

Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression

Berichtsplan

Auftrag: A05-20C

Version 1.0

Stand: 26.09.2008

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.02.2005

Interne Auftragsnummer:

A05-20C

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Tel.: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Schlagwörter: Bupropion, Mirtazapin, Reboxetin, Depression, systematische Übersicht

Der vorliegende Berichtsplan soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression. Berichtsplan A05-20C (Version 1.0). Köln: IQWiG; 2008.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
2 Ziele der Untersuchung	7
3 Projektablauf	8
3.1 Zeitlicher Verlauf	8
3.2 Dokumentation der Änderungen durch das Anhörungsverfahren zum vorläufigen Berichtsplan 0.1	9
3.3 Dokumentation der Änderungen durch das Amendment 1 und das Anhörungs-verfahren dazu	9
3.4 Dokumentation weiterer Änderungen	9
4 Methoden	10
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	10
4.1.1 Population.....	10
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung	10
4.1.3 Zielgrößen	11
4.1.4 Studientypen.....	12
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika	12
4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien	13
4.2 Informationsbeschaffung	14
4.3 Informationsbewertung	16
4.3.1 Identifizierung relevanter Studien.....	16
4.3.2 Zusatzinformationen zu identifizierten Studien	17
4.3.3 Bewertung der Datenqualität.....	17
4.4 Informationssynthese und -analyse	17
4.4.1 Meta-Analyse	17
4.4.2 Sensitivitätsanalyse	18
4.4.3 Subgruppenanalyse.....	18
4.5 Projektspezifische Bewertungsmethoden und -kriterien	19

5 Literaturverzeichnis..... 20

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Wirkstoffe, Originalhersteller, Dosierung..... 7

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematischer Phasenverlauf der Depression (adaptiert nach [42])..... 5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5HT	5-Hydroxy-Tryptamin (= Serotonin)
BID	zweimal täglich
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
d	Tag
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAMD	Hamilton Depression Rating Scale
HTA	Health Technology Assessment
ICD	International Classification of Diseases
IPD	Individual Patient Data
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LOCF	Last observation carried forward
MADRS	Montgomery Åsberg Depression Rating Scale
max.	maximal
MMRM	Mixed model repeated measures
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
RCT	Randomised controlled trial
RDC	Research Diagnostic Criteria
SID	einmal täglich
SNRI	Selective Serotonin and Norepinephrine Re-uptake Inhibitor
SSRI	Selective Serotonin Re-uptake Inhibitor
TR	Text Revision
TZA	Trizyklisches Antidepressivum
VFA	Verband Forschender Arzneimittelhersteller

1 Hintergrund

Störungsbild

Depressionen sind häufige psychische Erkrankungen und stellen Untersuchungen der Weltgesundheitsorganisation zufolge einen erheblichen Anteil der weltweiten Krankheitslast [1]. Typische Symptome einer Depression sind gedrückte Stimmung, Freudlosigkeit, verminderter Antrieb, Verlust oder Verringerung des Selbstwertgefühls, unbegründete Selbstvorwürfe oder unangemessene Schuldgefühle, wiederkehrende Gedanken an den Tod, vermindertes Konzentrationsvermögen, Appetitstörungen, Ängstlichkeit und Schlafstörungen. Häufig beklagt werden auch körperliche Beschwerden wie Müdigkeit oder Schmerzen. Für die Diagnose einer klinisch relevanten depressiven Episode nach dem Diagnosesystem ICD-10 (F32.x) muss eine bestimmte Anzahl und Ausprägung dieser Beschwerden mindestens 2 Wochen lang vorhanden sein [2]. Abhängig von der Anzahl und Schwere der Symptome wird eine depressive Episode nach ICD-10 als leicht, mittelgradig oder schwer bezeichnet. Bei schweren Depressionen können auch psychotische Symptome wie wahnhaftige Verkennungen und Halluzinationen auftreten, die zumeist den negativen Gedanken und der Verstimmung entsprechen. Depressive Episoden können als einmalige Erkrankung (F32.x) oder rezidivierend (F33.x) auftreten [2]. Im Rahmen des US-amerikanischen Klassifikationssystems DSM-IV-Text-Revision (DSM-IV-TR) werden bei Vorhandensein der entsprechenden Symptomatik Episoden einer Major Depression definiert, wobei die gedrückte Stimmung oder der Verlust an Freude immer für die Diagnose einer Major Depression vorhanden sein muss [3]. Die Diagnose Major Depression bezeichnet das Vorhandensein einer einzelnen depressiven Episode von mindestens 2 Wochen Dauer (Major Depression, Einzelne Episode; 296.2x) oder zweier bzw. mehrerer Episoden (Major Depression, Rezidivierend; 296.3x). Je nach Anzahl der erfüllten Symptomkriterien, dem Schweregrad der einzelnen Symptome und dem Ausmaß funktionaler Beeinträchtigungen und subjektivem Leidensgefühl wird auch hier der Schweregrad als leicht, mittel oder schwer charakterisiert [3].

Im Rahmen der unipolaren depressiven Störungen werden des Weiteren die Dysthymie (F34.1 nach ICD-10 bzw. 300.4 nach DSM-IV-TR), die sich durch eine lange, mehr oder weniger ununterbrochene Dauer (mehr als 2 Jahre nach DSM-IV-TR, mehrere Jahre nach ICD-10) und eine geringere Zahl an bzw. schwächere Ausprägung der depressiven Symptome kennzeichnet, und die nicht näher bezeichnete Depression als Restkategorie abgegrenzt (F32/33.9 bzw. 311). Einzig die atypische Depression wird in beiden Systemen unterschiedlich kategorisiert: In der ICD-10 wird ihr eine eigene Kategorie (F32.8) zugeordnet, während sie im DSM-IV-TR per verbalem Zusatzcode („mit atypischen Merkmalen“) mit in die Major Depression eingeordnet wird (296.xx).

Dennoch müssen sowohl die Kategorisierungen als auch die als relevant erachteten Symptome zur Diagnosestellung als recht gut übereinstimmend zwischen den Systemen ICD-

10 und DSM-IV-TR angesehen werden – trotz der unterschiedlichen Ausgangspunkte der beiden Systeme DSM und ICD. Die Vereinheitlichung ist der weitgehend durchgesetzten Anwendung expliziter und operational definierter Diagnosekriterien, ausgehend von den Research Diagnostic Criteria (RDC) der frühen 1970er-Jahre, zu verdanken, deren Ansatz zunächst im DSM aufgenommen wurde (DSM-III, 1980). Das ICD hat diesen Ansatz erst mit Erscheinen des ICD-10 im Jahre 1992 umgesetzt [2,3].

