

# Einflussfaktoren auf die Wirkung von Sertralin in der ambulanten Routinebehandlung affektiver Störungen

## Mehrebenenanalyse im Rahmen einer internetgestützten AWB

Reinhold Kilian, Ulm, Joachim P. Leonard und Jürgen Köster, Ingelheim, Pia Brand, Wiesbaden, Karel Frasch und Thomas Becker, Ulm

Ziel der Untersuchung ist die Analyse von Einflussfaktoren auf die Wirkung von Sertralin im Rahmen der Behandlung affektiver Störungen während der ambulanten Routinebehandlung. Im Rahmen einer internetgestützten Anwendungsbeobachtung (AWB) wurden in 33 Facharztpraxen 546 Patienten mit affektiven Störungen bei einer erstmaligen Behandlung mit Sertralin in die Studie aufgenommen. Die Erfassung der depressiven Symptomatik (HAMD-6), der Krankheitsschwere (CGI) sowie der Merkmale der Lebenssituation der Patienten erfolgte zu drei Messzeitpunkten über einen Zeitraum von sechs Monaten durch die behandelnden Ärzte über ein internetbasiertes Eingabeprogramm. Zur Analyse der Daten wurde ein Mehrebenenmodell mit einer nichtlinearen Wachstumskurve für die depressive Symptomatik auf der ersten Ebene und linearen Modellen für die Einflussfaktoren der Konstante und der Wachstumsparameter auf der zweiten Ebene bestimmt. Die Ergebnisse zeigen eine nichtlineare, in der Anfangsphase der Behandlung stärkere, im weiteren Behandlungsverlauf schwächere Reduzierung der depressiven Symptomatik. Bei einer Symptomschwere von über 10 auf der HAMD-6-Skala zeigte eine Anfangsdosierung von 100 mg/Tag, bei einer geringeren Symptomschwere bereits eine Dosierung von 50 mg/Tag eine gute Wirksamkeit. Eine Verstärkung der

Behandlungswirkung zeigte sich mit zunehmender Krankheitsschwere und Krankheitsdauer. Mit zunehmendem Body-Mass-Index (BMI) sowie bei Rauchern, bei Patienten mit einer bipolaren Störung und bei Patienten, die vor Beginn der Studie mit verschiedenen Medikamenten behandelt wurden, zeigte sich dagegen eine reduzierte Behandlungswirkung.

**Schlüsselwörter:** Affektive Störungen, Sertralin, internetbasierte Anwendungsbeobachtung, Mehrebenenanalyse, Random-Coefficient-Modell

*Psychopharmakotherapie* 2005;12: 57–63.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Sertralin bei der Behandlung schwerer depressiver Episoden wurde in kontrollierten klinischen Studien nachgewiesen [1, 2, 6, 11]. Wenig ist dagegen darüber bekannt, welche Faktoren die Wirksamkeit von Sertralin beeinflussen. Klinische Studien liefern zu dieser Frage wegen der dort in der Regel angestrebten Homogenität der Patientenmerkmale nur wenige Informationen. Im Rahmen der Routinebehandlung affektiver Störungen sieht sich der Arzt jedoch häufig vor dem Problem, die Ergebnisse randomisierter klinischer Studien auf die Behandlung des „Alltagspatienten“ zu übertragen, der in der Regel nicht den präzisen Einschlusskriterien einer randomisierten klinischen Studie entspricht [8]. Die Untersuchung der Wirkung eines Medikaments im Rah-

men der Routinebehandlung bildet deshalb eine notwendige Ergänzung klinischer Studien [7, 15].

Multizentrische naturalistische Beobachtungsstudien gewinnen deshalb auch im Bereich der psychiatrischen Behandlung in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung [3, 16]. So ermöglicht die größere Heterogenität der im Rahmen einer Beobachtungsstudie untersuchten Patienten insbesondere die Analyse von Patientenmerkmalen, welche die Wirksamkeit eines Medikaments verstärken oder beeinträchtigen [9]. Zu diesem Zweck müssen allerdings bei der Erfassung von Wirksamkeit und möglichen Einflussfaktoren standardisierte Verfahren eingesetzt werden, die mit den in klinischen Studien verwendeten Messmethoden vergleichbar sind. Zum anderen müssen die zur Analyse der Daten eingesetzten Verfahren geeignet sein, die möglichen Effekte der Variation von Merkmalen der Patienten oder auch der Behandlung auf die Medikamentenwirkung in einer der Komplexität der jeweiligen Datenstruktur angemessenen Weise abzubilden und zu testen.

Im Rahmen des vorliegenden Beitrags soll am Beispiel der Behandlung affektiver Störungen mit Sertralin demonstriert werden, welche Möglichkeiten zur Analyse von Daten einer Beobachtungs-

*Dr. Reinhold Kilian (korrespondierender Autor), Karel Frasch, Prof. Dr. Thomas Becker, Universität Ulm, Abteilung Psychiatrie II, Bezirkskrankenhaus Günzburg, Ludwig-Heilmeyer Str. 2, 89312 Günzburg, E-Mail: reinhold.kilian@bkh-guenzburg.de*

