

Medikamente bei generalisierter Angststörung

In einem bayesschen Netzwerkvergleich von Medikamenten zur Behandlung der generalisierten Angststörung schnitt Fluoxetin bezüglich des Ansprechens und der Remission am besten ab. Unter den in der Schweiz dafür zugelassenen Medikamenten erwies sich Duloxetine als das wirksamste bezüglich des Ansprechens und Escitalopram im Hinblick auf eine Remission.

BRITISH MEDICAL JOURNAL

Die generalisierte Angststörung ist eine chronische oder rezidivierende Erkrankung, charakterisiert durch ständige zermürende Sorgen, eine permanente Anspannung und einen hohen Leidensdruck. Ängste gehören zu den häufigsten mentalen Störungen, und die generalisierte Angststörung ist die häufigste Angsterkrankung in der Primärversorgung. Das Ausmass der damit verbundenen Beeinträchtigung ist mit der Beeinträchtigung durch physische Erkrankungen wie Arthritis, Asthma oder Diabetes mellitus vergleichbar. In aktuellen Richtlinien werden oft selektive Serotoninwiederaufnahme-Hemmer

(SSRI) oder Pregabalin für das pharmakologische Management der generalisierten Angststörung empfohlen. Überarbeitete Richtlinien des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) mit dieser Empfehlung wurden im Januar 2011 veröffentlicht. Die Wirksamkeit verschiedener psychotroper Substanzen zur Behandlung der generalisierten Angststörung wurde bereits in vielen systematischen Reviews und Metaanalysen untersucht, der Vergleich erfolgte jedoch meist innerhalb einer Substanzklasse, beispielsweise der Benzodiazepine.

In einem systematischen Review mit Metaanalyse verglichen David Baldwin (Professor für Psychiatrie an der Universität Southampton) und seine Arbeitsgruppe nun die Wirksamkeit und Verträglichkeit aller verfügbaren Medikamente zur Behandlung der generalisierten Angststörung untereinander. Ergänzend evaluierten sie in Subanalysen die in Grossbritannien (und in der Schweiz) zur Behandlung der generalisierten Angststörung zugelassenen Medikamente Duloxetine, Escitalopram, Paroxetin, Pregabalin und Venlafaxin. Für ihre Untersuchung wählten die Autoren doppelblinde, plazebokontrollierte, randomisierte Studien sowie systematische Reviews und Metaanalysen randomisierter kontrollierter Studien aus dem Zeitraum von Januar 1980 bis Februar 2009 aus, in denen Patienten ab 18 Jahren eine medikamentöse Behandlung ihrer generalisierten Angststörung erhalten hatten.

Studiendesign und Endpunkte

Mithilfe einer bayesschen Probabilitäts-Metaanalyse wurden in einer Primäranalyse zunächst alle Medikamente bezüglich ihrer Wahrscheinlichkeit eingeordnet, im Hinblick auf einen defi-

nierten klinischen Endpunkt das beste oder das wirksamste zu sein. Primäre Endpunkte der Untersuchung waren das Ansprechen (Verbesserung von mindestens 50 Prozent auf der Hamilton-Angst-Skala [HAM-A] im Vergleich zu den Ausgangswerten), die Remission (HAM-A-Score ≤ 7) und die Verträglichkeit (Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse). In frequentistischen Sekundäranalysen wurden anschliessend anhand von Modellen mit zufälligen Effekten die in Grossbritannien zugelassenen Medikamente untereinander bezüglich der Studienendpunkte verglichen. Beide Analysen basierten auf einem Medikamenten-Netzwerk (Abbildung 1), in dem die direkte Evidenz aus Head-to-Head-Studien (Vergleich aktiver Medikamente) mit der indirekten Evidenz aus Medikamentenvergleichen mit Plazebo kombiniert werden konnte.

Monopräparate zur Therapie der generalisierten Angststörung

- ❖ Duloxetine* (Cymbalta®)
- ❖ Escitalopram* (Cipralext®)
- ❖ Fluoxetin (Fluctine® und Generika)
- ❖ Lorazepam (Temesta® und Generika)
- ❖ Paroxetin* (Deroxat® und Generika)
- ❖ Pregabalin* (Lyrica®)
- ❖ Sertralin (Zoloft® und Generika)
- ❖ Tiagabin (Gabitril®)
- ❖ Venlafaxin* (Efexor® und Generika)

* In der Schweiz für die Indikation generalisierte Angststörung zugelassen.

Ergebnisse

Im Rahmen der Literaturrecherche wurden zunächst 3249 potenziell relevante Publikationen identifiziert. Davon erfüllten 46 die Einschlusskriterien, und 27 Studien enthielten ausreichend geeignete Daten für die Metaanalyse. In der Netzwerkanalyse wurden Duloxetine (5 Studien), Escitalopram (5 Studien), Fluoxetin (1 Studie), Lorazepam (2 Studien), Paroxetin (5 Studien), Pregabalin (5 Studien), Sertralin (3 Studien), Tiagabin (2 Studien) und Venlafaxin (8 Studien) miteinander verglichen (Abbildung 1). Nur 6 Untersuchungen waren Head-to-Head-Studien, in allen anderen wurde ein Vergleich mit Plazebo vorgenommen.

