

Kurzfassung

Hintergrund

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 Patienten mit Depression beauftragt. Die Auftragskonkretisierung durch den G-BA erfolgte mit Schreiben vom 30.10.2007.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- 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 Placebo,
 - im Vergleich untereinander, oder
 - im Vergleich zu einer Behandlung mit anderen Antidepressiva,

jeweils bei erwachsenen Patienten mit Depression hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

Methoden

Die systematische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, CENTRAL und PsycINFO durchgeführt (unbegrenzter Recherchezeitraum, letzte Recherche jeweils Februar 2009). Darüber hinaus wurden Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte), Studienregister und öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen durchsucht. Weiterhin wurden bei den Herstellern der in Deutschland zugelassenen Präparate Informationen zu veröffentlichten und unveröffentlichten Studien angefragt (Bupropion XL: GlaxoSmithKline; Mirtazapin: Essex Pharma; Reboxetin: Pfizer).

Die Hersteller wurden zunächst um eine vollständige Übersicht aller vom Hersteller gesponserten publizierten und unpublishierten randomisierten, kontrollierten Studien mit ihrem Präparat in der Indikation Depression gebeten. Auf Basis dieser Übersichten sollten die relevanten Studien für die Bewertung identifiziert werden. Zu den relevanten publizierten und unpublishierten Studien wurden dann vollständige Studienberichte bei den Herstellern angefordert.

Eingeschlossen wurden randomisierte, kontrollierte Studien, die Bupropion XL, Mirtazapin oder Reboxetin bei Patienten mit Depression mit Placebo oder anderen chemisch definierten Antidepressiva (inkl. der Prüfsubstanz) oder Johanniskraut verglichen. Die Mindeststudiendauer betrug 6 Wochen für die Akutbehandlung, 6 Monate für die Rückfallprävention und 12 Monate in der Genesungsphase für die Rezidivprophylaxe. Die Studien mussten Ergebnisse zu mindestens einem der prädefinierten patientenrelevanten Endpunkte berichten (Remission, Änderung der depressiven Symptomatik [Response oder mittlere Änderung auf einer Depressionsskala], Einzel- oder Begleitsymptome der Depression, Rückfall / Rezidiv / Verschlechterung der depressiven Symptomatik [Studien zur Rückfallprävention und Rezidivprophylaxe], Mortalität, Suizidalität, unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Komplikationen begleitender Erkrankungen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, soziales Funktionsniveau einschließlich Arbeits- und Erwerbsfähigkeit).

Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Nach einer Bewertung des Verzerrungspotenzials wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien nach Prüfsubstanzen und Zielgrößen geordnet gegenübergestellt und beschrieben. Wenn möglich und sinnvoll, wurden Meta-Analysen durchgeführt. Für Ergebnisse kontinuierlicher Skalen war für einen Nutznachweis zusätzlich zur statistischen Signifikanz des Gruppenunterschieds notwendig, dass der Effekt eine definierte Grenze überschritt (Relevanzgrenze, Cohen's $d = 0,2$). Die vorläufige Nutzenbewertung des IQWiG, der Vorbericht, wird im Internet veröffentlicht und zur Stellungnahme freigegeben.

Ergebnisse

Reboxetin

Der Hersteller von Reboxetin (Pfizer) stellte trotz mehrfacher Anfrage keine vollständige Übersicht aller von Pfizer gesponserten publizierten und unpublishierten Studien mit Reboxetin in der Indikation Depression zur Verfügung. Die Herstellerunterlagen konnten deshalb nicht als Quelle für die Informationsbeschaffung dienen. Studienberichte zu publizierten und unpublishierten Studien konnten wegen dieser unvollständigen Informationsübermittlung nicht angefordert werden.

Durch die Recherche in bibliografischen Datenbanken, öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen und Studienregistern wurden für Reboxetin 10 relevante Studien, die sicher eingeschlossen werden konnten, identifiziert. Von diesen Studien waren jedoch 3 bezüglich der antidepressiven Wirkung nicht auswertbar, weil die Publikationen nur Daten zu Teilpopulationen (für eine multinationale Studie waren ausschließlich Daten aus Großbritannien publiziert; eine Publikation zeigte ausschließlich Ergebnisse einer Subpopulation, für die Daten zur Kognition erhoben wurden) oder zu selektierten Zielgrößen (für eine Studie waren ausschließlich Daten zur sexuellen Dysfunktion publiziert) enthielten. Darüber hinaus wurden 6 potenziell relevante Studien identifiziert, die nicht eingeschlossen werden konnten, weil keine Vollpublikation vorlag und der Hersteller von Reboxetin (Pfizer)

nicht bereit war, vollständige Informationen zu allen Studien mit Reboxetin zur Verfügung zu stellen.

Damit waren von den 10 eingeschlossenen und 6 potenziell relevanten Studien insgesamt 9 nicht auswertbar (56 %). Bei Berücksichtigung der Größe der Studien ergab sich, dass Daten von mindestens 3023 Patienten aus prinzipiell einzuschließenden Studien unveröffentlicht bzw. nicht auswertbar waren (zu einigen identifizierten Studien fehlen Angaben zu deren Größe), während Daten von 1607 Patienten in auswertbarer Form vorlagen. Damit waren die Daten von mindestens 65 % der in Studien mit Reboxetin eingeschlossenen Patienten nicht zugänglich.

Wegen der unzureichenden Kooperation des Herstellers von Reboxetin blieb unklar, ob weitere unveröffentlichte Studien vorliegen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die identifizierten Daten sogar einen noch geringeren Teil der vorhandenen Evidenz abbilden.

Damit lagen für einen überwiegenden Teil der potenziell relevanten Studien bzw. Patienten keine ausreichenden Daten vor. Diese Bewertung der Studienlage ergab, dass eine weitere Auswertung der verfügbaren limitierten Daten und eine daraus abgeleitete Aussage zu Nutzen- oder Schadenbelegen für Reboxetin wahrscheinlich hochgradig verzerrt wäre und damit keine valide Entscheidungsgrundlage für den Gemeinsamen Bundesausschuss darstellen kann. Auf Basis dieser Sachlage kann deshalb kein Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Reboxetin festgestellt werden, unabhängig davon, ob die vorliegenden Daten einen Effekt von Reboxetin zeigen oder nicht.

