

Escitalopram in der klinischen Praxis

Eine Erhebung von Praxiserfahrungen bei Patienten mit Depressionen und Angststörungen

Edith Holsboer-Trachsler, Basel, Pierre Baumann, Prilly, Paul Höck, Zug, Josef Hättenschwiler, Zürich, Martin Jost, Meilen, Fritz Ramseier, Brugg, Erich Seifritz, Zürich, und Rico Nil, Glattbrugg

Die Wirkung neuer Arzneimittel wird in kontrollierten klinischen Studien mit streng selektierten Patienten nachgewiesen. Das Ziel der vorliegenden offenen Beobachtungsstudie war es, die Befunde aus klinischen Studien mit Escitalopram zu Depressionen und Angststörungen an einem großen und heterogenen Patientenkollektiv zu überprüfen. Mit einem einfachen Patientenbogen dokumentierten die 626 teilnehmenden Allgemeinpraktiker und niedergelassenen Psychiater aus der Schweiz den Krankheitsverlauf von Patienten, für die routinemäßig eine Behandlung mit Escitalopram in einer Dosis von 10 bis 20 mg/Tag vorgesehen war, über etwa sechs Wochen. Teilgenommen hatten insgesamt 5649 Patienten, wovon zwei Drittel weiblich waren. Bei 4282 Patienten wurde eine Depression, bei 539 Patienten eine Angsterkrankung und bei 708 Patienten eine Depression mit Angst als Komorbidität angegeben (bei 120 Patienten keine Angabe). Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden bei allen Patientengruppen gleich beurteilt. Bei 52 % der Patienten wurde eine Remission angegeben. Eine Besserung der Symptomatik wurde im Durchschnitt nach 14 Tagen angegeben, eine Remission bereits nach 24 Tagen. Die Analyse der berichteten Nebenwirkungen ergab qualitativ dasselbe Profil, wie

es in der Produktinformation beschrieben ist, allerdings auf einem niedrigeren Häufigkeitsniveau. Es wurden keine bis dahin unbekannt Nebenwirkungen gemeldet. Mit dieser Erhebung konnte das aus klinischen Studien bekannte Profil von Escitalopram bei einem heterogenen Patientenkollektiv bestätigt werden. Offene Beobachtungsstudien wie diese können darüber hinaus weitere Erkenntnisse liefern, zum Beispiel über das subjektive Befinden der Patienten, den zeitlichen Verlauf einer Therapie und ab wann eine Änderung der Therapie bei ungenügendem Ansprechen in Betracht gezogen werden sollte.

Schlüsselwörter: Escitalopram, Depression, Angst, Komorbidität, Beobachtungsstudie

Psychopharmakotherapie 2011;18:59–65.

Zur Dokumentation der Wirksamkeit neuer Arzneimittel verlangen die Zulassungsbehörden eine ganze Serie von klinischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien. In der Regel muss der Nachweis der Wirksamkeit für jede Indikation spezifisch und separat erbracht werden, weshalb die Auswahl der Patienten für diese Studien für jede Indikation separat erfolgen muss. So dürfen in Studien, in denen die Wirksamkeit eines bekannten Antidepressivums bei einer „neuen“ Indikation, zum Beispiel der generalisierten Angststörung,

untersucht werden soll, keine Patienten mit einer komorbiden Depression eingeschlossen werden. Die Zulassungen von Escitalopram (Cipralex®) für die Indikationen Depression, generalisierte Angststörung, soziale Angststörung, Panikstörung und Zwangsstörung beruhen daher auf verschiedenen Studien mit entsprechend selektierten „reinen“ Patientengruppen.

Das amerikanische National Institute of Mental Health (NIMH) begann vor einigen Jahren, naturalistische Studien zu fördern und zu initiieren, um allgemeingültige Aussagen zur Behandlung von psychiatrischen Störungen zu erhalten. Eine dieser Studien war die STAR*D (Sequenced treatment alternative to relieve depression)-Studie, an der 2876 Patienten mit Depressionen teilnahmen [16]. Das Hauptziel der Studie war es, zu untersuchen, wie hoch die Ansprech- und Remissionsraten bei Behandlung mit Citalopram sind und mit welchen Faktoren diese zusammenhängen. Im Gegensatz zu den kontrollierten klinischen Zulassungs- und

Prof. Dr. med. Edith Holsboer-Trachsler, Universitäre Psychiatrische Kliniken (UPK), Wilhelm Klein-Straße 27, 4012 Basel, Schweiz, E-Mail: edith.holsboer@upkbs.ch,

Prof. Dr. Pierre Baumann, Hôpital psychiatrique universitaire, Site de Cery, 1008 Prilly, Schweiz, Dr. med. Paul Höck, Grienbachstr. 36, 6300 Zug, Schweiz,

Dr. med. Josef Hättenschwiler, Zentrum für Angst und Depressionsbehandlung ZADZ, Dufourstr. 161, 8008 Zürich, Schweiz, Dr. med. Martin Jost, Winkelstr. 30, 8706 Meilen, Schweiz,

Dr. med. Fritz Ramseier, Psychiatrische Klinik, 5200 Brugg, Schweiz,

Prof. Dr. med. Erich Seifritz, Psychiatrische Universitätsklinik Burghölzli, Lenggstr. 31, 8008 Zürich, Schweiz,

Priv.-Doz. Dr. Rico Nil, Lundbeck (Schweiz) AG, Cherstr. 4, 8152 Glattbrugg, Schweiz

Phase-IV-Studien waren die Teilnehmer dieser Studie Patienten, die dem klinischen Alltag entsprachen. Die Remissionsrate war mit knapp 30% überraschend tief.

