

Antidepressiva

Metaanalyse: Klinisch relevante Wirksamkeit erst bei sehr schwerer Symptomatik

Die Wirkung von Antidepressiva ist stark abhängig von der Schwere der Depression und klinisch signifikant erst bei Patienten mit einer sehr starken Depression. Bei Patienten vor allem mit leichter oder mäßiggradiger Depression ist die Effektstärke der Differenz zwischen Verum und Placebo nur klein. Dies ergab eine Metaanalyse auf Patientenebene, bei der Patienten mit leichter bis sehr schwerer Symptomatik eingeschlossen waren.

Die Gabe von Antidepressiva gehört zum Standardmanagement von Depressionen. In unzähligen klinischen Studien waren Antidepressiva einer Placebo-Behandlung überlegen. Der über eine Placebowirkung hinausgehende Effekt scheint aber von der Schwere der Ausgangssymptomatik abzuhängen. Erste Hinweise dafür lieferten zwei Metaanalysen (Kirsch et al., 2008; Khan et al., 2002), in denen Daten von Zulassungsstudien ausgewertet wurden. Allerdings waren die meisten der in die Analyse einbezogenen Studien mit Patienten durchgeführt worden, die eine schwere oder sehr schwere Depression hatten. Auch wurde in den analysierten Zulassungsstudien häufig ein Studiendesign gewählt, in dem alle Patienten vor Beginn der Placebo-kontrollierten Phase über etwa 14 Tage eine wirkstofffreie Medikation erhielten. Patienten, bei denen die Symptome bereits in dieser Placebo-Phase um mehr als 20% zurückgingen, wurden als Placebo-Responder eingestuft und von der eigentlichen Studie ausgeschlossen. Eine Übertragbarkeit der so ermittelten Daten auf die Verhältnisse der täglichen Praxis ist daher nicht ohne weiteres möglich. So haben schätzungsweise über 70% der Patienten, die sich mit depressiven Symptomen in ärztliche Behandlung begaben, eine

leichte oder mittelschwere Depression. Zum anderen ist eine depressive Episode eine akute Erkrankung, bei der nicht wenige Patienten auch gut auf Placebo ansprechen.

Um die Wirkung von Antidepressiva in Situationen des Praxisalltags abschätzen zu können, wurde jetzt eine neue Metaanalyse durchgeführt. Darin wurden Studien ausgewertet, in die auch Patienten mit leichter oder mäßiger Depression einbezogen waren und bei denen Placebo-Responder nicht ausgeschlossen wurden. Die Analyse wurde nicht lediglich auf der Ebene von Behandlungsgruppen durchgeführt. Es wurden vielmehr die Daten der einzelnen Patienten ausgewertet. Solche Metaanalysen auf Patientenebene werden auch als Megaanalysen bezeichnet.

Methodik

In den wichtigen medizinischen Datenbanken wurde nach Studien mit Publikationsdatum zwischen 1980 und März 2009 gesucht, in denen zugelassene Antidepressiva bei erwachsenen ambulanten Patienten mit einer leichten bis sehr schweren Depression gegen Placebo über mindestens sechs Wochen untersucht worden waren. Ferner mussten die Behandlungsergebnisse der einzelnen Patienten zugänglich sein und die

Symptome anhand der Hamilton-Depressionsskala (HAMD) erfasst worden sein. Studien mit einer vorgeschalteten Placebo-Phase wurden ausgeschlossen. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden von 23 Studien erfüllt. Für sechs Studien waren Daten auf Patientenebene zugänglich. Die Daten dieser 718 Patienten wurden gepoolt analysiert. Als Antidepressivum wurden in den Studien Imipramin oder Paroxetin eingesetzt. In einigen der Studien wurden außerdem psychotherapeutische Verfahren (3 Studien) oder Johanniskrautextrakt (1 Studie) untersucht, diese Daten flossen aber nicht in die Metaanalyse ein. In allen Studien wurde die, zum Teil modifizierte, 17-Item-Version der HAMD verwendet.

