



**Berichtsplan
zum Bericht
„Selektive Serotonin- und Noradrenalin-
Wiederaufnahmehemmer (SNRI) bei Patienten mit
Depressionen“**

[Auftrag A05/20A]

Version 1.0

Stand: 20. März 2006

Thema:

Bewertung des Nutzens von selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) bei Patienten mit Depressionen

Auftraggeber: Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags: 22. Februar 2005

Interne Auftragsnummer: A05-20A als Teil des Auftrags A05-20 „Nutzenbewertung von trizyklischen Antidepressiva, selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern bei Patienten mit Depressionen, auch im Vergleich untereinander“

Kontakt:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Tel: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Email: A05-20A@iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

1	Hintergrund	4
2	Ziel der Untersuchung	8
3	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	9
3.1	Population.....	9
3.2	Intervention und Vergleichsbehandlung	9
3.3	Zielgrößen	10
3.4	Studientypen.....	10
3.5	Sonstige Studiencharakteristika	10
3.6	Ein-/Ausschlusskriterien	12
4	Informationsbeschaffung.....	14
5	Informationsbewertung	15
6	Informationssynthese und –analyse	16
6.1	Meta-Analyse	16
6.2	Sensitivitätsanalyse	16
6.3	Subgruppenanalyse.....	16
7	Literaturverzeichnis.....	18
8	Anhang	22
8.1	Zeitplan.....	22
8.2	Abkürzungsverzeichnis	23

1 HINTERGRUND

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat mit Schreiben vom 22.02.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen beauftragt, die Bewertung des Nutzens der in Deutschland zugelassenen selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) bei Patienten mit Depressionen vorzunehmen. Die Auftragskonkretisierung erfolgte mit den Schreiben vom 27. April 2005 und 30. Mai 2005.

Störungsbild

Depressionen sind häufige psychische Erkrankungen und verursachen nach Untersuchungen der Weltgesundheitsorganisation 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 und Schlafstörungen. Häufig beklagt werden auch körperliche Beschwerden wie Müdigkeit oder Schmerzen. Für die Diagnose einer klinisch relevanten depressiven Episode nach dem Diagnosesystem der ICD-10 müssen eine bestimmte Anzahl und Ausprägung dieser Beschwerden mindestens zwei Wochen lang vorhanden sein [2]. Abhängig von 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 oder rezidivierend auftreten [2]. Im Rahmen des Klassifikationssystems DSM-IV werden bei Vorhandensein der entsprechenden Symptomatik Episoden einer Major Depression definiert. Die Diagnose Major Depression bezeichnet das Vorhandensein einer einzelnen depressiven Episode (Major Depression, Einzelne Episode) oder zwei bzw. mehrerer Episoden (Major Depression, Rezidivierend). 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 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 oder hypomane Episoden vor [2].

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 Bundes-Gesundheitssurvey 1998 berichtet für die Major Depression eine 12-Monatsprävalenz 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 mit weiteren psychischen oder körperlichen Erkrankungen ist häufig [13,15]. Im Rahmen des Bundes-Gesundheitssurvey 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 deutliche Hinweise, dass eine verminderte oder veränderte Aktivität der zentralnervösen Übertragung von Monoaminen wie Serotonin und Noradrenalin für die Entwicklung einer Depression zumindest eine partielle Rolle spielt [18-20]. Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer bilden eine der neueren Wirkstoffgruppen zur medikamentösen Behandlung von depressiven Störungen. Sie beeinflussen sowohl das serotonerge als auch das noradrenerge System gleichermaßen und selektiv [21], indem sie die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt hemmen. SNRI werden daher auch als dual wirkende Antidepressiva bezeichnet. In Deutschland sind bisher zwei selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer zugelassen, Venlafaxin und Duloxetin. Venlafaxin hat eine höhere Affinität für den Rezeptor, der die Serotonin-Wiederaufnahme steuert, und zeigt bei niedrigeren Dosierungen eine geringere Wirkung hinsichtlich der Noradrenalin-Wiederaufnahme [22]. Die Wirkungen an anderen Rezeptoren im Zentralnervensystem, wie z.B. an Dopamin-Rezeptoren, sind äußerst gering [23].

