

**Selektive Serotonin- und
Noradrenalin-
Wiederaufnahmehemmer
(SNRI) bei Patienten mit
Depressionen**

Berichtsplan

Auftrag A05-20A
Version 2.0
Stand: 20.05.2008

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.02.2005

Interne Auftragsnummer:

A05-20A

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

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

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: Depression, Duloxetin, Venlafaxin, SNRI, selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, systematische Übersicht

Der vorliegende Berichtsplan soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) bei Patienten mit Depressionen. Berichtsplan A05-20A . Köln: IQWiG; 2008.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abbildungsverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
2 Ziel der Untersuchung	5
3 Projektablauf	6
3.1 Verlauf des Projekts	6
3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans	6
4 Methoden	8
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	8
4.1.1 Population.....	8
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung	8
4.1.3 Zielgrößen	9
4.1.4 Studientypen.....	9
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika	10
4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien	11
4.2 Informationsbeschaffung	12
4.3 Informationsbewertung	13
4.4 Informationssynthese und -analyse	13
4.4.1 Meta-Analyse	13
4.4.2 Sensitivitätsanalyse	13
4.4.3 Subgruppenanalyse.....	13
5 Literaturverzeichnis	15

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematischer Phasenverlauf der Depression (adaptiert nach [31])..... 4

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BDI	Beck Depression Inventory
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition
EMA	European Medicines Agency
FDA	U.S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAMD	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
RCT(s)	Randomized Controlled Trial/Randomisierte kontrollierte Studie
RDC	Research Diagnostic Criteria
SNRI	Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

1 Hintergrund

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]. Für den Bericht werden unter dem Begriff „Depressionen“ alle Formen der unipolaren Depression außer der Dysthymie verstanden.

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-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 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. der Patient also nicht mehr die volle Symptomatik zeigt. Das Ansprechen auf Behandlung wird häufig als mindestens 50 %ige Besserung der depressiven Symptomatik operationalisiert [25;26]. 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 [27]. 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 [28]. 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 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 [29;30]. In der zweiten Phase, der Erhaltungstherapie, steht die Rückfallprävention im Vordergrund und in der dritten Phase das Vermeiden eines Rezidivs [31]. Entsprechend diesem Verständnis wird die Akuttherapie als erste Phase gegenüber der Erhaltungstherapie und der Rezidivprophylaxe abgegrenzt (siehe Abbildung 1).

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 (HAMD), die Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) und das Beck Depression Inventory (BDI). Diese Skalen bilden jeweils etwas unterschiedliche Aspekte der Erkrankung ab [32].

