IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

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

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag A05-20A
Version 1.0
Stand: 19.11.2008

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (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

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

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.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung selektiver Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) bei Patienten mit Depressionen. Zu diesem Bericht können Stellungnahmen abgegeben werden, die gegebenenfalls zu einer Ergänzung und / oder Überarbeitung des Berichts führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen finden Sie auf der Internetseite des Instituts (www.iqwig.de), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und einen Leitfaden.

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

Der vorliegende Bericht soll wie folgt zitiert werden:

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

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ..... **x**

Abbildungsverzeichnis ..... **xv**

Abkürzungsverzeichnis ..... **xxvii**

1 Hintergrund **1**

2 Ziele der Untersuchung **8**

3 Projektablauf **9**

4 Methoden **10**

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung **10**

4.1.1 Population 10

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung 10

4.1.3 Zielgrößen 10

4.1.4 Studientypen 11

4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika 12

4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien 13

4.2 Informationsbeschaffung **14**

4.2.1 Literaturrecherche 14

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien 15

4.2.3 Identifizierung relevanter Studien 16

4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien 16

4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Berichtsplan 17

4.3 Informationsbewertung **17**

4.4 Informationssynthese und -analyse **19**

4.4.1 Charakterisierung der Studien 20

4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 21

4.4.3 Meta-Analyse 24

4.4.4 Sensitivitätsanalysen 25

4.4.5 Subgruppenanalysen 26

4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan **28**

5 Ergebnisse **29**

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung ... 29
5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche ... 29
5.1.2 Studienregister ... 31
5.1.3 Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen ... 34
5.1.4 Anfrage an Hersteller ... 34
5.1.5 Anfrage an Autoren ... 43
5.1.6 Informationen aus der Anhörung zum Berichtsplan ... 43
5.1.7 Resultierender Studienpool ... 43
5.2 Duloxetin ... 52
5.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien – Duloxetin ... 52
5.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 52
5.2.1.2 Studien- und Publikationsqualität ... 69
5.2.2 Ergebnisse zu Therapiezielen – Duloxetin ... 73
5.2.2.1 Remission ... 75
5.2.2.2 Änderung der depressiven Symptomatik ... 87
5.2.2.3 Änderung von Einzelsymptomen und / oder Begleitsymptomen ... 109
5.2.2.3.1 Angst ... 112
5.2.2.3.2 Schmerz ... 122
5.2.2.3.3 Kognition ... 130
5.2.2.3.4 Somatische Symptome ... 131
5.2.2.4 Rückfall / Rezidiv / Verschlechterung der Symptomatik ... 138
5.2.2.5 Mortalität ... 140
5.2.2.6 Suizidalität / Suizide / versuchte Suizide ... 142
5.2.2.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 146
5.2.2.8 Soziales Funktionsniveau einschließlich Arbeits- und Erwerbsfähigkeit ... 164
5.2.2.9 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen ... 173
5.2.2.9.1 Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ... 174
5.2.2.9.2 Sexuelle Dysfunktion ... 188
5.2.2.9.3 Anzahl der Patienten mit Bluthochdruck ... 197
5.2.2.10 Komplikationen von Begleiterkrankungen (z. B. vaskuläre Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit) ... 203
5.2.3 Subgruppenanalysen – Duloxetin ... 204
5.2.3.1 Geschlecht ... 204
5.2.3.2 Schweregrad ... 208
5.2.3.3 Behandlungsresistenz ... 211

5.2.3.4 Versorgungssetting ... 211
5.2.3.5 Vorliegen psychiatrischer und / oder somatischer Komorbidität ... 212
5.2.3.6 Alter ... 212
5.2.3.7 Dosis ... 212
5.2.3.8 Begleitende antidepressive Behandlungen ... 212
5.2.3.9 Spezifische, im Vordergrund der Erkrankung stehende Einzelsymptomatik ... 213
5.2.4 Sensitivitätsanalysen ... 214
5.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse – Duloxetin ... 215
5.3 Venlafaxin ... 231
5.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien – Venlafaxin ... 231
5.3.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 231
5.3.1.2 Studien- und Publikationsqualität ... 283
5.3.1.2.1 Umgang mit Studien mit groben Mängeln ... 284
5.3.2 Ergebnisse zu Therapiezielen – Venlafaxin ... 293
5.3.2.1 Remission ... 297
5.3.2.2 Änderung der depressiven Symptomatik ... 323
5.3.2.3 Änderung von Einzelsymptomen und / oder Begleitsymptomen ... 374
5.3.2.3.1 Angst ... 385
5.3.2.3.2 Schmerz ... 402
5.3.2.3.3 Kognition ... 403
5.3.2.3.4 Schlaf ... 406
5.3.2.3.5 Energie ... 407
5.3.2.4 Rückfall / Rezidiv / Verschlechterung der Symptomatik ... 410
5.3.2.5 Mortalität ... 416
5.3.2.6 Suizidalität / Suizide / versuchte Suizide ... 422
5.3.2.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 429
5.3.2.8 Soziales Funktionsniveau einschließlich Arbeits- und Erwerbsfähigkeit ... 451
5.3.2.9 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen ... 461
5.3.2.9.1 Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ... 466
5.3.2.9.2 Sexuelle Dysfunktion ... 498
5.3.2.9.3 Anzahl der Patienten mit Bluthochdruck ... 501
5.3.2.10 Komplikationen von Begleiterkrankungen (z. B. vaskuläre Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit) ... 507
5.3.3 Subgruppenanalysen – Venlafaxin ... 508
5.3.3.1 Geschlecht ... 509

5.3.3.2 Schweregrad ... 514
5.3.3.3 Behandlungsresistenz ... 517
5.3.3.4 Versorgungssetting ... 517
5.3.3.5 Vorliegen psychiatrischer und / oder somatischer Komorbidität ... 519
5.3.3.6 Alter ... 520
5.3.3.7 Dosis ... 522
5.3.3.8 Begleitende antidepressive Behandlungen ... 522
5.3.3.9 Spezifische, im Vordergrund der Erkrankung stehende Einzelsymptomatik ... 522
5.3.4 Sensitivitätsanalysen ... 524
5.3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse – Venlafaxin ... 526
5.4 Direktvergleich Duloxetin / Venlafaxin ... 557
5.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien – Direktvergleich ... 557
5.4.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 557
5.4.1.2 Studien- und Publikationsqualität ... 562
5.4.2 Ergebnisse zu Therapiezielen – Direktvergleich ... 564
5.4.2.1 Remission ... 565
5.4.2.2 Änderung der depressiven Symptomatik ... 567
5.4.2.3 Änderung von Einzelsymptomen und / oder Begleitsymptomen ... 571
5.4.2.3.1 Angst ... 571
5.4.2.4 Schlaf ... 572
5.4.2.5 Rückfall / Rezidiv / Verschlechterung der Symptomatik ... 574
5.4.2.6 Mortalität ... 574
5.4.2.7 Suizidalität / Suizide / versuchte Suizide ... 575
5.4.2.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 576
5.4.2.9 Soziales Funktionsniveau einschließlich Arbeits- und Erwerbsfähigkeit ... 584
5.4.2.10 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen ... 585
5.4.2.10.1 Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ... 586
5.4.2.10.2 Sexuelle Dysfunktion ... 588
5.4.2.10.3 Anzahl der Patienten mit Bluthochdruck ... 590
5.4.2.11 Komplikationen von Begleiterkrankungen (z. B. vaskuläre Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit) ... 592
5.4.3 Subgruppenanalysen – Direktvergleich ... 593
5.4.3.1 Geschlecht ... 593

5.4.3.2 Schweregrad ... 593
5.4.3.3 Behandlungsresistenz ... 594
5.4.3.4 Versorgungssetting ... 594
5.4.3.5 Vorliegen psychiatrischer und / oder somatischer Komorbidität ... 594
5.4.3.6 Alter ... 594
5.4.3.7 Dosis ... 595
5.4.3.8 Begleitende antidepressive Behandlungen ... 595
5.4.3.9 Spezifische, im Vordergrund der Erkrankung stehende Einzelsymptomatik ... 595
5.4.4 Sensitivitätsanalysen ... 596
5.4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse – Direktvergleich ... 597
5.5 Zusammenfassung ... 604
6 Diskussion ... 605
6.1 Datenlage und Qualität ... 605
6.2 Verfügbarkeit relevanter Studien bzw. Daten ... 608
6.3 Besonderheiten der Nutzenbewertung bei Antidepressiva ... 609
6.4 Zusammenfassung der Beleglage und Interpretation relevanter Sachverhalte anhand der Literatur ... 614
6.4.1 Remission, Änderung der depressiven Symptomatik, Rückfall, Rezidiv ... 614
6.4.2 Änderung von Einzelsymptomen / Begleitsymptomen ... 617
6.4.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und soziales Funktionsniveau ... 618
6.4.4 Mortalität und Suizidalität ... 619
6.4.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen ... 620
6.4.6 Subgruppen ... 623
6.4.7 Offene Forschungsfragen ... 627
7 Fazit ... 629
8 Liste der eingeschlossenen Studien ... 633
8.1 Duloxetin ... 633
8.2 Venlafaxin ... 639
8.3 Direktvergleich ... 652
9 Literatur ... 653
Anhang A – Suchstrategien ... 667
Anhang B – Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen ... 675

Anhang C – Liste der gescreenten systematischen Übersichten 688

Anhang D – bislang unveröffentlichte Informationen pharmazeutischer Unternehmen 693

Anhang E – Ergebnisparameter und Messinstrumente 719

Anhang F – weitere Analysen..... 724

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Einschlusskriterien 13
Tabelle 2: Übersicht der Ausschlusskriterien 13
Tabelle 3: Operationalisierung von Zielgrößen 22
Tabelle 4: Studienpool Duloxetin 46
Tabelle 5: Studienpool Venlafaxin 47
Tabelle 6: Studienpool Direktvergleich 49
Tabelle 7: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Duloxetin) 54
Tabelle 8: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Duloxetin) 60
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Duloxetin) 67
Tabelle 10: Studien- und Publikationsqualität (Duloxetin) 70
Tabelle 11: Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Depression (Duloxetin) 74
Tabelle 12: Definitionen für Remission, Ansprechen und Rückfall (Duloxetin) 76
Tabelle 13: Remissionsraten im HAMD-17 (Duloxetin; LOCF- und MMRM-Auswertung) 78
Tabelle 14: Remissionsraten in der MADRS (Duloxetin; LOCF- und MMRM-Auswertung) 82
Tabelle 15: Ansprechraten im HAMD (Duloxetin; LOCF- und MMRM-Auswertung) 89
Tabelle 16: Ansprechraten in der MADRS (Duloxetin; LOCF- und MMRM-Auswertung) 93
Tabelle 17: HAMD-17 – Gesamtscore (Duloxetin; primäre Auswertung) 99
Tabelle 18: MADRS – Gesamtscore (Duloxetin; primäre Auswertung) 103
Tabelle 19: Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Angst, Schmerz, Energie, Kognition, Schlaf, Somatisierung (Duloxetin) 110
Tabelle 20: HAMA – Gesamtscore (Duloxetin; primäre Auswertung) 113
Tabelle 21: HADS – Angst Subskala (Duloxetin; primäre Auswertung) 120
Tabelle 22: VAS – Item „Overall Pain Severity“ (Duloxetin; primäre Auswertung) 123
Tabelle 23: BPI – Item „Average Pain“ (Duloxetin; primäre Auswertung) 128
Tabelle 24: MMSE (Duloxetin; primäre Auswertung) 130
Tabelle 25: SSI-28 (Duloxetin; primäre Auswertung) 132
Tabelle 26: SQ-SS (Duloxetin; primäre Auswertung) 136
Tabelle 27: Rückfallraten gemessen anhand des CGI-S und der DSM-IV-Kriterien (Duloxetin) 139
Tabelle 28: Mortalität (Duloxetin) 140

Tabelle 29: Suizidalität als SUE (Duloxetin) ... 143
Tabelle 30: Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Lebensqualität (Duloxetin) ... 146
Tabelle 31: SF-36 (Duloxetin; primäre Auswertung) ... 148
Tabelle 32: QLDS-Gesamtscore (Duloxetin; primäre Auswertung) ... 157
Tabelle 33: Q-LES-Q (Duloxetin; primäre Auswertung) ... 161
Tabelle 34: Übersicht der patientenrelevanten Skalen – soziales Funktionsniveau (Duloxetin) ... 164
Tabelle 35: EWPS (Duloxetin; primäre Auswertung) ... 166
Tabelle 36: SDS (Duloxetin; primäre Auswertung) ... 168
Tabelle 37: Übersicht Zielparameter unerwünschte Ereignisse und patientenrelevante Skalen zu sexueller Dysfunktion (Duloxetin) ... 173
Tabelle 38: Unerwünschte Ereignisse: Gesamtraten und Studienabbrüche (Duloxetin) ... 175
Tabelle 39: Sexuelle Dysfunktion – nur Studien mit vorhandenen Skalendaten (Duloxetin) 190
Tabelle 40: Hypertonierate – nur Studien mit vorgegebener Definition (Duloxetin) ... 198
Tabelle 41: Subgruppenanalyse: HAMD17-Änderung nach Geschlecht (Duloxetin) ... 205
Tabelle 42: Übersicht der patientenrelevanten Daten zu Therapiezielen (Duloxetin) ... 224
Tabelle 43: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen (Duloxetin) ... 226
Tabelle 44: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin) ... 238
Tabelle 45: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Venlafaxin) 260
Tabelle 46: Charakterisierung der Studienpopulationen (Venlafaxin) ... 276
Tabelle 47: Studien- und Publikationsqualität (Venlafaxin) ... 285
Tabelle 48: Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Depression (Venlafaxin) ... 294
Tabelle 49: Definitionen für Remission, Ansprechen, Rückfall und Rezidiv (Venlafaxin) .. 300
Tabelle 50: Remissionsraten in der HAMD (Venlafaxin) ... 307
Tabelle 51: Remissionsraten in der MADRS (Venlafaxin) ... 312
Tabelle 52: Kombinierte Remissionsraten (Venlafaxin) ... 317
Tabelle 53: Ansprechraten in der HAMD (Venlafaxin) ... 326
Tabelle 54: Ansprechraten in der MADRS (Venlafaxin) ... 331
Tabelle 55: Ansprechraten – kombiniertes oder auf CGI definiertes Kriterium (Venlafaxin) ... 336

Tabelle 56: Veränderung der HAMD-17 (Venlafaxin) ... 347
Tabelle 57: Veränderung der MADRS (Venlafaxin) ... 358
Tabelle 58: Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Angst, Schmerz, Kognition, Schlaf, Somatisierung (Venlafaxin) ... 375
Tabelle 59: HAMA – Gesamtscore (Venlafaxin) ... 387
Tabelle 60: HADS – Angst-Subskala (Venlafaxin) ... 395
Tabelle 61: BSA (Venlafaxin) ... 398
Tabelle 62: Covi-Skala (Venlafaxin) ... 399
Tabelle 63: VAS-Item „Overall Assessment of Pain“ (Venlafaxin) ... 402
Tabelle 64: d2-Test (Venlafaxin) ... 403
Tabelle 65: MMSE (Venlafaxin) ... 404
Tabelle 66: CFQ (Venlafaxin) ... 405
Tabelle 67: Clinical Interview-Sleep Section (Venlafaxin) ... 406
Tabelle 68: MEI (Venlafaxin) ... 407
Tabelle 69: Rückfall- bzw. Rezidivraten (Venlafaxin) ... 411
Tabelle 70: Mortalität (Venlafaxin) ... 416
Tabelle 71: Suizidalität als SUE (Venlafaxin) ... 422
Tabelle 72: Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Lebensqualität (Venlafaxin) ... 429
Tabelle 73: SF-36 (Venlafaxin) ... 435
Tabelle 74: QLDS (Venlafaxin) ... 442
Tabelle 75: Q-LES-Q (Venlafaxin) ... 444
Tabelle 76: GLF (Venlafaxin) ... 448
Tabelle 77: Übersicht der patientenrelevanten Skalen – soziales Funktionsniveau (Venlafaxin) ... 451
Tabelle 78: EWPS (Venlafaxin) ... 455
Tabelle 79: SAS-SR (Venlafaxin) ... 456
Tabelle 80: SDS (Venlafaxin) ... 458
Tabelle 81: Übersicht Zielparameter unerwünschte Ereignisse und patientenrelevante Skalen zu sexueller Dysfunktion (Venlafaxin) ... 462
Tabelle 82: Unerwünschte Ereignisse (Venlafaxin) ... 467

Tabelle 83: Sexuelle Dysfunktion – nur Studien mit vorhandenen Skalendaten (Venlafaxin) 499

Tabelle 84: Hypertonierate – nur Studien mit vorgegebener Definition (Venlafaxin) 502

Tabelle 85: Subgruppenanalyse: HAMD / MADRS Änderung nach Geschlecht (Venlafaxin) 510

Tabelle 86: Übersicht der patientenrelevanten Daten zu Therapiezielen (Venlafaxin) 539

Tabelle 87: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen – Substanzklassen (Venlafaxin) 546

Tabelle 88: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen – Einzelsubstanzen (Venlafaxin) 551

Tabelle 89: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Direktvergleich) 560

Tabelle 90: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Direktvergleich) 561

Tabelle 91: Charakterisierung der Studienpopulationen (Direktvergleich) 562

Tabelle 92: Studien- und Publikationsqualität (Direktvergleich) 563

Tabelle 93: Definitionen für Remission und Ansprechen (Direktvergleich) 565

Tabelle 94: Remissionsraten in der HAMD-17 (Direktvergleich; LOCF- und MMRM-Auswertung) 566

Tabelle 95: Ansprechraten in der HAMD-17 (Direktvergleich; LOCF- und MMRM-Auswertung) 568

Tabelle 96: HAMD-17 – Gesamtscore (Direktvergleich; primäre Auswertung) 570

Tabelle 97: HAMA LOCF (Direktvergleich) 571

Tabelle 98: PSQI LOCF (Direktvergleich) 573

Tabelle 99: Mortalität (Direktvergleich) 574

Tabelle 100: Suizidalität als SUE (Direktvergleich) 575

Tabelle 101: SF-36 LOCF (Direktvergleich) 577

Tabelle 102: EQ-5D LOCF (Direktvergleich) 581

Tabelle 103: QLDS LOCF (Direktvergleich) 582

Tabelle 104: SDS LOCF (Direktvergleich) 584

Tabelle 105: Unerwünschte Ereignisse (Direktvergleich) 586

Tabelle 106: Sexuelle Dysfunktion – nur Studien mit vorhandenen Skalendaten (Direktvergleich) 589

Tabelle 107: Hypertonierate – nur Studien mit vorgegebener Definition (Direktvergleich) . 591

Tabelle 108: Übersicht der patientenrelevanten Daten zu Therapiezielen (Direktvergleich) 602

Tabelle 109: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen (Direktvergleich) 603

Tabelle 110: HAMD-17 – Gesamtscore (Duloxetin; sekundäre Auswertung) 724

Tabelle 111: MADRS – Gesamtscore (Duloxetin; sekundäre Auswertung) 728

Tabelle 112: HAMD-17 – Gesamtscore (Direktvergleich; sekundäre Auswertung) 731

Tabelle 113: HAMD-17 – Gesamtscore nach Schweregrad (Duloxetin; primäre Auswertung; Studien mit angekündigter Analyse) 761

Tabelle 114: Depressionsendpunkte nach Schweregrad (Venlafaxin; Studien mit angekündigter Analyse) 766

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematischer Phasenverlauf der Depression (adaptiert nach [38]) 6
Abbildung 2: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening 30
Abbildung 3: Studienpool der Nutzenbewertung 44
Abbildung 4: Meta-Analyse Remission, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien 84
Abbildung 5: Meta-Analyse Remission, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien 84
Abbildung 6: Meta-Analyse Remission, Duloxetin vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien. 85
Abbildung 7: Meta-Analyse Remission, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien..... 85
Abbildung 8: Meta-Analyse Remission, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien..... 85
Abbildung 9: Meta-Analyse Remission, Duloxetin vs. Escitalopram, Langzeit-Akutstudien. 86
Abbildung 10: Meta-Analyse Ansprechen, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien 95
Abbildung 11: Meta-Analyse Ansprechen, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien 95
Abbildung 12: Meta-Analyse Ansprechen, Duloxetin vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien 96
Abbildung 13: Meta-Analyse Ansprechen, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien .. 96
Abbildung 14: Meta-Analyse Ansprechen, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien .. 96
Abbildung 15: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien 105
Abbildung 16: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien..... 106
Abbildung 17: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Duloxetin vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien 106
Abbildung 18: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien 107
Abbildung 19: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien 107
Abbildung 20: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Duloxetin vs. Escitalopram, Langzeit-Akutstudien 107
Abbildung 21: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien..... 117
Abbildung 22: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien..... 117

Abbildung 23: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Duloxetin vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien 118

Abbildung 24: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien 118

Abbildung 25: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien 118

Abbildung 26: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Duloxetin vs. Escitalopram, Langzeit-Akutstudien 119

Abbildung 27: Meta-Analyse VAS-Gesamtscore, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien 126

Abbildung 28: Meta-Analyse VAS-Gesamtscore, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien 127

Abbildung 29: Meta-Analyse SSI-Gesamtscore, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien 134

Abbildung 30: Meta-Analyse SSI-Gesamtscore, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien 135

Abbildung 31: Meta-Analyse SF-36, Summenscore psychische Gesundheit, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien 153

Abbildung 32: Meta-Analyse SF-36, Summenscore psychische Gesundheit, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien 154

Abbildung 33: Meta-Analyse SF-36, Summenscore körperliche Gesundheit, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien 154

Abbildung 34: Meta-Analyse SF-36, Summenscore körperliche Gesundheit, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien 154

Abbildung 35: Meta-Analyse QLDS-Gesamtscore, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien 159

Abbildung 36: Meta-Analyse QLDS-Gesamtscore, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien 159

Abbildung 37: Meta-Analyse SDS-Gesamtscore, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien 170

Abbildung 38: Meta-Analyse SDS-Gesamtscore, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien 170

Abbildung 39: Meta-Analyse UEs, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien 179

Abbildung 40: Meta-Analyse UEs, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien 179

Abbildung 41: Meta-Analyse UEs, Duloxetin vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien 180

Abbildung 42: Meta-Analyse UEs, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien..... 180

Abbildung 43: Meta-Analyse UEs, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien..... 180

Abbildung 44: Meta-Analyse UEs, Duloxetin vs. Escitalopram, Langzeit-Akutstudien..... 181

Abbildung 45: Meta-Analyse SUEs, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien 182

Abbildung 46: Meta-Analyse SUEs, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien 182

Abbildung 47: Meta-Analyse SUEs, Duloxetin vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien..... 183

Abbildung 48: Meta-Analyse SUEs, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien 183

Abbildung 49: Meta-Analyse SUEs, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien 183

Abbildung 50: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien..... 184

Abbildung 51: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien 185

Abbildung 52: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Duloxetin vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien..... 185

Abbildung 53: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien..... 185

Abbildung 54: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien..... 186

Abbildung 55: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Duloxetin vs. Escitalopram, Langzeit-Akutstudien..... 186

Abbildung 56: Meta-Analyse ASEX-Gesamtscore, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien..... 194

Abbildung 57: Meta-Analyse ASEX-Gesamtscore, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien 195

Abbildung 58: Meta-Analyse ASEX-Gesamtscore, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien..... 195

Abbildung 59: Meta-Analyse ASEX-Gesamtscore, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien..... 195

Abbildung 60: Meta-Analyse Remission, Duloxetin vs. SSRI, Erkrankungsschwere ≤37 % vom Maximalscore 209

Abbildung 61: Meta-Analyse Remission, Duloxetin vs. SSRI, Erkrankungsschwere >37 % vom Maximalscore 210

Abbildung 62: Meta-Analyse Ansprechen, Duloxetin vs. SSRI, Erkrankungsschwere ≤37 % vom Maximalscore 210

Abbildung 63: Meta-Analyse Ansprechen, Duloxetin vs. SSRI, Erkrankungsschwere >37 % vom Maximalscore 210
Abbildung 64: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien ... 319
Abbildung 65: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien..... 319
Abbildung 66: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit-Akutstudien 320
Abbildung 67: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien. 320
Abbildung 68: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. Sertralin, Kurzzeit-Akutstudien .. 320
Abbildung 69: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien 321
Abbildung 70: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien. 321
Abbildung 71: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. Amitriptylin, Kurzzeit-Akutstudien 321
Abbildung 72: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien322
Abbildung 73: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien . 338
Abbildung 74: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien 339
Abbildung 75: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit-Akutstudien 339
Abbildung 76: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien 340
Abbildung 77: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Sertralin, Kurzzeit-Akutstudien 340
Abbildung 78: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien 341
Abbildung 79: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien 341
Abbildung 80: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Amitriptylin, Kurzzeit-Akutstudien 342
Abbildung 81: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Imipramin, Kurzzeit-Akutstudien 342
Abbildung 82: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Trazodon, Kurzzeit-Akutstudien 342
Abbildung 83: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien 343
Abbildung 84: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien 368

Abbildung 85: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien 369

Abbildung 86: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit-Akutstudien..... 369

Abbildung 87: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien 370

Abbildung 88: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien 370

Abbildung 89: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Sertralin, Kurzzeit-Akutstudien 371

Abbildung 90: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Clomipramin, Kurzzeit-Akutstudien 371

Abbildung 91: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Amitriptylin, Kurzzeit-Akutstudien 371

Abbildung 92: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien 372

Abbildung 93: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien..... 391

Abbildung 94: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien..... 392

Abbildung 95: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien..... 392

Abbildung 96: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Sertralin, Kurzzeit-Akutstudien..... 392

Abbildung 97: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien..... 393

Abbildung 98: Meta-Analyse HADS – Angst-Subskala, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien..... 396

Abbildung 99: Meta-Analyse HADS – Angst-Subskala, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit-Akutstudien..... 397

Abbildung 100: Meta-Analyse HADS – Angst-Subskala, Venlafaxin vs. Clomipramin, Kurzzeit-Akutstudien 397

Abbildung 101: Meta-Analyse MEI-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien..... 408

Abbildung 102: Meta-Analyse MEI-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien ... 408

Abbildung 103: Meta-Analyse Rezidivrate, Venlafaxin vs. Placebo, Langzeitstudien, Definition 1 ... 413

Abbildung 104: Meta-Analyse Rezidivrate, Venlafaxin vs. Placebo, Langzeitstudien, Definition 2 ... 413

Abbildung 105: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Placebo, Langzeitstudien ... 414

Abbildung 106: Meta-Analyse SF-36, Summenscore psychische Gesundheit, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien ... 441

Abbildung 107: Meta-Analyse SF-36, Summenscore körperliche Gesundheit, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien ... 441

Abbildung 108: Meta-Analyse Q-LES-Q, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien ... 445

Abbildung 109: Meta-Analyse Q-LES-Q, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien ... 446

Abbildung 110: Meta-Analyse Q-LES-Q, Venlafaxin vs. Sertralin, Kurzzeit-Akutstudien ... 446

Abbildung 111: Meta-Analyse Q-LES-Q, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien ... 446

Abbildung 112: Meta-Analyse SDS-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien ... 458

Abbildung 113: Meta-Analyse SDS-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien ... 459

Abbildung 114: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien ... 476

Abbildung 115: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien ... 477

Abbildung 116: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit-Akutstudien ... 477

Abbildung 117: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien ... 478

Abbildung 118: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Sertralin, Kurzzeit-Akutstudien ... 478

Abbildung 119: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien ... 479

Abbildung 120: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien ... 479

Abbildung 121: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Amitriptylin, Kurzzeit-Akutstudien ... 479

Abbildung 122: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Imipramin, Kurzzeit-Akutstudien ... 480

Abbildung 123: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Clomipramin, Kurzzeit-Akutstudien ... 480

Abbildung 124: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien ... 480

Abbildung 125: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Placebo, Rezidivprophylaxe ... 481

Abbildung 126: Meta-Analyse SUEs, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien 483
Abbildung 127: Meta-Analyse SUEs, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien 483
Abbildung 128: Meta-Analyse SUEs, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit-Akutstudien 484
Abbildung 129: Meta-Analyse SUEs, Venlafaxin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien..... 484
Abbildung 130: Meta-Analyse SUEs, Venlafaxin vs. Sertralin, Kurzzeit-Akutstudien 484
Abbildung 131: Meta-Analyse SUEs, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien..... 485
Abbildung 132: Meta-Analyse SUEs, Venlafaxin vs. Clomipramin, Kurzzeit-Akutstudien. 485
Abbildung 133: Meta-Analyse SUEs, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien..... 485
Abbildung 134: Meta-Analyse SUEs, Venlafaxin vs. Placebo, Rezidivprophylaxe 486
Abbildung 135: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien..... 488
Abbildung 136: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel 489
Abbildung 137: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien..... 490
Abbildung 138: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit-Akutstudien..... 491
Abbildung 139: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien..... 491
Abbildung 140: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Sertralin, Kurzzeit-Akutstudien..... 492
Abbildung 141: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien..... 492
Abbildung 142: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien..... 493
Abbildung 143: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Amitriptylin, Kurzzeit-Akutstudien..... 493
Abbildung 144: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Imipramin, Kurzzeit-Akutstudien..... 493
Abbildung 145: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Clomipramin, Kurzzeit-Akutstudien..... 494
Abbildung 146: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Trazodon, Kurzzeit-Akutstudien..... 494

Abbildung 147: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien ... 494

Abbildung 148: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Placebo, Rezidivprophylaxe ... 495

Abbildung 149: Meta-Analyse CSFQ-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien ... 500

Abbildung 150: Meta-Analyse CSFQ-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien ... 500

Abbildung 151: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. SSRI, Erkrankungsschwere ≤50 % vom Maximalscore ... 515

Abbildung 152: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. SSRI, Erkrankungsschwere >50 % vom Maximalscore ... 516

Abbildung 153: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. TZA, ambulant ... 518

Abbildung 154: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. TZA, stationär ... 519

Abbildung 155: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Placebo, ältere Patienten ... 521

Abbildung 156: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Placebo, jüngere Patienten ... 521

Abbildung 157: Meta-Analyse Remission, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich ... 567

Abbildung 158: Meta-Analyse Ansprechen, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich ... 569

Abbildung 159: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich ... 570

Abbildung 160: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich ... 572

Abbildung 161: Meta-Analyse PSQI-Gesamtscore, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich ... 573

Abbildung 162: Meta-Analyse SF-36, Summenscore psychische Gesundheit, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich ... 579

Abbildung 163: Meta-Analyse SF-36, Summenscore körperliche Gesundheit, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich ... 580

Abbildung 164: Meta-Analyse EQ-5D, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich ... 581

Abbildung 165: Meta-Analyse QLDS, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich ... 583

Abbildung 166: Meta-Analyse SDS, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich ... 585

Abbildung 167: Meta-Analyse UEs, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich ... 586

Abbildung 168: Meta-Analyse SUEs, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich ... 587

Abbildung 169: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich 587

Abbildung 170: Meta-Analyse CSFQ, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich 590

Abbildung 171: Studienpool der Nutzenbewertung, vereinfacht 605

Abbildung 172: Meta-Analyse Mortalität, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien, RD 732

Abbildung 173: Meta-Analyse Mortalität, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien, RD. 732

Abbildung 174: Meta-Analyse Mortalität, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien, RD 733

Abbildung 175: Meta-Analyse Mortalität, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien, RD 733

Abbildung 176: Meta-Analyse Mortalität, Duloxetin vs. Escitalopram, Langzeit-Akutstudien, RD 733

Abbildung 177: Meta-Analyse Suizidalität, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien, RD 734

Abbildung 178: Meta-Analyse Suizidalität, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien, RD 734

Abbildung 179: Meta-Analyse Suizidalität, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien, RD 735

Abbildung 180: Meta-Analyse Suizidalität, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien, RD 735

Abbildung 181: Meta-Analyse Suizidalität, Duloxetin vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien, RD 735

Abbildung 182: Meta-Analyse Suizidalität, Duloxetin vs. Escitalopram, Langzeit-Akutstudien, RD 736

Abbildung 183: Meta-Analyse SUEs, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien, RD ... 736

Abbildung 184: Meta-Analyse SUEs, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien, RD 737

Abbildung 185: Meta-Analyse Bluthochdruck, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien, RD 737

Abbildung 186: Meta-Analyse Bluthochdruck, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien, RD 738

Abbildung 187: Meta-Analyse Bluthochdruck, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien, RD 738

Abbildung 188: Meta-Analyse Bluthochdruck, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien, RD 738

Abbildung 189: Meta-Regression Schweregrad, Duloxetin vs. Placebo, Remission (Steigungsparameter: 0,0103; p = 0,65 (Interaktionstest)) 739

Abbildung 190: Meta-Regression Schweregrad, Duloxetin vs. Placebo, Ansprechen (Steigungsparameter: 0,0075; p = 0,74 (Interaktionstest)) 739

Abbildung 191: Meta-Regression Schweregrad, Duloxetin vs. Placebo, Gesamtscore (Steigungsparameter: -0,0110; p = 0,36 (Interaktionstest)) 740

Abbildung 192: Meta-Regression Schweregrad, Duloxetin vs. SSRI, Remission (Steigungsparameter: -0,0513; p = 0,07 (Interaktionstest)) 740

Abbildung 193: Meta-Regression Schweregrad, Duloxetin vs. SSRI, Ansprechen (Steigungsparameter: -0,0542; p = 0,06 (Interaktionstest)) 741

Abbildung 194: Meta-Regression Schweregrad, Duloxetin vs. SSRI, Gesamtscore (Steigungsparameter: 0,0788; p = 0,38 (Interaktionstest)) 741

Abbildung 195: Meta-Analyse Mortalität, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien, RD 742

Abbildung 196: Meta-Analyse Mortalität, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien, RD 742

Abbildung 197: Meta-Analyse Mortalität, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit-Akutstudien, RD 743

Abbildung 198: Meta-Analyse Mortalität, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien, RD 743

Abbildung 199: Meta-Analyse Mortalität, Venlafaxin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien, RD 743

Abbildung 200: Meta-Analyse Mortalität, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien, RD 744

Abbildung 201: Meta-Analyse Mortalität, Venlafaxin vs. Placebo, Rezidivprophylaxe, RD 744

Abbildung 202: Meta-Analyse Suizidalität, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien, RD 745

Abbildung 203: Meta-Analyse Suizidalität, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien, RD 745

Abbildung 204: Meta-Analyse Suizidalität, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit-Akutstudien, RD 746

Abbildung 205: Meta-Analyse Suizidalität, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien, RD 746

Abbildung 206: Meta-Analyse Suizidalität, Venlafaxin vs. Sertralin, Kurzzeit-Akutstudien, OR 747

Abbildung 207: Meta-Analyse Suizidalität, Venlafaxin vs. Clomipramin, Kurzzeit-Akutstudien, OR ... 747

Abbildung 208: Meta-Analyse Suizidalität, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien, RD ... 747

Abbildung 209: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel ... 748

Abbildung 210: Meta-Analyse Bluthochdruck, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien, diastolisch, Definition 1 ... 748

Abbildung 211: Meta-Analyse Bluthochdruck, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien, systolisch, Definition 1 ... 749

Abbildung 212: Meta-Analyse Bluthochdruck, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien, diastolisch, Definition 2 ... 749

Abbildung 213: Meta-Analyse Bluthochdruck, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien, systolisch, Definition 2 ... 749

Abbildung 214: Meta-Analyse Bluthochdruck, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien, systolisch, Definition 1 ... 750

Abbildung 215: Meta-Analyse Bluthochdruck, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien, diastolisch, Definition 1 ... 750

Abbildung 216: Meta-Analyse Bluthochdruck, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien, systolisch, Definition 2 ... 750

Abbildung 217: Meta-Analyse Bluthochdruck, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien, diastolisch, Definition 2 ... 751

Abbildung 218: Meta-Analyse Bluthochdruck, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien, diastolisch ... 751

Abbildung 219: Meta-Regression Schweregrad, Venlafaxin vs. Placebo, Ansprechen (Steigungsparameter: 0,0086; p = 0,54 (Interaktionstest)) ... 752

Abbildung 220: Meta-Regression Schweregrad, Venlafaxin vs. SSRI, Ansprechen (Steigungsparameter: 0,1793; p = 0,08 (Interaktionstest)) ... 752

Abbildung 221: Meta-Regression Schweregrad, Venlafaxin vs. TZA, Ansprechen (Steigungsparameter: -0,0173; p = 0,56 (Interaktionstest)) ... 753

Abbildung 222: Meta-Regression Schweregrad, Venlafaxin vs. Placebo, Depressionsskalen-Gesamtscore (Steigungsparameter: -0,0101; p = 0,74 (Interaktionstest)) ... 753

Abbildung 223: Meta-Regression Schweregrad, Venlafaxin vs. SSRI, Depressionsskalen-Gesamtscore (Steigungsparameter: -0,0058; p = 0,38 (Interaktionstest)) ... 754

Abbildung 224: Meta-Regression Schweregrad, Venlafaxin vs. TZA, Depressionsskalen-Gesamtscore (Steigungsparameter: 0,0679; p = 0,59 (Interaktionstest)) 754

Abbildung 225: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel 755

Abbildung 226: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel 755

Abbildung 227: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel 756

Abbildung 228: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel 756

Abbildung 229: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel 757

Abbildung 230: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel 757

Abbildung 231: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel 758

Abbildung 232: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel 758

Abbildung 233: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel 759

Abbildung 234: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel 759

Abbildung 235: Meta-Analyse Mortalität, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich, RD . 760

Abbildung 236: Meta-Analyse Suizidalität, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich, RD760

Abbildung 237: Meta-Analyse Bluthochdruck, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich, OR 760

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ANCOVA	Analysis of Covariance
AQ	Activities Questionnaire
ASEX	Arizona Sexual Experience Questionnaire
BDI	Beck Depression Inventory
BID	2-mal täglich
BMI	Body-Mass-Index
BPI-(SF)	Brief Pain Inventory (Short Form)
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
BSA	Brief Scale for Anxiety
CCMD	Chinese Classification of Mental Disorders
CES-D	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale
CFQ	Cognitive Failures Questionnaire
CGI	Clinical Global Impressions Scale
Covi	Covi-Skala
CSFQ	Changes in Sexual Functioning Questionnaire
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
d2-Test	d2 Aufmerksamkeit / Konzentration
EMEA	European Medicines Agency
EQ-5D	Euroqol EQ-5D
ER	Extended Release (retardierte Darreichungsform)
EWPS	Endicott Work Productivity Scale
FDA	U.S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDS	Geriatric Depression Scale
GLF	General Life Functioning Scale
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HAMA	Hamilton Anxiety Scale
HAMD, HDRS	Hamilton Depression (Rating) Scale
HTA	Health Technology Assessment
ICD	International Classification of Diseases

Abkürzung	Bedeutung
IDS-SR	Inventory of Depressive Symptoms – Self Report Form
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Immediate Release
ITT	Intention-to-Treat
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
M	Monate
MADRS	Montgomery Asberg Depression Rating Scale
MD	Mean Difference (Mittelwertsunterschied)
MDD	Major Depressive Disorder
MEI	Motivation and Energy Inventory
MID	Minimal Important Difference
MINI	Mini International Neuropsychiatric Interview (entsprechend der DSM-IV-Kriterien)
MMRM	likelihood-based Mixed effects Model Repeated Measures
MMSE	Mini Mental State Examination
n. g.	nicht genannt
n. s.	nicht signifikant
OC	Observed Case
ODT	Orally Disintegrating Tablets
o. g.	oben genannt
OR	Odds Ratio
OROS	oral controlled release = langwirkende Darreichungsform: Der Tablettenmantel löst sich in ein bis 2 Stunden und setzt einen Teil der Gesamtdosis frei. Der restliche Anteil wird osmotisch kontrolliert über mehrere Stunden sukzessive abgegeben.
PGI	Patient Global Impression
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
QoL Questionnaire	Quality of Life Questionnaire
QLDS	Quality of Life in Depression Scale
Q-LES-Q	Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire
RCT(s)	Randomized Controlled Trial / Randomisierte kontrollierte Studie(n)

Abkürzung	Bedeutung
RD	Risikodifferenz
RDC	Research Diagnostic Criteria
RTAS	Raskin Scale / Raskin Three-Area Severity of Depression Scale
s.	siehe
SAS-SR	Social Adjustment Scale-Self-Report
SCID	Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders
SD	Standardabweichung
SDS	Sheehan Disability Scale
SE	Standardfehler
SF-36	Short Form 36
SMD	Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertsdifferenz)
SNRI	Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SQ-SS	Symptom Questionnaire Somatic Subscale
SSI	Somatic Symptom Inventory
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TESS	Treatment Emergent Symptom Scale / Treatment Emergent Signs and Symptoms
TID	3-mal täglich
TZA	Tri- und Tetrazyklische Antidepressiva
UE	Unerwünschte Ereignisse
VAS	Visuelle Analog Skala
vs.	versus
W	Wochen
WMD	Weighted Mean Difference (gewichtete Mittelwertsdifferenz)
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire
XL / XR	Extended Release (retardierte Darreichungsform)

1 Hintergrund

Depressive Störungen

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 als auch des DSM-IV müssen eine bestimmte Anzahl und Ausprägung dieser Beschwerden mindestens 2 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 wahnhafte 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 Auftreten der entsprechenden Symptomatik Episoden einer Major Depression definiert. Die Diagnose Major Depression bezeichnet das Vorhandensein einer einzelnen (Major Depression, einzelne Episode) oder zweier bzw. mehrerer depressiver Episoden (Major Depression, rezidivierend). Je nach der Anzahl der erfüllten Symptomkriterien, dem Schweregrad der einzelnen Symptome, dem Ausmaß funktionaler Beeinträchtigungen und dem subjektivem Leidensgefühl wird auch hier der Schweregrad als leicht, mittel oder schwer charakterisiert [3]. Die Major Depression wird im klinischen Alltag diagnostiziert, wenn eine über mehrere Wochen dauernde und wenig veränderliche niedergedrückte Stimmung mit Interessenverlust, Schlafstörungen und anderen psychischen und körperlichen Symptomen auftritt. Einige Betroffene klagen allerdings auch über atypische Symptome wie erhöhten Appetit, übermäßiges Schlafbedürfnis und Antriebssteigerung [4]. In einigen Fällen sind es insbesondere körperliche Beschwerden im Zusammenhang mit einer Depression, die zu Arztbesuchen führen.

Im Gegensatz zur unipolaren Depression, bei der ausschließlich depressive Symptome und keine manischen oder gemischten Phasen 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 Erkrankungen verlaufen häufig chronisch-intermittierend [5-7]. 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, im weiteren Verlauf erneut eine Episode einer affektiven Störung erlebten [8]. In einigen älteren Studien zeigten sich allerdings geringere Wiedererkrankungsraten von ca. 50 % nach einer einzelnen depressiven Episode [9]. Das Risiko für das erneute Auftreten einer depressiven Episode steigt mit der Anzahl der vorherigen Erkrankungsepisoden [10]. Am häufigsten tritt die erste depressive Episode zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr auf, eine Ersterkrankung ist jedoch auch im höheren Lebensalter möglich. Bei einem bedeutenden Teil der Betroffenen findet sich eine depressive Episode schon in der Kindheit oder in der Adoleszenz [11].

Die Erkrankung bringt für die Betroffenen oft massive Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben mit sich – dies gilt sowohl im Hinblick auf zwischenmenschliche Beziehungen als auch im Hinblick auf die Arbeitsfähigkeit [12,13]. Neben einer höheren Rate an Arbeitslosigkeit können krankheitsbedingte Kommunikationsprobleme zu einer Verringerung des sozialen Netzes führen. Für die körperliche und soziale Beeinträchtigung durch die Depression liegt eine klare Beziehung zum Schweregrad der Erkrankung vor [14]. Bei Vorliegen einer Depression tritt häufig eine verstärkte Inanspruchnahme medizinischer zusätzlich zu derjenigen psychiatrischer Dienste auf.

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für eine Selbsttötung (Suizid) bzw. Suizidalität verbunden [15].

Prävalenz

Der Bundes-Gesundheitssurvey 1998 berichtet für die Major Depression eine 12-Monats-Prävalenz von 8,3 % [16]. Die Lebenszeitprävalenz wird international auf etwa 16 % [17] und für Deutschland auf 14,8 % [18] geschätzt, wobei Frauen deutlich häufiger betroffen sind als Männer (20,7 % vs. 8,9 %) [18]. Das gleichzeitige Vorkommen depressiver Störungen mit weiteren psychischen oder körperlichen Erkrankungen ist häufig [17,19]. Im Rahmen des Bundes-Gesundheitssurveys betrug die Komorbiditätsrate mit weiteren psychischen Erkrankungen etwa 60 % [20]. Bei Vorliegen einer depressiven Erkrankung ist die Sterblichkeit für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöht [21].

Ätiologie und Pathogenese

Zur Ätiologie und Pathogenese depressiver Störungen gibt es bisher unterschiedliche Hypothesen. Ätiologische Konstrukte schließen genetische, biochemische, endokrine, psychologische und soziale Faktoren ein. Meist wird davon ausgegangen, dass eine Reihe von Faktoren die Vulnerabilität der Betroffenen erhöht. Das Vollbild der Depression entsteht jedoch aus einem komplexen Zusammenspiel biologischer und psychosozialer Faktoren. Bei vielen Betroffenen wird die Depression durch psychosozialen Stress ausgelöst, wohingegen nicht jeder unter vergleichbaren Bedingungen eine depressive Episode erlebt. Das Zusammenspiel von Risikofaktoren und Lebensereignissen ist für verschiedene Menschen unterschiedlich [22].

Es gibt 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 [23-25]. Die sogenannte Monoamin-Hypothese, nach der dem absoluten oder relativen Mangel an Monoaminen in bestimmten Hirnarealen eine überragende Bedeutung in der Entstehung der Depression zukommt, wird der Komplexität der Erkrankung nach gegenwärtigem Forschungsstand allerdings nicht gerecht [26]. So werden gegenwärtig neurotrophe Faktoren, die für das Überleben und die Funktion bestimmter Nervenzellen verantwortlich sind, endokrine Mechanismen wie die Regelkreise der hypothalamisch-hypohysären Achse unter Einschluss von Cortisol, die Rolle kritischer Lebensereignisse als Stressoren, frühkindliche Bindungserfahrungen, kognitive Muster und Persönlichkeitsfaktoren in ihrer Bedeutung für die Entwicklung einer Depression untersucht [22].

Intervention

Fast alle verfügbaren Antidepressiva wirken auf die zentralnervöse Übertragung von Serotonin, Noradrenalin, Dopamin und / oder anderen Neurotransmittern. In den meisten Fällen erhöhen sie die Konzentration von Serotonin und / oder Noradrenalin im synaptischen Spalt. Beispiele für häufig verwendete Substanzgruppen sind trizyklische Antidepressiva und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI). Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) stellen eine der neueren Wirkstoffgruppen zur medikamentösen Behandlung von depressiven Störungen dar. Sie beeinflussen sowohl das serotonerge als auch das noradrenerge System vergleichsweise selektiv [27], indem sie die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt hemmen [28,29]. SNRI werden daher auch als „dual wirkende“ Antidepressiva bezeichnet. Ihre Entwicklung basierte auf der Vorstellung, dass zwar Substanzen mit Blockade der Wiederaufnahme lediglich von Serotonin oder Noradrenalin eine antidepressive Wirksamkeit besitzen [30], eine Blockade beider Systeme jedoch möglicherweise zu einer besseren Wirkung führt [31]. Da ältere tri- und tetrazyklische Substanzen wie Amitriptylin zwar sowohl die Wiederaufnahme von Serotonin als auch von Noradrenalin hemmen, gleichzeitig

aber aufgrund der Beeinflussung einer Reihe anderer Transmittersysteme viele unangenehme unerwünschte Wirkungen aufwiesen, spielte die Rezeptor-Spezifität in der Entwicklung der SNRI eine bedeutende Rolle.