In der Schweiz wurde nun eine Erhebung von Praxiserfahrungen bei über 5 500 Patienten mit Depressionen und/oder Angststörungen durchgeführt, deren Ergebnisse wir in dieser Arbeit präsentieren. Teilgenommen hatten nur Patienten, für die eine Behandlung mit Escitalopram entsprechend der gültigen Fachinformation vorgesehen war. Die in der Schweiz definierten Praxiserfahrungsberichte entsprechen dem Konzept der Beobachtungsstudien und erlauben nur, jene Daten zu erfassen, die der behandelnde Arzt routinemäßig erhebt. Obwohl solche Daten keine streng wissenschaftliche Verifikation der Wirksamkeit erlauben, geben sie doch Hinweise auf die klinische Bewährung eines Arzneimittels, also die Verträglichkeit und den damit verbundenen Behandlungserfolg im Alltag.

Escitalopram unterscheidet sich von anderen selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern darin, dass es an eine zusätzliche Bindungsstelle am Wiederaufnahme-Transportermolekül bindet, wodurch die Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin verlängert und verstärkt wird. Dies äußert sich nicht nur in potenteren Effekten in verschiedenen Tiermodellen [14], sondern auch in einer besseren klinischen Wirkung, beispielsweise im Vergleich zu Paroxetin, Duloxetine und auch racemischem Citalopram bei Depressionen [3, 6, 11, 17] oder Angststörungen [1, 7].

Der Zweck der vorliegenden Praxiserhebung war, den Einsatz von Escitalopram in der täglichen Praxis bei einem heterogenen Patientenkollektiv mit Depressionen und/oder Angststörungen zu dokumentieren, um Vergleiche mit Daten aus klinischen Studien ziehen zu können. Auch wenn die Qualität der Daten solcher Erhebungen nicht mit jenen aus klinischen Studien zu vergleichen ist, eignen sich derartige Anwendungsbeobachtungen mit einer großen Zahl von Patienten dennoch, um einige praxisrelevante Fragen an-

zugehen, insbesondere zur Verträglichkeit und Arzneimittelsicherheit im Alltag. Ferner ergibt sich bei solch großen Patientengruppen die Gelegenheit, speziellen Fragestellungen nachzugehen, sofern sie mit Routineuntersuchungen abgedeckt werden können. Beispiele hierfür sind die Frage nach denjenigen Symptomen, die subjektiv als am stärksten belastend empfunden werden, und die Frage, wann der Wirkungseintritt und die allfällige Remission festgestellt werden können.

Methode

Niedergelassene Psychiater und Allgemeinpraktiker in der Schweiz wurden von Ärzteberatern gefragt, ob sie ihre Erfahrungen mit Patienten, bei denen sie routinemäßig eine Behandlung gemäß der gültigen Fachinformation (Arzneimittelkompendium der Schweiz) mit Escitalopram beginnen, prospektiv dokumentieren und zur Verfügung stellen möchten. Damit sollte eine repräsentative Stichprobe dieser Patienten im klinischen Alltag erfasst werden.

Für die Dokumentation wurde ein einfacher Fragebogen verwendet, der gemäß dem Prinzip von Beobachtungserhebungen mit der Anmerkung versehen war, nur Daten zu erfassen, die routinemäßig im Alltag erhoben werden. Daher konnten manche Fragen auf dem Patientenbogen unbeantwortet bleiben, so dass in der Auswertung die Antwort „ohne Angaben“ erscheint. Diese einfache Art der Befragung ergibt sich aus den schweizerischen Richtlinien für Praxiserfahrungsberichte, nach denen diese Erhebung durchgeführt wurde. Erhebungen nach diesen Richtlinien sind weder meldepflichtig noch müssen sie gemäß der nationalen Behörden bei einer ethischen Kommission eingereicht werden. Sie dürfen jedoch keine Skalen oder Evaluationen enthalten, die über den routinemäßigen Praxisalltag hinausgehen.

Mithilfe des Fragebogens wurden Patientenangaben zu Geschlecht, Alter und Diagnose sowie zum Schweregrad der psychischen Erkrankung auf einer 3-Punkte-Skala (leicht, mittel, schwer) erfasst. Ebenfalls mit einer 3-Punkte-

Skala wurde angegeben, wie stark der Patient durch die Krankheit familiär, sozial und beruflich eingeschränkt war und wie stark einige spezifische Symptome ausgeprägt waren. Ferner konnte der behandelnde Arzt angeben, welches Krankheitssymptom den Patienten subjektiv am stärksten belastet.

Weiterhin wurde auf dem Bogen die Escitalopram-Dosis angegeben und die Verträglichkeit sowie die Wirksamkeit der Medikation durch den behandelnden Arzt mithilfe einer 4-Punkte-Skala (ungenügend, genügend, gut, sehr gut) beurteilt. Dies geschah anlässlich eines allfälligen Telefonkontakts mit dem Patienten in der ersten Behandlungswoche, bei einer Visite nach etwa 1 bis 2 Wochen und einer Visite nach etwa 4 bis 6 Wochen.

Nach Abschluss der 4- bis 6-wöchigen Beobachtungsphase konnte der Arzt mithilfe einer 4-Punkte-Skala angeben, ob sich eine Besserung des familiären, sozialen und beruflichen Lebens ergeben hatte. Weiter konnte angegeben werden, ab welchem Behandlungstag sich eine klinisch relevante Besserung abgezeichnet hatte, ob und ab welchem Behandlungstag gemäß ärztlicher Beurteilung eine Remission eingetreten war, welches Symptom sich als erstes gebessert hatte und welche Nebenwirkungen aufgetreten waren.