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

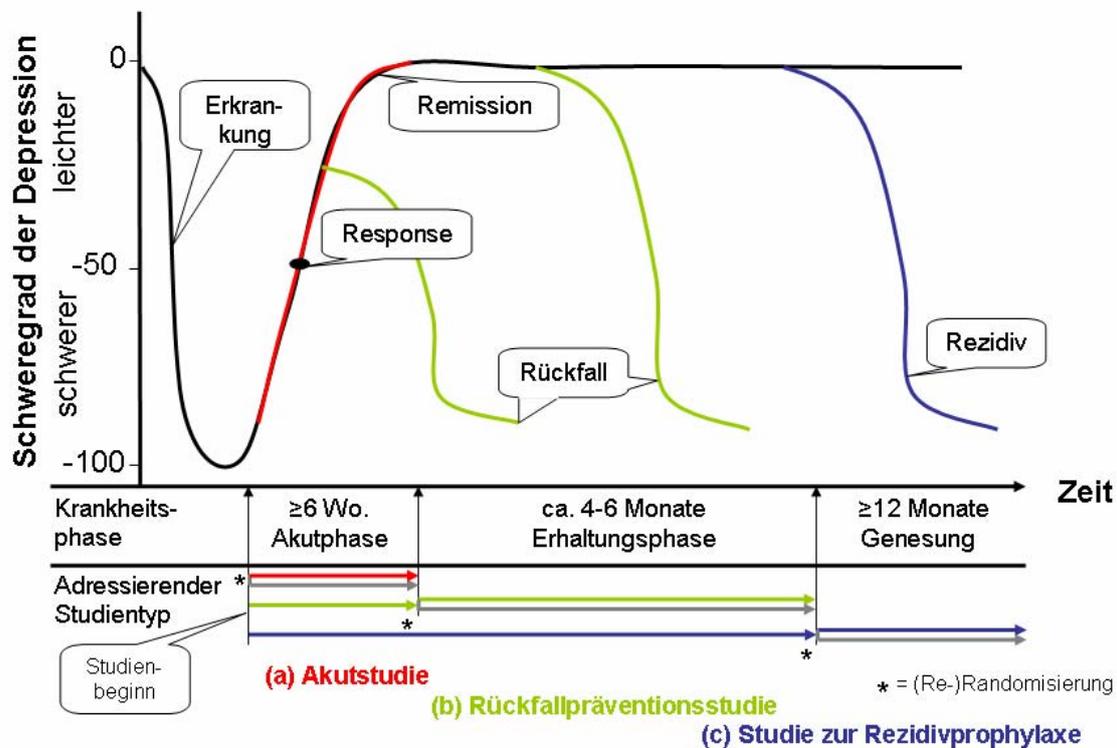


Abbildung 1: Schematischer Phasenverlauf der Depression (adaptiert nach [31])

Studien für die 3 Krankheitsphasen Akut-, 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 bis 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 in rezidivierend erkrankten depressiven Patienten (Kontrollgruppenarm im Anschluss an die Randomisierung in Grau).

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 Ziel der Untersuchung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung der selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) Venlafaxin und Duloxetin bei der Behandlung der akuten Phase der Depression, bei der Erhaltungstherapie (Rückfallprävention) und bei der Rezidivprophylaxe im Vergleich zu einer Placebo-Gabe

und

- die Nutzenbewertung der selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) Venlafaxin und Duloxetin bei der Behandlung der akuten Phase der Depression, bei der Erhaltungstherapie (Rückfallprävention) und bei der Rezidivprophylaxe im Vergleich untereinander und zu anderen Antidepressiva

jeweils bei Patienten mit Depressionen hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

3 Projektablauf

3.1 Verlauf des Projekts

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 27.04.2005 und 30.05.2005.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 20.03.2006 wurde am 29.03.2006 im Internet veröffentlicht. Am 04.10.2007 wurde hierzu ein Amendment in der Version vom 25.09.2007 publiziert. Zu dem Amendment einschließlich Berichtsplan Version 1.0 konnten bis zum 02.11.2007 Stellungnahmen eingereicht werden (Anhörung). Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen wurden am 27.11.2007 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Stellungnahmen und die Dokumentation der Erörterung sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“) im Internet veröffentlicht. Die vorliegende Version 2.0 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. Relevante Informationen aus der Anhörung können in die Nutzenbewertung einfließen. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zu klärungsbedürftigen Aspekten aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt.

Nach der Anhörung 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 des Berichtsplans

Der vorliegende Berichtsplan enthält die mit Amendment 1 eingeführten Änderungen.

Durch das Stellungnahmeverfahren zum Berichtsplan Version 1.0 sowie Amendment 1 haben sich darüber hinaus folgende Änderungen am Berichtsplan Version 2.0 ergeben:

- Spezifizierung der verwendeten Begrifflichkeiten für die Benennung der verschiedenen Phasen der depressiven Erkrankung sowie der jeweils zugehörigen Studiendesigns (Akutphase → Akutstudie, Erhaltungsphase → Rückfallpräventionsstudie, Genesung → Studie zur Rezidivprophylaxe); darauf aufbauend Darstellung der sich daraus ergebenden unterschiedlichen Fragestellungen (gesamter Berichtsplan)