In Deutschland sind bisher 2 selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer als Antidepressiva zugelassen, Venlafaxin und Duloxetin. Die SNRI Milnacipran und Sibutramin sind in Deutschland nicht für die Behandlung der Depression zugelassen. Die Affinitäten für den Serotonin-Transporter und den Noradrenalin-Transporter sind bei Duloxetin höher als bei Venlafaxin. Damit ist die klinisch verwendete Dosis niedriger. Das Verhältnis der Affinitäten zu den beiden Rezeptoren ist jedoch zwischen Duloxetin und Venlafaxin vergleichbar [32]. Venlafaxin zeigt bei niedrigeren Dosierungen eine geringere Wirkung hinsichtlich der Noradrenalin-Wiederaufnahme und ist in diesem Dosisbereich (bis zu 150 mg pro Tag) den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern vergleichbar [31]. Duloxetin wirkt an beiden Transmittersystemen ähnlich stark, während der duale Mechanismus von Venlafaxin erst bei höheren Dosierungen auftreten soll. Bei beiden Substanzen sind die Wirkungen an anderen Rezeptoren im Zentralnervensystem, wie z. B. an Dopamin-Rezeptoren, äußerst gering [32]. Die Metabolisierung sowohl von Venlafaxin als auch von Duloxetin erfolgt über das Cytochrom-P450-Isoenzym 2D6 und wird damit durch die gleichzeitige Gabe von Medikamenten beeinflusst, die dieses Enzym inhibieren oder induzieren [31].

Vergleichsinterventionen

Für die medikamentöse antidepressive Therapie stehen weitere Wirkstoffgruppen mit unterschiedlichen pharmakologischen Wirkmechanismen zur Verfügung, insbesondere selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), die in den 80er-Jahren eingeführt wurden, sowie tri- und tetrazyklische Antidepressiva und Monoamionoxidasehemmer, die seit den 50er-Jahren zur Depressionsbehandlung eingesetzt werden. Andere neuere Wirkstoffe, z. B. Mirtazapin oder Reboxetin, lassen sich nur schwer einer 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 festzulegen. In einem Konsensusverfahren US-amerikanischer Experten konnte eine Einigung auf folgende Begriffe erreicht werden, die auch gegenwärtig noch gebräuchlich sind [33]: Eine depressive Episode ist der Zeitraum, in dem der Patient die volle depressive Symptomatik zeigt, wie sie durch die Diagnosesysteme, wie z. B. ICD-10, definiert ist. Die Response, das Ansprechen auf eine Behandlung, beschreibt den Zeitpunkt, zu dem eine partielle Remission beginnt, d. h. der Patient nicht mehr die volle Symptomatik zeigt. Das Ansprechen auf eine Behandlung wird häufig als eine Besserung der depressiven Symptomatik um mindestens 50 % auf einer Depressionsskala operationalisiert [34]. Mit (voller) Remission wird eine zeitliche Periode bezeichnet, während der die Symptomatik sich so deutlich verringert, dass der Patient die Kriterien für eine Depression nicht mehr erfüllt. Ein Ansprechen unter Therapie wird in der Regel nach 4 Wochen, eine Remission nach 8 Wochen erwartet [35]. Es besteht Konsens, dass Studien in der Akutphase mindestens 6 Wochen dauern sollten, besser 8 bis 10 Wochen, um das volle Ausmaß der Symptombesserung zu erfassen [36]. Hält die Remission, also die Symptomfreiheit, über einen bestimmten längeren Zeitraum (etwa 6-12 Monate) an, so spricht man von Genesung (recovery) [33]. Der Begriff Rückfall (relapse) bezeichnet ein Wiederauftreten der vollen depressiven Symptomatik während der Phase der Remission, jedoch vor der Genesung. Unter einem Rezidiv (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 damit verbunden eine Wiederherstellung der psychosozialen Funktionsfähigkeit das Ziel sein [37,38]. In der zweiten Phase, der Erhaltungs- oder Stabilisierungsphase (die im internationalen Schrifttum auch als *Continuation Phase* bezeichnet wird), steht die Rückfallprävention und in der dritten Phase (Genesungsphase, international auch als *Maintenance Phase* bezeichnet) das Vermeiden eines Rezidivs im Vordergrund [9]. Entsprechend diesem Verständnis wird die Akuttherapie als erste Phase gegenüber der Erhaltungstherapie und der Rezidivprophylaxe abgegrenzt (siehe Abbildung 1).

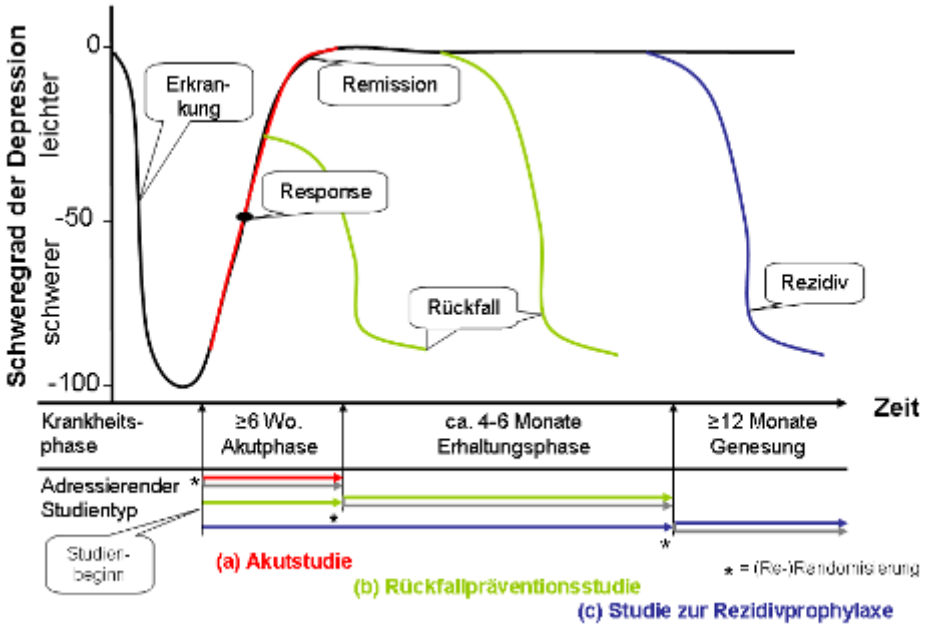


Abbildung 1: Schematischer Phasenverlauf der Depression (adaptiert nach [38])

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).

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, HDRS) [39,40], die Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) [41] und das Beck Depression Inventory (BDI) [42,43]. Diese Skalen bilden jeweils etwas unterschiedliche Aspekte der Erkrankung ab [44]. Auch globale nicht indikationsspezifische Erhebungsskalen wie die Clinical Global Impression Scale (CGI) [45,46] kommen zur Anwendung.

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.

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

2 Ziele der Untersuchung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung 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 Placebogabe

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

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.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden, die an der Erstellung des Berichtsplans, an der Informationsbeschaffung und -bewertung sowie an der Erstellung des Vorberichts beteiligt waren.

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. Im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren wurde am 27.05.2008 ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 2.0 vom 20.05.2008) publiziert.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Bewertung des IQWiG, zu der Stellungnahmen eingereicht werden können (Anhörung). Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf den Internetseiten des Instituts unter www.iqwig.de bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf den Internetseiten des Instituts in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zu klärungsbedürftigen Aspekten aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen.

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

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Für die Nutzenbewertung wurden 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 wurden auch Patienten mit somatischer bzw. psychiatrischer Komorbidität berücksichtigt. Depression musste hierbei die psychiatrische Primärdiagnose sein. Die Antidepressiva mussten in erster Linie zur Depressionsbehandlung (und nicht z. B. zur Angstbehandlung) verwendet worden sein.

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Die zu prüfenden Interventionen waren die 2 selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Venlafaxin und Duloxetin. Diese 2 Antidepressiva sollten sowohl für die Kurzzeittherapie zur Akutbehandlung der Depression als auch für die Langzeittherapie zur Rückfallprävention und zur Rezidivprophylaxe geprüft werden.

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

Sowohl die Prüf- als auch die Vergleichsinterventionen wurden nur innerhalb der in Deutschland für die Behandlung von Depressionen geltenden Zulassung betrachtet.

Die Angemessenheit der Dosierung der Interventionen wurde 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.) wurden ggf. mit einer Sensitivitätsanalyse adressiert.

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

4.1.3 Zielgrößen

Als Zielgrößen für die Untersuchung wurden folgende Zielgrößen in der Operationalisierung der jeweiligen Studie verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichten:

- (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 ≥ 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 wurden sowohl umfassende Depressionsskalen (z. B. HAM-D, MADRS) herangezogen wie auch Skalen zu relevanten einzelnen Symptombereichen. Als relevant wurden solche einzelnen Symptombereiche angesehen, die in den derzeit gültigen Versionen der Klassifikationssysteme ICD-10 [2,47] oder DSM-IV-TR [48] als im Rahmen der Depression auftretende Symptome beschrieben wurden.

- 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 wurde hinsichtlich ihrer Angemessenheit, Relevanz und Messsicherheit geprüft. Ergebnisse aus Skalen wurden nur dann berichtet, wenn in den jeweiligen Ergebnispublikationen Verweise auf Publikationen zur Validierung der verwendeten Skala enthalten waren oder es sich um allgemein gebräuchliche Skalen handelte. Es wurden 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 war eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar. Für den zu erstellenden Bericht flossen daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung ein. Aufgrund der hohen Placebo-Ansprechrate [49] wurde eine Verblindung der Studienteilnehmer und behandelnden Ärzte als erforderlich angesehen.

4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

Studiendauer

Für die Beurteilung der langfristigen Wirksamkeit wurden 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 [50].

Von der europäischen Arzneimittelbehörde EMEA wird eine Studiendauer für Akutstudien zur Beurteilung von Antidepressiva bei Depressionen von etwa 6 Wochen empfohlen [51]. Für Langzeitstudien zur Rückfallprophylaxe, bei denen nach einer (kontrollierten oder unkontrollierten) Behandlungsphase von etwa 8 bis 12 Wochen eine Randomisierung der Responder erfolgt, empfiehlt die EMEA eine Nachbeobachtungszeit von bis zu 6 Monaten und für den Nachweis der Rezidivprophylaxe Studien von mindestens einem Jahr [51]. Um dieser Empfehlung gerecht zu werden, wurde im vorliegenden Bericht für die Nutzenbewertung generell eine Mindestbeobachtungszeit für Akutstudien von 6 Wochen festgelegt, da innerhalb dieses Zeitraumes ein Ansprechen auf die Therapie erwartet werden konnte.

Zur Beurteilung des Nutzens im Hinblick auf die Rückfallprävention bzw. Rezidivprophylaxe mit Randomisierung der Responder vor der Langzeitphase wurden gemäß der EMEA-Richtlinie [51] 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 wurden 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 [52].

Eine Beschränkung auf anderweitige Studiencharakteristika war nicht vorgesehen.

4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung wurden alle Studien einbezogen, die

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

Tabelle 1: Übersicht der Einschlusskriterien

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 ≥ 6 Monate bei Rückfallpräventionsstudien, wie unter 4.1.5 definiert
E6c	Behandlungsdauer ≥ 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

Tabelle 2: Übersicht der Ausschlusskriterien

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 galt 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 [53] genügte und eine Bewertung der Studie ermöglichte.

4.2 Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung war es, publizierte und nicht publizierte Studien zu identifizieren, die wesentliche Informationen über den Nutzen einer SNRI-Behandlung bei Depressionen lieferten.

4.2.1 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche nach relevanten, veröffentlichten Studien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- bibliografische Datenbanken (Medline, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), PsycINFO, PSYNDEX plus)
- 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)

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A.

Die Suche erfolgte in 2 Schritten:

- Erstrecherche am 01.01.2006 (CDSR, DARE, HTA) und am 02.01.2006 (Medline, EMBASE, PsycINFO, PSYNDEX und Cochrane-Datenbanken)
- Nachrecherche am 09.01.2008 (Medline, EMBASE, PsycINFO, PSYNDEX plus) und am 10.01.2008 (Cochrane-Datenbanken) für den Zeitraum 2006 bis 2008 (für 2008 jeweiliger Wochen- / Tagesstand der Datenbanken)

Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte, Meta-Analysen) erfolgte in den Datenbanken Medline und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur mittels geeigneter Formulierung der Suchstrategie (siehe Anhang A). Zusätzlich wurde eine Suche in den spezialisierten Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) und HTA Database (HTA) vorgenommen (Erstrecherche und Nachrecherche wie oben).

Zusätzlich erfolgte im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche eine Suche in der Datenbank PsiTri (Zugriff am 04.04.2006 und 17.05.2007, für weitere Details hierzu siehe 5.1.1) mit dem Suchstring „Venlafaxine and (HC Major Depression or HC Depression)“ und „Duloxetine and (HC Depression or HC Major Depression)“.

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Zur Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien sowie weiteren Informationen zu bereits in der Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden folgende weitere Schritte unternommen:

- Schriftliche Anfrage an Hersteller von in Deutschland zugelassenen SNRI: die Firmen Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg (Duloxetin) und Wyeth Pharma GmbH, Münster (Venlafaxin)

Das Ziel der Anfrage bei den Herstellern der in Deutschland zugelassenen Präparate war es, einen Überblick über alle durchgeführten Studien zu bekommen und so alle relevanten Studien unabhängig vom Publikationsstatus zu identifizieren. Um die Übermittlung und Vertraulichkeit der dafür notwendigen Dokumente zu regeln und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen und Daten zu gewährleisten, wurden die Unternehmen um den Abschluss einer Vereinbarung für eine vollständige und geregelte Informationsübermittlung gebeten [54]

- Schriftliche Anfragen an Sponsoren relevanter Studien, die in Studienregistern identifiziert wurden (s. u.): GlaxoSmithKline GmbH, München (Studien zu Venlafaxin vs. Bupropion), Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg (Studie zu Venlafaxin vs. Fluoxetin) und Pfizer Pharma GmbH, Karlsruhe (Studie zu Venlafaxin vs. Sertralin)

Um den Ablauf der Datenübermittlung und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen zu gewährleisten, wurde auch für diesen Schritt der Informationsbeschaffung der Abschluss der oben beschriebenen Vereinbarung mit den Unternehmen angestrebt.

- Suche nach Studienberichten in via Internet öffentlich zugänglichen Studienergebnis-datenbanken der Hersteller von Duloxetin und Venlafaxin sowie in allgemeinen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken:
    - http://www.lillytrials.com
    - http://www.wyeth.com
    - Studienregister ClinicalStudyResults des US-amerikanischen Verbandes der pharmazeutischen Industrie (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, PhRMA: http://www.clinicalstudyresults.org)
    - Studienregister ClinicalTrials des US-amerikanischen National Institutes of Health: http://www.clinicaltrials.gov

  - Studienregister der IFPMA (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations): http://clinicaltrials.ifpma.org

- Suche auf den Internetseiten http://www.emea.eu.int und http://www.fda.gov nach öffentlich zugänglichen Dokumenten der europäischen (EMEA) und US-amerikanischen (FDA) Zulassungsbehörde

4.2.3 Identifizierung relevanter Studien

Titel- und Abstract-Screening der Ergebnisse der Recherche in bibliografischen Datenbanken

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts von 2 Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Zitate, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion entweder als irrelevant bezeichnet oder ebenfalls anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Überprüfung potenziell relevanter Volltexte

Die Überprüfung auf Relevanz anhand des Volltextes erfolgte wiederum von 2 Reviewern unabhängig voneinander. Als relevant wurden nach diesem Schritt folgende Studien bezeichnet:

- Studien, die von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden

- Studien, die zunächst nur von einem der beiden Reviewer, aber nach anschließender Diskussion von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden

Suche in Literaturverzeichnissen von Sekundärpublikationen

Die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen wurden nach weiteren Primärpublikationen durchsucht. Die Volltexte der aus den Übersichtsarbeiten identifizierten Publikationen wurden von 2 Reviewern, wie oben beschrieben, bezüglich ihrer Relevanz bewertet.

4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

Die in der Literaturrecherche identifizierten Studien wurden ggf. durch weitere relevante Studien aus den in 4.2.2 beschriebenen Dokumenten ergänzt. In den nach 4.2.2 gefundenen Dokumenten wurde außerdem nach ergänzender Information zu bereits in der Literaturrecherche identifizierten Studien gesucht.

Für nicht industriegesponserte Studien war vorgesehen, ggf. die Autoren der Publikationen der Studien zu kontaktieren.

4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Berichtsplan

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Berichtsplans bzw. des Amendments zum Berichtsplan Version 1.0 erfolgte eine schriftliche Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf bislang unpublizierte, für die Nutzenbewertung relevante Daten beziehen konnten. Relevante Informationen aus dieser Anhörung konnten in die Nutzenbewertung einfließen (siehe 5.1.6).

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen und hing damit stark von der Qualität der jeweiligen Publikation und weiterer Informationsquellen ab.

Die Bewertung erfolgte in 3 Schritten:

- Extraktion der Daten
- Bewertung der Datenkonsistenz innerhalb der Publikation und zwischen den Informationsquellen (z. B. Publikation und Angaben in Zulassungsdokumenten)
- Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

Datenextraktion

Die Extraktion der Daten publizierter Studien wurde anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen vorgenommen bzw. anhand einer standardisierten Extraktion in Tabellenvorlagen. Ein Reviewer führte die Datenextraktion durch und ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion. Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

Angaben zu folgenden Aspekten der Studienqualität wurden systematisch extrahiert:

- Randomisierungsprozess und Verdeckung der Gruppenzuweisung (allocation concealment)
- Verblindung
- Fallzahlplanung
- Definition und Umsetzung der Intention-to-Treat(ITT)-Analyse

- Beschreibung der Studienabbrecher

Überprüfung der Datenkonsistenz

An die Datenextraktion schloss sich ggf. ein Abgleich mit Informationen, die durch die in den Abschnitten 4.2.2 und 4.2.4 beschriebene weiterführende Suche zu publizierten Studien gewonnen wurden, an. Sofern sich hieraus (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb der Publikation selbst) Diskrepanzen ergaben, die auf die Ergebnisse bzw. die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wurde dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil dargestellt.

Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte die Bewertung der Studien- und Publikationsqualität global, mittels eines 4 Ausprägungen umfassenden Merkmals („biometrische Qualität“), durchgeführt. Mögliche Ausprägungen waren:

- keine Mängel
- leichte Mängel
- grobe Mängel
- unklar

Die Ausprägungen wurden vorab wie folgt definiert: „leichte Mängel“ liegen dann vor, wenn davon ausgegangen wird, dass deren Behebung die Ergebnisse und damit die Gesamtaussage der Studie nicht wesentlich beeinflussen wird. Bei „groben Mängeln“ ist die Gesamtaussage der Studie infrage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde.

Da die Bewertung der Studienqualität unmittelbar durch die Qualität und Konsistenz der zur Verfügung stehenden Informationen beeinflusst wird, ist die Angabe „grobe Mängel“ nicht zwangsläufig eine Beschreibung der Qualität der Studie selber, sondern ggf. auch durch die Qualität der Publikation bedingt.

Im Verlauf des Projekts wurden Abweichungen von Patientenzahlen in der Auswertung verschiedener Einzelsymptome, Lebensqualitätsdaten etc. offensichtlich. Die Anzahl von Patienten, die in der Auswertung berücksichtigt wurden, wich hierbei zum Teil deutlich von den randomisierten Patienten ab, weshalb eine Anpassung in den Bewertungsmethoden notwendig wurde. Folgendes Vorgehen wurde hierbei verfolgt:

Bei einer prozentualen Abweichung von über 30 % (Patienten in Auswertung gegenüber der Randomisierungspopulation) oder keiner Angabe zur Auswertungspopulation wurde von

einer grob mangelhaften Studienqualität der jeweiligen Studie für den jeweiligen Zielparameter ausgegangen. Somit musste der Effekt auf den Zielparameter überprüft werden. Bei einem auf einer Einzelstudie basierenden Ergebnis war die Schlussfolgerung damit eventuell herunterzustufen. Bei Einzelstudien in Meta-Analysen musste der Gesamteffekt ohne diese Studien betrachtet und eventuell heruntergestuft werden.

Im Fall einer Veränderung der Schlussfolgerung durch dieses Vorgehen wurde dies in den jeweiligen Ergebniskapiteln vermerkt.

4.4 Informationssynthese und -analyse

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

Für Studien mit verschiedenen Wirkstoffen einer Wirkstoffklasse als Vergleichsintervention (z. B. SSRI) war eine Zusammenfassung auf Wirkstoffebene vorgesehen. Bei Hinweisen auf eine durch die verschiedenen Substanzen einer Klasse bedingte Heterogenität erfolgte dann gegebenenfalls eine separate Analyse nach den einzelnen Substanzen. Diese Betrachtung erfolgte auf Zielgrößenebene. Schlussfolgerungen wurden bei Abwesenheit von Hinweisen auf Heterogenität auch in Bezug auf die Wirkstoffklasse gezogen.

Bezüglich der zur Informationsanalyse verwendeten Daten wurde für Duloxetin und den Direktvergleich, wenn möglich, auf die primäre Auswertungsstrategie zurückgegriffen. Die 2 möglichen Auswertungsstrategien waren hierbei die sogenannte MMRM-Auswertung (likelihood-based mixed effects model repeated measures) und die LOCF-Auswertung (last-observation-carried-forward). Die MMRM-Auswertung soll eine Verzerrung aufgrund fehlender Daten bei frühzeitigem Abbruch der Studie stärker vermindern als die LOCF-Auswertung, wenn der Studienabbruch in den jeweiligen Behandlungsgruppen nicht zufällig erfolgt [55]. In einer Studie [56] wird darauf verwiesen, dass Experten in einem Konsensusprozess gemischte Modelle (z. B. MMRM) als Auswertungsstrategie empfehlen [57], da die Fortschreibung des letzten beobachteten Skalen-Wertes bei frühem Ausscheiden einiger Teilnehmer aus den Studien im Rahmen der LOCF-Auswertung zu einer Verfälschung führe, wenn die Abbruchraten zwischen den Studienarmen unterschiedlich seien. Die LOCF-Auswertungsmethode wurde zur Zeit der Studiendurchführung allerdings von den Zulassungsbehörden wie der FDA und der EMEA als Auswertungsstandard betrachtet.

Die jeweilige Darstellung von Skalen etc. konzentrierte sich auf die Gesamtscores bezogen auf die gesamte Studienpopulation bzw. die jeweils ausgewerteten Patienten. Subskalen oder Subgruppenanalysen von Skalen fanden nur in Ausnahmefällen, meist bei fehlenden Gesamtwerten, Berücksichtigung. Somit wurden nicht alle vorhandenen Daten zu den jeweiligen Skalen extrahiert, sondern eine präferierte Datenauswahl vordefiniert. Dies hatte zum einen den Grund der besseren Vergleichbarkeit, zum anderen sind viele Subskalen und

Einzelitems nicht ausreichend oder vergleichbar zur Gesamtskala validiert und daher nicht als ergebnissicherer Parameter zu nutzen.

Bei der Beurteilung patientenrelevanter Endpunkte mithilfe von (komplexen) Skalen stellt sich die Frage nach der Relevanz einer beobachteten Änderung von Skalenwerten. Hierbei ist das Konzept der Relevanz im Sinne einer Spürbarkeit des Effekts für den Patienten oder behandelnden Arzt zu verstehen.

Bei einem Vergleich von Interventionen muss bei der abschließenden Interpretation der Ergebnisse bezüglich stetiger Skalen im Fall eines statistisch signifikanten Gruppenunterschieds die Frage der Relevanz dieses Gruppenunterschieds beurteilt werden.

Abzugrenzen von der Notwendigkeit der Beurteilung der Relevanz von Gruppenunterschieden für stetige Skalenwerte sind ebenfalls auf Skalenwerten beruhende Responderauswertungen, die durch die jeweilige Definition (wie z. B. Response oder Remission) eine Schwelle der Relevanz beinhalten.

Für die Einschätzung der Relevanz eines Gruppenunterschieds bezüglich stetiger Skalen sollten aus der Literatur bekannte „Minimal Important Differences“ (MID) für den Gruppenunterschied berücksichtigt werden. Da für keine der eingesetzten Skalen eine verwendbare MID für den Gruppenunterschied vorlag, wurde eine Berechnung von Cohen’s d durchgeführt. Für Cohen’s d wurde eine Relevanzgrenze von 0,2 angenommen, da nach einer Interpretation von Cohen’s d eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen als kleiner Effekt angesehen wird [58]. Bei der Interpretation der Effektstärken wurde das Konfidenzintervall zu dieser Relevanzgrenze in Relation gesetzt. Lag das Konfidenzintervall vollständig oberhalb der Relevanzgrenze wurde von einer relevanten Effektgröße ausgegangen und ein Nutzenbeleg oder -hinweis attestiert. Lag das Konfidenzintervall teilweise oder komplett unterhalb dieser Grenze, so konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit ausreichender Sicherheit eingeschätzt werden. Es blieb somit unklar, ob die Effektstärke eine so relevante Größenordnung erreichte, dass von einem Nutzen gesprochen werden konnte. Der Nutzen blieb in diesen Fällen unklar.

4.4.1 Charakterisierung der Studien

Im Bericht wurden die Studien anhand von Designcharakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten Patienten, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, relevante Zielkriterien) beschrieben. Darüber hinaus wurden die geprüften Intervention(en) und die Vergleichsbehandlung(en) dargestellt. Die Studienpopulationen wurden durch demografische Daten (z.B Alter, Geschlecht), durch Charakteristika der depressiven Erkrankung (z. B. Krankheitsschwere, gemessen anhand von Depressionsskalen) und durch die Zahl der Studienabbrecher beschrieben.

4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Zielgrößen und in den Studien vorliegenden Operationalisierungen geordnet gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Eine relevante Zielgröße musste hierbei mit entsprechend validen Messinstrumenten (Skalen) erfasst worden sein (zur Konkretisierung dieses Kriteriums siehe 4.1.3).

Nach dieser Auswahl wurden folgende Zielgrößen berücksichtigt:

Tabelle 3: Operationalisierung von Zielgrößen

Zielgrößen der Nutzenbewertung	**Operationalisierung der Zielgrößen[a]**
Remission	▪ Remission gemessen anhand der Zielgrößen HAMD-17, andere HAMD-Versionen oder MADRS oder (bei fehlenden Daten der o. g. Skalen) anhand CGI; nur Akutstudien
Änderung der depressiven Symptomatik	▪ Response gemessen anhand der Zielgrößen HAMD-17, andere HAMD-Versionen, MADRS oder anhand CGI (bei fehlenden Daten der o. g. Skalen); nur Akutstudien ▪ Veränderung der Symptomatik zwischen Studienbeginn und -ende anhand der Zielgrößen HAMD-17, andere HAMD-Versionen oder MADRS; nur Akutstudien
Änderung von Einzelsymptomen und / oder Begleitsymptomen[b]	*Ergebnisse von Skalen zur Messung von Angst* ▪ HAMA-Score ▪ HADS-Score (nur Angst-Subskala) ▪ BSA-Score ▪ Covi-Skala-Score *Ergebnisse von Skalen zur Messung von Schmerz* ▪ Schmerz-VAS-Score ▪ BPI-Score *Ergebnisse von Skalen zur Messung von Energie* ▪ MEI-Score *Ergebnisse von Skalen zur Messung von Kognition* ▪ CFQ-Score ▪ d2-Test-Score ▪ MMSE-Score *Ergebnisse von Skalen zur Messung von Schlaf* ▪ Clinical Interview-Sleep Section-Score ▪ PSQI-Score *Ergebnisse von Skalen zur Messung somatischer Symptome* ▪ SQSS-Score ▪ SSI-Score

(Fortsetzung)

Tabelle 3 (Fortsetzung): Operationalisierung von Zielgrößen

Zielgrößen der Nutzenbewertung	**Operationalisierung der Zielgrößen[a]**
Rückfall / Rezidiv / Verschlechterung der Symptomatik	▪ Rückfall- und Wiedererkrankungsrate gemessen anhand der Zielgrößen HAMD-17, andere HAMD-Versionen, MADRS oder (bei fehlenden Daten der o. g. Skalen) CGI; nur Rückfallpräventionsstudien und Studien zur Rezidivprophylaxe ▪ Verschlechterung der Symptomatik zwischen Studienbeginn und -ende anhand der Zielgrößen HAMD-17, andere HAMD-Versionen oder MADRS; nur Rückfallpräventionsstudien und Studien zur Rezidivprophylaxe
Mortalität	▪ Mortalitätsrate
Suizidalität, Suizide, versuchte Suizide	▪ Anzahl der SUEs zu Suiziden und Suizidversuchen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	*Ergebnisse von Skalen zu gesundheitsbezogener Lebensqualität* ▪ SF-36-Score ▪ EQ-5D-Score ▪ QLDS-Score ▪ Q-LES-Q-Score ▪ GLF-Score
Soziales Funktionsniveau einschließlich Arbeits- und Erwerbsfähigkeit	*Ergebnisse von Skalen zu sozialem Funktionsniveau* ▪ EWPS-Score ▪ SAS-Score ▪ SDS-Score ▪ WPAI-Score
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	▪ Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ▪ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ▪ Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ▪ Anzahl der Patienten mit Bluthochdruck (erhoben anhand jeweils in den Studien vordefinierter Kriterien) *Ergebnisse von Skalen zur Messung von sexueller Dysfunktion* ▪ ASEX-Score ▪ CSFQ-Score

(Fortsetzung)

Tabelle 3 (Fortsetzung): Operationalisierung von Zielgrößen

Zielgrößen der Nutzenbewertung	Operationalisierung der Zielgrößen[a]
Tödliche und nichttödliche Komplikationen von gegebenenfalls die Depression begleitenden Erkrankungen (z. B. vaskuläre Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit)	▪ Eine Operationalisierung dieser Zielgröße war aufgrund der limitierten Datenlage nicht möglich.

a: In der Regel Berücksichtigung desjenigen Wertes zum Zeitpunkt, der in der jeweiligen Studie als Endpunkt definiert war.

b: Diese Zielgröße bezieht sich auf folgenden Abschnitt im Berichtsplan: „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 oder DSM-IV-TR als im Rahmen der Depression auftretende Symptome beschrieben werden."

ASEX: Arizona Sexual Experience Questionnaire, BMI: Body-Mass-Index, BPI: Brief Pain Inventory, BSA: Brief Scale for Anxiety, CFQ: Cognitive Failures Questionnaire, CGI: Clinical Global Impression, Covi: Covi-Skala, CSFQ: Changes in Sexual Functioning Questionnaire, d2-Test: d2 Aufmerksamkeit / Konzentration, DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, EQ-5D: Euroqol EQ-5D, EWPS: Endicott Work Productivity Scale, GLF: General Life Functioning Scale, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, HAMA: Hamilton Anxiety Scale, HAMD: Hamilton Depression Rating Scale, ICD: International Classification of Diseases, MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MEI: Motivation and Energy Inventory, MMSE: Mini Mental State Examination, o. g.: oben genannt, PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, SAS: Social Adjustment Scale, SDS: Sheehan Disability Scale, SF-36: Short-Form-36, SQ-SS: Symptom Questionnaire Somatic Subscale, SSI: Somatic Symptom Inventory, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, VAS: Visuelle Analog Skala, WPAI: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire

Anhang E gibt einen Überblick über alle in den eingeschlossenen Studien verwendeten Skalen, die für diesen Bericht berücksichtigt wurden.

4.4.3 Meta-Analyse

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch sinnvoll erscheinen ließ, erfolgte eine quantitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse im Sinne einer Meta-Analyse gemäß den Methoden des Instituts. Für die statistische Auswertung wurden primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den Publikationen beschrieben waren, verwendet. Für die primäre Analyse wurde ein Modell mit zufälligen Effekten verwendet. Mit abnehmender Heterogenität der Einzelstudienergebnisse konvergiert das Modell mit zufälligen Effekten gegen ein Modell mit festen Effekten. Bei völliger Homogenität der Einzelstudien ($I^2 = 0$) liefern die Modelle identische Ergebnisse.

Zur weiteren Untersuchung von Heterogenität wurde ggf. eine Meta-Regressionsanalyse unter Modellierung zufälliger Effekte durchgeführt. Aufgrund ihrer Anfälligkeit für nicht kontrollierbare Verzerrungen können ihre Ergebnisse nur hypothesengenerierend interpretiert werden und allein keine Nutzenbewertung rechtfertigen.

Als Effektmaß bei binären Zielgrößen wurde primär das Odds Ratio, bei stetigen Zielgrößen je nach Datenlage die gewichtete oder die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges g) verwendet.

Wurde für binäre Variablen in keiner der beiden Behandlungsgruppen ein Ereignis beobachtet, so wurde die Studie im Rahmen der Meta-Analyse mit Odds Ratio als Effektmaß nicht ausgewertet. Wenn in den betrachteten Studien keine Ereignisse beobachtet worden waren, wurden ggf. Meta-Analysen mit der Risikodifferenz als Effektschätzer durchgeführt. Trat in nur einer der Behandlungsgruppen das Ereignis bei keinem Patienten ein, so wurde in der zugrunde liegenden Vierfeldertafel zu jeder Zellenhäufigkeit ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert.

In die primäre Meta-Analyse gingen die Schätzungen basierend auf dem in der jeweiligen Studie als primäre Analyse definierten Verfahren (MMRM oder LOCF) ein.

Waren für einen bestimmten Parameter adjustierte Werte angegeben, so wurden diese präferiert extrahiert und auch als Basis der Meta-Analyse verwendet. Zum Teil wurde jedoch auch auf Rohwerte zurückgegriffen, wenn entweder keine adjustierten Werte verfügbar waren oder kein Streuungsmaß angegeben war. Adjustierte Werte wurden in den jeweiligen Tabellen mit Fußnoten versehen.

Bezogen auf die durchgeführten Meta-Analysen wurde generell bei zu großer Heterogenität der Studien (I^2>50 %) kein gepoolter Schätzer dargestellt. Beinhaltete eine Studie im Pool mehr als einen Dosisarm zu einer Substanz, so wurden die Dosisarme geeignet zusammengefasst. Bei dichotomen Outcomes wurden die Ereignisse in allen Dosisarmen zusammengezählt und auf die Gesamtzahl der Patienten in den Dosisarmen bezogen. Bei stetigen Zielgrößen wurden ein Mittelwert und zugehörige Streuung für die Gesamtheit der Patienten in den zusammengefassten Dosisarmen berechnet.

Alle statistischen Analysen wurden mit der Software von SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA in der Version 9.1.3 durchgeführt. Die Meta-Regressionen wurden mit dem Paket „metareg“ der Software Stata© von StataCorp, College Station, Texas, USA in der Version 9.0 durchgeführt.

4.4.4 Sensitivitätsanalysen

Sensitivitätsanalysen waren laut Berichtsplan – 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

4.4.5 Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen waren laut Berichtsplan – 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

Des Weiteren wurde bei keiner der durchgeführten Meta-Analysen eine bedeutsame Heterogenität beobachtet, für die möglicherweise ein weiteres Subgruppenmerkmal mitverantwortlich war, sodass zusätzliche Subgruppenanalysen für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale nicht sinnvoll erschienen.

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

Zur Bewertung des Nutzens hinsichtlich einzelner Subgruppen wurden folgende Arten von Studien herangezogen: Studien, die ausschließlich eine bestimmte Gruppe von Patienten betrachteten, indem die Ausprägung des jeweiligen Merkmals als Ein- bzw. Ausschlusskriterium für die Studienpopulation zugrunde gelegt wurde bzw. die Intervention in der Studie darstellte (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 worden war (z. B. Vergleich

unterschiedlich schwer erkrankter Patienten) bzw. ein post hoc definierter Vergleich ohne relevantes Verzerrungspotenzial durchgeführt werden konnte (z. B. nach Geschlecht).

Bei der Analyse der Effekte auf Einzelsymptome wurden darüber hinaus auch 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 beobachtet wurde.

Bei der Durchführung der Subgruppenanalysen wurde zunächst im Rahmen einer Meta-Regression unter Modellierung zufälliger Effekte ein Test auf Interaktion zwischen Kovariable und Effektstärke durchgeführt, um zu überprüfen, ob die Effekte in den Subgruppen unterschiedlich ausgeprägt sind. Als Signifikanzniveau wurde dabei $\alpha = 0{,}2$ festgelegt. Bei einem statistisch signifikanten Interaktionstest wurden getrennte Meta-Analysen für die betrachteten Subgruppen durchgeführt.

4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan

Im Lauf der Bearbeitung des Projekts ergaben sich Änderungen und Ergänzungen des Vorgehens bei der Nutzenbewertung im Vergleich zu der im Berichtsplan dargestellten Methodik. Diese Änderungen betrafen im Wesentlichen folgende Punkte:

- Bei der Operationalisierung der Auswertung zu Subgruppen wurde bei der Auswahl der relevanten Studien für eine Subgruppe ein zum Teil vom Berichtsplan abweichendes Vorgehen gewählt: Für die Subgruppen „Vorliegen psychiatrischer und / oder somatischer Komorbidität“ und „spezifische, im Vordergrund der Erkrankung stehende Einzelsymptomatik“ wurden nur solche Studien einer etwaigen Analyse zugeführt, welche explizit Patienten mit relevanten Merkmalen einschlossen (z. B. expliziter Einschluss von Patienten mit einer Begleiterkrankung). Nicht betrachtet wurden etwaige Subgruppenanalysen innerhalb der einzelnen Studien ohne spezielles Einschlusskriterium hierzu. Die jeweils gewählten Kriterien zur Datenauswahl wurden im zugehörigen Subgruppenkapitel dargestellt (siehe 5.2.3).

- Die Anfrage von zusätzlichen Daten wurde nicht nur auf die Hersteller von Duloxetin und Venlafaxin beschränkt (Lilly und Wyeth). Wie unter 5.1.4 beschrieben, erfolgten ebenfalls Anfragen bei Herstellern von Komparatoren für Studien, welche über Registerberichte identifiziert wurden (Anfragen bei Pfizer, GSK und Lilly).

- Da im Rahmen der Erstellung der Meta-Analysen viele Studien zur Verfügung standen, wurde nicht nur in Substanzklassen zusammengefasst, sondern in den meisten Fällen auch ein Vergleich auf Einzelsubstanzebene durchgeführt.

- Die Zielgrößen Remission und Änderung der depressiven Symptomatik wurden anhand von HAMD oder MADRS operationalisiert. Lagen für diese Skalen keine Daten vor, konnte der CGI verwendet werden. Auf die Verwendung des CGI musste nicht zurückgegriffen werden. Bei einzelnen Studien enthielt das Remissions- oder Responsekriterium neben den Depressionsskalen zusätzlich auch den CGI. Diese Daten wurden extrahiert und ausgewertet.

5 Ergebnisse

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Informationsbeschaffung, also der Suche nach publizierten und nicht publizierten Studien, sowie zusätzliche Informationen aus verschiedenen Quellen zu solchen Studien dargestellt. Daran schließt sich die aggregierte Darstellung der relevanten Studien einschließlich Meta-Analysen an. Es folgen Angaben dazu, ob und inwieweit vorab geplante Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen durchgeführt wurden und was ihr jeweiliges Ergebnis ist.

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und das Literaturscreening gemäß Ein- / Ausschlusskriterien.

Nach Ausschluss von Duplikaten ergab die Primärrecherche vom 01. / 02.01.2006 740 Treffer, von denen 604 nach Sichtung von Titel und Abstracts im Konsens von beiden Reviewern als nicht relevant ausgeschlossen wurden. Eine Nachrecherche am 09. / 10.01.2008 ergab 592 Treffer, von denen 520 ebenfalls im Konsens als nicht relevant ausgeschlossen wurden.

Insgesamt wurden 208 Volltexte gesichtet. Aus den überprüften Arbeiten wurden 61 Publikationen von 54 Studien als relevant eingeschlossen. Die Zitate der 147 im Volltext gesichteten, nicht relevanten Publikationen finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes im Anhang B.

Außerdem wurden 54 systematische Übersichten und HTA-Berichte überprüft, deren Literaturverzeichnissen keine Hinweise auf relevante Studienpublikationen, welche noch nicht durch die elektronischen Recherchen aufgefunden wurden, entnommen werden konnten (siehe Anhang C). Zu Hinweisen auf unveröffentlichte Studien, die diesen Dokumenten entnommen wurden, siehe 5.1.4.

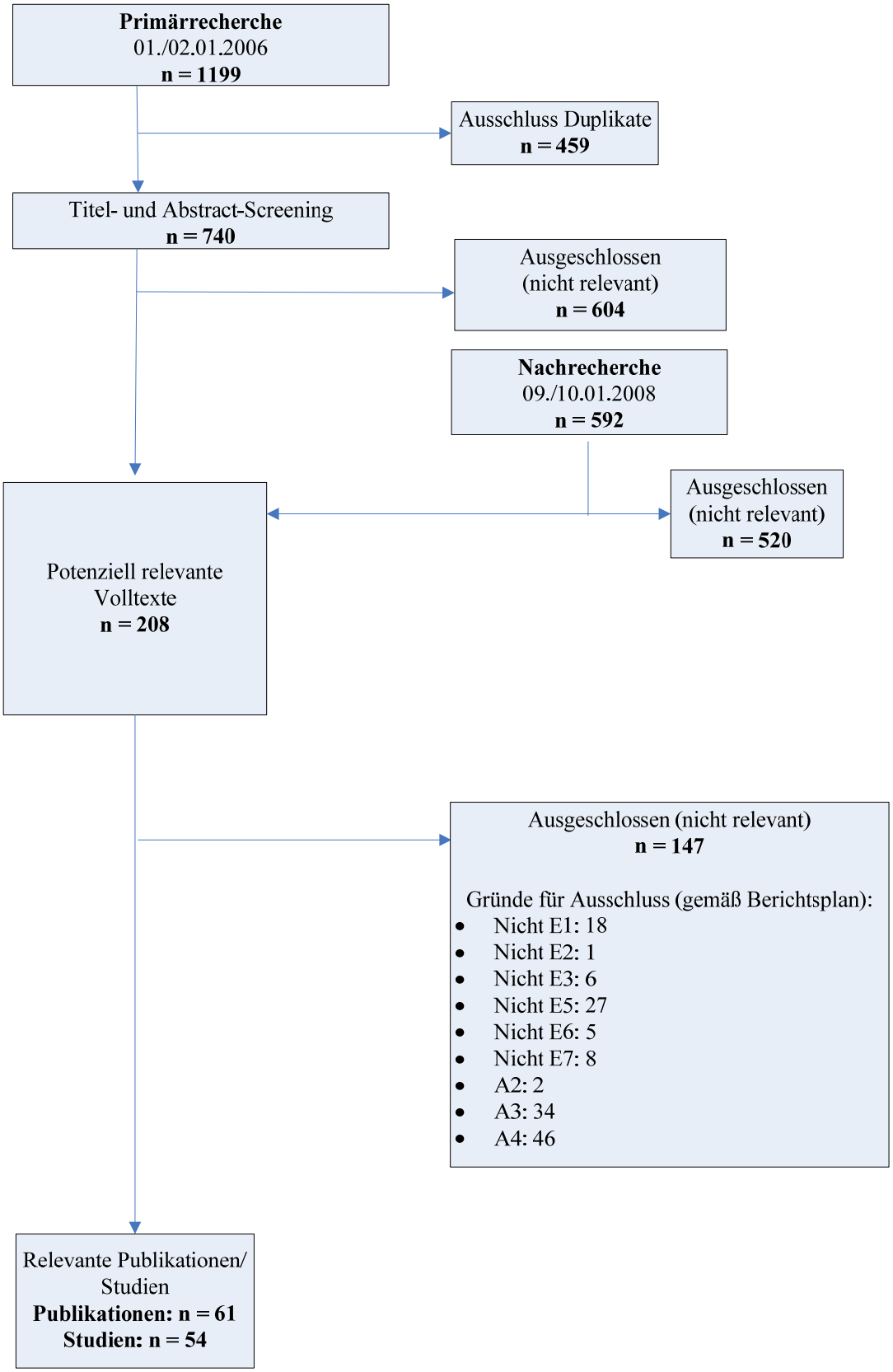


Abbildung 2: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening

Wie bereits unter 4.2.1 erwähnt, wurde ebenfalls im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche die Datenbank PsiTri durchsucht. Die Ergebnisse dieser Recherche werden hier separat dargestellt und fließen nicht in Abbildung 2 ein:

Die Suche unter http://psitri.stakes.fi/EN/psitri.htm ergab 99 Studien für Venlafaxin und 11 Studien für Duloxetin. 13 Studien zu Venlafaxin und 2 Studien zu Duloxetin wurden hierbei nicht auch durch die übrige bibliografische Literaturrecherche identifiziert. Zusammenfassend wurde keine dieser verbleibenden Studien als relevant eingestuft. Anbei eine Zusammenfassung der Ausschlussgründe:

Nicht E1: 1

Nicht E2: 1

Nicht E3: 2

Nicht E5: 2

A4: 9

5.1.2 Studienregister

Über die Literaturrecherche in bibliografischen Datenbanken hinaus wurde in über das Internet verfügbaren allgemeinen Studienregistern sowie in Studienregistern der Hersteller von Duloxetin und Venlafaxin nach veröffentlichten und unveröffentlichten Studien gesucht.

Unter http://www.lillytrials.com lagen Registerberichte zu folgenden veröffentlichten bzw. unveröffentlichten relevanten Studien vor (letzter Zugriff am 20.06.2008):

Bezeichnung	Protokollnummer	Publikation	Registerbericht auf www.lillytrials.com
HMAQ-A	3327a	Goldstein 2002	Ja
HMAQ-B	3327b	keine Vollpublikation[1]	Ja
HMAT-A	4091a	keine Vollpublikation[1]	Ja
HMAT-B	4091b	Goldstein 2004	Ja
HMAY-A	4298a	Detke 2004	Ja
HMAY-B	4298b	Perahia 2006b	Ja
HMBC	4445	Perahia 2006a	Ja

Bezeichnung	Protokollnummer	Publikation	Registerbericht auf www.lillytrials.com
HMBH-A	4689a	Detke 2002b	Ja
HMBH-B	4689b	Detke 2002a	Ja
HMBU	6090	keine Vollpublikation[2]	Ja
HMBV	6091	Raskin 2007 Wise 2007	Ja
HMCB	6353	Brannan 2005	Ja
HMCQ	7999	keine Vollpublikation[2]	Ja
HMCR	7978	Nierenberg 2007 Pigott 2007 Clayton 2007	Ja
HMCV	6937	Lee 2007	Ja
HMDH	8605	Brecht 2007	Ja

1: Einzelne Daten zu diesen Studien wurden z. B. publiziert bei Greist J, McNamara RK, Mallinckrodt CH, Rayamajhi JN, Raskin J. Incidence and duration of antidepressant-induced nausea: duloxetine compared with paroxetine and fluoxetine. Clin Ther 2004; 26(9): 1446-1455.