Mirtazapin

Der Hersteller von Mirtazapin (Essex Pharma) stellte eine Übersicht publizierter und unpublizierter randomisierter, kontrollierter Studien mit Mirtazapin in der Indikation Depression zur Verfügung, die nach Angabe des Herstellers alle dem Unternehmen zur Verfügung stehenden Informationen enthielt. Aus dieser Übersicht wurden potenziell relevante Studien identifiziert, zu denen dann vollständige Studienberichte beim Hersteller angefordert wurden.

Die verschiedenen Schritte der Informationsbeschaffung identifizierten 27 Studien, die in die Bewertung eingeschlossen werden konnten. Davon waren 26 Studien Akutstudien, eine Studie untersuchte Mirtazapin zur Rückfallprävention. Für 11 der Studien lag keine Vollpublikation vor, die Bewertung konnte aber auf Basis eines Studienberichts erfolgen, der vom Hersteller von Mirtazapin (Essex Pharma) zur Verfügung gestellt wurde. In weiteren 11 Fällen wurde die Vollpublikation durch einen Studienbericht des Herstellers ergänzt, 5 Studien wurden ausschließlich auf Basis der Vollpublikation bewertet.

Über die 27 eingeschlossenen Studien hinaus wurden 4 potenziell relevante Studien identifiziert, für die aufgrund fehlender Informationen nicht endgültig über den Einschluss

entschieden werden konnte. Zu diesen 4 Studien wurden vom Hersteller trotz Anfrage keine Studienberichte übermittelt.

Zu einer großen Zahl von Studien wurden vom Hersteller nicht die vollständigen Studienberichte, sondern nur Teilberichte ohne die Appendizes mit den vollständigen Auswertungen übermittelt. Teilweise lagen ausschließlich Auswertungen mit eingeschränkten Patientenpopulationen vor. Aus diesem Grund ist eine Verzerrung der Ergebnisse der Nutzenbewertung von Mirtazapin möglich. Auf Basis einer aktuellen systematischen Übersicht (Szegedi 2009) entsteht darüber hinaus eine Unsicherheit, ob der Hersteller eine vollständige Studienliste übermittelt hat. Die Ergebnisse der Bewertung von Mirtazapin müssen deshalb wegen unvollständiger Datenübermittlung generell unter einen Vorbehalt gestellt werden.

Der überwiegende Teil der eingeschlossenen Studien verwendete ein flexibles Dosierungsschema. Die meisten Studien hatten eine Zieldosis von 15 bis 45 mg/Tag oder von 30 bis 45 mg/Tag. In fast allen Studien mit aktiven Kontrollen blieb die Dosierung des Komparators, gemessen an der jeweils maximal empfohlenen Tagesdosis, zum Teil deutlich unter der Dosierung von Mirtazapin.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war in den meisten Fällen niedrig (25 von 27 Studien). Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial teilweise als hoch bewertet, insbesondere wegen inadäquater Intention-to-Treat-Auswertungen. Ein hohes Verzerrungspotenzial bestand in 4 von 13 Studien zur Remission, in 10 von 24 Studien zur Response und in 10 von 26 Studien zur mittleren Änderung der depressiven Symptomatik.

Die wichtigsten Ergebnisse der Studien mit Mirtazapin sind in Tabelle 1 zusammenfassend dargestellt. Daten zu weiteren Endpunkten finden sich im folgenden Text. Im Anschluss an die Tabelle werden zuerst die Ergebnisse zum Vergleich von Mirtazapin und Placebo beschrieben. Dann folgt die Zusammenfassung der Ergebnisse der aktivkontrollierten Studien. Dabei werden die Daten nach den patientenrelevanten Endpunkten geordnet dargestellt. In Tabelle 2 und Tabelle 3 werden die Aussagen zur Nutzenbewertung jeweils in einer „Landkarte der Beleglage“ zusammengefasst.

Tabelle 1: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien mit Mirtazapin (alle Ergebnisse stehen unter einem Vorbehalt, da die Datenübermittlung durch den Hersteller von Mirtazapin unvollständig war und unpublizierte Daten das Ergebnis potenziell infrage stellen können)

Zielgröße	Ergebnis der Meta-Analysen bzw. Einzelstudien								
	MIR vs. Plc ^a	MIR vs. SSRI ^a	SSRI – einzelne Wirkstoffe				MIR vs. VEN ^c	MIR vs. TRA ^c	MIR vs. AMI ^c
			MIR vs. FLU ^a	MIR vs. PAR ^{a,b}	MIR vs. FLUV ^a	MIR vs. SER ^c			
Remission ^d	k.A. p=0,458 ^c	1,18 [0,98; 1,42] p=0,084	1,25 [0,86; 1,83] p=0,241	1,24 [0,89; 1,71] p=0,202	1,17 [0,79; 1,73] p=0,433	k.A.; p=0,798 ^e k.A.; p=0,079 ^f	-0,4 [-11,9; 11,0] p=0,942 ^g	k.A.	k.A.
Response ^d	1,84 [1,34; 2,53] p<0,001	1,09 [0,87; 1,37] p=0,445	1,17 [0,82; 1,67] p=0,388	heterogene Ergebnisse	heterogene Ergebnisse	k.A.; p=0,824 ^e k.A.; p=0,891 ^f	6,4 [-6,1; 18,9] p=0,317 ^g	k.A. p=0,39	k.A. p=0,531
Depressions- skala, Gesamtscore (HAMD)	-0,19 [-0,43; 0,06] p=0,133 ^h	-0,07 [-0,21; 0,07] p=0,338 ^h	-0,16 [-0,39; 0,07] p=0,182 ^h	heterogene Ergebnisse	heterogene Ergebnisse	-0,65 [-2,26; 0,97] p=0,431 ^{e,i} -0,60 [-2,48; 1,28] p=0,821 ^{f,i}	-0,91 [-2,77; 0,96] p=0,338 ⁱ	k.A. p=0,05	k.A. „n.s.“
SUE ^d	0,00 [-0,01; 0,02] p=0,561 ^j	0,00 [-0,01; 0,01] p=0,983 ^j	0,89 [0,28; 2,87] p=0,848	0,00 [-0,02; 0,02] p=0,659 ^j	1,37 [0,17; 11,37] p=0,768	k.A.; p=0,480 ^e k.A.; p=0,575 ^f	k.A. p=0,015	k.A.	k.A. p=0,558
UE ^d	heterogene Ergebnisse	0,97 [0,79; 1,19] p=0,781	1,28 [0,71; 2,31] p=0,416	0,98 [0,70; 1,37] p=0,902	0,85 [0,54; 1,33] p=0,468	k.A.; p=0,548 ^e k.A.; p=0,506 ^f	k.A. p=0,904	k.A.	k.A.
Abbruch wegen UE ^d	2,75 [1,28; 5,93] p=0,010	heterogene Ergebnisse	1,81 [1,03; 3,18] p=0,039	0,63 [0,40; 0,98] p=0,042	1,66 [0,85; 3,23] p=0,137	k.A.; p=0,002 ^{e,k} k.A.; p=0,041 ^{f,k}	k.A. p=0,22	k.A.	k.A. p=1,0
Sexuelle Dysfunktion (ASEX / CSFQ)	k.A. p=0,300 ^c	keine Meta-Analyse möglich	k.A. p=0,854 ^c	nicht erhoben	nicht erhoben	k.A.; p=0,536/0,279 ^{e,l} k.A.; p=0,704/0,773 ^{f,l}	p=0,967/0,305 ^l	nicht erhoben	nicht erhoben