- Spezifizierung der für die Zielgrößen verwendeten Begrifflichkeiten (Kapitel 1 und Abschnitt 4.1.3)
- Spezifizierung dahin gehend, dass die Zielgrößen in der Operationalisierung der jeweiligen Studie ausgewertet werden (Abschnitt 4.1.3) und dass der Einfluss der ggf. unterschiedlichen Operationalisierungen im Rahmen von Sensitivitätsanalysen untersucht werden soll (Abschnitt 4.4.2)
- Änderung der Anforderungen an die Vergleichsintervention dahin gehend, dass das Kriterium der Mindestverschreibungshäufigkeit (3 Mio. DDD) fallen gelassen wird (Abschnitt 4.1.2)
- Änderung der Bewertung der Suizidalität dahin gehend, dass keine Ausnahmen gemacht werden hinsichtlich der Analyse von Einzelitems sowie der geforderten Mindeststudiendauer (Abschnitte 4.1.3, 4.1.5 und 4.1.6)
- Präzisere Formulierung der Anforderungen bezüglich der Studiendauer sowie der Messung der Zielgrößen (Abschnitte 4.1.5 und 4.1.6)
- Spezifizierung des geplanten Vorgehens hinsichtlich der Durchführung von Wirkstoffklassenvergleichen (Abschnitt 4.4)
- Präzisierung der geplanten Meta-Analysen und Sensitivitätsanalysen (Abschnitte 4.4.1 und 4.4.2)

Darüber hinaus ergaben sich während der Überarbeitung des Berichtsplans folgende Änderungen:

- Spezifizierung des Begriffs der „Depressionen“ (als alle Formen der unipolaren Depression außer der Dysthymie) (Kapitel 1 und Abschnitt 4.1.6)
- Klarstellung, dass auch für die Vergleichsbehandlung geprüft wird, ob diese gemäß dem jeweiligen Zulassungsstatus eingesetzt wird (Abschnitt 4.1.2)
- Spezifizierung des Umgangs mit Zulassungsänderungen im Laufe des Projektes (Abschnitt 4.1.2)
- Spezifizierung des Umgangs mit möglicherweise vorliegenden systematischen Abweichungen von der in Deutschland empfohlenen Dosierung (Abschnitt 4.1.2)
- Explizite Nennung von „Mortalität“ als patientenrelevantes Therapieziel entsprechend den gesetzlichen Anforderungen (diese Zielgröße war zuvor unter „unerwünschten Arzneimittelwirkungen“ subsummiert worden) (Abschnitt 4.1.3)
- Anpassung der Struktur des Berichtsplans Version 2.0 an die derzeitige allgemeine Struktur der Berichtspläne des IQWiG

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 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.

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Die zu prüfenden Interventionen sind die zwei selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Venlafaxin und Duloxetin. Diese zwei Antidepressiva sollen sowohl für die Kurzzeittherapie zur Akutbehandlung der Depression als auch für die Langzeittherapie zur Rückfallprävention und zur Rezidivprophylaxe geprüft werden.

Als Vergleichsinterventionen werden eine Placebobehandlung oder andere in der ambulanten Versorgung relevante, chemisch definierte Antidepressiva sowie Johanniskraut betrachtet.

Sowohl die Prüf- als auch die Vergleichsinterventionen werden nur innerhalb 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 im Vergleich zur Prüfintervention zu niedrige Dosierung der Vergleichsintervention, 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

Als 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)

Bezüglich der Änderung der depressiven Symptomatik werden sowohl umfassende Depressionsskalen (z. B. HAM-D, MADRS) herangezogen wie auch Skalen zu relevanten einzelnen Symptombereichen. Als relevant werden solche einzelnen Symptombereiche angesehen, die in den derzeit gültigen Versionen der Klassifikationssysteme ICD-10 [2;33] oder DSM-IV-TR [3] als im Rahmen der Depression auftretende Symptome beschrieben werden.