2: Einzelne Daten zu diesen Studien wurden z. B. publiziert bei Perahia DGS, Pritchett YL, Kajdasz DK, Bauer M, Jain R, Russell JM et al. A randomized, double-blind comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of patients with major depressive disorder. J Psychiatr Res 2008; 42(1): 22-34.

Damit standen für alle Studien zusätzliche Informationen aus Registerberichten zur Verfügung. Bezüglich der Anfragen beim Hersteller zu den zum Zeitpunkt der Herstelleranfrage unveröffentlichten Studien siehe 5.1.4.

Unter http://www.wyeth.com/ClinicalTrialResults wurde eine relevante Studie identifiziert (letzter Zugriff am 21.05.2007; weiterer Zugriffsversuch am 01.07.2008 – Register nicht verfügbar):

Bezeichnung	Publikation	Registerbericht auf www.wyeth.com / ClinicalTrialResults
0600B-100372	Allard 2004	Nein

Bezüglich der Anfragen beim Hersteller zu den zum Zeitpunkt der Herstelleranfrage unveröffentlichten Studien siehe 5.1.4.

Unter http://www.clinicalstudyresults.org ergaben sich sowohl für Duloxetin als auch für Venlafaxin keine Hinweise auf bisher nicht identifizierte relevante Studien (letzter Zugriff am 04.05.2007).

Unter http://www.clinicaltrials.gov waren zu Duloxetin folgende bereits abgeschlossene (d. h. als „completed“ gekennzeichnete) Studien registriert, die den Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung entsprachen und denen keine Vollpublikation zugeordnet werden konnte (letzter Zugriff am 16.04.2007):

Bezeichnung	**Publikation**	**Sponsor**	**Registerbericht auf http://www.clinicaltrials.gov**
HMBU	keine Vollpublikation[1]	Lilly	Nein
HMCQ	keine Vollpublikation[1]	Lilly	Nein
1: Einzelne Daten zu diesen Studien wurden z. B. publiziert bei Perahia DGS, Pritchett YL, Kajdasz DK, Bauer M, Jain R, Russell JM et al. A randomized, double-blind comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of patients with major depressive disorder. J Psychiatr Res 2008; 42(1): 22-34.			

Die Recherche lieferte keine Hinweise auf weitere relevante Studien zu Venlafaxin. Das weitere Vorgehen bezüglich der im Studienergebnisregister identifizierten Studien wird in Abschnitt 5.1.4 beschrieben.

Unter http://clinicaltrials.ifpma.org ergaben sich für Duloxetin keine Hinweise auf bisher nicht identifizierte relevante Studien. Für Venlafaxin wurden 2 potenziell relevante Studien identifiziert, die keinen Publikationen zugeordnet werden konnten (Zugriff am 14.01.2008 – Venlafaxin und 18.01.2008 – Duloxetin):

Bezeichnung	**Publikation**	**Sponsor**	**Registerbericht auf http://clinicaltrials.ifpma.org**
AK130939	keine Vollpublikation	GSK	Ja
WXL101497	keine Vollpublikation	GSK	Ja

Des Weiteren wurden 2 Registerberichte zu bereits bekannten relevanten und veröffentlichten Venlafaxin-Studien detektiert:

Bezeichnung	Publikation	Sponsor	Registerbericht auf http://clinicaltrials.ifpma.org
HGIE	Corya 2006	Lilly	Ja
A0501066	Sir 2005	Pfizer	Ja

Bezüglich der Anfragen beim Hersteller zu diesen Studien siehe 5.1.4.

5.1.3 Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen

Duloxetin

Unter http://www.emea.eu.int fanden sich folgende für den Bericht weitere Informationen liefernde Dokumente (Zugriff am 03.07.2006):

- Scientific Discussion zu Duloxetin vom 21.10.2005; Hinweis auf 7 Studien (HMAT-A, HMAT-B, HMAY-A, HMAY-B, HMBH-A, HMBH-B, HMBC), die den Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung entsprachen, jedoch alle über andere Rechercheschritte identifiziert werden konnten.

Unter http://www.fda.gov fanden sich folgende für den Bericht weitere Informationen liefernde Dokumente (Zugriff am 04.07.2006):

- Zum Zulassungsantrag FDA Application No. 021427: 3 Medical Reviews (Veröffentlichungsdatum 29.09.2004)
- Zum Zulassungsantrag FDA Application No. 021427: Statistical Review (Veröffentlichungsdatum 29.09.2004)

Unter diesen Dokumenten fanden sich keine zusätzlichen Studien, die den Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung entsprachen und nicht über andere Rechercheschritte identifiziert werden konnten.

Venlafaxin

Unter http://www.emea.eu.int (Zugriff 04.07.2006) und http://www.fda.gov (Zugriff 04.07.2006) konnten keine öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen zu Venlafaxin identifiziert werden.

5.1.4 Anfrage an Hersteller

Im Verlauf des Projekts wurden die Hersteller der in Deutschland zugelassenen SNRI angeschrieben und um Informationen zu Studien mit ihren Präparaten gebeten. Für die

Übermittlung von Informationen durch die Hersteller ist ein 2-stufiger Prozess vorgesehen. In einer 1. Stufe stellt das Unternehmen eine vollständige Übersicht der Studien mit dem zu bewertenden Präparat zur Verfügung. Aus diesen Übersichten identifiziert das IQWiG die für die Nutzenbewertung relevanten Studien. In einer 2. Stufe fragt das IQWiG dann dem CONSORT-Statement entsprechende Detailinformationen zu den relevanten Studien an (in der Regel den vollständigen Studienbericht).

Basis für die Verwendung von Informationen der Hersteller in der Nutzenbewertung ist der Abschluss einer Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen. Der Abschluss dieser Vereinbarung ist die Voraussetzung für die Verwendung von bislang unveröffentlichten Daten in der Nutzenbewertung, weil diese Vereinbarung die Veröffentlichung der Daten, die in die Nutzenbewertung einfließen, im Bericht des IQWiG ermöglicht. Diese Veröffentlichung ist notwendig, um die Transparenz der Bewertung des IQWiG zu gewährleisten.

Zunächst wurden die Firmen Lilly (Duloxetin) und Wyeth (Venlafaxin) um den Abschluss der vertraglichen Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studien-informationen gebeten. Im Anschluss wurden bei den Firmen vollständige Übersichten von Studien zu Duloxetin bzw. Venlafaxin mit Patienten mit Depression angefragt.

Im Verlauf des Projekts wurden in Studienregistern weitere relevante Studien, die von den Firmen GlaxoSmithKline (Venlafaxin vs. Bupropion) bzw. Pfizer (Venlafaxin vs. Sertralin) gesponsert wurden, identifiziert. Auch diese Unternehmen wurden um den Abschluss der Vereinbarung zur Übermittlung von Studieninformationen gebeten (weitere Details siehe unten).

Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland

Übermittlung von Informationen zu Duloxetin

Nach Abschluss einer generellen, nicht auf bestimmte Wirkstoffe beschränkten Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen stellte die Firma Lilly im April 2006 eine Auflistung veröffentlichter und unveröffentlichter Studien zu Duloxetin sowie Clinical Expert Reports und Clinical Overviews der aktuellen Zulassungsdossiers zur Verfügung. Ein Review der Zulassungsdokumente und der Studienlisten sowie des Lilly Studienregisters identifizierte bereits veröffentlichte Studien, die auch über die bibliografische Literaturrecherche eingeschlossen wurden, aber auch potenziell relevante Studien, die zum Zeitpunkt des Reviews der Unterlagen noch nicht als Vollpublikation vorlagen.

Zu den potenziell relevanten, unveröffentlichten Studien wurden im Mai 2006 Studienberichte bei Lilly angefragt. Die folgende Tabelle listet die angefragten Studien auf und beschreibt die zur Verfügung gestellten Unterlagen.

Lilly: Anfrage unveröffentlichter Studien – Duloxetin

Studiennummer	von Lilly zur Verfügung gestellte Unterlagen	eingeschlossen in die Nutzen-bewertung	Anmerkung
HMAQ-B	Studienbericht	Ja	
HMAT-A	Studienbericht	Ja	
HMBU	Studienberichts-Synopse	Ja	
HMBV*	Studienbericht	Ja	zwischenzeitlich veröffentlicht als Raskin / Wise 2007
HMBY	Studienberichts-Synopse	Nein	Ausschluss, da keine relevante Vergleichsgruppe
HMCQ	Studienberichts-Synopse	Ja	
HMCR*	Studienberichts-Synopse	Ja	Zwischenzeitlich veröffentlicht als Nierenberg / Pigott 2007
HMCV*	Studienbericht	Ja	Zwischenzeitlich veröffentlicht als Lee 2007
HMDG	Verkürzter Studienbericht	Nein	Ausschluss, da keine relevante Vergleichsgruppe
HMDH*	Studienbericht	Ja	Zwischenzeitlich veröffentlicht als Brecht 2007
HMDI	Keine Unterlagen, Studie nach Angaben von Lilly nicht abgeschlossen	Nein	Ausschluss, da nicht abgeschlossen
HMDR	Keine Unterlagen, Studie nach Angaben von Lilly nicht abgeschlossen	Nein	Ausschluss, da nicht abgeschlossen
* Studien zwischenzeitlich veröffentlicht (siehe 5.1.2)			

Zusätzlich zu den unveröffentlichten Studien wurden im Mai 2006 für 2 bereits publizierte Studien Unterlagen angefordert. Zu Goldstein 2002 wurde der Studienbericht angefordert, um das hier erstmals eingesetzte MMRM-Auswertungsverfahren nachzuvollziehen. Die Publikation Perahia 2006a ließ grundlegende Fragen zur Auswertung des primären Zielkriteriums offen, sodass hier ebenfalls der Studienbericht angefordert wurde.

Lilly: 1. Anfrage veröffentlichter Studien – Duloxetin

Studienbezeichnung	von Lilly zur Verfügung gestellte Unterlagen	Studiennummer
Goldstein 2002	Studienbericht	HMAQ-A
Perahia 2006a	Studienbericht	HMBC

Im Verlauf des Projekts erfolgte eine weitere Anforderung für Studienunterlagen veröffentlichter Studien, u. a. um detailliertere Daten zu Begleitsymptomen zu erhalten. Zu folgenden Studien wurden weitere Unterlagen angefragt.

Lilly: 2. Anfrage veröffentlichter Studien – Duloxetin

Studienbezeichnung	von Lilly zur Verfügung gestellte Unterlagen	Studiennummer
Brannan 2005	Studienberichts-Synopse	HMCB
Detke 2002b	Studienbericht	HMBH-A
Detke 2002a	Studienbericht	HMBH-B
Detke 2004	Studienbericht	HMAY-A
Goldstein 2004	Studienbericht	HMAT-B
Perahia 2006b	Studienbericht	HMAY-B

Übermittlung von Informationen zu Venlafaxin / Fluoxetin

Wie unter 5.1.2 beschrieben, wurde in einer IFPMA-Datenbanksuche im Januar 2008 ein Registerbericht zu einer bereits bekannten relevanten und veröffentlichten Studie zum Vergleich Venlafaxin vs. Fluoxetin detektiert, die von Lilly gesponsert wurde. Daraufhin wurden auf Basis der generellen Vereinbarung zur Übermittlung von Studieninformationen der Studienbericht dieser Studie sowie eine Liste aller von Lilly gesponserten Studien mit Venlafaxin bei der Firma Lilly angefragt. Der Studienbericht wurde von Lilly zur Verfügung gestellt (Lilly Studiennummer HGIE). Aus der Studienliste ergaben sich keine weiteren relevanten Studien.

Lilly: Anfrage einer veröffentlichten Studie – Venlafaxin

Studienbezeichnung	von Lilly zur Verfügung gestellte Unterlagen	Studiennummer
Corya 2006	Studienbericht	HGIE

Wyeth Pharma GmbH, Münster, Deutschland

Übermittlung von Informationen zu Venlafaxin

Auf Anfrage stellte Wyeth im November 2005 eine Auflistung veröffentlichter und unveröffentlichter Studien zur Verfügung. Nach Abschluss der Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen im Februar 2006 wurden im März 2006 Clinical Expert Reports der Dossiers, die den Zulassungsstatus in Deutschland betreffen, von Wyeth übermittelt.

Aus den Zulassungsdossiers sowie aus den Studienlisten gingen potenziell relevante Studien hervor, die zum Zeitpunkt der Anfrage noch nicht als Vollpublikation vorlagen. Darüber hinaus wurden in der Guideline des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) zu Depressionen eine Reihe unveröffentlichter Venlafaxin-Studien aufgeführt. Zusätzliche Studien, denen keine Vollpublikation zugeordnet werden konnte, wurden in der Studienergebnisdatenbank identifiziert (siehe 5.1.2).

Zu den potenziell relevanten, unveröffentlichten Studien wurden im Mai 2006 Studienberichte bei Wyeth angefragt. Wyeth stellte daraufhin detaillierte Zusammenfassungen der Berichte, die in Anlehnung an das CONSORT-Statement erarbeitet wurden, zur Verfügung. Zu diesen Zusammenfassungen ist anzumerken, dass sie nicht in allen Fällen die vollständige Information zum Studiendesign bzw. zu den Studienergebnissen enthielten. Aus diesem Grund konnten einige der unveröffentlichten Studien nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. In anderen Fällen führte das Fehlen von Informationen zu einer Abwertung der Studienqualität.

Die folgende Tabelle listet die identifizierten relevanten unveröffentlichten Studien auf und beschreibt, welche der Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden konnten.

Wyeth: Anfrage unveröffentlichter Studien

Studiennummer	von Wyeth zur Verfügung gestellte Unterlagen	eingeschlossen in die Nutzen-bewertung	Anmerkung
GMA_016_CSR	Studienzusammenfassung*	Ja	
0600B_100469_GMA_CSR_64 337	Studienzusammenfassung*	Ja	Studie zwischenzeitlich veröffentlicht als Keller 2007a,b; Kocsis 2007
0600A1_319 GMR_18761	Studienzusammenfassung*	Nein	Ausschluss, weil Vergleichsgruppe nicht relevant
0600A-321 GMR_18105	Studienzusammenfassung*	Ja	
0600A_326 GMR_20004	Studienzusammenfassung*	Ja	
600A_332_US-GMR	Studienzusammenfassung*	Ja	
0600A1_343_US-GMR_25304	Studienzusammenfassung*	Ja	
0600A1_372-US GMR_32822	Studienzusammenfassung*	Ja	
0600B1_384_US_EU_CA CSR_41642	Studienzusammenfassung*	Ja	
600A_303_US_303_EXT_GMR	Studienzusammenfassung*	Ja (nur Akutphase)	
0600A1_300_US-CSR	Studienzusammenfassung*	Nein	Ausschluss, weil E- / A-Kriterien nicht eindeutig berichtet
0600A1_341_US-CSR	Studienzusammenfassung*	Nein	Ausschluss, weil E- / A-Kriterien nicht eindeutig berichtet
0600A1_347_FR_NE-CSR	Studienzusammenfassung*	Ja	
0600A1_349_NE_UK-CSR	Studienzusammenfassung*	Ja	
0600A1_351_GE-CSR	Studienzusammenfassung*	Ja	
0600A1_356_EU-CSR	Studienzusammenfassung*	Nein	Ausschluss, weil E- / A-Kriterien nicht eindeutig berichtet
0600B1_402_US_CA-CSR_48579	Studienzusammenfassung*	Ja	
0600C1_217_US-CSR_45150	Studienzusammenfassung*	Ja	
0600B-367-EU- GMR-25782	Studienzusammenfassung*	Ja	
0600B1-414-US	keine Unterlagen erhalten	Nein	Ausschluss, weil Studienbericht nicht erhalten
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL_4156	Studienzusammenfassung*	Ja	
0600_428_IT_SDC_3993	Studienzusammenfassung*	Ja	
0600A_626_NL	Studienzusammenfassung*	Nein	Ausschluss, weil A-Kriterien nicht eindeutig berichtet
0600B_671_UK	Studienzusammenfassung*	Ja	

(Fortsetzung)

(Fortsetzung) Wyeth: Anfrage unveröffentlichter Studien

Studiennummer	von Wyeth zur Verfügung gestellte Unterlagen	einge-schlossen in die Nutzen-bewertung	Anmerkung
600A_632_NO_SW	Studienzusammenfassung*	Nein	Ausschluss, weil A-Kriterien nicht eindeutig berichtet
600A_654_AU	Studienzusammenfassung*	Ja	
600B_100131_0600_GP_BE	Studienzusammenfassung*	Nein	Ausschluss, weil A-Kriterien nicht eindeutig berichtet
0600B_101395	Studienzusammenfassung*	Nein	Ausschluss, weil Studie nicht randomisiert
0600B1-382	keine Unterlagen erhalten	Nein	
0600B1-394	keine Unterlagen erhalten	Nein	

* Die Zusammenfassungen der Studien wurden von Wyeth in Anlehnung an die Anforderungen des CONSORT-Statements erarbeitet.

Da die Publikationsqualität insbesondere der älteren veröffentlichten Studien häufig schlecht war, wurden in einem zweiten Schritt für alle bereits veröffentlichten und von Wyeth durchgeführten Studien Zusatzinformationen angefragt. Dieses Vorgehen wurde für den Studienpool der Primärrecherche, welcher einer Beteiligung von Wyeth zuzuordnen war, angewandt. Auch für diese Studien wurden von Wyeth keine vollständigen Studienberichte, sondern Studienzusammenfassungen in Anlehnung an das CONSORT-Statement zur Verfügung gestellt. Wie auch für die unveröffentlichten Studien blieben aus diesen Zusammenfassungen Fragen offen. Da auch die gelieferten Herstellerunterlagen vielfach keinen relevanten Informationsgewinn darstellten, wurde die Anforderung von Zusatz-informationen zu veröffentlichten Studien im Weiteren nicht fortgeführt.

Wyeth: Anfrage nach Zusatzinformationen zu veröffentlichten Studien

Studienbezeichnung	von Wyeth zur Verfügung gestellte Unterlagen	Studiennummer
Allard 2004	Studienzusammenfassung*	4229-SW
Alves 1999	keine Unterlagen erhalten	642
Benkert 1996	Studienzusammenfassung*	0600A_338_GE_CSR
Clerc 1994	Studienzusammenfassung*	0600A_340_FR_GMR_21339_Final_Report
Costa e Silva 1998	keine Unterlagen erhalten	646
Cunningham 1994	Studienzusammenfassung*	0600A_302_US_CA_GMR_20334
Cunningham 1997	Studienzusammenfassung*	0600B-208-US_GMR-26165
Dierick 1996	Studienzusammenfassung*	600A1-348-FR_GMR-23765
Gentil 2000	keine Unterlagen erhalten	unbekannt
Khan 1998	Studienzusammenfassung*	0600A1_342_US_GMR_24199
Lecrubier 1997	Studienzusammenfassung*	0600A1_346_UK_IT_FR_CSR_39785
Mahapatra 1997	Studienzusammenfassung*	0600A_316_EU_GMR_20003
McPartlin 1998	keine Unterlagen erhalten	670
Mehtonen 2000	Studienzusammenfassung*	600A-631-DE-FI
Mendels 1993	Studienzusammenfassung*	600A-313-US_GMR-19056
Montgomery 2004a	Studienzusammenfassung*	0600A1_335_EU_US_CSR_32657
Nemeroff 2006	Studienzusammenfassung*	GMA_014_CSR
Rudolph 1998	Studienzusammenfassung*	0600A_203_US_GMR_16798
Rudolph 1999	Studienzusammenfassung*	0600B1_211_US_GMR_33319
Samuelian 1998	Studienzusammenfassung*	0600A_315_GMR_18104
Sauer 2003	Studienzusammenfassung*	0600B-100439_10-95-Venla-GE
Schatzberg 2006	Studienzusammenfassung*	95-015-US-CSR-Depression
Schweizer 1994	Studienzusammenfassung*	0600A_301_US_301_EXT_US_GMR_18062
Silverstone 1999	Studienzusammenfassung*	0600B1_360_CA_GMR
Simon 2004	Studienzusammenfassung*	0600B1-370_US 12-9.1 CSR-36951
Smeraldi 1998	keine Unterlagen erhalten	623
Thase 1997	Studienzusammenfassung*	0600B_209_US_GMR_27258
Tylee 1997	Nein	
Tzanakaki 2000	keine Unterlagen erhalten	624

* Die Zusammenfassungen der Studien wurden von Wyeth in Anlehnung an die Anforderungen des CONSORT-Statements erarbeitet.

Zusammenfassend führten die Anfragen zu Studien mit Venlafaxin zu einer Übermittlung von Unterlagen zur Mehrzahl der Studien. Zu einigen Studien wurden jedoch keine Daten zur Verfügung gestellt. Darüber hinaus waren die Informationen zu den einzelnen Studien selbst teilweise unvollständig.

Die Vollständigkeit der Informationsübermittlung wurde auch durch eine kürzlich veröffentlichte Meta-Analyse infrage gestellt [59]. In dieser Meta-Analyse wurden Wirksamkeitsdaten aus mindestens einer Studie verwendet, die dem IQWiG nicht genannt wurde (Studie 606). In diesem Review wurden darüber hinaus Daten zum HAMD aus 2 Studien eingesetzt, die das IQWiG auch auf Nachfragen nicht erhalten hat (Studie 414) oder zu der dem IQWiG ausschließlich Daten zu unerwünschten Ereignissen übermittelt wurden (Studie 347).

Es bleibt damit unklar, inwieweit der im vorliegenden Bericht verwendete Studien- und Datenpool vollständig ist. Es gibt jedoch keine Hinweise, dass dem IQWiG relevante Mengen an Daten fehlen.

GlaxoSmithKline (GSK) GmbH & Co. KG, München, Deutschland

Übermittlung von Informationen zu Venlafaxin / Bupropion

Wie unter 5.1.2 beschrieben, wurden in der IFPMA-Datenbank im Januar 2008 2 bisher unveröffentlichte, relevante Studien zum Vergleich von Venlafaxin und Bupropion detektiert, die von GSK gesponsert wurden. Mit GSK besteht seit Oktober 2005 eine generelle Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen im Rahmen von Nutzenbewertungen des IQWiG. Auf Basis dieser Vereinbarung wurden die Studienberichte der beiden Studien im Februar 2008 angefragt. GSK stellte beide Berichte im Februar 2008 zur Verfügung:

GSK: Anfrage zweier unveröffentlichter Studien – Venlafaxin vs. Bupropion

Studienbezeichnung	von GSK zur Verfügung gestellte Unterlagen
AK130939	Studienbericht
WXL101497	Studienbericht

Eine weitere bei GSK vorliegende Studie zum Vergleich von Bupropion und Venlafaxin war für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da Bupropion in dieser Studie in einer in Deutschland nicht zugelassenen Dosierung eingesetzt wurde.

Pfizer Pharma GmbH, Karlsruhe, Deutschland

Übermittlung von Informationen zu Venlafaxin / Sertralin

Wie unter 5.1.2 beschrieben wurde in einer IFPMA-Datenbanksuche im Januar 2008 ein Registerbericht zu einer bereits bekannten relevanten und veröffentlichten Studie identifiziert, in der Venlafaxin mit Sertralin verglichen wurde. Diese Studie wurde von Pfizer gesponsert. Um die vollständigen Informationen zu dieser Studie in die Nutzenbewertung einschließen zu können, wurde Pfizer im März 2008 um den Abschluss einer Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen gebeten. Diese Anfrage wurde von Pfizer nicht beantwortet. In der Folge wurden keine Informationen zu dieser Studie oder zu möglicherweise weiteren bei Pfizer vorliegenden Studien übermittelt.

Pfizer: Anfrage einer veröffentlichten Studie – Venlafaxin vs. Sertralin

Studienbezeichnung	von Pfizer zur Verfügung gestellte Unterlagen	Studiennummer
Sir 2005	keine Unterlagen erhalten	*A0501066*

5.1.5 Anfrage an Autoren

Duloxetin und Venlafaxin

Da der weit überwiegende Teil der Studien industriegesponsert war wurden Anfragen direkt an die Hersteller der beiden zu prüfenden Präparate gestellt.

5.1.6 Informationen aus der Anhörung zum Berichtsplan

Aus der Anhörung zum Berichtsplan ergaben sich anhand der Ein- / Ausschlusskriterien und des bereits identifizierten Studienpools keine weiteren relevanten Studien.

5.1.7 Resultierender Studienpool

In die Bewertung eingeschlossen wurden die durch die Suche identifizierten, relevanten Studien. Zu Details bezüglich der verfügbaren Dokumente zu den jeweiligen Studien (Publikation, Studienbericht etc.) siehe Abschnitt 8.

Der Studienpool zur Nutzenbewertung setzt sich demnach wie in Abbildung 3 beschrieben zusammen. Tabelle 4, Tabelle 5 und Tabelle 6 zeigen den aus den verschiedenen Suchschritten resultierenden Studienpool im Detail.

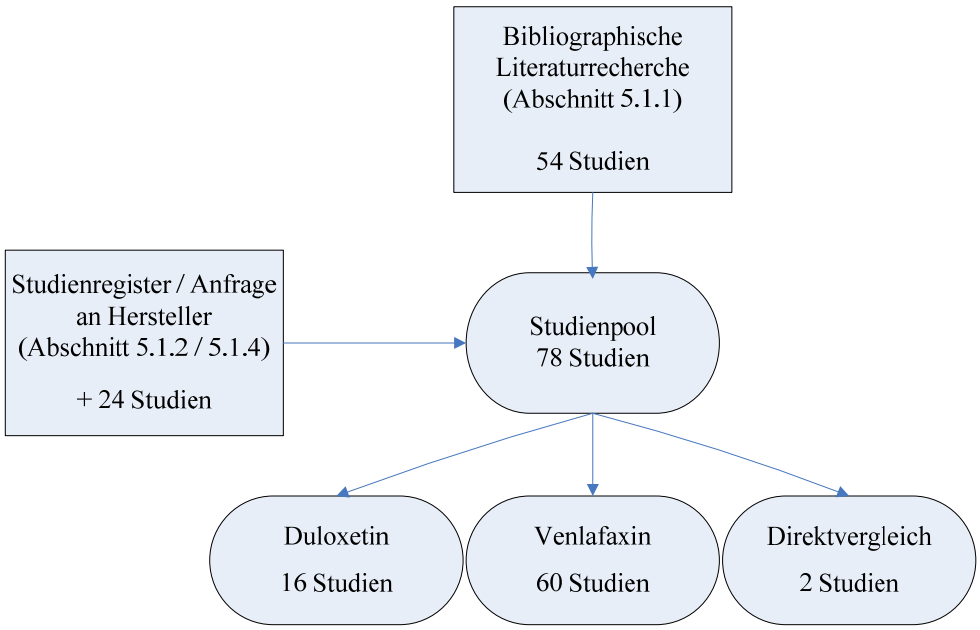


Abbildung 3: Studienpool der Nutzenbewertung

Vierzehn der insgesamt 16 Studien für Duloxetin waren in Zeitschriften vollpubliziert, 2 Studien waren lediglich als Studienberichte in der Datenbank des Herstellers über das Internet verfügbar [60,61]. Mit 14 der insgesamt 16 Studien war der weit überwiegende Teil der Studien vom Duloxetin-Hersteller Lilly gesponsert. Die 2 weiteren Studien [62,63] wurden vom National Institute of Health und dem Forest Research Institute bzw. von der Firma Lundbeck gesponsert. Insgesamt lagen für alle 14 Studien des Duloxetin-Herstellers zusätzlich zur Publikation Studienberichte vor. Für die Studien Nierenberg 2007 / Pigott 2007 sowie Brannan 2005 waren hierbei nur kurze Ergebnissynopsen mit angehängten Protokollen („abbreviated reports“) vorhanden.

Für Venlafaxin konnten insgesamt 40 der eingeschlossenen 60 Studien als wissenschaftliche Artikel in Zeitschriften durch die Literaturrecherche identifiziert werden. Von 24 Studien lagen zusätzlich zu den Publikationen Studienberichte der Hersteller vor. Von den eingeschlossenen Studien waren 20 unpubliziert. Für diese Studien waren ausschließlich Studienberichte ohne zusätzliche wissenschaftliche Publikation verfügbar. Für 4 dieser unpublizierten Studien wurden vom Hersteller ausschließlich Informationen zum Studiendesign und Ergebnisse zur Verträglichkeit in Form von „abbreviated reports“ übermittelt.

Beim Direktvergleich lagen für beide Studien keine Vollpublikationen in einer Zeitschrift und

kein kompletter Studienbericht des Sponsors Lilly vor. Lilly stellte für die Studien jeweils einen Kurzbericht zur Verfügung. Darüber hinaus waren jeweils Studienregisterberichte verfügbar.

Benennung und Verwendung der unterschiedlichen Informationsquellen

Für die einzelnen Informationsquellen werden im Weiteren folgende Begriffe verwendet: „Publikation“ für öffentlich zugängliche Dokumente in Fachzeitschriften; „Studienberichte“ für von den Herstellern übermittelte Studienberichte einschließlich Studienprotokoll und Statistical Report; „Studienregisterberichte“ für öffentlich zugängliche Dokumente aus Studienergebnisdatenbanken / Studienregistern (siehe Abschnitt 5.1.2 und 5.1.4).

Als primäre Informationsquelle wurde in der Regel, sofern vorhanden, die Publikation als öffentlich zugängliche Quelle betrachtet. Studienberichte / Studienregisterberichte wurden nur dann berücksichtigt, wenn die Angaben in den jeweiligen Publikationen nicht hinreichend, unklar oder diskrepant waren. Diskrepante Angaben zwischen Publikation und Studienbericht / Studienregisterbericht wurden ggf. dargestellt, sofern sie für die Bewertung erhebliche Bedeutung hatten.

Tabelle 4: Studienpool Duloxetin

Art der Kontrolle **Studie**	**Identifiziert durch**
Akutstudien	
lediglich placebokontrolliert	
Brannan 2005	Bibliografische Literaturrecherche
Brecht 2007	Bibliografische Literaturrecherche
Detke 2002a	Bibliografische Literaturrecherche
Detke 2002b	Bibliografische Literaturrecherche
lediglich aktivkontrolliert	
Lee 2007	Bibliografische Literaturrecherche
Khan 2007	Bibliografische Literaturrecherche
Wade 2007	Bibliografische Literaturrecherche
aktiv- und placebokontrolliert	
Detke 2004	Bibliografische Literaturrecherche
Goldstein 2002	Bibliografische Literaturrecherche
Goldstein 2004	Bibliografische Literaturrecherche
HMAQ-B	*Herstellerdatenbank*
HMAT-A	*Herstellerdatenbank*
Nierenberg 2007 / Pigott 2007	Bibliografische Literaturrecherche
Perahia 2006b	Bibliografische Literaturrecherche
Studien mit älteren Patienten	
Raskin 2007 / Wise 2007	Bibliografische Literaturrecherche
Langzeitstudien (Rückfallprophylaxe)	
Perahia 2006a	Bibliografische Literaturrecherche

Tabelle 5: Studienpool Venlafaxin

Art der Kontrolle **Studie**	**Identifiziert durch**
Akutstudien	
lediglich placebokontrolliert	
Cunningham 1997	Bibliografische Literaturrecherche
Khan 1998	Bibliografische Literaturrecherche
Mendels 1993	Bibliografische Literaturrecherche
Rudolph 1998	Bibliografische Literaturrecherche
Thase 1997	Bibliografische Literaturrecherche
0600C1-217-US-CSR-45150c	*Herstellerunterlagen*
lediglich aktivkontrolliert	
Alves 1999	Bibliografische Literaturrecherche
Benkert 1996	Bibliografische Literaturrecherche
Benkert 2006	Bibliografische Literaturrecherche
Bielski 2004	Bibliografische Literaturrecherche
Clerc 1994	Bibliografische Literaturrecherche
Costa e Silva 1998	Bibliografische Literaturrecherche
Dierick 1996	Bibliografische Literaturrecherche
Gentil 2000	Bibliografische Literaturrecherche
Keller 2007a (Akutphase)	Bibliografische Literaturrecherche
McPartlin 1998	Bibliografische Literaturrecherche
Mehtonen 2000	Bibliografische Literaturrecherche
Montgomery 2004b	Bibliografische Literaturrecherche
Samuelian 1998	Bibliografische Literaturrecherche
Sauer 2003	Bibliografische Literaturrecherche
Shelton 2006	Bibliografische Literaturrecherche
Sir 2005	Bibliografische Literaturrecherche
Tylee 1997	Bibliografische Literaturrecherche
Tzanakaki 2000	Bibliografische Literaturrecherche
Zhang 2000	Bibliografische Literaturrecherche
0600A-321-GMR-18105	*Herstellerunterlagen*
0600A-326-GMR-20004	*Herstellerunterlagen*
0600A-332-US-GMR-21989	*Herstellerunterlagen*
0600A1-347-FR-NE-CSR	*Herstellerunterlagen*
0600A1-349-NE-UK-CSR	*Herstellerunterlagen*

(Fortsetzung)

Tabelle 5 (Fortsetzung): Studienpool Venlafaxin

Art der Kontrolle **Studie**	**Identifiziert durch**
0600A1_351_GE-CSR_43127	*Herstellerunterlagen*
0600-428-IT-SDC-3993	*Herstellerunterlagen*
600A-654-AU	*Herstellerunterlagen*
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156	*Herstellerunterlagen*
aktiv- und placebokontrolliert	
Cunningham 1994	Bibliografische Literaturrecherche
Lecrubier 1997	Bibliografische Literaturrecherche
Nemeroff 2007	Bibliografische Literaturrecherche
Rudolph 1999	Bibliografische Literaturrecherche
Schweizer 1994	Bibliografische Literaturrecherche
Silverstone 1999	Bibliografische Literaturrecherche
AK130939	*Studienregister (IFPMA)*
WXL101497	*Studienregister (IFPMA)*
600A-303-US	*Herstellerunterlagen*
0600A1-343-GMR-25304	*Herstellerunterlagen*
0600B-367-EU GMR-25782	*Herstellerunterlagen*
0600A1-372-US GMR-32822	*Herstellerunterlagen*
0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642	*Herstellerunterlagen*
0600C1-402-US-CA-CSR-48579	*Herstellerunterlagen*
GMA-016-CSR	*Herstellerunterlagen*
Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung	
Corya 2006	Bibliografische Literaturrecherche
0600B-671-UK	*Herstellerunterlagen*
Studien mit älteren Patienten	
Allard 2004	Bibliografische Literaturrecherche
De Vasconcelos Cunha 2007	Bibliografische Literaturrecherche
Kok 2007	Bibliografische Literaturrecherche
Mahapatra 1997	Bibliografische Literaturrecherche
Schatzberg 2006	Bibliografische Literaturrecherche
Smeraldi 1998	Bibliografische Literaturrecherche
Trick 2004	Bibliografische Literaturrecherche
Langzeitstudien (Rückfallprävention)	
Simon 2004	Bibliografische Literaturrecherche

(Fortsetzung)

Tabelle 5 (Fortsetzung): Studienpool Venlafaxin

Art der Kontrolle **Studie**	**Identifiziert durch**
Langzeitstudien (Rezidivprophylaxe)	
Keller 2007b (Genesungsphase B)*	Bibliografische Literaturrecherche
Kocsis 2007 (Genesungsphase A)*	Bibliografische Literaturrecherche
Montgomery 2004a	Bibliografische Literaturrecherche
* Diese Langzeitphasen gehören zur bereits oben genannten Akutphase der Studie Keller 2007a. Daher ergeben sich in der Summe dieser Tabelle 62 Studienphasen, die jedoch zu insgesamt 60 eingeschlossenen Studien gehören.	

Tabelle 6: Studienpool Direktvergleich

Art der Kontrolle **Studie**	**Identifiziert durch**
Akutstudien	
lediglich aktivkontrolliert	
HMBU	*Herstellerunterlagen*
HMCQ	*Herstellerunterlagen*

Bewertung von Studien anhand des Zulassungsstatus der Test- und Vergleichs-interventionen

In die vorliegende Nutzenbewertung wurden nur Studien eingeschlossen, in denen die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe in Deutschland für das Anwendungsgebiet grundsätzlich zugelassen waren.

Für die Prüfmedikation(en) (Interventions- und Kontrollgruppe), auf deren Vergleich die jeweilige Studie ausgerichtet war, wurde der Zulassungsstatus anhand der jeweiligen Fachinformation detailliert geprüft. Studien, in denen das Prüfpräparat nicht im Rahmen der in der jeweiligen Fachinformation genannten Bedingungen eingesetzt wurde, gingen nicht in die Nutzenbewertung ein (siehe Anhang B für im Volltext überprüfte, aber ausgeschlossene Studien aufgrund dieses Kriteriums). Ebenso gingen einzelne Studienarme, in denen das Prüfpräparat nicht im Rahmen der in der jeweiligen Fachinformation genannten Bedingungen eingesetzt wurde, nicht in die Nutzenbewertung ein. Dies betrifft im vorliegenden Fall folgende Studienarme:

Duloxetin

- Goldstein 2004 (40 mg Duloxetin-Arm unterdosiert)
- HMAT-A (40 mg Duloxetin-Arm unterdosiert)

Venlafaxin

- Mendels 1993 (25 mg Venlafaxin-Arm unterdosiert)
- Schweizer 1994 (75–225 mg Imipramin-Arm überdosiert)
- 0600C1-217-US-CSR-45150 (75–225 mg Venlafaxin OROS entspricht nicht deutscher Zulassung)
- 600A-303-US (75–225 mg Imipramin-Arm überdosiert)
- 0600A1-343-GMR-25304 (225 mg Imipramin-Arm überdosiert)
- 0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642 (150–200 mg Imipramin-Arm überdosiert)
- Corya 2006 (Olanzapin / Fluoxetin- Kombinationstherapie, 4 verschiedene Dosierungen; „Pseudoplacebo“, subklinische OFC-Dosierung und 6 oder 12 mg Olanzapin-Arm entsprechen nicht deutscher Zulassung für die betrachtete Indikation)
- Smeraldi 1998 (50–100 mg Clomipramin-Arm für Ältere überdosiert)

Die benannten Studienarme sind zum Zweck der einmaligen kompletten Übersicht in Tabelle 7 und Tabelle 44 mitaufgeführt; in den weiteren Tabellen und Ausführungen jedoch nicht mehr berücksichtigt.

Bewertung von Studien anhand des Studiendesigns

In die vorliegende Nutzenbewertung wurden nur Studien eingeschlossen, die bestimmte Designkriterien erfüllten (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2 Ein- / Ausschlusskriterien sowie die zugehörigen inhaltlichen Erläuterungen).

Potenziell relevante Studien wurden auf die Ein- / Ausschlusskriterien hin überprüft. Studien, welche diese Kriterien komplett nicht erfüllten, gingen nicht in die Nutzenbewertung ein (siehe Anhang B für im Volltext überprüfte, aber ausgeschlossene Studien aufgrund von Designkriterien). Ebenso gingen einzelne Studienphasen (z. B. Akutphasen, Erhaltungsphasen, Genesungsphasen), welche die Ein- / Ausschlusskriterien nicht erfüllten, nicht in die Nutzenbewertung ein. Dies betrifft im vorliegenden Fall folgende Studienphasen (der jeweilige Ausschlussgrund und die verbliebenen relevanten Studienphasen werden benannt):

Duloxetin

- Perahia 2006a (nicht relevant: Akutphase, offen; relevant: Erhaltungsphase)

Venlafaxin

- Schweizer 1994 (nicht relevant: Erhaltungsphase ohne Rerandomisierung der Responder; relevant: Akutphase)
- 600A-303-US (nicht relevant: Erhaltungsphase ohne Rerandomisierung der Responder; relevant: Akutphase)
- Cunningham 1994 (nicht relevant: Erhaltungsphase ohne Rerandomisierung der Responder; relevant: Akutphase)
- Simon 2004 (nicht relevant: Akutphase, einarmig, z.T. offen; relevant: Erhaltungsphase)
- PREVENT-Studie (Keller2007a, Keller 2007b, Kocsis 2007, Kornstein 2006 – nur Methodik)
    - Nicht relevant: Erhaltungsphase der Responder ohne Rerandomisierung
    - Relevant: Akutphase; Genesungsphase A und B der Responder mit Rerandomisierung (nur rerandomisierte Studienarme, i.e. Venlafaxin und Placebo)
- Montgomery 2004a (nicht relevant: Akut- und Erhaltungsphase, offen; relevant: Genesungsphase)

Die benannten Studienphasen sind in die Charakterisierung der Studien (Übersicht eingeschlossener Studien sowie Ein- / Ausschlusskriterien) eingegangen, insofern dies für ein besseres Verständnis des Designs zweckmäßig war. In den weiteren Tabellen und Ausführungen, insbesondere zu Ergebnissen, sind sie jedoch nicht mehr berücksichtigt.

5.2 Duloxetin

5.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien – Duloxetin

5.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 7 bis Tabelle 9 sind Angaben zum Design der 16 eingeschlossenen Duloxetin-Studien sowie zum jeweils eingeschlossenen Patientenkollektiv aufgeführt. Die Studie HMCR wurde aufgrund ihrer verschiedenen Phasen in 2 Publikationen dargestellt, welche in den Tabellen chronologisch zum Design hintereinander dargestellt sind [64,65]. Hierbei wurden die Daten für die Akutphase Nierenberg 2007 entnommen und evtl. durch Pigott 2007 (Publikation stellt beide Phasen dar) ergänzt. Zur Studie HMBV konnten 2 Publikationen detektiert werden, deren kombinierte Informationen jeweils gemeinsam dargestellt sind [66,67].

Studiendesign

Fünfzehn der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien untersuchten die Wirksamkeit von Duloxetin in der Akutphase der Depression. Eine Langzeitstudie erfasste die Therapie zur Rückfallprävention [68].

Der primäre Endpunkt umfasste in den meisten Studien die Betrachtung der Änderung einer Depressionsskala (HAMD, MADRS). Ansprech- und Remissionsraten wurden häufig als sekundäre Zielparameter definiert. Abweichende Definitionen des primären Endpunkts ergaben sich in 5 Studien. Hierbei wurde 2-mal primär der Einfluss auf eine Schmerzsymptomatik untersucht [69,70]. Jeweils einmal waren als primäre Endpunkte das Einsetzen der Therapiewirkung [64], ein Score zur Erfassung der Kognition [66] und die Zeit bis zum Rückfall [68] definiert.

Alle Studien waren randomisiert, doppelblind und aktiv- und / oder placebokontrolliert.

Behandlungsschemata

Fünf Studien der Akutphase hatten neben Duloxetin lediglich eine Placebogruppe. Ebenso war die Langzeitstudie zur Rückfallprävention in der relevanten Erhaltungsphase der Responder lediglich placebokontrolliert. 7 Studien der Akutphase hatten zusätzlich eine weitere Vergleichsgruppe mit einem anderen Antidepressivum: 1-mal wurde Escitalopram, 2-mal Fluoxetin und 4-mal Paroxetin eingesetzt. Drei Studien waren lediglich aktivkontrolliert: 2-mal mit Escitalopram, 1-mal mit Paroxetin.

In den 6 lediglich placebokontrollierten und den 3 lediglich aktivkontrollierten 2-armigen Studien wurde eine feste Dosierung von 60 mg Duloxetin verwendet. In den Studien mit Aktiv- und Placebokontrolle wurde entweder eine variable Dosis von 40 / 60 bis 120 mg verwendet, oder es wurden 2 feste Dosierungen, 40 und 80 mg bzw. 80 und 120 mg gegeben.

Bezüglich der Vergleichbarkeit der angewandten Dosierungen wurde für jede Studiendosierung der Prozentsatz bezogen auf die maximal in Deutschland zugelassene Tagesdosis berechnet (siehe Tabelle 8). Hiernach waren von den 10 ausgewerteten Studien mit aktiver Vergleichsmedikation 6 bezüglich der Dosierungen der Antidepressiva nicht gut vergleichbar: In den 2 Studien mit variabler Duloxetindosis (bis zu 100 % der Maximaldosis) konnte Fluoxetin lediglich in der festen Dosis von 20 mg (25 % der Maximaldosis) verschrieben werden [60,71]. In 2 weiteren Studien existierte ein Studienarm mit 120 mg Duloxetin (100 % der Maximaldosis), während Paroxetin lediglich in einer Dosierung von 20 mg (40 % der Maximaldosis) verschrieben wurde [56,72]. Des Weiteren wurde in 2 Studien eine Dosierung zuungunsten der Zielsubstanz Duloxetin gewählt. Bei Khan 2007 und Wade 2007 wurde Duloxetin jeweils mit 50 % der Maximaldosis dosiert, während der Komparator Escitalopram zwischen 50 und 100 % bzw. mit der Maximaldosis gegeben wurde. Die Frage der Vergleichbarkeit von Dosierungen in einzelnen Studien wird in den entsprechenden Ergebniskapiteln diskutiert, insbesondere dort wo sich ein potenzieller Einfluss auf die Effekte ergibt.

Studiendauer

Die Beobachtungszeiten in 13 der 15 Akutstudien unter doppelblinder Therapie betrugen zwischen 7 und 9 Wochen. Bei Nierenberg 2007 / Pigott 2007 ergaben sich nach einer Akutphase von 8 Wochen Therapiezeiten von 6 Monaten in der Extensionsphase. Die Studie Wade 2007 hatte eine Komplettlaufzeit von 6 Monaten. Diese beiden Studien werden dennoch in der Kategorie „Akutstudien“ betrachtet, da es sich bei der angewandten Langzeittherapie nicht um eine Rückfallprävention bei Respondern, sondern um eine Langzeittherapie der kompletten Studienpopulation handelte.

In der Rückfallpräventionsstudie schloss sich an die offene 12-wöchige Duloxetin-Behandlungsphase die für diesen Bericht relevante Erhaltungsphase von 26 Wochen an.

