

Neuere Befunde zur Pharmakotherapie schwerer Depressionen

Zusammenfassung: Bei leichten Depressionen sollten Antidepressiva wegen der ungünstigen Nutzen-Risiko-Relation nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden. Psychotherapie ist hier besser. Bei mittelschweren und besonders bei schweren Depressionen ist - neben der auch hier wichtigen Psychotherapie - eine antidepressive Pharmakotherapie indiziert. Mittel der ersten Wahl sind selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), insbesondere Citalopram und Sertralin. Für den Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer Reboxetin konnte in neueren Analysen des IQWiG keine Wirksamkeit nachgewiesen werden. Spricht ein Patient auf einen SSRI nicht an, empfiehlt sich eine Umstellung auf das dual wirksame Venlafaxin in höherer Dosierung oder auf ein tri- oder tetrazyklisches Antidepressivum, sofern diese gut vertragen werden. Weitere Behandlungsversuche wie z.B. Lithium-Augmentierung, Kombination verschiedener Antidepressiva sowie weitere assoziierte Therapien, sollten Fachärzten für Psychiatrie und Psychotherapie oder psychiatrisch besonders erfahrenen Ärzten vorbehalten sein.

Einleitung: Hinsichtlich der günstigsten antidepressiven Pharmakotherapie gab es zuletzt einige Verunsicherungen. So wurde erneut in Frage gestellt, ob Antidepressiva überhaupt besser wirksam sind als Plazebo (1). Anhand einer Analyse der Zulassungsdaten von Antidepressiva wurde gezeigt, dass die Effekte von Antidepressiva überschätzt werden, weil Studien mit positiven Ergebnissen häufiger publiziert werden als solche mit negativem Ausgang („Publication bias“; 2). Andererseits wurden in den letzten Jahren aber auch Daten veröffentlicht, die zu mehr Sicherheit bei der Auswahl der Antidepressiva führen können. Dazu gehören, neben der Therapieempfehlung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (3), eine neue Metaanalyse zur vergleichenden Wirksamkeit neuerer Antidepressiva (4), die neu erschienene S3/NVL-Leitlinie „Unipolare Depression“ (5) sowie zwei Berichte des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Wirksamkeit neuerer Antidepressiva (6). Basierend auf diesen neuen Studien sollen folgende Fragen beantwortet werden: 1. Sollen Patienten mit Depressionen mit Antidepressiva behandelt werden und wenn ja, ab

welchem Schweregrad? 2. Welches Antidepressivum kann als Mittel der ersten Wahl angesehen werden?

Indikationen für eine antidepressive Pharmakotherapie: Die im Dezember 2009 erschienene S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie „Unipolare Depression“ (5) empfiehlt eine antidepressive Pharmakotherapie bei mittelschweren und schweren Depressionen sowie bei schweren Depressionen zusätzlich eine psychotherapeutische Behandlung. Bei leichten Depressionen empfiehlt die S3-Leitlinie nach Aufklärung und Psychoedukation eine sogenannte „aktiv-abwartende Begleitung“ über 14 Tage. Während dieser Zeit soll im Sinne eines „watchful waiting“ die Entwicklung der Symptome beobachtet werden. Auch bei anhaltender oder sich verschlechternder Symptomatik einer leichten Depression sollte eine antidepressive Pharmakotherapie nur zurückhaltend eingesetzt werden, da hierbei die Nutzen-Risiko-Relation oft ungünstig ist. Eine antidepressive Pharmakotherapie kann allerdings bei Präferenz des Patienten, gutem Ansprechen auf ein Antidepressivum zuvor oder einer Vorgeschichte mit mittelschweren bis schweren Depressionen erwogen werden. Psychotherapie und eventuell eine Therapie mit Johanniskraut kann versucht werden. Die deutsche S3-Leitlinie hat sich damit den Empfehlungen des „National Institute for Clinical Excellence“ (NICE) aus Großbritannien angeschlossen, das ebenfalls eine sehr zurückhaltende Vorgehensweise bei leichten Depressionen empfiehlt (7). Im Gegensatz zur S3-Leitlinie empfiehlt die NICE-Leitlinie im Falle leichter Depressionen auch das Lesen von Selbsthilfe-Büchern, internetbasierte Verhaltenstherapie-Programme oder ein strukturiertes Gruppentraining zur Steigerung der körperlichen Aktivität. Die klinischen Erfahrungen und wissenschaftlichen Ergebnisse auf diesem psychotherapeutischen Gebiet können hier nicht abgehandelt werden.