Im Gegensatz zur unipolaren Depression, bei der ausschließlich depressive Symptome und keine manischen oder gemischten Symptome auftreten, kommen im Rahmen einer bipolar affektiven Störung neben depressiven auch manische, hypomane oder gemischte Episoden vor [2] (gemischte nur nach [3]). Einige Charakteristika (frühere Erstmanifestation als bei unipolaren Depressionen, ausgeglichenes Geschlechterverhältnis, anderes Prämorbiditätsprofil) deuten darauf hin, dass unterschiedliche und / oder weitere Faktoren eine Rolle bei der Entstehung uni- und bipolarer Erkrankungen spielen. Auch die Unterschiede in der medikamentösen Intervention deuten in dieselbe Richtung.

Depressive Episoden verlaufen häufig chronisch-intermittierend [4-6]. Eine US-amerikanische Verlaufsstudie zeigte beispielsweise, dass in einem Beobachtungszeitraum von 15 Jahren 85 % derjenigen, die einmal eine Major Depression hatten und zwischenzeitlich gesundet waren, eine weitere Episode einer affektiven Störung erlebten [7]. Das Risiko für das erneute Auftreten einer depressiven Episode steigt mit der Anzahl der vorherigen Erkrankungsepisoden [8]. Die Erkrankung bringt für die Betroffenen oft massive Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben mit sich – dies gilt sowohl in Hinblick auf ihre zwischenmenschlichen Beziehungen als auch in Hinblick auf ihre Arbeitsfähigkeit [9,10]. Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für eine Selbsttötung (Suizid) bzw. Suizidalität verbunden [11].

Prävalenz

Der Bundesgesundheitsurvey 1998 berichtet für die Major Depression eine 12-Monats-Prävalenz von 8,3 % [12]. Die Lebenszeitprävalenz wird international auf etwa 16 % [13] und für Deutschland auf 14,8 % [14] geschätzt, wobei Frauen deutlich häufiger betroffen sind als Männer (20,7 % vs. 8,9 %) [14]. Das gleichzeitige Vorkommen depressiver Störungen und weiterer psychischer oder körperlicher Erkrankungen ist häufig [13,15]. Im Rahmen des Bundesgesundheitsurveys betrug die Komorbiditätsrate mit weiteren psychischen Erkrankungen etwa 60 % [16]. Bei Vorliegen einer depressiven Erkrankung ist die Sterblichkeit für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöht [17].

Intervention

Zur Ätiologie und Pathogenese depressiver Störungen gibt es bisher unterschiedliche Hypothesen. Die Modelle zur Pathophysiologie basieren im Wesentlichen auf Untersuchungen zur Pharmakologie von Antidepressiva, welche die Übertragung von

Serotonin, Noradrenalin und / oder Dopamin beeinflussen. Es gibt empirische Belege, dass eine verminderte oder veränderte Aktivität der zentralnervösen Übertragung von Monoaminen wie Serotonin, Noradrenalin und Dopamin für die Entwicklung einer Depression zumindest eine partielle Rolle spielt [18-24].

Die 3 hier betrachteten Wirkstoffe greifen an unterschiedlichen Stellen und in unterschiedlicher Weise in die monoaminergen Systeme ein, was nicht zuletzt die Hoffnung auf ein anderes Wirkprofil als bei allen anderen Substanzen nährte. Während trizyklische Antidepressiva (TZA) und selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) v. a. in die Serotonin- und Noradrenalinsysteme durch Hemmung der präsynaptischen Transportersysteme eingreifen (in unterschiedlichem Verhältnis; TZA zusätzlich in die cholinergen Systeme, was ihr ungünstigeres Nebenwirkungsprofil erklären soll) bzw. selektiv in das Serotoninsystem (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI), sind im Unterschied dazu bei den hier betrachteten Substanzen entweder andere Transportersysteme beteiligt (Bupropion: Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer [25-27]; Reboxetin: reiner Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer [28-31]), oder der Mechanismus des Eingreifens ist verschieden (Mirtazapin: in erster Linie Hemmung der präsynaptischen α_2 -Adrenozeptoren und 5HT₂- und 5HT₃-Rezeptoren und damit eine erhöhte Ausschüttung von Serotonin und Noradrenalin [31-34]).

Vergleichsinterventionen

Für die medikamentöse antidepressive Therapie stehen die o. g. Wirkstoffgruppen mit unterschiedlichen pharmakologischen Wirkmechanismen zur Verfügung – insbesondere SSRI, die in den 80er-Jahren eingeführt wurden, sowie TZA und Monoaminoxidasehemmer, die seit den 50er-Jahren in der Depressionsbehandlung eingesetzt werden. Neueren Datums sind die SNRI Venlafaxin und Duloxetin. Als pflanzliche Substanz wird auch Johanniskraut zur Behandlung leichter und mittelgradiger depressiver Störungen eingesetzt.

Zur Rückfallprävention werden neben der Fortsetzung des in der Akutphase verabreichten Antidepressivums auch Lithiumsalze zur Anwendung gebracht.

Weitere Behandlungen

Neben der medikamentösen Therapie werden zur Behandlung von depressiven Erkrankungen unterschiedliche psychotherapeutische und soziotherapeutische sowie weitere somatische Verfahren angewendet, die zum Teil auch in Kombination mit einer medikamentösen Therapie zum Einsatz kommen.

Beurteilung der Wirksamkeit

Für die Beurteilung der Wirksamkeit von Antidepressiva ist es sinnvoll, einheitliche Bezeichnungen zur Definition und zum möglichen Verlauf der Depression zu verwenden. In

einem Konsensusverfahren US-amerikanischer Experten konnte eine Einigung auf folgende Begriffe erreicht werden, die auch gegenwärtig noch gebräuchlich sind [35]: Eine depressive Episode ist der Zeitraum, in dem der Patient die volle depressive Symptomatik zeigt, wie sie durch die Diagnosesysteme, wie z. B. ICD, definiert ist. Die Response, das Ansprechen auf eine Behandlung, beschreibt den Zeitpunkt, zu dem eine partielle Remission beginnt, d. h. also der Patient nicht mehr die volle Symptomatik zeigt. Das Ansprechen auf die Behandlung wird häufig als mindestens 50%ige Besserung der depressiven Symptomatik operationalisiert [36,37]. Mit (voller) Remission wird eine zeitliche Periode bezeichnet, während der die Symptomatik sich derartig verringert, dass der Patient die Kriterien für eine Depression nicht mehr erfüllt. Ein Ansprechen unter Therapie wird in der Regel nach 4 Wochen, eine Remission nach 8 Wochen erwartet [38]. Es besteht Konsens darüber, dass Studien in der Akutphase mindestens 6 Wochen dauern sollten, besser 8 bis 10 Wochen, um das volle Ausmaß der Symptombesserung zu erfassen [39]. Hält die Remission, also die Symptombefreiheit, über einen bestimmten längeren Zeitraum (etwa 6 Monate) an, so spricht man von Genesung (recovery) [35]. Rückfall (relapse) bezeichnet ein Wiederauftreten der depressiven Symptomatik während der Erhaltungsphase, jedoch vor der Genesung. Unter einem Rezidiv (Wiedererkrankung; recurrence) versteht man das Auftreten einer neuen depressiven Episode nach vorangegangener Genesung (s. Abb. 1).