Die Auswertung der Daten erfolgte größtenteils mit deskriptiver Statistik. Für die Wirksamkeitsanalysen wurde bei allen Patienten der letzte gültige Wert verwendet (Last observation carried forward, LOCF). Ein speziell angefertigter „Safety Report“ wurde der schweizerischen Zulassungsbehörde (Swissmedic) übergeben.

Ergebnisse

Patienten

Demographische Daten. Insgesamt wurden von 625 Allgemeinpraktikern und Psychiatern 5 649 Patienten eingeschlossen (**Tab. 1**). Wie zu erwarten war der Anteil der Frauen (65%) höher als der Anteil der Männer (35%). Mehr als 80% der Patienten waren unter 65 Jahren alt.

Tab. 1. Anzahl, Geschlecht und Alter der Studienteilnehmer

	Alle	Männer	Frauen
Anzahl	5 649	1 987	3 629
Alter [Jahre] (Mittelwert ± Standardabweichung)	48,9 ± 16,0	48,4 ± 15,0	49,2 ± 16,5
Unter 65 Jahre [n (%)]	4 717 (83,5)	1 701 (85,6)	2 983 (82,2)
65–80 Jahre [n (%)]	724 (12,8)	232 (11,7)	492 (13,6)
Über 80 Jahre [n (%)]	208 (3,7)	54 (2,7)	154 (4,2)

Tab. 2. Hauptdiagnosen der 5 649 Studienteilnehmer

Hauptdiagnose	Häufigkeit [n (%)]
Depression	2 938 (52)
Soziale Angst	370 (6,5)
Unspezifische Angst	114 (2,0)
Panikstörung	49 (0,9)
Generalisierte Angst	27 (0,5)
Posttraumatische Belastungsstörung	18 (0,3)
Zwangsstörung	15 (0,3)
Ohne Angabe	1 473 (26)

4 282 Patienten (75,8%) litten an einer Depression; bei 2 938 Patienten wurde die Depression als Hauptdiagnose angegeben. 539 Patienten litten an einer reinen Angststörung und 708 Patienten gleichzeitig an einer Depression und einer Angststörung. Nur bei einem relativ kleinen Anteil der Patienten (9,9%) war eine Angststörung die Hauptdiagnose, in **Tabelle 2** sind die Häufigkeiten der verschiedenen Angststörungen dargestellt. Bei 120 Patienten wurde gar keine Diagnose angegeben und bei etwa einem Viertel der Patienten keine Hauptdiagnose.

Aufgrund der kleinen Patientenzahlen bei den einzelnen Angststörungen werden im Folgenden nur noch die drei Diagnosegruppen Depression (Gruppe A, n=4 282), Depression und Angststörung

(Gruppe B, n=708) sowie Angststörung (Gruppe C: alle Patienten mit einer Angststörung, n=539) unterschieden.

Symptome vor Behandlungsbeginn. In **Tabelle 3** ist für die drei Diagnosegruppen dargestellt, wie häufig welcher Schweregrad der Erkrankung von den Ärzten angegeben wurde und wie schwer die Patienten die täglichen Beeinträchtigungen einschätzten. Die Differenz zu 100% ergibt sich jeweils aus den fehlenden Antworten, die sich zwischen 1 und 14% bewegten (mit dem höchsten Anteil fehlender Antworten bei der beruflichen Einschränkung).

Bei den komorbiden Patienten wurde generell eine schwerere Ausprägung angegeben, und zwar nicht nur beim Schweregrad der Erkrankung, sondern insbesondere auch bei den sozialen und beruflichen Einschränkungen. Die depressiven Patienten waren vor allem im beruflichen Leben eingeschränkt, die Angstpatienten im sozialen und beruflichen Leben.

Nur bei 30% der Patienten wurde die psychische Erkrankung zuvor pharmakologisch behandelt. Der Anteil der Patienten, die bereits mit Psychopharmaka vorbehandelt waren, war bei den komorbiden Patienten mit 43% am höchsten, er war etwas niedriger in der Gruppe der depressiven Patienten (31%) und bei den Angstpatienten (26%).

In der Gruppe der depressiven Patienten wurde das Symptom „depressive Stimmung“ von 29% der Patienten als das Symptom mit der subjektiv größten Belastung angegeben, gefolgt von den Symptomen „innere Spannung“ (13%) und „Schlaflosigkeit“ (10%). Angstpatienten gaben als Symptome mit der subjektiv größten Belastung „Angst vor sozialen Kontakten“ (27%), „ängstliche Stimmung“ (24%) und „andere Ängste“ an. Bei Patienten, die an Depressionen und Angsterkrankungen litten, waren es „depressive Stimmung“ (23%), „Angst vor sozialen Kontakten“ (12%) und „innere Spannung“ (10%).

Therapie

Insgesamt brachen 682 Patienten (12,1%) die Therapie vorzeitig ab, davon 388 (6,9%) bereits vor der ersten Nachkontrolle. Daten zur Verträglichkeit wurden von allen Patienten und Daten zur Wirksamkeit (LOCF-Analyse) von 93,1% der Patienten erhoben. Etwa zwei Drittel (67%) der Patienten wurden mit einer Escitalopram-Dosis von 10 mg/Tag und etwa ein Fünftel der Patienten (21%) mit einer Erhaltungsdosis von 20 mg/Tag behandelt. Dieses Verhältnis zwischen den beiden Dosierungen verschob sich erst bei den über 80-jährigen Patienten zugunsten der 10-mg-Dosis (78% vs. 8%). Der Anteil der Patienten mit einer Dosis von 20 mg/Tag war bei den komorbiden Patienten mit 34% höher als bei den Depressiven mit 19% und den Angstpatienten mit 22%.