Detaillierte Angaben zu den Ergebnissen finden sich im Hauptteil des Berichts
a: Ergebnis einer Meta-Analyse (wenn nicht anders bezeichnet), b: ohne Langzeitakutstudie, c: Ergebnis(se) aus Einzelstudie(n), d: Odds Ratio (wenn nicht anders bezeichnet); e: Studie mit depressiven Patienten ohne weitere Einschränkung; f: Studie mit SSRI-resistenten depressiven Patienten; g: Gruppenunterschied in %; h: Cohen's d; i: Gruppenunterschied für HAMD-Gesamtscore; j: Risikodifferenz; k: höhere Rate unter Mirtazapin; l: Ergebnis für Frauen / Männer
AMI: Amitryptilin; ASEX: Arizona Sexual Experience Questionnaire; CSFQ: Changes in Sexual Function Questionnaire; FLU: Fluoxetin; FLUV: Fluvoxamin; HAMD: Hamilton Depression Scale; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MIR: Mirtazapin; n.s.: nicht signifikant; PAR: Paroxetin; SER: Sertralin; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TRA: Trazodon; UE: unerwünschte Ereignisse; VEN: Venlafaxin XR

Mirtazapin in der Akuttherapie im Vergleich zu Placebo

Alle placebokontrollierten Studien untersuchten die Kurzzeitakuttherapie (6 bis 8 Wochen). Daten zur **Remission** standen nur aus einer placebokontrollierten Studie zur Verfügung. In dieser Studie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Remissionsraten unter Mirtazapin und Placebo. Ein Nutzen von Mirtazapin bezüglich der Remission ist damit nicht belegt.

Die Rate der Patienten mit **Response** war in einer Meta-Analyse von Kurzzeitakutstudien unter Mirtazapin statistisch signifikant höher als unter Placebo. Somit ist der Nutzen von Mirtazapin bezüglich der Response für die Kurzzeitakuttherapie belegt. Dieser Beleg steht jedoch unter einem Vorbehalt, da die Datenübermittlung für die Bewertung durch den Hersteller von Mirtazapin unvollständig war und unpublizierte Daten das Ergebnis potenziell infrage stellen können. Es ist wahrscheinlich, dass der Effekt auf Basis der für die Nutzenbewertung zur Verfügung stehenden Daten überschätzt wird. Keinen Beleg für einen Nutzen von Mirtazapin im Vergleich zu Placebo gibt es dagegen für die **mittlere Änderung der depressiven Symptomatik**, gemessen auf der HAMD.

Eine Studie mit depressiven Patienten nach akutem Herzinfarkt zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Mirtazapin und Placebo für die Zielgrößen Remission, Response und mittlere Änderung der depressiven Symptomatik ($p = 0,08$; $p = 0,18$; $p = 0,09$). In dieser Population ist ein Nutzen von Mirtazapin für diese Parameter in der Akuttherapie nicht belegt.

Keine der Studien war hinsichtlich des Designs und der Studiendauer darauf ausgerichtet, **Suizidalität, Suizide** oder **Mortalität** zu untersuchen. Eine Interpretation der Ergebnisse zu diesen Zielgrößen ist somit in ihrer Aussagekraft limitiert und liefert keine abschließende Klärung. Unter Beachtung der limitierten Aussagekraft ergaben sich für die genannten Zielgrößen keine Belege für einen Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu Placebo.

Die Analyse **unerwünschter Ereignisse** (siehe Tabelle 1) zeigte eine statistisch signifikant höhere Rate an Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse unter Mirtazapin als unter Placebo. Damit gibt es einen Beleg für einen Schaden von Mirtazapin für diese Zielgröße. Dieser Beleg steht jedoch wegen einer potenziellen Verzerrung der Ergebnisse durch unvollständige Datenübermittlung unter einem Vorbehalt (s. o.). Die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen Mirtazapin und Placebo, die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zeigte heterogene Ergebnisse, sodass der Effekt von Mirtazapin bezüglich dieser Zielgröße unklar bleibt. Für diese Zielgrößen ergeben sich daher keine Belege für einen Schaden von Mirtazapin.

Die placebokontrollierte Studie zur **sexuellen Dysfunktion** zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Mirtazapin und Placebo. Ein Schaden von Mirtazapin bezüglich sexueller Dysfunktion ist somit nicht belegt.

Mirtazapin in der Akuttherapie im Vergleich zu anderen Antidepressiva

Die Mehrzahl der aktivkontrollierten Studien untersuchte die Kurzzeitakuttherapie (6 bis 8 Wochen). Zur Langzeitakuttherapie (24 Wochen) wurde eine Paroxetin-kontrollierte Studie identifiziert. Keine der aktivkontrollierten Studien zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied in der **Remissionsrate** zwischen Mirtazapin und einem der aktiven Komparatoren. Damit gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Mirtazapin bezüglich der Remission.

Für die **Response** wurden ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Mirtazapin und den aktiven Kontrollen beobachtet. Es gibt also keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Mirtazapin für die Response. Auch bezüglich der **mittleren Änderung der depressiven Symptomatik**, gemessen mit der HAMD, gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Mirtazapin.

Diese Ergebnisse wurden auch in einer Sertralin-kontrollierten Kurzzeitakutstudie mit SSRI-resistenten Patienten (siehe Tabelle 1) sowie in der Paroxetin-kontrollierten Langzeitakutstudie über 24 Wochen bestätigt (Remission: $p = 0,10$; Response: $p = 0,31$; mittlere Änderung der Symptomatik: $p = 0,16$). Damit liegen auch für SSRI-resistente Patienten und für die Langzeitakuttherapie keine Belege für einen Zusatznutzen von Mirtazapin bezüglich der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik vor.