*Dr. Joachim P. Leonard, Abt. Medizinische Wissenschaft, Dr. Jürgen Köster, Medical Data Services, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 55216 Ingelheim am Rhein  
Pia Brand, euphamed GmbH, Abraham-Lincoln-Str. 2, 65189 Wiesbaden*

studie der Einsatz so genannter *hierarchischer linearer Modelle* bietet. Mit Hilfe dieses, auch unter dem Begriff Mehrebenenmodell bekannten, regressionsanalytischen Verfahrens soll untersucht werden, ob die Wirkung von Sertralin durch die folgenden Faktoren beeinflusst wird:

- Soziodemographische Merkmale der Patienten
- Schwere, Art und Dauer der affektiven Störung
- Merkmale gesundheitsrelevanter Lebensgewohnheiten der Patienten
- Dosierung des Wirkstoffs

## Patienten und Methoden

### Design

Die Daten der vorliegenden Untersuchung wurden im Rahmen einer internetgestützten Anwendungsbeobachtung mit drei Erhebungszeitpunkten über sechs Monate in 33 Facharztpraxen für Psychiatrie und/oder Neurologie erhoben.

### Stichprobe

Untersucht wurden Patienten ab einem Alter von 18 Jahren, die wegen einer depressiven Störung erstmalig mit Sertralin (Gladem<sup>®</sup>) behandelt wurden und für die eine Behandlungsdauer von mindestens sechs Monaten vorgesehen war. Ausschlusskriterien waren eine bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Sertralin, das Vorliegen einer instabilen Epilepsie, sowie die gleichzeitige Behandlung mit einem Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmer oder mit einem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. Insgesamt wurden 546 Patientinnen und Patienten (178 Männer = 32,6 % und 368 Frauen = 67,4 %) mit folgenden ICD-10-Diagnosen in die Studie aufgenommen: F31.3 bipolare affektive Störung, mittelgradige oder leichte depressive Episode (n = 22, 2,03 %); F31.4 bipolare affektive Störung, schwere depressive Episode (n = 10, 1,83 %); F31.5 bipolare affektive Störung, schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen (n = 2; 0,37 %); F32.0 bis F32.9 depressive Episode (n = 173, 31,68 %); F33.0 bis F33.9 rezidivierende depres-

sive Störung (n = 122, 22,34 %); F34.1 anhaltende affektive Störung (n = 93, 17,03 %); F38.1 sonstige affektive Störung (n = 8; 1,47 %); F41.2 Angst- und depressive Störung (n = 67; 12,27 %); F43.2 Belastungs- und Anpassungsstörung (n = 44; 8,06 %); andere Diagnosen (n = 5, 0,92 %). Das Durchschnittsalter betrug 49,8 (SD = 14,3) Jahre. Für die weiteren Analysen wurden die Patienten mit bipolaren Störungen (F31.3–F31.5) und die Patienten mit den übrigen Diagnosegruppen zu den zwei Gruppen „bipolare Störung“ und „unipolare Störung“ zusammengefasst.

### Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte zu drei Zeitpunkten, zu  $t_0$  bei Beginn der Behandlung mit Sertralin, zu  $t_1$  nach drei und zu  $t_2$  nach sechs Monaten. Zur Erfassung der depressiven Symptomatik wurde die 6-Item-Version der Hamilton-Depressionsskala (HAMD-6) verwendet [10]. Die Beurteilung des Schweregrads der Erkrankung erfolgte über eine siebenstufige Bewertung mit der Clinical-Global-Impression-Skala (CGI) [4]. Die Erfassung der Daten erfolgte durch die behandelnden Ärzte. Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurden die Patienten zu unerwünschten Nebenwirkungen der Sertralin-Behandlung befragt. Jede benannte Nebenwirkung wurde erfasst. Die Daten wurden dabei direkt in ein Eingabeprogramm eingegeben, dessen Nutzung über eine kennwortgesicherte

Internetverbindung erfolgte. Während der Dateneingabe erfolgte eine Plausibilitätskontrolle, bei einer Verletzung der Plausibilitätskriterien wurde die Eingabe von dem Programm zurückgewiesen.

### Statistische Analysemethoden

Die Analyse der Einflüsse auf die Behandlungswirkung erfolgte mit einem Mehrebenen-Regressionsmodell [12, 14]. Mit diesem Verfahren lässt sich überprüfen, ob die Veränderung einer abhängigen Variablen über die Zeit einen linearen oder nichtlinearen Trend aufweist (Wachstumskurve) und in welcher Weise dieser Trend von unabhängigen Merkmalen der Personen beeinflusst wird. Zu diesem Zweck werden die Regressionsparameter des Wachstumskurvenmodells auf einer zweiten Modellebene als abhängige Variablen weiterer Modellgleichungen betrachtet (Random-Coefficient-Model). Für das Mehrebenenmodell ergaben sich für die Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Untersuchung die folgenden **Modellgleichungen (Kasten)**.