Tabelle 7: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Duloxetin)

Studie (Bezeichnung)	**Studiendesign / Interventionen**	**Studiendauer**	**Zahl der randomisierten Patienten**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Relevante Zielkriterien**[a]
Akutstudien					
lediglich placebokontrolliert					
Brannan 2005 F1J-US-HMCB	RCT, doppelblind, parallel / 1. Duloxetin 60 mg 2. Placebo	Aktive Medikation: 7 W	Gesamtzahl: 282 141 (Duloxetin) 141 (Placebo)	USA, 25 Zentren, 2002	**Primär**: BPI Average Pain Item (Änderung) **Sekundär**: HAMD-17 (Änderung, Ansprechen, Remission), CGI, Somatisierung, Schmerz, unerwünschte Ereignisse
Brecht 2007 F1J-BI-HMDH	RCT, doppelblind, parallel / 1. Duloxetin 60 mg 2. Placebo	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 327 162 (Duloxetin) 165 (Placebo)	Belgien, Deutschland, Finnland, Frankreich, Slowakei, 38 Zentren, 2005–2006	**Primäre**: BPI-SF Average Pain Item (Änderung) **Sekundär**: MADRS (Änderung, Ansprechen, Remission), CGI, Schmerz, unerwünschte Ereignisse
Detke 2002a F1J-MC-HMBH-B	RCT, doppelblind, parallel / 1. Duloxetin 60 mg 2. Placebo	Aktive Medikation: 9 W	Gesamtzahl: 267 128 (Duloxetin) 139 (Placebo)	USA, 21 Zentren, 2000–2001	**Primär**: HAMD-17 (Änderung) **Sekundär**: HAMD-17 (Ansprechen, Remission), CGI, Lebensqualität, Schmerz, Somatisierung, unerwünschte Ereignisse
Detke 2002b F1J-MC-HMBH-A	RCT, doppelblind, parallel / 1. Duloxetin 60 mg 2. Placebo	Aktive Medikation: 9 W	Gesamtzahl: 245 123 (Duloxetin) 122 (Placebo)	USA, 18 Zentren, 2000–2001	**Primär**: HAMD-17 (Änderung) **Sekundär**: HAMD-17 (Ansprechen, Remission), CGI, Lebensqualität, Schmerz, Somatisierung, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 7 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Duloxetin)

Studie (Bezeichnung)	**Studiendesign / Interventionen**	**Studiendauer**	**Zahl der randomisierten Patienten**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Relevante Zielkriterien**[a]
lediglich aktivkontrolliert					
Khan 2007	RCT, doppelblind, parallel / 1. Duloxetin 60 mg 2. Escitalopram 10–20 mg	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 278 138 (Duloxetin) 140 (Escitalopram)	Multicenterstudie 2005–2006, keine weiteren Angaben	**Primär**: MADRS (Änderung) **Sekundär**: HAMD-17 (Remission), HAMD-24 (Response, Änderung), MADRS (Response, Remission), CGI (Response), Angst, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
Lee 2007 F1J-AA-HMCV	RCT, doppelblind, parallel / 1. Duloxetin 60 mg 2. Paroxetin 20 mg	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 478 238 (Duloxetin) 240 (Paroxetin)	Brasilien, China, Korea, Taiwan, 20 Zentren, 2004–2005	**Primär**: HAMD-17 (Änderung) **Sekundär**: HAMD-17 (Ansprechen, Remission), CGI, Angst, Somatisierung, Schmerz, unerwünschte Ereignisse
Wade 2007	RCT, doppelblind, parallel / 1. Duloxetin 60 mg 2. Escitalopram 20 mg	Aktive Medikation: 6 M	Gesamtzahl: 295 151 (Duloxetin) 144 (Escitalopram)	Belgien, Kanada, Tschechien, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Schweden, Großbritannien, 35 Zentren, Rekrutierung 2005–2006	**Primär:** MADRS (Änderung) **Sekundär:** MADRS (Ansprechen, Remission), HAMD-17 (Änderung, Ansprechen, Remission), CGI, Angst, soziales Funktionsniveau, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 7 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Duloxetin)

Studie (Bezeichnung)	**Studiendesign / Interventionen**	**Studiendauer**	**Zahl der randomisierten Patienten**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Relevante Zielkriterien**[a]
aktiv- und placebokontrolliert					
Detke 2004 F1J-MC-HMAY-A (Akutphase)	RCT, doppelblind, parallel / 1. Duloxetin 80 mg 2. Duloxetin 120 mg 3. Paroxetin 20 mg 4. Placebo	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl : 367 95 (Duloxetin 80) 93 (Duloxetin 120) 86 (Paroxetin) 93 (Placebo)	USA, 21 Zentren, 2000–2002	**Primär**: HAMD-17 (Änderung) **Sekundär**: HAMD-17 (Ansprechen, Remission), MADRS (Änderung), CGI, Angst, Schmerz, Somatisierung, soziales Funktionsniveau, unerwünschte Ereignisse, sexuelle Dysfunktion
Goldstein 2002 F1J-MC-HMAQ-A	RCT, doppelblind, parallel / 1. Duloxetin 40–120 mg 2. Fluoxetin 20 mg 3. Placebo	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 173 70 (Duloxetin) 33 (Fluoxetin) 70 (Placebo)	USA, 8 Zentren, 1999–2000	**Primär**: HAMD-17 (Änderung) **Sekundär**: HAMD-17 (Ansprechen, Remission), MADRS (Änderung), CGI, Angst, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse, sexuelle Dysfunktion
Goldstein 2004 F1J-MC-HMAT-B	RCT, doppelblind, parallel / 1. Duloxetin 40 mg[b] 2. Duloxetin 80 mg 3. Paroxetin 20 mg 4. Placebo	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl : 353 86 (Duloxetin 40) 91 (Duloxetin 80) 87 (Paroxetin) 89 (Placebo)	USA, *20* Zentren, 2000–2001	**Primär**: HAMD-17 (Änderung) **Sekundär**: HAMD-17 (Ansprechen, Remission), MADRS(Änderung), CGI, Angst, Lebensqualität, Schmerz, Somatisierung, unerwünschte Ereignisse, sexuelle Dysfunktion
HMAQ-B F1J-MC-HMAQ-B	RCT, doppelblind, parallel / 1. Duloxetin 40–120 mg 2. Fluoxetin 20 mg 3. Placebo	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 194 82 (Duloxetin) 37 (Fluoxetin) 75 (Placebo)	USA, 11 Zentren, 1999–2001	**Primär**: HAMD-17 (Änderung) **Sekundär**: HAMD-17 (Ansprechen, Remission), MADRS (Änderung), CGI, Angst, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse, sexuelle Dysfunktion

(Fortsetzung)

Tabelle 7 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Duloxetin)

Studie (Bezeichnung)	**Studiendesign / Interventionen**	**Studiendauer**	**Zahl der randomisierten Patienten**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Relevante Zielkriterien**[a]
aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)					
HMAT-A F1J-MC-HMAT-A	RCT, doppelblind, parallel / 1. Duloxetin 40 mg[b] 2. Duloxetin 80 mg 3. Paroxetin 20 mg 4. Placebo	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl : 354 91 (Duloxetin 40) 84 (Duloxetin 80) 89 (Paroxetin) 90 (Placebo)	USA, 22 Zentren, 2000–2001	**Primär**: HAMD-17 (Änderung) **Sekundär**: HAMD-17 (Ansprechen, Remission), MADRS (Änderung), CGI, Angst, Schmerz, Somatisierung, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse, sexuelle Dysfunktion
Nierenberg 2007 F1J-US-HMCR, Akutphase	RCT, doppelblind, parallel, 2-phasig: – Akutphase, 8 W, fix dosiert – Extensionsphase, 6 M, flexibel dosiert Akutphase: 1. Duloxetin 60 mg 2. Escitalopram 10 mg 3. Placebo	Akutphase Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 684 273 (Duloxetin) 274 (Escitalopram) 137 (Placebo)	USA, 36 Zentren, 2003–2005	**Primär**: Einsetzen der Therapiewirkung (20 % Reduktion in HAMD-17 Maier-Subskala) **Sekundär**: HAMD-17 (Änderung, Ansprechen, Remission), CGI, Angst, soziales Funktionsniveau, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse, sexuelle Dysfunktion
Pigott 2007 F1J-US-HMCR, (Akut-) und Extensionsphase	RCT, doppelblind, parallel, 2-phasig: – Akutphase, 8 W, fix dosiert – Extensionsphase, 6 M, flexibel dosiert Akutphase: s. Nierenberg 2007 Extensionsphase: 1. Duloxetin 60–120 mg 2. Escitalopram 10–20 mg 3. Placebo bzw. Wechsel auf Duloxetin oder Escitalopram	Ende Extensionsphase Aktive Medikation: 8 M (8 W Akut-phase, 6 M Extensions-phase)	Gesamtzahl: Akutphase: s. Nierenberg 2007 Eingeschlossen in Extensionsphase: 188 (Duloxetin) 208 (Escitalopram) 97 (Placebo)	USA, 36 Zentren, 2003–2005	**Primär:** Für die Akutphase siehe Nierenberg; für die Extensionsphase ist kein eindeutiger primärer Endpunkt definiert **Sekundär:** HAMD-17 (Änderung, Ansprechen, Remission), CGI, Angst, soziales Funktionsniveau, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse, sexuelle Dysfunktion

(Fortsetzung)

Tabelle 7 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Duloxetin)

Studie (Bezeichnung)	**Studiendesign / Interventionen**	**Studiendauer**	**Zahl der randomisierten Patienten**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Relevante Zielkriterien**[a]
aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)					
Perahia 2006b F1J-MC-HMAY-B (Akutphase)	RCT, doppelblind, parallel / 1. Duloxetin 80 mg 2. Duloxetin 120 mg 3. Paroxetin 20 mg 4. Placebo	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 392 93 (Duloxetin 80) 103 (Duloxetin 120) 97 (Paroxetin) 99 (Placebo)	Osteuropa (7 Länder), 22 Zentren, 2000–2002	**Primär**: HAMD-17 (Änderung) **Sekundär**: HAMD-17 (Ansprechen und Remission), MADRS (Änderung), CGI, Angst, Schmerz, Somatisierung, soziales Funktionsniveau, unerwünschte Ereignisse, sexuelle Dysfunktion
ältere Patienten					
Raskin 2007 Wise 2007 F1J-MC-HMBV(a)	RCT, doppelblind, parallel / 1. Duloxetin 60 mg 2. Placebo	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 311 207 (Duloxetin) 104 (Placebo)	USA, *Puerto Rico, 40 Zentren,* 2003–2004	**Primär**: zusammengesetzter Score zur Erfassung der Kognition **Sekundär**: HAMD-17 (Änderung, Ansprechen, Remission), CGI, Schmerz, Kognition, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
Langzeitstudie (Rückfallprävention)					
Perahia 2006a F1J-MC-HMBC Erhaltungsphase	RCT, doppelblind, parallel, 2-phasig: – Akutphase, 12 W, offen (Duloxetin 60 mg), einarmig[b] –Erhaltungsphase der Responder, 26 W, doppelblind, parallel Erhaltungsphase: 1. Duloxetin 60 mg 2. Placebo	Erhaltungsphase Aktive Medikation: 26 W	Gesamtzahl: 278 (doppelblinde Phase) 136 (Duloxetin) 142 (Placebo)	Frankreich, Italien, Spanien, USA, 25 Zentren, 2002–2003	**Primäre**: Zeit bis zum Rückfall (relapse) in der Langzeitphase **Sekundäre**: HAMD-17 (Änderung), CGI, Schmerz, Lebensqualität, soziales Funktionsniveau, Somatisierung, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 7 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Duloxetin)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Hierbei wurde die dargestellte Operationalisierung der Depressionsskalen auf Remission, Änderung, Rückfall, Rezidiv und Verschlechterung; weitere Angaben z.T. auf Symptomkomplexe begrenzt. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten Parametern für diese Nutzenbewertung. Eine detaillierte Darstellung der verwendeten relevanten Skalen und übergeordneten Symptomkomplexe ist Tabelle 19, Tabelle 30, Tabelle 34 und Tabelle 37 zu entnehmen.
b: Studienarme / -phasen in folgenden Tabellen und in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da außerhalb der Zulassung bzw. nicht den Ein– / Ausschlusskriterien der Nutzenbewertung entsprechend.
BPI-(SF): Brief Pain Inventory (Short Form), CGI: Clinical Global Impressions Scale, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, M: Monate, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale, RCT: Randomized Controlled Trial / Randomisierte kontrollierte Studie, s.: siehe, W: Wochen

Tabelle 8: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Duloxetin)

Studie	**Einschlusskriterien[a]**	**Ausschlusskriterien[b]**	**Studienmedikation Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis[c]**
Akutstudien			
lediglich placebokontrolliert			
Brannan 2005	Ambulant, Alter ≥ 18 Jahre Diagnose: MDD nach DSM-IV; HAMD-17 ≥ 15 und CGI-S ≥ 4 (beide bei Screening und 2. Visite) und BPI ≥ 2 (bei 2. Visite).	Suizidalität, Therapieresistenz, nicht stabile Psychotherapie, primäre Schmerzsymptomatik wie Arthritis, Fibromyalgie, Migränekopfschmerz oder akute Verletzung	1.Duloxetin 60 mg / 50 % 2.Placebo
Brecht 2007	Ambulant, Alter ≥ 18 Jahre Diagnose: MDD nach DSM-IV, nur Rezidiv, Score ≥ 20 auf MADRS, CGI-S ≥ 4 und Item 5 des BPI-SF ≥ 3 (alle bei Screening und Studienbeginn).	Therapieresistenz, Suizidalität, *nicht stabile Psychotherapie,* Bedarf kontinuierlicher Schmerztherapie für chronischen Schmerz, *organisches Schmerzsyndrom*	1.Duloxetin 60 mg / 50 % 2.Placebo
Detke 2002a	Ambulant, Alter ≥ 18 Jahre Diagnose: MDD nach DSM-IV, Score ≥ 15 auf HAMD-17 und CGI-S ≥ 4 (beide bei Screening und 2. Visite).	Therapieresistenz, nicht stabile Psychotherapie, *Suizidalität*	1.Duloxetin 60 mg / 50 % 2.Placebo
Detke 2002b	Ambulant, Alter ≥ 18 Jahre Diagnose: MDD nach DSM-IV, Score ≥ 15 auf HAMD-17 und CGI-S ≥ 4 (beide bei Screening und 2. Visite).	Therapieresistenz, nicht stabile Psychotherapie, *Suizidalität*	1.Duloxetin 60 mg / 50 % 2.Placebo

(Fortsetzung)

Tabelle 8 (Fortsetzung): Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Duloxetin)

Studie	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]	Studienmedikation Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis[c]
lediglich aktivkontrolliert			
Khan 2007	Ambulant, Alter 18–80 Diagnose: MDD nach DSM-IV, Symptomdauer über 12 Wochen, Score ≥ 26 auf MADRS und CGI-S ≥ 4 (beide bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung < 25 % auf MADRS zwischen Screening und Studienbeginn.	Therapieresistenz, Suizidalität, nicht stabile Psychotherapie	1.Duloxetin 60 mg / 50 % 2.Escitalopram 10–20 mg / 50–100 %
Lee 2007	*Ambulant und stationär*, Alter ≥ 18 Diagnose: MDD nach DSM-IV, Ersterkrankung oder Rezidiv, Score ≥ 15 auf HAMD-17 und CGI-S ≥ 4 *(beide bei 1. und 2. Visite).*	Therapieresistenz, Suizidalität, *nicht stabile* Psychotherapie	1.Duloxetin 60 mg / 50 % 2.Paroxetin 20 mg / 40 %
Wade 2007	Ambulant, Alter 18–65 Diagnose: MDD nach DSM-IV, Score ≥ 26 auf MADRS und CGI-S ≥ 4 (beide bei Studienbeginn).	Therapieresistenz, Suizidalität, Psychotherapie	1.Duloxetin: 60 mg / 50 % 2.Escitalopram: 20 mg / 100 %
aktiv- und placebokontrolliert			
Detke 2004	Ambulant, Alter ≥ 18 Akutphase: Diagnose: MDD nach DSM-IV, Score ≥ 15 auf HAMD-17 und CGI-S ≥ 4 (beide bei Screening und Studienbeginn).	Therapieresistenz, Suizidalität, Gebrauch verschreibungspflichtiger Schmerzmedikamente, *nicht stabile Psychotherapie*	1. Duloxetin 80 mg / 67 % 2. Duloxetin 120 mg / 100 % 3. Paroxetin 20 mg / 40 % 4. Placebo

(Fortsetzung)

Tabelle 8 (Fortsetzung): Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Duloxetin)

Studie	**Einschlusskriterien[a]**	**Ausschlusskriterien[b]**	**Studienmedikation Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis[c]**
aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)			
Goldstein 2002	Ambulant, Alter 18–65 Diagnose: MDD nach DSM-IV, Ersterkrankung oder Rezidiv, Symptomdauer über 2 Wochen, Score ≥ 15 auf HAMD-17 (bei 1. und 2. Visite) und CGI-S ≥ 4 (bei 1. Visite).	Therapieresistenz, *Suizidalität, nicht stabile Psychotherapie*	1.Duloxetin 40–120 mg / 33–100 % 2.Fluoxetin 20 mg / 25 % 3.Placebo
Goldstein 2004	Ambulant, Alter ≥ 18 Diagnose: MDD nach DSM-IV, Score ≥ 15 auf HAMD-17 und CGI-S ≥ 4 (beide bei 1. und 2. Visite).	Therapieresistenz, Gebrauch verschreibungspflichtiger Schmerzmedikamente, *nicht stabile Psychotherapie, Suizidalität*	1. Duloxetin 80 mg / 67 % 2. Paroxetin 20 mg / 40 % 3. Placebo
HMAQ-B	Ambulant, Alter 18–65 Diagnose: MDD nach DSM-IV, Ersterkrankung oder Rezidiv, Symptomdauer über 2 Wochen, Score ≥ 15 auf HAMD-17 (bei 1. und 2. Visite) und CGI-S ≥ 4.	*Therapieresistenz, Suizidalität, nicht stabile Psychotherapie*	1.Duloxetin 40–120 mg / 33–100 % 2.Fluoxetin 20 mg / 25 % 3.Placebo
HMAT-A	Ambulant, Alter ≥ 18 Diagnose: MDD nach DSM-IV, Score ≥ 15 auf HAMD-17 und CGI-S ≥ 4 (beide bei 1. und 2. Visite).	*Therapieresistenz, Suizidalität, nicht stabile Psychotherapie*	1. Duloxetin 80 mg / 67 % 2. Paroxetin 20 mg / 40 % 3. Placebo

(Fortsetzung)

Tabelle 8 (Fortsetzung): Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Duloxetin)

Studie	**Einschlusskriterien**[a]	**Ausschlusskriterien**[b]	**Studienmedikation Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis**[c]
aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)			
Nierenberg 2007 Akutphase	Ambulant, Alter ≥ 18 Diagnose: MDD nach DSM-IV, Score ≥ 22 auf MADRS und CGI-S ≥ 4 (beide bei Screening *und Studienbeginn)*.	Therapieresistenz, Suizidalität, nicht stabile Psychotherapie	Akutphase: 1. Duloxetin 60 mg / 50 % 2. Escitalopram 10 mg / 50 % 3. Placebo
Pigott 2007 (Akut-) und Extensionsphase	s. Nierenberg 2007, Extensionsphase: Abschließen der Akutphase	s. Nierenberg 2007	Akutphase: s. Nierenberg 2007 Extensionsphase: 1. Duloxetin 60–120 mg / 50–100 % 2. Escitalopram 10–20 mg / 50–100 % 3. Placebo bzw. Wechsel auf Duloxetin oder Escitalopram
Perahia 2006b	Ambulant, Alter ≥ 18 Akutphase: Diagnose: MDD nach DSM-IV, Score ≥ 15 auf HAMD-17 und CGI-S ≥ 4 (beide bei Screening und Studienbeginn).	Therapieresistenz, Suizidalität, Gebrauch verschreibungspflichtiger Schmerzmedikamente, *nicht stabile Psychotherapie*	1. Duloxetin 80 mg / 67 % 2. Duloxetin 120 mg / 100 % 3. Paroxetin 20 mg / 40 % 4. Placebo
ältere Patienten			
Raskin 2007 / Wise 2007	Ambulant, Alter ≥ 65 Diagnose: MDD nach DSM-IV, nur Rezidiv, Score ≥ 18 auf HAMD-17 (bei 1. und 2 Visite), MMSE ≥ 20, mit oder ohne milde Demenz.	*Suizidalität*	1. Duloxetin 60 mg / 50 % 2. Placebo

(Fortsetzung)

Tabelle 8 (Fortsetzung): Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Duloxetin)

Studie	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]	Studienmedikation Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis[c]
Langzeitstudie (Rückfallprävention)			
Perahia 2006a	Ambulant, Alter ≥ 18 Akutphase: Diagnose: MDD nach DSM-IV, nur Rezidiv, Score ≥ 18 auf HAMD-17 und CGI-S ≥ 4 (beide bei Screening und 2. Visite).	Therapieresistenz, Suizidalität	Duloxetin 60 mg / 50 %
	Erhaltungsphase: Score HAMD-17 ≤ 9 und CGI-S ≤ 2, keine MDD nach DSM-IV mehr in den Wochen 10 und 12 der Akutphase.		1. Duloxetin 60 mg / 50 % 2. Placebo

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Behandlungsart, Diagnose, Diagnosesystem und -kriterien, Symptomdauer, Altersbeschränkung und Informationen zu Rezidiv und / oder Ersterkrankung.
b: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Therapieresistenz, Suizidalität, Psychotherapie / nicht stabile Psychotherapie und Schmerzsymptomatik.
c: Berechnet anhand der maximal in Deutschland zugelassenen Tagesdosis (Quelle: Relevante Fachinformationen).
BPI: Brief Pain Inventory, CGI: Clinical Global Impressions Scale, DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale, MDD: Major Depressive Disorder, MMSE: Mini Mental State Examination, s.: siehe

Studienpopulation

Die Zahl der eingeschlossenen Patienten lag in den Studien für Duloxetin zwischen 173 und 684. Insgesamt wurden etwa 5000 Patienten im Rahmen der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien in die Behandlungsgruppen randomisiert. Hierbei umfasste die Mehrzahl der Studien zwischen 200 und 400 Patienten.

Alle Studien waren Multicenter-Studien. Neun Akutstudien wurden in den USA, eine in den USA und Puerto Rico, 3 in Europa und eine in Brasilien und Asien durchgeführt. Die Langzeitstudie wurde ebenfalls in mehreren Zentren in Europa durchgeführt. Zu einer Studie gab es keine weiteren Angaben zum Durchführungsland [62].

Die eingeschlossenen Studien unterschieden sich bezüglich der für die Patienten gewählten Ein- und Ausschlusskriterien nicht wesentlich:

Alle Studien wurden mit ambulanten Patienten durchgeführt. Lee 2007 schloss sowohl ambulante als auch stationäre Patienten ein. Das zugelassene Alter der Patienten war zumeist ≥ 18 Jahre, 3 Studien schlossen lediglich Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren ein und somit eine ältere Population aus. Eine Studie schloss lediglich ältere Patienten ≥ 65 Jahre ein [66,67].

Die Diagnose der Depression wurde in allen Studien anhand des DSM-IV gestellt. Die Patienten wurden mit ähnlichen Mindest-Scores in den Depressions-Skalen (meist HAMD-17 ≥ 15 und CGI-S ≥ 4, aber auch MADRS ≥ 20-26) eingeschlossen. Hierbei erfolgte in vielen Fällen ein Ausschluss von Patienten, die diese Mindest-Scores zwar bei Screening, jedoch nicht mehr bei Studienbeginn erfüllten (sich also ohne eine Testbehandlung in ihrer Symptomatik in diesem Zeitraum verbessert hatten). Für den Eintritt in die Erhaltungsphase der Langzeitstudie zur Rückfallprävention mussten die Patienten am Ende der offenen Akutphase einen HAMD-17-Score ≤ 9 und CGI-S ≤ 2 aufweisen sowie die DSM-IV Diagnose der Depression nicht mehr erfüllen. Zwei Studien schlossen nur Patienten mit einer begleitenden Schmerzsymptomatik anhand eines Mindest-BPI-Scores ein [69,70], eine weitere betrachtete Patienten mit oder ohne leichte Demenz als Einschlusskriterium [66,67].

Einige Studien schlossen ausdrücklich auch Rezidivpatienten ein, 3 sogar ausschließlich Rezidivpatienten. Zum Teil erfolgte die Vorgabe einer vorangegangenen Symptomdauer (12 bzw. 2 Wochen) in den Einschlusskriterien.

Die meistgenannten relevanten Ausschlusskriterien bezogen sich auf vorangehende Therapieresistenz verschiedener Ausprägungen, Suizidalität und Psychotherapie (kompletter Ausschluss oder Ausschluss einer nicht stabilen Psychotherapie).

Charakteristika der Studienpopulation

Das Durchschnittsalter der Patienten, bezogen auf die einzelnen Studienarme, lag zwischen 38 und 52 Jahren, für die Studie mit älteren Patienten bei 73 Jahren. Etwa zwei Drittel der Studienteilnehmer waren Frauen.

Die Durchschnitts-Scores im HAMD-17 zu Studienbeginn, bezogen auf die einzelnen Studienarme, lagen in den Akutstudien zwischen 17 und 23. HAMD-17-Scores können zu einer Einteilung des Schweregrads der Depression herangezogen werden. Hierbei bezeichnet Scores zwischen 9 und 16 eine leichte Depression, zwischen 17 und 24 eine mittelschwere Depression und Scores über 24 eine schwere Depression [73]. Damit entsprach der durchschnittliche HAMD-17-Score bei den Studienpatienten einer mittelschweren Depression. Allerdings wurden in die Studien auch Patienten mit leichter und schwerer Depression eingeschlossen.

Die Prozentanzahl der Studienabbrecher variierte zum Teil erheblich, lag jedoch bei den meisten Studien zwischen 20 und 40 %. Auch bezogen auf die Vergleichsgruppen innerhalb jeder Studie variierte die Anzahl der Studienabbrecher zum Teil erheblich.

Die anderen Charakteristika der Populationen innerhalb der jeweiligen Studien erschienen relativ ausgeglichen und somit als gute Basis für die Vergleichbarkeit der Gruppenergebnisse.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Duloxetin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Alter [Jahre]**[b]	**Geschlecht w [%]**	**HAMD-17 zu Studienbeginn**[b]	**MADRS zu Studienbeginn**[b]	**Studien-abbrecher N (%)**
Akutstudien						
lediglich placebokontrolliert						
Brannan 2005						
Duloxetin 60 mg	141	41 (14)	68	23,4 (3,5)	nicht verwendet	54[c] (38)
Placebo	141	40 (14)	62	22,4 (3,4)		42[c] (30)
Brecht 2007						
Duloxetin 60 mg	162	48 *(14)*	76	nicht verwendet	29,9 (4,5)	41 (25)
Placebo	165	52 *(12)*	72		29,2 (4,5)	37 (22)
Detke 2002a						
Duloxetin 60 mg	128	41 (13)	66	20,3 (3,4)	nicht verwendet	50 (39)
Placebo	139	41 (15)	71	20,5 (3,4)		47 (34)
Detke 2002b						
Duloxetin 60 mg	123	42 (14)	65	21,4 (4,1)	nicht verwendet	43 (35)
Placebo	122	42 (13)	68	21,1 (3,7)		36 (30)
lediglich aktivkontrolliert						
Khan 2007						
Duloxetin 60 mg	138	43 (13)	64	21,2 (3,9)	31,6 (3,8)	46 (33)[c]
Escitalopram 10–20 mg	140	42 (13)	59	20,9 (4,0)	31,0 (3,7)	21 (15)[c]
Lee 2007						
Duloxetin 60 mg	238	39 (14)	66	21,1 (4,1)	nicht verwendet	72 (30)
Paroxetin 20 mg	240	38 (15)	74	21,2 (4,0)		57 (24)
Wade 2007						
Duloxetin 60 mg	151	45 (11)	70	22,7 (4,7)	32,1 (4,4)	37 (25)[c]
Escitalopram 20 mg	144	43 (12)	74	22,7 (5,1)	32,5 (4,3)	32 (22)[c]
aktiv- und placebokontrolliert						
Detke 2004						
Duloxetin 80 mg	95	43 (11)	74	19,9 (3,6)	21,8 (5,8)	12 (13)
Duloxetin 120 mg	93	45 (11)	75	20,2 (3,4)	22,1 (6,1)	9 (10)
Paroxetin 20 mg	86	42 (11)	67	20,3 (4,1)	22,3 (6,2)	10 (12)
Placebo	93	44 (12)	74	19,9 (3,6)	21,5 (5,6)	18 (19)
Goldstein 2002						
Duloxetin 40–120	70	42 (11)	63	18,4 (4,0)	22,9 (6,1)	24 (34)
Fluoxetin 20 mg	33	40 (11)	58	17,9 (4,3)	22,6 (6,9)	12 (36)
Placebo	70	41 (13)	69	19,2 (5,0)	24,9 (6,7)	24 (34)

(Fortsetzung)

Tabelle 9 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulationen (Duloxetin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Alter [Jahre]**[b]	**Geschlecht w [%]**	**HAMD-17 zu Studienbeginn**[b]	**MADRS zu Studienbeginn**[b]	**Studien-abbrecher N (%)**
aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)						
Goldstein 2004						
Duloxetin 80 mg	91	41 (12)	62	17,9 (4,7)	22,2 (6,5)	38 (*42*)[c]
Paroxetin 20 mg	87	40 (11)	64	17,8 (5,2)	23,3 (7,7)	38 (*44*)[c]
Placebo	89	40 (13)	64	17,2 (5,1)	22,7 (8,0)	37 (*42*)[c]
HMAQ-B						
Duloxetin 40–120	82	40 (10)	68	*17,8 (5,2)*	*23,7 (7,0)*	25 (30)
Fluoxetin 20 mg	37	40 (13)	62	*20,0 (4,6)*	*25,7 (7,0)*	14 (38)
Placebo	75	41 (12)	67	*18,3 (5,6)*	*23,9 (7,4)*	31 (41)
HMAT-A						
Duloxetin 80 mg	84	44 (14)	61	*17,6 (5,2)*	*21,2 (7,5)*	*26 (31)*[c]
Paroxetin 20 mg	89	44 (15)	52	*18,0 (5,8)*	*22,3 (8,3)*	*29 (33)*[c]
Placebo	90	43 (14)	66	*17,8 (4,7)*	*22,1 (6,2)*	*28 (31)*[c]
Nierenberg 2007						
Duloxetin 60 mg	273	41 (12)	63	17,6 (4,8)	nicht verwendet	85 (31)
Escitalopram 10 mg	274	43 (13)	68	17,8 (5,1)		66 (24)
Placebo	137	43 (12)	64	17,7 (5,2)		40 (29)
Pigott 2007						
Duloxetin 60–120 mg	273			siehe Nierenberg 2007		169 (62)
Escitalopram 10–20 mg	274					151 (55)
Placebo	137					122 (89)
Perahia 2006b						
Duloxetin 80 mg	93	47 (13)	67	21,3 (3,0)	24,7 (4,9)	10 (11)
Duloxetin 120 mg	103	44 (11)	75	21,4 (4,4)	24,6 (6,4)	13 (13)
Paroxetin 20 mg	97	46 (11)	71	21,0 (3,4)	24,5 (5,2)	11 (11)
Placebo	99	45 (10)	66	20,6 (3,7)	24,1 (5,9)	9 (9)
ältere Patienten						
Raskin 2007 / Wise 2007						
Duloxetin 60 mg	207	73 (6)	60	18,8 (4,8)	nicht verwendet	45 (22)
Placebo	104	73 (6)	58	18,9 (4,5)		24 (23)
Langzeitstudie (Rückfallprävention)						
Perahia 2006a[d]						
Duloxetin 60 mg	136	46 (13)	68	4,9 (2,4)	nicht verwendet	33 (24)
Placebo	142	45 (12)	78	4,6 (2,4)		37 (26)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der randomisierten Patienten
b: Angaben als Mittelwert mit Standardabweichung
c: berechnet
d: Die Angaben betreffen die Erhaltungsphase (Beginn 12 Wochen nach offener Phase mit Duloxetin)
HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale, w: weiblich

5.2.1.2 Studien- und Publikationsqualität

Die Tabelle 10 fasst Informationen zur Studien- bzw. Publikationsqualität der eingeschlossenen Studien zusammen.

Die Randomisierung und die Verdeckung der Zuweisung zu den Behandlungsgruppen (*allocation concealment*) waren in einigen Studien unzureichend beschrieben. Ebenso fehlten zum Teil konkrete Angaben zur Verblindungsmethodik. Die Mehrzahl der Studien berichtete eine Fallzahlplanung. Mit Ausnahme einer Studie waren die Studienabbrecher mit den jeweiligen Abbruchgründen gut beschrieben. Fast alle Studien berichteten von einer Intention-to-Treat(ITT)-Analyse und zeigten keine relevanten Dateninkonsistenzen.

Insgesamt war die Studien- bzw. Publikationsqualität der Mehrzahl der Studien gut. Einige Akutstudien hatten nach der hier vorgenommenen Einschätzung Mängel, die jedoch im Falle einer Korrektur in der Gesamtbetrachtung mit einer nur geringen Wahrscheinlichkeit das Ergebnis verändern würden (leichte Mängel).

Für eine Studie wurde die Studien- und Publikationsqualität als „grob mangelhaft“ eingestuft [71], da sie relevante Differenzen zwischen Publikation und Studienbericht im Hinblick auf die Ergebnisse zum primären Endpunkt aufwies. In der Originalarbeit wurde lediglich die sekundäre Auswertung (MMRM) des primären Endpunkts (HAMD-17 Änderung) dargestellt. Eine Darstellung der primären Auswertungsstrategie (LOCF) für diesen Endpunkt erfolgte nur für eine nicht der ITT entsprechende Population. Beide Ergebnisdarstellungen zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil von Duloxetin gegenüber Placebo. Somit wurden in der Originalarbeit nur statistisch signifikante Ergebnisse zum primären Endpunkt berichtet, obwohl die eigentliche primäre Auswertung (LOCF) in der ITT-Population ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis lieferte, wie dem Registerbericht / Studienbericht zu entnehmen war. Damit konnte es bei reiner Betrachtung der Originalarbeit zu einer falschen Einschätzung der Ergebnisse kommen. Dies führte zur Einschränkung der Studien- und Publikationsqualität und zur Bewertung „grobe Mängel“.

Tabelle 10: Studien- und Publikationsqualität (Duloxetin)

Kontrolle Studie	**Randomisierung / Concealment adäquat**	**Beschreibung der Verblindungs-methodik[a]**	**Fallzahl-planung adäquat**	**Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt**	**Adäquate ITT-Analyse**	**Relevante Daten-inkonsistenz innerhalb der Publikation**	**Studien- und Publikations-qualität[b]**
Akutstudien							
lediglich placebokontrolliert							
Brannan 2005	*ja / ja*	*ja*	*ja*	ja / nein[c]	ja	nein	leichte Mängel
Brecht 2007	*ja / ja*	*ja*	ja	ja / *ja*	ja	nein	keine Mängel
Detke 2002a	*ja / ja*	*ja*	ja	ja / ja	ja	ja[d]	leichte Mängel
Detke 2002b	*ja / ja*	*ja*	ja	ja / ja	ja	nein	keine Mängel
lediglich aktivkontrolliert							
Khan 2007	unklar / unklar	ja	nein	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel
Lee 2007	*ja / ja*	*ja*	*ja*	ja / ja	*ja*[e]	*nein*	keine Mängel
Wade 2007	ja / ja	ja	ja	ja / ja	ja	nein	keine Mängel
aktiv- und placebokontrolliert							
Detke 2004	*ja / ja*	ja	ja	ja / ja	ja	nein	keine Mängel
Goldstein 2002	*unklar* / *ja*	nein	unklar[f]	ja / ja	ja	ja[g]	grobe Mängel[h]

(Fortsetzung)

Tabelle 10 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität (Duloxetin)

Kontrolle Studie	**Randomisierung / Concealment adäquat**	**Beschreibung der Verblindungs-methodik[a]**	**Fallzahl-planung adäquat**	**Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt**	**Adäquate ITT-Analyse**	**Relevante Daten-inkonsistenz innerhalb der Publikation**	**Studien- und Publikations-qualität[b]**
aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)							
Goldstein 2004	ja / *ja*	ja	ja	ja / ja	ja	nein	keine Mängel
HMAQ-B	unklar / *ja*	nein	ja	ja / *ja*	ja	nein	leichte Mängel
HMAT-A	ja / *ja*	nein	ja	ja / *ja*	ja	nein	leichte Mängel
Nierenberg 2007	*ja* / ja	ja	ja	ja / ja	ja[e]	nein	keine Mängel
Pigott 2007	s. Nierenberg 2007	ja	ja[i]	ja / ja	ja	nein	keine Mängel
Perahia 2006b	*ja / ja*	ja	*ja*	ja / ja	ja	nein	keine Mängel
ältere Patienten							
Raskin 2007 / Wise 2007	*ja / ja*	ja	*ja*	ja / ja	*ja*	*nein*	keine Mängel
Langzeitstudie (Rückfallprävention)							
Perahia 2006a	*ja / ja*	*ja*	*ja*	ja / ja	ja	ja[j]	leichte Mängel

(Fortsetzung)

Tabelle 10 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität (Duloxetin)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Beschreibung der Verblindung von Patient und Prüfarzt
b: „Leichte Mängel“ liegen dann vor, wenn davon ausgegangen wird, dass deren Behebung die Ergebnisse und damit die Gesamtaussage der Studie nicht wesentlich beeinflussen würde. Bei „groben Mängeln“ ist die Gesamtaussage der Studie infrage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde.
c: Angaben für 2 Patienten fehlen
d: Andere Patientenzahlen beim Parameter „HAMD-17-Reduktion“ im Vergleich Primärpublikation und Studienregisterbericht (n = 139 und 128 versus n = 136 und 123). Die Patientenzahlen in Tabelle 2 der Primärpublikation stimmen nicht mit denen in Tabelle HMBHb.3 des Studienregisterberichts überein.
e: Nichtunterlegenheitsstudie: Per-Protokoll (primäre Auswertung) und ITT-Analyse durchgeführt
f: Keine Angabe zu Signifikanzniveau
g: Bei den in der Publikation Goldstein 2002 angegebenen Ergebnissen zum primären Endpunkt handelte es sich laut Studienbericht / Studienregisterbericht nicht um die primäre Analyse, sondern nur um die sekundäre Auswertungsstrategie; die Ergebnisse zum primären Endpunkt erscheinen damit in der Publikation für Duloxetin als statistisch signifikant gegenüber Placebo, obwohl die primäre Auswertung, nachvollzogen anhand des Studienberichts / Studienregisterberichts ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis darstellte. Im vorliegenden Bericht wurden die korrekten Analysen gemäß Studienplanung verwendet.
h: Grober Mangel aufgrund irreführender Darstellung des primären Endpunkts in der Publikation.
i: Fallzahlplanung allerdings ausgelegt für den primären Studienendpunkt der Akutphase aus Nierenberg 2007.
j: Bezogen auf die Darstellung des Patientenflusses in der Publikation.
HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, ITT: Intention-to-Treat

5.2.2 Ergebnisse zu Therapiezielen – Duloxetin

Im Folgenden werden die jeweiligen Therapieziele gemäß ihrer Definition im Berichtsplan und der jeweils gewählten Operationalisierung (siehe hierzu auch Tabelle 3) dargestellt und evaluiert. Die jeweilige Ergebnisdarstellung konzentrierte sich hierbei (bis auf die Tabellen zur Remission und zum Ansprechen) auf die primäre Auswertungsstrategie der jeweiligen Studie.

Wie bereits unter 5.2.1.1 erwähnt, enthielt der relevante Studienpool 2 Studien, die zwar Therapiezeiten von 6 Monaten aufwiesen, aber dennoch in der Kategorie „Akutstudien“ betrachtet werden. Bei der angewandten Langzeittherapie handelte es sich nicht um eine Rückfallprävention bei Respondern, sondern um eine „Langzeit“-Akuttherapie der kompletten Studienpopulation (Extensionsphase bzw. -therapie). Für beide Studien (Pigott 2007, Wade 2007) wurden konsistent die Ergebnisse zum Ende der 6-monatigen Behandlung extrahiert.

Depression

Zur Beurteilung der Therapieziele Remission, Änderung der depressiven Symptomatik sowie Rückfall / Rezidiv / Verschlechterung der Symptomatik wurden die in Tabelle 11 dargestellten Skalen berücksichtigt.

Hierbei wurden zunächst primär die Daten für HAMD und MADRS extrahiert, bei fehlenden Daten für diese beiden Skalen sollten der CGI oder etwaige kombinierte Kriterien herangezogen werden. Dies war jedoch für Duloxetin nicht notwendig.

Tabelle 11 zeigt eine Sortierung der Studien nach Komparatoren und stellt auch mehrere Publikationen zu einer Studie getrennt dar, um einen einmaligen Überblick der verfügbaren Daten zu ermöglichen. Insgesamt kann für die Depressionsskalen von einer guten Datenverfügbarkeit ausgegangen werden, da keine erhobenen Daten fehlen (Clayton 2007 stellt lediglich Daten zur sexuellen Dysfunktion und damit nicht zu den anderen Endpunkten dar, welche durch die 2 weiteren Publikationen zur gleichen Studie aber vorliegen).

Tabelle 11: Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Depression (Duloxetin)

	Depression		
	HAMD	**MADRS**	**CGI**
Akutstudien			
lediglich placebokontrolliert			
Brannan 2005	●	-	●
Brecht 2007	-	●	●
Detke 2002a	●	-	●
Detke 2002b	●	-	●
aktiv- und placebokontrolliert			
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor			
Escitalopram			
Nierenberg 2007 HMCR Akutphase	●	-	●
Pigott 2007 HMCR (Akut-) und Extensionsphase	●	-	●
Clayton 2007 HMCR Akut- und Extensionsphase (sexuelle Dysfunktion)	(●)	-	(●)
Fluoxetin			
Goldstein 2002	●	●	●
HMAQ-B	●	●	●
Paroxetin			
Detke 2004	●	●	●
Goldstein 2004	●	●	●
HMAT-A	●	●	●
Perahia 2006b	●	●	●
lediglich aktivkontrolliert			
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor			
Escitalopram			
Khan 2007	●	●	●
Wade 2007	●	●	●
Paroxetin			
Lee 2007 F1J-AA-HMCV	●	-	●
spezielle Fragestellungen			
ältere Patienten			
Raskin 2007 HMBV	●	-	●
Wise 2007 HMBV	●	-	●
Langzeitstudie (Rückfallprävention)			
Perahia 2006a	●	-	●

■: *Daten stammen hauptsächlich aus den Studienberichten der Hersteller.*
(●): Daten erhoben aber nicht berichtet
●: Daten berichtet
CGI: Clinical Global Impression, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

5.2.2.1 Remission

Hamilton Depression (Rating) Scale (HAMD(-17))

Wie Tabelle 11 zu entnehmen ist wurden in fast allen Studien zur Akuttherapie HAMD-Daten erhoben. Lediglich eine Studie verwendete ausschließlich MADRS. Hierbei wurde die Remissionsrate konsistent anhand des HAMD-17-Scores mit 17 Items gemessen. Für eine detaillierte Beschreibung der Skala siehe Anhang E.

Die jeweiligen Definitionen der Remission sind Tabelle 12 zu entnehmen. Zusammenfassend wurde in allen Akutstudien eine Remission angenommen, wenn zum Studienende der HAMD-17-Score maximal 7 betrug. Mit Remission wurde damit eine weitgehende Symptomfreiheit bezeichnet. Die Auswertungen zur Remission wurden jeweils am Ende der Studie bzw. mit den Ergebnissen der letzten verfügbaren Messung vorgenommen.

Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

In 9 Studien zur Akuttherapie wurden MADRS-Daten erhoben, wobei in allen Studien bis auf eine zusätzlich auch HAMD-Daten vorlagen (siehe Tabelle 11). Für eine detaillierte Beschreibung der Skala siehe Anhang E.

Die Remissionsdefinitionen sind in Tabelle 12 dargestellt. In 3 Akutstudien wurde ein Remissionskriterium für MADRS definiert. Hierbei wurde eine Remission angenommen, wenn zum Studienende der MADRS-Score maximal 10 bzw. 12 betrug. Mit Remission wurde damit eine weitgehende Symptomfreiheit bezeichnet. Die Auswertungen zur Remission wurden jeweils am Ende der Studie bzw. mit den Ergebnissen der letzten verfügbaren Messung vorgenommen.

Ergebnisse der Einzelstudien – Remission

Um einen vollständigen Überblick der Basisdaten zum Parameter Remission zu ermöglichen, sind in Tabelle 13 und Tabelle 14 die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Die zusammenfassende Betrachtung der Meta-Analysen zur Remission erfolgt nach diesen Tabellen.

Tabelle 12: Definitionen für Remission, Ansprechen und Rückfall (Duloxetin)

Studie	Definition Remission[a]	Definition Ansprechen (Response)[a,b]
Akutstudien		
lediglich placebokontrolliert		
Brannan 2005	HAMD17 ≤ 7	50 % Reduktion im HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn
Brecht 2007	MADRS ≤ 12 Post-hoc: MADRS ≤ 10 MADRS ≤ 8	50 % Reduktion im MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn
Detke 2002a	HAMD17 ≤ 7	50 % Reduktion im HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn
Detke 2002b	HAMD17 ≤ 7	50 % Reduktion im HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn
lediglich aktivkontrolliert		
Khan 2007	MADRS ≤ 10 HAMD17 ≤ 7	50 % Reduktion im MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn 50 % Reduktion im HAMD24-Gesamtscore von Studienbeginn (CGI-I-Score ≤ 2)
Lee 2007	HAMD17 ≤ 7	50 % Reduktion im HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn
Wade 2007	MADRS ≤ 12 Post-hoc: HAMD17 ≤ 7	50 % Reduktion im MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn Post-hoc: 50 % Reduktion im HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn
aktiv- und placebokontrolliert		
Detke 2004	HAMD17 ≤ 7	50 % Reduktion im HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn
Goldstein 2002	HAMD17 ≤ 7	50 % Reduktion im HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn
Goldstein 2004	HAMD17 ≤ 7	50 % Reduktion im HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn
HMAQ-B	HAMD17 ≤ 7	50 % Reduktion im HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn
HMAT-A	HAMD17 ≤ 7	50 % Reduktion im HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn
Nierenberg 2007	HAMD17 ≤ 7	50 % Reduktion im HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn
Pigott 2007	HAMD17 ≤ 7	50 % Reduktion im HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn
Perahia 2006b	HAMD17 ≤ 7	50 % Reduktion im HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn
ältere Patienten		
Raskin 2007 Wise 2007	HAMD17 ≤ 7	50 % Reduktion im HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): Definitionen für Remission, Ansprechen und Rückfall (Duloxetin)

Studie	**Definition Remission[a]**	**Definition Ansprechen (response)[a]**
Langzeitstudie (Rückfallprophylaxe)		
		Definition Rückfall (relapse)
Perahia 2006a	nicht relevant für Erhaltungsphase	CGI-S Score Aufnahme von ≥ 2 im Vergleich zu Studienbeginn für 2 konsekutive Visiten UND Erfüllung der MINI-Kriterien für MDD

a: Definitionen für die in der vorliegenden Nutzenbewertung verwendeten Parameter. Die Versionen der jeweiligen Skalen (z. B. HAMD) sind angegeben, soweit sie den vorliegenden Daten zu entnehmen waren.

b: Daten zu Ansprechen, die ausschließlich auf dem CGI beruhten, wurden nicht verwendet.