- Rückfall/Rezidiv/Verschlechterung der Symptomatik (z. B. gemessen anhand geeigneter Depressionsskalen; nur Rückfallpräventionsstudien und Studien zur Rezidivprophylaxe)
- Mortalität
- Suizidalität
- Suizide / versuchte Suizide
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Soziales Funktionsniveau einschließlich Arbeits- und Erwerbsfähigkeit
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Tödliche und nichttödliche Komplikationen von gegebenenfalls die Depression begleitenden Erkrankungen (z. B. vaskuläre Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit)

Die jeweilige Operationalisierung der Zielgrößen in den Studien wird hinsichtlich ihrer Angemessenheit, Relevanz und Messsicherheit geprüft. Ergebnisse aus Skalen werden nur dann berichtet, wenn in den jeweiligen Ergebnispublikationen Verweise auf Publikationen zur Validierung der verwendeten Skala enthalten sind oder es sich um allgemein gebräuchliche Skalen handelt. Es werden im Allgemeinen keine einzelnen Items aus Skalen betrachtet.

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 RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen. Aufgrund der hohen Placebo-Ansprechrates [34] wird eine Verblindung der Studienteilnehmer und behandelnden Ärzte als erforderlich angesehen.

4.1.5 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 [35].

Von der europäischen Arzneimittelbehörde EMA wird eine Studiendauer für Akutstudien zur Beurteilung von Antidepressiva bei Depressionen von etwa sechs Wochen empfohlen [26]. 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 EMA eine Nachbeobachtungszeit von bis zu sechs Monaten und für den Nachweis der Rezidivprophylaxe Studien von mindestens einem Jahr [26]. Um dieser Empfehlung gerecht zu werden, wird im vorliegenden Bericht für die Nutzenbewertung generell eine Mindestbeobachtungszeit für Akutstudien von sechs Wochen festgelegt, da innerhalb dieses Zeitraumes ein Ansprechen auf die Therapie erwartet werden kann.

Zur Beurteilung des Nutzens in Hinblick auf die Rückfallprävention bzw. Rezidivprophylaxe mit Randomisierung der Responder vor der Langzeitphase werden gemäß der EMA-Richtlinie [26] folgende Mindestbehandlungsdauern festgelegt: Rückfallprävention: 6 Monate (inkl. Akutphase); Rezidivprophylaxe: 12 Monate (nach der Erhaltungsphase).

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 [36].

Eine Beschränkung auf anderweitige Studiencharakteristika ist nicht vorgesehen.

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: Venlafaxin oder Duloxetin wie unter 4.1.2 definiert
E3	Vergleichsbehandlung: wie unter 4.1.2 definiert
E4	Zielgrößen, die sich aus den in 4.1.3 formulierten Therapiezielen ableiten
E5	Randomisierte kontrollierte klinische Studien mit Verblindung der Studienteilnehmer und der behandelnden Ärzte wie unter 4.1.4 definiert
E6a	Studiendauer mindestens 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, Französisch oder andere Publikationssprachen, wenn englischer Titel und/oder englischer Abstract dieser Publikation vorhanden sind, aus denen die Relevanz der Studie hervorgeht
Ausschlusskriterien	
A1	Erhaltungsstudien und Studien zur Rezidivprophylaxe bei Respondern ohne Randomisierung vor der Erhaltungs- bzw. Genesungsphase
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 4.1.5 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 [37] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

4.2 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 öffentlich zugänglichen Studienregistern - Suche in Studienergebnisregistern der Hersteller, sofern verfügbar - Ggf. Kontaktaufnahme mit Autoren einzelner Publikationen, z. B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten

4.3 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.

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.

Eine Zusammenfassung von Studien verschiedener Wirkstoffe aus derselben Wirkstoffklasse (z. B. SSRI) ist vorgesehen. Bei Hinweisen auf eine durch die verschiedenen Substanzen einer Klasse bedingte Heterogenität erfolgt dann gegebenenfalls eine separate Analyse nach den einzelnen Substanzen. Diese Betrachtung erfolgt auf Zielgrößenebene. Schlussfolgerungen werden bei Abwesenheit von Hinweisen auf Heterogenität auch in Bezug auf die Wirkstoffklasse gezogen.

4.4.1 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. 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.

