

Antidepressiva

Im Zweifel kombinieren!

Mit einer standardmässigen antidepressiven Monotherapie lassen sich oft keine hinreichenden Behandlungserfolge erzielen. Eine aktuelle Metaanalyse zeigt jetzt auf, dass die Kombination von Monoaminwiederaufnahmehemmern und α 2-Agonisten eine effektivere und zudem verträgliche Option darstellt.

JAMA Psychiatry

Zur initialen Behandlung bei schwerer Depression empfehlen die internationalen Leitlinien die Gabe eines Nicht-MAO-(Monoaminoxidase-)Hemmer-Antidepressivums. Allerdings lassen die Response- (ca. 60%) und Remissionsraten (ca. 40%) einer solchen Monotherapie zu wünschen übrig. Für Patienten, die nicht auf die medikamentöse Therapie ansprechen (sog. Nonresponder), kommen gemäss Guidelines im zweiten Schritt unter anderem der Wechsel auf ein anderes Medikament, eine Dosisescalation, eine Augmentation (z. B. mit Lithium oder Zweitgenerationsantipsychotika) oder aber die Kombination zweier verschiedener Antidepressiva infrage.

In einigen früheren Untersuchungen konnte einer solchen Kombinationsbehandlung, vor allem wenn sie Monoaminwiederaufnahmehemmer (selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer [SSRI], Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer [SNRI] oder trizyklische Antidepressiva [TZA]) oder Antagonisten präsynaptischer α 2-Autorezeptoren (α 2-Agonisten; Mianserin, Mirtazepin, Trazodon) enthält und bereits in der Erstlinie eingesetzt wird, eine im Vergleich zur Monotherapie höhere Wirksamkeit bei ähnlicher Verträglichkeit bescheinigt werden. Zuletzt haben mehrere wichtige Studien hier allerdings zum Teil widersprüchliche Ergebnisse geliefert.

Besonders wirksam «first-line» und bei Nonrespondern

Ziel eines aktuellen systematischen Reviews mit Metaanalyse war es deshalb, bei Erwachsenen mit akuter Depression eine aus 2 verschiedenen Antidepressiva bestehende Kombinationstherapie mit einer Monotherapie hinsichtlich der Effektivität und der Sicherheit zu verglei-

chen. Dabei sollte auch die Frage geklärt werden, ob bestimmte Kombinationen anderen gegenüber im Vorteil sind. Eine zu diesem Zweck durchgeführte Literaturdatenbankrecherche lieferte 39 entsprechende randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) mit insgesamt 6751 Patienten. Der primäre Endpunkt der Metaanalyse war definiert als Therapiewirksamkeit, gemessen als standardisierte mittlere Differenz (SMD) zwischen Kombinations- und Monotherapie. Sekundäre Endpunkte umfassten Remission und Response (entsprechend dem Unterschreiten bzw. Erreichen vordefinierter Schwellenwerte in einschlägigen Fremdbeurteilungsskalen zur Einschätzung des Depressionsschweregrads, z. B. Hamilton Depression Rating Scale [HDRS], Montgomery-Asberg Depression Rating Scale [MADRS]), die Veränderung gegenüber Baseline und die Anzahl von Therapieabbrüchen.

Die Auswertung der Wirksamkeitsdaten belegte mit einer insgesamt ermittelten SMD von 0,31 (95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,19–0,44; $p < 0,001$) einen Vorteil für die Kombinationstherapie, die sich jeweils in 31 (82%) der 38 eingeschlossenen RCT als der Monotherapie überlegen erwiesen hatte. Dabei zeigte die Kombinationsbehandlung insbesondere in Populationen von Nonrespondern (SMD: 0,18; 95%-KI: 0,04–0,33) und als First-line-Therapie (SMD: 0,52; 95%-KI: 0,24–0,79) bessere Ergebnisse als die Monotherapie. Als besonders vorteilhafte Antidepressivakombination erwies sich die gemeinsame Gabe eines Monoaminwiederaufnahmehemmers und eines α 2-Agonisten, die in allen 18 entsprechenden RCT (SMD: 0,37; 95%-KI: 0,19–0,55), unter Nonrespondern (SMD: 0,24; 95%-KI: 0,03–0,45) und wieder-

rum vor allem als First-line-Therapie (SMD: 0,64; 95%-KI: 0,12–1,15) effektiver war als die Monotherapie. Eine Kombinationsbehandlung, die Bupropion enthielt, war zwar weder insgesamt noch als First-line-Therapie im Vergleich zur Monotherapie mit höherer Effektivität assoziiert, wohl aber bei Nonrespondern. Auch die Auswertung der sekundären Wirksamkeitsendpunkte bestätigte die Überlegenheit der Kombinations- gegenüber der Monotherapie. Hinsichtlich der Anzahl der Therapieabbrüche, sowohl jedweder Ursache als auch bedingt durch Nebenwirkungen, ergaben sich zwischen Mono- (Odds Ratio [OR]: 1,17; 95%-KI: 0,79–1,75) und Kombinationstherapie (OR: 0,99; 95%-KI: 0,86–1,14) keinerlei relevante Unterschiede.

Mit den Ergebnissen ihrer Metaanalyse kommen die Autoren zu dem Schluss, dass Kombinationstherapien, bestehend aus Monoaminwiederaufnahmehemmern und α 2-Agonisten, wirkungsvolle Behandlungsoptionen für Patienten mit Depression darstellen, die zu besseren Resultaten führen als die Monotherapie. Da diese Vorteile offensichtlich nicht mit einer verminderten Verträglichkeit erkauft werden müssen, ist diese Strategie insbesondere bei schweren Fällen und bei auf die Standardmedikation unzureichend ansprechenden Patienten zu empfehlen. **RABE ▲**

Henssler J et al.: Combining Antidepressants vs Antidepressant Monotherapy for Treatment of Patients With Acute Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2022;79(4):300-312.

Interessenlage: Ein Teil der Autoren der referierten Metaanalyse deklariert, Beratungshonorare von Roche bzw. öffentliche Forschungsunterstützung erhalten zu haben.

Bei diesem Beitrag handelt es sich um eine korrigierte Onlineversion des in ARS MEDICI 10/22 erschienenen Artikels.