In der ersten Therapiephase zur Behandlung der akuten Symptomatik sollten eine Remission und die damit verbundene Wiederherstellung der psychosozialen Funktionsfähigkeit das Ziel sein [40,41]. In der zweiten Phase, der Erhaltungstherapie, steht die Rückfallprävention im Vordergrund und in der dritten Phase das Vermeiden eines Rezidivs [42]. Entsprechend diesem Verständnis wird die Akuttherapie als erste Phase gegenüber der Erhaltungstherapie und der Rezidivprophylaxe abgegrenzt (s. Abb. 1).

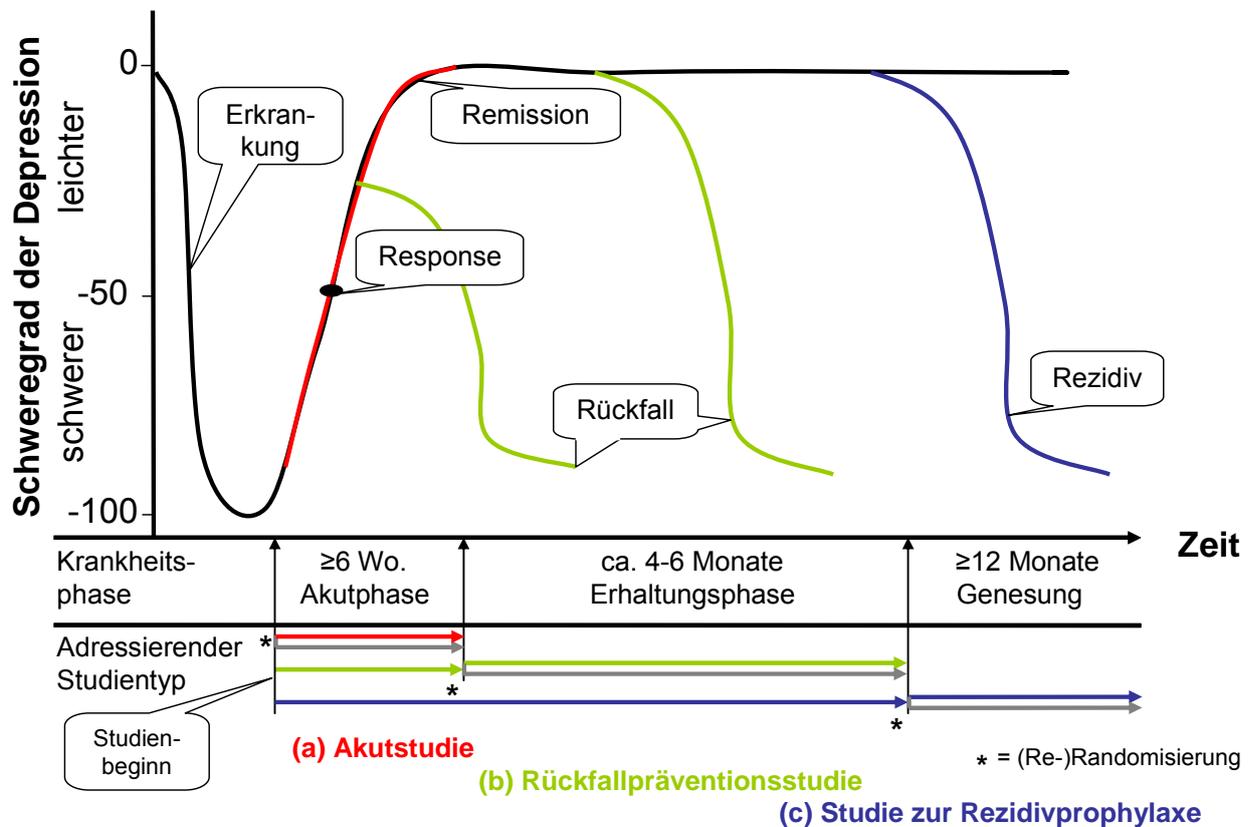


Abbildung 1: Schematischer Phasenverlauf der Depression (adaptiert nach [42])

Studien für die 3 Krankheitsphasen Akutphase, Erhaltungsphase und Genesung (obere Zeile unter der Zeitachse) werden mit mindestens 2 Studiendesigns und mindestens 2 unterschiedlichen Populationen durchgeführt (untere Zeile unter der Zeitachse): (a) Akutstudie: mind. 6 Wochen Behandlung; Endpunkt: Symptomverbesserung; bei erstmalig oder rezidivierend erkrankten depressiven Patienten. (b) Rückfallpräventionsstudien: ca. 4–6 Monate doppelblinde Behandlung in Respondern aus der (auch offen und unkontrolliert – wie im Beispiel in der Grafik – durchgeführten) Akutphase nach (Re-)Randomisierung im Anschluss an die Akutphase; Endpunkt: Symptomverschlechterung; bei erstmalig oder rezidivierend erkrankten depressiven Patienten. (c) Studie zur Rezidivprophylaxe: mind. 12 Monate doppelblinde Behandlung in Respondern aus der (auch offen und unkontrolliert – wie im Beispiel in der Grafik – durchgeführten) Akut- und Erhaltungsphase nach (Re-)Randomisierung im Anschluss an die Erhaltungsphase; Endpunkt: Symptomverschlechterung; üblicherweise ausschließlich bei rezidivierend erkrankten depressiven Patienten (Kontrollgruppenarm im Anschluss an die Randomisierung in Grau).

Um die Effekte einer Behandlung zu bewerten, wird das Ausmaß der depressiven Symptomatik meist anhand von Selbst- oder Fremdbeurteilungsskalen erfasst. Besonders verbreitet im Rahmen klinischer Studien sind die Fremdbeurteilungsskalen Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) und Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). Diese Skalen bilden jeweils etwas unterschiedliche Aspekte der Erkrankung ab [43] und werden von der EMEA als Skalen zur Messung der Wirksamkeit empfohlen [37], sind aber in psychometrischer Hinsicht nicht unumstritten [44-46].

Andere Symptome, die nicht Kriteriumssymptome der Diagnosesysteme ICD-10 oder DSM-IV-TR sind, können häufig sogar relativ prävalente Symptome der Depression sein. Im Rahmen dieses Projektes werden diese Symptome (z. B. Schmerz, Angst) als Begleitsymptome und nicht als Komorbidität aufgefasst, da sie in der ICD-10 oder im DSM-IV-TR als im Rahmen der Depression auftretende Symptome beschrieben werden.

Aus dem Störungsbild der Erkrankung bzw. aus den mit ihr verbundenen Symptomen und der dargestellten Operationalisierung ergeben sich die in Abschnitt 4.1.3 aufgeführten patientenrelevanten Therapieziele.