Vergleichsinterventionen

Für die medikamentöse antidepressive Therapie stehen weitere Wirkstoffgruppen mit unterschiedlichen pharmakologischen Wirkmechanismen zur Verfügung, insbesondere selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs), die in den 80er Jahren eingeführt wurden, sowie tri- und tetrazyklische Antidepressiva und Monoaminoxidasehemmer, die seit den 50er Jahren zur Depressionsbehandlung eingesetzt werden. Andere neuere Wirkstoffe, z.B. Mirtazapin oder Reboxetin, lassen sich keiner dieser genannten Gruppen zuordnen und

haben jeweils unterschiedliche Rezeptorwirkungen. Als pflanzliche Substanz wird auch Johanniskraut zur Behandlung leichter und mittelgradiger depressiver Störungen eingesetzt.

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.

Ergebnisparameter

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 [24]: 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 Behandlung wird häufig als mindestens 50%-ige Besserung der depressiven Symptomatik operationalisiert [25]. 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 vier Wochen, eine Remission nach acht Wochen erwartet [26]. Es besteht Konsens, dass Studien in der Akutphase mindestens sechs Wochen dauern sollten, besser acht bis zehn Wochen, um das volle Ausmaß der Symptombesserung zu erfassen [27]. Hält die Remission, also die Symptomfreiheit, über einen bestimmten längeren Zeitraum (etwa sechs Monate) an, so spricht man von Genesung (recovery) [24]. Rückfall (relapse) bezeichnet ein Wiederauftreten der vollen depressiven Symptomatik während der Phase der Remission, jedoch vor der Genesung. Unter einer Wiedererkrankung (recurrence) versteht man das Auftreten einer neuen depressiven Episode nach vorangegangener Genesung.

In der ersten Therapiephase zur Behandlung der akuten Symptomatik sollte eine Remission und die damit verbundene Wiederherstellung der psychosozialen Funktionsfähigkeit das Ziel sein [28,29]. In der zweiten Phase, der Erhaltungstherapie, steht die Rückfallprävention im Vordergrund und in der dritten Phase das Vermeiden einer Wiedererkrankung [30]. Entsprechend diesem Verständnis wird die Akuttherapie als erste Phase gegenüber der Erhaltungstherapie und der Phasenprophylaxe, d.h. der Prävention von Wiedererkrankungen, abgegrenzt.

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 Hamilton Depression Rating Scale (HDRS),

die Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) und das Beck Depression Inventory (BDI). Diese Skalen bilden jeweils etwas unterschiedliche Aspekte der Erkrankung ab [31].

Aus dem Störungsbild der Erkrankung bzw. aus den mit ihr verbundenen Symptomen und der dargestellten Operationalisierung ergeben sich die in Abschnitt 3.3 aufgeführten patientenrelevanten Therapieziele.

2 ZIEL DER UNTERSUCHUNG

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung der selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) Venlafaxin und Duloxetin im Vergleich zu einer Placebo-Gabe

und

- die Nutzenbewertung der selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) Venlafaxin und Duloxetin im Vergleich untereinander und zu anderen Antidepressiva

jeweils bei Patienten mit Depressionen hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

3 KRITERIEN FÜR DEN EINSCHLUSS VON STUDIEN IN DIE UNTERSUCHUNG

3.1 Population

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

Es werden auch Patienten mit somatischer bzw. psychiatrischer Komorbidität berücksichtigt. Depression muss hierbei die psychiatrische Primärdiagnose sein. Die Antidepressiva müssen in erster Linie zur Depressionsbehandlung (und nicht z.B. zur Angstbehandlung) verwendet worden sein.

3.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Die zu prüfenden Interventionen sind die zwei selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Venlafaxin und Duloxetin in den in Deutschland für die Behandlung von Depressionen zugelassenen Darreichungsformen und Dosierungen.

Diese zwei Antidepressiva sollen sowohl für die Kurzzeittherapie zur Akutbehandlung der Depression als auch für die Langzeittherapie zur Rückfallprävention und zur Phasenprophylaxe geprüft werden.

Als Vergleichsinterventionen werden eine Placebobehandlung oder andere in der ambulanten Versorgung relevante, chemisch definierte Antidepressiva sowie Johanniskraut betrachtet. Als in der ambulanten Versorgung relevant werden diejenigen Antidepressiva definiert, von denen im Jahr 2004 im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung mindestens 3 Mio. definierte Tagesdosen verordnet worden sind. Als Grundlage für die diesbezügliche Klassifizierung wird der Arzneimittelverordnungsreport 2005 herangezogen [32].

