

Depression und Inflammation hängen eng zusammen

Metaanalyse belegt antidepressive Effekte von Entzündungshemmern

Mehrere Studien haben in der Vergangenheit über eine antidepressive Wirksamkeit einer antientzündlichen Therapie berichtet. Diese Ergebnisse waren allerdings widersprüchlich, und einem entsprechenden Einsatz von antiinflammatorischen Substanzen könnten deren schädliche Nebenwirkungen entgegenstehen. Eine aktuelle dänische Metaanalyse konnte nun für Zytokininhibitoren sowie deutlicher noch für NSAID – und hier insbesondere für Celecoxib – einen klinisch relevanten Effekt bei Depression und depressiven Symptomen belegen, der nicht mit einer Erhöhung des Risikos unerwünschter Ereignisse einherging.

JAMA Psychiatry

Es gibt Hinweise darauf, dass bestimmte Formen von Major-Depressionen mit einem inflammatorischen Geschehen korrelieren. So liessen sich bei Patienten mit Depressionen unter anderem erhöhte Zytokinlevel sowie eine gesteigerte Anfälligkeit für Autoimmun-

und Infektionskrankheiten beobachten. Umgekehrt wurden unter Behandlung mit proinflammatorischen Medikamenten Depressionssymptome ausgelöst.

Von daher lag die Vermutung nahe, dass antientzündliche Wirkstoffe eventuell bei Depressionen von Nutzen sein könnten.

In der Tat hat eine Reihe von Studien zuletzt über antidepressive Effekte einer antientzündlichen Therapie mit nichtsteroidalen Entzündungshemmern (NSAID), insbesondere dem selektiven COX-(Cyclooxygenase)-2-Inhibitor Celecoxib, und Zytokininhibitoren berichtet. Diese Substanzen vermitteln ihre antiinflammatorischen Wirkungen über eine Hemmung der entzündungsfördernden Zytokine, welche im Fall von Zytokininhibitoren direkt und bei NSAID indirekt über die Inhibierung von COX-2, des für die Zytokinproduktion verantwortlichen Enzyms, erfolgt. Die durchgeführten Studien waren allerdings nicht ausreichend gross angelegt und überdies in ihren Ergebnissen auch nicht eindeutig. Zwei kürzlich publizierte Metaanalysen konnten für eine Celecoxib-Add-on-Therapie sowie für eine NSAID-Monotherapie ebenfalls antidepressive Effekte belegen. Eine Korrektur eines möglichen Bias der eingeschlossenen Studien war hier allerdings nicht erfolgt.

Der Gesamteffekt einer antientzündlichen Intervention muss über breiter angelegte Studien weiter evaluiert und eine potenzielle antidepressive Wirkung mit den möglichen Risiken ernster Nebenwirkungen verglichen werden. Die Bandbreite der klinischen Beobachtungen macht zudem deutlich, dass es wichtig ist, nicht nur die Wirkung antientzündlicher Substanzen bei Depression oder depressiven Symptomen und nicht nur ein einziges Präparat zu untersuchen, sondern das gesamte Spektrum von Individuen mit depressiven Symptomen sowie der antientzündlichen Wirkstoffe abzudecken.

Ziel des hier referierten systematischen Reviews mit Metaanalyse war es daher, sowohl die antidepressiven Effekte antientzündlicher Medikamente als auch mögliche Nebenwirkungen einer solchen Intervention bei Patienten mit Depression oder depressiven Symptomen zu beleuchten. Die Untersuchung des gleichzeitigen Gebrauchs von Antidepressiva und antientzündlichen Substanzen ist von grossem öffentlichem Interesse, da insbesondere NSAID häufig von Patienten zusätzlich eingenommen werden, welche bereits Antidepressiva erhalten, was vermutlich der bidirektionalen Beziehung zwischen Depression und Schmerz geschuldet ist.

Methodik

Nur randomisierte Studien mit untersuchten Patienten beiderlei Geschlechts im Alter über 17 Jahre mit entweder einer diagnostizierten Depression (gemäss Research Diagnostic Criteria, International Classification of Diseases oder DSM-IV) oder aber mit depressiven Symptomen (abgeschätzt mittels klinischer Skalen oder Fragebogen, z.B. Patient Health Questionnaire-9, Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression), welche die Kriterien einer Depression nicht erfüllten, fanden Eingang in die Metaanalyse. Eine antientzündliche Therapie war definiert als Gabe von entweder NSAID, Cox-2-Hemmern, proinflammatorischen Zytokininhibitoren oder von Minozyklinhydrochlorid.

