

«Wir sollten immer eine Vollremission anstreben!»

Grundsätzlich sind bei depressiven Patienten die neueren Antidepressiva zu bevorzugen

Antidepressiva sind bei schweren Depressionen unverzichtbare Pfeiler der Therapie. Doch stellt sich die Frage, welche Antidepressiva man bevorzugt einsetzen sollte. Unterscheiden sich die Substanzklassen wirklich in puncto Wirksamkeit und Verträglichkeit? Sind die neueren Antidepressiva den alten Trizyklika vorzuziehen? Antworten auf diese Fragen gab Prof. Dr. Max Schmauss, Chefarzt der Psychiatrischen Klinik in Augsburg.

Entzauberte Glückspillen?

In letzter Zeit steht es, wenigstens in der veröffentlichten Meinung, nicht sonderlich gut um den Ruf von Antidepressiva. Und so begann der Psychiater Max Schmauss sein Referat gleich mit ein paar Schlagzeilen des letzten Jahres: «Traurig trotz Pillen» titelte in Deutschland die «Süddeutsche Zeitung», mit «Entzauberte Glückspillen» überschrieb der «Spiegel» einen einschlägigen Artikel, «Newsweek» sprach von einem «Plazebo namens Prozac®».

In der Tat, so bestätigte Schmauss, hätten Antidepressiva eine beträchtliche Plazebowirkung – ein Grund sicher, warum nur etwa jede zweite Zulassungsstudie für Antidepressiva positiv verläuft. Nach Erfahrungen der US-amerikanischen FDA verlaufen etwa 30 Prozent der Studien negativ, werden aber nicht publiziert. «Es gibt hier sicher einen beträchtlichen Publikationsbias», sagte Schmauss. Hinzu kommt, dass die publizierten Studien nicht immer einen durchschlagenden Erfolg haben. Schmauss zitierte eine Metaanalyse von Kirsch et al., in der 35 Studien mit etwa 5000 depressiven ambulant behandelten Patienten ausgewertet wurden. Dabei verbesserte sich der Hamilton-(HAM-)Score um durchschnittlich 9,6 Punkte, unter Plazebo immerhin um 7,8 Punkte – ein Unterschied, den die Autoren als klinisch nicht relevant erachteten. Die Un-

tersucher fanden lediglich bei Patienten mit schwerer Depression (HAM-Score über 28) einen signifikanten Wirkeffekt. Die eingeschlossenen Studien liefen über vier bis acht Wochen.

Antidepressiva, meinte Schmauss, würden in der Praxis zumeist verordnet nach folgenden Kriterien:

- Vorerfahrung
- Wirksamkeit und Verträglichkeit
- Komedikation
- Patientenwunsch
- Kosten.

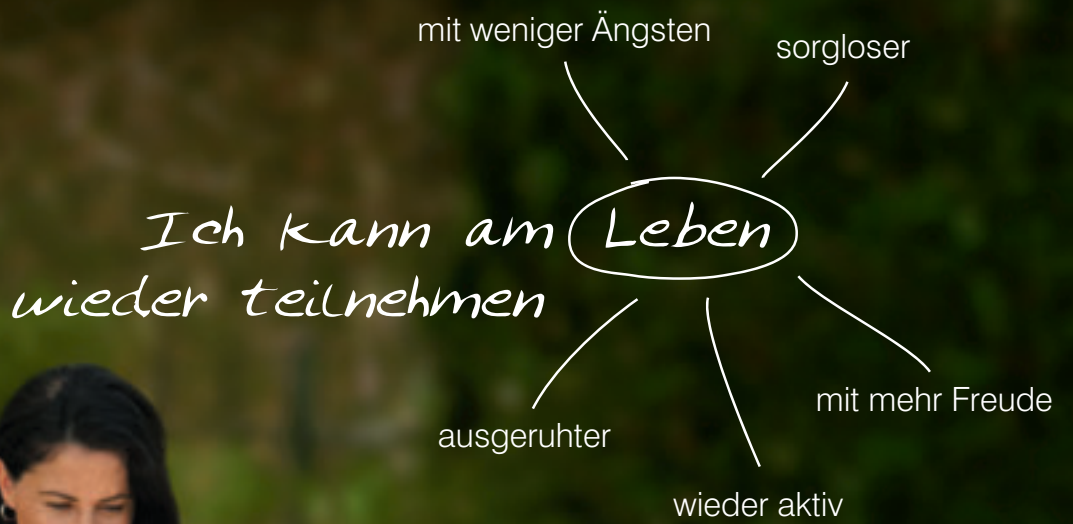
Vollremission für Langzeiterfolge entscheidend

Ein ganz wichtiger Aspekt ist nach Meinung des Psychiaters die Frage, ob mit einem Antidepressivum eine Remission erreicht werden könne. «Wir sollten unsere Patienten weitgehend oder völlig symptomfrei bekommen», meinte Schmauss. Sicher sei es positiv, wenn der HAM-Score sich um 50 Prozent verbessere, «aber das Rückfallrisiko sinkt viel stärker, wenn wir eine Vollremission erzielen». Jeder dritte Patient, der voll remittiert, bleibt die nächsten zehn Jahre stabil, hingegen ist dies nur bei gut jedem zehnten Patienten der Fall, der lediglich mit Symptomlinderung auf Antidepressiva anspricht.

Bei der Wahl des Medikaments richten sich Psychiater oftmals weniger nach der Wirkung auf die verschiedenen Transmittersysteme – also nach den Substanzklassen MAO-Hemmer, Trizyklika, SSRI oder SSNRI – als nach klinischen Aspekten, etwa dem Sedierungspotenzial, für das Schmauss beispielhaft folgende Substanzen anführte:

- Stark sedierend: Trimipramin, Mirtazapin
- Mittelstark sedierend: klassische Substanzen wie Imipramin
- Schwach sedierend: Bupropion, Venlafaxin, Citalopram, Escitalopram.

Bupropion:	Wellbutrin®, Zyban®
Citalopram:	Seropram® und Generika
Duloxetin:	Cymbalta®
Escitalopram:	Ciprallex®
Fluoxetin:	Fluctin®
Imipramin:	Tofranil®
Venlafaxin:	Efexor®
Mirtazapin:	Remeron®
Sertralin:	Gladem®, Zoloft®



Bei Depression **Cymbalta® 60 mg**

- bei emotionalen Symptomen der Depression^{1,2}
- gegen Angstsymptome der Depression³
- hohe Wahrscheinlichkeit der Remission^{1,4}



Referenzen: 1) Detke MJ et al. Duloxetine, 60 mg Once Daily, for Major Depressive Disorder: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. J Clin Psychiatry 2002; 63(4): 308-315. 2) Perahia DG et al. Duloxetine in the Prevention of Relapse of Major Depressive Disorder. Br J Psychiatry 2006; 188(4): 346-353. 3) Hirschfeld RM et al. Time Course of Depression-Symptom Improvement during Treatment with Duloxetine. Depress Anxiety 2005; 21(4): 170-177. 4) Raskin J et al. Duloxetine in the long-term treatment of major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2003; 64(10): 1237-1244.

Cymbalta® (Duloxetin): Kapseln. **Indikation:** Depression, Schmerzen bei diabetischer Neuropathie. **Dosierung:** Die Startdosis und die empfohlene Erhaltungsdosis von Duloxetin betragen 60 mg 1x/Tag. Anpassung bei ungenügendem Ansprechen möglich. **Kontraindikationen:** bekannte Überempfindlichkeit, gleichzeitige Anwendung von MAO-Hemmern oder von CYP1A2-Hemmern wie Fluvoxamin, Ciprofloxacin oder Enoxacin, Lebererkrankung, die zu einer Leberfunktionsstörung führt. Schwere Nierenfunktionsstörung. Unkontrollierter Bluthochdruck. **Vorsichtsmassnahmen:** Vorsicht bei Anwendung mit anderen Antidepressiva, mit Johanniskraut sowie bei Patienten mit Manie in der Anamnese oder einer bipolaren Störung. Vorsicht bei Patienten mit bekannter Hypertonie und/oder Herzkrankheit, mit Engwinkelglaukom, mit erhöhtem Risiko für Hyponatriämie, mit bekannter Blutungsneigung oder die Antikoagulantien erhalten. **Warnhinweis:** Hartkapseln enthalten Saccharose. Patienten unter einer Behandlung mit Antidepressiva müssen engmaschig in Bezug auf Zeichen einer Depressionsverschlechterung, insbesondere von suizidalem Verhalten, überwacht werden. Nicht empfohlen bei Patienten unter 18 Jahren. Nicht empfohlen während der Stillzeit. Keine Daten bei schwangeren Frauen. **Unerwünschte Wirkungen:** Die am häufigsten berichtete Nebenwirkungen sind: Übelkeit, Mundtrockenheit, Diarrhö, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit. **Interaktionen:** Anwendung nicht empfohlen mit potenten Inhibitoren des CYP1A2. **Packungen:** Kapseln zu 30 mg: 28*, Kapseln zu 60 mg: 14*, 28*, 84*. *Kassenzulässig. Verkaufskategorie B. Ausführliche Angaben siehe Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. Eli Lilly (Suisse) SA, ch. des Coquelicots 16, CP 580, 1214 Vernier (GE). v01-2008 (080222)



Sie brauchen sich nicht zu beeilen ...

... wir sind immer für Sie da



ARS MEDICI

ARS MEDICI *thema*

Pä
PÄDIATRIE

Gyn
Gynäkologie

SCHWEIZER ZEITSCHRIFT FÜR
Psychiatrie &
Neurologie

[medicos]

sprech
stunde

ARS MEDICI *thema* PHYTOTHERAPIE

THE MEDICAL JOURNAL

S Z E
SCHWEIZER ZEITSCHRIFT FÜR ERNÄHRUNGSMEDIZIN

Lists & Guides

Schweizer Zeitschrift für
Onkologie

SONDERREPORT

DoX Medical

Rosenfluh Media AG

Schaffhauserstrasse 13
8212 Neuhausen am Rheinfluh
Telefon 052-675 50 50
Fax 052-675 50 51
E-Mail: romed@rosenfluh.ch

Eine andere wichtige ins Kalkül zu ziehende Nebenwirkung ist die Gewichtszunahme: Hier ist bei sedierenden Präparaten wie Mirtazapin das Risiko für den Patienten, unter der Behandlung zuzunehmen, gross, leichte Gewichtszunahme ist unter Venlafaxin möglich, diesbezüglich nicht belastet sind Bupropion, Sertralin oder Fluoxetin.

Gibt es Unterschiede in der Wirksamkeit?

Eine wichtige Frage beschäftigt die Psychiater seit zehn Jahren: Gibt es echte Unterschiede zwischen den verschiedenen Antidepressiva?

In einer Metaanalyse, die 102 Studien unter den unterschiedlichsten Kriterien auswertete, zeigte sich, dass Trizyklika einen gewissen Effektivvorteil gegenüber SSRI haben – allerdings ausschliesslich bei stationär behandelten Patienten. In der Folge haben eine Reihe von Arbeitsgruppen belegt, dass die neueren dualen Antidepressiva Venlafaxin und Duloxetin wirksamer als SSRI sind. Zudem erwies sich Escitalopram, ein selektiver SSRI, gegenüber anderen SSRI und auch Venlafaxin überlegen.

Zuletzt hat auch das kritische, strengen Kriterien der evidenzbasierten Medizin verpflichtete Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) in Köln bestätigt, dass duale Antidepressiva insgesamt besser abschneiden als SSRI und Trizyklika. Die Remissionsraten unter diesen Substanzen betragen demnach etwa 50 Prozent, ähnlich gut schneiden unter diesem Aspekt aber auch Escitalopram und die klassischen Trizyklika Amitriptylin und Clomipramin ab. Das noradrenerg wirkende Imipramin fällt mit 38 Prozent Remissionsraten ab, «relativ geringe» oder «mässige» Remissionsraten sind laut Schmauss unter Fluoxetin, Paroxetin und Sertralin zu verzeichnen.

Einen klaren Nutzen haben Antidepressiva in der Rückfallprophylaxe: SSRI, Citalopram und Escitalopram sowie auch duale Antidepressiva lieferten ein nachhaltiges Therapieergebnis, während Antidepressiva im Vergleich dazu im Akutstadium im Allgemeinen weniger ausgeprägt anschlagen.

Hinsichtlich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen und «drop outs» sind duale Antidepressiva und SSRI gleichauf, Trizyklika schneiden laut Schmauss deutlich schlechter ab. Interessant ist in diesem Zusammenhang eine gerade in «CNS Drugs» veröffentlichte Analyse von 16 000 Patienten, die an Depression und Angststörung litten. Im Beobachtungszeitraum von sechs Monaten setzten 40 Prozent der Patienten ein Trizyklikum ab, unter SSRI betrug die Drop-out-Rate 20 Prozent, unter dualen Antidepressiva war sie mit 16 bis 17 Prozent noch ein wenig geringer. Zudem müssen Patienten, die Trizyklika einnehmen, öfter hospitalisiert werden. Zusammenfassend lässt sich laut Schmauss der Grundsatz ausgeben: SSNRI sind wirksamer und besser verträglich als Trizyklika und wirksamer als SSRI.

Im letzten Jahr sind zwei weitere Metaanalysen zu Venlafaxin erschienen, die zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen: Eine Metaanalyse von Nemerov, auf der Basis aller 34 verfügbaren kontrollierten Studien, zeigte, dass Venlafaxin in einer durchschnittlichen Dosis von 150 mg gegenüber SSRI klar überlegen war. Becker et al. hingegen hatten eine stark selektierte Studienpopulation ausgewertet – 17 Studien wurden hier in die Analyse einbezogen –, und es ergab sich keine Überlegenheit gegenüber SSRI. Genaue Angaben zur Dosierung fehlen in der Arbeit jedoch, meinte Schmauss, der die Sinnhaftigkeit beider Metaanalysen in einem Punkt infrage stellte: «Der duale Wirkmechanismus von Venlafaxin kommt erst bei einer Dosis über 150 mg zum Tragen, deshalb sollten wir die Studien selektieren, in denen eine Dosierung über 200 mg verabreicht wurde. Das wäre eine wissenschaftlich interessante Fragestellung.»

Schwierig bleibt weiterhin die Frage, auf welches Medikament man bei Therapieversagen wechseln sollte. In der viel beachteten amerikanischen Star-D-Studie aus dem Jahr 2006 zeigte sich, dass die Remissionsraten nach Medikamentenwechsel nur 20 bis 30 Prozent betragen, egal, auf welche Substanz man wechselt. Auch die Augmentationsstrategie oder die Kombinationstherapie liefern laut Schmauss «keine überwältigenden» Erfolgsquoten. Schmauss wies darauf hin, dass insbesondere bei bipolarer Depression das «Switchrisiko» ein wichtiger Therapieaspekt sei: Dieses ist bei Trizyklika deutlich grösser als unter SSRI. Deshalb sollte man zusätzlich zum Phasenprophylaktikum ein SSRI wählen, meinte der Psychiater. Laut neueren Untersuchungen besitzen auch die dualen Antidepressiva bei diesen Patienten ein erhöhtes Wechselrisiko.

Schliesslich ging der Psychiater noch auf das Suizidrisiko unter Antidepressiva ein. Hier haben sich im zurückliegenden Jahr keine neuen Erkenntnisse ergeben. Bei Kindern und Jugendlichen sei das Suizidrisiko erhöht, im Erwachsenenalter dagegen insgesamt verringert. Allerdings sei nicht ganz auszuschliessen, dass es zu Therapiebeginn ein erhöhtes Risiko gebe, Vorsicht sei in der Altersgruppe zwischen 18 und 24 Jahren angesagt. Suizidäre Handlungen werden, wie seit Langem bekannt, dadurch ausgelöst, dass die Aktivierung der Patienten einsetzt, bevor sich die Stimmung zu bessern beginnt.

Take home message

- Bei schwereren Depressionen sind Antidepressiva nachhaltig und wichtige Pfeiler in der Rückfallprophylaxe.
- Es gilt der Grundsatz: SSNRI sind wirksamer und besser verträglich als Trizyklika und wirksamer als SSRI.
- Muss ein Antidepressivum gewechselt werden, gibt es keine klare Empfehlung für die folgende Substanz. Eine Vollremission erreichen bei allen Folgemedikamenten nur 20 bis 30 Prozent.