Wirksamkeit und Verträglichkeit

Die globale Einschätzung der Wirksamkeit und Verträglichkeit unterschied sich

Tab. 3. Häufigkeit der Angabe der Schweregrade leicht, mittel und schwer [% der Patienten] in unterschiedlichen Patientengruppen

	Depression (n=4 282)			Komorbidität (n=708)			Angststörung (n=539)		
	Leicht	Mittel	Schwer	Leicht	Mittel	Schwer	Leicht	Mittel	Schwer
Vom Arzt festgestellter Schweregrad der psychischen Erkrankung	11	62	19	4	54	34	13	59	18
Vom Patienten empfundener Schweregrad der familiären Einschränkung	25	49	22	22	46	29	35	45	14
Vom Patienten empfundener Schweregrad der sozialen Einschränkung	18	54	24	8	45	45	14	47	37
Vom Patienten empfundener Schweregrad der beruflichen Einschränkung	23	33	30	14	33	45	19	43	32

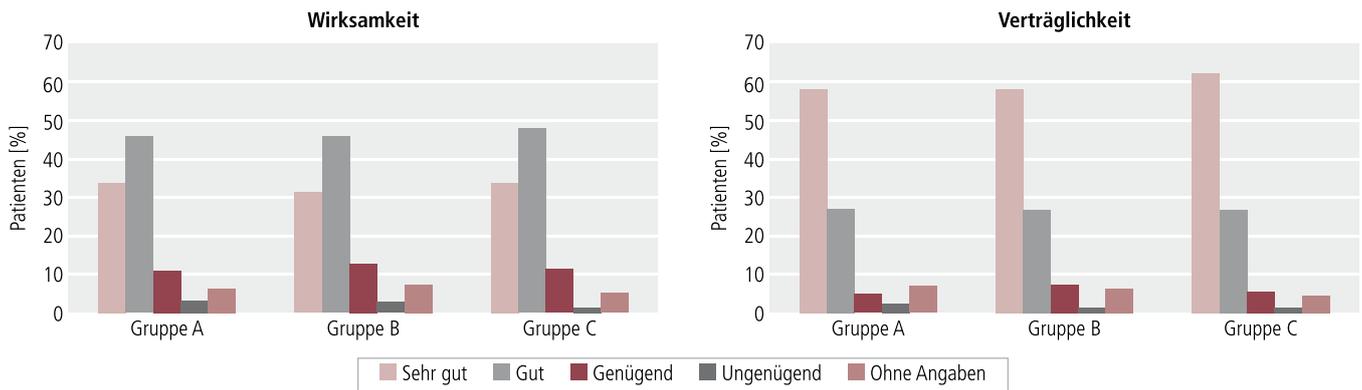


Abb. 1. Globale Einschätzung der Wirksamkeit und Verträglichkeit. Gruppe A: Depressionen; Gruppe B: Komorbidität Angst und Depression; Gruppe C: Angststörungen

zwischen den drei Diagnosegruppen nicht (Abb. 1). Auch zwischen den Geschlechtern oder den Dosierungsgruppen waren hierbei keine Unterschiede ersichtlich.

Wirksamkeit. In allen Gruppen wurde bei 80 bis 85 % der Patienten eine *Besserung* erreicht (Abb. 2). In der Gruppe der Angstpatienten war der Anteil der Patienten, die eine Besserung erreichten, am höchsten. In der Gruppe der komorbiden Patienten zeigte sich die Tendenz, dass eine Besserung generell leicht verzögert eintritt.

Für gut die Hälfte der Patienten (52%) wurde innerhalb der Beobachtungszeit eine *Remission* angegeben (4% ohne Angabe). Von allen Patienten, die Escitalopram in einer Dosis von 10 mg/Tag eingenommen hatten, erreichten 58% eine Remission, von den Patienten, die 20 mg/Tag eingenommen hatten, nur 46%. Entsprechend wurden die Patienten, die keine Remission erreichten, häufiger mit der höheren Dosis behan-

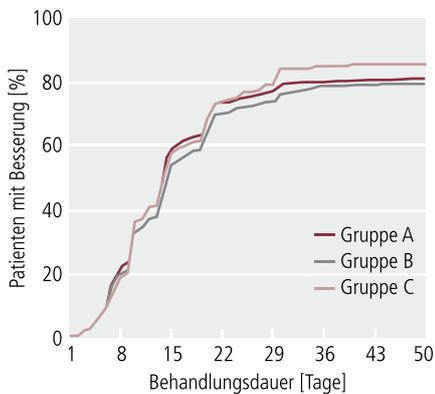


Abb. 2. Kumulativer Prozentsatz von Patienten mit Besserung, bezogen auf alle Teilnehmer. Gruppe A: Depressionen; Gruppe B: Komorbidität Angst und Depression; Gruppe C: Angststörungen

delt (20 mg/Tag: 26%) als die Patienten, die eine Remission erreichten (18%). Dies spricht dafür, dass bei schwereren Verläufen und bei Patienten, die weniger gut auf die Behandlung ansprachen, eher auf die höhere Dosierung gewechselt wurde.

Ferner bestand ein klarer Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und der Chance auf eine Remission: bei den leicht Kranken erreichten 71%, bei den mittelschwer Kranken 58% und bei den schwer Kranken 40% eine Remission. Entsprechende Zusammenhänge fanden sich auch zwischen der Chance auf Remission und der Einschätzung der Einschränkungen im sozialen, familiären und beruflichen Bereich mit der eindeutig stärksten Korrelation im beruflichen Bereich.

Bei retrospektiven Vergleichen zwischen den Patienten mit und ohne Remission ergaben sich weitere interessante Unterschiede: die Patienten, die keine Remission erreichten, waren häufiger vorbehandelt worden (38% vs. 26%), und gaben seltener an, die Behandlung sehr gut zu vertragen (Abb. 3). Die Bewertung der Wirksamkeit fiel bei den Patienten, die keine Remission erreichten, erwartungsgemäß schlechter aus als bei Patienten, die eine Remission erreichten (Abb. 3). Patienten mit und ohne Remission unterschieden sich nicht nur in der Häufigkeit, eine Besserung zu erreichen (94% vs. 69%), sondern auch im Zeitpunkt, wann eine Besserung beobachtet wurde. Der Zeitpunkt der Besserung ist in Abbildung 4 für die Patienten eingezeichnet, die nur eine Besserung erzielten (ohne Remissi-

on), und für jene, die auch eine Remission erreichten. Abbildung 5 zeigt bei den Patienten, die eine Remission erreichten, dass bei diesen die erste Besserung nach durchschnittlich 14,7(±9,5) Tagen auftrat und die Remission sich bereits nach 23,5(±17,4) Tagen einstellte.

Verträglichkeit

Von 1 121 Patienten (20%) wurden insgesamt 1 490 unerwünschte Ereignisse gemeldet. Am häufigsten wurde über Übelkeit berichtet (7,0%). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (se-

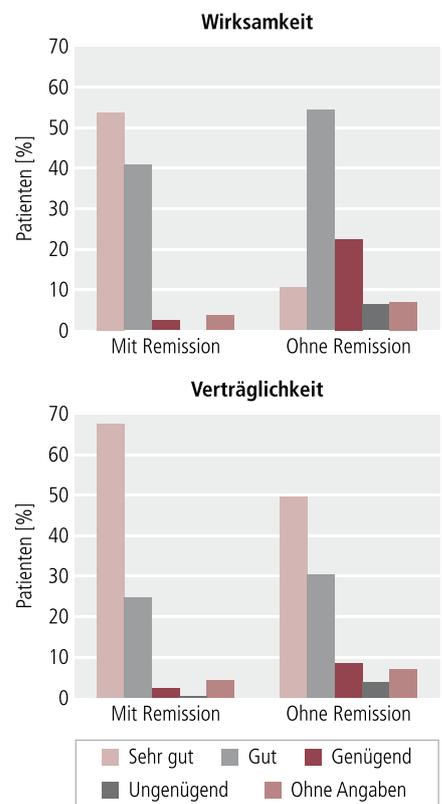


Abb. 3. Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Patienten, die eine Remission erreichten vs. Patienten ohne Remission

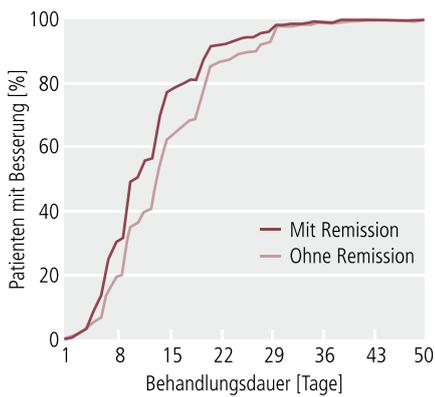


Abb. 4. Kumulativer Prozentsatz der Patienten mit Besserung über die Behandlungstage hinweg. Der Prozentsatz bezieht sich nur auf die Patienten, bei denen eine Besserung eintrat

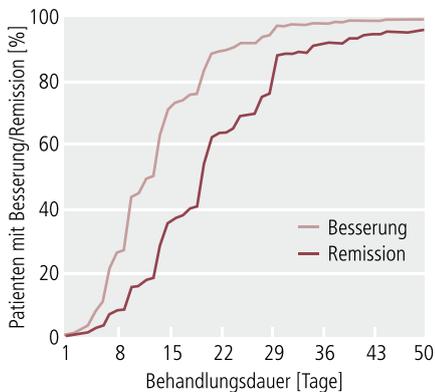


Abb. 5. Kumulativer Prozentsatz der Patienten mit Besserung und Remission über die Behandlungstage hinweg: Der Prozentsatz bezieht sich nur auf die Patienten, die eine Besserung bzw. eine Remission erreichten. Einzelne Remissionen erfolgten nach Tag 50 und sind nicht mehr dargestellt.

rious adverse events, SAE) wurden nur von einem Patienten berichtet (Hospitalisation wegen Übelkeit, Erbrechen, Zittern, Sehstörungen und Hyperventilation). Ein ausführlicher separater Bericht zu den Nebenwirkungen wurde vorschriftsmäßig den schweizerischen Behörden vorgelegt.

Von den in **Tabelle 4** aufgeführten unerwünschten Ereignissen sind nur Kopfschmerzen nicht in der Fachinformation aufgeführt, da diese in den kontrollierten klinischen Studien bei Patienten der Escitalopram- und der Placebo-Gruppen etwa gleich häufig vorkamen, so dass es sich eher um ein unspezifisches Krankheitssymptom als um eine Nebenwirkung der Therapie handeln dürfte. Dies ist auch der Fall bei all jenen Symptomen, die nur vereinzelt

vermerkt wurden und in der Fachinformation nicht als Nebenwirkungen aufgeführt sind.

Diskussion

Die vorliegende Beobachtungsstudie umfasste eine sehr heterogene Gruppe von Patienten, die routinemäßig mit Escitalopram behandelt wurden. Die Ergebnisse dieser Studie erlauben einerseits einen Vergleich mit den Ergebnissen aus kontrollierten klinischen Studien und andererseits allgemeine Rückschlüsse zur Behandlung von Depressionen in der Praxis.

Für die meisten Teilnehmer (70 %) war die Einnahme von Escitalopram die erste pharmakologische Behandlung der aktuellen Krankheitsperiode. Zwei Drittel der Patienten war weiblich, wie dies auch in einer Metaanalyse von zehn randomisierten, doppelblinden Studien, in denen die Wirksamkeit von Escitalopram bei Depressionen mit anderen Antidepressiva verglichen wurde, der Fall war [5]. Ein Fünftel der Patienten (n=932) war über 65 Jahre alt, 208 Patienten waren sogar über 80 Jahre alt.

Medikation

Zwei Drittel der Patienten erhielten Escitalopram in einer Dosis von 10 mg/Tag und etwa ein Fünftel in einer Dosis von 20 mg/Tag. Nur bei den über 80-jährigen Patienten war der Anteil der mit 20 mg/Tag Behandelten niedriger (8%). In einer Beobachtungsstudie von Möller et al. mit über 11 000 Patienten mit Depressionen war der Anteil der Patienten, die mit 20 mg/Tag Escitalopram behan-

delt wurden, mit 32,5 % höher als in unserer Beobachtung [9].

Patienten, die zugleich an Depressionen und Angststörungen erkrankt waren, erhielten in unserer Beobachtung die 20-mg-Dosis mit 34 % häufiger als Patienten, die nur an Depressionen oder nur an Angststörungen erkrankt waren. Dieser Anteil war aber dennoch niedriger als in einer Anwendungsbeobachtung von Laux und Friede zur Therapie von Patienten mit komorbider Angst und Depression, in der 43 % der Patienten eine Langzeitbehandlung mit Escitalopram in einer Dosierung von 20 mg/Tag erhielten [8].

Sicherheit und Verträglichkeit

Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Escitalopram stimmt nach unseren Ergebnissen qualitativ mit den Befunden aus den klinischen Studien und der darauf basierenden Fachinformation gut überein. Nur von einem Patienten wurden uns schwerwiegende Nebenwirkungen gemeldet. Während der Beobachtung wurden keine neuen oder unerwarteten Nebenwirkungen entdeckt, die eine Änderung der Produktinformation verlangt oder das Sicherheitsprofil von Escitalopram verändert hätten. Uns wurden dieselben Nebenwirkungen in ähnlicher Häufigkeitsrangfolge berichtet, wie sie in der zurzeit gültigen Fachinformation aufgeführt sind. Allerdings war die Häufigkeit der uns gemeldeten Nebenwirkungen deutlich niedriger als in den klinischen Studien, wie es auch in anderen offenen Beobachtungsstudien mit Escitalopram der Fall war [8, 9, 12]. Dies dürfte damit zusammenhängen, dass in klinischen Studien jegliche potenziellen Nebenwirkungssymptome genau, strukturiert und kontrolliert erfasst werden und dass ein solches aufwendiges Verfahren in der Praxis nicht angewendet wird.

Wirksamkeit

Ein Vergleich der hier beobachteten Wirksamkeit mit der Wirksamkeit in klinischen Studien kann nur schwer gezogen werden, da die Patientengruppe in unserer Beobachtung sehr heterogen zusammengesetzt war und zudem

Tab. 4. Unerwünschte Ereignisse, die von mindestens 1 % der Teilnehmer (N=5 649) gemeldet wurden

Symptom	Häufigkeit	
	[n]	[%]
Nausea	397	7,0
Schwindel	120	2,1
Vermehrtes Schwitzen	99	1,8
Schläfrigkeit	82	1,5
Trockener Mund	81	1,4
Kopfschmerzen	74	1,3
Diarrhö	59	1,0
Müdigkeit	58	1,0

keine Bewertungsskalen verwendet wurden. Am ehesten eignet sich hierzu der Vergleich der jeweiligen Anteile der Patienten, die auf die Therapie angesprochen oder eine Remission erreicht haben.

In der Metaanalyse kontrollierter Studien von Kennedy et al. war „Response“ definiert als eine mindestens 50%ige Reduktion der Symptomatik gegenüber Studienbeginn, gemessen anhand der MADR-Skala (Montgomery-Åsberg depression rating scale); nach dieser Definition hatten in den Studien 66% der Patienten auf die Therapie angesprochen [5]. Dieser Wert ist niedriger als die in unserer Studie beobachtete Ansprechrate von 80 bis 85%, definiert als Anteil der Patienten mit Besserung. Unsere Definition von „Response“ ist allerdings weniger restriktiv als jene aus den klinischen Studien. Definiert man in der vorliegenden Anwendungsbeobachtung „Response“ als den Anteil der Patienten, bei denen eine gute oder sehr gute Wirkung angegeben wurde, wird eine ähnlich hohe Ansprechrate erreicht, nämlich 79%. Diese ist vergleichbar mit jener aus der Beobachtungsstudie von Möller et al. von 82,5%, ermittelt mithilfe der CGI-I-Skala (gute oder sehr gute Therapieantwort), [9] und jener aus der Beobachtungsstudie von Laux und Friede von 83%, definiert als mindestens 50%ige Verbesserung der depressiven Symptomatik, gemessen mithilfe einer modifizierten Version der Montgomery-Åsberg Depression rating Scale (svMADRS) [8].

Die beobachtete Remissionsrate zeigte eine gute Übereinstimmung mit den Remissionsraten in klinischen Studien. In der vorliegenden Erhebung wurde für 52% der Patienten eine Remission angegeben, bei den klinischen Studien lag dieser Wert bei 54% [5].