Primäre Endpunkte waren

- ❖ eine signifikante Reduktion depressiver Symptome, gemessen mittels kontinuierlicher Skala am Ende der Intervention;

MERKSÄTZE

- ❖ Zwischen Depression und Entzündungsprozessen scheint ein Zusammenhang zu bestehen. Seit Längerem existieren Hinweise, dass entzündungshemmende Medikamente positive Effekte auf Depressionen oder depressive Symptome ausüben.
- ❖ Eine neue Metaanalyse konnte unter Zytokininhibitoren sowie in grösserem Ausmass unter NSAID, und hier insbesondere mit dem Cox-2-Inhibitor Celecoxib als Add-on zu Antidepressiva, einen Rückgang depressiver Symptome verzeichnen.
- ❖ In den analysierten Studien fanden sich unter antiinflammatorischer Therapie keinerlei Hinweise auf eine gegenüber Placebo erhöhte Anzahl unerwünschter Ereignisse. Die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen sind jedoch sehr heterogen und daher nur beschränkt aussagekräftig.

- ❖ ein Therapieansprechen («binary outcome» des Anteils der Teilnehmer jeder Intervention, welche definitionsgemäss auf die Therapie angesprochen haben [50%-Reduktion der Depressionsschwere]), gemessen am Ende der Intervention;
- ❖ schwere Nebenwirkungen inkl. gastrointestinale und kardiovaskuläre Ereignisse bei NSAID und Infektionen bei sämtlichen anderen Medikamenten;
- ❖ eine Remission bei Patienten mit Depression («binary outcome» des Anteils der Teilnehmer in jeder Interventionsgruppe, deren Zustand klassifiziert wurde, z.B. als ein Score >7 auf der Hamilton Scale for Depression am Ende jeder Intervention).

Sekundäre Endpunkte beinhalteten

- ❖ leichte Nebenwirkungen;
- ❖ depressive Symptome, gemessen auf einer kontinuierlichen Skala am Ende des Follow-up;
- ❖ eine Remission am Ende des Follow-up.

Ergebnisse

Von den zunächst 1500 per Literaturrecherche unter Zugrundelegung entsprechender Suchkriterien herausgefilterten Arbeiten wurden 53 im Volltext analysiert und wiederum 10 davon in die Metaanalyse eingeschlossen. Diese zehn Publikationen umfassten 14 klinische Studien zu antidepressiven Effekten antientzündlicher Therapien bei insgesamt 6262 erwachsenen Patienten; in zehn dieser Studien waren NSAID (Add-on-Therapie: 4, Monotherapie: 6) und in vier Studien jeweils als Monotherapie verabreichte Zytokininhibitoren untersucht worden. In fünf Studien litten die Patienten unter Depressionen und in neun Studien unter depressiven Symptomen. Neun Studien hatten Patienten mit körperlichen Begleiterkrankungen wie aktive Arthrose oder Psoriasis eingeschlossen, in einer Studie waren gesunde Individuen mit einer familiären Anamnese einer alzheimerähnlichen Demenz untersucht worden. Die Dauer der Behandlung in den einzelnen Studien betrug zwischen sechs und zwölf Wochen, lediglich in einer Studie war eine NSAID-Monotherapie über einen Zeitraum von zwölf Monaten beobachtet worden.

Hinsichtlich der primären Endpunkte ergab sich aus den gepoolten Daten von 11 der 13 Studien (in 1 Studie lagen nur Angaben über eine 50%-Reduktion der Depression vor) mit der antientzündlichen Therapie im Vergleich zu Placebo eine Reduktion depressiver Symptome mit einer geschätzten Effektgrösse (standardisierte Mittelwertsdifferenzen, SMD) von -0,34 (95%-Konfidenzintervall [KI]: -0,57 bis -0,11, $p=0,004$). Dieser Effekt wurde sowohl in denjenigen Studien beobachtet, welche Patienten mit Depression (SMD: -0,54; 95%-KI: -1,08 bis -0,01) eingeschlossen hatten, als auch in solchen, in denen Patienten mit depressiven Symptomen (SMD: -0,27; 95%-KI: -0,53 bis -0,01) untersucht worden waren. Beim Vergleich der antidepressiven Wirksamkeit der beiden eingesetzten antientzündlichen Substanzklassen schnitten NSAID (SMD: -0,27; 95%-KI: -0,45 bis -0,08; $p=0,004$) etwas besser ab als Zytokininhibitoren (SMD: -0,38; 95%-KI: -0,88 bis 0,12; $p=0,14$). Aus Subanalysen liessen sich insbesondere für den selektiven Cox-2-Hemmer Celecoxib antidepressive Effekte (SMD: -0,29; 95%-KI: -0,49 bis -0,08) sowie ein stärkeres Therapieansprechen (Odds-Ratio [OR]: 6,59; 95%-KI: 2,24–19,42; $p<0,001$) und eine verbesserte Remission (OR: 7,89; 95%-KI: 2,94–21,17; $p<0,001$) unter einer Add-on-Behandlung mit dieser Substanz zusätzlich zu einer Antidepressivatherapie ermitteln.