Daten zum Einfluss von Mirtazapin auf das **soziale Funktionsniveau** wurden nur in der Sertralin-kontrollierten Studie mit SSRI-resistenten Patienten erhoben. Die Studie zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. Es gibt damit keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Mirtazapin bezüglich der Zielgröße soziales Funktionsniveau.

Der Effekt von Mirtazapin auf die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** wurde im Vergleich zu Paroxetin in der Kurzzeitakut- und in der Langzeitakuttherapie untersucht. In den 2 Studien zur Kurzzeitakuttherapie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mirtazapin und Paroxetin. In der Langzeitakutstudie wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Mirtazapin beobachtet (Gruppenunterschied 4 Punkte auf der QLDS; $p = 0,021$). Das 95 %-Konfidenzintervall für Cohen's d für den Gruppenunterschied reichte in den Bereich unterhalb eines kleinen Effekts hinein (Cohen's d $-0,35 [-0,65; -0,05]$). Die Relevanz des Effekts kann daher nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Es liegt damit kein Beleg für einen Zusatznutzen vor.

Die Studien zu Einzel- und Begleitsymptomen zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Mirtazapin und Paroxetin bezüglich der **Angst** bzw. zwischen Mirtazapin und Amitriptylin bezüglich der **Kognition**. Es gibt damit keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Mirtazapin für die Zielgrößen Angst und Kognition.

Keine der Studien war hinsichtlich des Designs und der Studiendauer darauf ausgerichtet, **Suizidalität, Suizide** oder **Mortalität** zu untersuchen. Eine Interpretation der Ergebnisse zu diesen Zielgrößen ist somit in ihrer Aussagekraft limitiert und liefert keine abschließende Klärung. Unter Beachtung der limitierten Aussagekraft ergaben sich für die genannten Zielgrößen keine Belege für einen größeren oder kleineren Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu aktiven Komparatoren.

Die Analysen der **unerwünschten Ereignisse** zeigten für einige Vergleiche und einige Zielgrößen statistisch signifikante Unterschiede zwischen Mirtazapin und den anderen Antidepressiva (Tabelle 1). Unter Mirtazapin traten in der Kurzzeitakuttherapie im Vergleich zu Fluoxetin mehr, im Vergleich zu Paroxetin weniger Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse auf. Daraus ergeben sich Belege für einen größeren Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu Fluoxetin und für einen geringeren Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu Paroxetin in der Kurzzeitakuttherapie. In der Langzeitakuttherapie ergab sich hingegen kein Beleg für einen geringeren (oder größeren) Schaden von Mirtazapin gegenüber Paroxetin hinsichtlich der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse. In den Sertralin-kontrollierten Studien brachen mehr Patienten unter Mirtazapin die Studie wegen unerwünschter Ereignisse ab als unter Sertralin (Studie mit depressiven Patienten ohne weitere Einschränkung: Mirtazapin 12 %, Sertralin 3 %; Studie mit SSRI-resistenten depressiven Patienten Mirtazapin 19 %, Sertralin 9 %). Daraus ergab sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu Sertralin für diese beiden Patientenpopulationen. Ein weiterer statistisch signifikanter Unterschied ergab sich für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Vergleich von Mirtazapin und Venlafaxin XR. In der Studie betrug die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in der Mirtazapin-Gruppe 5 %, unter Venlafaxin XR traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Aus diesem Ergebnis leitet sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu Venlafaxin XR für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ab. Alle genannten Belege und Hinweise stehen wegen einer potenziellen Verzerrung der Ergebnisse durch unvollständige Datenübermittlung unter einem Vorbehalt (s. o.). Die weiteren aktiven Vergleiche zeigten bezüglich der unerwünschten Ereignisse keine Unterschiede zwischen Mirtazapin und den anderen untersuchten aktiven Substanzen.

Die Daten zur sexuellen Dysfunktion ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Mirtazapin und Fluoxetin, Sertralin und Venlafaxin XR. Es gibt damit keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Mirtazapin bezüglich dieser Zielgröße.

Mirtazapin in der Rückfallprävention im Vergleich zu Placebo

In der Rückfallpräventionsstudie erlitten unter Mirtazapin statistisch signifikant weniger Patienten einen Rückfall als unter Placebo (Mirtazapin 20 %, Placebo 44 %, $p = 0,001$). Die Zunahme der depressiven Symptomatik, gemessen als mittlere Änderung auf der HAMD, war in der Rückfallpräventionsstudie unter Mirtazapin statistisch signifikant und relevant kleiner als unter Placebo (Mittelwert zu Studienende: Mirtazapin 6,1, Placebo 10,7, $p = 0,01$; Cohen's $d: -0,57 [-0,89; -0,25]$). Damit gibt es einen Hinweis auf einen Nutzen von Mirtazapin bezüglich der Rückfallprävention. Dieser Hinweis steht jedoch wegen einer potenziellen Verzerrung der Ergebnisse durch unvollständige Datenübermittlung unter einem Vorbehalt.

Eine Bewertung des Einflusses von Mirtazapin auf die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** war wegen fehlender Daten (Streuungsmaße und p-Werte) nicht möglich. Ein Nutzen von Mirtazapin bezüglich dieser Zielgröße ist also nicht belegt.

Die Rückfallpräventionsstudie war hinsichtlich des Designs und der Studiendauer nicht darauf ausgerichtet, **Suizidalität, Suizide** oder **Mortalität** zu untersuchen. Eine Interpretation der Ergebnisse zu diesen Zielgrößen ist somit in ihrer Aussagekraft limitiert und liefert keine abschließende Klärung. Unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten ergaben sich für die genannten Zielgrößen keine Belege für einen Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu Placebo.

Die Gesamtrate der Patienten mit **unerwünschten Ereignissen** (Mirtazapin 72 %, Placebo 68 %, $p = 0,53$) oder mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Mirtazapin und Placebo je 1 Ereignis) unterschied sich nicht zwischen den Behandlungsgruppen. Die Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse waren allerdings unter Mirtazapin statistisch signifikant häufiger als unter Placebo (Mirtazapin 11 %, Placebo 3 %, $p = 0,029$). Damit gibt es einen Hinweis auf einen Schaden von Mirtazapin bezüglich der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse. Wegen einer potenziellen Verzerrung der Ergebnisse durch unvollständige Datenübermittlung steht dieser Hinweis jedoch unter einem Vorbehalt (s. o.). Es gibt keinen Beleg für einen Schaden bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse oder schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in der Rückfallprävention.