Dass es sinnvoll ist, Antidepressiva bei leichten Depressionen nur in Ausnahmefällen einzusetzen, zeigen zwei neuere Metaanalysen (1, 6). Beide Studien belegen in ihrer Zusammenfassung vieler Antidepressiva-Studien, dass Antidepressiva nur bei schweren Depressionen Plazebo überlegen sind. Kirsch und Kollegen (1) geben hier einen Schweregrad der Depression von 28 Punkten (Hamilton-Skala; s. Tab. 1) als „Schwellenwert“ an, ab dem eine Überlegenheit gegenüber Plazebo nachweisbar ist, und Fournier et al. (8) einen Wert von 25 Punkten. Bei solchen Punktwerten liegt

eine schwere Depression vor. Diese Studienergebnisse machen deutlich, dass ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis in der Regel nur bei schweren oder zumindest mittelschweren Depressionen anzunehmen ist.

Zur Frage, wie lange eine erste antidepressive Pharmakotherapie dauern und wann bei Wirkungslosigkeit umgestellt werden soll, greift die S3-Leitlinie zum Teil neuere Studienergebnisse auf (9-11). Demnach setzt bei adäquater Dosierung die Wirkung eines Antidepressivums generell rasch ein. Bei 70% aller Patienten, bei denen sich die Symptome in kurzer Zeit relevant bessern, geschieht dies innerhalb der ersten beiden Wochen. Bessern sich nach zwei Wochen die Symptome nicht (d.h. weniger als 20% Besserung im Vergleich zum Ausgangswert), ist die Wahrscheinlichkeit sehr gering, dass es im weiteren Verlauf noch dazu kommt. Nach drei Wochen liegt die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens < 10%. Die S3-Leitlinie empfiehlt daher, spätestens zu diesem Zeitpunkt die Behandlung zu modifizieren (Erhöhung der Dosis, Zugabe eines anderen oder Wechsel des Antidepressivums) und nicht - wie in vielen älteren Leitlinien empfohlen - bis zu sechs Wochen abzuwarten. Generell ist auf die möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), speziell die Suizidalität, durch gute Kontrollen zu achten (vgl. 22).

Welches Antidepressivum zur Ersttherapie? Auf der Basis einer kürzlich erschienenen Metaanalyse (4) und der Berichte des IQWiG zu neueren Antidepressiva (Venlafaxin, Duloxetin, Mirtazapin, Bupropion und Reboxetin; 6) können klare Empfehlungen ausgesprochen werden, welche Antidepressiva als Mittel der ersten Wahl anzusehen sind und auf welche verzichtet werden sollte. Für die Auswahl eines Antidepressivums sind neben der Wirksamkeit besonders die Verträglichkeit und die Überdosierungssicherheit relevant. Die Wirksamkeit eines Antidepressivums wird im Wesentlichen nach den Kriterien Remission (völliges Verschwinden der depressiven Symptomatik) und Response oder Ansprechen (mindestens 50%ige Besserung der Symptome) beurteilt.

Die NICE- und S3-Leitlinien geben kaum Empfehlungen zur Auswahl der Antidepressiva, die zur Erstbehandlung von Depressionen geeignet sind. Daher sollen zunächst die Ergebnisse der IQWiG-Analysen (6) zusammengefasst dargestellt werden:

Venlafaxin (Trevilor®): Zur Beurteilung von Venlafaxin wurden 62 Studien zur vergleichenden Wirksamkeit gegenüber Plazebo und anderen Antidepressiva eingeschlossen. Venlafaxin war Plazebo bezüglich Remission und Response deutlich überlegen und war auch in der Rezidivprophylaxe wirksam. Gegenüber SSRI ergab sich beim Kriterium Response eine Überlegenheit, nicht jedoch bei Remissionen. Den trizyklischen Antidepressiva war Venlafaxin nicht überlegen. Im Vergleich zu SSRI gab es mehr unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche, gegenüber Trizyklika weniger unerwünschte Ereignisse bei etwa gleichen Abbruchraten (12).

Duloxetin (Cymbalta®, Yentreve®): 16 analysierte Studien zeigten eine Überlegenheit gegenüber Plazebo hinsichtlich Response und Remission sowie eine Wirksamkeit in der Rezidivprophylaxe. Eine Überlegenheit in der Wirksamkeit gegenüber SSRI war nicht nachzuweisen, jedoch mehr unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche. Zwei Studien verglichen Wirksamkeit und Verträglichkeit von Duloxetin und Venlafaxin. Hinsichtlich der Wirksamkeit fanden sich keine Unterschiede, unter Duloxetin waren jedoch Therapieabbrüche häufiger (12).

Mirtazapin (z.B. Remergil®, Generika): Die 27 eingeschlossenen Studien zeigten gegenüber Plazebo nur eine Überlegenheit hinsichtlich Response, nicht jedoch bei der Remissionsrate. Auch in der Rezidivprophylaxe war es wirksam. Im Vergleich mit SSRI war Mirtazapin nicht überlegen; die UAW waren je nach Vergleichs-SSRI weniger oder stärker ausgeprägt (13).

Bupropion (Elontril®): Sieben eingeschlossene Studien zeigten eine Überlegenheit hinsichtlich Response und Remission beim Vergleich mit Plazebo sowie einen rezidivprophylaktischen Effekt bei der Winterdepression. Zum Vergleich mit SSRI wurden keine Studien durchgeführt. Im Vergleich mit Venlafaxin war Bupropion unterlegen. UAW und Abbruchraten waren etwa gleich wie unter Venlafaxin (13).

Reboxetin (Solvex®): 17 Studien zeigten keine Überlegenheit im Vergleich mit Plazebo hinsichtlich Response und Remission sowie keinen Effekt in der Rezidivprophylaxe und keine Überlegenheit gegenüber SSRI. Die Häufigkeit von

UAW war unterschiedlich; insgesamt war Reboxetin eher schlechter verträglich als SSRI (13).

Zusammengefasst bestätigen die Ergebnisse der IQWiG-Analysen viele klinische Erfahrungen, sind aber zum Teil doch überraschend. Dazu gehört, dass Mirtazapin in der Remissionsrate einem Plazebo nicht überlegen war und dass keinerlei Wirksamkeit (Response und Remission) von Reboxetin nachgewiesen werden konnte. Bedeutsam ist, dass der sogenannte Publication bias zu dieser negativen Bewertung beigetragen hat. Von den 17 identifizierten Studien des IQWiG waren nämlich zehn (59%) nicht publiziert. Durch Einbeziehen aller Studien - zum großen Teil unpublizierte mit negativen Ergebnissen - reduzierte sich der Effekt von Reboxetin so stark, dass im Vergleich zu Plazebo kein Wirksamkeitsvorteil mehr übrigblieb. Dies entspricht auch Ergebnissen von Turner et al. (2), die zeigten, dass durch die selektive Publikation von Antidepressiva-Studien mit positiven Ergebnissen die Effekte deutlich überschätzt werden. Zum Abschätzen der wahren Effektgröße müssen grundsätzlich auch unpublizierte Daten einbezogen werden.

Antidepressiva der ersten Wahl: Zur Frage, welches Antidepressivum zur Ersttherapie am besten geeignet ist, müssen noch die Metaanalyse von Cipriani et al. (4) und eine ältere Metaanalyse von Anderson et al. (14) berücksichtigt werden. Cipriani et al. haben Wirksamkeit und Verträglichkeit aller neueren Antidepressiva (im Wesentlichen aller Antidepressiva außer den tri- und tetrazyklischen Antidepressiva und den MAO-Hemmstoffen) untersucht. Sie kamen zu dem Schluss, dass Escitalopram (Cipralox[®]) und Sertralin (Zoloft[®], Generika) bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit das günstigste Verhältnis haben. Die Metaanalyse von Anderson et al. ergab, dass trizyklische Antidepressiva im Vergleich zu SSRI in der Regel stärker wirken. Signifikant war dies für Amitriptylin (z.B. Saroten[®], Generika), wobei 30 Studien mit mehr als 3000 Patienten vorlagen, in denen Amitriptylin mit SSRI verglichen wurde. Diese Überlegenheit von Amitriptylin gegenüber anderen Antidepressiva lässt sich auch pharmakologisch nachvollziehen. Amitriptylin ist nicht nur ein dual wirksames Antidepressivum, das die Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahme hemmt, sondern bindet auch an den 5-HT₂-Rezeptor, dessen Blockade zu einer indirekten Steigerung der serotonergen Neurotransmission führt. Amitriptylin kann man daher auch als dreifach wirksames

Antidepressivum bezeichnen. Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Amitriptylin im Vergleich zu dem neueren dualen Antidepressivum Venlafaxin zeigten, dass Venlafaxin hinsichtlich der Response nicht unterlegen bzw. gleich wirksam, aber besser verträglich war (15-17). Allerdings wurde Venlafaxin bei diesen Untersuchungen nur bis 150 mg/d verordnet.