3.3 Zielgrößen

Als Zielgrößen für die Untersuchung werden Parameter verwendet, die eine Beurteilung folgender patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Erhöhung der vollen Remissionsrate (z.B. gemessen anhand geeigneter Depressionsskalen, siehe Abschnitt 1 „Ergebnisparameter“)
- Symptomreduktion (z.B. 50 % Symptomreduktion und mittlere Symptomreduktion)
- Reduktion von Rückfällen (Wiederauftreten der vollen depressiven Symptomatik während der Remissionsphase) und Wiedererkrankungen (nach vorangegangener Genesung)
- Reduktion der Suizidalität
- Verbesserung der Lebensqualität
- Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus einschließlich Arbeits- und Erwerbsfähigkeit
- Reduktion der therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse
- Verringerung von tödlichen und nicht-tödlichen Komplikationen von gegebenenfalls die Depression begleitenden Erkrankungen (z.B. vaskuläre Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit)

3.4 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 3.3 genannten Therapieziele und alle unter 3.2 genannten Interventionen ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar. Für den zu erstellenden Bericht werden daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen. Aufgrund der hohen Placebo-Ansprechrates [33] wird eine Verblindung der Studienteilnehmer und behandelnden Ärzte als erforderlich angesehen.

3.5 Sonstige Studiencharakteristika

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 von systematischen 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 [34].

Von der europäischen Arzneimittelbehörde EMEA wird eine Studiendauer für Kurzzeitstudien zur Beurteilung von Antidepressiva bei Depressionen von etwa sechs Wochen empfohlen [35]. Für Langzeitstudien zur Rückfallprophylaxe, bei denen nach einer (kontrollierten oder unkontrollierten) Behandlungsphase von etwa acht bis zwölf Wochen eine Randomisierung der Responder erfolgt, empfiehlt die EMEA eine Nachbeobachtungszeit von sechs Monaten und für den Nachweis der Prävention des Wiederauftretens neuer depressiver Episoden Studien von mindestens einem Jahr [35]. Um dieser Empfehlung gerecht zu werden, wird im vorliegenden Bericht für die Nutzenbewertung generell eine Mindestbeobachtungszeit für Kurzzeitstudien von sechs Wochen festgelegt, da innerhalb dieses Zeitraumes ein Ansprechen auf die Therapie erwartet werden kann. Speziell zur Beurteilung des Nutzens hinsichtlich einer Reduktion der Suizidalität – und auch nur dafür – werden jedoch gegebenenfalls auch Studien mit kürzerer Dauer betrachtet, da es Hinweise darauf gibt, dass aufgrund der aktivierenden Wirkung von Antidepressiva suizidale Gedanken und Suizidversuche insbesondere in den frühen Phasen der Behandlung verstärkt auftreten können [36]. Zur Beurteilung des Nutzens in Hinblick auf die Reduktion von Rückfällen wird eine Studiendauer von mindestens sechs Monaten ab dem Zeitpunkt der Randomisierung vorausgesetzt.

Entsprechend dem Vorgehen der Leitliniengruppe Depression des britischen National Institute for Clinical Excellence werden Studien, bei denen weniger als 15 % der Teilnehmer eine bipolare Störung und mindestens 85 % die Primärdiagnose einer Depression bzw. weniger als 20 % der Teilnehmer eine Dysthymie und mehr als 80 % die Primärdiagnose einer Depression hatten, zur Nutzenbewertung von antidepressiven Therapien als noch ausreichend geeignet erachtet [37].

Eine Beschränkung auf anderweitige Studiencharakteristika ist nicht vorgesehen.

3.6 Ein-/Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung werden alle Studien einbezogen, die

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

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit einer depressiven Störung wie unter 3.1 definiert
E2	Intervention: Venlafaxin oder Duloxetin wie unter 3.2 definiert
E3	Vergleichsbehandlung: wie unter 3.2 definiert
E4	Zielgrößen, die sich aus den in 3.3 formulierten Therapiezielen ableiten
E5	Randomisierte kontrollierte klinische Studien mit Verblindung der Studienteilnehmer und der behandelnden Ärzte
E6	Studiendauer mindestens 6 Wochen oder Betrachtung von Suizidalität (auch mit gegebenenfalls kürzerer Studiendauer)
E7	Publikationssprache Deutsch, Englisch, Französisch oder andere Publikationssprachen, wenn englischer Titel und/oder englischer Abstract dieser Publikation vorhanden sind, aus denen die Relevanz der Studie hervorgeht

Ausschlusskriterien

- A1 Langzeit-Verlängerungsstudien bei Respondern ohne erneute Randomisierung (extension studies in responders without re-randomisation), bei denen nach einer randomisierten Studienphase lediglich die Responder in beiden Studienarmen die Studie ohne erneute Randomisierung fortführen
- A2 Studien, in denen auch Patienten mit Dysthymie aufgenommen wurden, wenn weniger als 80 % der Teilnehmer die Primärdiagnose einer Depression hatten, und Studien, in denen auch Patienten mit bipolarer Störung aufgenommen wurden, wenn weniger als 85 % der Teilnehmer die Primärdiagnose einer Depression hatten, wie unter 3.5 beschrieben.
- A3 Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
- A4 Keine Volltext-Publikation verfügbar^a

a: Als Volltext-Publikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [38] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.