Landkarten der Beleglage für Mirtazapin

Tabelle 2: Mirtazapin – Landkarte der Beleglage für die Akutstudien (alle Ergebnisse stehen unter einem Vorbehalt)

Zielgröße	MIR vs. Plc ^a	MIR vs. SSRI ^b	MIR vs. FLU	MIR vs. PAR ^c	MIR vs. SER ^d	MIR vs. FLUV	MIR vs. VEN	MIR vs. TRA	MIR vs. AMI
Remission	↔ ↔	↔	↔	↔ ↔	↔ ↔	↔	↔		
Response	M+ ↔	↔	↔	↔ ↔	↔ ↔	↔	↔	↔	↔
Depressionsskala Gesamtscore	↔ ↔	↔	↔	↔ ↔	↔ ↔	↔	↔	↔	↔
Soziales Funktionsniveau					k.A. ↔				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				↔ ↔					
Angst				↔ k.A.					
Kognition									↔
Mortalität	(↔) (↔)	(↔)	(↔)	(↔) k.A.	(↔) (↔)	(↔)	(↔)	(↔)	
Suizidalität	(↔) k.A.	(↔)	(↔)	(↔) k.A.	(↔) (↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)
Suizidversuche und Suizide	(↔) k.A.	(↔)	(↔)	(↔) k.A.	(↔) (↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)
SUE	↔ ↔	↔	↔	↔ k.A.	↔ ↔	↔	(M-)		↔
Gesamtrate UE	↔ k.A.	↔	↔	↔ ↔	↔ ↔	↔	↔		
Abbruch wegen UE	M- k.A.	Keine Aussage ^e	M-	M+ ↔	(M-) (M-)	↔	↔		↔
Sexuelle Dysfunktion	↔ k.A.	Keine Aussage ^f	↔	k.A. ↔	↔ ↔		↔		

M+ / M-: Beleg für eine Überlegenheit / Unterlegenheit von Mirtazapin

(M+) / (M-): Hinweis auf eine Überlegenheit / Unterlegenheit von Mirtazapin

↔: kein Beleg für Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen

(↔): kein Beleg für Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen bei unzureichender Datenlage

leere Zellen: keine Daten vorhanden

a: in jeder Zeile 2 Angaben: oben: Kurzzeitakutstudien, unten: Studie nach akutem Herzinfarkt

b: Befunde aus der einzigen Langzeitakutstudie nicht einbezogen

c: in jeder Zeile 2 Angaben: oben: Kurzzeitakutstudien, unten: Langzeitakutstudie

d: in jeder Zeile 2 Angaben: oben: Patienten ohne weitere Einschränkung, unten: SSRI-resistente Patienten

e: Wegen Heterogenität keine Nutzaussage im Vergleich zu der Wirkstoffklasse der SSRI

f: keine Meta-Analyse möglich

AMI: Amitriptylin; FLU: Fluoxetin; FLUV: Fluvoxamin; PAR: Paroxetin; Plc: Placebo; SER: Sertralin; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TRA: Trazodon; UE: unerwünschtes Ereignis; VEN: Venlafaxin; vs.: versus

Tabelle 3: Mirtazapin – Landkarte der Beleglage für die Rückfallpräventionsstudie (alle Ergebnisse stehen unter einem Vorbehalt)

Zielgröße	MIR vs. Plc
Rückfallrate Studienende	(M+)
Depressionsskala Gesamtscore	(M+)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	fehlende Daten
Mortalität	(↔) (keine Ereignisse)
Suizidalität	(↔) (keine Ereignisse)
Suizidversuche und Suizide	(↔) (keine Ereignisse)
Gesamtrate SUE	↔
Gesamtrate UE	↔
Abbruch wegen UE	(M-)
<p>M+ / M-: Beleg für eine Überlegenheit / Unterlegenheit von Mirtazapin (M+) / (M-): Hinweis auf eine Überlegenheit / Unterlegenheit von Mirtazapin ↔: kein Beleg für Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen (↔): kein Beleg für Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen bei unzureichender Datenlage leere Zellen: keine Daten vorhanden</p> <p>MIR: Mirtazapin; Plc: Placebo; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Bupropion XL

Der Hersteller von Bupropion XL (GlaxoSmithKline) stellte eine Übersicht der von GlaxoSmithKline gesponserten publizierten und unpublizierten randomisierten, kontrollierten Studien mit Bupropion XL in der Indikation Depression zur Verfügung. Im Lauf der Recherche wurden keine über diese Übersicht hinausgehenden Studien identifiziert, die primär von GSK gesponsert wurden. Aus dieser Übersicht wurden potenziell relevante Studien identifiziert, zu denen dann vollständige Studienberichte beim Hersteller angefordert wurden.

Insgesamt identifizierten die verschiedenen Rechenschritte der Informationsbeschaffung 6 relevante Studien, die alle in die Bewertung eingeschlossen wurden. Eine der Studien war unpubliziert, die 5 anderen waren publiziert. Zu allen 6 Studien wurde der vollständige Studienbericht vom Hersteller zur Verfügung gestellt.

Bei den Studien handelte es sich um 3 Studien zur Kurzzeitakuttherapie (Behandlungsdauer 8 bis 10 Wochen). Eine der Studien war placebokontrolliert, 2 Studien waren placebo- und Venlafaxin-kontrolliert. Drei weitere placebokontrollierte Studien untersuchten Bupropion XL zur Prävention eines Rückfalls in eine „Winterdepression“ (Behandlungsdauer 12 bis 29 Wochen).

In allen Studien wurde flexibel dosiert, Bupropion XL zwischen 150 mg/Tag und 300 mg/Tag, Venlafaxin XR zwischen 75 mg/Tag und 150 mg/Tag. Dies entsprach 50 % bis 100 % der zugelassenen maximalen Tagesdosis bei Bupropion XL bzw. 20 % bis 40 % bei Venlafaxin XR.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war in allen 6 Studien niedrig. Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial zu allen Zielgrößen mit einer Ausnahme in allen Studien als niedrig eingestuft. Bezüglich des sozialen Funktionsniveaus wurde das Verzerrungspotenzial in 2 von 3 Studien als hoch eingeschätzt.

