

AMB 2009, 43, 93

Wirkt Escitalopram wirklich besser als Citalopram?

In einem kürzlich erschienenen Cochrane-Review wird Escitalopram (E) mit 21 anderen selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern und neueren Antidepressiva verglichen (1). Die Autorinnen und Autoren kommen nach einer differenzierten Metaanalyse der vergleichenden randomisierten Studien in der Zusammenfassung zu dem Schluss, E (Cipralex®) sei in der Behandlung der Major-Depression dem Citalopram (C = Cipramil® und Generika) signifikant überlegen. Im Vergleich mit anderen Antidepressiva gab es keine wesentlichen Unterschiede. Das Ergebnis überrascht, weil E lediglich das gereinigte S-Enantiomer des Razemats von C ist. Wir wollen daher diesen Wirkungsvergleich des Reviews näher betrachten. Eine entsprechend höhere Dosierung des Razemats sollte doch eigentlich den gleichen Effekt wie das Enantiomer haben. Am Ende ihres Textes konstatieren die Cochrane-Autoren denn auch, dass möglicherweise ein „Sponsorship-Bias“ für die gefundenen Unterschiede zwischen E und C verantwortlich sein könnte. Was ist wirklich dran an der vermeintlich besseren Effektivität von E?

Der Vergleich E versus C des Cochrane-Reviews stützt sich auf sechs randomisierte kontrollierte Studien, wobei fünf von der Herstellerfirma von E unterstützt wurden. Nur für den Zeitpunkt 6-12 Wochen nach Therapiebeginn konnten aus allen Studien verwertbare Daten für den Review extrahiert werden.

Als primärer Endpunkt wurde die „Response-Rate“ bei akuter Behandlung untersucht, die als mindestens 50%ige Reduktion auf der Hamilton-Depression-Scale (HAM-D), der Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) oder auf irgendeiner anderen Depressionsskala definiert wurde. Als sekundäre Endpunkte wurden die Remissionsrate (< 8 Punkte auf HAM-D, < 12 Punkte auf MADRS) und die standardisierte durchschnittliche Score-Reduktion definiert (in Prozent umgerechnet, um die verschiedenen verwendeten Skalen vergleichbar zu machen). Weitere sekundäre Endpunkte waren Lebensqualität, Behandlungskosten, Drop-out-Raten, Häufigkeit und Art unerwünschter Arzneimittelwirkungen.

Alle Studien wurden auch systematisch darauf geprüft, ob es Hinweise auf Einflussnahme der Sponsoren, d.h. Bias geben könnte. Waren Gruppenbildung, Randomisierung und Verblindung adäquat? Wurde beschrieben, warum Daten inkomplett waren? Gab es sonst Hinweise auf Bias?

Ergebnisse: Bei der Analyse der „Ansprechrate“ 6-12 Wochen nach Therapiebeginn war ein Versagen der Therapie signifikant seltener unter E als unter C (14,7% relative Risikoreduktion; Odds Ratio: 0,67; 95%-CI: 0,50-0,89; $p = 0,006$; absolute Risikoreduktion 6,8%; NNT: 15). Dabei ist bemerkenswert, wie häufig die Therapie überhaupt nicht wirkte: Therapieversager 39,4% unter E und 46,2% unter C.

Auch bei der Remissionsrate gab es bei E signifikant seltener Therapieversagen als bei seinem Razemat (relative Risikoreduktion 15%, Odds Ratio: 0,57; 95%-CI: 0,36-0,90; $p = 0,02$; absolute Risikoreduktion: 9,2%; NNT: 11). Es wird allerdings von einem hochsignifikant positiven Test auf Studienheterogenität berichtet, wodurch die Aussage der Metaanalyse relativiert wird. Ist dieser Test positiv, liegen die Ergebnisse der einzelnen Studien so weit auseinander, dass kaum noch davon ausgegangen werden kann, dass tatsächlich das Gleiche gemessen wurde.