4 INFORMATIONSBESCHAFFUNG

Die Suche nach relevanten Studien wird in folgenden Quellen durchgeführt:

Quelle	Kommentar
Bibliographische Datenbanken	Suche in folgenden Datenbanken: <ul style="list-style-type: none"> - Cochrane CENTRAL - EMBASE - MEDLINE - PsycINFO - PSYINDEX plus
Hersteller	Anfrage an Hersteller von Venlafaxin und Duloxetin in Deutschland bzgl. publizierter und nicht publizierter Studien. Notwendige Voraussetzung für die Berücksichtigung bislang nicht publizierter Daten: <ol style="list-style-type: none"> (a) Die Daten sind nachweislich unter Berücksichtigung der generellen methodischen Standards entstanden. (b) Der Hersteller stimmt der Veröffentlichung im Rahmen des Institutsberichts zu.
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, PsycINFO, Cochrane Datenbanken (CDSR, DARE, HTA Database) - Suche in der Studiendatenbank PsiTri - Suche in öffentlich zugänglichen Dokumenten der Zulassungsbehörden EMEA und FDA - Suche in Studienregistern der Hersteller, sofern verfügbar - Ggf. Kontaktaufnahme mit Autoren einzelner Publikationen, z.B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten

5 INFORMATIONSBEWERTUNG

Die Dokumentation der Studiencharakteristika und -ergebnisse sowie deren Bewertung erfolgt anhand von standardisierten Dokumentationsbögen, deren grundsätzliche Struktur und Bestandteile auf den Internetseiten des Instituts veröffentlicht sind.

6 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.

6.1 Meta-Analyse

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.

6.2 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen sind insbesondere geplant für

- die biometrische Qualitätsbewertung anhand der in den Extraktionsbögen (s. Abschnitt 5) vorgegebenen ordinalen Einteilung,
- die in den Publikationen beschriebenen Per-Protokoll-Auswertungen (versus ITT-Auswertungen), sofern möglich, und
- ein (statistisches) Modell mit festen Effekten (versus einem Modell mit zufälligen Effekten), falls eine Meta-Analyse vorgenommen wird.

6.3 Subgruppenanalyse

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

- Geschlecht
- Schweregrad (leicht, mittelschwer, schwer z.B. nach ICD oder DSM)
- Behandlungsresistenz (Definition in den jeweiligen Studien)
- Versorgungssetting (stationär vs. fachärztlich ambulant vs. nicht fachärztlich ambulant)
- Vorliegen psychiatrischer und/oder somatischer Komorbidität
- Alter
- Dosis
- unterschiedliche begleitende antidepressive Behandlungen