Fasst man die Leitlinienempfehlungen und die neuesten Studienergebnisse zusammen, kann ein SSRI als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung einer Depression empfohlen werden. Dies ergibt sich einerseits aus dem relativ günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis, andererseits daraus, dass andere neuere Antidepressiva (außer Venlafaxin) den SSRI nicht überlegen sind und die tri- und tetrazyklischen Antidepressiva wegen höherer Risiken für die Initialtherapie nicht in Frage kommen. Auch die NICE-Leitlinien empfehlen einen SSRI als Mittel der ersten Wahl (7). Bezüglich der Frage, mit welchem SSRI gestartet werden sollte, kann man sich auch auf die Metaanalyse von Cipriani et al. (4) berufen und mit Escitalopram oder Sertralin beginnen. Die Frage, ob statt Escitalopram auch ein Citalopram-Generikum gegeben werden kann, ist nicht einfach zu beantworten. Cipriani et al. (4) haben statistisch einen leicht besseren Effekt von Escitalopram gegenüber Citalopram gefunden. Ob dieser klinisch relevant ist, darf bezweifelt werden, denn die Überlegenheit liegt an der Grenze einer klinisch relevanten Effektstärke (s.a. 18). Insofern ist unter Berücksichtigung der Kosten (s. Tab. 2) auch eine Initial-Therapie mit einem Citalopram-Generikum vertretbar.

Falls eine Therapie mit SSRI nicht erfolgreich ist und eine Umstellung erwogen wird, empfiehlt sich aufgrund der Datenlage eine Umstellung auf Venlafaxin. Venlafaxin hat sich im IQWiG-Report als einziges der neueren Antidepressiva den SSRI überlegen erwiesen. Dabei sollte aber die Dosis von Venlafaxin nicht zu niedrig gewählt werden. Bei 150 mg/d hat Venlafaxin weitgehend eine SRI-Wirkung, bei der das duale Wirkprinzip (also auch die noradrenerge Wiederaufnahme-Hemmung) noch nicht wirksam ist. Sie tritt erst bei höheren Dosen ein. Es sollte daher bei einer Umstellung eine Dosis von ca. 225 bis 300 mg/d - gegebenenfalls auch höher - angestrebt werden. Bei der zweiten Wahl eines Antidepressivums sind auch Trizyklika zu empfehlen, wenn es die Verträglichkeit zulässt oder der Patient während einer früheren Krankheitsphase auf einen Wirkstoff dieser Klasse gut

angesprochen hat. Trizyklika sind den SSRI in der Wirksamkeit überlegen. Als dritte Stufe kann eine Lithium-Augmentierung empfohlen werden, die allerdings immer von einem Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie durchgeführt werden sollte (s.a. 19).

Berücksichtigt man die Häufigkeit depressiver Störungen, kann die Initialtherapie nicht bei allen Patienten durch einen Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie erfolgen. Indikationen für eine Überweisung zum Facharzt sind z.B. schwere und psychotische Depressionen, komplizierte Verläufe, Suizidalität oder die Abstimmung eines komplexen Behandlungsplanes (z.B. kombinierte Pharmakotherapie und Psychotherapie). Bei leichten und mittelschweren Depressionen kann die Therapie auch durch Ärzte anderer Fachgebiete durchgeführt werden. Spätestens nach einem ersten erfolglosen Umstellen sollte die Therapie aber durch einen Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie oder zumindest einen Arzt mit besonderen psychiatrischen Kenntnissen und Interessen fortgesetzt werden. Bei jedem Patienten sollte sichergestellt werden, dass die Indikation für eine antidepressive Pharmakotherapie streng gestellt und die Therapie kontinuierlich überwacht sowie konsequent optimiert und angepasst wird. Dabei verdient das UAW-Profil, speziell auch die Suizidalität beim Um- und Absetzen der Antidepressiva, besondere Aufmerksamkeit (22, 23).