2 Ziele der Untersuchung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Bupropion, Mirtazapin oder Reboxetin bei der Behandlung der akuten Phase der Depression¹, bei der Erhaltungstherapie (Rückfallprävention) und bei der Rezidivprophylaxe im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo und
- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Bupropion, Mirtazapin oder Reboxetin bei der Behandlung der akuten Phase der Depression, bei der Erhaltungstherapie (Rückfallprävention) und bei der Rezidivprophylaxe im Vergleich zu einer Behandlung mit anderen Antidepressiva (auch untereinander)

jeweils bei erwachsenen Patienten mit Depression hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

Die Nutzenbewertung beruht auf der Gegenüberstellung von erwünschten (Nutzen) und unerwünschten (Schaden) Effekten der jeweiligen Substanzen.

Tabelle 1: Wirkstoffe, Originalhersteller, Dosierung

Wirkstoff	Handelsname	Hersteller	Dosierung^a
Mirtazapin	Remergil [®]	Organon	15 (bis 45) mg SID
Bupropion	Elontril [®]	GlaxoSmithKline	150 (bis 300) mg SID
Reboxetin	Edronax [®]	Pfizer	4 mg BID (max. 12mg/d)
	Solvex [®]	Merz	4 mg BID (max. 12mg/d)

^agemäß deutscher Zulassung (Stand: 17.09.2008), SID = einmal täglich, BID = zweimal täglich, d = Tag

¹ Unter „Depressionen“ werden im weiteren Verlauf des Textes alle Formen der unipolaren Depression außer der Dysthymie verstanden.

3 Projektablauf

3.1 Zeitlicher Verlauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.02.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung von Antidepressiva bei der Behandlung von Depressionen beauftragt. Die Auftragskonkretisierung durch den G-BA erfolgte mit Schreiben vom 30.10.2007, in dem u. a. festgelegt wurde, dass unter „anders und neu“ die Substanzen Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin zu verstehen sind.

Der Berichtsplan (vorläufige Version 0.1) vom 12.12.2007 wurde am 21.12.2007 im Internet veröffentlicht. Zu diesem konnten bis zum 25.01.2008 Stellungnahmen eingereicht werden (Anhörung). Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen wurden am 19.02.2008 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert.

Am 20.05.2008 wurde das Amendment 1 vom 07.05.2008 zum Berichtsplan, Version 0.1, veröffentlicht. Zum Amendment 1 konnten bis zum 17.06.2008 Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus der schriftlichen Stellungnahme wurden am 19.08.2008 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert.

Die Stellungnahmen zum ursprünglichen Berichtsplan in der Version 0.1, zum Amendment 1 dazu und die Dokumentation der beiden wissenschaftlichen Erörterungen sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“) im Internet unter www.iqwig.de veröffentlicht. Die vorliegende Version 1.0 des Berichtsplans ist die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung aktuelle Version. Sie beinhaltet auch die Änderungen, die sich durch die Stellungnahmen ergeben haben.

Die vorläufige Bewertung des IQWiG wird in einem Vorbericht veröffentlicht. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgt eine Anhörung zum Vorbericht mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen können. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Relevante Informationen aus den schriftlichen Stellungnahmen können in die Nutzenbewertung einfließen.

Nach der Anhörung zum Vorbericht wird das IQWiG einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später im Internet veröffentlicht.

3.2 Dokumentation der Änderungen durch das Anhörungsverfahren zum vorläufigen Berichtsplan 0.1

Es haben sich durch das Anhörungsverfahren folgende Änderungen ergeben:

- Formulierungen in den Abschnitten 2, 4.1.2 und 4.1.6, die klarmachen, dass der Vergleich der 3 Prüfsubstanzen untereinander keine Sonderstellung besitzt gegenüber anderen Antidepressiva
- Ein allgemeiner Passus zur Messsicherheit mit der Forderung des Vorhandenseins von Validierungsdaten für ein Messinstrument wird in Abschnitt 4.1.5 eingefügt und ersetzt denjenigen zu Einzel- und Begleitsymptomen, da der allgemeine diesen mit einschließt.
- Klarstellung der Bedingungen, unter denen von den Herstellern zur Verfügung gestellte, unpublizierte Daten verwendet werden (Abschnitt 4.2)
- Einbeziehung einer Nutzenbewertung (statt nur Zusatznutzenbewertung) für Einzel- / Begleitsymptome in den Abschnitten 4.1.1 und 4.5
- Klarstellung der Formulierung in Abschnitt 4.5, dass für die Zusatznutzenbewertung auf Einzel- / Begleitsymptomebene keine 3-armigen Studien gefordert sind

3.3 Dokumentation der Änderungen durch das Amendment 1 und das Anhörungsverfahren dazu

- Löschen des Absatzes zur Einbeziehung von Studien mit Bupropion immediate release und Bupropion sustained release in Abschnitt 4.1.2
- Änderung des Absatzes zu den Schlussfolgerungen bzgl. Formulierungen in Abschnitt 4.5

3.4 Dokumentation weiterer Änderungen

Im Rahmen der Überarbeitung des Berichtsplans haben sich noch folgende redaktionelle Änderungen ergeben:

- Beschreibung des Zulassungsstatus: Betrachtung der Intervention und Prüflintervention „innerhalb der geltenden Zulassung“ statt „innerhalb des bestimmungsgemäßen Gebrauchs“ (Abschnitte 4.1.2 und 4.4.3)
- Präzisierung der minimalen Einschlusskriterien während des Screeningprozesses: Ersetzen von „Originalarbeit“ durch „Abgeschlossene Studie“ in Abschnitt 4.3.1
- Präzisierung der Formulierung zum Stellenwert der Meta-Regression in Abschnitt 4.4.1
- Präzisierung der Bedingungen für die Durchführung von Sensitivitätsanalysen (Abschnitt 4.4.2)

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Für die Nutzenbewertung werden Studien mit erwachsenen Patienten mit einer leichten, mittelschweren oder schweren Depression berücksichtigt. Die Diagnosesicherung muss dabei anhand allgemein akzeptierter Kriterien (d. h. nach ICD-, DSM- oder RDC-Kriterien) erfolgt sein.

Da die bipolaren Störungen und die Dysthymie nicht Teil dieses Auftrages sind, werden nur Studien berücksichtigt, in denen der Anteil der Patienten mit der Primärdiagnose bipolare Störung bzw. Dysthymie gering ist. Entsprechend dem Vorgehen der Leitliniengruppe Depression des britischen National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) werden Studien, bei denen weniger als 15 % der Teilnehmer eine bipolare Störung bei Einschluss und mindestens 85 % die Primärdiagnose einer Depression bei Einschluss bzw. weniger als 20 % der Teilnehmer eine Dysthymie bei Einschluss und mehr als 80 % die Primärdiagnose einer Depression bei Einschluss hatten, für die Nutzenbewertung von antidepressiven Therapien als noch ausreichend geeignet erachtet [47]. Studien mit mehr als 15 % Patienten mit bipolarer Erkrankung bzw. mehr als 20 % Patienten mit Dysthymie werden berücksichtigt, sofern eine Subgruppenauswertung für die Patienten mit der Primärdiagnose einer Depression bei Einschluss prospektiv geplant war.

Studien bei Patienten mit einer Depression mit einem Fokus auf Einzel- oder Begleitsymptomen werden hinsichtlich ihres Nutzens und Zusatznutzens bezüglich dieser Einzel- oder Begleitsymptome geprüft, sofern diese in den derzeit gültigen Versionen der Klassifikationssysteme ICD-10 oder DSM-IV-TR als im Rahmen der Depression auftretende Symptome beschrieben werden (zum methodischen Vorgehen siehe auch 4.5). Die Antidepressiva müssen in erster Linie zur Depressionsbehandlung (und nicht z. B. zur Angstbehandlung) verwendet worden sein.

Es werden auch Patienten mit somatischer bzw. psychiatrischer Komorbidität berücksichtigt. Die Depression muss hierbei die Primärdiagnose sein. Die Antidepressiva müssen in erster Linie zur Depressionsbehandlung (und nicht zur Behandlung der Komorbidität) verwendet worden sein (zum methodischen Vorgehen siehe auch 4.5).

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Die zu prüfenden Interventionen sind die 3 Antidepressiva Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin im Rahmen der in Deutschland für die Behandlung von Depressionen geltenden Zulassung.

Für Mirtazapin werden Daten aus der Tablettenformulierung aufgrund von Bioäquivalenzstudien als äquivalent zur Schmelztablettenformulierung angesehen [48]. Die nur in der stationären Versorgung relevante intravenöse Darreichungsform wird nicht berücksichtigt.

Alle 3 Antidepressiva werden sowohl für die Kurzzeittherapie zur Akutbehandlung der Depression als auch für die Erhaltungstherapie zur Rückfallprävention und zur Rezidivprophylaxe geprüft.

Als Vergleichsinterventionen werden eine Placebobehandlung oder andere, chemisch definierte Substanzen (inklusive der jeweils anderen Prüfsubstanzen) sowie Johanniskraut betrachtet. Auch die Vergleichsinterventionen werden nur im Rahmen der in Deutschland für die Behandlung von Depressionen geltenden Zulassung betrachtet.

Die Angemessenheit der Dosierung der Interventionen wird anhand der in Deutschland empfohlenen Dosierungen bewertet. Eventuelle systematische Abweichungen (z. B. eine zu niedrige Dosierung der Vergleichsintervention, eine niedrige Dosierung der Intervention in einer Dosisfindungsstudie etc.) werden ggf. mit einer Sensitivitätsanalyse adressiert.

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus der Intervention oder Vergleichsintervention ergeben, werden die Kriterien, die sich aus dem geänderten Zulassungsstatus für den Studieneinschluss ergeben, entsprechend aktualisiert und an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst. Die jeweils vorgenommenen Änderungen werden im Vorbericht bzw. im Abschlussbericht explizit vermerkt.

4.1.3 Zielgrößen

Für die Untersuchung werden folgende Zielgrößen in der Operationalisierung der jeweiligen Studie verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- (Voll-)Remission (z. B. Unterschreiten einer absoluten Schwelle der depressiven Symptomatik, gemessen anhand geeigneter Depressionsskalen; nur Akutstudien)
- Änderung der depressiven Symptomatik (z. B. Response als $\geq 50\%$ Reduktion der depressiven Symptomatik oder Veränderung der Symptomatik zwischen Studienbeginn und -ende, gemessen anhand geeigneter Depressionsskalen; nur Akutstudien)
- Ggf.² Änderung von Einzelsymptomen und / oder Begleitsymptomen (gemessen anhand geeigneter Skalen)

² Zu den Bedingungen für die Betrachtung von Einzelsymptomen siehe 4.5

- Rückfall / Rezidiv / Verschlechterung der Symptomatik (z. B. gemessen anhand geeigneter Depressionsskalen; nur Rückfallpräventionsstudien und Studien zur Rezidivprophylaxe)
- Mortalität
- Suizidalität
- Suizidversuche und Suizide
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, insbesondere schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Komplikationsrate begleitender Krankheiten
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Soziales Funktionsniveau einschließlich Arbeits- und Erwerbsfähigkeit

Die jeweilige Operationalisierung in den Studien wird hinsichtlich ihrer Angemessenheit, Relevanz und Messsicherheit geprüft (zur Messsicherheit siehe auch Abschnitt 4.1.5).

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

Für alle unter 4.1.3 genannten Therapieziele und alle unter 4.1.2 genannten Interventionen ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen. Aufgrund der Gefahr von Bias durch eine unterschiedliche Behandlung durch den Arzt bzw. durch eine unterschiedliche Erwartung des Patienten bei Wissen um die Behandlungsgruppe wird eine Verblindung der Studienteilnehmer und behandelnden Ärzte als erforderlich angesehen.

4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

Studiendauer

Von der europäischen Arzneimittelbehörde EMEA wird eine Studiendauer für Akutstudien zur Beurteilung von Antidepressiva bei Depressionen von etwa 6 Wochen empfohlen [37].

Für Studien zur Rückfallprävention empfiehlt die EMEA eine Nachbeobachtungszeit von bis zu 6 Monaten und für den Nachweis der Rezidivprophylaxe Studien mit einer Dauer von mindestens 1 Jahr [37]. Um dieser Empfehlung gerecht zu werden, wird im vorliegenden Bericht für die Nutzenbewertung generell eine Mindestbehandlungsdauer für Akutstudien von 6 Wochen festgelegt, da innerhalb dieses Zeitraumes ein Ansprechen auf die Therapie erwartet werden kann.

Für die Beurteilung der langfristigen Wirksamkeit werden Verlängerungsstudien bei Respondern ohne erneute Randomisierung (*extension studies in responders without re-randomisation*) nicht berücksichtigt. Bei Studien dieser Art setzen nach einem bestimmten Zeitpunkt (üblicherweise 6 oder 8 Wochen) ausschließlich die Responder im Verum- und im Placeboarm die Studie fort. Das Risiko für systematische Verzerrungen ist in solchen Studien sehr groß, da nicht gewährleistet ist, dass die Patienten in beiden Gruppen tatsächlich miteinander vergleichbar sind; außerdem ist nicht klar, inwieweit diese Personen mit der ursprünglichen Patientenpopulation vergleichbar sind [49]. Für die zu berücksichtigenden Studien zur Rückfallprävention bzw. Rezidivprophylaxe mit Randomisierung der Responder vor der Langzeitphase werden gemäß der EMEA-Richtlinie [37] folgende Mindestbehandlungsdauern festgelegt: Rückfallprävention: 6 Monate (inkl. Akutphase); Rezidivprophylaxe: 12 Monate (nach der Erhaltungsphase).

Messung von subjektiven Zielgrößen zum Nutzen

Bzgl. der Beurteilung des Effekts auf eine subjektive Zielgröße zum Nutzen muss diese mit entsprechend validen Messinstrumenten (z. B. Skalen) erfasst worden sein.

Kriterium für die Validität einer Skala ist in der Regel die Möglichkeit, der verwendeten Skala eine Publikation zuzuordnen, die das der Skalenentwicklung zugrunde liegende Konzept beschreibt und akzeptable Angaben zur Reliabilität und Validität vorlegt. Es werden keine einzelnen Items aus globalen Skalen wie z. B. HAMD oder MADRS betrachtet.

4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung werden alle Studien einbezogen, die

- alle nachfolgenden Einschlusskriterien und
- keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit einer Depression wie unter 4.1.1 definiert
E2	Intervention durch Bupropion, Mirtazapin oder Reboxetin wie unter 4.1.2 definiert
E3	Vergleichsbehandlung mit Placebo, anderen chemisch definierten Antidepressiva (inklusive der jeweils anderen Prüfsubstanzen) und / oder Johanniskraut wie unter

Einschlusskriterien	
	4.1.2 definiert
E4	Ergebnisse zu mindestens einer der in 4.1.3 formulierten Zielgrößen
E5	Randomisierte kontrollierte Studien mit Verblindung von Patient und Behandler wie unter 4.1.4 definiert
E6a	Behandlungsdauer \geq 6 Wochen bei Akutstudien wie unter 4.1.5 definiert
E6b	Behandlungsdauer \geq 6 Monate bei Rückfallpräventionsstudien wie unter 4.1.5 definiert
E6c	Behandlungsdauer \geq 12 Monate in der Genesungsphase bei Studien zur Rezidivprophylaxe wie unter 4.1.5 definiert
E7	Publikationssprache Deutsch, Englisch oder Französisch. Andere Sprachen, wenn englischer Titel oder Abstract, aus dem die Relevanz der Studie hervorgeht, vorhanden ist

Ausschlusskriterien	
A1	Erhaltungsstudien und Studien zur Rezidivprophylaxe bei Respondern ohne Randomisierung vor der Erhaltungs- bzw. Genesungsphase
A2	Studien bei Patienten mit Dysthymie, wenn < 80 % der Patienten die Primärdiagnose einer Depression hatten, und ohne prospektiv definierte Subgruppenauswertung für die Patienten mit Primärdiagnose einer Depression wie unter 4.1.1 beschrieben
A3	Studien bei Patienten mit bipolarer Erkrankung, wenn < 85 % der Patienten die Primärdiagnose einer Depression hatten, und ohne prospektiv definierte Subgruppenauswertung für die Patienten mit Primärdiagnose einer Depression wie unter 4.1.1 beschrieben
A4	Keine Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements [50] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglichte.	

4.2 Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung ist, die Nutzenbewertung auf einer möglichst vollständigen Datenbasis, insbesondere auch unter Einbeziehung bisher nicht publizierter Studien, vorzunehmen. Neben einer bibliografischen Suche werden daher schriftliche Anfragen an die Hersteller gestellt und Studienregister durchsucht.

Um die Übermittlung und Vertraulichkeit der notwendigen Dokumente (unpublizierte Studien oder Zusatzinformationen zu publizierten Studien) mit den Herstellern zu regeln und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen und Daten zu gewährleisten, werden die Hersteller um den Abschluss einer Vereinbarung für eine vollständige und geregelte Informationsübermittlung gemäß einer Mustervereinbarung gebeten, die mit dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA) abgeschlossen wurde [51]. Auch im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan (vorläufige Version) wird die Frage nach bislang unpublizierten relevanten Daten explizit gestellt.

Die Suche nach relevanten Studien wird in folgenden Quellen durchgeführt:

Quelle	Kommentar
Bibliografische Datenbanken	Suche in folgenden Datenbanken: <ul style="list-style-type: none"> ▪ EMBASE ▪ MEDLINE ▪ BIOSIS ▪ Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) ▪ PsycINFO
Hersteller	Anfrage an Hersteller von Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin in Deutschland bzgl. publizierter und unpublizierter Studien; Voraussetzung für die Anfrage ist der Abschluss der o. g. Mustervereinbarung [51] zwischen dem IQWiG und dem jeweiligen Hersteller Notwendige Voraussetzung für die Berücksichtigung von Daten aus bislang nicht publizierten Studien: <ol style="list-style-type: none"> a) Die Daten sind nachweislich unter Berücksichtigung der generellen methodischen Standards entstanden. b) Der Hersteller stimmt der Veröffentlichung der Daten im Rahmen des Institutsberichtes zu. c) Der Hersteller verpflichtet sich, alle vom IQWiG gemäß der o. g. Mustervereinbarung [51] angefragten Informationen zur Verfügung zu stellen.
Unterlagen des G-BA	Es wurden keine Unterlagen durch den G-BA übermittelt.
Sonstiges	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Suche in den Literaturverzeichnissen relevanter systematischer Übersichten und HTA-Berichte; Identifizierung solcher Artikel mittels Suche in EMBASE, MEDLINE und den Cochrane-Datenbanken (CDSR, DARE, HTA Database) ▪ Suche in öffentlich zugänglichen Dokumenten der

Quelle	Kommentar
	<p>Zulassungsbehörden EMEA und FDA</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Suche in öffentlich zugänglichen Studien- und Studienergebnisregistern ▪ Ggf. Kontaktaufnahme mit Autoren einzelner Publikationen, z. B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten

4.3 Informationsbewertung

4.3.1 Identifizierung relevanter Studien

Aus Literaturdatenbankrecherche

Im Selektionsprozess werden die Suchergebnisse zunächst 3 Kategorien zugeordnet:

1. Dokumente zum Thema

Dies sind Dokumente, die folgende minimale Einschlusskriterien erfüllen:

- a) Patienten mit Depression
- b) Studie mit Bupropion, Mirtazapin und / oder Reboxetin
- c) Humanstudie (Beobachtung am Menschen, abgeschlossene Studie)

2. Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte) zur Fragestellung der Bewertung

3. Dokumente, die nicht themenrelevant sind, da sie nicht die minimalen Einschlusskriterien erfüllen bzw. keine Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte) zur vorliegenden Fragestellung oder narrative Reviews sind

Innerhalb der Dokumente zum Thema werden dann die Studien selektiert, die die Ein- / Ausschlusskriterien (siehe 4.1.6) für die Bewertung erfüllen.

Ausgeschlossene Studien zu 1. werden im Vorbericht mit dem Ausschlussgrund dokumentiert; nicht themenrelevante Dokumente (zu 3.) werden nicht dokumentiert.

Suche in Literaturverzeichnissen von systematischen Übersichten / HTA-Berichten

Die Literaturverzeichnisse der im oben beschriebenen Selektionsprozess identifizierten systematischen Übersichten / HTA-Berichte werden nach weiteren relevanten Primärpublikationen durchsucht. Die Volltexte dieser aus den Übersichtsarbeiten identifizierten Publikationen werden bezüglich ihrer Relevanz bewertet.

Systematische Übersichten, die Meta-Analysen mit individuellen Patientendaten enthalten (IPD-Meta-Analysen), werden nicht nur nach relevanten Primärpublikationen durchsucht, sondern auch daraufhin bewertet, ob sie eine relevante Fragestellung behandeln, die eine bessere Einschätzung der Lage ermöglicht als auf Basis aggregierter Daten und deshalb eine Einbeziehung in die Nutzenbewertung rechtfertigt (siehe 4.4.1 zur genaueren Darstellung des Stellenwertes von IPD-Meta-Analysen).