Mit **Modellgleichung 1** wird überprüft, ob im Untersuchungszeitraum eine lineare oder möglicherweise eine nichtlineare Veränderung der Symptomatik auftritt. Die Variable Messzeitpunkt repräsentiert dabei die Messzeitpunkte der Untersuchung und die entsprechenden Regressionsparameter  $b_1$  und  $b_2$  bilden die Indikatoren für die Wirksamkeit der

#### Modellgleichung 1 (Modellebene 1):

$$y(\text{HAMD-6}) = b_0(\text{Konstante}) + b_1(\text{Messzeitpunkt}) + b_2(\text{Messzeitpunkt}^2)$$

#### Modellgleichung 2 (Modellebene 2):

$$b_0(\text{HAMD-6 bei Studienbeginn}) = g_{00}(\text{Konstante}) + g_{01}(\text{Alter}) + g_{02}(\text{Geschlecht männlich}) + g_{03}(\text{Schuljahre}) + g_{04}(\text{Berufstätigkeit}) + g_{05}(\text{Lebenssituation, nicht allein lebend}) + g_{06}(\text{CGI}) + g_{07}(\text{Krankheitsdauer})$$

#### Modellgleichung 3 (Modellebene 2):

$$b_1(\text{Regressionskoeffizient des Messzeitpunkts}) = g_{10}(\text{Konstante}) + g_{11}(\text{CGI}) + g_{12}(\text{Body-Mass-Index}) + g_{13}(\text{Sertralin-Dosis}) + g_{14}(\text{Krankheitsdauer}) + g_{15}(\text{bipolare Störung}) + g_{16}(\text{verschiedene Vorbehandlung}) + g_{17}(\text{Raucher})$$

#### Modellgleichung 4 (Modellebene 2):

$$b_2(\text{Regressionskoeffizient des Messzeitpunkts}^2) = g_{20}(\text{Konstante}) + g_{21}(\text{CGI}) + g_{22}(\text{Body-Mass-Index}) + g_{23}(\text{Sertralin-Dosis}) + g_{24}(\text{Krankheitsdauer}) + g_{25}(\text{bipolare Störung}) + g_{26}(\text{verschiedene Vorbehandlung}) + g_{27}(\text{Raucher})$$

Behandlung. Die Regressionskonstante  $b_0$  repräsentiert in diesem Modell die durchschnittliche Ausprägung der Symptomatik (HAMD-6) zu Beginn der Untersuchung.

Modellgleichung 2 repräsentiert die Einflüsse soziodemographischer und krankheitsspezifischer Merkmale der Untersuchungsteilnehmer auf die Konstante von Modellgleichung 1 und damit auf die durchschnittliche Ausprägung der Ausgangssymptomatik zu Studienbeginn.

Die Modellgleichungen 3 und 4 repräsentieren die Einflüsse krankheitsspezifischer Merkmale sowie des Körpergewichts und des Nicotinkonsums auf die Parameter der Messzeitpunkte  $b_1$  und  $b_2$ , welche die Symptomveränderung und damit die Wirksamkeit der Behandlung repräsentieren.

Durch entsprechende Gewichtungungsverfahren ist es im Rahmen des Mehrebenen-Regressionsmodells möglich, auch die Fälle in die Analyse einzubeziehen, für die nicht zu allen Zeitpunkten Messwerte vorliegen [12]. Da die für Mehrebenenmodelle verwendeten Schätzverfahren auf der Maximum-Likelihood-Methode basieren, erfolgt die Bestimmung der Erklärungskraft des Modells durch die Berechnung des sogenannten *Pseudo-R<sup>2</sup>* [14]. Wie der *R<sup>2</sup>* der Ordinary-Least-Square-(OLS-)Regression gibt der *Pseudo-R<sup>2</sup>* den Anteil der durch das jeweilige Regressionsmodell erklärten Varianz der abhängigen Variablen an.

Die Datenanalysen wurden mit dem Programm HLM 5 durchgeführt.

## Ergebnisse

### Selektionseffekte durch Stichprobenausfälle

Tabelle 1 zeigt die Verteilung der soziodemographischen und der klinischen Merkmale der Untersuchungsteilnehmer differenziert nach der Anzahl der Erhebungszeitpunkte, für die jeweils vollständige Daten vorliegen. Zwischen den Untersuchungsteilnehmern, für die zu allen Erhebungszeitpunkten Daten vorliegen, und denjenigen, für die dies nur für einen oder zwei Zeitpunkte der

Tab. 1. Analyse der Systematik von Panelausfällen (MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung)

	Zahl der Messzeitpunkte			Sig.
	3 n=463 (84,80 %)	2 n=39 (7,14 %)	1 n=44 (8,06 %)	
Alter [Jahre; MW (SD)]	49,84 (14,11)	51,62 (15,03)	47,70 (16,70)	n. s. <sup>1</sup>
Anteil männlich [%]	32,18	41,03	29,55	n. s. <sup>2</sup>
Anteil berufstätig [%]	61,34	61,54	72,73	n. s. <sup>2</sup>
Anteil allein lebend [%]	31,53	41,03	43,18	n. s. <sup>2</sup>
Anteil Schuljahre > 12 [%]	13,82	12,82	11,36	n. s. <sup>2</sup>
Body-Mass-Index [kg/m <sup>2</sup> ; MW (SD)]	24,65 (3,59)	24,57 (3,62)	24,70 (4,04)	n. s. <sup>1</sup>
Anteil Krankheitsdauer > 12 Monate [%]	38,95	37,84	22,73	n. s. <sup>2</sup>
HAMD-6 [MW (SD)]	9,49 (3,34)	8,56 (2,90)	9,59 (2,75)	n. s. <sup>1</sup>
CGI [SD]	4,43 (0,78)	4,44 (0,75)	4,43 (0,69)	n. s. <sup>1</sup>
Sertralin-Tagesdosis [mg; MW (SD)]	57,49 (18,31)	52,56 (11,17)	51,14 (7,54)	n. s. <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bonferroni-Post-hoc-Test

<sup>2</sup> Pearson-Chi<sup>2</sup>-Test

Fall ist, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Hinweise auf eine systematische Selektion der Stichprobe durch Panelausfälle ergaben sich somit nicht.