Ergebnisse

Bei Patienten mit einem HAMD₁₇-Ausgangsscore von unter 23 (also Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Depression) wurde für den Unterschied der Wirkung von Antidepressiva vs. Placebo eine Effektstärke (Cohens d) von weniger als 0,20 ermittelt. Dies bedeutet definitionsgemäß einen kleinen Effekt. Mit zunehmender Schwere der Ausgangssymptomatik stiegen die Schätzungen für das Ausmaß der Überlegenheit des Antidepressivums gegenüber Placebo (Tab. 1). Der Schwellenwert, bei dem sich ein signifikanter Unterschied zwischen Verum und Placebo entsprechend den NICE-Kriterien ergab, lag bei einem HAMD-Score von 25 (also bei Patienten mit einer sehr schweren Depression). Das National Institute for Clinical Excellence (NICE) definiert den Schwellenwert für einen klinisch relevanten Effekt eines Antidepressivums gegenüber Placebo als eine Effektgröße von mindestens 0,50 oder eine Differenz von mindestens 3 Punkten auf der HAMD.

Diskussion

Die Ergebnisse der Metaanalyse auf Patientenebene zeigen eine starke Abhängigkeit des therapeutischen Effekts von Antidepressiva von der Schwere der Ausgangssymptomatik der depressiven Patienten. Bei Patienten mit leicht-

Tab. 1. Effektstärke der Antidepressiva-Therapie in Abhängigkeit vom Schweregrad der Symptome bei Therapiebeginn (HAMD: Hamilton-Depressionsskala; NNT: Number needed to treat)

Symptomausprägung	Effektstärke (Cohens d)	95%-Konfidenzintervall	NNT
Leicht bis mittelschwer (HAMD-Score ≤18)	0,11	-0,18; 0,41	16
Schwer (HAMD-Score 19–22)	0,17	-0,08; 0,43	11
Sehr schwer (HAMD-Score ≥23)	0,47	0,22; 0,71	4

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

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

ter bis mäßiger und sogar mit einer starken Depression ist die Effektstärke des Antidepressivums im Vergleich mit Placebo gleich klinisch vernachlässigbar. Erst bei Patienten mit einer sehr schweren Depression (HAMD-Scores größer oder gleich 23) wird die Effektstärke klinisch signifikant gemäß den Kriterien des britischen NICE. Damit werden die Beobachtungen aus vorangegangenen Studien auch mit einer neuen Studie mit verfeinerter Metaanalysemethodik bestätigt.

Das Überraschende in der neuen Metaanalyse ist, dass eine klinisch signifikante Wirksamkeit von Antidepressiva gegenüber Placebo erst bei einer sehr schweren Symptomatik zu erwarten ist. Möglicherweise helfen also Antidepressiva bei einem Großteil der Patienten in ambulanter Behandlung nicht besser oder sehr viel besser als eine Placebo-Medikation. Bei der Verordnung eines Antidepressivums sollte man sich deshalb noch einmal klar machen, dass die Zulassungen für die Medikamente über-

Ein Kommentar zu dieser kontroversen Studie folgt im nächsten Heft.

wiegend auf Studien basieren, in denen meist schwer kranke Menschen behandelt wurden und in denen Placebo-Responder ausgeschlossen waren.

Quelle

Fournier JC, et al. Antidepressant drug effects and depression severity. A patient-level meta-analysis. JAMA 2010;303:47–53.

Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg

Individualisierte Behandlung von Depressionen

Störungen der Zirkadianrhythmik als therapeutisches Target

Die Funktion der zirkadianen Rhythmen ist bei depressiven Patienten häufig gestört. Neben den Störungen des Affekts leiden die Betroffenen auch an Schlafstörungen und Tagesmüdigkeit. Das Behandlungsziel ist die Rebalancierung und Synchronisation der zirkadianen Rhythmen. Mit dem melatonergen Antidepressivum Agomelatin wird das Pendel der inneren Uhr wieder angestoßen, so Prof. Dr. Göran Hajak, Regensburg, auf einer Veranstaltung der Firma Servier im Rahmen des DGPPN-Kongresses in Berlin [1]. Dadurch werden die vorher desorganisierten endogenen Rhythmen wieder normalisiert und die depressiven Symptome verbessert.