CGI: Clinical Global Impression, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MDD: Major Depressive Disorder, MINI: Mini International Neuropsychiatric Interview (entsprechend den DSM IV-Kriterien)

Tabelle 13: Remissionsraten im HAMD-17 (Duloxetin; LOCF- und MMRM-Auswertung)

Kontrolle Studie	N[a]	LOCF-Auswertung Remissionsrate[b] N (%)	Behandlungsunterschied p-Wert Placebo-Kontrolle	Behandlungsunterschied p-Wert Aktiv-Kontrolle	Auswertung[c]	MMRM-Auswertung geschätzte Remissionsrate[b] (%)	Behandlungsunterschied p-Wert Placebo-Kontrolle	Behandlungsunterschied p-Wert Aktiv-Kontrolle	Auswertung[c]
Akutstudien									
lediglich placebokontrolliert									
Brannan 2005									
Duloxetin 60 mg	132	n. g. (23)	0,887		2	35	0,715		1
Placebo	136	n. g. (24)				32			
Detke 2002a									
Duloxetin 60 mg	123	*39 (32)*	0,212		*1*[d]	43	0,064		*2*[d]
Placebo	136	*33 (24)*				28			
Detke 2002b									
Duloxetin 60 mg	121	38 (31)	0,003		2	44	<0,001		1
Placebo	115	17 (15)				16			
lediglich aktivkontrolliert									
Khan 2007									
Duloxetin 60 mg	126	n. g. (35)		„n. s. “	1	keine MMRM-Auswertung durchgeführt			-
Escitalopram 10–20 mg	136	n. g. (41)							
Lee 2007									
Duloxetin 60 mg	238	*117* (49)		0,855	1	*keine MMRM-Auswertung durchgeführt*			-
Paroxetin 20 mg	240	*121* (50)							
Wade 2007									
Duloxetin 60 mg	146	n. g. (60)[e]		„n. s. “[f]	1	keine MMRM-Auswertung durchgeführt			-
Escitalopram 20 mg	141	n. g. (67)[e]							

(Fortsetzung)

Tabelle 13 (Fortsetzung): Remissionsraten im HAMD-17 (Duloxetin; LOCF- und MMRM-Auswertung)

Kontrolle Studie	N[a]	LOCF-Auswertung				MMRM-Auswertung			
		Remissionsrate[b] N (%)	Behandlungsunterschied p-Wert		Auswertung[c]	geschätzte Remissionsrate[b] (%)	Behandlungsunterschied p-Wert		Auswertung[c]
			Placebo-Kontrolle	Aktiv-Kontrolle			Placebo-Kontrolle	Aktiv-Kontrolle	
aktiv- und placebokontrolliert									
Detke 2004									
Duloxetin 80 mg	93	43 (46)	0,034	0,764	1	51	< 0,01	n. g.	2[g]
Duloxetin 120 mg	93	48 (52)	0,004	0,297		58	< 0,001	n. g.	
Paroxetin 20 mg	85	37 (44)	0,086			47	< 0,05		
Placebo	93	28 (30)				30			
Goldstein 2002									
Duloxetin 40–120 g	68	*29* (43)	0,072	*0,279*	1	56	0,022	„n. s.“	2
Fluoxetin 20 mg	33	*10* (30)	0,815			30	„n. s.“		
Placebo	66	*18* (27)				32			
Goldstein 2004									
Duloxetin 80 mg	86	43 (50)	0,008	0,091	1	57[h]	≤0,01	≤0,05	2[g]
Paroxetin 20 mg	84	31 (37)	0,334			34[h]	„n. s.“		
Placebo	88	26 (30)				26[h]			
HMAQ-B									
Duloxetin 40–120 mg	81	32 (40)	*0,233*	*0,410*	1	n. g.	n. g.	n. g.	2
Fluoxetin 20 mg	37	11 (30)	*1,00*			n. g.	n. g.		
Placebo	72	21 (29)				n. g.			

(Fortsetzung)

Tabelle 13 (Fortsetzung): Remissionsraten im HAMD-17 (Duloxetin; LOCF- und MMRM-Auswertung)

Kontrolle Studie	N[a]	LOCF-Auswertung Remissionsrate[b] N (%)	Behandlungsunterschied p-Wert Placebo-Kontrolle	 Aktiv-Kontrolle	Auswertung[c]	MMRM-Auswertung geschätzte Remissionsrate[b] (%)	Behandlungsunterschied p-Wert Placebo-Kontrolle	 Aktiv-Kontrolle	Auswertung[c]
aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)									
HMAT-A									
Duloxetin 80 mg	81	23 (28)	0,281	*0,327*	1	n. g.	n. g.	n. g.	2
Paroxetin 20 mg	87	31 (36)	0,029			n. g.			
Placebo	89	18 (20)							
Nierenberg 2007 (Akutphase)									
Duloxetin 60 mg	262[i]	98[i] (37)[j]	„n. s.“[f]	0,26[f,i]	2	40	„n. s.“	0,25[i]	1
Escitalopram 10 mg	267[i]	86[i] (32)[j]	„n. s.“[f]			33	„n. s.“		
Placebo	137	n. g. (27)[j]				28			
Pigott 2007 (Akut-) und Extensionsphase									
Duloxetin 60–120 mg	262	124 (47)[j]	n. g.	0,51	2	70	n. g.	0,44	1
Escitalopram 10–20 mg	267	133 (50)[j]	n. g.			75	n. g.		
Placebo	137	n. g. (n. g.)[j]				n. g.			
Perahia 2006b									
Duloxetin 80 mg	93	41 (44)	0,140	1,00	1	49	0,036	n. g.	2
Duloxetin 120 mg	102	41 (40)	0,380	0,669		45	„n. s.“	n. g.	
Paroxetin 20 mg	97	42 (43)	0,186			48	„n. s.“		
Placebo	99	33 (33)				33			

(Fortsetzung)

Tabelle 13 (Fortsetzung): Remissionsraten im HAMD-17 (Duloxetin; LOCF- und MMRM-Auswertung)

Kontrolle Studie	N[a]	LOCF-Auswertung				MMRM-Auswertung			
		Remissionsrate[b] N (%)	Behandlungsunterschied p-Wert		Auswertung[c]	geschätzte Remissionsrate[b] (%)	Behandlungsunterschied p-Wert		Auswertung[c]
			Placebo-Kontrolle	Aktiv-Kontrolle			Placebo-Kontrolle	Aktiv-Kontrolle	
ältere Patienten									
Raskin 2007									
Wise 2007									
Duloxetin 60 mg	201	55 (27)	0,014		1	keine MMRM-Auswertung durchgeführt			-
Placebo	102	15 (15)							

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in Auswertung
b: Wenn nicht anders angegeben: Daten zur HAMD-Remissionsdefinition aus Tabelle 12
c: 1 = primäre Auswertungsstrategie, 2 = nachgeordnete Auswertungsstrategie
d: diskrepante Angaben zur primären Analyse in der zugehörigen Publikation
e: Die Definition und Analyse von Remission anhand der HAMD-Skala erfolgte post hoc.
f: logistische Regression
g: Post-hoc-Analyse
h: aus Abbildung geschätzt
i: Angabe aus Pigott 2007
j: Die Angaben beziehen sich auf 262 Duloxetin- und 267 Escitalopram-Patienten.
HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, LOCF: Last Observation Carried Forward, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures,
n. g.: nicht genannt / berichtet; n. s.: nicht signifikant

Tabelle 14: Remissionsraten in der MADRS (Duloxetin; LOCF- und MMRM-Auswertung)

		LOCF			MMRM		
Kontrolle Studie	**N**[a]	**Remissionsrate**[b] **N (%)**	**Behandlungsunterschied** **p-Wert**	**Auswertung**[c]	**geschätzte Remissionsrate**[b] **(%)**	**Behandlungsunterschied** **p-Wert**	**Auswertung**[c]
Akutstudien							
lediglich placebokontrolliert							
Brecht 2007							
Duloxetin 60 mg	*156*	*82* (53)[d]	<0,001	1	keine MMRM-Auswertung durchgeführt		-
Placebo	*159*	*46* (29)[d]					
lediglich aktivkontrolliert							
Khan 2007							
Duloxetin 60 mg	126	n. g. (38)	„n. s. “	1	keine MMRM-Auswertung durchgeführt		-
Escitalopram 10–20 mg	136	n. g. (44)					
Wade 2007							
Duloxetin 60 mg	146	102 (70)	„n. s.“	1	keine MMRM-Auswertung durchgeführt		-
Escitalopram 20 mg	141	103 (73)					
aktiv- und placebokontrolliert							
Detke 2004							
Duloxetin 80 mg		MADRS angewendet, aber kein Remissionskriterium definiert					
Duloxetin 120 mg							
Paroxetin 20 mg							
Placebo							
Goldstein 2002							
Duloxetin 40–120 mg		MADRS angewendet, aber kein Remissionskriterium definiert					
Fluoxetin 20 mg							
Placebo							
Goldstein 2004							
Duloxetin 80 mg		MADRS angewendet, aber kein Remissionskriterium definiert					
Paroxetin 20 mg							
Placebo							
HMAQ-B							
Duloxetin 40–120 mg		MADRS angewendet, aber kein Remissionskriterium definiert					
Fluoxetin 20 mg							
Placebo							
HMAT-A							
Duloxetin 80 mg		MADRS angewendet, aber kein Remissionskriterium definiert					
Paroxetin 20 mg							
Placebo							

(Fortsetzung)

Tabelle 14 (Fortsetzung): Remissionsraten in der MADRS (Duloxetin; LOCF- und MMRM-Auswertung)

		LOCF			MMRM		
Kontrolle Studie	**N[a]**	**Remissionsrate[b] N (%)**	**Behandlungsunterschied p-Wert**	**Auswertung[c]**	**geschätzte Remissionsrate[b] (%)**	**Behandlungsunterschied p-Wert**	**Auswertung[c]**
aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)							
Perahia 2006b							
Duloxetin 80 mg		MADRS angewendet, aber kein Remissionskriterium definiert					
Duloxetin 120 mg							
Paroxetin 20 mg							
Placebo							

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in Auswertung
b: Wenn nicht anders angegeben: Daten zur MADRS-Remissionsdefinition aus Tabelle 12
c: 1 = primäre Auswertungsstrategie, 2 = nachgeordnete Auswertungsstrategie
d: Remission definiert als MADRS-Score von höchstens 12 zum Endpunkt
e: logistische Regression
LOCF: Last Observation Carried Forward, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures, n. s.: nicht signifikant

Ergebnisse der Meta-Analysen – Remission

Abbildung 4 bis Abbildung 9 zeigen die Meta-Analysen zur Zielgröße Remission. Den dargestellten Ergebnissen liegen folgende methodische Überlegungen zugrunde: Es wurden zunächst 2 relevante Studienpools für diese Analysen identifiziert (Gesamtheit der Akutstudien bis 9 Wochen; 2 Akutstudien mit einer Laufzeit von 6 Monaten). Hierbei wurde die Studie mit älteren Patienten in den „Kurzzeit"-Gesamtpool miteinbezogen. Anhand dieser beiden Studienpools wurden nun die aufgrund der Vergleichssubstanzen möglichen Meta-Analysen durchgeführt. Es resultierten:

- eine Analyse vs. Placebo (nur „Kurzzeit"-Akutstudien, da nur eine der beiden „Langzeit"-Akutstudien placebokontrolliert war und ohnehin keine Ergebnisse hierzu berichtet wurden)
- eine Analyse vs. SSRI (die einzige Komparator-Substanzklasse)
- 4 Analysen vs. die jeweilige aktive Vergleichssubstanz (inklusive einer Analyse für den „Langzeit"-Pool)

Somit waren alle Einzelstudienergebnisse (bis auf den o. g. Placebo-Arm) in Meta-Analysen enthalten.

Die Ergebnisse der beiden relevanten Skalen HAMD und MADRS wurden für dieses dichotome Outcome in einem Pool zusammengefasst, sodass keine Differenzierung nach Skalen mehr notwendig war. Lagen in einer Studie Ergebnisse zu beiden Skalen vor wurden die HAMD-Daten verwendet. Außerdem wurden nur die Ergebnisse der primären Auswertungsstrategie jeder Studie (LOCF oder MMRM) berücksichtigt. Beinhaltete eine Studie mehr als einen Studienarm zu einer Substanz, wurden die vorhandenen Dosisarme zusammengefasst.

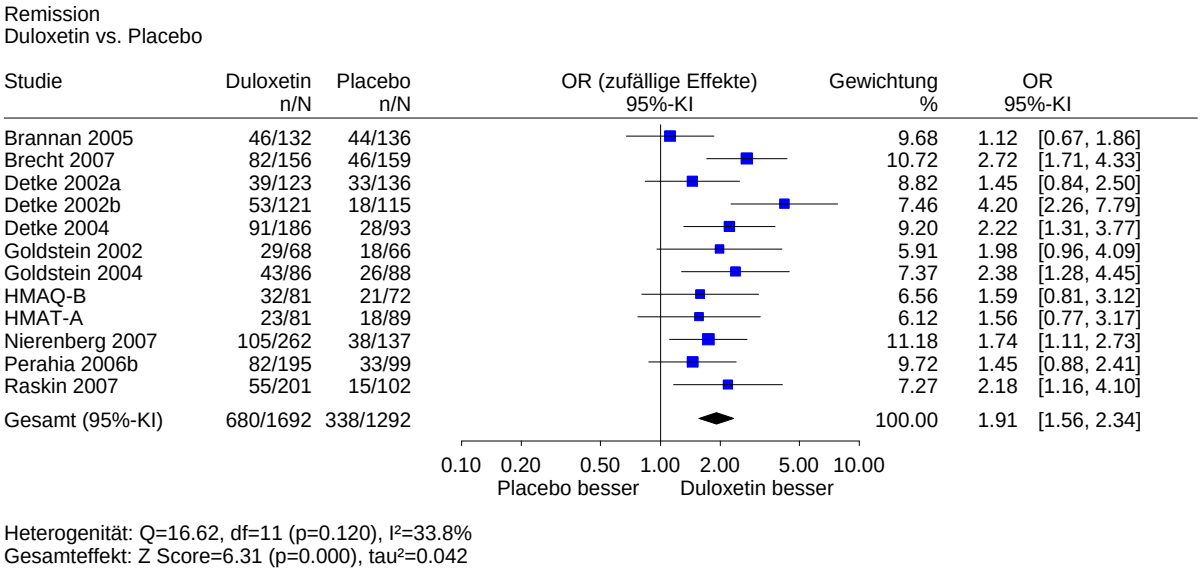


Abbildung 4: Meta-Analyse Remission, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

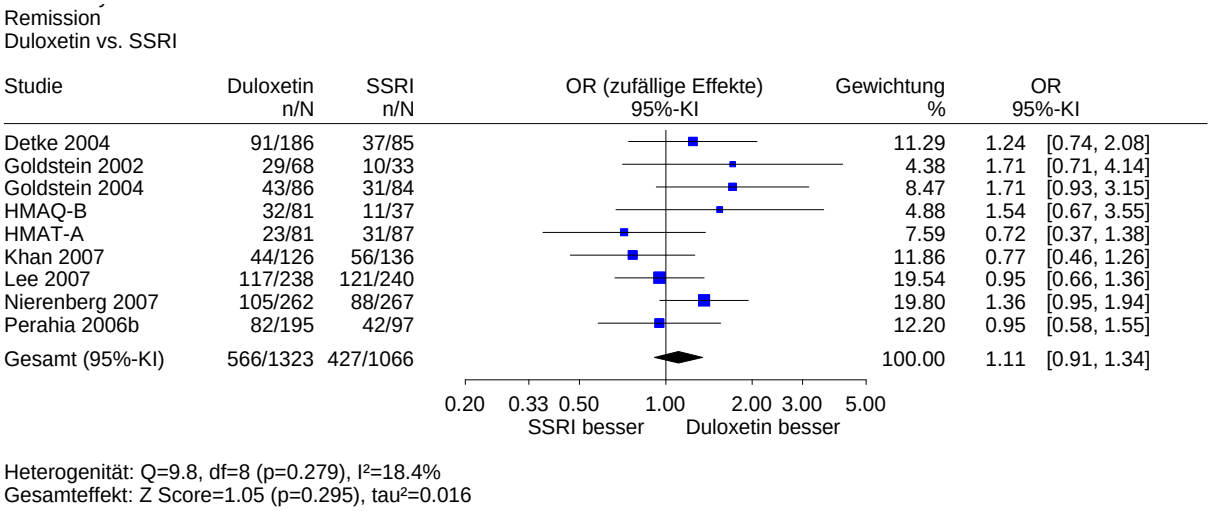
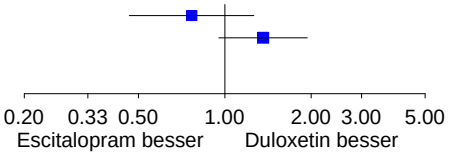


Abbildung 5: Meta-Analyse Remission, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

Remission
Duloxetin vs. Escitalopram

Studie	Duloxetin n/N	Escitalopram n/N	OR 95%-KI	OR 95%-KI
Khan 2007	44/126	56/136		0.77 [0.46, 1.26]
Nierenberg 2007	105/262	88/267		1.36 [0.95, 1.94]



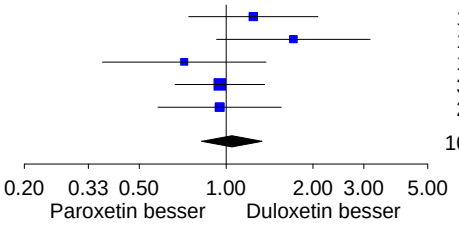
Heterogenität: Q=3.35, df=1 (p=0.067), I²=70.2%

Abbildung 6: Meta-Analyse Remission, Duloxetin vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Remission
Duloxetin vs. Paroxetin

Studie	Duloxetin n/N	Paroxetin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
Detke 2004	91/186	37/85		18.85	1.24 [0.74, 2.08]
Goldstein 2004	43/86	31/84		13.91	1.71 [0.93, 3.15]
HMAT-A	23/81	31/87		12.39	0.72 [0.37, 1.38]
Lee 2007	117/238	121/240		34.36	0.95 [0.66, 1.36]
Perahia 2006b	82/195	42/97		20.49	0.95 [0.58, 1.55]
Gesamt (95%-KI)	356/786	262/593		100.00	1.05 [0.82, 1.33]



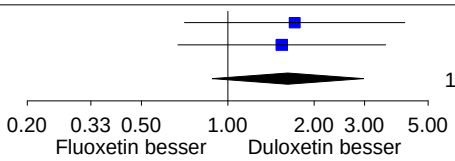
Heterogenität: Q=4.61, df=4 (p=0.330), I²=13.2%
Gesamteffekt: Z Score=0.38 (p=0.704), tau²=0.010

Abbildung 7: Meta-Analyse Remission, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Remission
Duloxetin vs. Fluoxetin

Studie	Duloxetin n/N	Fluoxetin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
Goldstein 2002	29/68	10/33		47.07	1.71 [0.71, 4.14]
HMAQ-B	32/81	11/37		52.93	1.54 [0.67, 3.55]
Gesamt (95%-KI)	61/149	21/70		100.00	1.62 [0.88, 2.97]



Heterogenität: Q=0.03, df=1 (p=0.869), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=1.56 (p=0.119), tau²=0.000

Abbildung 8: Meta-Analyse Remission, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

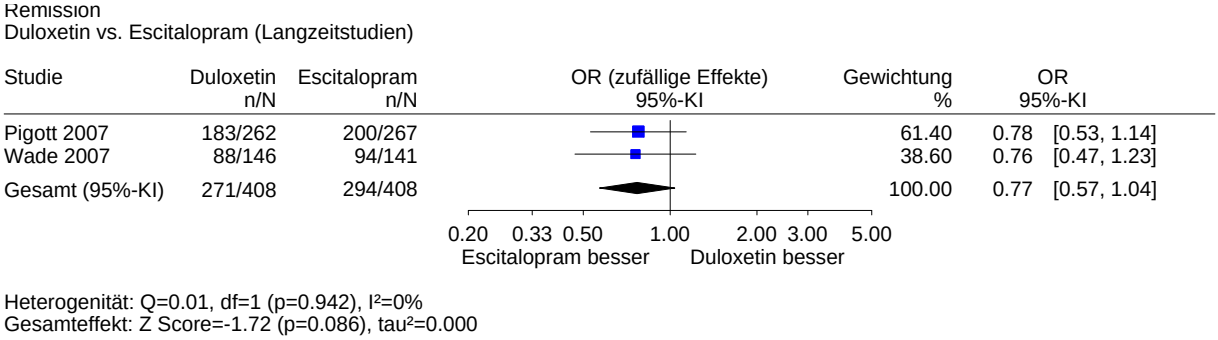


Abbildung 9: Meta-Analyse Remission, Duloxetin vs. Escitalopram, Langzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Die Meta-Analyse in Abbildung 4 stellt den Vergleich von Duloxetin und Placebo für die Remission dar. Es zeigte sich ein klarer Effekt zugunsten von Duloxetin anhand eines statistisch signifikanten Ergebnisses. Insgesamt gründete dieses Resultat auf einer insgesamt als homogen einzuschätzenden Datenbasis. Die Betrachtung der Ergebnisse einzelner, spezieller Studiengruppen (jüngere vs. ältere Patienten, Studien mit hohen / niedrigen Dosierungen, fixes vs. flexibles Dosierungsschema) ließ keine Abweichungen erkennen, welche eine weitere und eingehendere Analyse dieses Ergebnisses nötig gemacht hätten.

Der Vergleich von Duloxetin und SSRI (Abbildung 5) erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied bei niedriger Heterogenität. Der anschließend durchgeführte Vergleich von Duloxetin mit den einzelnen SSRI zeigte für keine der Einzelsubstanzen einen statistisch signifikant unterschiedlichen Effekt (Abbildung 6 bis Abbildung 8). Weder für Paroxetin noch für Fluoxetin wurde bei niedriger Heterogenität im Vergleich zu Duloxetin ein statistisch signifikanter Unterschied in der Remissionsrate beobachtet. Der Vergleich von Duloxetin und Fluoxetin zeigte konsistent numerisch höhere Remissionsraten unter Duloxetin, der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant. In den beiden in diese Meta-Analyse eingegangenen Studien wurde Fluoxetin bezogen auf die zugelassene Höchst-dosierung im Vergleich zu Duloxetin relativ niedriger dosiert (zur Vergleichbarkeit der Dosierungen siehe 5.2.1.1). Das Ergebnis für Escitalopram hatte aufgrund gegenläufiger Ergebnisse der beiden Einzelstudien eine zu hohe Heterogenität, um eine Aussage über den Gesamtpool treffen zu können. Die Unterschiede in den Remissionsraten waren jedoch für beide Einzelstudien im Vergleich Escitalopram und Duloxetin nicht statistisch signifikant (Abbildung 6). Hierbei ist auch zu beachten, dass das in einer dieser 2 Studien numerisch schlechtere Ergebnis für Duloxetin (Khan 2007) durch die, bezogen auf die zugelassene Höchstdosierung, relativ niedrigere Dosierung beinflusst sein könnte (zur Vergleichbarkeit der Dosierungen siehe 5.2.1.1). Insgesamt blieb der Effekt aber unklar. In Abbildung 9 schließlich wird die Analyse der beiden „Langzeit“-Akutstudien gegen Escitalopram

dargestellt. Auch diese Studien mit einer Dauer von 6 Monaten zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Remissionsrate zwischen Duloxetin und Escitalopram.

Somit ergab sich für die Zielgröße Remission in der ambulanten Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin. Der Vergleich von Duloxetin mit den SSRI Escitalopram, Paroxetin und Fluoxetin zeigte jedoch keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin. Dieses Ergebnis für Escitalopram „Kurzzeit"-Akutstudien zeigte sich auch in der „Langzeit"-Akuttherapie.

5.2.2.2 Änderung der depressiven Symptomatik

Ansprechen (Response)

Hamilton Depression (Rating) Scale (HAMD)

Für alle Akutstudien mit HAMD-Erhebung (lediglich eine Studie verwendete nur MADRS) wurden Response-Daten auf Basis dieser Skala berechnet. Eine Response (Ansprechen auf die Behandlung) wurde mit Ausnahme einer Studie (Khan 2007) in allen Studien angenommen, wenn zum Studienende der HAMD-17-Score (Khan 2007: HAMD-24) um mindestens 50 % verringert war (siehe Tabelle 12).

In allen Akutstudien wurde die Ansprechrate auf der Basis einer LOCF-Auswertung errechnet, wobei ebenfalls MMRM-Auswertungen vorlagen. Die Wahrscheinlichkeiten einer Response in der MMRM-Auswertung unterschieden sich teilweise erheblich von den Ansprechraten auf Basis der LOCF-Auswertungen. In diesem Bericht wurden die primär definierten Analysen berücksichtigt, soweit Daten für sie vorlagen.

Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

Die jeweiligen Definitionen der Response für MADRS-Daten sind Tabelle 12 zu entnehmen. Zusammenfassend wurde in 3 Akutstudien ein Responsekriterium für MADRS definiert. Eine Response (Ansprechen auf die Behandlung) wurde angenommen, wenn zum Studienende der MADRS-Score um mindestens 50 % verringert war.

Ergebnisse der Einzelstudien – Ansprechen

Ein vollständiger Überblick der Daten zum Parameter Ansprechen ist Tabelle 15 und Tabelle 16 zu entnehmen (Ergebnisse der Einzelstudien). Die Betrachtung der Meta-Analysen zum Ansprechen erfolgt nach den o. g. Tabellen.

Für die Akutbehandlung über 6 Monate konnte keine Meta-Analyse der Ansprechraten durchgeführt werden, weil für eine der beiden „Langzeit"-Akutstudien nur sehr limitierte Daten vorlagen. In der Studie von Wade 2007 fand sich die Angabe, der Gruppenunterschied

bezüglich des Ansprechens sei zwischen Duloxetin und Escitalopram nicht statistisch signifikant. Dies konnte anhand der vergleichbaren Prozentwerte nachvollzogen werden.

Pigott 2007 berichtete ebenfalls einen nicht statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsalternativen Duloxetin und Escitalopram. Werte wurden nicht angegeben.

Tabelle 15: Ansprechraten im HAMD (Duloxetin; LOCF- und MMRM-Auswertung)

Kontrolle Studie	N[a]	LOCF-Auswertung Ansprechrate[b] N (%)	LOCF-Auswertung Behandlungsunterschied p-Wert Placebo-kontrolle	LOCF-Auswertung Behandlungsunterschied p-Wert Aktiv-kontrolle	LOCF-Auswertung Auswertung[c]	MMRM-Auswertung geschätzte Ansprechrate[b] (%)	MMRM-Auswertung Behandlungsunterschied p-Wert Placebo-Kontrolle	MMRM-Auswertung Behandlungsunterschied p-Wert Aktiv-Kontrolle	MMRM-Auswertung Auswertung[c]
Akutstudien									
lediglich placebokontrolliert									
Brannan 2005									
Duloxetin 60 mg	132	n. g. (42)	0,901		2	56	0,506		1
Placebo	136	n. g. (40)				51			
Detke 2002a									
Duloxetin 60 mg	123	62 (50)	0,017		*1*[d]	65	0,004		*2*[d]
Placebo	136	48 (35)				42			
Detke 2002b									
Duloxetin 60 mg	121	55 (45)	<0,001		2	62	<0,001		1
Placebo	115	27 (23)				29			
lediglich aktivkontrolliert									
Khan 2007									
Duloxetin 60 mg	126	n. g. (52)		„n. s.“	1	unklar, ob MMRM-Auswertung durchgeführt			-
Escitalopram 10–20 mg	136	n. g. (61)							
Lee 2007									
Duloxetin 60 mg	238	*144* (61)		0,296	1	*keine MMRM-Auswertung durchgeführt*			-
Paroxetin 20 mg	240	*157* (65)							
Wade 2007									
Duloxetin 60 mg	146	n. g. (73)[e]		„n. s.“	1	keine MMRM-Auswertung durchgeführt			-
Escitalopram 20 mg	141	n. g. (77)[e]							

(Fortsetzung)

Tabelle 15 (Fortsetzung): Ansprechraten im HAMD (Duloxetin; LOCF- und MMRM-Auswertung)

Kontrolle Studie	N[a]	LOCF-Auswertung Ansprechrate[b] N (%)	Behandlungsunterschied p-Wert Placebo-Kontrolle	 Aktiv-Kontrolle	Auswertung[c]	MMRM-Auswertung geschätzte Ansprechrate[b] (%)	Behandlungsunterschied p-Wert Placebo-Kontrolle	 Aktiv-Kontrolle	Auswertung[c]
aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)									
Detke 2004									
Duloxetin 80 mg	93	60 (65)	0,008	0,195	1	70	0,005	n. g.	2
Duloxetin 120 mg	93	66 (71)	<0,001	0,737		77	<0,001	n. g.	
Paroxetin 20 mg	85	63 (74)	<0,001			82	<0,001		
Placebo	93	41 (44)				47			
Goldstein 2002									
Duloxetin 40–120 mg	68	33 (49)	0,167	*0,834*	1	64	„n. s.”	„n. s.“	2
Fluoxetin 20 mg	33	15 (45)	0,393			52	„n. s.”		
Placebo	66	24 (36)				48			
Goldstein 2004									
Duloxetin 80 mg	86	44 (51)	0,009	*0,170*	1	59	≤0,01	n. g.	2
Paroxetin 20 mg	84	34 (40)	0,204			52	≤0,05		
Placebo	88	27 (31)				30			
HMAQ-B									
Duloxetin 40–120 mg	81	40 (49)	*0,254*	*0,429*	1	n. g.	n. g.	n. g.	2
Fluoxetin 20 mg	37	15 (41)	*1,00*			n. g.	n. g.		
Placebo	72	28 (39)				n. g.			

(Fortsetzung)

Tabelle 15 (Fortsetzung): Ansprechraten im HAMD (Duloxetin; LOCF- und MMRM-Auswertung)

Kontrolle Studie	N[a]	LOCF-Auswertung Ansprechrate[b] N (%)	LOCF Behandlungsunterschied p-Wert Placebo-Kontrolle	LOCF Behandlungsunterschied p-Wert Aktiv-Kontrolle	LOCF Auswertung[c]	MMRM-Auswertung geschätzte Ansprechrate[b] (%)	MMRM Behandlungsunterschied p-Wert Placebo-Kontrolle	MMRM Behandlungsunterschied p-Wert Aktiv-Kontrolle	MMRM Auswertung[c]
aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)									
HMAT-A									
Duloxetin 80 mg	81	28 (35)	0,319	*0,269*	1				
Paroxetin 20 mg	87	38 (44)	0,027			unklar, ob MMRM-Auswertung durchgeführt			-
Placebo	89	24 (27)							
Nierenberg 2007 (Akutphase)									
Duloxetin 60 mg	273	n. g. (43)	0,044[f]	n. g.	2	49	„n. s.“	„n. s.“	1
Escitalopram 10 mg	274	n. g. (41)	0,082[f]			45	„n. s.“		
Placebo	137	n. g. (32)				37			
Pigott 2007 (Akut-) und Extensionsphase									
Duloxetin 60–120 mg	n. g.				2			„n. s.“	1
Escitalopram 10–20 mg	n. g.								
Placebo	n. g.								
Perahia 2006b									
Duloxetin 80 mg	93	60 (65)	0,080	0,654	1	69	0,05	n. g.	2
Duloxetin 120 mg	102	59 (68)	0,022	0,375		74	0,006	n. g.	
Paroxetin 20 mg	97	59 (61)	0,199			67	0,085		
Placebo	99	51 (52)				54			

(Fortsetzung)

Tabelle 15 (Fortsetzung): Ansprechraten im HAMD (Duloxetin; LOCF- und MMRM-Auswertung)

Kontrolle Studie	N[a]	LOCF-Auswertung Ansprechrate[b] N (%)	LOCF-Auswertung Behandlungsunterschied p-Wert Placebo-Kontrolle	LOCF-Auswertung Behandlungsunterschied p-Wert Aktiv-Kontrolle	LOCF-Auswertung Auswertung[c]	MMRM-Auswertung geschätzte Ansprechrate[b] (%)	MMRM-Auswertung Behandlungsunterschied p-Wert Placebo-Kontrolle	MMRM-Auswertung Behandlungsunterschied p-Wert Aktiv-Kontrolle	MMRM-Auswertung Auswertung[c]
ältere Patienten									
Raskin 2007 Wise 2007									
Duloxetin 60 mg	201	75 (37)	<0,001		1	keine MMRM-Auswertung durchgeführt			-
Placebo	102	19 (19)							

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in Auswertung
b: Wenn nicht anders angegeben: Daten zur HAMD-Responsedefinition und Version aus Tabelle 12.
c: 1 = primäre Auswertungsstrategie, 2 = nachgeordnete Auswertungsstrategie
d: Diskrepante Angaben zur primären Analyse in der zugehörigen Publikation
e: Die Definition und Analyse von Response anhand der HAMD-Skala erfolgte post hoc.
f: Logistische Regression
HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, LOCF: Last Observation Carried Forward, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures,
n. g.: nicht genannt / berichtet; n. s.: nicht signifikant

Tabelle 16: Ansprechraten in der MADRS (Duloxetin; LOCF- und MMRM-Auswertung)

Kontrolle Studie	N[a]	LOCF Ansprechrate[b] N (%)	LOCF Behandlungs-unterschied p-Wert	LOCF Auswertung[c]	MMRM geschätzte Ansprech-rate[b] (%)	MMRM Behandlungs-unterschied p-Wert	MMRM Auswertung[c]
Akutstudien							
lediglich placebokontrolliert							
Brecht 2007							
Duloxetin 60 mg	*156*	*86* (55)	*0,0003*	1	keine MMRM-Auswertung durchgeführt		-
Placebo	*159*	*56* (35)					
lediglich aktivkontrolliert							
Khan 2007							
Duloxetin 60 mg	126	n. g. (50)	<0,05	1	unklar, ob MMRM-Auswertung durchgeführt		-
Escitalopram 10–20 mg	136	n. g. (68)					
Wade 2007							
Duloxetin 60 mg	146	112 (77)	„n. s.“[d]	1	keine MMRM-Auswertung durchgeführt		-
Escitalopram 20 mg	141	115 (82)					
aktiv- und placebokontrolliert							
Detke 2004 Duloxetin 80 mg Duloxetin 120 mg Paroxetin 20 mg Placebo	MADRS angewendet, aber kein Ansprechkriterium definiert						
Goldstein 2002 Duloxetin 40–120 g Fluoxetin 20 mg Placebo	MADRS angewendet, aber kein Ansprechkriterium definiert						
Goldstein 2004 Duloxetin 80 mg Paroxetin 20 mg Placebo	MADRS angewendet, aber kein Ansprechkriterium definiert						
HMAQ-B Duloxetin 40–120 mg Fluoxetin 20 mg Placebo	MADRS angewendet, aber kein Ansprechkriterium definiert						
HMAT-A Duloxetin 80 mg Paroxetin 20 mg Placebo	MADRS angewendet, aber kein Ansprechkriterium definiert						
Perahia 2006b Duloxetin 80 mg Duloxetin 120 mg Paroxetin 20 mg Placebo	MADRS angewendet, aber kein Ansprechkriterium definiert						

(Fortsetzung)

Tabelle 16 (Fortsetzung): Ansprechraten in der MADRS (Duloxetin; LOCF- und MMRM-Auswertung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in Auswertung
b: Wenn nicht anders angegeben: Daten zur MADRS-Responsedefinition aus Tabelle 12
c: 1 = primäre Auswertungsstrategie, 2 = nachgeordnete Auswertungsstrategie
d: Logistische Regression
LOCF: Last Observation Carried Forward, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures, n. s.: nicht signifikant

Ergebnisse der Meta-Analysen – Ansprechen

Abbildung 10 bis Abbildung 14 zeigen die Meta-Analysen zur Zielgröße Ansprechen. Es galten hierbei die gleichen methodischen Annahmen wie bereits für die Remission beschrieben (Pool der „Kurzzeit“ und „Langzeit“-Akutstudien; Studie mit älteren Patienten in den „Kurzzeit“-Gesamtpool miteinbezogen). Es resultierten folgende Meta-Analysen:

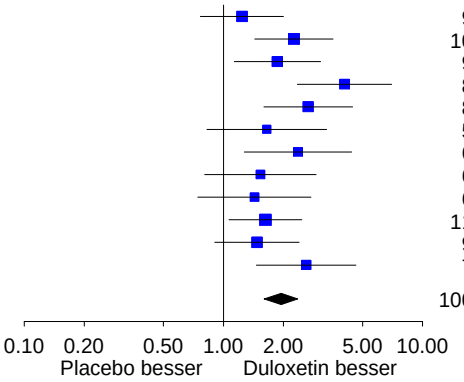
- Analyse vs. Placebo (nur „Kurzzeit“-Akutstudien, da nur eine der beiden „Langzeit“-Akutstudien placebokontrolliert war und keine Ergebnisse berichtete, siehe auch Kapitel zu Einzelstudienergebnissen oben)
- Analyse vs. SSRI (die einzige Komparator-Substanzklasse)
- 3 Analysen vs. die jeweilige aktive Vergleichssubstanz (keine Analyse für den „Langzeit“-Pool aufgrund limitierter Daten, siehe auch Kapitel zu Einzelstudienergebnissen oben)

Alle Einzelstudienergebnisse (bis auf die weiter oben beschriebenen) waren somit in Meta-Analysen enthalten.

Wie für die Remission erfolgte eine Zusammenfassung der beiden relevanten Skalen HAMD und MADRS für dieses dichotome Outcome, mit Verwendung der HAMD-Daten, falls für eine Studie zu beiden Skalen Ergebnisse vorlagen. Auch wurden nur die Ergebnisse der primären Auswertungsstrategie jeder Studie berücksichtigt. Mehrere Studienarme zu einer Substanz wurden pro Studie zusammengefasst.

Response
Duloxetin vs. Placebo

Studie	Duloxetin n/N	Placebo n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
Brannan 2005	74/132	69/136		9.59	1.24	[0.77, 2.00]
Brecht 2007	86/156	56/159		10.27	2.26	[1.44, 3.56]
Detke 2002a	62/123	48/136		9.18	1.86	[1.13, 3.07]
Detke 2002b	75/121	33/115		8.19	4.05	[2.35, 6.99]
Detke 2004	126/186	41/93		8.89	2.66	[1.60, 4.44]
Goldstein 2002	33/68	24/66		5.87	1.65	[0.83, 3.29]
Goldstein 2004	44/86	27/88		6.89	2.37	[1.27, 4.40]
HMAQ-B	40/81	28/72		6.52	1.53	[0.81, 2.92]
HMAT-A	28/81	24/89		6.36	1.43	[0.74, 2.75]
Nierenberg 2007	134/273	51/137		11.17	1.63	[1.07, 2.47]
Perahia 2006b	119/195	51/99		9.42	1.47	[0.90, 2.40]
Raskin 2007	75/201	19/102		7.65	2.60	[1.46, 4.62]
Gesamt (95%-KI)	896/1703	471/1292		100.00	1.95	[1.61, 2.36]



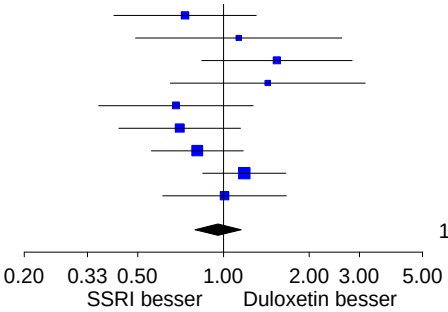
Heterogenität: Q=17.12, df=11 (p=0.105), I²=35.7%
Gesamteffekt: Z Score=6.76 (p=0.000), tau²=0.041

Abbildung 10: Meta-Analyse Ansprechen, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Response
Duloxetin vs. SSRI

Studie	Duloxetin n/N	SSRI n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
Detke 2004	126/186	63/85		9.22	0.73	[0.41, 1.30]
Goldstein 2002	33/68	15/33		4.67	1.13	[0.49, 2.61]
Goldstein 2004	44/86	34/84		8.36	1.54	[0.84, 2.83]
HMAQ-B	40/81	15/37		5.20	1.43	[0.65, 3.15]
HMAT-A	28/81	38/87		7.96	0.68	[0.37, 1.27]
Khan 2007	66/126	83/136		12.09	0.70	[0.43, 1.15]
Lee 2007	144/238	157/240		18.86	0.81	[0.56, 1.17]
Nierenberg 2007	134/273	123/274		21.89	1.18	[0.85, 1.66]
Perahia 2006b	119/195	59/97		11.76	1.01	[0.61, 1.66]
Gesamt (95%-KI)	734/1334	587/1073		100.00	0.96	[0.80, 1.15]



Heterogenität: Q=9.36, df=8 (p=0.313), I²=14.5%
Gesamteffekt: Z Score=-0.46 (p=0.648), tau²=0.012

Abbildung 11: Meta-Analyse Ansprechen, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

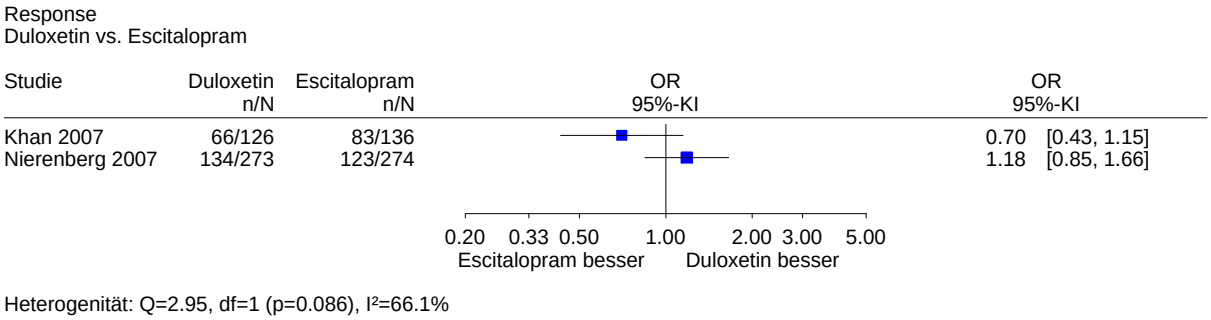


Abbildung 12: Meta-Analyse Ansprechen, Duloxetin vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

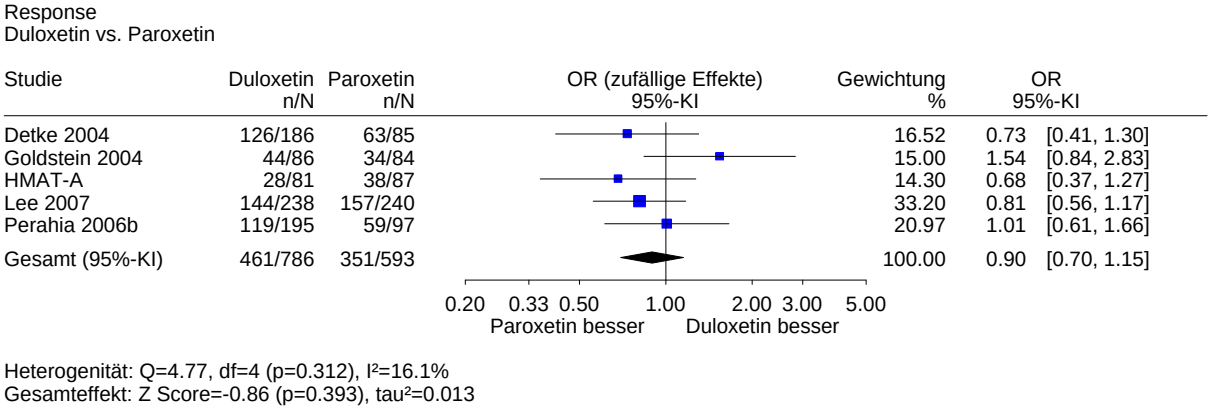


Abbildung 13: Meta-Analyse Ansprechen, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

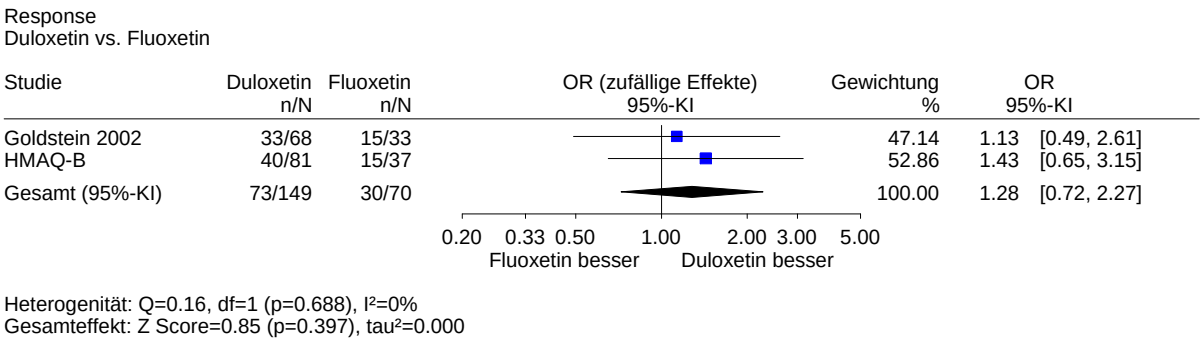


Abbildung 14: Meta-Analyse Ansprechen, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Für die Meta-Analysen des Zielparameters Ansprechen zeigten sich im Abgleich zur Remission weitgehend konsistente Ergebnisse. Der Vergleich von Duloxetin und Placebo zeigte einen klaren, statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Duloxetin. Auch hier wurde

eine weitere und eingehendere Analyse spezieller Studien (fixe oder flexible Dosierung etc.) als nicht notwendig erachtet (Abbildung 10).

Der Vergleich von Duloxetin und der Substanzklasse SSRI erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiealternativen (Abbildung 11). Das galt auch für die separaten Vergleiche von Duloxetin mit Paroxetin bzw. Fluoxetin (Abbildung 13 bis Abbildung 14). Für diese Meta-Analysen war die Heterogenität niedrig. Im Vergleich zu Fluoxetin zeigten sich, wie bei der Remission, unter Duloxetin zwar in beiden verfügbaren Studien höhere Ansprechraten, die jedoch nicht zu einem statistisch signifikanten Unterschied führten. Es ist zu beachten, dass in den 2 eingeschlossenen Studien Fluoxetin bezogen auf die zugelassene Höchstdosierung gegenüber Duloxetin relativ niedriger dosiert wurde (zur Vergleichbarkeit der Dosierungen siehe 5.2.1.1). Der Vergleich zu Escitalopram zeigte bei gegenläufigen Ergebnissen eine hohe Heterogenität. Aus diesem Grund wurde kein Gesamtschätzer abgebildet. Die Unterschiede in den Ansprechraten zwischen Duloxetin und Escitalopram waren jedoch in beiden Studien nicht statistisch signifikant (Abbildung 12). Das hierbei für Duloxetin schlechtere Ergebnis bei Khan 2007 könnte wiederum durch die, bezogen auf die zugelassene Höchstdosierung, relativ niedrigere Dosierung beeinflusst sein (zur Vergleichbarkeit der Dosierungen siehe 5.2.1.1). Der Effekt blieb unklar.

Zusammenfassend ergab sich somit für die Zielgröße Ansprechen in der ambulanten Akuttherapie der Depression im Vergleich zu Placebo ein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin. Der Vergleich von Duloxetin mit den SSRI Escitalopram, Paroxetin und Fluoxetin zeigte jedoch keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin. Dieses Ergebnis in der „Kurzzeit“-Akuttherapie mit Escitalopram zeigte sich auch in der „Langzeit“-Akuttherapie. Hier ergab sich auch bei Behandlung über 6 Monate kein Beleg für einen Zusatznutzen.

Depressionsskalen (Veränderung des Gesamtscores)

Hamilton Depression (Rating) Scale (HAMD)

In 14 der 15 Akutstudien wurde die Symptomreduktion unter Verwendung der HAMD-Skala gemessen und Daten zur Veränderung der Gesamtscores am Studienende im Vergleich zum Beginn der Studie dargestellt. In 6 Studien stellte eine LOCF-Auswertung die primäre Auswertungsstrategie dar. Die restlichen Studien verwendeten primär die MMRM-Auswertung.

Im Folgenden werden für die Nutzenbewertung diese primären Analysen herangezogen (siehe Tabelle 17). Daten zu durchgeführten sekundären Analysen (jeweils MMRM oder LOCF) sind im Anhang dargestellt (siehe Tabelle 110). Eine Abnahme des HAMD-Scores im Vergleich zum Studienbeginn entspricht einer Verbesserung der depressiven Symptomatik.

Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

In 9 der 15 Akutstudien wurde die Symptomreduktion unter Verwendung der MADRS-Skala gemessen und Daten zu Gesamtscores dargestellt. In 4 Studien war hierbei eine LOCF-Auswertung die primäre Auswertungsstrategie. Die restlichen Studien verwendeten primär MMRM.

Für die Nutzenbewertung werden diese primären Analysen herangezogen (siehe Tabelle 18). Daten zu sekundär durchgeführten Analysen finden sich im Anhang (siehe Tabelle 111). Eine Abnahme des MADRS-Scores im Vergleich zum Studienbeginn entspricht jeweils einer Verbesserung der depressiven Symptomatik.

Ergebnisse der Einzelstudien – Depressionsskalen-Gesamtscore

Tabelle 17 und Tabelle 18 liefern einen Überblick über die Daten der Einzelstudien zu diesem Parameter. Die Betrachtung der Meta-Analysen erfolgt nach den o. g. Tabellen.

Ein Studienarm wurde für die Meta-Analyse nicht berücksichtigt: Die 6-Monats-Studie Pigott 2007 war die einzige placebokontrollierte Studie mit dieser Studiendauer. Das Einzelergebnis dieser Studie zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil von Duloxetin. In der Literatur fand sich kein allgemein akzeptierter Standard zur Einschätzung der Relevanz von Effekten auf den Depressionsskalen (z. B. eine klare Minimal Important Difference (MID) für den Gruppenunterschied). Es wurde daher eine Cohen's-d-Berechnung durchgeführt. In einer Interpretation des Cohen's d wird eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen als kleiner Effekt angesehen [58]. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag für diese Einzelstudie bei -0,25 (95 %-KI [-0,45; -0,04]). Hierbei lag die obere Grenze des Konfidenzintervalls oberhalb von -0,2 Punkten. Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Die einzige Langzeitstudie zur Rückfallprävention Perahia 2006a konnte ebenfalls nicht in die Meta-Analyse integriert werden. Ihre Ergebnisse zum Gesamtscore werden in einem anderen Kapitel zusammen mit den Ergebnissen für Rückfälle dargestellt (siehe 5.2.2.4).

Tabelle 17: HAMD-17 – Gesamtscore (Duloxetin; primäre Auswertung)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b] **(SE)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert**		**Auswertung**
				vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**	
Akutstudien						
lediglich placebokontrolliert						
Brannan 2005						
Duloxetin 60 mg	132	23,4 (3,5)[c]	-10,85 (0,69)	n. g. (n. g.); 0,544		MMRM
Placebo	136	22,4 (3,4)[c]	-10,27 (0,67)			
Detke 2002a						
Duloxetin 60 mg	123	20,3 (3,4)	-10,46[d] (0,71)	n. g. (-4,04; -0,28); 0,024		MMRM
Placebo	136	20,5 (3,4)	-8,29[d] (0,67)			
Detke 2002b						
Duloxetin 60 mg	121	21,4 (4,1)	-10,91[d] (0,70)	n. g. (-6,79; -2,94); <0,001		MMRM
Placebo	115	21,1 (3,7)	-6,05[d] (0,69)			
lediglich aktivkontrolliert						
Khan 2007		HAMD17				
Duloxetin 60 mg	126	21,2 (3,9)	-9,6 (7,6)[e]		1,61 (0,02; 3,20); 0,047	LOCF
Escitalopram 10–20 mg	136	20,9 (4,0)	-11,1 (6,9)[h]			
Khan 2007		HAMD24				
Duloxetin 60 mg	126	26,9 (5,0)	-12,7 (9,5)[e]		1,90 (-0,14; 3,94); 0,068	LOCF
Escitalopram 10–20 mg	136	26,7 (5,0)	-14,5 (8,8)[e]			
Lee 2007						
Duloxetin 60 mg	238	21,1 (4,1)	*-11,74[d] (0,49)*		*0,03[d] (-1,19; 1,25); 0,9601*	LOCF
Paroxetin 20 mg	240	21,2 (4)	*-11,77[d] (0.47)*			

(Fortsetzung)

Tabelle 17 (Fortsetzung): HAMD-17 – Gesamtscore (Duloxetin; primäre Auswertung)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b] **(SE)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert**		**Auswertung**
				vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**	
lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)						
Wade 2007						
Duloxetin 60 mg	146	22,7 (4,7)	8,47 (n. g.)[f]		1,35 (-0,24; 2,93); 0,096[g]	LOCF
Escitalopram 20 mg	141	22,7 (5,1)	7,13 (n. g.)[f]			
aktiv- und placebokontrolliert						
Detke 2004						
Duloxetin 80 mg	93	19,9 (3,6)	-11,01[d] (0,49)	n. g. (-3,6; -0,86); 0,001	n. g. (-0,73; 2,07); 0,347	MMRM
Duloxetin 120 mg	93	20,2 (3,4)	-12,08[d] (0,49)	n. g. (-4,68; -1,93); <0,001	n. g. (-1,8; 0,99); 0,569	
Paroxetin 20 mg	85	20,3 (4,1)	-11,68[d] (0,52)	n. g. (-4,31; -1,49); <0,001		
Placebo	93	19,9 (3,6)	-8,78[d] (0,50)			
Goldstein 2002						
Duloxetin 40–120 mg	68	18,5 (4,1)	-7,87 (6,98)	*-2,12 (-4,39; 0,14);* 0,066[h]	*-1,50 (-4,27; 1,27); 0,288*	LOCF
Fluoxetin 20 mg	33	17,9 (4,3)	-6,09 (7,55)	*-0,63 (-3,44; 2,18);* 0,660		
Placebo	66	19,4 (4,6)	-6,08 (6,14)			
Goldstein 2004						
Duloxetin 80 mg	86	18,1 (4,5)	-8,61[d] (0,81)	n. g. *(-5,86; -1,38)*; 0,002	-2,39 (-4,65;-0,14); 0,037	MMRM
Paroxetin 20 mg	84	17,7 (5,1)	-6,22[d] (0,82)	n. g. *(-3,48; 1,03)*; 0,285		
Placebo	88	17,2 (5,1)	-4,99[d] (0,81)			
HMAQ-B						
Duloxetin 40–120 mg	81	17,9 (5,2)	-6,25 (7,12)[e]	*-0,44 (-2,55; 1,67)*; 0,681	*0,13 (-2,48; 2,73); 0,924*	LOCF
Fluoxetin 20 mg	37	20,0 (4,6)	-7,05 (6,64)[e]	*-0,57 (-3,21; 2,08)*; 0,673		
Placebo	72	18,3 (5,6)	-5,79 (7,34)[e]			

(Fortsetzung)

Tabelle 17 (Fortsetzung): HAMD-17 – Gesamtscore (Duloxetin; primäre Auswertung)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b] **(SE)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert**		**Auswertung**
				vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**	
aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)						
HMAT-A						
Duloxetin 80 mg	81	17,4 (5,2)	-6,31[d] (0,70)	*n. g. (-3,43;0,38);* 0,116	*n. g. (-0,82; 3,01); 0,261*	MMRM
Paroxetin 20 mg	87	18,0 (5,9)	-7,40[d] (0,69)	*n. g. (-4,51;-0,73);* 0,007	.	
Placebo	89	17,8 (4,7)	-4,78[d] (0,68)			
Nierenberg 2007 (Akutphase)						
Duloxetin 60 mg	273	17,6 (4,8)	-7,61 (0,42)	n. g. (n. g.); ≤ 0,05	n. g. (n. g.); n. g.	MMRM
Escitalopram 10 mg	274	17,8 (5,1)	-7,22 (0,40)	n. g. (n. g.); „n. s.“		
Placebo	137	17,7 (5,2)	-5,97 (0,58)			
Pigott 2007 ((Akut-) und Extensionsphase)						
Duloxetin 60–120 mg	273	17,6 (4,8)	-10,55 (0,48)	-2,49 (-4,55; -0,43)[i]; 0,018[i]	n. g. (n. g.); „n. s.“	
Escitalopram 10–20 mg	274	17,8 (5,1)	-10,91 (0,45)	n. g. (n. g.); n. g.		MMRM
Placebo	137	17,7 (5,2)	-8,06 (1,13)			
Perahia 2006b						
Duloxetin 80 mg	93	21,3 (3,0)	-12,14[d] (*0,49*)	n. g. (-2,69; -0,03); 0,045	n. g. (-1,57; 1,12); 0,746	MMRM
Duloxetin 120 mg	102	21,4 (4,4)	-12,4[d] (*0,47*)	n. g. (-2,92; -0,33); 0,014	n. g. (-1,8; 0,83); 0,470	
Paroxetin 20 mg	97	21,0 (3,4)	-11,92[d] (*0,49*)	n. g. (-2,46; 0,17); 0,089		
Placebo	99	20,6 (3,7)	-10,77[d] (*0,47*)			

(Fortsetzung)

Tabelle 17 (Fortsetzung): HAMD-17 – Gesamtscore (Duloxetin; primäre Auswertung)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b] **(SE)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert**		**Auswertung**
				vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**	
ältere Patienten						
Raskin 2007						
Wise 2007						
Duloxetin 60 mg	201	18,8 (4,83)	-6,54 (7,04)[e]	-2,78 (-4,26; -1,29); < 0,001		LOCF
Placebo	102	18,9 (4,52)	-3,83 (5,84)[e]			
Langzeitstudie (Rückfallprävention)						
Perahia 2006a						
Duloxetin 60 mg	132	4,8 (2,4)	0,62[d] (0,50)	n. g. (-5,86; -2,88); <0,001		MMRM
Placebo	137	4,6 (2,4)	4,99[d] (0,56)			

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik
c: Angaben beziehen sich auf die randomisierten Patienten, da für die ausgewerteten Patienten keine Studienbeginn-Angaben vorliegen.
d: Adjustierte Werte
e: SD
f: Werte zum Studienende
g: Angaben beziehen sich auf den Gruppenunterschied bezüglich der Veränderung zum Studienbeginn.
h: In der Publikation Goldstein 2002 wurden lediglich p-Werte zum Vergleich Duloxetin und Placebo für die sekundäre Auswertungsstrategie des primären Endpunkts berichtet (statistisch signifikanter Vorteil für Duloxetin). Der Studienbericht / Studienregisterbericht beschrieb dagegen die in dieser Tabelle angegebenen statistisch nicht signifikanten Daten für die primäre Auswertungsstrategie (siehe auch Tabelle 110).
i: Berechnung des IQWiG (*t*-Test)
HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures, n. g.: nicht genannt / berichtet, n. s.: nicht signifikant, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus

Tabelle 18: MADRS – Gesamtscore (Duloxetin; primäre Auswertung)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b] **(SE)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert**		**Auswertung**
				vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**	
Akutstudien						
lediglich placebokontrolliert						
Brecht 2007						
Duloxetin 60 mg	*156*	29,9 (4,5)[c]	-16,69 *(0,78)*	*-5;38 (-7,50; -3,25);* <0,0001		MMRM
Placebo	*159*	29,2 (4,5)[c]	-11,31 *(0,76)*			
lediglich aktivkontrolliert						
Khan 2007						
Duloxetin 60 mg	126	31,6 (3,8)	-15,9 (10,3)[d]		2,42 (0,11; 4,73).; <0,05	LOCF
Escitalopram 10–20 mg	136	31,0 (3,7)	-18,0 (9,4)[d]			
Wade 2007						
Duloxetin 60 mg	146	32,1 (4,4)	-21,7 (n. g.)		1,69 (-0,30; 3,78); 0,110	LOCF
Escitalopram 20 mg	141	32,5 (4,3)	-23,4 (n. g.)			
aktiv- und placebokontrolliert						
Detke 2004						
Duloxetin 80 mg	93	21,7 (5,5)	-12,12[e] (0,61)	n. g. (-4,84; -1,43); <0,001	n. g. (-0,08; 3,39); 0,061	MMRM
Duloxetin 120 mg	93	22,1 (6,1)	-14,09[e] (0,61)	n. g. (-6,81; -3,39); <0,001	n. g. (-2,04; 1,43); 0,726	
Paroxetin 20 mg	85	22,3 (6,2)	-13,78[e] (0,64)	n. g. (-6,55; -3,04); <0,001		
Placebo	93	21,5 (5,6)	-8,98[e] (0,62)			
Goldstein 2002						
Duloxetin 40-120 mg	68	22,9 (6,2)	-10,19 (9,33)	*-2,47 (-5,66; 0,73);* 0,129	*-0,34 (-4,22; 3,53); 0,862*	LOCF
Fluoxetin 20 mg	33	22,6 (6,9)	-9,58 (10,40)	*-2,13 (-6,07; 1,82);* 0,289		
Placebo	66	25,1 (6,2)	-8,79 (9,98)			

(Fortsetzung)

Tabelle 18 (Fortsetzung): MADRS – Gesamtscore (Duloxetin; primäre Auswertung)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b] **(SE)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert**		**Auswertung**
				vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**	
aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)						
Goldstein 2004						
Duloxetin 80 mg	86	22,6 (6,2)	-10,73[e] (1,16)	-3,3 *(-6,47; -0,13)*; 0,042	n. g. *(-4,92; 1,48); 0,291*	MMRM
Paroxetin 20 mg	84	23,1 (7,5)	-9,01[e] (1,17)	-1,58 *(-4,77; 1,61)*; 0,331		
Placebo	88	22,7 (8,0)	-7,43[e] (1,15)			
HMAQ-B						
Duloxetin 40–120 mg	81	23,8 (7,0)	-8,79 (9,24)[d]	*-0,60 (-3,39; 2,18);* 0,670	*0,61 (-2,82; 4,04); 0,726*	LOCF
Fluoxetin 20 mg	37	25,7 (7,0)	-10,32 (9,02)[d]	*-1,21 (-4,71; 2,28);* 0,494		
Placebo	72	24,0 (7,4)	-8,17 (10,21)[d]			
HMAT-A						
Duloxetin 80 mg	81	21,0 (7,5)	-8,87 (0,96)	*n. g. (-4,69; 0,56);* 0,123	*n. g. (-1,32; 3,96); 0,326*	MMRM
Paroxetin 20 mg	87	22,4 (8,3)	-10,19 (0,95)	*n. g. (-5,98; -0,78);* 0,011		
Placebo	89	22,1 (6,2)	-6,81 (0,94)			
Perahia 2006b						
Duloxetin 80 mg	93	24,7 (4,9)	-15,5 (0,7)	n. g. (-3,58; 0,02); 0,053	n. g. (-1,88; 1,76); 0,950	MMRM
Duloxetin 120 mg	102	24,7 (6,5)	-15,9 (0,6)	n. g. (-3,94; -0,43); 0,015	n. g. (-2,25; 1,32); 0,609	
Paroxetin 20 mg	97	24,5 (5,2)	-15,4 (0,7)	n. g. (-3,5; 0,06); 0,059		
Placebo	99	24,1 (5,9)	-13,7 (0,6)			

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik
c: Angaben beziehen sich auf die randomisierten Patienten, da für die ausgewerteten Patienten keine Studienbeginn-Angaben vorliegen.
d: SD
e: Adjustierte Werte (LS means)
KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures, n. g.: nicht genannt / berichtet, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus

Ergebnisse der Meta-Analysen – Depressionsskalen Gesamtscore

Abbildung 15 bis Abbildung 20 zeigen die Meta-Analysen zur Zielgröße Depressionsskalen Gesamtscore. Wie für die beiden vorgenannten Zielgrößen Remission und Ansprechen wurden anhand der 2 vorbestimmten Studienpools die folgenden Meta-Analysen durchgeführt:

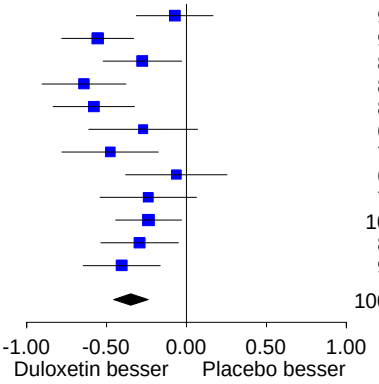
- eine Analyse vs. Placebo (nur „Kurzzeit"-Akutstudien, da nur eine der beiden „Langzeit"-Akutstudien placebokontrolliert war und nur eine Langzeit-Rückfallpräventionsstudie verfügbar war, siehe Kapitel zu Einzelstudienergebnissen oben)
- eine Analyse vs. SSRI (die einzige Komparator-Substanzklasse)
- 4 Analysen vs. die jeweilige aktive Vergleichssubstanz (inklusive einer Analyse für den „Langzeit"-Akutstudien-Pool)

Somit waren alle Einzelstudienergebnisse (bis auf den o. g. Placebo-Arm und die Rückfallpräventionsstudie) in Meta-Analysen enthalten.

Wurden Studien mit unterschiedlichen Skalendaten in einer Meta-Analyse zusammengefasst, so wurde die standardized mean difference (SMD) als Effektmaß verwendet, andernfalls die weighted mean difference (WMD). Es wurden jeweils die Ergebnisse der primären Auswertungsstrategie jeder Studie (LOCF oder MMRM) berücksichtigt. Mehrere Studienarme zu einer Substanz wurden pro Studie zusammengefasst.

Gesamt-Score, Change from Baseline
Duloxetin vs. Placebo

Studie	Duloxetin n	Duloxetin Mittel	Duloxetin SD	Placebo n	Placebo Mittel	Placebo SD	Hedges g (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	Hedges g 95%-KI
Brannan 2005	132	-10.85	7.93	136	-10.27	7.81		9.06	-0.07 [-0.31, 0.17]
Brecht 2007	156	-16.69	9.74	159	-11.31	9.58		9.56	-0.56 [-0.78, -0.33]
Detke 2002a	123	-10.46	7.87	136	-8.29	7.81		8.88	-0.28 [-0.52, -0.03]
Detke 2002b	121	-10.91	7.70	115	-6.05	7.40		8.33	-0.64 [-0.90, -0.38]
Detke 2004	186	-11.55	4.73	93	-8.78	4.82		8.60	-0.58 [-0.83, -0.33]
Goldstein 2002	68	-7.87	6.98	66	-6.08	6.14		6.22	-0.27 [-0.61, 0.07]
Goldstein 2004	86	-8.61	7.51	88	-4.99	7.60		7.18	-0.48 [-0.78, -0.18]
HMAQ-B	81	-6.25	7.12	72	-5.79	7.34		6.76	-0.06 [-0.38, 0.25]
HMAT-A	81	-6.31	6.30	89	-4.78	6.42		7.16	-0.24 [-0.54, 0.06]
Nierenberg 2007	273	-7.61	6.94	137	-5.97	6.79		10.27	-0.24 [-0.44, -0.03]
Perahia 2006b	195	-12.26	4.94	99	-10.80	4.97		8.94	-0.29 [-0.54, -0.05]
Raskin 2007	201	-6.54	7.04	102	-3.83	5.84		9.03	-0.41 [-0.65, -0.17]
Gesamt (95%-KI)	1703			1292				100.00	-0.35 [-0.45, -0.24]



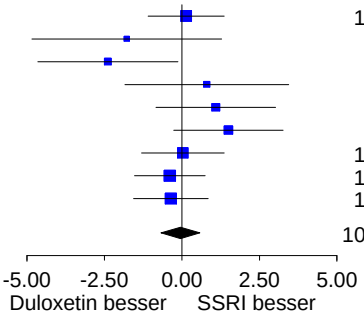
Heterogenität: Q=22.67, df=11 (p=0.020), I²=51.5%
Gesamteffekt: Z Score=-6.33 (p=0.000), tau²=0.018

Abbildung 15: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

Gesamt-Score, Change from Baseline (HAMD17)
Duloxetin vs. SSRI

Studie	Duloxetin n	Duloxetin Mittel	Duloxetin SD	SSRI n	SSRI Mittel	SSRI SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
Detke 2004	186	-11.55	4.73	85	-11.68	4.79		16.50	0.13 [-1.09, 1.36]
Goldstein 2002	68	-7.87	6.98	33	-6.09	7.55		3.81	-1.78 [-4.84, 1.28]
Goldstein 2004	86	-8.61	7.51	84	-6.22	7.52		6.54	-2.39 [-4.65, -0.13]
HMAQ-B	81	-6.25	7.12	37	-7.05	6.64		4.98	0.80 [-1.84, 3.44]
HMAT-A	81	-6.31	6.30	87	-7.40	6.44		8.53	1.09 [-0.84, 3.02]
Khan 2007	126	-9.60	7.60	136	-11.10	6.90		9.83	1.50 [-0.26, 3.26]
Lee 2007	238	-11.74	7.56	240	-11.77	7.28		14.81	0.03 [-1.30, 1.36]
Nierenberg 2007	273	-7.61	6.94	274	-7.22	6.62		18.09	-0.39 [-1.53, 0.75]
Perahia 2006b	195	-12.26	4.94	97	-11.90	4.92		16.92	-0.36 [-1.56, 0.84]
Gesamt (95%-KI)	1334			1073				100.00	-0.05 [-0.67, 0.58]



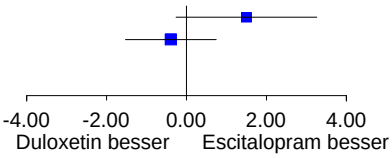
Heterogenität: Q=10.76, df=8 (p=0.216), I²=25.6%
Gesamteffekt: Z Score=-0.15 (p=0.880), tau²=0.226

Abbildung 16: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien

HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Gesamt-Score, Change from Baseline (HAMD17)
Duloxetin vs. Escitalopram

Studie	Duloxetin n	Duloxetin Mittel	Duloxetin SD	Escitalopram n	Escitalopram Mittel	Escitalopram SD	WMD 95%-KI	WMD 95%-KI
Khan 2007	126	-9.60	7.60	136	-11.10	6.90		1.50 [-0.26, 3.26]
Nierenberg 2007	273	-7.61	6.94	274	-7.22	6.62		-0.39 [-1.53, 0.75]



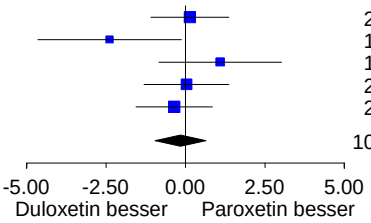
Heterogenität: Q=3.12, df=1 (p=0.077), I²=67.9%

Abbildung 17: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Duloxetin vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien

HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Gesamt-Score, Change from Baseline (HAMD17)
Duloxetin vs. Paroxetin

Studie	Duloxetin n	Duloxetin Mittel	Duloxetin SD	Paroxetin n	Paroxetin Mittel	Paroxetin SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
Detke 2004	186	-11.55	4.73	85	-11.68	4.79		25.92	0.13 [-1.09, 1.36]
Goldstein 2004	86	-8.61	7.51	84	-6.22	7.52		10.53	-2.39 [-4.65, -0.13]
HMAT-A	81	-6.31	6.30	87	-7.40	6.44		13.66	1.09 [-0.84, 3.02]
Lee 2007	238	-11.74	7.56	240	-11.77	7.28		23.35	0.03 [-1.30, 1.36]
Perahia 2006b	195	-12.26	4.94	97	-11.90	4.92		26.55	-0.36 [-1.56, 0.84]
Gesamt (95%-KI)	786			593				100.00	-0.16 [-0.95, 0.64]



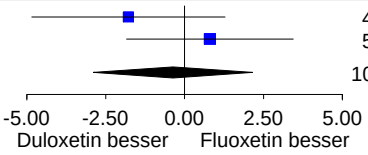
Heterogenität: Q=5.76, df=4 (p=0.218), I²=30.5%
Gesamteffekt: Z Score=-0.38 (p=0.703), tau²=0.251

Abbildung 18: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien

HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Gesamt-Score, Change from Baseline (HAMD17)
Duloxetin vs. Fluoxetin

Studie	Duloxetin n	Duloxetin Mittel	Duloxetin SD	Fluoxetin n	Fluoxetin Mittel	Fluoxetin SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
Goldstein 2002	68	-7.87	6.98	33	-6.09	7.55		45.30	-1.78 [-4.84, 1.28]
HMAQ-B	81	-6.25	7.12	37	-7.05	6.64		54.70	0.80 [-1.84, 3.44]
Gesamt (95%-KI)	149			70				100.00	-0.37 [-2.89, 2.15]



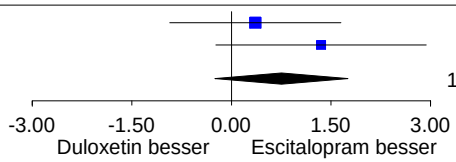
Heterogenität: Q=1.56, df=1 (p=0.211), I²=36%
Gesamteffekt: Z Score=-0.29 (p=0.774), tau²=1.198

Abbildung 19: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Gesamt-Score, Change from Baseline (HAMD17)
Duloxetin vs. Escitalopram (Langzeitstudien)

Studie	MD	SE	MD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	MD 95%-KI
Pigott 2007	0.36	0.66		60.17	0.36 [-0.93, 1.65]
Wade 2007	1.35	0.81		39.83	1.35 [-0.23, 2.93]
Gesamt (95%-KI)				100.00	0.75 [-0.25, 1.75]



Heterogenität: Q=0.9, df=1 (p=0.342), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=1.48 (p=0.139), tau²=0.000

Abbildung 20: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Duloxetin vs. Escitalopram, Langzeit-Akutstudien

HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, MD: Mean Difference

Für den Vergleich von Duloxetin und Placebo ergab sich ein heterogenes Bild. Da jedoch bei allen eingehenden Studien ein konsistenter Effekt in eine Richtung vorlag und die Heterogenität mit $I^2 = 51,5$ % nur knapp über der festgelegten Grenze zur Darstellung eines Gesamtschätzers lag, wurde hier ausnahmsweise der Gesamtschätzer mit abgebildet (siehe Abbildung 15). Zur Einschätzung der Relevanz eines solchen Effekts wurde in einer Interpretation des Cohen's d eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen als kleiner Effekt angesehen [58]. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag bei den gepoolten Studien mit -0,35 (95 %-KI [-0,45; -0,24]) somit komplett im Bereich eines kleinen Effekts. Von einer Relevanz des beobachteten Effekts war somit auszugehen.

Der Vergleich von Duloxetin und SSRI (Abbildung 16) ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied. Allerdings hatte dieses Ergebnis eine mittlere Heterogenität. Die Meta-Analysen zum Vergleich von Duloxetin mit Paroxetin und Fluoxetin zeigten bei ebenfalls mittlerer Heterogenität auch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Abbildung 18 bis Abbildung 19). Die bei der Remission und dem Ansprechen numerisch höheren Raten für Duloxetin gegenüber Fluoxetin (nicht statistisch signifikant) spiegelten sich im Gesamtscore, trotz der für Fluoxetin bezogen auf die zugelassene Höchstdosierung relativ niedriger dosierten Studien, nicht wider. Unter den Analysen der Einzelsubstanzen gegenüber Duloxetin zeigte der Vergleich gegenüber Escitalopram eine hohe Heterogenität durch gegenläufige Ergebnisse der beiden eingeschlossenen Studien, weshalb hier eine Aussage über den Gesamtpool erneut unangebracht ist. Die Gruppenunterschiede in den Einzelstudien im Vergleich Escitalopram und Duloxetin waren nicht statistisch signifikant (Abbildung 17). Das für Duloxetin numerisch schlechtere Ergebnis bei Khan 2007 könnte wiederum durch die, bezogen auf die zugelassene Höchstdosierung, relativ niedrigere Dosierung beeinflusst sein (zur Vergleichbarkeit der Dosierungen siehe 5.2.1.1). Der Effekt blieb daher unklar. Die Meta-Analyse der beiden 6-Monats-Studien ergab ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Duloxetin und Escitalopram, bei konstant numerischen Vorteilen von Escitalopram (Abbildung 20).

Somit ergaben die Studien auf Basis des Parameters Gesamtscore von Depressionsskalen in der ambulanten Akuttherapie der Depression einen Beleg für einen Nutzen von Duloxetin im Vergleich zu Placebo. In der „Langzeit"-Akuttherapie konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Nutzen blieb daher unklar.

Der Vergleich von Duloxetin mit den SSRI Escitalopram, Paroxetin und Fluoxetin zeigte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin. Dieses Ergebnis für Escitalopram „Kurzzeit"-Akutstudien zeigte sich auch in der „Langzeit"-Akuttherapie.

5.2.2.3 Änderung von Einzelsymptomen und / oder Begleitsymptomen

Zur Beurteilung des Therapieziels Änderung von Einzelsymptomen und / oder Begleitsymptomen wurden die in Tabelle 19 dargestellten Skalen berücksichtigt. Die Tabelle zeigt eine Sortierung der Studien nach Komparatorklassen und stellt auch mehrere Publikationen zu einer Studie getrennt dar um einen einmaligen Überblick der verfügbaren Daten zu ermöglichen. Insgesamt kann für die Einzelsymptome von einer guten Datenverfügbarkeit ausgegangen werden, da keine erhobenen Daten fehlten (Clayton 2007 stellt lediglich Daten zur sexuellen Dysfunktion und damit nicht zu den anderen Endpunkten dar, welche durch die 2 weiteren Publikationen zur gleichen Studie aber vorliegen, Wise 2007 ist ebenfalls eine Zweitpublikation und die fehlenden Daten sind in der anderen Publikation vorhanden).

Vor der Betrachtung der Ergebnisse zu Einzelsymptomen und / oder Begleitsymptomen war noch eine Einschränkung notwendig. Die für die Einschätzung der Zielgröße „Änderung der depressiven Symptomatik“ primär zu betrachtenden und relevanten Parameter waren solche, die mit dem Nachweis einer generellen antidepressiven Wirkung einhergingen (Remission, Ansprechen, Depressionsskalen Gesamtscore, Rückfallprävention und Rezidivprophylaxe). Somit war ein Nachweis einer solchen antidepressiven Wirkung Bedingung, um eine Studie oder einen Studienpool einer weiteren Analyse bezüglich der Einzelsymptome zuzuführen. Im folgenden Kapitel wurde dieser Nachweis pro Studie oder pro Meta-Analysen-Pool anhand des Parameters der Remission (für die primäre Auswertungsstrategie, im Fall der Rückfallpräventionsstudie anhand des Ergebnisses der Rückfälle) durchgeführt. Die Beurteilung der antidepressiven Wirkung konnte ausschließlich auf Basis der Remission vorgenommen werden, da die beiden anderen Parameter (Ansprechen und Gesamtscore der Depressionsskalen) mit der Remission vergleichbare Ergebnisse gezeigt hatten. Es wurden jeweils die Studien einer separaten Nutzenanalyse unterzogen, welche Daten für das jeweilige Einzelsymptom berichteten. Je nach Datenlage handelte es sich um Einzelstudien oder mehrere Studien, für die dann eine Meta-Analyse möglich war.

Eine Studie oder ein Studienpool, welcher keinen Hinweis oder Beleg für einen Nutzen von Duloxetin gegenüber Placebo hinsichtlich des Parameters Remission bzw. Rückfallprävention aufwies, wurde in der Interpretation von Einzelsymptomergebnissen nicht berücksichtigt. Ein entsprechender Hinweis auf einen solchen Sachverhalt erfolgte jeweils in der Ergebnisdarstellung der einzelnen Symptome (s. u.).

Tabelle 19: Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Angst, Schmerz, Energie, Kognition, Schlaf, Somatisierung (Duloxetin)

	Angst				**Schmerz**		**Energie**	**Kognition**			**Schlaf**		**Somatisierung**	
	HAMA	**HADS**	**BSA**	**Covi**	**VAS**	**BPI**	**MEI**	**CFQ**	**d2-Test**	**MMSE**	**Clinical Interview – Sleep section**	**PSQI**	**SSI**	**SQ-SS**
Akutstudien														
lediglich placebokontrolliert														
Brannan 2005	-	-	-	-	●	●	-	-	-	-	-	-	-	●
Brecht 2007	-	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-
Detke 2002a	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Detke 2002b	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	●	-
aktiv- und placebokontrolliert														
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor														
Escitalopram														
Nierenberg 2007 HMCR-Akutphase	●	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pigott 2007 HMCR (Akut-) und Extensionsphase	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clayton 2007 HMCR Akut- und Extensionsphase (sexuelle Dysfunktion)	(●)	(●)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fluoxetin														
Goldstein 2002	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HMAQ-B	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 19 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Angst, Schmerz, Energie, Kognition, Schlaf, Somatisierung (Duloxetin)

	Angst				**Schmerz**		**Energie**	**Kognition**			**Schlaf**		**Somatisierung**	
	HAMA	**HADS**	**BSA**	**Covi**	**VAS**	**BPI**	**MEI**	**CFQ**	**d2-Test**	**MMSE**	**Clinical Interview – Sleep section**	**PSQI**	**SSI**	**SQ-SS**
Paroxetin														
Detke 2004	●	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	■	-
Goldstein 2004	●	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	●	-
HMAT-A	●	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Perahia 2006b	●	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	■	-
lediglich aktivkontrolliert														
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor														
Escitalopram														
Khan 2007	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wade 2007	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Paroxetin														
Lee 2007	●	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	●	-
spezielle Fragestellungen														
ältere Patienten														
Raskin 2007 HMBV	-	-	-	-	●	-	-	-	-	●	-	-	-	-
Wise 2007 HMBV	-	-	-	-	●	-	-	-	-	(●)	-	-	-	-
Langzeitstudie (Rückfallprävention)														
Perahia 2006a	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●

Die dargestellten Skalen entsprechen dem Gesamtpool der für den vorliegenden Nutzenbericht berücksichtigten Skalen (für Duloxetin und Venlafaxin).
■: *Daten stammen hauptsächlich aus den Studienberichten der Hersteller.* (●): Daten erhoben aber nicht berichtet. ●: Daten berichtet.
BPI: Brief Pain Inventory, BSA: Brief Scale for Anxiety, CFQ: Cognitive Failures Questionnaire, Covi: Covi-Skala, d2-Test: d2 Aufmerksamkeit / Konzentration, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, HAMA: Hamilton Anxiety Scale, MEI: Motivation and Energy Inventory, MMSE: Mini Mental State Examination, PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index, VAS: Visuelle Analog Skala, SQ-SS: Symptom Questionnaire Somatic Subscale, SSI: Somatic Symptom Inventory

5.2.2.3.1 Angst

HAMA (Hamilton Anxiety Scale)

In 10 Studien zur Akuttherapie wurden HAMA-Daten erhoben und berichtet (siehe Tabelle 19). Hierbei handelte es sich um die aktiv- und placebokontrollierten Studien sowie die aktivkontrollierten Studien ohne die Studie mit älteren Patienten.

Für eine detaillierte Beschreibung der HAMA siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bedeutet eine Verbesserung der Symptomatik.

Ergebnisse der Einzelstudien – HAMA-Gesamtscore

Tabelle 20 gibt einen Überblick über die Daten der Einzelstudien zur HAMA. Die Betrachtung der Meta-Analysen erfolgt nach der Tabelle.

Ein Studienarm ging in keine Meta-Analyse ein: Die 6-Monats-Studie Pigott 2007 war die einzige placebokontrollierte Studie mit dieser Studiendauer.

Da diese Studie jedoch keinen Nutzennachweis für den Parameter Remission erbrachte, wurden die Ergebnisse zur HAMA hier nicht berücksichtigt und es erfolgte keine Einzeldarstellung der Ergebnisse.

Tabelle 20: HAMA – Gesamtscore (Duloxetin; primäre Auswertung)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Mittelwert bei Studien-beginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studien-beginn**[b] **(SE)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert**		**Auswer-tung**
				vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**	
Akutstudien						
lediglich aktivkontrolliert						
Khan 2007						
Duloxetin 60 mg	126	17,1 (5,6)	-7,6 (6,4)[c]		„n. s.“	LOCF
Escitalopram 10–20 mg	136	16,3 (4,6)	-7,5 (6,0)[c]			
Lee 2007						
Duloxetin 60 mg	238	*18,1 (5,92)*	-9,07[c] (0,48)		0,05 (-1,13; 1,23); 0,9339	LOCF
Paroxetin 20 mg	240	*18,1 (6,17)*	-9,12[c] (0,45)			
Wade 2007						
Duloxetin 60 mg	146	21,9 (6,5)	8,62 (n. g.)[e]		0,89 (-0,68; 2,46); 0,267	LOCF
Escitalopram 20 mg	141	22,1 (7,6)	7,73 (n. g.)[e]			
aktiv- und placebokontrolliert						
Detke 2004						
Duloxetin 80 mg	93	17,8 (5,5)[f]	-8,92[d] (0,46)	n. g. *(-3,31; -0,72)*; <0,002	n. g. *(-0,51; 2,12); 0,229*	MMRM
Duloxetin 120 mg	93	18,0 (5,4)[f]	-10,12[d] (0,46)	n. g. *(-4,5; -1,92)*; <0,001	n. g. *(-1,7; 0,92); 0,560*	
Paroxetin 20 mg	85	18,5 (5,5)[f]	-9,73[d] (0,49)	n. g. *(-4,15; -1,49)*; <0,001		
Placebo	93	17,9 (5,9)[f]	-6,91[d] (0,47)			
Goldstein 2002						
Duloxetin 40–120 mg	68	14,21 (4,18)	-6,87[d] (0,73)	n. g.; 0,077	n. g.; n. g.	LOCF
Fluoxetin 20 mg	33	15,52 (5,76)	-6,97[d] (1,04)	n. g.; 0,129		
Placebo	66	15,55 (4,53)	-5,05[d] (0,72)			

(Fortsetzung)

Tabelle 20 (Fortsetzung): HAMA – Gesamtscore (Duloxetin; primäre Auswertung)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Mittelwert bei Studien-beginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studien-beginn**[b] **(SE)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert**		**Auswer-tung**
				vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**	
Goldstein 2004						
Duloxetin 80 mg	*86*	14,88 (4,87)	-6,57[d] (0,69)	-2,24 (-4,14;-0,36); 0,020	n. g. *(-3,25; 0,56); 0,166*	MMRM
Paroxetin 20 mg	*84*	14,49 (5,76)	-5,23[d] (0,69)	-0,90 (-2,8, 0,99); 0,349		
Placebo	*88*	14,48 (5,33)	-4,33[d] (0,69)			
HMAQ-B						
Duloxetin 40–120 mg	81	14,93 (5,12)	-4,83 (6,74)[c]	n. g.; 0,80	n. g.; n. g.	LOCF
Fluoxetin 20 mg	37	14,97 (3,89)	-4,89 (4,02)[c]	n. g.; 0,886		
Placebo	72	14,88 (5,37)	-4,46 (6,32)[c]			
HMAT-A						
Duloxetin 80 mg	81	14,32 (5,76)	-4,30 (0,64)	n. g.; 0,648	n. g., n. g.	MMRM
Paroxetin 20 mg	87	14,70 (6,44)	-5,11 (0,63)	n. g.; 0,165		
Placebo	89	14,25 (5,36)	-3,89 (0,62)			
Nierenberg 2007 (Akutphase)						
Duloxetin 60 mg	273	14,1 (5,2)	-5,49 (0,36)	n. g.; „n. s.“	n. g.; n. g.	MMRM
Escitalopram 10 mg	274	14,6 (5,2)	-5,16 (0,34)	n. g.; „n. s.“		
Placebo	137	14,4 (5,1)	-4,32 (0,50)			
Pigott 2007 (Akut-) und Extensionsphase)						
Duloxetin 60–120 mg	273	14,1 (5,2)	-7,30 (0,44)	n. g.; n. g.	n. g.; „n. s.“	MMRM
Escitalopram 10–20 mg	274	14,6 (5,2)	-7,92 (0,41)	n. g.; n. g.		
Placebo	137	14,4 (5,1)	-5,73 (1,03)			

(Fortsetzung)

Tabelle 20 (Fortsetzung): HAMA – Gesamtscore (Duloxetin; primäre Auswertung)

Kontrolle Studie	**N[a]**	**Mittelwert bei Studien-beginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studien-beginn[b] (SE)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert**		**Auswer-tung**
				vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**	
Perahia 2006b						
Duloxetin 80 mg	*93*	19,3 (4,9)	*-10,53[d] (0,54)*	n. g. *(-2,7; 0,19)*; *0,088*	n. g.*(-1,42; 1,51);0,956*	MMRM
Duloxetin 120 mg	*102*	19,5 (5,7)	*-10,48[d] (0,51)*	n. g. *(-2,62; 0,2)*; *0,093*	n. g.*(-1,34; 1,52); 0,903*	
Paroxetin 20 mg	*97*	19,9 (5,1)	*-10,57[d] (0,53)*	n. g. *(-2,73; 0,14)*; *0,077*		
Placebo	*99*	18,8 (4,4)	*-9,27[d] (0,52)*			

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik
c: Standardabweichung
d: Adjustierte Werte (LS means)
e: Werte zum Studienende
f: Angaben beziehen sich auf die randomisierten Patienten, da für die ausgewerteten Patienten keine Studienbeginn-Angaben vorliegen.
HAMA: Hamilton Anxiety Scale, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures, n. g.: nicht genannt / berichtet, n. s.: nicht signifikant, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus

Ergebnisse der Meta-Analysen – HAMA-Gesamtscore

Eine Meta-Analyse der Zielgröße Remission im Vergleich von Duloxetin und Placebo, im Subpool der Studien mit HAMA-Daten, erbrachte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetin. Somit war der antidepressive Nutzen von Duloxetin gegenüber Placebo im Subpool der Studien mit HAMA-Daten ebenfalls gegeben. Abbildung 21 bis Abbildung 26 zeigen die Meta-Analysen zur Zielgröße HAMA-Gesamtscore. Basierend auf den bereits vorgestellten 2 Studienpools („Kurzzeit"- und „Langzeit"-Akutstudien) wurden die folgenden Meta-Analysen durchgeführt:

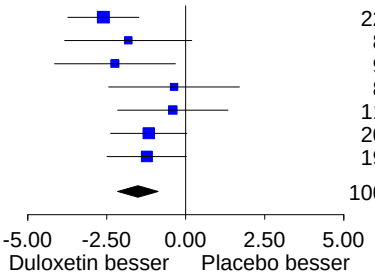
- eine Analyse vs. Placebo (nur „Kurzzeit"-Akutstudien, da nur eine der beiden „Langzeit"-Akutstudien placebokontrolliert war, siehe Kapitel zu Einzelstudienergebnissen oben)
- eine Analyse vs. SSRI (die einzige Komparator-Substanzklasse)
- 4 Analysen vs. die jeweilige aktive Vergleichssubstanz (inklusive einer Analyse für den „Langzeit"-Akutstudien-Pool)

Somit waren alle Einzelstudienergebnisse (bis auf den o. g. Placebo-Arm) in Meta-Analysen enthalten.

Es wurden jeweils die Ergebnisse der primären Auswertungsstrategie jeder Studie (LOCF oder MMRM) berücksichtigt. Mehrere Studienarme zu einer Substanz wurden pro Studie zusammengefasst.

Gesamt-Score, Change from Baseline (HAMA)
Duloxetin vs. Placebo

Studie	Duloxetin n	Duloxetin Mittel	Duloxetin SD	Placebo n	Placebo Mittel	Placebo SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
Detke 2004	186	-9.52	4.46	93	-6.91	4.53		22.36	-2.61 [-3.73, -1.49]
Goldstein 2002	68	-6.87	6.02	66	-5.05	5.85		8.88	-1.82 [-3.83, 0.19]
Goldstein 2004	86	-6.57	6.40	88	-4.33	6.47		9.68	-2.24 [-4.15, -0.33]
HMAQ-B	81	-4.83	6.74	72	-4.46	6.32		8.43	-0.37 [-2.44, 1.70]
HMAT-A	81	-4.30	5.76	89	-3.89	5.85		11.31	-0.41 [-2.16, 1.34]
Nierenberg 2007	273	-5.49	5.95	137	-4.32	5.85		20.17	-1.17 [-2.38, 0.04]
Perahia 2006b	195	-10.50	5.16	99	-9.27	5.17		19.17	-1.23 [-2.48, 0.02]
Gesamt (95%-KI)	970			644				100.00	-1.51 [-2.15, -0.87]



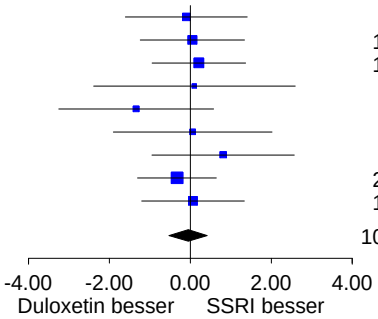
Heterogenität: Q=7.5, df=6 (p=0.277), I²=20.1%
Gesamteffekt: Z Score=-4.63 (p=0.000), tau²=0.149

Abbildung 21: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

HAMA: Hamilton Anxiety Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Gesamt-Score, Change from Baseline (HAMA)
Duloxetin vs. SSRI

Studie	Duloxetin n	Duloxetin Mittel	Duloxetin SD	SSRI n	SSRI Mittel	SSRI SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
Khan 2007	126	-7.60	6.40	136	-7.50	6.00		9.82	-0.10 [-1.61, 1.41]
Lee 2007	238	-9.07	7.41	240	-9.12	6.97		13.38	0.05 [-1.24, 1.34]
Detke 2004	186	-9.52	4.46	85	-9.73	4.52		16.67	0.21 [-0.95, 1.37]
Goldstein 2002	68	-6.87	6.02	33	-6.97	5.97		3.59	0.10 [-2.39, 2.59]
Goldstein 2004	86	-6.57	6.40	84	-5.23	6.32		6.08	-1.34 [-3.25, 0.57]
HMAQ-B	81	-4.83	6.74	37	-4.89	4.02		5.80	0.06 [-1.90, 2.02]
HMAT-A	81	-4.30	5.76	87	-5.11	5.88		7.18	0.81 [-0.95, 2.57]
Nierenberg 2007	273	-5.49	5.95	274	-5.16	5.63		23.62	-0.33 [-1.30, 0.64]
Perahia 2006b	195	-10.50	5.16	97	-10.57	5.22		13.86	0.07 [-1.20, 1.33]
Gesamt (95%-KI)	1334			1073				100.00	-0.05 [-0.52, 0.42]



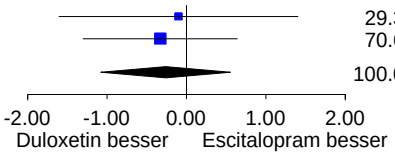
Heterogenität: Q=3.26, df=8 (p=0.917), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.22 (p=0.825), tau²=0.000

Abbildung 22: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien

HAMA: Hamilton Anxiety Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Gesamt-Score, Change from Baseline (HAMA)
Duloxetin vs. Escitalopram

Studie	Duloxetin n	Duloxetin Mittel	Duloxetin SD	Escitalopram n	Escitalopram Mittel	Escitalopram SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
Khan 2007	126	-7.60	6.40	136	-7.50	6.00		29.37	-0.10 [-1.61, 1.41]
Nierenberg 2007	273	-5.49	5.95	274	-5.16	5.63		70.63	-0.33 [-1.30, 0.64]
Gesamt (95%-KI)	399			410				100.00	-0.26 [-1.08, 0.55]



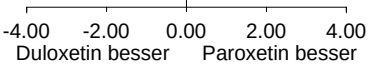
Heterogenität: Q=0.06, df=1 (p=0.801), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.63 (p=0.528), tau²=0.000

Abbildung 23: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Duloxetin vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien

HAMA: Hamilton Anxiety Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Gesamt-Score, Change from Baseline (HAMA)
Duloxetin vs. Paroxetin

Studie	Duloxetin n	Duloxetin Mittel	Duloxetin SD	Paroxetin n	Paroxetin Mittel	Paroxetin SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
Lee 2007	238	-9.07	7.41	240	-9.12	6.97		23.40	0.05 [-1.24, 1.34]
Detke 2004	186	-9.52	4.46	85	-9.73	4.52		29.16	0.21 [-0.95, 1.37]
Goldstein 2004	86	-6.57	6.40	84	-5.23	6.32		10.64	-1.34 [-3.25, 0.57]
HMAT-A	81	-4.30	5.76	87	-5.11	5.88		12.56	0.81 [-0.95, 2.57]
Perahia 2006b	195	-10.50	5.16	97	-10.57	5.22		24.25	0.07 [-1.20, 1.33]
Gesamt (95%-KI)	786			593				100.00	0.05 [-0.58, 0.67]



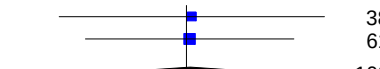
Heterogenität: Q=2.82, df=4 (p=0.588), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.15 (p=0.880), tau²=0.000

Abbildung 24: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien

HAMA: Hamilton Anxiety Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Gesamt-Score, Change from Baseline (HAMA)
Duloxetin vs. Fluoxetin

Studie	Duloxetin n	Duloxetin Mittel	Duloxetin SD	Fluoxetin n	Fluoxetin Mittel	Fluoxetin SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
Goldstein 2002	68	-6.87	6.02	33	-6.97	5.97		38.19	0.10 [-2.39, 2.59]
HMAQ-B	81	-4.83	6.74	37	-4.89	4.02		61.81	0.06 [-1.90, 2.02]
Gesamt (95%-KI)	149			70				100.00	0.08 [-1.46, 1.61]



Heterogenität: Q=0, df=1 (p=0.980), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.1 (p=0.924), tau²=0.000

Abbildung 25: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

HAMA: Hamilton Anxiety Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

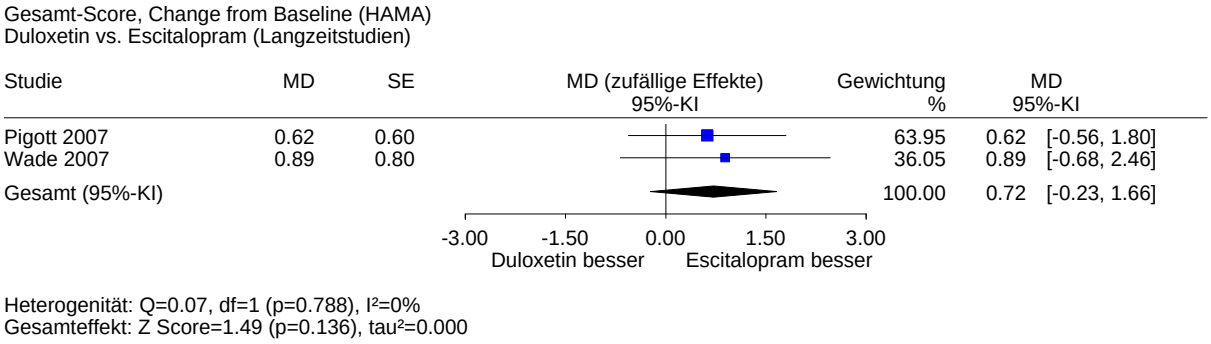


Abbildung 26: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Duloxetin vs. Escitalopram, Langzeit-Akutstudien

HAMA: Hamilton Anxiety Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, MD: Mean Difference

Die Meta-Analysen des Zielparameters HAMA-Gesamtscore zeigten im Vergleich von Duloxetin und Placebo einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Duloxetin bei niedriger Heterogenität (siehe Abbildung 21). In der Literatur fanden sich keine Angaben zu einer Einschätzung der Relevanz der HAMA-Effekte, z. B. anhand einer Minimal Important Difference (MID) für den Gruppenunterschied. Daher konnte für die Interpretation der Effekte nur ein statistisches Maß herangezogen werden. Eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen wird nach einer Interpretation des Cohen's d als kleiner Effekt angesehen [58]. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag bei den gepoolten Studien mit -0,26 (95 %-KI [-0,40; -0,13]) somit im Bereich eines kleinen Effekts. Hierbei reichte die obere Grenze des Konfidenzintervalls allerdings in den Bereich oberhalb eines kleinen Effekts von -0,2, während die untere Grenze im Bereich eines kleinen Effekts blieb. Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Der Vergleich von Duloxetin und SSRI (Abbildung 22) ergab, wie auch die Analysen gegenüber einzelnen aktiven Vergleichssubstanzen (Abbildung 23 bis Abbildung 26), keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiealternativen.

Somit ergab sich für die HAMA in der ambulanten Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein Effekt, dessen Relevanz nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden konnte. Der Nutzen blieb daher unklar.

Der Vergleich von Duloxetin mit den SSRI Escitalopram, Paroxetin und Fluoxetin zeigte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin. Dieses Ergebnis für Escitalopram-„Kurzzeit"-Akutstudien zeigte sich auch in der „Langzeit"-Akuttherapie.

HADS (Hamilton Anxiety and Depression Scale)

Wie Tabelle 19 zu entnehmen ist, wurden lediglich in einer Studie zur Akuttherapie HADS-Daten erhoben und berichtet. Diese Studie bestand aus einer Akut- und Extensionsphase. Daten zur HADS lagen nur für die Akutphase vor.

Da für die Studie von Nierenberg 2007 kein Nutzennachweis für den Parameter Remission gegeben war, werden die Ergebnisse zur HADS hier nur dargestellt und keiner weiteren Interpretation zugeführt.

Für eine detaillierte Beschreibung der HADS siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der Symptomatik.

Tabelle 21: HADS – Angst Subskala (Duloxetin; primäre Auswertung)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Mittelwert bei Studien-beginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studien-beginn**[b] **(SE)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert**		**Auswer-tung**
				vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**	
Akutstudien						
aktiv- und placebokontrolliert						
Nierenberg 2007 (Akutphase)						
Duloxetin 60 mg	273	n. g.	-1,45 (0,19)[c]	n. s.		MMRM
Escitalopram 10 mg	274	n. g.	-1,63 (0,18)[c]	n. s.		
Placebo	137	n. g.	-1,08 (0,26)[c]			
Pigott 2007 (Akut- und Extensionsphase)						
Duloxetin 60–120 mg	273			nicht berichtet		
Escitalopram 10–20 mg	274					
Placebo	137					

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik
c: Änderungen für den 4-Wochen-Endpunkt
HADS: Hamilton Anxiety and Depression Scale, KI: Konfidenzintervall, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures, n. g.: nicht genannt / berichtet, n. s.: nicht signifikant, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus

Gesamtergebnis für Angst

Daten zum Einfluss auf eine Angstsymptomatik (gemessen anhand der HAMA) wurden in 10 Studien erhoben und berichtet.

Die Meta-Analyse der HAMA ergab in der ambulanten Akuttherapie der Depression im Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetin. Die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Nutzen blieb daher unklar. Der Vergleich von Duloxetin mit den SSRI Escitalopram, Paroxetin und Fluoxetin zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied und somit keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin. Dieses Ergebnis für Escitalopram-„Kurzzeit"-Akutstudien zeigte sich auch in der „Langzeit"-Akuttherapie.

Zusammenfassend blieb für die Zielgröße Angstsymptomatik in der ambulanten Akuttherapie der Depression der Nutzen von Duloxetin unklar. Ein Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin gegenüber den SSRI Escitalopram, Paroxetin und Fluoxetin lag nicht vor.

5.2.2.3.2 Schmerz

Schmerz-VAS (Visuelle Analogskala für Schmerz)

Tabelle 19 zeigt 10 Studien, die Daten zur Schmerz-VAS erhoben und berichtet haben. Dies waren 3 placebokontrollierte Studien, die Paroxetin-kontrollierten Studien (auch aktiv- und placebokontrolliert), eine Studie mit älteren Patienten sowie die Langzeitstudie zur Rückfallprävention. Für eine detaillierte Beschreibung der VAS siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der Symptomatik.

In den vorliegenden Studien wurden zum Teil mehrere Aspekte bezüglich der Schmerzempfindung abgefragt. Hierbei wurden z. B. Ergebnisse zum Ausmaß des Schmerzes insgesamt sowie zu Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Schulterschmerzen, der Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten und der Schmerzen während der Wachzeit berichtet. Tabelle 22 konzentriert sich lediglich auf die Ergebnisse zur Intensität des Schmerzes insgesamt („Overall Pain Severity“).

Ergebnisse der Einzelstudien – VAS-Gesamtscore

Tabelle 22 stellt die Einzelergebnisse der Studien dar. Die Betrachtung der Meta-Analysen erfolgt nach der Tabelle.

Hierbei gingen 2 Studien in keine Meta-Analyse ein:

Die Studie Brannan 2005 lieferte unzureichende Ergebnisse und konnte daher nicht in die Meta-Analyse integriert werden. Außerdem handelte es sich hierbei um eine Studie, die explizit nur Patienten mit einer Schmerzsymptomatik einschloss. Dies ließ sich auch anhand der höheren VAS-Werte zu Studienbeginn ablesen und hätte bei der Integration in eine Meta-Analyse zu Verzerrungen führen können. Die Einzelergebnisse dieser Studie zur VAS wurden hier jedoch auch nicht einzeln dargestellt, da diese Studie keinen Nutzennachweis für den Parameter Remission erbrachte.

Ebenfalls in keiner Meta-Analyse enthalten war die Studie von Perahia 2006a, die einzige Langzeitstudie zur Rückfallprävention. Diese Studie erbrachte einen Nutzennachweis anhand der Ergebnisse zu Rückfällen, somit wurden ihre Einzelergebnisse zur VAS hier dargestellt. Allerdings wurden nur sehr limitierte Daten berichtet, keine Differenzen oder p-Werte. Lediglich ein nicht statistisch signifikanter p-Wert zu einer „Median change analysis“ wurde angegeben, welcher jedoch keine weiteren Schlüsse zulässt.

Tabelle 22: VAS – Item „Overall Pain Severity“ (Duloxetin; primäre Auswertung)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Mittelwert bei Studien-beginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studien-beginn**[b] **(SE)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert**		**Auswertung**
				vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**	
Akutstudien						
lediglich placebokontrolliert						
Brannan 2005						
Duloxetin 60 mg	141[c]	49,8 (22,2)[d]	n. g.	n. g.; „n. s.“		MMRM
Placebo	141[c]	46,8 (19,7)[d]	n. g.			
Detke 2002a						
Duloxetin 60 mg	121	24,69 (23,51)	-10,05[e] (2,24)	n. g. (*-10,17; 1,37)*; 0,135		MMRM
Placebo	134	25,60 (22,89)	-5,65[e] (2,12)			
Detke 2002b						
Duloxetin 60 mg	121	29,24 (25,25)	-8,68[e] (2,18)	n. g. *(-11,89; 0,14)*; 0,055		MMRM
Placebo	114	27,76 (22,88)	-2,80[e] (2,20)			
lediglich aktivkontrolliert						
Lee 2007						
Duloxetin 60 mg	238	34,7 (27,92)	-12,31[f] (1,78)		-1,44 (-5,82; 2,94); 0,5190	LOCF
Paroxetin 20 mg	240	33,6 (26,79)	-10,87[f] (1,70)			
aktiv- und placebokontrolliert						
Detke 2004						
Duloxetin 80 mg	93	32,5 (26,0)[d]	*-13,28[e] (2,25)*	n. g. *(-11,85; 0,77); 0,085*	n. g. *(-4,38; 8,47)*; *0,532*	MMRM
Duloxetin 120 mg	93	33,6 (28,4)[d]	*-14,07[e] (2,26)*	n. g. *(-12,66; -0,01)*; *0,05*	n. g. *(-5,17; 7,68); 0,701*	
Paroxetin 20 mg	85	37,2 (27,2)[d]	*-15,33[e] (2,38)*	n. g. *(-14,09; -1,08)*; *0,022*		
Placebo	93	32,0 (24,9)[d]	*-7,74[e] (2,31)*			

(Fortsetzung)

Tabelle 22 (Fortsetzung): VAS – Item „Overall Pain Severity“ (Duloxetin; primäre Auswertung)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Mittelwert bei Studien-beginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studien-beginn**[b] **(SE)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert**		**Auswertung**
				vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**	
aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)						
Goldstein 2004						
Duloxetin 80 mg	86	25,55 (22,83)	-11,44[e] (2,49)	n. g. *(-14,2;-0,51)*; 0,035	n. g. *(-8,69; 5,06)*; *0,604*	MMRM
Paroxetin 20 mg	85	22,22 (22,48)	-9,63[e] (2,51)	n. g. *(-12,4; 1,32)*; 0,113		
Placebo	88	24,18 (25,99)	-4,09[e] (2,49)			
HMAT-A						
Duloxetin 80 mg	80	22,44 (21,47)	-4,35 (2,45)	n. g.; 0,731	n. g.; ≤0,05	MMRM
Paroxetin 20 mg	87	20,59 (22,42)	-11,46 (2,42)	n. g.; 0,015		
Placebo	89	18,76 (19,87)	-3,18 (2,40)			
Perahia 2006b						
Duloxetin 80 mg	93	39,2 (25,8)[d]	*-15,49[e] (2,04)*	n. g. *(-10,99; -0,15)*; 0,044	n. g. *(-7,74; 3,22)*; *0,418*	MMRM
Duloxetin 120 mg	102	36,0 (25,9)[d]	*-11,23[e] (1,94)*	n. g. *(-6,62; 3,98)*; *0,625*	n. g. *(-3,36; 7,36)*; *0,464*	
Paroxetin 20 mg	97	35,6 (25,3)[d]	*-13,23[e] (2)*	n. g. (*-8,68; 2,05)*; *0,225*		
Placebo	99	34,5 (26,6)[d]	*-9,91[e] (1,95)*			
ältere Patienten						
Raskin 2007 Wise 2007						
Duloxetin 60 mg	201	30,50 (25,93)	-4,83[f] (1,95)	-4,34[e] (-10,41; 1,73); 0,161		LOCF
Placebo	102	33,69 (28,59)	-0,50[f] (2,57)			
Langzeitstudie (Rückfallprävention)						
Perahia 2006a						
Duloxetin 60 mg	132	15,80 (19,40)	n. g.	n. g.; n. g.[g]		MMRM
Placebo	137	17,68 (23,81)	n. g.			

(Fortsetzung)

Tabelle 22 (Fortsetzung): VAS – Item „Overall Pain Severity“ (Duloxetin; primäre Auswertung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik
c: N randomisiert, da Zahl der Patienten in Auswertung nicht genannt
d: Angaben beziehen sich auf die randomisierten Patienten, da für die ausgewerteten Patienten keine Studienbeginn-Angaben vorliegen.
e: Adjustierte Werte (LS means).
f: Adjustierte Änderungen
g: In der Publikation sowie im Studienbericht werden die Ergebnisse einer Median Change Analysis berichtet ($p = 0,101$).
KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures, n. g.: nicht genannt / berichtet, n. s.: nicht signifikant, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, VAS: Visuelle Analogskala, vs.: versus

Ergebnisse der Meta-Analysen – VAS-Gesamtscore

Eine Meta-Analyse der Zielgröße Remission im Vergleich von Duloxetin und Placebo im Subpool der Studien mit VAS-Daten erbrachte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Duloxetin. Somit war der antidepressive Nutzen von Duloxetin gegenüber Placebo im Subpool der Studien mit VAS-Daten gegeben und es erfolgte eine weitere Analyse der Daten zur VAS.

Abbildung 27 und Abbildung 28 zeigen die Meta-Analysen zur Zielgröße VAS Gesamtscore. Basierend auf den bereits bekannten 2 Studienpools („Kurzzeit"- und „Langzeit"-Akutstudien) waren folgende Meta-Analysen durchführbar:

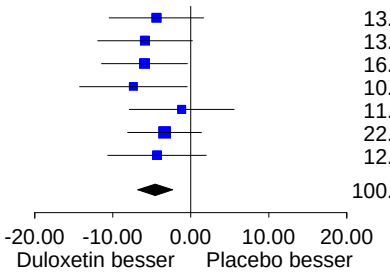
- eine Analyse vs. Placebo
- eine Analyse vs. Paroxetin (der einzige Komparator im Subpool der VAS-Studien)

Somit waren alle Einzelstudienergebnisse (bis auf die unter „Ergebnisse der Einzelstudien" oben genannten) in Meta-Analysen enthalten.

Es wurden jeweils die Ergebnisse der primären Auswertungsstrategie jeder Studie (LOCF oder MMRM) berücksichtigt. Mehrere Dosierungen zu einer Substanz wurden pro Studie zusammengefasst.

Gesamt-Score, Change from Baseline (VAS - Overall Pain Severity)
Duloxetin vs. Placebo

Studie	Duloxetin n	Duloxetin Mittel	Duloxetin SD	Placebo n	Placebo Mittel	Placebo SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
Detke 2002a	121	-10.05	24.64	134	-5.65	24.54	13.64	-4.40	[-10.44, 1.64
Detke 2002b	121	-8.68	23.98	114	-2.80	23.49	13.52	-5.88	[-11.95, 0.19
Detke 2004	186	-13.68	21.69	93	-7.74	22.28	16.49	-5.94	[-11.43, -0.4
Goldstein 2004	86	-11.44	23.09	88	-4.09	23.36	10.46	-7.35	[-14.25, -0.4
HMAT-A	80	-4.35	21.91	89	-3.18	22.64	11.03	-1.17	[-7.89, 5.55]
Perahia 2006b	195	-13.26	19.70	99	-9.91	19.40	22.40	-3.35	[-8.07, 1.37]
Raskin 2007	201	-4.83	27.65	102	-0.50	25.96	12.46	-4.33	[-10.65, 1.99
Gesamt (95%-KI)	990			719			100.00	-4.56	[-6.79, -2.33]



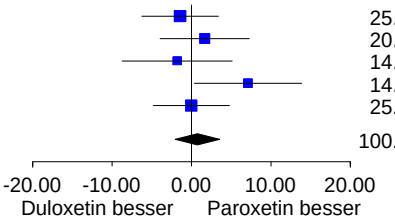
Heterogenität: Q=2.29, df=6 (p=0.892), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-4.01 (p=0.000), tau²=0.000

Abbildung 27: Meta-Analyse VAS-Gesamtscore, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, VAS: Visuelle Analogskala, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Gesamt-Score, Change from Baseline (VAS - Overall Pain Severity)
Duloxetin vs. Paroxetin

Studie	Duloxetin n	Duloxetin Mittel	Duloxetin SD	Paroxetin n	Paroxetin Mittel	Paroxetin SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
Lee 2007	238	-12.31	27.46	240	-10.87	26.34		25.45	-1.44 [-6.26, 3.38]
Detke 2004	186	-13.68	21.69	85	-15.33	21.94		20.07	1.65 [-3.96, 7.27]
Goldstein 2004	86	-11.44	23.09	85	-9.63	23.14		14.08	-1.81 [-8.74, 5.12]
HMAT-A	80	-4.35	21.91	87	-11.46	22.57		14.73	7.11 [0.36, 13.86]
Perahia 2006b	195	-13.26	19.70	97	-13.23	19.70		25.67	-0.03 [-4.83, 4.77]
Gesamt (95%-KI)	785			594				100.00	0.75 [-2.04, 3.54]



Heterogenität: Q=4.92, df=4 (p=0.295), I²=18.8%
Gesamteffekt: Z Score=0.53 (p=0.598), tau²=1.913

Abbildung 28: Meta-Analyse VAS-Gesamtscore, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, VAS: Visuelle Analogskala, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Die Meta-Analysen der Zielgröße VAS-Gesamtscore zeigten im Vergleich von Duloxetin und Placebo ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetin bei homogener Datenlage (siehe Abbildung 27). Wiederum stellte sich jedoch die Frage nach der Relevanz dieses Effekts bzw. der beobachteten Effektstärke. Anhand der Literatur fanden sich keine Angaben zu einer solchen Einschätzung der VAS, wie z. B. eine Minimal Important Difference (MID) für den Gruppenunterschied. Daher wurde für die Interpretation der Effekte ein statistisches Maß herangezogen. Eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen wird nach einer Interpretation des Cohen's d als kleiner Effekt angesehen [58]. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag für die gepoolten Studien bei -0,20 (95 %-KI [-0,30; -0,10]). Hierbei reichte die obere Grenze des Konfidenzintervalls in den Bereich oberhalb eines kleinen Effekts von -0,2, während die untere Grenze im Bereich eines kleinen Effekts blieb. Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Der Vergleich von Duloxetin und Paroxetin (Abbildung 28) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied bei niedriger Heterogenität.

Damit blieb, unter Berücksichtigung der nicht mit Sicherheit einzuschätzenden Relevanz des beobachteten Effekts, für die Schmerzsymptomatik gemessen mit einer VAS in der ambulanten Akuttherapie der Depression der Nutzen von Duloxetin unklar. Die Langzeitstudie zur Rückfallprävention lieferte unzureichende Daten, welche keine weitere Interpretation zuließen. Es konnte kein Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin gegenüber Paroxetin erbracht werden (Akuttherapie).

BPI (Brief Pain Inventory)

Wie Tabelle 19 zu entnehmen ist, wurden in 2 Studien zur Akuttherapie BPI-Daten erhoben und berichtet. Hierbei handelte es sich um placebokontrollierte Studien.

Für eine detaillierte Beschreibung des BPI siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der Symptomatik.

Die beiden relevanten Studien waren zugleich die einzigen, in denen die Schmerzsymptomatik als primärer Ergebnisparameter verwendet wurde und explizit nur Schmerzpatienten, anhand bestimmter BPI-Scores, eingeschlossen wurden. Hierbei war das „BPI-Average Pain Item“ als primärer Zielparameter definiert. Zusätzlich wurden auch andere Daten berichtet, z. B. weitere BPI-Items sowie Werte zur Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten. Tabelle 23 konzentriert sich auf die Ergebnisse zur Intensität des Schmerzes insgesamt („BPI-Average Pain Item“).

Eine Meta-Analyse beider Studien zur Zielgröße Remission im Vergleich von Duloxetin und Placebo wies eine zu hohe Heterogenität auf, um einen Gesamtschätzer zu ermitteln. Diese Heterogenität war in den gegenläufigen Ergebnissen der beiden Studien begründet. Es erfolgte somit keine weitere Analyse bzw. Darstellung und Diskussion der BPI-Daten zum Pool der beiden Studien, ebenso erfolgte keine Diskussion der Einzelergebnisse.

Tabelle 23: BPI – Item „Average Pain“ (Duloxetin; primäre Auswertung)

Kontrolle **Studie**	**N[a]**	**Mittelwert bei Studien-beginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studien-beginn[b] (SE)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %KI); p-Wert** **vs. Placebo**	**Auswertung**
Akutstudien					
lediglich placebokontrolliert					
Brannan 2005					
Duloxetin 60 mg	132	4,85 (1,69)[c]	-2,32 (0,21)	n. g.; 0,066	MMRM
Placebo	136	4,62 (1,54)[c]	-1,80 (0,20)		
Brecht 2007					
Duloxetin 60 mg	*156*	5,7 (1,6)[c]	-2,57 *(0,20)*[d]	*-0,94 (-1,48; -0,40);* 0,0008[d]	MMRM
Placebo	*159*	5,7 (1,6)[c]	-1,64 *(0,19)*[d]		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: BPI „Average Pain“-Item; negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik
c: Angaben beziehen sich auf die randomisierten Patienten, da für die ausgewerteten Patienten keine Studienbeginn-Angaben vorliegen.
d: Adjustierte Änderungen
BPI: Brief Pain Inventory, KI: Konfidenzintervall, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures, n. g.: nicht genannt / berichtet, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus

Gesamtergebnis für Schmerz

Daten zum Einfluss auf eine Schmerzsymptomatik (gemessen anhand der VAS) wurden in 10 Studien erhoben und berichtet, wobei aufgrund des nicht vorliegenden antidepressiven Nutzens in einer Studie nur die Ergebnisse von 9 Studien betrachtet wurden.

Die Meta-Analyse der VAS im Vergleich von Duloxetin und Placebo ergab ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetin. Die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Nutzen blieb daher unklar. Das Ergebnis der einzigen Rückfallpräventionsstudie lieferte unklare Daten zum Vergleich von Duloxetin und Placebo, welche keine weitere Interpretation zuließen. Eine Meta-Analyse der Daten zu Duloxetin und Paroxetin erzielte keinen statistisch signifikanten Unterschied und somit keinen Beleg für einen Zusatznutzen.

Zusammenfassend blieb für die Zielgröße Schmerz in der ambulanten Akuttherapie der Depression der Nutzen von Duloxetin unklar. Für die Langzeittherapie zur Rückfallprävention wurden nur sehr limitierte Daten berichtet, welche keine weiteren Schlüsse zuließen. Ein Zusatznutzen gegenüber Paroxetin konnte nicht belegt werden.

5.2.2.3.3 Kognition

MMSE (Mini Mental State Examination)

Der Einfluss auf eine kognitive Begleitsymptomatik wurde lediglich in einer Studie untersucht und berichtet (siehe Tabelle 19). Raskin 2007 beschrieb den Effekt von Duloxetin auf die MMSE in einer placebokontrollierten Studie mit älteren Patienten.

Für eine detaillierte Beschreibung der MMSE siehe Anhang E. Eine Zunahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der Symptomatik.

Das Einzelergebnis dieser Studie bezogen auf die Remission erbrachte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetin gegenüber Placebo. Damit war eine Betrachtung auf Einzelsymptomebene zulässig.

Tabelle 24: MMSE (Duloxetin; primäre Auswertung)

Kontrolle **Studie**	**N[a]**	**Mittelwert bei Studien-beginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studien-beginn[b] (SE)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert**		**Auswertung**
				vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**	
Akutstudien						
ältere Patienten						
Raskin 2007						
Wise 2007						
Duloxetin 60 mg	201	*27,42 (2,57)*	0,29[c] *(0,17)*	*0,04; (-0,48; 0,57)[c];* p = 0,87	-	LOCF
Placebo	102	*27,36 (2,45)*	0,24[c] *(0,22)*			

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in Auswertung
b: positive Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik
c: Adjustierte Werte (LS means)
KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MMSE: Mini Mental State Examination , SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus

In dieser Studie zeigten sich vergleichbare Veränderungen im Sinne einer geringfügigen Verbesserung der Kognition für Duloxetin und Placebo (siehe Tabelle 24). Der Unterschied der beiden Behandlungen war nicht statistisch signifikant.

In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass in der Studie von Raskin 2007 nicht die MMSE, sondern ein anderes Maß zur Kognition als primärer Endpunkt definiert war. Der „Composite Cognitive Score“, ein zusammengesetztes Instrument aus 4 verschiedenen Skalen, zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied im Mittelwert zum Ende der Studie zugunsten von Duloxetin. Dieses Instrument ist jedoch nicht in den relevanten Skalenpool dieser Nutzenbewertung eingegangen, da es sich in seiner Kombination verschiedener Skalen und deren Aufsummierung nicht um ein validiertes Instrument handelt.

Gesamtergebnis für Kognition

Anhand der für diese Nutzenbewertung relevanten Daten ergab sich in der ambulanten Akuttherapie der Depression bei älteren Menschen kein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin gegenüber Placebo im Sinne einer positiven Beeinflussung der Kognition.

5.2.2.3.4 Somatische Symptome

SSI (Somatic Symptom Inventory)

Wie Tabelle 19 zu entnehmen ist, wurden in 7 Studien zur Akuttherapie SSI-Daten erhoben und berichtet. Hierbei handelte es sich um 2 placebokontrollierte und die aktiv- bzw. aktiv- und placebokontrollierten Studien mit Paroxetin als Vergleichssubstanz. Für eine detaillierte Beschreibung des SSI siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores stellt eine Verbesserung der Symptomatik dar.

Ergebnisse der Einzelstudien – SSI-Gesamtscore

Tabelle 25 liefert einen Überblick über die Daten der Einzelstudien zum SSI. Die Betrachtung der Meta-Analysen erfolgt nach der Tabelle.

Alle Studien gingen hierbei mit ihren Ergebnissen komplett in die Meta-Analysen ein.

Tabelle 25: SSI-28 (Duloxetin; primäre Auswertung)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Mittelwert bei Studien-beginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b] **(SE)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert**		**Auswertung**
				vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**	
Akutstudien						
lediglich placebokontrolliert						
Detke 2002a						
Duloxetin 60 mg	117	1,87 (0,66)	-0,39[c] (0,04)	n. g. *(-0,17;0,04)*; 0,208		MMRM
Placebo	128	1,89 (0,59)	-0,32[c] (0,04)			
Detke 2002b						
Duloxetin 60 mg	114	1,91 (0,62)	-0,38[c] (0,04)	n. g. *(-0,23; 0,02)*; 0,086		MMRM
Placebo	112	1,93 (0,63)	-0,27[c] (0,04)			
lediglich aktivkontrolliert						
Lee 2007						
Duloxetin 60 mg	238	*2,20 (0,69)*	-0,50[c] (0,04)		-0,02 (-0,13; 0,09); 0,6970	LOCF
Paroxetin 20 mg	240	*2,31 (0,70)*	-0,48[c] (0,04)			
aktiv- und placebokontrolliert						
Detke 2004						
Duloxetin 80 mg	93	*2,09 (0,64)*	*-0,4[c] (0,05)*	n. g. *(-0,29; -0,04); 0,012*	n. g. *(-0,05; 0,21); 0,226*	MMRM
Duloxetin 120 mg	93	*2,14 (0,64)*	*-0,44[c] (0,05)*	n. g. *(-0,33; -0,08); 0,002*	n. g. *(-0,09; 0,17); 0,530*	
Paroxetin 20 mg	85	*2,23 (0,73)*	*-0,49[c] (0,05)*	n. g. *(-0,38; -0,11); < 0,001*		
Placebo	93	*2,09 (0,69)*	*-0,24[c] (0,05)*			
Goldstein 2004						
Duloxetin 80 mg	86	1,74 (0,57)	-0,24[c] (0,05)	n. g. *(-0,18; 0,07)*; 0,409	n. g. *(-0,14; 0,11); 0,790*	MMRM
Paroxetin 20 mg	85	1,72 (0,49)	-0,22[c] (0,05)	n. g. *(-0,16; 0,09)*; 0,581		
Placebo	88	1,69 (0,56)	-0,18[c] (0,05)			

(Fortsetzung)

Tabelle 25 (Fortsetzung): SSI-28 (Duloxetin; primäre Auswertung)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Mittelwert bei Studien-beginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b] **(SE)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert**		**Auswertung**
				vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**	
aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)						
HMAT-A						
Duloxetin 80 mg	80	1,62 (0,42)	-0,21 (0,05)	n. g.; 0,469	n. g.; n. g.	MMRM
Paroxetin 20 mg	87	1,74 (0,54)	-0,20 (0,05)	n. g.; 0,594		
Placebo	89	1,70 (0,53)	-0,16 (0,05)			
Perahia 2006b						
Duloxetin 80 mg	*92*	*2,34 (0,67)*	*-0,39*[c] *(0,06)*	n. g. *(-0,18; 0,13); 0,769*	n. g. *(-0,14; 0,17); 0,860*	MMRM
Duloxetin 120 mg	*102*	*2,33 (0,73)*	*-0,42*[c] *(0,05)*	n. g. *(-0,21; 0,09); 0,441*	n. g. *(-0,17; 0,13); 0,776*	
Paroxetin 20 mg	*96*	*2,29 (0,67)*	*-0,4*[c] *(0,06)*	n. g. *(-0,19; 0,12); 0,634*		
Placebo	*99*	*2,25 (0,75)*	*-0,36*[c] *(0,05)*			

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik
c: Adjustierte Änderungen
KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures, n. g.: nicht genannt / berichtet, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, SSI: Somatic Symptom Inventory, vs.: versus

Ergebnisse der Meta-Analysen – SSI-Gesamtscore

Eine Meta-Analyse der Zielgröße Remission im Vergleich von Duloxetin und Placebo, im Subpool der Studien mit Daten zur SSI, erbrachte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetin. Somit war der antidepressive Nutzen von Duloxetin gegenüber Placebo im Subpool der Studien mit diesen Daten gegeben. Es konnte eine weitere Analyse der Daten zum SSI erfolgen.

Abbildung 29 und Abbildung 30 zeigen die Meta-Analysen zum SSI-Gesamtscore. Basierend auf den bekannten 2 Studienpools („Kurzzeit"- und „Langzeit"-Akutstudien) waren folgende Meta-Analysen durchführbar:

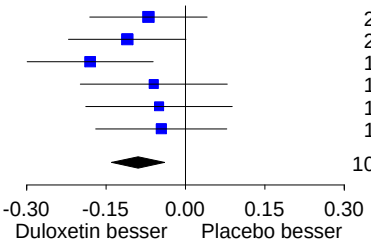
- eine Analyse vs. Placebo
- eine Analyse vs. Paroxetin (der einzige Komparator im Subpool der SSI-Studien)

Somit waren, wie bereits oben beschrieben, alle Einzelstudienergebnisse in Meta-Analysen enthalten.

Es wurden jeweils die Ergebnisse der primären Auswertungsstrategie jeder Studie (LOCF oder MMRM) berücksichtigt und mehrere Studienarme einer Substanz wurden pro Studie zusammengefasst.

Gesamt-Score, Change from Baseline (SSI-28)
Duloxetin vs. Placebo

Studie	Duloxetin n	Duloxetin Mittel	Duloxetin SD	Placebo n	Placebo Mittel	Placebo SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
Detke 2002a	117	-0.39	0.43	128	-0.32	0.45		20.20	-0.07 [-0.18, 0.04]
Detke 2002b	114	-0.38	0.43	112	-0.27	0.42		20.20	-0.11 [-0.22, 0.00]
Detke 2004	186	-0.42	0.47	93	-0.24	0.48		17.56	-0.18 [-0.30, -0.06]
Goldstein 2004	86	-0.24	0.46	88	-0.18	0.47		12.93	-0.06 [-0.20, 0.08]
HMAT-A	80	-0.21	0.45	89	-0.16	0.47		12.93	-0.05 [-0.19, 0.09]
Perahia 2006b	194	-0.41	0.54	99	-0.36	0.50		16.18	-0.05 [-0.17, 0.08]
Gesamt (95%-KI)	777			609				100.00	-0.09 [-0.14, -0.04]



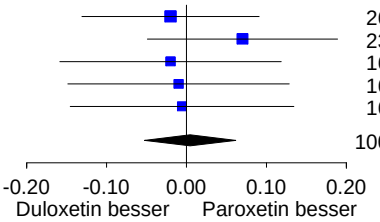
Heterogenität: Q=3.44, df=5 (p=0.633), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-3.52 (p=0.000), tau²=0.000

Abbildung 29: Meta-Analyse SSI-Gesamtscore, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SSI: Somatic Symptom Inventory, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Gesamt-Score, Change from Baseline (SSI-28)
Duloxetin vs. Paroxetin

Studie	Duloxetin n	Duloxetin Mittel	Duloxetin SD	Paroxetin n	Paroxetin Mittel	Paroxetin SD	Gewichtung %	WMD 95%-KI
Lee 2007	238	-0.50	0.62	240	-0.48	0.62	26.47	-0.02 [-0.13, 0.09]
Detke 2004	186	-0.42	0.47	85	-0.49	0.46	23.01	0.07 [-0.05, 0.19]
Goldstein 2004	86	-0.24	0.46	85	-0.22	0.46	16.94	-0.02 [-0.16, 0.12]
HMAT-A	80	-0.21	0.45	87	-0.20	0.47	16.94	-0.01 [-0.15, 0.13]
Perahia 2006b	194	-0.41	0.54	96	-0.40	0.59	16.63	-0.01 [-0.15, 0.13]
Gesamt (95%-KI)	784			593			100.00	0.00 [-0.05, 0.06]



Heterogenität: Q=1.54, df=4 (p=0.820), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.16 (p=0.870), tau²=0.000

Abbildung 30: Meta-Analyse SSI-Gesamtscore, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SSI: Somatic Symptom Inventory, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Die Meta-Analyse des SSI-Gesamtscore zeigte im Vergleich von Duloxetin und Placebo einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Duloxetin (siehe Abbildung 29). Auch hier fanden sich anhand der Literatur keine Angaben zu einer Einschätzung der Relevanz eines solchen Gruppenunterschieds beim SSI (z. B. eine Minimal Important Difference (MID)). Es wurde deshalb ein statistisches Maß zur Interpretation herangezogen. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag für die gepoolten Studien bei -0,19 (95 %-KI [-0,30; -0,08]). Hierbei reichte die obere Grenze des Konfidenzintervalls an den Nulleffekt, die untere Grenze in den Bereich eines kleinen Effekts herein, der nach einer Interpretation des Cohen's d bei einer Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen liegt [58]. Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Der Vergleich von Duloxetin und Paroxetin (Abbildung 30) erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Zusammenfassend war der Nutzen von Duloxetin, unter Berücksichtigung der nicht mit Sicherheit einzuschätzenden Relevanz des beobachteten Effekts, für das SSI in der ambulanten Akuttherapie der Depression unklar. Ein Zusatznutzen von Duloxetin gegenüber Paroxetin konnte nicht belegt werden.

SQ-SS (Symptom Questionnaire Somatic Subscale)

Zwei Studien berichteten Daten zum SQ-SS (siehe Tabelle 19). Hierbei handelte es sich um placebokontrollierte Studien: eine Akut- und eine Langzeitstudie. Für eine detaillierte

Beschreibung des SQ-SS siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der Symptomatik. In den vorliegenden Studien wurden z. T. auch einzelne Items des SQ-SS (z. B. Ergebnisse nur zu Schmerz-Items der Skala) dargestellt. Tabelle 26 konzentriert sich auf die Ergebnisse zum Gesamtscore der somatischen Subskala.

Die Einzelergebnisse dieser Studien bezogen auf die Remission erbrachten für Brannan 2005 kein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetin gegenüber Placebo, bei Perahia 2006a lag über die Rückfallraten ein antidepressiver Nutzen vor. Damit war eine Betrachtung auf Einzelsymptomebene nur für die Langzeitstudie zulässig.

Tabelle 26: SQ-SS (Duloxetin; primäre Auswertung)

Kontrolle **Studie**	**N[a]**	**Mittelwert bei Studien-beginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studien-beginn[b] (SE)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert** **vs. Placebo**	**Auswer-tung**
Akutstudien					
lediglich placebokontrolliert					
Brannan 2005					
Duloxetin 60 mg	141[c]	n. g.	n. g.	n. g.; „n. s.“	LOCF
Placebo	141[c]	n. g.	n. g.		
Langzeitstudie (Rückfallprävention)					
Perahia 2006a					
Duloxetin 60 mg	128	6,04 (4,13)	-0,56[d] (0,22)	n. g. (-1,1; 0,26); 0,224	*MMRM*
Placebo	137	5,99 (4,64)	-0,14[d] (0,27)		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in Auswertung
b: Negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik
c: N randomisiert, da Zahl der Patienten in Auswertung nicht genannt
d: Adjustierte Werte (LS means)
KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures, n. g.: nicht genannt / berichtet, n. s.: nicht signifikant, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, SQ-SS: Symptom Questionnaire Somatic Subscale, vs.: versus

Die Ergebnisse bei Perahia 2006a lieferten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Duloxetin und Placebo. Somit ergab sich kein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin in der Langzeittherapie.

Gesamtergebnis für somatische Symptome

Daten zum Einfluss auf somatische Symptome (gemessen anhand SSI und / oder SQ-SS) wurden in 9 Studien erhoben und berichtet, wobei aufgrund des nicht vorliegenden antidepressiven Nutzens in einer Studie nur die Ergebnisse von 8 Studien betrachtet wurden.

Die Meta-Analyse des SSI im Vergleich von Duloxetin und Placebo ergab ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetin. Die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Nutzen blieb daher unklar. Der Vergleich von Duloxetin und Paroxetin erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Die Ergebnisse zum SQ-SS bei Perahia 2006a lieferten keinen statistisch signifikanten Unterschied von Duloxetin gegenüber Placebo.

Zusammenfassend war aus der Analyse der Daten zum Einfluss auf somatische Symptome in der ambulanten Akuttherapie der Depression der Nutzen von Duloxetin unklar. Eine placebokontrollierte Studie zur Langzeittherapie / Rückfallprävention erbrachte keinen Beleg für einen Nutzen. Ein Zusatznutzen in der Akuttherapie gegenüber Paroxetin konnte ebenfalls nicht belegt werden.

5.2.2.4 Rückfall / Rezidiv / Verschlechterung der Symptomatik

Rückfall / Rezidiv

Es konnte lediglich eine Studie mit Duloxetin identifiziert werden, in der über mindestens 6 Monate doppelblind und nach Randomisierung Rückfallraten evaluiert wurden. Bei Perahia 2006a schloss sich nach der Screeningphase und einer 12 Wochen dauernden offenen Studienphase mit 60 mg Duloxetin eine Randomisierung der Responder an. Bei den Teilnehmern wurde nach Randomisierung entweder die Duloxetindosis über eine Woche halbiert und dann abgesetzt oder die Duloxetindosis von 60 mg für 26 Wochen weitergeführt.

Ein Rückfall war definiert als Anstieg des CGI-S um mindestens 2 Punkte verglichen mit dem Wert zum Zeitpunkt 12 Wochen für 2 konsekutive Visiten (Ausgangswert für die Erhaltungsphase, siehe Tabelle 12). Außerdem mussten die Kriterien für eine Major Depression entsprechend den Kriterien des MINI-Depressions-Moduls des DSM-IV erfüllt sein. Studienteilnehmer mit einem Rückfall konnten in eine doppelt verblindete sogenannte Rescue-Phase eintreten. In dieser Phase wurde bei denjenigen, die bisher Placebo erhalten hatten, eine Behandlung mit 60 mg Duloxetin begonnen. Bei denjenigen, die bisher 60 mg Duloxetin erhalten hatten, wurde die Dosis auf 120 mg erhöht. Daten zur Rescue-Phase werden hier nicht berichtet.

Von den in diese Rescue-Phase eingeschlossenen Patienten wurden 26 von den Studienärzten nicht entsprechend den Studienkriterien eingeschlossen und beendeten damit die Studie, ohne dass die Protokollkriterien für einen Rückfall erfüllt waren. Die Studienärzte waren der Ansicht, dass die Patienten (6 in der Duloxetingruppe und 20 in der Placebogruppe) die zusätzliche Therapie der Rescue-Phase benötigten. Bei diesen Patienten wurde in der primären Auswertungsstrategie nicht von einem Rückfall ausgegangen. Dies führte damit eher zu einer konservativen Schätzung, da die Zahl in der Placebogruppe deutlich größer ist.

Tabelle 27: Rückfallraten gemessen anhand des CGI-S und der DSM-IV-Kriterien (Duloxetin)

Studie	N[a]	Zeitraum	Rückfall-rate[b]	p-Wert Gruppen-unterschied[c]	Geschätzte Rückfallwahr-scheinlichkeit[d]	p-Wert Gruppen-unterschied[e]
Langzeitstudie (Rückfallprävention)						
Perahia 2006a						
Duloxetin 60 mg	132	26 Wochen	23 (17,4)	0,042	19,7	0,004
Placebo	137	26 Wochen	39 (28,5)		38,3	

a: Zahl der Patienten in Auswertung
b: Anzahl der Patienten mit Rückfall (%)
c: Fisher's Exakt-Test
d: Kaplan-Meier-Schätzer in %
e: log-rank-Test
CGI: Clinical Global Impressions Scale, DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

Tabelle 27 zeigt, dass Duloxetin 60 mg einem Placebo sowohl in der Rückfallrate als auch in der Rückfallwahrscheinlichkeit statistisch signifikant überlegen war.

Verschlechterung der Symptomatik

Tabelle 17 stellt die Veränderung des HAMD-Gesamtscores dar (siehe Kapitel 5.2.2.2). Für die Studie von Perahia 2006a zeigte sich zum Ende der Studie eine Veränderung des HAMD-17-Scores von 4,99 in der Placebogruppe im Vergleich zu 0,62 Scorepunkten in der Duloxetin-Gruppe bei einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Duloxetin, welches eine kleinere Veränderung und damit stabilere Werte über die Zeit zeigte ($p < 0,001$, MMRM). Eine Cohen's-d-Berechnung ergab eine Effektgröße gemessen in Standardabweichungen, die mit -0,70 (95 %-KI [-0,95; -0,45]) komplett im Bereich eines kleinen Effekts lag, der in einer Interpretation des Cohen's d mit 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen angegeben wird [58]. Von einer Relevanz des beobachteten Effekts war somit auszugehen.

Gesamtergebnis für Rückfall / Rezidiv und Verschlechterung der Symptomatik

Insgesamt zeigte sich anhand der Ergebnisse der einzigen eingeschlossenen Langzeitstudie zur Rückfallprävention ein Hinweis auf einen Nutzen von Duloxetin gegenüber Placebo. Dieses Resultat basiert auf den Rückfallraten sowie auf dem Ergebnis des HAMD-Gesamtscores.

5.2.2.5 Mortalität

Im Folgenden werden die in den Studien dokumentierten Todesfälle dargestellt. Insgesamt waren Daten zur Mortalität für 15 der 16 Duloxetin-Studien vorhanden.

Tabelle 28: Mortalität (Duloxetin)

Studie **N**[a]	**Mortalität** **N (%)**
Akutstudien	
lediglich placebokontrolliert	
Brannan 2005 Duloxetin N = 141 Placebo N = 141	 0 (0) 0 (0)
Brecht 2007 Duloxetin N = 162 Placebo N = 165	 0 (0) 0 (0)
Detke 2002a Duloxetin N = 128 Placebo N = 139	 0 (0) 0 (0)
Detke 2002b Duloxetin N = 123 Placebo N = 122	 0 (0) 0 (0)
lediglich aktivkontrolliert	
Khan 2007 Duloxetin N = 133 Escitalopram N = 137	 k. A. k. A.
Lee 2007 Duloxetin N = 237 Paroxetin N = 239	 0 (0) 0 (0)
Wade 2007 Duloxetin N = 151 Escitalopram N = 143	 1[b] (0,7): SUE „Committed suicide“, nicht explizit als Todesfall wiederholt. 0 (0)
aktiv- und placebokontrolliert	
Detke 2004 Duloxetin 80 mg N = 95[c] Duloxetin 120 mg N = 93[c] Paroxetin N = 86[c] Placebo N = 93[c]	 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0)
Goldstein 2002 Duloxetin N = 70[c] Fluoxetin N = 33[c] Placebo N = 70[c]	 0 (0) 0 (0) 0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 28 (Fortsetzung): Mortalität (Duloxetin)

Studie **N**[a]	**Mortalität** **N (%)**
Goldstein 2004	
Duloxetin 80 mg N = 91[c]	0 (0)
Paroxetin N = 87[c]	0 (0)
Placebo N = 89[c]	0 (0)
HMAQ-B	
Duloxetin N = 82[c]	0 (0)
Fluoxetin N = 37[c]	0 (0)
Placebo N = 75[c]	0 (0)
HMAT-A	
Duloxetin 80 mg N = 84[c]	1 (1,2)[b]
Paroxetin N = 89[c]	0 (0)
Placebo N = 90[c]	0 (0)
Nierenberg 2007 Akutphase	
Duloxetin N = 273[c]	0 (0)
Escitalopram N = 274[c]	1 (0,4)[b]
Placebo N = 137[c]	0 (0)
Pigott 2007 (Akut-) und Extensionsphase	
Duloxetin N = 273[c]	0 (0)
Escitalopram N = 274[c]	1 (0,4)[b]
Placebo N = 137[c]	0 (0)
Perahia 2006b	
Duloxetin 80mg N = 93[c]	0 (0)
Duloxetin 120 mg N = 103[c]	0 (0)
Paroxetin N = 97[c]	0 (0)
Placebo N = 99[c]	0 (0)
ältere Patienten	
Raskin 2007 Wise 2007	
Duloxetin N = 207[c]	0 (0)
Placebo N = 104[c]	0 (0)
Langzeitstudie (Rückfallprävention)	
Perahia 2006a	
Duloxetin N = 136[c]	0 (0)
Placebo N = 142[c]	0 (0)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Safety Population, wenn nicht anders spezifiziert
b: Prozente berechnet
c: Alle randomisierten Patienten
k. A.: keine Angaben, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Ergebnisse der Einzelstudien – Mortalität

Tabelle 28 liefert einen vollständigen Überblick der Daten zur Mortalität. In der großen Mehrheit der Studien gab es keine Todesfälle. Eine Escitalopram-kontrollierte Studie und eine Paroxetin- und placebokontrollierte Studie berichteten jeweils einen vollendeten Suizid bzw. einen Todesfall unter Duloxetin. In einer Escitalopram- und placebokontrollierten Studie wurde ein Todesfall unter Escitalopram berichtet.