Aus Herstellerunterlagen

Zusätzliche relevante Studien werden in den in Abschnitt 4.2 beschriebenen Quellen gesucht.

Aus Studienregistern und öffentlich zugänglichen Dokumenten von Zulassungsbehörden

Zusätzliche relevante Studien werden in den in Abschnitt 4.2 beschriebenen Studienregistern und Dokumenten von Zulassungsbehörden gesucht.

4.3.2 Zusatzinformationen zu identifizierten Studien

Sofern in den vorhandenen Dokumenten wesentliche, für die Nutzenbewertung relevante Aspekte offenbleiben, werden diese Informationen von herstellergesponserten Studien beim Hersteller, bei allen anderen beim jeweiligen Autor angefragt.

4.3.3 Bewertung der Datenqualität

Die Dokumentation der Studiencharakteristika und -ergebnisse (Datenextraktion) sowie deren Bewertung erfolgen anhand von standardisierten Dokumentationsbögen.

Daran schließt sich die Bewertung der Qualität der extrahierten Daten an. Die Datenqualität wird in erster Linie im Hinblick auf das Verzerrungspotenzial der extrahierten Daten bewertet.

4.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse, wenn möglich unter Zuhilfenahme der unten beschriebenen Werkzeuge, unterzogen. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

4.4.1 Meta-Analyse

Durchführung von Meta-Analysen

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch sinnvoll erscheinen lässt, erfolgt eine quantitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse im Sinne einer Meta-Analyse gemäß den Methoden des Instituts. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den Publikationen beschrieben waren, verwendet.

Für die primäre Analyse wird ein Modell mit zufälligen Effekten verwendet. Bei Abwesenheit von Heterogenität der Einzelstudienresultate ($I^2=0$) konvergiert das Modell mit zufälligen Effekten gegen ein Modell mit festen Effekten. Zur weiteren Untersuchung von Heterogenität kann ggf. eine Meta-Regressionsanalyse durchgeführt werden. Aufgrund ihrer Anfälligkeit für nicht kontrollierbare Verzerrungen können ihre Ergebnisse allein nicht zu einem Beleg eines Nutzens oder Zusatznutzens führen.

4.4.2 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen sind – soweit sinnvoll und durchführbar – geplant für:

- die biometrische Qualitätsbewertung bzgl. des Verzerrungspotenzials
- ggf. die Diagnosestellung anhand des DSM-II und früher bzw. des ICD-9 und früher
- ggf. den Einfluss der Placebo-Run-in-Phasen
- ggf. die Imputationsregeln für fehlende Daten (z. B. LOCF, MMRM)
- ggf. unterschiedliche Operationalisierungen der Zielgrößen
- ggf. unterschiedliche Formulierungen
- die Verblindung des Endpunkterhebers
- ggf. für andere, möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale oder für möglicherweise die Effektschätzung beeinflussende Merkmale

4.4.3 Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen sind – soweit durchführbar – für die folgenden Merkmale vorgesehen:

- Geschlecht
- Alter
- ggf. Begleiterkrankungen
- Depressionstyp
- Schweregrad
- ggf. unterschiedliche Dosierungen (innerhalb der Zulassung)
- ggf. Versorgungssetting (stationär vs. fachärztlich ambulant vs. nicht fachärztlich ambulant)

- ggf. Folgetherapie nach Therapieresistenz mit Wechsel auf das hier betrachtete Antidepressivum
- ggf. Folgetherapie nach Therapieresistenz mit dem hier betrachteten Antidepressivum als Augmentierung
- ggf. Subgruppen basierend auf Einzel- oder Begleitsymptomen
- ggf. für andere, möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale bei einer durchgeführten Meta-Analyse, wenn eine solche beobachtet wird

4.5 Projektspezifische Bewertungsmethoden und -kriterien

Einbeziehung von Einzel- oder Begleitsymptomen

Ein Nutzen bei Einzel- oder Begleitsymptomen (oder darauf basierenden Subgruppen) gilt als gegeben, wenn Überlegenheit gegenüber Placebo hinsichtlich dieses Einzel- oder Begleitsymptoms (in der Subgruppe) auf einer validen Skala gezeigt werden konnte.

Ein Zusatznutzen bei Einzel- oder Begleitsymptomen (oder darauf basierenden Subgruppen) gilt als gegeben, wenn Überlegenheit gegenüber einem adäquat ausgewählten Komparator hinsichtlich dieses Einzel- oder Begleitsymptoms (in der Subgruppe) auf einer validen Skala gezeigt werden konnte.

Die Betrachtung von Nutzen und Zusatznutzen bei Einzel- oder Begleitsymptomen wird nur dann vorgenommen, wenn in der Population der depressiven Patienten allgemeiner antidepressiver Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, z. B. Response oder Remission, gemessen anhand einer geeigneten Skala, gezeigt wurde.

Eine Nutzenbewertung hinsichtlich von Komorbiditäten wird nicht vorgenommen.

Aspekte zu den Wirkstoffen

Eine Zusammenfassung von Daten verschiedener Komparatoren aus einer Wirkstoffklasse (z. B. SSRI) ist zur Erhöhung der Power vorgesehen, sofern keine Hinweise auf eine durch die verschiedenen Substanzen einer Klasse bedingte Heterogenität vorliegen. Diese Betrachtung erfolgt auf Zielgrößenebene. Schlussfolgerungen werden bei Abwesenheit von Hinweisen auf Heterogenität auch in Bezug auf die Komparatorklasse gezogen.

Im Falle einer auf verschiedene Formulierungen zurückgehenden Heterogenität werden die Schlussfolgerungen nur im Hinblick auf die jeweilige Formulierung gezogen.

5 Literaturverzeichnis

1. Üstün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJ. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry* 2004; 184(5): 386-392.
2. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Schulte-Markwort E. Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F); diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis. Bern: Huber; 2004.
3. Saß H, Wittchen HU, Zaudig M, Houben I. Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen: DSM-IV-TR. Göttingen: Hogrefe; 2003.
4. Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, Bijl RV, De Graaf R, Vollebergh W et al. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *Int J Methods Psychiatr Res* 2003; 12(1): 3-21.
5. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie PuN. Rahmenkonzept integrierte Versorgung Depression. *Nervenarzt* 2005; 76(1): 105-121.
6. Judd LL. The clinical course of unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54(11): 989-991.
7. Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry* 1999; 156(7): 1000-1006.
8. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157(2): 229-233.
9. Tylee A, Gastpar M, Lépine JP, Mendlewicz J. DEPRES II (Depression Research in European Society II): a patient survey of the symptoms, disability and current management of depression in the community. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14(3): 139-151.
10. Wittchen HU, Müller N, Pfister H, Winter S, Schmidtkunz B. Affektive, somatoforme und Angststörungen in Deutschland: erste Ergebnisse des bundesweiten Zusatzsurveys "Psychische Störungen". *Gesundheitswesen* 1999; 61(Sonderheft 2): S216-S222.
11. Bostwick JM, Pankratz VS. Affective disorders and suicide risk: a reexamination. *Am J Psychiatry* 2000; 157(12): 1925-1932.
12. Wittchen HU, Jacobi F. Die Versorgungssituation psychischer Störungen in Deutschland: eine klinisch-epidemiologische Abschätzung anhand des Bundes-Gesundheitssurveys 1998. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2001; 44(10): 993-1000.
13. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003; 289(23): 3095-3105.
14. Wittchen HU, Pfister H, Schmidtkunz B, Winter S, Müller N. Zusatzsurvey "Psychische Störungen" (Bundesgesundheitssurvey 98): Häufigkeit, psychosoziale Beeinträchtigungen

und Zusammenhänge mit körperlichen Erkrankungen. Anlagen (Anlagen zum Schlussbericht BMBFBW 01 EH 9701/8). München: Max-Planck-Institut für Psychiatrie, klinische Psychologie und Epidemiologie; 2000.