### Behandlungsabbrüche

Von den 546 Untersuchungsteilnehmern brachen insgesamt 74 die Behandlung während der Studie ab (Tab. 2). Grund für den Behandlungsabbruch waren bei fünf Personen unerwünschte Nebenwirkungen oder eine Verschlechterung der depressiven Symptomatik. Mangelnde Compliance beziehungsweise das Fernbleiben von der Behandlung war Ursache für 42 Behandlungsabbrüche. Bei 14 Personen wurde die Behandlung abgebrochen, weil entweder nach Arzt- oder Patientenmeinung eine Verbesserung des Gesundheitszustands eintrat. Bei 13 Personen lagen verschiedene, nicht näher benannte Gründe für den Behandlungsabbruch vor.

### Nebenwirkungen

Bei sieben Untersuchungsteilnehmern traten insgesamt zehn unerwünschte Nebenwirkungen auf (Tab. 3). Ein Patient suizidierte sich während des Studienverlaufs, ein unmittelbarer Zusammenhang mit der Medikation wurde jedoch von dem behandelnden Arzt für unwahrscheinlich gehalten. Für die übrigen in der Tabelle aufgeführten Nebenwirkungen wurde ein Zusammenhang mit der Medikation für wahrscheinlich

Tab. 2. Gründe für Behandlungsabbruch

Gründe	n	%
Verschlechterung der affektiven Störungen	2	0,4
Nebenwirkungen	3	0,5
Mangelnde Compliance	3	0,5
Patient nicht erschienen	39	7,1
Patient aus Sicht des Arztes nicht länger krank	3	0,5
Patient aus eigener Sicht nicht länger krank	11	2,0
Abbruch durch den Arzt aus verschiedenen Gründen	6	1,1
Abbruch durch den Patienten aus verschiedenen Gründen	7	1,3
Gesamt	74	13,5

Tab. 3. Häufigkeit von Nebenwirkungen

	n
Unruhe	2
Bauchschmerzen	1
Schwindelgefühle	1
Sehstörungen	1
Kopfschmerzen	1
Suizid	1
Erregung	1
Verstopfung	1
Schweißausbrüche	1
Gesamt	10

oder möglich gehalten. Nur in einem Fall traten dauerhaft Kopfschmerzen auf, bei den sonstigen Nebenwirkungen handelte es sich um vorübergehende Ereignisse.



### Somatische Begleiterkrankungen

Bei insgesamt 159 (29,1 %) der untersuchten Patienten lag zusätzlich zu der depressiven Störung eine somatische Begleiterkrankung mit ICD-10-Diagnose vor. Im Einzelnen handelte es sich dabei um folgende Erkrankungsgruppen: Neubildungen, ICD-10 C00–D48 (6/1,1 %); endokrine und Stoffwech-

selerkrankungen, ICD-10 E00–E90 (27/4,9 %); Krankheiten des Nervensystems, ICD-10 G00–G99 (34/6,2 %); Ohren und Augenerkrankungen, ICD-10 H00–H95 (7/1,3 %); Kreislauferkrankungen, ICD-10 I00–I99 (39/7,1 %); Krankheiten des Atemssystems, ICD-10 J00–J99 (5/0,9 %); Krankheiten des Verdauungssystems, ICD-10 K00–K93 (7/1,3 %); Krankheiten des Bewegungsapparats, ICD-10 M00–M99 (28/5,1 %) sowie sonstige ICD-10-Erkrankungen (6/1,1 %).

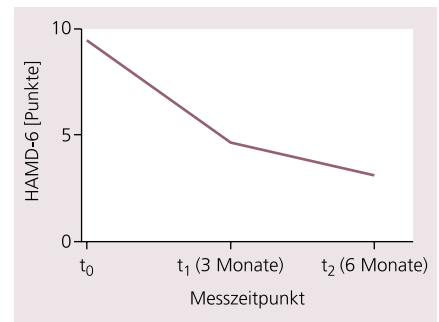
Die Überprüfung des Einflusses somatischer Komorbidität auf die Wirksamkeit der Sertralin-Behandlung ergab keine signifikanten Effekte, deshalb wurde aus Gründen der Modellsparsamkeit auf die Einbeziehung somatischer Begleiterkrankungen in das endgültige Analysemodell verzichtet.

### Die Veränderung der Symptomatik im Untersuchungsverlauf

Die Verläufe der depressiven Symptomatik (HAMD-6) über die drei Messzeitpunkte variierten stark zwischen den Teilnehmern. So lag der HAMD-6-Score der Untersuchungsteilnehmer zu Beginn der Studie im Bereich der Werte von 2 bis 19. Gleichzeitig wiesen die einzelnen Teilnehmer sehr unterschiedliche Verläufe über die drei Messzeitpunkte hinweg auf. Während sich für die Mehrzahl der Untersuchungsteilnehmer eine eher starke Abnahme der Symptomatik zwischen dem ersten und dem zweiten Messzeitpunkt und eine deutlich schwächere Abnahme zwischen dem zweiten und dem dritten Messzeitpunkt zeigte, wiesen einige Probanden eine Verstärkung oder einen unregelmäßigen Verlauf auf.

**Tabelle 4** zeigt die Ergebnisse der Random-Coefficient- bzw. Mehrebenen-Regressionsanalyse.

Die Regressionskoeffizienten der *Wachstumskurve* zeigten einen signifikanten negativen Effekt der Zeitvariablen ( $b = -9,50$ ) sowie einen signifikanten positiven Effekt der quadrierten Zeitvariablen ( $b = 1,58$ ). Diese Parameterstruktur verweist auf eine *nicht-lineare Reduzierung* der depressiven Symptomatik (HAMD-6) im Untersu-



**Abb. 1.** Wachstumskurve der Symptomentwicklung ohne Berücksichtigung zusätzlicher Einflussfaktoren

chungsverlauf. Die geschätzte Wachstumskurve in **Abbildung 1** zeigt, dass zwischen den Messzeitpunkten 1 und 2 eine starke Reduzierung der depressiven Symptomatik zu verzeichnen war, während die Reduzierung zwischen dem zweiten und dem letzten Messzeitpunkt deutlich geringer ausfiel.

Die Ergebnisse der *Modellgleichung 2* für die Varianz der *Symptomatik zu Studienbeginn* in **Tabelle 4** zeigen einen negativen Effekt der *Schulbildung* ( $g_{03} = -0,39$ ), nach dem Patienten mit zunehmender Schulbildung ein niedrigeres Ausgangsniveau der depressiven Symptomatik aufwiesen. Für die übrigen soziodemographischen Merkmale zeigten sich demgegenüber keine signifikanten Effekte. Die mit der CGI erfasste Schwere der depressiven Erkrankung zeigt einen signifikanten positiven Zusammenhang mit der depressiven Symptomatik zu Studienbeginn ( $g_{06} = 4,46$ ). Weiterhin zeigt sich, dass die Ausgangssymptomatik mit zunehmender Krankheitsdauer höhere Ausprägungen aufwies ( $g_{07} = 0,58$ ).

**Dosierung und Symptomreduzierung** **Abbildung 2** zeigt die *Effektstärken* ( $d$ ) der Symptomveränderung unter verschiedenen *Dosierungsbedingungen*. Der insgesamt stärkste Effekt mit einem  $d$  von 3,9 ist bei den Patienten zu verzeichnen, bei denen die Behandlung mit einer Tagesdosis von 100 mg Sertralin begonnen und die Dosis ab dem zweiten Messzeitpunkt auf 50 mg reduziert wurde. Die geringste Effektstärke ( $d = 1,9$ ) zeigt sich für Patienten, bei denen die Dosierung von anfänglich 50 mg/Tag

**Tab. 4.** Random-Coefficient-Regressionsmodell (HLM)

	Koeffizient	SE	p
<b>Modellgleichung 1 (Modellebene 1)</b>			
b <sub>0</sub> Konstante	17,37	0,40	0,000
b <sub>1</sub> Messzeitpunkt	-9,50	0,43	0,000
b <sub>2</sub> (Messzeitpunkt) <sup>2</sup>	1,58	0,10	0,000
<b>Modellgleichung 2 (Modellebene 2)</b>			
g <sub>00</sub> Konstante	16,64	1,10	0,000
g <sub>01</sub> Alter	-0,01	0,01	0,856
g <sub>02</sub> Geschlecht männlich	-0,17	0,21	0,399
g <sub>03</sub> Schuljahre	-0,39	0,15	0,010
g <sub>04</sub> Berufstätig	-0,14	0,22	0,948
g <sub>05</sub> Nicht allein lebend	-0,04	0,20	0,844
g <sub>06</sub> CGI (7-stufig)	4,46	0,50	0,000
g <sub>07</sub> Krankheitsdauer	0,58	0,25	0,020
<b>Modellgleichung 3 (Modellebene 2)</b>			
g <sub>10</sub> Konstante	-8,38	1,14	0,000
g <sub>11</sub> CGI (7-stufig)	-2,39	0,57	0,000
g <sub>12</sub> Body-Mass-Index (BMI)	0,12	0,04	0,003
g <sub>13</sub> Sertralin-Dosis	0,02	0,01	0,027
g <sub>14</sub> Krankheitsdauer	-0,82	0,28	0,004
g <sub>15</sub> Bipolare Störung	2,82	0,98	0,005
g <sub>16</sub> Versch. Vorbehandlungen	0,27	0,07	0,000
g <sub>17</sub> Raucher	1,01	0,32	0,002
<b>Modellgleichung 4 (Modellebene 2)</b>			
g <sub>20</sub> Konstante	1,42	0,30	0,000
g <sub>21</sub> CGI (7-stufig)	0,38	0,14	0,007
g <sub>22</sub> Body-Mass-Index (BMI)	-0,04	0,01	0,006
g <sub>23</sub> Sertralin-Dosis	-0,01	0,00	0,004
g <sub>24</sub> Krankheitsdauer	0,24	0,07	0,001
g <sub>25</sub> Bipolare Störung	-1,06	0,34	0,002
g <sub>26</sub> Versch. Vorbehandlungen	-0,10	0,02	0,010
g <sub>27</sub> Raucher	-0,33	0,11	0,002
<b>Pseudo-R<sup>2</sup> für das Gesamtmodell = 0,72</b>			

Sertralin auf 100 mg/Tag erhöht wurde. Patienten, die konstant entweder mit einer Dosis vom 50 mg/Tag oder einer Dosis von 100 mg/Tag Sertralin behandelt wurden, weisen mit jeweils 2,0 im Hinblick auf die Symptomreduzierung die gleiche Effektstärke auf.