Merksätze

- ❖ Die generalisierte Angststörung ist die häufigste Angsterkrankung in der Primärversorgung.
- ❖ SSRI gelten als Medikamente der ersten Wahl.
- ❖ Von den in der Schweiz dafür zugelassenen Medikamenten sind Duloxetine und Escitalopram die wirksamsten im Hinblick auf Ansprechen und Remission.

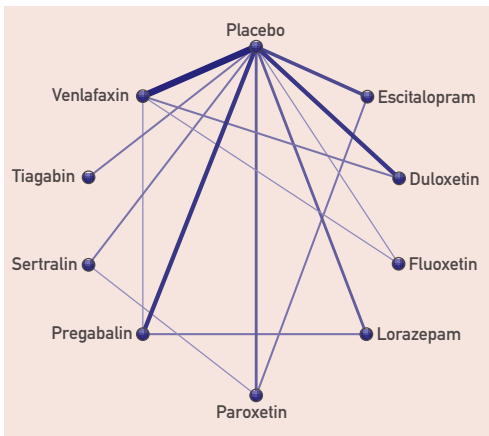


Abbildung 1: Netzwerkvergleich zwischen allen Medikamenten. Je dicker die Linie, desto höher die Anzahl der direkten Vergleichsstudien (nach Baldwin D., Woods R. et al., BMJ 2011).

In der primären probabilistischen Metaanalyse erreichte Fluoxetin den ersten Platz bezüglich des Ansprechens und der Remission (Wahrscheinlichkeiten von 62,9 und 60,6%). Im Hinblick auf die Verträglichkeit belegte Sertralin mit einer Wahrscheinlichkeit von 49,3 Prozent den ersten Rang, während sich Lorazepam auf dem letzten Rang befand und mit den höchsten Abbruchraten in den Studien verbunden war (Abbildung 2, Tabelle).

In den frequentistischen Subanalysen zu den in Grossbritannien zugelassenen Substanzen belegte Duloxetin den ersten Platz (Platz 3 im Gesamtranking) bezüglich des Ansprechens, obwohl es nur eine Wahrscheinlichkeit von 2,7 Pro-

zent aufwies, das wirksamste Medikament zu sein. Escitalopram zeigte im Hinblick auf die Remission (26,7%) die höchste Wahrscheinlichkeit einer Wirksamkeit (Platz 2 im Gesamtranking). Im Hinblick auf die Verträglichkeit (7,7%) belegte Pregabalin den ersten Rang (Platz 2 im Gesamtranking) und Duloxetin den letzten Rang (Platz 8 im Gesamtranking) (Abbildung 2, Tabelle).

In den sekundären Subanalysen zum Ansprechen und zur Remission erwiesen sich alle in Grossbritannien zugelassenen Medikamente als überlegen im Vergleich zu Placebo. Beim Vergleich der Medikamente untereinander bezüglich des Ansprechens wurden nur wenige signifikante Unterschiede beobachtet. Im Hinblick auf die Verträglichkeit war Placebo allen aktiven Wirkstoffen überlegen.

Diskussion

Bezüglich des Ansprechens und der Remission wurden in den Sekundäranalysen nur wenige signifikante Unterschiede zwischen den Medikamenten beobachtet. Dies ist nach Ansicht der Autoren möglicherweise darauf zurückzuführen, dass viele Studien darauf ausgelegt sind, eine Überlegenheit gegenüber Placebo oder eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber einer anderen Substanz nachzuweisen. Da die primäre Probabilitätsanalyse jedoch nicht auf signifikanten Ergebnissen beruht, konnte dennoch ein Ranking bezüglich der Wirksamkeit im Hinblick auf die Studienendpunkte vorgenommen werden. Als eine Schwäche ihrer Untersuchung werten die Autoren, dass alle eingeschlossenen Studien von den Herstellern gesponsert wurden und es somit zu einer Verzerrung der Ergebnisse gekommen sein könnte, was allerdings auf alle untersuchten Substanzen zutrifft. Als weitere Unzulänglichkeit erachten sie, dass nur eine Studie als Evidenzbasis für das günstige Ranking zu Fluoxetin vorhanden war und somit ebenfalls ein Publikationsbias vorliegen könnte.

Interpretation der Daten

Die Ergebnisse der primären Metaanalyse weisen darauf hin, dass selektive Serotoninwiederaufnahme-Hemmer die wirksamste Option zur Behandlung der generalisierten Angststörung sind.