Depressive Verstimmungen sind mehr als nur ein zerebrales Defizit von Noradrenalin, Serotonin und Dopamin. Mittlerweile weiß man, dass Depressionen auch als zirkadiane Störungen aufgefasst werden müssen. Der aktigraphisch gemessene Aktivitätslevel zeigt bei gesunden Menschen über einen Zeitraum von 24 Stunden einen biphasischen Verlauf mit hoher Aktivität am Tag und niedriger in der Nacht. Bei Patienten mit Depressionen ist diese klare Trennung von Aktivität am Tag und Ruhe in der Nacht aufgehoben. Die Desorganisation des zirkadianen Rhythmus spiegelt sich auch in den klinischen Symptomen der Depression wider, wie Schlafstörungen, affektives Morgentief mit Besserung am Abend, Vigilanz- und Antriebsstörungen, Appetitverlust auch zu physiologischen Esszeiten. Die Schwere der Depression korreliert neuen Untersuchungen zufolge mit der zirkadianen Dysregulation [2].

Depressive Patienten, die sehr ausgeprägte Störungen der Zirkadianrhythmik aufweisen, können im Sinne einer individualisierten Therapie von einer rhythmusstabilisierenden melatonergen Therapie profitieren. Mit dem Melatonin-MT1- und MT2-Rezeptoragonisten Agomelatin (Valdoxan®) steht ein Antidepressivum zur Verfügung, das die Funktion von Melatonin im Organismus verstärkt. Gleichzeitig wirkt die Substanz antagonistisch auf serotonerge 5-HT_{2c}-Rezeptoren [3].

Agomelatin – wirksam unter Alltagsbedingungen

Agomelatin hat seine antidepressive Wirksamkeit und gute Verträglichkeit in randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudien sowohl gegenüber Placebo als auch gegenüber Venlafaxin unter Beweis gestellt [z. B. 4–6]. Eine Bestätigung für den Einsatz unter Alltagsbedingungen geben die Interimsergebnisse der nichtinterventionellen Studie VIVALDI (Valdoxan improves depressive symptoms and normalized circadian rhythms). An der 12-wöchigen Anwendungsbeobachtung hatten 606 depressive Patienten in Facharztpraxen teilgenommen (Durchschnittsalter 49,5 Jahre). 77,6% der Patienten waren bereits mit anderen Antidepressiva vorbehandelt. Jeder zweite von ihnen wurde entweder aufgrund von mangelnder Wirksamkeit (80%) oder mangelnder Verträglichkeit (31%) auf Agomelatin umgestellt. Die depressive Symptomatik ging unter Agomelatin (25 bis 50 mg/Tag) deutlich und kontinuierlich zurück. Bei Studienende hatte jeder zweite Patient eine Remission erreicht (Tab. 1). Mithilfe eines

Tab. 1. Interimsergebnisse der nichtinterventionellen Studie VIVALDI mit Agomelatin [nach Laux]

Parameter	Studienzeitpunkt			
	Beginn	Woche 2	Woche 6	Woche 12
svMADRS-Score	30,2	23,5	17,8	14,0
Responder	–	14,1 %	42,0 %	61,2 %
Remitter	–	14,7 %	33,7 %	52,3 %
Agomelatin-Tagesdosis	25 mg: 100 %	25 mg: 67 % 50 mg: 33 %	–	25 mg: 56 % 50 mg: 44 %

svMADRS: Kurzform der Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; Responder: Verbesserung des svMADRS-Scores um mindestens 50%; Remitter: svMADRS-Gesamtscore ≤ 12

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

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