Begrenzte Aussagekraft

Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass sämtliche Studien aufgrund potenziell beeinträchtigter interner Validität mit einem hohen Risiko eines Bias assoziiert waren. In Verbindung mit der hohen Heterogenität der Daten der einzelnen Untersuchungen, die sich weder durch die unterschiedliche Patientenauswahl (klinische Depression bzw. depressive Symptome) noch durch die Verwendung unterschiedlicher Medikamente (NSAID vs. Zytokininhibitoren) erklären liess, führt dies dazu, dass die in dieser Metaanalyse ermittelten Durchschnittswerte mit einer hohen Unsicherheit behaftet sind.

Kein erhöhtes Risiko

In den Studien, in denen über unerwünschte Medikamentenwirkungen berichtet worden war, fanden sich weder

Hinweise auf eine erhöhte Anzahl gastrointestinaler (3 Studien, 1770 Patienten; OR: 1,04; 95%-KI: 0,61–1,79) oder kardiovaskulärer Ereignisse (1 Studie, 1696 Pat.; OR: 2,0; 95%-KI: 0,25–16,08) nach 6-wöchiger NSAID-Behandlung, noch auf Infektionen nach 12-wöchiger antiinflammatorischer Therapie mit Zytokininhibitoren (3 Studien, 753 Patienten; OR: 1,27; 95%-KI: 0,89–1,82) im Vergleich mit Placebo.

Die potenziellen antidepressiven Behandlungseffekte antientzündlicher Therapiestrategien sollten dennoch stets gegen die Risiken unerwünschter Wirkungen abgewogen werden. NSAID erhöhen das Risiko für kardiovaskuläre oder gastrointestinale Nebenwirkungen, während unter Zytokininhibitoren die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Infektionen erhöht ist. Obwohl in der hier vorgestellten Metaanalyse kein erhöhtes Risiko solcher Nebenwirkungen festzustellen war, räumen die Autoren ein, dass nicht in sämtlichen der zugrunde liegenden Studien Aussagen zu unerwünschten Effekten getroffen wurden und die Behandlungsdauer mit nur 6 bis 12 Wochen zudem zu kurz war, um entsprechende Nebenwirkungen überhaupt zu erkennen. Dennoch sind die Autoren der Meinung, dass die Ergebnisse ihrer Metaanalyse geeignet sind, den Nutzen des Einsatzes antientzündlicher Substanzen im Rahmen antidepressiver Therapieregimes zu belegen.

Weitere Studien notwendig

Auch andere Medikamente, wie etwa Acetylsalicylsäure, Statine, Minozyklin, mehrfach ungesättigte Fettsäuren, das Antidiabetikum Pioglitazon oder das Stimulans Modafinil, sind mit antidepressiven Effekten beziehungsweise einer Wirkungsverstärkung von Antidepressiva in Verbindung gebracht worden, jedoch erfüllte entweder keine der entsprechenden Untersuchungen die Einschlusskriterien für die hier referierte Metaanalyse, oder aber die antientzündlichen Effekte dieser Substanzen sind rein spekulativ und aus dem Grund in der Metaanalyse nicht weiter untersucht worden.

Diese Metaanalyse ist nach Angaben der Autoren die erste, die den Gesamteffekt sowie die antidepressive Wirkung von Celecoxib, allein oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Antidepressiva,

untersucht hat. Für den antidepressiven Effekt von Entzündungshemmern, den die Autoren als ausgeprägt und somit klinisch bedeutsam erachten, scheint allerdings das Vorliegen eines aktiven entzündlichen Geschehens von Bedeutung zu sein, wie Studien zu einer Monotherapie mit selektiven Cox-2-Inhibitoren bei Arthrosepatienten nahelegen. Zwar bestehen seit Längerem zwingende Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Depression und Entzündung, allerdings konnte bis anhin keine kausale Beziehung über spezifische

Entzündungsmarker wie C-reaktives Protein (CRP) hergestellt werden. Zukünftige Untersuchungen sollten auf die Identifikation solcher Marker sowie die zugrunde liegenden zellulären Mechanismen fokussieren, um diejenigen Patientengruppen zu identifizieren, die von einer antientzündlichen Behandlung oder von möglichen neuen Antidepressiva mit gezielt antientzündlicher Wirkung profitieren könnten. Wegen ihrer vielversprechenden Ergebnisse sollten bestimmte Substanzen wie etwa Celecoxib in qualitativ hochwertigen

randomisierten klinischen Studien, die auch besonderes Augenmerk auf mögliche Nebenwirkungen legen und ein entsprechendes Langzeit-Follow-up beinhalten, weiter untersucht werden. ♦

Ralf Behrens

Köhler O et al.: Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systemic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry* 2014; 71(12): 1381–1391.

Interessenkonflikt: keine deklariert