Tabelle 4 fasst die wichtigsten Ergebnisse der Studien mit Bupropion XL zusammen. Weitere Zielgrößen werden im folgenden Text präsentiert. Im Anschluss an die Tabelle werden zunächst die Ergebnisse des Vergleichs von Bupropion XL und Placebo sowie von Bupropion XL und Venlafaxin XR in der Kurzzeitakuttherapie beschrieben. Dann folgen die Resultate des Vergleichs von Bupropion XL und Placebo in Studien zur Prävention einer „Winterdepression“. In Tabelle 5 und Tabelle 6 werden die Aussagen zur Nutzenbewertung jeweils in einer „Landkarte der Beleglage“ zusammengefasst.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien mit Bupropion XL

Endpunkt	Ergebnis der Meta-Analysen Gruppenunterschied [95 %-KI], p-Wert		
	Kurzzeitakuttherapie		Prävention des Rückfalls in eine Winterdepression
	Bupropion vs. Placebo	Bupropion vs. Venlafaxin	Bupropion vs. Placebo
Remission ^a	1,44 [1,13; 1,84] p=0,003	0,72 [0,54; 0,96] p=0,025	nicht relevant
Response ^a	1,47 [1,17; 1,85] p=0,001	0,70 [0,52; 0,94] p=0,018	nicht relevant
Depressions- skala Gesamtscore (MADRS) ^b	-1,84 [-2,97; -0,71] p=0,001 Cohen's d: -0,18 [-0,30; -0,07]	1,66 [0,24; 3,08] p=0,022 Cohen's d: 0,17 [0,03; 0,31]	nicht erhoben
Rückfall in die Winter- depression ^a	nicht relevant	nicht relevant	0,48 [0,35; 0,65] p<0,001
Depressions- skala Gesamtscore (HAMD-24- SAD) ^b	nicht relevant	nicht relevant	-1,89 [-3,11; -0,67] p=0,002 Cohen's d: -0,19 [-0,31; -0,07]
Depressions- skala Gesamtscore (HAMD-17) ^b	nicht erhoben	nicht erhoben	-1,19 [-1,96; -0,42] p=0,002 Cohen's d: -0,19 [-0,31; -0,07]
SUE ^a	0,35 [0,12; 1,01] p=0,052	0,51 [0,09; 2,94] p=0,449	0,00 [-0,01; 0,01] p=0,718 ^c
UE ^a	0,85 [0,68; 1,07] p=0,176	heterogene Ergebnisse	1,21 [0,86; 1,70] p=0,274
Abbruch wegen UE ^a	0,82 [0,52; 1,31] p=0,414	0,84 [0,44; 1,60] p=0,588	heterogene Ergebnisse
Sexuelle Dysfunktion (CSFQ) ^b	0,62 [-0,63; 1,87] p=0,329	0,71 [-0,54; 1,96] p=0,266	nicht erhoben
Soziales Funktionsniveau (SDS) ^b	-2,11 [-3,02; -1,20] p<0,001 Cohen's d: -0,28 [-0,40; -0,16]	0,96 [-0,17; 2,08] p=0,097	nicht erhoben
Gesundheits- bezogene Lebensqualität (Q-LES-Q) ^b	4,03 [1,90; 6,15] p<0,001 Cohen's d: 0,22 [0,11; 0,34]	-0,72 [-3,95; 2,50] p=0,660	nicht erhoben
Angst (HAMA) ^b	-1,23 [-2,12; -0,34] p=0,007 Cohen's d: -0,16 [-0,28; -0,05]	1,17 [-0,06; 2,39] p=0,062	nicht erhoben
Motivation und Energie (MEI) ^b	5,55 [2,66; 8,44] p<0,001 Cohen's d: 0,27 [0,12; 0,41]	-2,08 [-5,01; 0,85] p=0,164	nicht erhoben
Schmerz ^b	nicht erhoben	nicht erhoben	-0,03 [-0,60; 0,55] p=0,921

(Fortsetzung)

Tabelle 4 (Fortsetzung): Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien mit Bupropion XL

Detaillierte Angaben zu den Ergebnissen finden sich im Hauptteil des Berichts

a: Odds Ratio (wenn nicht anders bezeichnet), b: gewichtete Mittelwertsdifferenz; c: Risikodifferenz
CSFQ: Changes in Sexual Funktion Questionnaire; HAMA: Hamilton Anxiety Scale; HAMD: Hamilton Depression Scale; HAMD-24-SAD: Hamilton Depression Scale Seasonal Affective Disorder Version; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MADRS: Montgomery Åsberg Depression Rating Scale; MEI: Motivation and Energy Inventory; Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire; SDS: Sheenan Disability Scale; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse

Bupropion XL in der Kurzzeitakuttherapie

In den Studien zur Kurzzeitakuttherapie erreichte ein statistisch signifikant höherer Anteil von Patienten unter Bupropion XL eine **Remission** oder sprach auf die Therapie an (**Response**) als unter Placebo. Damit ist ein Nutzen von Bupropion XL für die Remission und die Response gegenüber Placebo belegt. Die **mittlere Änderung der depressiven Symptomatik** gemessen auf der MADRS war unter Bupropion XL zwar statistisch signifikant größer als unter Placebo, die Relevanz des Unterschieds konnte aber nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Nutzen bezüglich der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik ist damit nicht belegt.

Im Vergleich zu Venlafaxin XR war der Anteil der Patienten mit Remission oder Response bei Behandlung mit Bupropion XL statistisch signifikant geringer. Es gibt damit Belege für einen geringeren Nutzen von Bupropion XL im Vergleich zu Venlafaxin XR für die Remission und Response. Die mittlere Änderung der depressiven Symptomatik auf der MADRS war ebenfalls unter Bupropion XL geringer als unter Venlafaxin XR. Weil die Relevanz des Effekts nicht sicher eingeschätzt werden kann, ist ein geringerer Nutzen bezüglich der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik auf der MADRS damit jedoch nicht belegt.

Der Einfluss von Bupropion XL auf das **soziale Funktionsniveau, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Angstsymptomatik** sowie auf die **Motivation und Energie der Patienten** war statistisch signifikant größer als der von Placebo. Weil die Relevanz der Effekte nicht sicher eingeschätzt werden kann, ist der Nutzen bezüglich dieser Zielgrößen jedoch nicht belegt. Im Vergleich von Bupropion XL und Venlafaxin XR traten bezüglich der oben genannten Zielgrößen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf (siehe Tabelle 4).