### Einflussfaktoren der Behandlungswirkung

Die Regressionsparameter der *Modellgleichung 3* in **Tabelle 4** zeigen, dass die Veränderung der depressiven Symptomatik im Untersuchungsverlauf von allen Modellvariablen signifikant beeinflusst wird. Aufgrund der gleichen Vorzeichen wird deutlich, dass die *Krankheitsschwere* ( $g_{11} = -2,39$ ) und die *Krankheitsdauer* ( $g_{14} = -0,82$ ) die lineare Symptomreduzierung verstärken. Demnach wiesen Patienten mit einer längeren Krankheitsdauer und einer schwereren Form der Erkrankung zu Beginn der Untersuchung zwar eine stärker ausgeprägte Symptomatik auf, diese wurde dann im Untersuchungsverlauf jedoch stärker reduziert. Für Patienten mit einer *bipolaren Störung* zeigte sich ein signifikanter positiver Effekt, nach dem die Reduktion der Symptomatik für diese Patienten geringer ausfiel als für Patienten mit einer unipolaren Depression ( $g_{15} = 2,82$ ). Für Untersuchungsteilnehmer, die mit verschiedenen Medikamenten *vorbehandelt* wurden, zeigte sich gegenüber Patienten, die mit nur jeweils einem Medikament vorbehandelt wurden, eine signifikant geringere Symptomreduzierung ( $g_{16} = 0,27$ ).

Für die *Sertralin-Dosierung* zeigt der entsprechende Koeffizient, dass

mit höherer Dosierung die Reduktion der Symptomatik geringer wurde ( $g_{13} = 0,02$ ). Für die Einflüsse des *Körpergewichts* und des *Nicotinkonsums* der Patienten zeigen die Regressionskoeffizienten, dass mit zunehmendem Body-Mass-Index (BMI) die Abnahme der Symptomatik geringer war ( $g_{12} = 0,12$ ) und dass Raucher eine geringere Verbesserung der Symptomatik aufwiesen als Nichtraucher ( $g_{16} = 1,01$ ).

Für den nichtlinearen Teil der Wachstumskurve zeigen die Koeffizienten der *vierten Modellgleichung*, dass sich mit zunehmender Krankheitsschwere ( $g_{21} = 0,38$ ) und Krankheitsdauer ( $g_{24} = 0,24$ ) die Abflachung der Symptomreduzierung verstärkt. Das heißt, Patienten mit einer längeren und schwereren Form der Erkrankung weisen zu Beginn der Untersuchung eine höhere depressive Symptomatik auf, die sich allerdings im Verlauf der Behandlung auch deutlicher verringert als bei Patienten, die leichter erkrankt sind und kürzer unter der Erkrankung leiden. Im weiteren Verlauf der Behandlung flacht die Symptomreduzierung allerdings wieder deutlicher ab als bei den weniger stark und kürzer erkrankten Patienten.

Für Patienten mit einer bipolaren Form der Depression ( $g_{25} = -1,16$ ) und einer Vorbehandlung mit verschiedenen Medikamenten ( $g_{26} = -0,10$ ) verläuft die Abflachung der Symptomreduzierung dagegen geringer als für Patienten mit einer unipolaren Depression und für Patienten, die mit jeweils nur einem Medikament vorbehandelt wurden. Das heißt, bei diesen Patienten verlief die Verbesserung der depressiven Symptomatik zunächst schwächer als bei Patienten

mit unipolarer Depression und mit einer monopharmazeutischen Vorbehandlung, allerdings flachte dafür die Kurve der Symptomreduzierung in geringerem Maße ab. Gleiches gilt für die Sertralin-Dosis ( $g_{23} = -0,01$ ), den BMI ( $g_{22} = -0,04$ ) und das Rauchen ( $g_{27} = -0,33$ ). Das *Pseudo-R<sup>2</sup>* für das Gesamtmodell (0,72) zeigt, dass 72 % der *Gesamtvarianz* der depressiven Symptomatik durch das Mehrebenenmodell erklärt werden können.

### Diskussion

Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen für eine sechsmonatige Behandlung mit Sertralin eine signifikante Reduzierung der depressiven Symptomatik in einem mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbaren Umfang. Die Reduzierung der Symptomatik verlief dabei nicht linear, sondern einer stärkeren Reduzierung im Verlauf der ersten drei Monate der Behandlung folgt eine deutlich geringere Reduzierung in den folgenden drei Monaten. Nichtlineare Wirkungsverläufe mit einer Verringerung der symptomreduzierenden Wirkung von Sertralin, allerdings erst nach einer Behandlung über 28 Wochen, wurden auch von Kocsis [5] und von Wilson [17] berichtet.

Die Ergebnisse der durchgeführten Mehrebenenanalysen lassen erkennen, dass der Verlauf der Symptomatik nicht allein von der medikamentösen Behandlung, sondern auch von soziodemographischen, krankheitsspezifischen und verhaltensbezogenen Merkmalen beeinflusst wurde. Von Bedeutung ist dabei vor allem die Tatsache, dass die durchschnittliche Ausprägung der depressiven Symptomatik und deren Veränderung über die Zeit unterschiedlichen Einflüssen unterlagen. So wiesen Untersuchungsteilnehmer mit zunehmender Krankheitsschwere und längerer Krankheitsdauer zwar eine stärkere Ausgangssymptomatik auf, gleichzeitig zeigte sich jedoch mit zunehmender Schwere und Dauer der Erkrankung eine stärkere Reduzierung der Symptomatik im Untersuchungsverlauf. Das Vorliegen einer bipolaren Störung und die