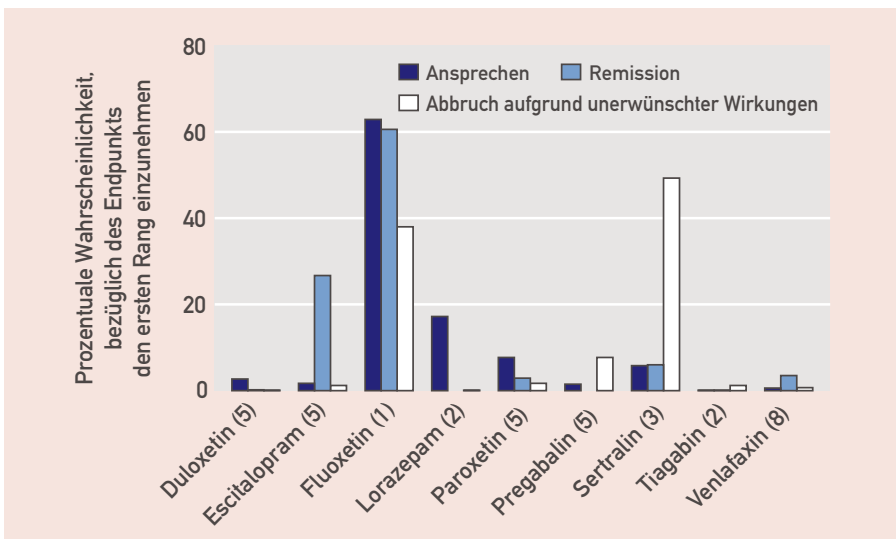


Abbildung 2: Probabilistische Analyse: Prozentuale Wahrscheinlichkeit, bezüglich des Endpunkts den ersten Rang einzunehmen. In Klammern: Anzahl der untersuchten Studien (nach Baldwin D., Woods R. et al., BMJ 2011).

Tabelle:

Ranking der Medikamente bezüglich der Studienendpunkte entsprechend der primären Probabilitätsanalyse

Ranking	Ansprechen	Remission	Studienabbruch
1	Fluoxetin	Fluoxetin	Sertralin
2	Lorazepam	Escitalopram	Pregabalin
3	Duloxetin	Venlafaxin	Fluoxetin
4	Sertralin	Paroxetin	Paroxetin
5	Paroxetin	Sertralin	Tiagabin
6	Pregabalin	Duloxetin	Venlafaxin
7	Venlafaxin	Tiagabin	Escitalopram
8	Escitalopram	Nicht verfügbar*	Duloxetin
9	Tiagabin	Nicht verfügbar	Lorazepam

* Dieser Endpunkt wurde nicht in allen Studien untersucht.

Dieses Ergebnis ist konsistent mit älteren und aktuellen NICE-Richtlinien, in denen SSRI als Medikamente der ersten Wahl zur Langzeitbehandlung der generalisierten Angststörung empfohlen werden.

In der bayesschen Netzwerkanalyse war Fluoxetin zwar das wirksamste Medikament bezüglich der Remission, die begrenzte Evidenz, auf der die Analyse basierte, lässt jedoch an der Robustheit dieses Ergebnisses zweifeln. Zudem wird in der Europäischen Union die Zulassung zur Behandlung der generalisierten Angststörung nur vergeben, wenn sowohl die kurzfristige als auch die langfristige Wirksamkeit eines Medikaments nachgewiesen werden kann. Bislang wurde jedoch weder für Fluoxetin noch für Sertralin eine Wirksamkeit der Rückfallprävention nachgewiesen.

Die Evidenzbasis für die Metaanalyse war insgesamt begrenzt, da nur in wenigen Studien Medikamente direkt miteinander verglichen wurden. Ausserdem konnten nur die ersten 6 bis 8 Behandlungswochen evaluiert werden, bei der generalisierten Angststörung ist jedoch eine Langzeitbehandlung erforderlich.

Fazit

Während die frequentistische Analyse aufgrund der relativ kleinen Anzahl von direkten Vergleichsstudien nicht vollständig schlüssig war, ergab die nicht auf Signifikanz beruhende Probabilitätsanalyse, dass Fluoxetin bezüglich des Ansprechens sowie der Remission und Sertralin im Hinblick auf die Verträglichkeit vermutlich Vorteile gegenüber den anderen Medikamenten aufweisen. Unter den in Grossbritan-

nien zugelassenen Medikamenten könnten Duloxetin, Escitalopram und Pregabalin mit Vorteilen gegenüber Venlafaxin und Paroxetin verbunden sein. ❖

Petra Stölting

Baldwin David, Woods Robert et al.: Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis, *BMJ* 2011; 342: d1199 doi:10.1136/bmj.d1199.

Interessenkonflikte: Die Studie wurde von Lundbeck gesponsert. Lundbeck nahm Einfluss auf Studienkonzept und Studiendesign, aber nicht auf Durchführung und Publikation. Drei der vier Autoren haben Gelder von Lundbeck erhalten.