Die Studien waren hinsichtlich des Designs und der Studiendauer nicht darauf ausgerichtet, **Suizidalität, Suizide** oder **Mortalität** zu untersuchen. Eine Interpretation der Ergebnisse zu diesen Zielgrößen ist somit in ihrer Aussagekraft limitiert und liefert keine abschließende Klärung. Unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten ergaben sich für die genannten Zielgrößen keine Belege für einen Schaden von Bupropion XL im Vergleich zu Placebo oder für einen größeren oder geringeren Schaden im Vergleich zu Venlafaxin XR.

Die Unterschiede in den Raten **unerwünschter Ereignisse**, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und von Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse zwischen Bupropion XL und Placebo waren nicht statistisch signifikant. Auch zwischen Bupropion XL und Venlafaxin XR unterschieden sich die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und die Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse nicht statistisch signifikant. Bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zeigte der Vergleich von Bupropion XL und Venlafaxin XR heterogene Ergebnisse (eine Studie mit statistisch signifikantem Vorteil für Bupropion XL, eine Studie ohne Gruppenunterschied). Damit gibt es keine Belege für einen Schaden von Bupropion XL im Vergleich zu Placebo oder für einen größeren oder geringeren Schaden im Vergleich zu Venlafaxin XR. Auch bezüglich der **sexuellen Dysfunktion** waren die Gruppenunterschiede zwischen Bupropion XL und Placebo bzw. Venlafaxin XR nicht statistisch signifikant. Damit gibt es auch für diese diese Zielgröße keinen Beleg für einen Schaden von Bupropion XL im Vergleich zu Placebo bzw. einen größeren oder geringeren Schaden im Vergleich zu Venlafaxin XR.

Bupropion XL zur Prävention des Rückfalls in eine „Winterdepression“

In den Studien zur Prävention eines **Rückfalls** in eine „Winterdepression“ wurden unter Bupropion XL statistisch signifikant geringere Rückfallraten beobachtet als unter Placebo. Ein Nutzen von Bupropion XL ist bezüglich der Prävention eines Rückfalls belegt. Auch die **mittlere Änderungen der depressiven Symptomatik** auf der HAMD-24-SAD und der HAMD-17 waren statistisch signifikant, die Relevanz der Gruppenunterschied war aber nicht einschätzbar. Ein Nutzen von Bupropion XL bezüglich der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik ist damit nicht belegt.

Der Einfluss von Bupropion XL auf die **Schmerzsymptomatik** unterschied sich nicht statistisch signifikant von dem unter Placebo. Ein Nutzen von Bupropion XL bezüglich der Schmerzsymptomatik bei depressiven Patienten ist damit nicht belegt.

Unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten ergaben sich für die **Suizidalität, Suizide oder Mortalität** keine Belege für einen Schaden von Bupropion XL im Vergleich zu Placebo.

Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit **unerwünschter Ereignisse** bzw. schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zwischen Bupropion XL und Placebo. Die Analyse der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse zeigte heterogene Ergebnisse. Es gibt damit keinen Beleg für einen Schaden von Bupropion XL bezüglich der unerwünschten Ereignisse bei Patienten mit einer „Winterdepression“.

Landkarten der Beleglage für Bupropion XL

Tabelle 5: Bupropion XL – Landkarte der Beleglage für die Akutstudien

Zielgröße	Bupropion vs. Placebo			Bupropion vs. Venlafaxin
	Alle:	Leicht / mittel depressiv ^a :	Schwer depressiv ^a :	
Remission	B+			B-
Response	B+			B-
Depressionsskala Gesamtscore	↔	↔	↔	↔
Soziales Funktionsniveau	↔			↔
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔			↔
Angst	↔			↔
Motivation und Energie	↔			↔
Mortalität	(↔)			(↔)
Suizidalität	(↔)			(↔)
Suizidversuche und Suizide	(↔)			(↔)
SUE	↔			↔
Gesamtrate UE	↔			↔
Abbruch wegen UE	↔			↔
Sexuelle Dysfunktion	↔			↔

B+ / B-: Beleg für eine Überlegenheit / Unterlegenheit von Bupropion
(B+) / (B-): Hinweis auf eine Überlegenheit / Unterlegenheit von Bupropion
↔: kein Beleg für Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen
(↔): kein Beleg für Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen bei unzureichender Datenlage

a: Definitionen: leicht/mittel depressiv: MADRS zu Studienbeginn ≤ 30; schwer depressiv: MADRS zu Studienbeginn > 30

MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 6: Bupropion – Landkarte der Beleglage für die Rückfallpräventionsstudien zur „Winterdepression“

Zielgröße	Bupropion vs. Placebo
Rückfallrate Studienende	B+
Depressionsskala Gesamtscore (HAMD-24-SAD)	↔
Depressionsskala Gesamtscore (HAMD-17)	↔
Schmerz	↔
Mortalität	(↔) (keine Ereignisse)
Suizidalität	(↔) (keine Ereignisse)
Suizidversuche und Suizide	(↔) (keine Ereignisse)
SUE	↔
Gesamtrate UE	↔
Abbruch wegen UE	↔
<p>B+ / B-: Beleg für eine Überlegenheit / Unterlegenheit von Bupropion (B+) / (B-): Hinweis auf eine Überlegenheit / Unterlegenheit von Bupropion ↔: kein Beleg für Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen (↔): kein Beleg für Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen bei unzureichender Datenlage</p> <p>HAMD-17: Hamilton Depression Rating Scale-17-item Version; HAMD-SAD: 24-item Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale, Seasonal Affective Disorder version; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Fazit

Reboxetin

Für einen überwiegenden Teil der potenziell relevanten Studien mit Reboxetin lagen wegen der unzureichenden Kooperation des Herstellers von Reboxetin (Pfizer) keine ausreichenden Daten vor. Es gibt den Nachweis, dass wegen der mangelnden Datenübermittlung durch Pfizer eine relevante Menge an Daten nicht zur Verfügung steht. Diese Bewertung der Studienlage bedeutet, dass eine weitere Auswertung der verfügbaren limitierten Daten und eine daraus abgeleitete Aussage zum Nutzen oder Schaden von Reboxetin wahrscheinlich hochgradig verzerrt wäre und damit keine valide Entscheidungsgrundlage für den Gemeinsamen Bundesausschuss darstellen kann. Auf Basis dieser Sachlage kann kein Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Reboxetin festgestellt werden.