4.4.2 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen sind – soweit sinnvoll und durchführbar – vorgesehen für:

- die biometrische Qualitätsbewertung
- unterschiedliche Operationalisierungen der Zielgrößen
- ggf. für andere, möglicherweise eine beobachtete Heterogenität erzeugende Faktoren oder für möglicherweise die Effektschätzung beeinflussende Faktoren

4.4.3 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
- spezifische, im Vordergrund der Erkrankung stehende Einzelsymptomatik

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

Unter Subgruppen werden im Rahmen dieses Berichts Teilpopulationen von Patienten verstanden, die eine spezifische Ausprägung eines Merkmals aufweisen (z. B. einer bestimmten Altersgruppe angehören) bzw. eine spezifische Intervention (z. B. eine bestimmte begleitende antidepressive Behandlung) erhalten.

Zur Bewertung des Nutzens hinsichtlich einzelner Subgruppen werden folgende Arten von Studien herangezogen: Studien, die ausschließlich eine bestimmte Gruppe von Patienten betrachten, indem die Ausprägung des jeweiligen Merkmals als Ein- bzw. Ausschlusskriterium für die Studienpopulation zugrunde gelegt wurde bzw. die Intervention in der Studie darstellt (z. B. Studien ausschließlich mit Patienten > 65 Jahre, Studien ausschließlich mit stationärer Behandlung), sowie Studien, in denen der Vergleich von Patienten mit bestimmten Merkmalen prospektiv definiert wurde (z. B. Vergleich unterschiedlich schwer erkrankter Patienten) bzw. ein post hoc definierter Vergleich ohne relevantes Verzerrungspotenzial durchgeführt werden kann (z. B. nach Geschlecht).

Darüber hinaus werden Studien betrachtet, in denen der Effekt der Intervention (z. B. bezüglich einzelner Symptome) ohne expliziten Einschluss von Patienten mit diesem Merkmal (d. h. spezifische, im Vordergrund der Erkrankung stehende Einzelsymptomatik) in der gesamten Studienpopulation betrachtet worden ist.

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: Textrevision; 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, Psychotherapie und Nervenheilkunde. 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, 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. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14(3): 139-151.
10. Wittchen HU, Muller N, Pfister H, Winter S, Schmidt-kunz 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" (Bundes-Gesundheitssurvey 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 Diagnostik. In: Faller H (Ed). Psychotherapie bei somatischen Erkrankungen: Krankheitsmodelle und Therapiepraxis. Stuttgart: Thieme; 2005. S. 7-17.
16. Jacobi F, Wittchen HU, Hölting 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. Müller WE, Haen E, Fritze J, Rüther 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 Spectr* 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. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48(9): 851-855.
25. Thase ME. Relapse and recurrence in unipolar major depression: short-term and long-term approaches. *J Clin Psychiatry* 1990; 51(6 Suppl): 51-57.

26. European Medicines Agency. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression [Online]. 25.04.2002 [Zugriff am 04.09.2006]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/051897en.pdf>.
27. Thase ME. Achieving remission and managing relapse in depression. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(Suppl 18): 3-7.
28. Rush AJ, Kupfer DJ. Strategies and tactics in the treatment of depression. In: Gabbard G.O. (Ed). *Treatment of psychiatric disorders*. Washington: American Psychiatric Publishing; 2001. S. 1417-1439.
29. Mann JJ. The medical management of depression. *N Engl J Med* 2005; 353(17): 1819-1834.
30. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2000; 157(4 Suppl): 1-45.
31. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1991; 52(5 Suppl): 28-34.
32. Demyttenaere K, De Fruyt J. Getting what you ask for: on the selectivity of depression rating scales. *Psychother Psychosom* 2003; 72(2): 61-70.
33. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH. Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F); klinisch-diagnostische Leitlinien. Bern: Huber; 2005.
34. 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.
35. 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. *Eur Psychiatry* 2001; 16(6): 327-335.
36. National Institute for Clinical Excellence. Depression: management of depression in primary and secondary care [Online]. 15.12.2004 [Zugriff am 23.12.2007]. (National Clinical Practice Guideline; Band 23). URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg023fullguideline.pdf>.
37. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Gøtzsche PC et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134(8): 663-694.