Interessant ist der Vergleich mit der naturalistischen amerikanischen STAR*D-Studie, bei der eine Initialbehandlung mit racemischem Citalopram erfolgte: nach der ersten Behandlungsperiode wurde nur bei 33% der Patienten eine Remission festgestellt [16], bei den Patienten, die bei Eintritt in die STAR*D-Studie ohne Vorbehandlung waren, be-

trug die Remissionsrate 43% [13]. Sie war also in dieser Studie niedriger als in der vorliegenden Erhebung mit enantiomerenreinem Escitalopram, bei der ein großer Teil der Patienten nicht vorbehandelt war.

Weitere Erkenntnisse

Das Symptom mit der subjektiv höchsten Belastung war bei den Patienten mit Depressionen „depressive Stimmung“, gefolgt von „innerer Spannung“ und „Schlafstörungen“. „Innere Spannung“, eigentlich ein typisches Symptom der generalisierten Angststörung, taucht unter den an anderer Stelle beschriebenen fünf häufigsten Symptomen einer Depression nicht auf [4]. In der vorliegenden Erhebung wurde „Innere Anspannung“ bei den Angstpatienten und der komorbiden Patientengruppe bei je 10% als das am meisten belastende Symptom angegeben.

Die Patientengruppe mit Komorbidität von Depression und mindestens einer Angststörung wies verglichen mit den beiden anderen Gruppen (nur Depressionen, nur Angststörungen) einen höheren Anteil an Schwerkranken auf, und die Patienten dieser Gruppe waren öfter bereits vorbehandelt. Weiterhin war in dieser Gruppe der Anteil der Patienten, die Escitalopram in einer Dosis von 20 mg/Tag erhielten, mit 34% am höchsten. Dieser Prozentsatz entspricht demjenigen in der Anwendungsbeobachtung von Möller et al. (32,5%) bei Patienten mit Depressionen [9].

Die globale Einschätzung der therapeutischen Wirkung war alters- und geschlechtsunabhängig und auch bei der komorbiden Patientengruppe gleich gut wie bei den Patienten, die nur an Depressionen oder nur an Angststörungen erkrankt waren. Dies steht im Unterschied zur STAR*D-Studie mit Citalopram, deren Autoren von einer schlechteren therapeutischen Wirkung bei den ängstlich-depressiven Patienten berichteten [16].

Die Wirkungslatenz von Antidepressiva gemessen von Behandlungsbeginn bis zur „Response“ wird in der Literatur mit 2 bis 4 Wochen beschrieben [10]. Stassen et al. definierten als

Kriterium des Wirkungseintritts eine mindestens 20%ige, anhaltende Verbesserung der Symptome auf der Hamilton-Depressionskala gegenüber Studienbeginn und fanden in einer Metaanalyse von klinischen Studien, in denen verschiedene Antidepressiva mit Placebo verglichen wurden, dass bei über 50% all jener Patienten, die eine solche Verbesserung erreichten, diese innerhalb der ersten zwei Wochen eintrat [15]. Dieser zeitliche Verlauf des Wirkungseintritts stimmt gut mit den Daten aus der vorliegenden Anwendungsbeobachtung überein. Interessant ist aber, dass die durchschnittliche Zeit bis zu einer subjektiv empfundenen Besserung in unserer Erhebung 14 Tage betrug. Dies steht im Gegensatz zu klinischen Studien, in denen oft bereits nach einer Woche ein Unterschied zwischen Verum und Placebo deutlich wird. Obwohl die Messmethodik nicht vergleichbar ist, entspricht dies aber der klinischen Erfahrung, wonach der Therapeut eine Besserung oft beobachtet, bevor diese vom Patienten subjektiv wahrgenommen wird. Im Unterschied zu klinischen Studien mussten sich die Ärzte in unserer Erhebung auf die Aussagen der Patienten berufen.

Der Verlauf des Wirkungseintritts dieser Beobachtungsstudie bestätigt dennoch die von Stassen et al. formulierten Empfehlungen, wonach ein fehlender Wirkungseintritt in den ersten drei Wochen die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens auf etwa 10% sinken lässt und daher eine Änderung der Therapie in Betracht gezogen werden sollte [15]. Überraschend schnell, nämlich im Durchschnitt bereits nach drei Wochen, haben die remittierenden Patienten in unserer Beobachtung ihre Remission erreicht. Die Wahrscheinlichkeit, nach vier Wochen noch eine Remission zu erreichen, sank auf etwa 10%. Verglichen mit der Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden Remission aus einer klinischen Vergleichsstudie von Escitalopram und Venlafaxin scheint die hier gefundene Zeitspanne kürzer [10]. Die Daten aus der Praxis lassen vermuten, dass der postulierte und aus klinischen Studien berichtete Wirkungseintritt

nach 2 bis 4 Wochen konservativ ist und eher einem Eintritt der Remission entspricht. Allerdings deuten die Daten aus der STAR*D-Studie bei den Patienten, die auf die erste Behandlungsperiode mit Citalopram angesprochen haben, auf eine Latenzzeit bis zur Remission von gut sechs Wochen hin [13].

Ein retrospektiver Vergleich von Patienten, die während der Behandlung eine Remission erreichten und Patienten, die keine Remission erreichten, ergab interessante Aspekte: die nicht remittierenden Patienten waren häufiger schwer krank, erhielten häufiger die höhere Escitalopram-Dosis von 20 mg/Tag und erreichten später eine Besserung, sofern diese überhaupt eintrat. Von diesen Patienten wurde nicht nur, wie es zu erwarten war, die globale Wirksamkeit schlechter beurteilt, sondern auch die globale Verträglichkeit.