Mirtazapin

Wegen unvollständiger Datenübermittlung durch den Hersteller von Mirtazapin (Essex Pharma) besteht der Verdacht, dass ein relevanter Teil der Daten zu Mirtazapin nicht zur Verfügung steht. Die Auswertung der verfügbaren Daten ist deshalb möglicherweise verzerrt. Die Ergebnisse der Bewertung von Mirtazapin stehen daher generell unter einem Vorbehalt, weil sie durch unveröffentlichte Daten infrage gestellt werden können. Dies gilt auch für Feststellungen insbesondere zu Schadenaspekten, bei denen keine Belege für oder Hinweise auf Unterschiede zwischen Mirtazapin und Placebo oder anderen Antidepressiva konstatiert wurden.

Mirtazapin in der Akuttherapie

Es gibt einen Beleg für einen Nutzen von Mirtazapin im Vergleich zu Placebo für das Ansprechen auf die Therapie (Response) in der Kurzzeitakuttherapie. Dieser Beleg steht jedoch unter einem Vorbehalt, da die Datenübermittlung für die Bewertung durch den Hersteller von Mirtazapin unvollständig war und unpublizierte Daten das Ergebnis potenziell infrage stellen können. Ein Nutzen von Mirtazapin ist für die Remission der Depression und für die mittlere Änderung der depressiven Symptomatik gemessen auf der HAMD nicht belegt.

Es gibt keine Belege für einen Zusatznutzen von Mirtazapin im Vergleich zu anderen Antidepressiva für die Zielgrößen Remission, Response und mittlere Änderung der depressiven Symptomatik in der Kurzzeit- oder Langzeitakuttherapie. Ebenfalls gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Mirtazapin bezüglich des sozialen Funktionsniveaus oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten ergaben sich für die Suizidalität, Suizide oder Mortalität keine Belege für einen Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu

Placebo oder für einen größeren oder geringeren Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu anderen Antidepressiva.

Es liegt ein Beleg für einen Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu Placebo für Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse vor. Dieser Beleg steht jedoch unter einem Vorbehalt (s. o.). Es gibt keinen Beleg, dass unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Mirtazapin häufiger auftreten als unter Placebo. Ein Schaden von Mirtazapin bezüglich sexueller Dysfunktion ist nicht belegt.

Im Vergleich zu anderen Antidepressiva sind ein größerer Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu Fluoxetin und ein geringerer Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu Paroxetin für Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse in der Kurzzeitakuttherapie belegt. Für die Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse gibt es darüber hinaus einen Hinweis für einen größeren Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu Sertralin für depressive Patienten ohne weitere Einschränkung und für SSRI-resistente depressive Patienten. Bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse gibt es einen Hinweis auf einen größeren Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu Venlafaxin XR. Diese Belege und Hinweise stehen jedoch unter einem Vorbehalt (s. o.). Die weiteren aktiven Vergleiche zeigten bezüglich unerwünschter Ereignisse keine Belege für einen größeren oder geringeren Schaden von Mirtazapin. Ein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu anderen Antidepressiva bezüglich der sexuellen Dysfunktion liegt nicht vor.

Mirtazapin in der Rückfallprävention

Es gibt einen Hinweis auf einen Nutzen von Mirtazapin im Vergleich zu Placebo bezüglich der Rückfallprävention (Rückfallrate und mittlere Änderung der depressiven Symptomatik). Dieser Hinweis steht jedoch unter einem Vorbehalt (s. o.). Ein Nutzen von Mirtazapin bei der Behandlung zur Rückfallprävention ist für die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht belegt.

Unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten ergaben sich für Suizidalität, Suizide oder Mortalität keine Belege für einen Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu Placebo. Es gibt einen Hinweis auf einen Schaden von Mirtazapin bezüglich der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse. Dieser Hinweis steht jedoch unter einem Vorbehalt (s. o.). Bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse oder schwerwiegender unerwünschter Ereignisse gibt es keinen Beleg für einen Schaden von Mirtazapin.

Bupropion XL

Bupropion XL in der Kurzzeitakuttherapie

Es gibt einen Beleg für einen Nutzen von Bupropion XL im Vergleich zu Placebo in der Kurzzeitakuttherapie für die Zielgrößen Remission und Response. Ein Nutzen bezüglich der mittleren Änderung der antidepressiven Symptomatik auf der MADRS ist nicht belegt.

Im Vergleich zu Venlafaxin XR ist ein geringerer Nutzen von Bupropion XL für die Remission und die Response belegt. Ein Zusatznutzen oder geringere Nutzen bezüglich der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik, gemessen auf der MADRS, ist nicht belegt.

Ein Nutzen von Bupropion XL im Vergleich zu Placebo bezüglich des sozialen Funktionsniveaus, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der Angstsymptomatik sowie der Motivation und Energie der Patienten ist nicht belegt. Ein Vergleich von Bupropion XL und Venlafaxin XR ergibt für diese genannten Zielgrößen keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Bupropion XL.

Unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten ergaben sich für die Suizidalität, Suizide oder Mortalität keine Belege für einen Schaden von Bupropion XL im Vergleich zu Placebo oder für einen größeren oder geringeren Schaden im Vergleich zu Venlafaxin.

Es gibt keine Belege für einen Schaden von Bupropion XL im Vergleich zu Placebo oder für einen größeren oder geringeren Schaden im Vergleich zu Venlafaxin XR für unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse oder sexuelle Dysfunktion.

Bupropion XL zur Prävention des Rückfalls in eine „Winterdepression“

Ein Nutzen von Bupropion XL im Vergleich zu Placebo ist für die Prävention des Rückfalls in eine „Winterdepression“ belegt. Ein Nutzen bezüglich der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik ist nicht belegt.

Es gibt keinen Beleg für einen Nutzen von Bupropion XL bezüglich der Schmerzsymptomatik depressiver Patienten.

Unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten ergaben sich für die Suizidalität, Suizide oder Mortalität keine Belege für einen Schaden von Bupropion XL im Vergleich zu Placebo.

Es gibt für den Einsatz von Bupropion XL zur Prävention des Rückfalls in eine „Winterdepression“ keinen Beleg für einen Schaden von Bupropion XL für unerwünschte

Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse.

Abschließender Kommentar

Der vorliegende Bericht zur Nutzenbewertung von Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin zeigt, dass das Ziel einer validen Nutzenbewertung gefährdet wird, wenn bestehendes Wissen nicht verfügbar gemacht wird. Das Problem kann nur durch eine gesetzliche Verpflichtung zur Publikation und Bereitstellung aller Studienergebnisse gelöst werden.