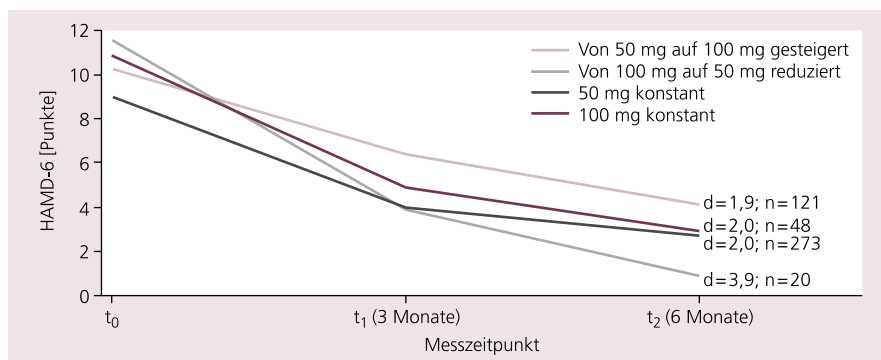


Abb. 2. Symptomreduzierung unter verschiedenen Dosierungsbedingungen

Vorbehandlung mit verschiedenen Medikamenten wirkten sich nicht auf die Ausgangssymptomatik aus, schwächten jedoch die Reduzierung der Symptomatik im Untersuchungsverlauf signifikant ab.

Die mit zunehmender Sertralin-Dosis abnehmende Symptomreduktion deutet darauf hin, dass zwischen Dosierung und Wirksamkeit von Sertralin ein negativer Zusammenhang besteht. Bei der Interpretation dieses Effekts müssen jedoch die unterschiedlichen Wirkungsverläufe bei unterschiedlichen Dosierungsbedingungen in Abhängigkeit vom Ausgangsniveau der Symptomatik beachtet werden.

Der Vergleich der Effektstärken für die verschiedenen Dosierungsbedingungen zeigt, dass dann, wenn die Ausgangssymptomatik bei einem Wert  $> 10$  auf der HAMD-6-Skala lag, mit einer Anfangsdosis von 100 mg deutlich bessere Ergebnisse erzielt wurden als mit einer Anfangsdosis von 50 mg. Bei einem Teil der Patienten, die mit einer Anfangsdosis von 100 mg behandelt wurden, zeigt sich auch bei einer Dosisreduzierung auf 50 mg eine weitere deutliche Besserung der Symptomatik. Bei den Patienten, die zu Beginn der Studie einen HAMD-6-Wert  $> 10$  aufwiesen und zunächst mit 50 mg Sertralin behandelt wurden, wurde auch bei einer Steigerung der Dosierung auf 100 mg insgesamt eine geringere Wirkung erzielt als bei den übrigen Dosierungen.

Für Patienten mit einem Anfangswert  $< 10$  auf der HAMD-6-Skala wurde mit einer konstanten Dosis von 50 mg eine Symptomreduzierung erreicht, die der einer 100-mg-Dosierung bei den Patienten mit einer schwereren Ausgangssymptomatik entsprach.

Die Ergebnisse deuten also darauf hin, dass bei der *Dosierung von Sertralin* die *Schwere der Symptomatik* zu Beginn der Behandlung berücksichtigt werden sollte. Für Patienten, bei denen die Anfangssymptomatik einen Wert  $> 10$  auf der HAMD-6-Skala erreicht, erscheint eine Anfangsdosis von 100 mg Sertralin angemessen, wobei diese Dosierung bei einer raschen und deutlichen Symptomreduzierung auf 50 mg reduziert werden

kann. Bei Patienten, deren Anfangssymptomatik unter einem Wert von 10 auf der HAMD-6-Skala liegt, erweist sich dagegen eine Anfangsdosierung von 50 mg Sertralin als ausreichend.

*Nicotinkonsum* und ein *höheres Körpergewicht* scheinen die Sertralin-Wirkung abzuschwächen. Während für die Wirksamkeit von Haloperidol bei Schizophrenie eine abschwächende Wirkung des Nicotinkonsums nachgewiesen wurde [13], liegen entsprechende Befunde für die Sertralin-Behandlung bisher nicht vor.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen Hinweise darauf, dass für den Behandlungserfolg von Sertralin neben der Schwere und Dauer sowie der spezifischen Ausprägung der depressiven Erkrankung auch das Körpergewicht und der Nicotinkonsum der Patienten von Bedeutung sein könnten und deshalb bei der Behandlung berücksichtigt werden sollten. Da es sich hier um eine offene Beobachtungsstudie ohne Kontrollgruppe handelt, sind die Aussagekraft und die Verallgemeinerungsfähigkeit der Ergebnisse begrenzt. Zur genaueren Analyse der Ursachen der gefundenen Effekte des Nicotinkonsums und des Gewichts auf die Sertralin-Wirkung sollten weitere prospektive Studien mit Plasmaspiegelkontrollen durchgeführt werden.