Auch der Vergleich der mittleren standardisierten Abnahme der Depressivität auf den Depressionsskalen ergab einen signifikanten Vorteil für E. Adjustiert auf die 60 Punkte umfassende MADRS ergab sich eine Score-Differenz von 1,7 Punkten zugunsten von E. Auch dies ist zwar in der Metaanalyse statistisch signifikant, aber klinisch sicher nicht relevant.

Die Cochrane-Autoren geben an, dass aufgrund der geringen Zahl von Studien die adäquate Methode („Funnel-Plot“) zum Erkennen eines Publication-Bias nicht angewandt werden konnte. Es fällt aber doch auf, dass bei den sechs eingeschlossenen Studien der gemessene Effekt sich deutlich umgekehrt proportional zur Fallzahl verhält.

Um weitere Bias-Möglichkeiten zu erkennen, haben die Autoren des Cochrane-Reviews alle Studien individuell hinsichtlich der obengenannten Qualitätskriterien überprüft. Dabei wurde festgestellt, dass keine einzige alle Anforderungen erfüllt. Bei

allen gibt es Verdachtsmomente, die Einflussnahme nahe legen. Nur eine der Studien (2) erfüllt zumindest fünf der sechs überprüften Qualitätskriterien. Und gerade diese Studie zeigt in keinem der untersuchten primären und sekundären Zielkriterien einen Vorteil für E gegenüber C.

Zu den sekundären Endpunkten Lebensqualität und Behandlungskosten werden in den Studien keine Daten vorgelegt, die ausgewertet werden könnten. Die Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen (UAW) hingegen wird ausführlich und akribisch statistisch untersucht. Auch hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen E und C.

Eine ökonomische Analyse wurde in dem Cochrane-Review nicht vorgenommen, obwohl doch die Preise der Präparate bekannt sind. Damit können wir uns nicht zufrieden geben. Ein bei gleicher Wirkung überhöhter Preis eines Arzneimittels ist doch eine wichtige, ja entscheidende „UAW“ und damit wert, auch in einem Cochrane-Review diskutiert zu werden. Tab. 1 zeigt die Apothekenverkaufspreise in Deutschland und Österreich. Die Originalpräparate sind etwa viermal so teuer wie die C-Generika!

Fazit: Es besteht trotz des „positiven“ Cochrane Reviews keine Veranlassung, eine praktisch bedeutsame Überlegenheit von Escitalopram gegenüber Citalopram anzunehmen. Auch ein Cochrane-Review kann nur so gut sein, wie die dort eingeschlossenen Studien. Wenn bisher überwiegend von Firmen gesponserte und mit erheblichem Bias-Verdacht behaftete Studien veröffentlicht wurden, kann auch bei einer sorgfältigen Metaanalyse nichts endgültig Überzeugendes herauskommen. Die positive Beurteilung von Escitalopram in der Zusammenfassung der Cochrane-Autoren steht in deutlichem Widerspruch zu dem von den Autoren selbst aufgezeigten Qualitätsmängeln der Studien. Es ist für uns auch unverständlich, dass bei einem solchen Arzneimittelvergleich der erheblich unterschiedliche Preis der Präparate nicht angesprochen wird.

Literatur

1. Cipriani, A., et al.: Cochrane Database Syst Rev 2009;(2):CD006532:
<http://www.cochrane.org/reviews/en/ab006532.html>
2. Colonna, L.: Curr. Med. Res. Opin. 2005, **21**, 1659.

Tabelle 1
Preise von Escitalopram und Citalopram in Deutschland (D) und Österreich (A)

Präparat	Empf. Tagesdosis	Dosis/ Packung	Preis/Tagesdosis (€)	
			D	A
Escitalopram (Cipralex®)	10 mg	10 mg/100 St.	1,46	0,85
Citalopram (Cipramil®, Generika)	20 mg	20 mg/100 St. bzw. 30 St. (A)	0,36-1,52	0,50-0,60