15. Härter M, Baumeister H. Psychische Komorbidität bei somatischen Erkrankungen: Prävalenz, Ätiologie und 0880489103. In: Faller H (Ed). Psychotherapie bei somatischen Erkrankungen: Krankheitsmodelle und Therapiepraxis; störungsspezifisch und schulübergreifend. Stuttgart: Thieme; 2005. S. 7-17.
16. Jacobi F, Wittchen HU, Höfing C, Höfler M, Pfister H, Müller N et al. Prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol Med* 2004; 34(4): 597-611.
17. Wulsin LR, Vaillant GE, Wells VE. A systematic review of the mortality of depression. *Psychosom Med* 1999; 61(1): 6-17.
18. Goodwin FK, Bunney WE=Jr. Depressions following reserpine: a reevaluation. *Semin Psychiatry* 1971; 3(4): 435-448.
19. Delgado PL. How antidepressants help depression: mechanisms of action and clinical response. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(Suppl 4): 25-30.
20. Delgado PL, Charney DS, Price LH, Aghajanian GK, Landis H, Heninger GR. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action: reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47(5): 411-418.
21. Ruhe HG, Mason NS, Schene AH. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry* 2007; 12(4): 331-359.
22. Landen M, Thase ME. A model to explain the therapeutic effects of serotonin reuptake inhibitors: the role of 5-HT2 receptors. *Psychopharmacol Bull* 2006; 39(1): 147-166.
23. Gershon AA, Vishne T, Grunhaus L. Dopamine D2-like receptors and the antidepressant response. *Biol Psychiatry* 2007; 61(2): 145-153.
24. Brunello N, Blier P, Judd LL, Mendlewicz J, Nelson CJ, Souery D et al. Noradrenaline in mood and anxiety disorders: basic and clinical studies. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18(4): 191-202.
25. Ascher JA, Cole JO, Colin JN, Feighner JP, Ferris RM, Fibiger HC et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1995; 56(9): 395-401.
26. Foley KF, DeSanty KP, Kast RE. Bupropion: pharmacology and therapeutic applications. *Expert Rev Neurother* 2006; 6(9): 1249-1265.

27. Fava M, Rush AJ, Thase ME, Clayton A, Stahl SM, Pradko JF et al. 15 years of clinical experience with bupropion HCl: from bupropion to bupropion SR to bupropion XL. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005; 7(3): 106-113.
28. Hajos M, Fleishaker JC, Filipiak-Reisner JK, Brown MT, Wong EH. The selective norepinephrine reuptake inhibitor antidepressant reboxetine: pharmacological and clinical profile. *CNS Drug Rev* 2004; 10(1): 23-44.
29. Kasper S, El Giamal N, Hilger E. Reboxetine: the first selective noradrenaline re-uptake inhibitor. *Expert Opin Pharmacother* 2000; 1(4): 771-782.
30. Montgomery SA. Reboxetine: additional benefits to the depressed patient. *J Psychopharmacol* 1997; 11(4 Suppl): S9-S15.
31. Kent JM. SNaRIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet* 2000; 355(9207): 911-918.
32. Artigas F, Nutt DJ, Shelton R. Mechanism of action of antidepressants. *Psychopharmacol Bull* 2002; 36(Suppl 2): 123-132.
33. Stimmel GL, Dopheide JA, Stahl SM. Mirtazapine: an antidepressant with noradrenergic and specific serotonergic effects. *Pharmacotherapy* 1997; 17(1): 10-21.
34. Gorman JM. Mirtazapine: clinical overview. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(Suppl 17): 9-13.
35. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder: remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48(9): 851-855.
36. Thase ME. Relapse and recurrence in unipolar major depression: short-term and long-term approaches. *J Clin Psychiatry* 1990; 51(6 Suppl): 51-57.
37. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression [Online]. 25.04.2002 [Zugriff am 19.09.2008]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/051897en.pdf>.
38. Thase ME. Achieving remission and managing relapse in depression. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(Suppl 18): 3-7.
39. Rush AJ, Kupfer DJ. Strategies and tactics in the treatment of depression. In: Gabbard GO (Ed). *Treatment of psychiatric disorders*. Washington D.C.: American Psychiatric Press; 2001. S. 1417-1439.
40. Mann JJ. The medical management of depression. *N Engl J Med* 2005; 353(17): 1819-1834.
41. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2000; 157(4 Suppl): 1-45.

42. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1991; 52(5 Suppl): 28-34.
43. Demyttenaere K, De Fruyt J. Getting what you ask for: on the selectivity of depression rating scales. *Psychother Psychosom* 2003; 72(2): 61-70.
44. Khan A, Khan SR, Shankles EB, Polissar NL. Relative sensitivity of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, the Hamilton Depression rating scale and the Clinical Global Impressions rating scale in antidepressant clinical trials. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17(6): 281-285.
45. Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR, Marshall MB. The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? *Am J Psychiatry* 2004; 161(12): 2163-2177.
46. Maier W, Philipp M, Heuser I, Schlegel S, Buller R, Wetzel H. Improving depression severity assessment: I. reliability, internal validity and sensitivity to change of three observer depression scales. *J Psychiatr Res* 1988; 22(1): 3-12.
47. National Institute for Clinical Excellence. Depression: management of depression in primary and secondary care. London: NICE; 2004. (National Clinical Practice Guideline; Band 23).
48. Center for drug evaluation and research. Remeron: application number 21-208; final printed labeling [Online]. 12.01.2001 [Zugriff am 09.11.2007]. URL: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21-208_Remeron_prntlbl.pdf.
49. Storosum JG, Van Zwieten BJ, Vermeulen HDB, Wohlfarth T, Van den Brink W. Relapse and recurrence prevention in major depression: a critical review of placebo-controlled efficacy studies with special emphasis on methodological issues.; 2001.
50. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134(8): 663-694.
51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [Online]. 19.08.2005 [Zugriff am 10.12.2007]. URL: <http://www.iqwig.de/download/IQWiG-VFA-Mustervertrag.pdf>.