Literatur

1. Kirsch, I., et al.: PLoS Med. 2008, **5**, e45.
2. Turner, E.H., et al.: N. Engl. J. Med. 2008, **358**, 252. S.a. AMB 2008, **42**, 79.
3. <http://www.akdae.de/en/35/67-Depression-2006-2Auflage.pdf>
4. Cipriani, A., et al.: Lancet 2009, **373**, 746.
5. <http://www.versorgungsleitlinien.de>
6. <http://www.iqwig.de/publikationen.114.html>
7. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG91NICEGuideline.pdf>
8. Fournier, J.C., et al.: JAMA 2010, **303**, 47.
9. Stassen, H.H., et al.: J. Clin. Psychiatry 2007, **68**, 1195.
10. Szegedi, A., et al.: J. Clin. Psychiatry 2009, **70**, 344.
11. Tadić, A., et al.: J. Affect. Disord. 2010, **120**, 86.
12. http://www.iqwig.de/download/A05-20A_Abschlussbericht_SNRI_bei_Patienten_mit_Depressionen.pdf
13. http://www.iqwig.de/download/A05-20C_Abschlussbericht_Bupropion_Mirtazapin_und_Reboxetin_bei_Depressionen.pdf
14. Anderson, I.M.: J. Affect. Disord. 2000, **58**, 19.
15. Sauer, H., et al.: Pharmacopsychiatry 2003, **36**, 169.
16. Gentil, V., et al.: J. Psychopharmacol. 2000, **14**, 61.

17. <http://www.akdae.de/30/20/50/Venlafaxin.pdf>
18. AMB 2009, **43**, 93.
19. AMB 2003, **37**, 49.
20. <http://healthnet.umassmed.edu/mhealth/HAMD.pdf>
21. Schwabe, U., und Paffrath, D.: Arzneiverordnungs-Report 2009. Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2009.
22. AMB 2004, **38**, 39 und 2005, **39**, 45b.
23. Reid, S., und Barbui, C.: BMJ 2010, **340**, c1468.

Tabelle 1
Depressionsskala nach Hamilton (HAM-D; nach 20)

In die Hamilton-Skala zur Diagnose und Beurteilung des Schweregrads einer Depression gehen die folgenden 18 Symptome/Situationen eines zu beurteilenden Patienten ein. Sie sind in der Originalfassung der Skala noch weiter untergliedert bzw. differenziert (hier aus Platzgründen weggelassen) und jeweils mit Punkten gewichtet. Ein Gesamt-Punktwert > 25 bedeutet eine schwere Depression.

- | | |
|--|---|
| 1. Depressive Stimmung
0-4 Punkte möglich | 10. Angst – psychische Manifestationen
0-4 Punkte möglich |
| 2. Schuldgefühle
0-4 Punkte möglich | 11. Angst – somatische Manifestationen
0-4 Punkte möglich |
| 3. Suizidalität
0-4 Punkte möglich | 12. Körperliche Symptome - gastrointestinale
0-2 Punkte möglich |
| 4. Einschlafstörungen
0-2 Punkte möglich | 13. Körperliche Symptome - allgemeine
0-2 Punkte möglich |
| 5. Durchschlafstörungen
0-2 Punkte möglich | 14. Genitalsymptome
0-2 Punkte möglich |
| 6. Schlafstörungen am Morgen
0-2 Punkte möglich | 15. Hypochondrie
0-4 Punkte möglich |
| 7. Arbeit und sonstige Tätigkeiten beeinträchtigt
0-4 Punkte möglich | 16. Gewichtsverlust
0-2 Punkte möglich |
| 8. Depressive Hemmung und Verlangsamung
0-4 Punkte möglich | 17. Krankheitseinsicht
0-2 Punkte möglich |
| 9. Erregung
0-4 Punkte möglich | 18. Tagesschwankungen
0-2 Punkte möglich |

Tabelle 2
Preisvergleich verschiedener Antidepressiva (nach 21)

Wirkstoffklassen, Wirkstoffe, Handelsnamen	Tagestherapiekosten in €
Trizyklisches Antidepressivum	
Amitriptylin (Saroten [®] , Generika)	0,34-0,54
Tetrazyklisches Antidepressivum, Alpha₂-Antagonist	
Mirtazapin (Remergil [®] , Generika)	0,62-1,91
Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)	
Citalopram (Generika)	0,37-0,46
Escitalopram (Cipralex [®])	1,19
Sertralin (Zolof [®] , Generika)	0,37-1,08
Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI)	
Duloxetin (Cymbalta [®] , Yentreve [®])	2,92
Venlafaxin (Trevilor [®])	2,25
Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (NRI)	
Reboxetin (Solvex [®])	2,09
Selektiver Dopamin- und Noradrenalin- (geringfügig auch Serotonin-) Wiederaufnahme-Hemmer (NDRI)	
Bupropion (Elontril [®])	1,17