Die Häufigkeit der von den Patienten in der vorliegenden Untersuchung berichteten *Nebenwirkungen* liegt mit insgesamt 1,3 % deutlich unter den aus der Literatur bekannten Werten [6, 16]. Eine Ursache für diese gravierende Differenz kann darin liegen, dass die durchschnittliche Tagesdosis bei Vanderkooy et al. bei 105,4 mg [16], bei Mauri et al. bei 66,2 mg [6], in der vorliegenden Untersuchung jedoch nur bei 57,5 mg lag. Eine weitere Ursache ist darin zu sehen, dass in den genannten Studien die Abfrage von Nebenwirkungen mit Checklisten oder standardisierten Instrumenten erfolgte, während die Patienten in der vorliegenden Studie nur in allgemeiner Form nach dem Auftreten von Nebenwirkungen befragt wurden. Es muss angenommen werden, dass diese Form der Erhebung zu einer Unterschätzung

der tatsächlich aufgetretenen Nebenwirkungen geführt hat.

#### Interessendeklaration

Die Studie wurde von der Firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG finanziert. Thomas Becker erhielt ein persönliches Honorar von Boehringer Ingelheim Pharma für die wissenschaftliche Leitung der Studie. Reinhold Kilian erhielt ein persönliches Honorar von der euphamed GmbH für die Durchführung von Datenauswertungen und die Verfassung dieses Manuskripts.

#### Factors influencing the effectiveness of sertraline in routine outpatient treatment of affective disorders. Multi level analysis in an internet supported post marketing surveillance

Aim of the study was the analysis of the factors influencing the effectiveness of sertraline under routine outpatient treatment of affective disorders. In an internet supported post marketing surveillance 546 patients at age 18 or older with affective disorders in outpatient treatment were included at 33 sites. Depressive symptoms (HAMD-6) and severity of illness (CGI) as well as characteristics of the social situation were assessed and documented at three times within six months by the treating psychiatrists via an internet based data entry program. A multilevel regression with a non-linear growth curve model for depressive symptoms on the first level and linear models with the growth curve intercept and slopes as outcomes at the second level were computed. The study showed a significant non-linear reduction of depressive symptoms during the study period. For patients with a symptom score higher than 10 on the HAMD-6 a start dosage of 100 mg and for patients with a HAMD-6 score below 10 a start dosage of 50 mg showed a good effectiveness. Symptom reduction increased with increasing severity and duration of illness. A decreased symptom reduction was found with an increasing body mass index and for smokers, for patients with bipolar disorders and for those who were treated with multiple medications before the study onset.

**Keywords:** Affective disorders, sertraline, internet supported post marketing surveillance, multi level analysis, random-coefficient model

#### Literatur

1. Feiger AD, Flament MF, Boyer P, Gillespie JA. Sertraline versus fluoxetine in the treatment of major depression: A combined analysis of five double-blind comparator studies. *Int Clin Psychopharm* 2003;18:203–10.
2. Glassman AH, O'Connor CMRM, Swedberg K, Schwartz P, et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002;288:701–9.
3. Haro JM, Edgell ET, Jones PB, Alonso J, et al. The European schizophrenia outpatient health outcomes (SOHO) study: Rationale, methods and recruitment. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:222–32.
4. Khan A, Khan SR, Shankles EB, Polissar NL. Relative sensitivity of the Montgomery-

- Asberg depression rating scale, the Hamilton depression rating scale and the clinical global impressions rating scale in antidepressant clinical trials. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:281–5.
5. Kocsis JH, Schatzberg A, Rush AJ, Klein DN, et al. Psychosocial outcomes following long-term, double-blind treatment of chronic depression with sertraline vs. placebo. *Arch Gen Psychiatr* 2002;59:723–8.
  6. Mauri MC, Laini V, Cerveri G, Scalvini ME, et al. Clinical outcome and tolerability of sertraline in major depression. A study with plasma levels. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001;26:597–601.
  7. McMahon AD. Study control, violators, inclusion criteria and defining explanatory and pragmatic trials. *Stat Med* 2002;21:1365–76.
  8. Meister W. Die Anwendungsbeobachtung – eine Beobachtung der Anwendung. *Dtsch Med Wochenschr* 2003;128:859–62.
  9. Middeke M. Nicht nur beobachten, auch publizieren. Neues Potenzial für die alte AWB. *Dtsch Med Wochenschr* 2003;128:857–8.
  10. O'Sullivan RL, Fava M, Augustin C, Baer L, et al. Sensitivity of the six-item Hamilton depression rating scale. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:379–84.
  11. Rasmussen A, Lunde M, Poulsen DLD, Sorensen K, et al. A double-blind, placebo-controlled study of sertraline in the prevention of depression in stroke patients. *Psychosomatics* 2003;44:216–21.
  12. Raudenbush SW, Bryk AS. Hierarchical linear models: Applications and data analysis. Newbury Park: SAGE Publications, 2003.
  13. Shimoda K, Someya T, Morita S, Hirokane G, et al. Lower plasma levels of haloperidol in smoking than in non-smoking schizophrenic patients. *Ther Drug Monit* 1999;21:293–6.
  14. Singer JD, Willet JB. Applied longitudinal data analysis. Modelling change and event occurrence. Oxford: Oxford University Press, 2003.
  15. Slade M, Priebe S. Are randomized controlled trials the only gold that glitters? *Br J Psychiatry* 2001;179:286–7.
  16. Vanderkooy JD, Kennedy SH, Bagby RM. Antidepressant side effects in depression patients treated in a naturalistic setting: A study of bupropion, moclobemide, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. *Can J Psychiatry* 2002;47:174–80.
  17. Wilson KCM, Mottram PG, Ashworth L, Abouh-Saleh MT. Older community residents with depression: Long-term treatment with sertraline. Randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2003;182:492–7.