Die Daten zeigen außerdem eine klare Tendenz, dass die behandelnden Ärzte allgemeine Behandlungsprinzipien und Richtlinien [2] gut befolgt haben. Insbesondere komorbide Patienten und solche, die nicht remittierten, wurden häufiger mit der höheren Dosis von 20 mg/Tag behandelt, was bei komorbiden Patienten zu vergleichbar hohen Behandlungserfolgen führte wie bei den anderen Patienten.

Zusammenfassung

Insgesamt konnte die in klinischen Studien beobachtete Verträglichkeit und Wirksamkeit von Escitalopram in einer heterogenen Gruppe von 5 649 Patienten bestätigt werden. Der Eintritt der Besserung war im Durchschnitt innerhalb der ersten zwei Wochen zu beobachten; bei 52 % der Patienten wurde eine Remission erreicht, sie trat bereits nach etwa 3 Wochen ein. Die Zeitspanne vom Eintritt der Wirkung, wie er vom Patienten berichtet wird, bis zur Remission betrug damit im Durchschnitt nur neun Tage. Komorbide und nicht remittierende Patienten wurden häufiger mit höheren Dosierungen von Escitalopram behandelt als Patienten, die nur an Depressionen oder nur an Angststörungen litten, und Patienten, bei denen eine Remission erreicht wurde.

Escitalopram in clinical practice: Results of an observational study in patients with depression and anxiety

Evidence of efficacy of new drugs is based on clinical studies which include highly selected patient samples. The aim of the present observational study was to verify the findings of clinical escitalopram studies in depression and anxiety with a large and heterogenous patient sample. By means of a simple questionnaire, 626 general practitioners and psychiatrists in private practices from Switzerland documented the course of illness over about 6 weeks in patients for whom a treatment with escitalopram was intended. The questionnaire included information on demographics, severity of illness and related disabilities in daily life, treatment efficacy and tolerability, as well as a rating on the subjectively most disturbing symptom, time to onset of effect and remission. The sample included 5 649 patients of whom 2/3 were female. 4 282 patients were diagnosed as suffering from depression, 539 from anxiety, and 708 from both depression and anxiety (no information available for 120 patients). "Depressive mood" was rated the most disturbing symptom among the depressive and comorbid patients and "inner tension" was the most disturbing symptom among the anxiety patients. The comorbid patient sample was most often rated as being severely ill (34 % vs. 18 % [anxiety patients] and 19 % [depression patients]), had most often received a previous pharmacological treatment (43 % vs. 26 % and 31 %, respectively) and was most often treated with the higher dose of 20 mg/d escitalopram (34 % vs. 22 % and 19 %, respectively). Treatment outcome was equal between the diagnostic groups and reached values of over 80 % for the ratings "good" or "very good". Remission was achieved in 52 % of the patients. The average time until patients reported onset of effect was 14 days, and time until remission was stated as early as 24 days. Interestingly, patients achieving remission reported a better tolerability than patients who did not achieve remission. The analysis of adverse events revealed the same profile, albeit with lower frequencies, for side effects as is reported in the product information. No as of yet unknown adverse events were reported. The present evaluation confirmed the clinical profile of escitalopram as it is reported from clinical studies. It became evident that observational studies of this scale may also generate interesting general information such as subjective feelings of patients, the time course of the illness during treatment, and the time at which a change of therapy should be considered in the event of an unsatisfactory response. *Key words:* Observational study, escitalopram, depression, comorbidity

Literatur

1. Baldwin DS, Huusom AKT, Mæhlum E. Escitalopram and paroxetine in the treatment of generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry* 2006;189:264–72.
2. Bauer M, Bschor T, Pfennig A, Whybrow PC, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders in primary care. *World J Biol Psychiatry* 2007;8:67–104.

3. Boulenger JP, Huusom AKT, Florea I, Bækdal T, et al. A comparative study of the efficacy of long-term treatment with escitalopram and paroxetine in severely depressed patients. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1331–41.
4. Halsboer-Trachsler E, Vanoni C. Depression in der Praxis. Wessobrunn: Socio-medico Verlag, 2007.
5. Kennedy SH, Andersen HF, Lam RW. Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci* 2006;31:122–31.
6. Khan A, Bose A, Alexopoulos GS, Gommoll C, et al. Double-blind comparison of escitalopram and duloxetine in the acute treatment of major depressive disorder. *Clin Drug Invest* 2007;27:481–92.
7. Lader M, Stender K, Bürger V, Nil R. Efficacy and tolerability of escitalopram in 12- and 24-week treatment of social anxiety disorder: randomised, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *Depress Anxiety* 2004;19:241–8.
8. Laux G, Friede M. Escitalopram zur Behandlung von komorbider Angst und Depression. *Psychopharmakotherapie* 2009;16:106–13.
9. Möller HJ, Langer S, Schmauss M. Escitalopram in clinical practice: results of an open-label trial in outpatients with depression in a naturalistic setting in Germany. *Pharmacopsychiatry* 2007;40:53–7.
10. 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.
11. Moore N, Verdoux H, Fantino 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;20:131–7.
12. Rush AJ, Bose A. Escitalopram in clinical practice: results of an open-label trial in a naturalistic setting. *Depress Anxiety* 2005;21:26–32.
13. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905–17.
14. Sánchez C, Bøgesø KP, Ebert B, Reines EH, et al. Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer. *Psychopharmacology* 2004;174:163–76.
15. Stassen HH, Angst J, Delini-Stula A. Delayed onset of action of antidepressant drugs? Survey of results of meta-analyses. *Pharmacopsychiatry* 1996;29:87–96.
16. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006;163:28–40.
17. Wade A, Gembert K, Florea I. A comparative study of the efficacy of acute and continuation treatment with escitalopram versus duloxetine in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1605–14.