- Falls bei einer eventuell durchgeführten Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität beobachtet wird, kann eine Subgruppenanalyse für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale sinnvoll sein.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Üstün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJ. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *British Journal of Psychiatry* 2004; 184: 386-392.
2. Weltgesundheitsorganisation. Internationale Klassifikation psychischer Störungen - ICD-10 Kapitel V (F): Diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis. Bern: Verlag Hans Huber; 2004.
3. American Psychiatric Association. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen. DSM-IV. Göttingen: Hogrefe; 1998.
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. *International Journal of Methods in Psychiatric Research* 2003; 12(1): 3-21.
5. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde. Rahmenkonzept Integrierte Versorgung Depression. *Nervenarzt* 2005; 76(1): 105-121.
6. Judd LL. The clinical course of unipolar major depressive disorders. *Archives of General 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. *American Journal of 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. *American Journal of Psychiatry* 2000; 157(2): 229-233.
9. Tylee A, Gastpar M, Lepine 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. DEPRES Steering Committee. *International Clinical Psychopharmacology* 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. *American Journal of 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: 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, Schmidtke B, Winter S, Müller N. Zusatzsurvey "Psychische Störungen" (Bundesgesundheitsurvey 98): Häufigkeit, psychosoziale Beeinträchtigungen und Zusammenhänge mit körperlichen Erkrankungen. Anlagen (Anlagen zum Schlussbericht BMBFW 01 EH 9701/8). München: Max-Planck-Institut für Psychiatrie, Klinische Psychologie und Epidemiologie, Eigenverlag; 2000.
15. Härter M, Baumeister H. Psychische Komorbidität bei somatischen Erkrankungen: Prävalenz, Ätiologie und Diagnostik. In: Faller H, Hrsg. Psychotherapie bei somatischen Erkrankungen - Krankheitsmodelle und Therapiepraxis. Stuttgart: Thieme; 2005. S. 7-17.
16. Jacobi F, Wittchen HU, Höltling 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). *Psychological Medicine* 2004; 34: 1-15.
17. Wulsin LR, Vaillant GE, Wells VE. A systematic review of the mortality of depression. *Psychosomatic Medicine* 1999; 61(1): 6-17.
18. Goodwin FK, Bunney WE, Jr. Depressions following reserpine: a reevaluation. *Seminars in Psychiatry* 1971; 3(4): 435-448.
19. Delgado PL. How antidepressants help depression: mechanisms of action and clinical response. *Journal of Clinical 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. *Archives of General Psychiatry* 1990; 47: 411-418.
21. Müller WE, Haen E, Fritze J, Rütger E, Laux G, Bauer M et al. Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) - Antidepressiva mit dualem Wirkmechanismus. *Psychopharmakotherapie* 2004; 11(3): 71-75.
22. Stahl SM, Grady MM, Moret C, Briley M. SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectrums* 2005; 10(9): 732-747.
23. Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG, Shaw JL, Thompson L, Nelson DL, et al. Comparative Affinity of Duloxetine and Venlafaxine for Serotonin and Norepinephrine Transporters in vitro and in vivo, Human Serotonin Receptor Subtypes, and Other Neuronal Receptors. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25(6): 871-880.
24. 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. *Archives of General Psychiatry* 1991; 48(9): 851-855.
25. Thase ME. Relapse and recurrence in unipolar major depression: short-term and long-term approaches. *Journal of Clinical Psychiatry* 1990; 51(6 Suppl): 51-57.
 26. Thase ME. Achieving Remission and Managing Relapse in Depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 2003; 64(18 Suppl): 3-7.
 27. Rush AJ, Kupfer DJ. Strategies and tactics in the treatment of depression. In: Gabbard GO, Hrsg. *Treatment of psychiatric disorders*. Washington: American Psychiatric Publishing; 2001. S. 1417-1439.
 28. Mann JJ. The medical management of depression. *New England Journal of Medicine* 2005; 353(17): 1819-1834.
 29. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *American Journal of Psychiatry* 2000; 157(4 Suppl): 1-45.
 30. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 1991; 52 (5 Suppl): 28-34.
 31. Demyttenaere K, de Fruyt J. Getting what you ask for: on the selectivity of depression rating scales. *Psychotherapy & Psychosomatics* 2003; 72(2): 61-70.
 32. Lohse MJ, Lorenzen A, Müller-Oerlinghausen B. Psychopharmaka. In: Schwabe U, Paffrath D, Hrsg. *Arzneiverordnungs-Report 2005*. Heidelberg: Springer; 2006. S. 820-864.
 33. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA* 2002; 287(14): 1840-1847.
 34. 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. *European Psychiatry* 2001; 16: 327-335.
 35. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Depression. London: EMEA; 2002.
 36. Cipriani A, Barbui C, Geddes JR. Suicide, depression and antidepressants. *BMJ* 2005; 330: 373-374.
 37. National Institute for Clinical Excellence. Depression: Management of depression in primary and secondary care. National Clinical Practice Guideline 23. 2004.

38. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne Deal. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Annals of Internal Medicine* 2001; 134: 663-694.

8 ANHANG

8.1 Zeitplan

Arbeitsschritt	Termin (geplant)
Veröffentlichung des Vorberichts	3. Quartal 2006
Einholung von Stellungnahmen	Bis drei Wochen nach Veröffentlichung des Vorberichts
Wissenschaftliche Anhörung	3./4. Quartal 2006
Weitergabe des Abschlussberichts an den G-BA	4. Quartal 2006
Veröffentlichung des Abschlussberichts	Zwei Monate nach Weitergabe an den G-BA

8.2 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BDI	Beck Depression Inventory
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition
EMBASE	Excerpta Medica Database
EMA	European Medicines Agency
FDA	U.S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAMD, HDRS	Hamilton Depression (Rating) Scale
HTA	Health Technology Assessment
ICD	International Classification of Diseases
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
MADRS	Montgomery Asberg Depression Rating Scale
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
RCT(s)	Randomized Controlled Trial/Randomisierte kontrollierte Studie
RDC	Research Diagnostic Criteria
SNRI	Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer