. Sánchez C, Bøgesø K, Ebert B, Heldbo Reines E, et al. Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer. *Psychopharmacology* 2004;174:163–76.
 30. Sánchez C, Kreilgaard M. R-citalopram inhibits functional and 5-HTP-evoked behavioural responses to the SSRI, escitalopram. *Pharmacol Biochem Behav* 2004;77:391–8.
 31. Wade AG, Lemming O, Hedegaard K. Escitalopram 10 mg/day is effective and well-tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:95–102.
 32. Winkler D, Pirek E, Klein N, Kasper S. Escitalopram bei berufstätigen Menschen. Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung an 2378 Patienten. *Psychopharmakotherapie* 2006;13:142–6.

PPT – Bücherforum

NETTERS Neurologie

Mit über 2000 Zeichnungen von Frank H. Netter. 2., aktualisierte Aufl. Thieme, Stuttgart 2006. 552 Seiten. Geb. 49,95 Euro.

Die klinischen und anatomischen Zeichnungen von Frank H. Netter haben Generationen von Medizinstudenten durch ihr Studium begleitet. Im vorliegenden Buch sind diese Bilder mit dem ebenfalls bewährten Taschenatlas-Konzept kombi-

niert worden. Entstanden ist ein reich bebildertes Lehr- und Nachschlagewerk zur Neurologie, gegliedert in die Abschnitte Allgemeine Grundlagen, Hirnnerven und Sinnesorgane, Neurologische Beschwerden, Erkrankungen des Gehirns, Erkrankungen von Rückenmark und Nervenwurzeln, Erkrankungen von Plexus und peripherem Nervensystem, Muskuläre und neuromuskuläre Erkrankungen sowie Neurologische Symptome bei nicht neurologischen Erkrankungen. Einige der Abbildungen wirken zwar inzwischen etwas

altmodisch und wenig instruktiv (z. B. zur Alkoholabhängigkeit oder zu Schlafstörungen) und wären ohne den selbst auferlegten Zwang zur 1:1-Gewichtung von Text und Abbildungen sicher entbehrlich. Weit überwiegend tragen die Abbildungen aber zu einem vertieften Verständnis der Materie bei und sind eine sinnvolle Ergänzung des gut verständlichen Textes. Dank des ausführlichen Registers ist das Buch auch zum Nachschlagen gut geeignet.

ho