Es ist zu beachten, dass die vorliegenden Studien in ihrer Größe und Dauer nicht primär auf die Untersuchung der Mortalität ausgelegt waren. Eine Interpretation dieser Ergebnisse ist somit in ihrer Aussagekraft limitiert und liefert keine abschließende Klärung bezüglich dieser Zielgröße.

Insgesamt erscheint die Ereignisrate jedoch so niedrig, dass kein klarer Vor- oder Nachteil einer Substanz herausgearbeitet werden konnte. Die Meta-Analysen finden sich im Anhang (alle Gruppenunterschiede statistisch nicht signifikant, Abbildung 172 bis Abbildung 176). Die Meta-Analysen wurden jeweils mit der Risikodifferenz als Effektmaß durchgeführt, um auch Studien ohne Ereignisse berücksichtigen zu können.

Unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten ergab sich somit kein Beleg für einen Schaden oder größeren bzw. geringeren Schaden von Duloxetin gegenüber Placebo oder gegenüber den Komparatoren der Substanzklasse SSRI (Fluoxetin, Paroxetin, Escitalopram).

5.2.2.6 Suizidalität / Suizide / versuchte Suizide

Zur Bewertung des Therapieziels der Verhinderung bzw. Verringerung des Auftretens von Suizidalität wurde für diese Nutzenbewertung die Operationalisierung über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gewählt. Hierbei wurden diejenigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berücksichtigt, welche anhand ihres Wortlauts Suizidalität als wahrscheinlich erscheinen ließen. Einfache Fälle von Überdosierung ohne Absichtsangabe wurden nicht aufgenommen. Insgesamt waren Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen für alle Duloxetin-Studien vorhanden.

Tabelle 29: Suizidalität als SUE (Duloxetin)

Studie **N**[a]	**SUEs zu Suizidalität** **N (%)**
Akutstudien	
lediglich placebokontrolliert	
Brannan 2005 Duloxetin N = 141 Placebo N = 141	 0 (0) 0 (0)
Brecht 2007 Duloxetin N = 162 Placebo N = 165	 0 (0) 0 (0)
Detke 2002a Duloxetin N = 128 Placebo N = 139	 0 (0) 0 (0)
Detke 2002b Duloxetin N = 123 Placebo N = 122	 0 (0) *0 (0)*
lediglich aktivkontrolliert	
Khan 2007 Duloxetin N = 133 Escitalopram N = 137	 0 (0) 0 (0)
Lee 2007 Duloxetin N = 237 Paroxetin N = 239	 2 (0,8)[b] : 2 x Suizidversuch 0 (0)
Wade 2007 Duloxetin N = 151 Escitalopram N = 143	 1 (0,7): Verübter Selbstmord 0 (0)
aktiv- und placebokontrolliert	
Detke 2004 Duloxetin 80 mg N = 95[c] Duloxetin 120 mg N = 93[c] Paroxetin N = 86[c] Placebo N = 93[c]	 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0)
Goldstein 2002 Duloxetin N = 70[c] Fluoxetin N = 33[c] Placebo N = 70[c]	 0 (0) 0 (0) 0 (0)
Goldstein 2004 Duloxetin 80 mg N = 91[c] Paroxetin N = 87[c] Placebo N = 89[c]	 0 (0) 0 (0) 0 (0)
HMAQ-B Duloxetin N = 82[c] Fluoxetin N = 37[c] Placebo N = 75[c]	 0 (0) 0 (0) 0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 29 (Fortsetzung): Suizidalität als SUE (Duloxetin)

Studie **N**[a]	**SUEs zu Suizidalität** **N (%)**
HMAT-A	
Duloxetin 80 mg N = 84[c]	0 (0)
Paroxetin N = 89[c]	0 (0)
Placebo N = 90[c]	0 (0)
Nierenberg 2007	
Akutphase	
Duloxetin N = 273[c]	0 (0)
Escitalopram N = 274[c]	0 (0)
Placebo N = 137[c]	0 (0)
Pigott 2007	
(Akut-) und Extensionsphase	
Duloxetin N = 273[c]	1 (0,4)[b]: *Suizidale Depression*
Escitalopram N = 274[c]	0 (0)
Placebo N = 137[c]	0 (0)
Perahia 2006b	
Duloxetin 80mg N = 93[c]	0 (0)
Duloxetin 120 mg N = 103[c]	0 (0)
Paroxetin N = 97[c]	0 (0)
Placebo N = 99[c]	0 (0)
ältere Patienten	
Raskin 2007	
Wise 2007	
Duloxetin N = 207[c]	1 (0,5): Absichtliche Überdosis
Placebo N = 104[c]	1 (1,0): Suizidgedanken
Langzeitstudie (Rückfallprävention)	
Perahia 2006a	
Duloxetin N = 136[c]	*1 (0,7): Suizidgedanken*
Placebo N = 142[c]	*0 (0)*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Safety Population, wenn nicht anders spezifiziert
b: Prozente berechnet
c: Alle randomisierten Patienten
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Ergebnisse der Einzelstudien – Suizidalität

Tabelle 29 stellt die Anzahl der relevanten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse inklusive der übersetzten Kodierung auf Einzelstudienebene dar. In der großen Mehrheit der Studien gab es keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Kontext Suizidalität. Von den berichteten Fällen entfielen 6 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Suizidalität auf Duloxetin, eins auf Placebo und keins auf die Vergleichssubstanzen.

Die vorliegenden Studien waren nicht primär auf die Untersuchung der Suizidalität ausgelegt, weshalb die Analyse in diesem Bericht auch auf die relativ ergebnissichere Extraktion von

schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zum Thema beschränkt wurde. Eine Interpretation dieser Daten ist jedoch ebenfalls nur limitiert durchführbar und liefert keine abschließende Klärung bezüglich der Zielgröße Suizidalität (siehe hierzu auch die Erläuterung in der Diskussion, Abschnitt 6).

Insgesamt erschien die Ereignisrate sehr niedrig. Auch wenn sich numerisch ein Unterschied erkennen ließ, konnte unter Beachtung der o. g. Limitationen der Auswertung kein klarer Vor- oder Nachteil einer Substanz herausgearbeitet werden. Die Meta-Analysen finden sich im Anhang (alle Gruppenunterschiede statistisch nicht signifikant, Abbildung 177 bis Abbildung 182). Die Berechnung der Meta-Analysen erfolgte anhand der Risikodifferenz, um auch Studien ohne Ereignisse berücksichtigen zu können.

Unter Berücksichtigung der limitierten Aussagekraft der Daten ergab sich somit kein Beleg für einen Schaden oder größeren bzw. geringeren Schaden von Duloxetin gegenüber Placebo oder gegenüber den Komparatoren der Substanzklasse SSRI (Fluoxetin, Paroxetin, Escitalopram).

5.2.2.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur Beurteilung des Therapieziels Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die in Tabelle 30 dargestellten Skalen berücksichtigt. Die Tabelle zeigt eine Sortierung der Studien nach Komparatoren und stellt auch mehrere Publikationen zu einer Studie getrennt dar, um einen einmaligen Überblick der verfügbaren Daten zu ermöglichen. Insgesamt kann für die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von einer guten Datenverfügbarkeit ausgegangen werden, es fehlen lediglich erhobene Daten zur Extensionsphase der Studie Nierenberg 2007.

Tabelle 30: Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Lebensqualität (Duloxetin)

	Lebensqualität				
	SF-36	**EQ-5D**	**QLDS**	**Q-LES-Q**	**GLF**
Akutstudien					
lediglich placebokontrolliert					
Brannan 2005	-	-	-	-	-
Brecht 2007	-	-	-	-	-
Detke 2002a	-	-	●	-	-
Detke 2002b	-	-	●	-	-
aktiv- und placebokontrolliert					
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor					
Escitalopram					
Nierenberg 2007 HMCR Akutphase	-	-	-	●	-
Pigott 2007 HMCR (Akut-) und Extensionsphase	-	-	-	(●)	-
Clayton 2007 HMCR Akut- und Extensionsphase (sexuelle Dysfunktion)	-	-	-	(●)	-
Fluoxetin					
Goldstein 2002	●	-	-	-	-
HMAQ-B	●	-	-	-	-
Paroxetin					
Detke 2004	-	-	-	-	-
Goldstein 2004	-	-	●	-	-
HMAT-A	-	-	●	-	-
Perahia 2006b	-	-	-	-	-
lediglich aktivkontrolliert					
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor					
Escitalopram					
Khan 2007	-	-	-	●	-
Wade 2007	●	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 30 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Lebensqualität (Duloxetin)

	Lebensqualität				
	SF-36	**EQ-5D**	**QLDS**	**Q-LES-Q**	**GLF**
Paroxetin					
Lee 2007	-	-	-	-	-
spezielle Fragestellungen					
ältere Patienten					
Raskin 2007 HMBV	●	-	-	-	-
Wise 2007 HMBV	●	-	-	-	-
Langzeitstudie (Rückfallprävention)					
Perahia 2006a	-	-	●	-	-

Die dargestellten Skalen entsprechen dem Gesamtpool der für den vorliegenden Nutzenbericht berücksichtigten Skalen (für Duloxetin und Venlafaxin).
(●): Daten erhoben aber nicht berichtet
●: Daten berichtet
EQ-5D: Euroqol EQ-5D, GLF: General Life Functioning Scale, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, SF-36: Short-Form-36

SF-36 (Short-Form-36)

Wie Tabelle 30 zu entnehmen ist, wurden in 4 Studien zur Akuttherapie SF-36-Daten erhoben und berichtet. Hierbei handelte es sich um 2 Fluoxetin- und placebokontrollierte, eine Escitalopram-kontrollierte Studie sowie die placebokontrollierte Studie bei älteren Patienten.

Für eine detaillierte Beschreibung des SF-36 siehe Anhang E. Eine Zunahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der Symptomatik.

Ergebnisse der Einzelstudien – SF-36

Tabelle 31 liefert einen Überblick über die Daten der Einzelstudien zum SF-36. Die Betrachtung der Meta-Analysen erfolgt nach der Tabelle.

Eine Studie ging in keine Meta-Analyse ein: Die Studie Wade 2007 war die einzige „Langzeit“-Akutstudie. Bezüglich der Einzelergebnisse dieser Studie wurde jedoch nur berichtet, dass der Vergleich von Duloxetin und Escitalopram für alle 8 Subskalen des SF-36 keinen statistisch signifikanten Unterschied erbrachte.

Tabelle 31: SF-36 (Duloxetin; primäre Auswertung)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b] **(SD)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert**		**Auswertung**
				vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**	
Akutstudien						
lediglich aktivkontrolliert						
Wade 2007 für alle 8 Subskalen						
Duloxetin 60 mg	141	n. g.	n. g.		„n. s.“	LOCF
Escitalopram 20 mg	146	n. g.	n. g.			
aktiv- und placebokontrolliert						
Goldstein 2002[c]						
Summenscore „psychische Gesundheit“						
Duloxetin 40–120 mg	57	22,67 (7,8)	14,42 (15,4)	n. g.; 0,024	n. g.; n. g.	LOCF
Fluoxetin 20 mg	29	24,90 (6,9)	12,44 (14,3)	n. g.; 0,184		
Placebo	59	23,65 (7,2)	8,28 (11,9)			
Summenscore „körperliche Gesundheit“						
Duloxetin 40–120 mg	57	53,87 (9,9)	-1,34 (8,0)	n. g.; 0,060	n. g.; n. g.	LOCF
Fluoxetin 20 mg	29	51,89 (12,0)	-0,02 (7,5)	n. g.; 0,453		
Placebo	59	52,54 (10,6)	1,30 (8,3)			
Subskala „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“						
Duloxetin 40–120 mg	57	65,18 (16,9)	6,82 (12,9)	n. g.; 0,937	n. g.; n. g.	LOCF
Fluoxetin 20 mg	29	59,41 (23,2)	8,83 (13,7)	n. g.; 0,682		
Placebo	59	62,61 (21,5)	7,08 (13,4)			

(Fortsetzung)

Tabelle 31 (Fortsetzung): SF-36 (Duloxetin; primäre Auswertung)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b] **(SD)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert**		**Auswertung**
				vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**	
Subskala „psychisches Wohlbefinden“						
Duloxetin 40–120 mg	57	37,75 (12,7)	22,79 (21,1)	n. g.; 0,004	n. g.; n. g.	LOCF
Fluoxetin 20 mg	29	33,24 (12,0)	25,10 (25,0)	n. g.; 0,027		
Placebo	59	36,76 (14,7)	12,12 (20,2)			
HMAQ-B[d]						
Summenscore „psychische Gesundheit“						
Duloxetin 40–120 mg	69	23,29 (9,0)	15,21 (14,5)	n. g.; 0,082	n. g.; n. g.	LOCF
Fluoxetin 20 mg	30	24,44 (8,2)	12,62 (15,5)	n. g.; 0,533		
Placebo	65	24,90 (7,5)	10,71 (13,0)			
Summenscore „körperliche Gesundheit“						
Duloxetin 40–120 mg	69	53,16 (10,5)	-0,47 (7,4)	n. g.; 0,400	n. g.; n. g.	LOCF
Fluoxetin 20 mg	30	50,67 (10,1)	1,03 (9,0)	n. g.; 0,307		
Placebo	65	51,85 (9,7)	-1,29 (8,7)			
Subskala „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“						
Duloxetin 40–120 mg	70	66,94 (20,2)	4,53 (15,6)	n. g.; 0,090	n. g.; n. g.	LOCF
Fluoxetin 20 mg	30	65,13 (20,6)	4,17 (15,5)	n. g.; 0,290		
Placebo	65	64,86 (21,1)	0,92 (15,9)			

(Fortsetzung)

Tabelle 31 (Fortsetzung): SF-36 (Duloxetin; primäre Auswertung)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b] **(SD)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert**		**Auswertung**
				vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**	
Subskala „psychisches Wohlbefinden“						
Duloxetin 40–120 mg	70	35,07 (13,6)	27,10 (24,2)	n. g.; 0,028	n. g.; n. g.	LOCF
Fluoxetin 20 mg	30	35,60 (11,1)	23,73 (23,6)	n. g., 0,337		
Placebo	65	37,60 (13,3)	18,15 (20,4)			
ältere Patienten						
Raskin 2007 Wise 2007						
Summenscore „psychische Gesundheit“						
Duloxetin 60 mg	196	32,24 (10,52)	8,93 (13,08)	2,15 (-0,54; 4,84); 0,117[e]		LOCF
Placebo	98	32,12 (11,35)	6,68 (10,99)			
Summenscore „körperliche Gesundheit“						
Duloxetin 60 mg	196	41,41 (11,05)	1,16 (7,92)	1,75 (0,02; 3,48); 0,047[e]		LOCF
Placebo	98	41,95 (10,70)	-0,75 (6,75)			
Subskala „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“						
Duloxetin 60 mg	197	56,24 (21,90)	8,18 (17,97)	4,34 (0,69; 7,98); 0,020[e]		LOCF
Placebo	99	55,75 (21,34)	3,88 (15,63)			
Subskala „psychisches Wohlbefinden“						
Duloxetin 60 mg	197	42,89 (19,43)	17,04 (22,78)	5,29 (0,53; 10,06); 0,030[e]		LOCF
Placebo	100	44,38 (21,89)	10,59 (19,47)			

(Fortsetzung)

Tabelle 31 (Fortsetzung): SF-36 (Duloxetin; primäre Auswertung)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b] **(SD)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert**		**Auswertung**
				vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**	
Subskala „körperliche Schmerzen“						
Duloxetin 60 mg	197	52,26 (24,21)	8,77 (22,71)	6,83 (2,01; 11,66); 0,006[e]		LOCF
Placebo	100	52,24 (24,21)	1,90 (19,89)			
Subskala „körperliche Funktionsfähigkeit“						
Duloxetin 60 mg	197	55,45 (26,99)	5,02 (18,27)	3,92 (-0,56; 8,4); 0,086[e]		LOCF
Placebo	99	57,15 (27,75)	0,36 (19,94)			
Subskala „emotionale Rollenfunktion“						
Duloxetin 60 mg	197	26,90 (33,05)	17,77 (43,58)	2,13 (-6,9; 11,16); 0,643		LOCF
Placebo	100	22,33 (34,51)	18,17 (40,97)			
Subskala „körperliche Rollenfunktion“						
Duloxetin 60 mg	196	33,93 (38,52)	10,33 (38,46)	3,21 (-5,04; 11,46); 0,444[e]		LOCF
Placebo	99	34,85 (36,56)	6,82 (34,59)			
Subskala „soziale Funktionsfähigkeit“						
Duloxetin 60 mg	197	47,02 (24,87)	15,55 (28,18)	5,95 (0,07; 11,82); 0,047[e]		LOCF
Placebo	100	50,63 (27,49)	7,25 (25,57)			
Subskala „Vitalität“						
Duloxetin 60 mg	197	31,68 (19,64)	13,04 (22,89)	3,86 (-1,04; 8,76); 0,122		LOCF
Placebo	100	33,08 (22,46)	8,27 (22,03)			

(Fortsetzung)

Tabelle 31 (Fortsetzung): SF-36 (Duloxetin; primäre Auswertung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Positive Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Lebensqualität; Rohwerte
c: Für die Subskalen „körperliche Funktionsfähigkeit“ und „körperliche Rollenfunktion“ wird nur angegeben, dass in der Placebogruppe die Änderungen numerisch größer, aber nicht statistisch relevant waren. Für die Subskalen „Vitalität“, „soziale Funktionsfähigkeit“, „emotionale Rollenfunktion“ und „körperliche Schmerzen“ wird nur angegeben, dass in der Duloxetingruppe die Verbesserungen numerisch größer gegenüber Placebo waren.
d: Für die Subskalen „körperliche Funktionsfähigkeit“, „Vitalität“ und „körperliche Schmerzen“ wird nur angegeben, dass in der Duloxetingruppe ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Placebo beobachtet wurde. *Für die Subskalen „körperliche Rollenfunktion“, „soziale Funktionsfähigkeit“ und „emotionale Rollenfunktion“ wird nur angegeben, dass in der Duloxetingruppe die Verbesserungen numerisch größer gegenüber Placebo waren.*
e: Behandlungsunterschied der adjustierten Werte (LS means)
KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures, n. g.: nicht genannt / berichtet, n. s.: nicht signifikant, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, SF-36: Short-Form-36, vs.: versus

Ergebnisse der Meta-Analysen – SF-36

Abbildung 31 bis Abbildung 34 zeigen die Meta-Analysen zum SF-36. Basierend auf den vorbestimmten 2 Studienpools („Kurzzeit“- und „Langzeit“-Akutstudien) wurden die folgenden Meta-Analysen berechnet:

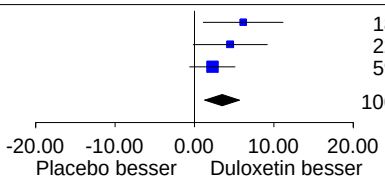
- 2 Analysen vs. Placebo (nur „Kurzzeit“ Akutstudien, da nur eine der beiden „Langzeit“ Akutstudien SF-36 Daten lieferte, siehe Kapitel zu Einzelstudienergebnissen oben)
- 2 Analysen vs. Fluoxetin (der einzige Komparator mit SF-36-Daten)

Somit waren alle Einzelstudienergebnisse der beiden Summenscores „psychische Gesundheit“ und „körperliche Gesundheit“ in Meta-Analysen enthalten.

Es wurden jeweils die Ergebnisse der primären Auswertungsstrategie jeder Studie (LOCF oder MMRM) berücksichtigt. Mehrere Dosisstufen zu einer Substanz wurden pro Studie zusammengefasst.

Gesamt-Score, Change from Baseline (SF-36 - Psych. Gesundheit)
Duloxetin vs. Placebo

Studie	Duloxetin n	Duloxetin Mittel	Duloxetin SD	Placebo n	Placebo Mittel	Placebo SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
Goldstein 2002	57	14.42	15.40	59	8.28	11.90		18.95	6.14 [1.12, 11.16]
HMAQ-B	69	15.21	14.50	65	10.71	13.00		22.01	4.50 [-0.16, 9.16]
Raskin 2007	196	8.93	13.08	98	6.68	10.99		59.04	2.25 [-0.59, 5.09]
Gesamt (95%-KI)	322			222				100.00	3.48 [1.30, 5.67]



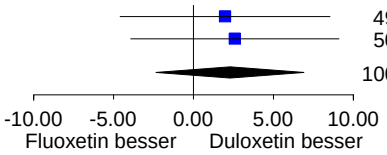
Heterogenität: Q=1.98, df=2 (p=0.371), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=3.12 (p=0.002), tau²=0.000

Abbildung 31: Meta-Analyse SF-36, Summenscore psychische Gesundheit, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SF-36: Short-Form-36, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Gesamt-Score, Change from Baseline (SF-36 - Psych. Gesundheit)
Duloxetin vs. Fluoxetin

Studie	Duloxetin n	Duloxetin Mittel	Duloxetin SD	Fluoxetin n	Fluoxetin Mittel	Fluoxetin SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
Goldstein 2002	57	14.42	15.40	29	12.44	14.30		49.65	1.98 [-4.58, 8.54]
HMAQ-B	69	15.21	14.50	30	12.62	15.50		50.35	2.59 [-3.93, 9.11]
Gesamt (95%-KI)	126			59				100.00	2.29 [-2.34, 6.91]



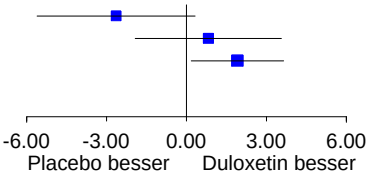
Heterogenität: Q=0.02, df=1 (p=0.897), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.97 (p=0.332), tau²=0.000

Abbildung 32: Meta-Analyse SF-36, Summenscore psychische Gesundheit, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SF-36: Short-Form-36, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Gesamt-Score, Change from Baseline (SF-36 - Körperl. Gesundheit)
Duloxetin vs. Placebo

Studie	Duloxetin n	Duloxetin Mittel	Duloxetin SD	Placebo n	Placebo Mittel	Placebo SD	WMD 95%-KI	WMD 95%-KI
Goldstein 2002	57	-1.34	8.00	59	1.30	8.30		-2.64 [-5.61, 0.33]
HMAQ-B	69	-0.47	7.40	65	-1.29	8.70		0.82 [-1.92, 3.56]
Raskin 2007	196	1.16	7.92	98	-0.75	6.75		1.91 [0.17, 3.65]



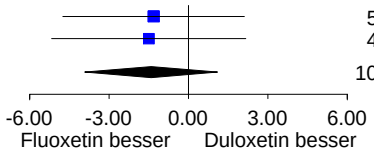
Heterogenität: Q=6.73, df=2 (p=0.034), I²=70.3%

Abbildung 33: Meta-Analyse SF-36, Summenscore körperliche Gesundheit, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SF-36: Short-Form-36, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Gesamt-Score, Change from Baseline (SF-36 - körperl. Gesundheit)
Duloxetin vs. Fluoxetin

Studie	Duloxetin n	Duloxetin Mittel	Duloxetin SD	Fluoxetin n	Fluoxetin Mittel	Fluoxetin SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
Goldstein 2002	57	-1.34	8.00	29	-0.02	7.50		53.29	-1.32 [-4.75, 2.11]
HMAQ-B	69	-0.47	7.40	30	1.03	9.00		46.71	-1.50 [-5.16, 2.16]
Gesamt (95%-KI)	126			59				100.00	-1.40 [-3.91, 1.10]



Heterogenität: Q=0, df=1 (p=0.944), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-1.1 (p=0.272), tau²=0.000

Abbildung 34: Meta-Analyse SF-36, Summenscore körperliche Gesundheit, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SF-36: Short-Form-36, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Die Meta-Analysen des SF-36 zeigten unterschiedliche Ergebnisse bezogen auf die beiden Summenscores.

Für den Summenscore psychische Gesundheit ergab sich im Vergleich von Duloxetin und Placebo ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetin (siehe Abbildung 31). Um die Relevanz dieses Effekts bzw. der beobachteten Effektstärke einzuschätzen, wurde auf eine Cohen's-d-Berechnung zurückgegriffen. Die Effektgröße bei den gepoolten Studien ergab mit 0,28 (95 %-KI [0,10; 0,45]) Punkten somit ein Ergebnis bei dem die untere Grenze des Konfidenzintervalls unterhalb von 0,2 lag. Nach einer Interpretation des Cohen's d umfasst ein kleiner Effekt eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen [58]. Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Vergleich von Duloxetin und Fluoxetin (Abbildung 32) ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Aus der Analyse des Summenscores psychische Gesundheit in der ambulanten Akuttherapie der Depression blieb der Nutzen von Duloxetin unklar. Ein Zusatznutzen gegenüber Fluoxetin wurde nicht belegt.

Für den Summenscore körperliche Gesundheit zeigte sich im Vergleich von Duloxetin und Placebo ein sehr heterogenes Bild, weshalb kein Gesamtschätzer ermittelt wurde (siehe Abbildung 33). Die Ergebnisse der Einzelstudien waren gegenläufig. Der Effekt von Duloxetin auf den Summenscore körperliche Gesundheit blieb damit unklar. Der Vergleich von Duloxetin und Fluoxetin (Abbildung 34) ergab auch für den Summenscore körperliche Gesundheit keinen statistisch signifikanten Unterschied bei niedriger Heterogenität.

Damit zeigte sich für den Summenscore körperliche Gesundheit in der ambulanten Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo kein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin. Ein Zusatznutzen gegenüber Fluoxetin wurde ebenfalls nicht belegt.

Diese Ergebnisse für die beiden Summenscores psychische und körperliche Gesundheit ließen sich in der Betrachtung der zum Teil limitiert berichteten Subskalen nicht mit klarem Muster zuteilen. Auf eine ausführlichere Beschreibung der einzelnen Subskalen pro Studie wird verzichtet.

Bezogen auf die „Langzeit"-Akuttherapie ergab sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin gegenüber Escitalopram (nicht statistisch signifikantes Ergebnis für alle 8 Subskalen).

QLDS (Quality of Life in Depression Scale)

In 5 Studien wurden QLDS-Daten erhoben und berichtet (siehe Tabelle 30). Es handelte sich um 4 Akutstudien (2 placebokontrollierte und 2 Paroxetin- und placebokontrollierte Studien) sowie die Langzeitstudie. Die Daten der 2 placebokontrollierten Studien sowie der Langzeitstudie lagen nur in Form der sekundär definierten Analyse LOCF vor. Daten zur primär definierten MMRM Analyse fehlten. Für eine detaillierte Beschreibung der QLDS siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Ergebnisse der Einzelstudien – QLDS-Gesamtscore

Tabelle 32 ermöglicht einen Überblick über die Daten der einzelnen Studien. Die Darstellung der Meta-Analysen erfolgt nach der Tabelle.

Eine Studie konnte nicht in die Meta-Analyse integriert werden: Die Langzeitstudie zur Rückfallprävention war die Einzige ihrer Art unter den eingeschlossenen Studien.

Im Ergebnis lieferte die Rückfallpräventionsstudie im Vergleich zu Placebo einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Duloxetin. Während die Werte unter Duloxetin über den Beobachtungszeitraum hinweg stabiler geblieben waren, nahm die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Placebo im Mittel ab. Bezüglich der Relevanz dieses Einzelergebnisses fand sich kein Hinweis auf einen Richtwert in der Literatur. Daher wurde eine Cohen's-d-Berechnung durchgeführt. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag für diese einzelne Studie bei -0,41 (95 %-KI [-0,68; -0,13]). Damit reichte das Konfidenzintervall in den Bereich eines mittleren, nach oben oberhalb des Bereichs eines kleinen Effekts, welcher nach einer Interpretation des Cohen's d eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen umfasst [58]. Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Tabelle 32: QLDS-Gesamtscore (Duloxetin; primäre Auswertung)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b] **(SE)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert**		**Auswertung**
				vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**	
Akutstudien						
lediglich placebokontrolliert						
Detke 2002a						
Duloxetin 60 mg	99	19,74 (7,62)	-10,65 (9,62)[c]	*-2,5*[d] *(-4,78; -0,22)*; 0,032		LOCF[e]
Placebo	110	18,60 (7,64)	-7,36 (8,78)[c]			
Detke 2002b						
Duloxetin 60 mg	103	17,01 (7,21)	-8,36 (9,01)[c]	*-4,09*[d] *(-6,42; -1,76)*; 0,001		LOCF[e]
Placebo	95	17,85 (8,10)	-4,41 (9,31)[c]			
aktiv- und placebokontrolliert						
Goldstein 2004						
Duloxetin 80 mg	78	17,22 (7,67)	-10,76[d] (1,05)	-2,89 (-5,79; 0); 0,050	n. g. *(-3,77; 1,94)*; *0,528*	MMRM
Paroxetin 20 mg	72	17,60 (8,49)	-9,85[d] (1,04)	-1,98 (-4,86; 0,9); 0,178		
Placebo	80	15,21 (7,32)	-7,87[d] (1,07)			
HMAT-A						
Duloxetin 80 mg	73	17,96 (8,67)	-8,32[d] (0,95)	n. g.; 0,106	n. g.; n. g.	MMRM
Paroxetin 20 mg	75	17,21 (7,49)	-9,38[d] (0,94)	n. g.; 0,015		
Placebo	82	15,88 (8,49)	-6,21[d] (0,92)			
Langzeitstudie (Rückfallprävention)						
Perahia 2006a						
Duloxetin 60 mg	105	5,85 (7,24)	-0,01[d] (0,82)	-3,46 (-5,54; -1,37); 0,001		LOCF[e]
Placebo	100	4,46 (5,41)	3,45[d] (0,86)			

(Fortsetzung)

Tabelle 32 (Fortsetzung): QLDS-Gesamtscore (Duloxetin; primäre Auswertung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik
c: SD
d: Adjustierte Werte (LS means)
e: Keine MMRM-Auswertung durchgeführt (primäre Analyse für HAMD / MADRS), Daten wurden nur zu Studienbeginn und am Endpunkt erhoben.
HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures, n. g.: nicht genannt / berichtet, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus

Ergebnisse der Meta-Analysen – QLDS-Gesamtscore

Abbildung 35 und Abbildung 36 zeigen die Meta-Analysen zur QLDS. Es konnten folgende Meta-Analysen durchgeführt werden:

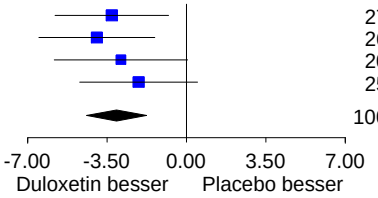
- eine Analyse vs. Placebo (nur „Kurzzeit“-Akutstudien)
- eine Analyse vs. Paroxetin (der einzige Komparator mit QLDS-Daten)

Somit waren alle Einzelstudienergebnisse (bis auf die oben beschriebene Langzeitstudie) in Meta-Analysen enthalten.

Es wurden jeweils, wenn vorhanden, die Ergebnisse der primären Auswertungsstrategie jeder Studie (LOCF oder MMRM) berücksichtigt. Mehrere Studienarme zu einer Substanz wurden pro Studie zusammengefasst.

Gesamt-Score, Change from Baseline (QLDS)
Duloxetin vs. Placebo

Studie	Duloxetin n	Duloxetin Mittel	Duloxetin SD	Placebo n	Placebo Mittel	Placebo SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD	95%-KI
Detke 2002a	99	-10.65	9.62	110	-7.36	8.78		27.59	-3.29	[-5.80, -0.78]
Detke 2002b	103	-8.36	9.01	95	-4.41	9.31		26.53	-3.95	[-6.51, -1.39]
Goldstein 2004	78	-10.76	9.27	80	-7.87	9.57		20.08	-2.89	[-5.83, 0.05]
HMAT-A	73	-8.32	8.12	82	-6.21	8.33		25.80	-2.11	[-4.70, 0.48]
Gesamt (95%-KI)	353			367				100.00	-3.08	[-4.40, -1.76]



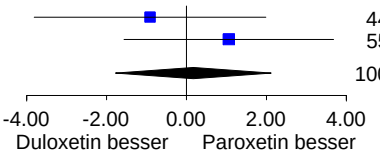
Heterogenität: Q=1.03, df=3 (p=0.795), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-4.59 (p=0.000), tau²=0.000

Abbildung 35: Meta-Analyse QLDS-Gesamtscore, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Gesamt-Score, Change from Baseline (QLDS)
Duloxetin vs. Paroxetin

Studie	Duloxetin n	Duloxetin Mittel	Duloxetin SD	Paroxetin n	Paroxetin Mittel	Paroxetin SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD	95%-KI
Goldstein 2004	78	-10.76	9.27	72	-9.85	8.82		44.99	-0.91	[-3.81, 1.99]
HMAT-A	73	-8.32	8.12	75	-9.38	8.14		55.01	1.06	[-1.56, 3.68]
Gesamt (95%-KI)	151			147				100.00	0.17	[-1.77, 2.12]



Heterogenität: Q=0.98, df=1 (p=0.323), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.18 (p=0.861), tau²=0.000

Abbildung 36: Meta-Analyse QLDS-Gesamtscore, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Die Meta-Analysen der QLDS zeigten im Vergleich von Duloxetin und Placebo ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetin (siehe Abbildung 35). Auch hier wurde für eine Einschätzung der Relevanz des Gruppenunterschieds Cohen's d berechnet. In einer Interpretation des Cohen's d wird eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen als kleiner Effekt benannt [58]. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag bei den gepoolten Studien mit -0,34 (95 %-KI [-0,49; -0,20]) somit im Bereich eines kleinen Effekts. Hierbei lag das gesamte Konfidenzintervall in diesem Bereich. Von einer Relevanz des beobachteten Effekts war somit auszugehen.

Der Vergleich von Duloxetin und Paroxetin (Abbildung 36) ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Somit ergab sich für die QLDS in der ambulanten Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin. In der einzigen Studie zur Langzeittherapie / Rückfallprävention blieb der Nutzen dagegen unklar. Der Vergleich von Duloxetin mit Paroxetin zeigte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin in der Akuttherapie.

Q-LES-Q (Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire)

Tabelle 30 zeigt 2 Studien zur Akuttherapie, in denen Q-LES-Q-Daten erhoben und berichtet wurden. Dies waren eine aktiv- und placebokontrollierte sowie eine aktivkontrollierte Studie (Vergleichssubstanz jeweils Escitalopram). Für eine detaillierte Beschreibung des Q-LES-Q siehe Anhang E. Eine Zunahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der Symptomatik.

Tabelle 33: Q-LES-Q (Duloxetin; primäre Auswertung)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b] **(SE)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert**		**Auswertung**
				vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**	
Akutstudien						
lediglich aktivkontrolliert						
Khan 2007						
Duloxetin 60 mg	126	44,3 (9,1)	10,6 (11,9)		n. g.; „n. s.“	LOCF
Escitalopram 10–20 mg	136	44,2 (10,0)	12,2 (11,3)			
aktiv- und placebokontrolliert						
Nierenberg 2007 (Akutphase)						
Duloxetin 60 mg	273[c]	n. g.	n. g.	n. g.; „sign.“	n. g.; „n. s.“	MMRM
Escitalopram 10 mg	274[c]	n. g.	n. g.	n. g.; „n. s.“		
Placebo	137[c]	n. g.	n. g.			
Pigott 2007 (Akut- und Extensionsphase)						
Duloxetin 60–120 mg	273[c]			nicht berichtet		
Escitalopram 10–20 mg	274[c]					
Placebo	137[c]					

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Positive Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik
c: N randomisiert, da Zahl der Patienten in Auswertung nicht genannt
KI: Konfidenzintervall, n. g.: nicht berichtet; n. s.: nicht signifikant, Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; sign.: signifikant, vs.: versus

Die lediglich Escitalopram-kontrollierte Studie von Khan 2007 erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied der Substanzen. Bei Nierenberg 2007 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zu Placebo bei ansonsten nicht statistisch signifikanten Ergebnissen berichtet, dies konnte jedoch nicht anhand von Werten nachvollzogen werden, weshalb die Relevanz des statistisch signifikanten Effekts unsicher bleibt. Für die Extensionsphase dieser Studie wurden keine Daten berichtet (siehe Tabelle 33). Damit ergab sich für den Q-LES-Q kein Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin gegenüber Escitalopram. Der Nutzen im Vergleich von Duloxetin gegenüber Placebo war aufgrund fehlender Werte unklar.

Gesamtergebnis für gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zum Einfluss auf gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand SF-36, QLDS und Q-LES-Q) wurden in 11 Studien erhoben und berichtet.

Die Meta-Analysen des SF-36 zeigten für den Summenscore psychische Gesundheit ein im Vergleich von Duloxetin und Placebo statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetin. Die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Vergleich von Duloxetin und Fluoxetin ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied. Somit blieb der Nutzen von Duloxetin in der ambulanten Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo unklar. Ein Zusatznutzen gegenüber Fluoxetin wurde nicht belegt. Für den Summenscore körperliche Gesundheit wurde im Vergleich von Duloxetin und Placebo aufgrund hoher Heterogenität kein Gesamtschätzer ermittelt. Die Ergebnisse der Einzelstudien waren hierbei konträr. Der Vergleich von Duloxetin und Fluoxetin ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied. Damit zeigte sich für den Summenscore körperliche Gesundheit in der ambulanten Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo kein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin. Ein Zusatznutzen gegenüber Fluoxetin wurde ebenfalls nicht belegt. Bezogen auf die „Langzeit"-Akuttherapie ergab sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin gegenüber Escitalopram (nicht statistisch signifikantes Ergebnis für alle 8 Subskalen).

Die Meta-Analysen der QLDS zeigten im Vergleich von Duloxetin und Placebo in der Kurzzeittherapie ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetin. Von einer Relevanz des beobachteten Effekts war auszugehen. Die einzige Rückfallpräventionsstudie zeigte im Vergleich von Duloxetin und Placebo ein anderes Endergebnis. Hier resultierte zwar auch ein statistisch signifikanter Vorteil für Duloxetin, die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Vergleich von Duloxetin und Paroxetin ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied. Somit ergab sich für die QLDS in der ambulanten Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin. Dieses Ergebnis wurde in der einzigen Studie zur Langzeittherapie / Rückfallprävention nicht gezeigt, hier blieb der Nutzen unklar. Der Vergleich von Duloxetin mit Paroxetin zeigte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin in der Akuttherapie.

Für den Q-LES-Q ergab sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin gegenüber Escitalopram. Der Nutzen im Vergleich von Duloxetin gegenüber Placebo war aufgrund fehlender Werte unklar.

Zusammenfassend zeigte sich für die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität in der ambulanten Akuttherapie der Depression ein Beleg für einen Nutzen, der jedoch lediglich für die QLDS beobachtet wurde. Somit ergab sich dieser Nutzen anhand einer krankheitsspezifischen Skala. Die generischen Lebensqualitätsskalen SF-36 und Q-LES-Q erbrachten keinen Beleg für einen Nutzen bzw. ließen den Nutzen von Duloxetin unklar

(siehe auch Abschnitt 6, Diskussion). Auch in der Rückfallprävention der Depression ergab sich ein Effekt, dessen Relevanz nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden konnte, auch hier blieb der Nutzen unklar. Ein Zusatznutzen wurde im Vergleich von Duloxetin und Fluoxetin, Paroxetin sowie Escitalopram in der Akuttherapie nicht belegt.

5.2.2.8 Soziales Funktionsniveau einschließlich Arbeits- und Erwerbsfähigkeit

Zur Beurteilung des Therapieziels Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus wurden die in Tabelle 34 dargestellten Skalen berücksichtigt. Die Sortierung der Studien nach Komparatoren stellt auch mehrere Publikationen zu einer Studie getrennt dar, um einen einmaligen Überblick der verfügbaren Daten zu ermöglichen. Wie die Übersicht zeigt, ist für die Studien, welche eine Skalenerhebung zu sozialem Funktionsniveau ankündigten, eine gute Datenverfügbarkeit gegeben.

Tabelle 34: Übersicht der patientenrelevanten Skalen – soziales Funktionsniveau (Duloxetin)

	soziales Funktionsniveau			
	EWPS	**SAS-SR**	**WPAI**	**SDS**
Akutstudien				
lediglich placebokontrolliert				
Brannan 2005	-	-	-	-
Brecht 2007	-	-	-	-
Detke 2002a	-	-	-	-
Detke 2002b	-	-	-	-
aktiv- und placebokontrolliert				
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor				
Escitalopram				
Nierenberg 2007 Akutphase	●	-	-	●
Pigott 2007 (Akut-) und Extensionsphase	●	-	-	●
Clayton 2007 Akut- und Extensionsphase,sexuelle Dysfunktion	(●)	-	-	(●)
Fluoxetin				
Goldstein 2002	-	-	-	-
HMAQ-B	-	-	-	-
Paroxetin				
Detke 2004	-	-	-	●
Goldstein 2004	-	-	-	-
HMAT-A	-	-	-	-
Perahia 2006b	-	-	-	■
lediglich aktivkontrolliert				
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor				
Escitalopram				
Khan 2007	-	-	-	-
Wade 2007	-	-	-	●
Paroxetin				
Lee 2007	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 34 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – soziales Funktionsniveau (Duloxetin)

	soziales Funktionsniveau			
	EWPS	**SAS-SR**	**WPAI**	**SDS**
spezielle Fragestellungen				
ältere Patienten				
Raskin 2007 HMBV	-	-	-	-
Wise 2007 HMBV	-	-	-	-
Langzeitstudie (Rückfallprävention)				
Perahia 2006a	-	-	-	●

Die dargestellten Skalen entsprechen dem Gesamtpool der für den vorliegenden Nutzenbericht berücksichtigten Skalen (für Duloxetin und Venlafaxin).
■: *Daten stammen hauptsächlich aus den Studienberichten der Hersteller.*
(●): Daten erhoben aber nicht berichtet
●: Daten berichtet
EWPS: Endicott Work Productivity Scale, SAS-SR: Social Adjustment Scale-Self-Report, SDS: Sheehan Disability Scale, WPAI: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire

EWPS (Endicott Work Productivity Scale)

Wie Tabelle 34 zu entnehmen ist, wurden lediglich in einer Studie EWPS-Daten erhoben und berichtet. Die zugrunde liegende Studie bestand aus einer Akut- und Extensionsphase (Escitalopram- und placebokontrolliert). Für eine detaillierte Beschreibung der EWPS siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der Symptomatik.

Tabelle 35: EWPS (Duloxetin; primäre Auswertung)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Mittelwert bei Studien-beginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studien-beginn**[b] **(SE)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert**		**Auswertung**
				vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**	
Akutstudien						
aktiv- und placebokontrolliert						
Nierenberg 2007 (Akutphase)						
Duloxetin 60 mg	273[c]	n. g.	n. g.	n. g.; „n. s.“	n. g.; „n. s.“	MMRM
Escitalopram 10 mg	274[c]	n. g.	n. g.	n. g.; „n. s.“		
Placebo	137[c]	n. g.	n. g.			
Pigott 2007 (Akut-) und Extensionsphase)						
Duloxetin 60–120 mg	273[c]	n. g.	n. g.	n. g.; „n. s.“	n. g.; „n. s.“	MMRM
Escitalopram 10–20 mg	274[c]	n. g.	n. g.	n. g.; „n. s.“		
Placebo	137[c]	n. g.	n. g.			

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik
c: N randomisiert, da Zahl der Patienten in Auswertung nicht genannt
EWPS: Endicott Work Productivity Scale, KI: Konfidenzintervall, n. g.: nicht berichtet; n. s.: nicht signifikant; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler, vs.: versus

Aus der Studie von Nierenberg / Pigott 2007 standen keine Daten zum Gesamtscore zur Verfügung. Die Autoren gaben lediglich an, dass keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Duloxetin, Placebo und Escitalopram auftraten (siehe Tabelle 35).

Für die EWPS ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zu Placebo oder Escitalopram, jedoch ohne Angabe von Werten. Es zeigte sich somit kein Beleg für einen Nutzen oder Zusatznutzen von Duloxetin gegenüber Placebo bzw. Escitalopram in der „Kurzzeit“- und „Langzeit“-Akuttherapie.

SDS (Sheehan Disability Scale)

Anhand von Tabelle 34 ist nachzuvollziehen, dass in 5 Studien SDS-Daten erhoben wurden. Diese beinhalteten 3 aktiv- und placebokontrollierte (2xParoxetin, 1xEscitalopram als Vergleich), eine aktivkontrollierte Studie (Escitalopram) sowie die Langzeitstudie. Die Daten der 2 Paroxetin- und placebokontrollierten Studien sowie der Langzeitstudie lagen nur in Form der sekundär definierten Analyse LOCF vor. Daten zur primär definierten MMRM-Analyse fehlten. Für eine detaillierte Beschreibung der SDS siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bedeutet eine Verbesserung der Symptomatik.

Ergebnisse der Einzelstudien – SDS-Gesamtscore

Tabelle 36 liefert einen Überblick über die Daten der Einzelstudien. Die Betrachtung der Meta-Analysen erfolgt nach der Tabelle.

Drei Studien konnten nicht in eine Meta-Analyse eingeschlossen werden:

Die Studie Nierenberg 2007, inklusive ihrer Extensionsphase Pigott 2007, lieferte nur die Aussage, dass die jeweiligen Ergebnisse von Duloxetin gegenüber Placebo oder Escitalopram keine statistisch signifikanten Unterschiede ergaben. Werte wurden nicht berichtet, damit konnte keine Meta-Analyse erfolgen.

Wade 2007 war die einzige 6-Monats-Akutstudie, die detailliertere Daten lieferte. Anhand der Skalenwerte zum Studienende zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Escitalopram (niedrigerer Wert zum Studienende) gegenüber Duloxetin. Da sich bezüglich der Relevanz dieses Einzelergebnisses kein Hinweis auf einen Richtwert in der Literatur fand, wäre eine Bewertung über ein statistisches Maß (Cohen's d) notwendig gewesen. Hierzu fehlten jedoch in den vorliegenden Daten zur Studie Angaben zu Streuungsmaßen, sodass die Relevanz des Effekts unsicher blieb.

Die Langzeitstudie zur Rückfallprävention war die einzige ihrer Art unter den eingeschlossenen Studien. Im Vergleich zu Placebo zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Duloxetin mit stabileren Werten im Beobachtungszeitraum. Zur Einschätzung der Relevanz wurde eine Cohen's-d-Berechnung durchgeführt. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag bei -0,55 (95 %-KI [-0,83; -0,28]). Damit befand sich das Konfidenzintervall im Bereich eines kleinen bis mittleren Effekts, welcher nach einer Interpretation des Cohen's d eine Effektgröße von 0,5 bis 0,8 Standardabweichungen umfasst [58]. Die untere Grenze des Konfidenzintervalls reichte hierbei in den Bereich eines großen Effekts hinein. Von einer Relevanz des beobachteten Effekts war somit auszugehen.

Tabelle 36: SDS (Duloxetin; primäre Auswertung)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b] **(SE)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert**		**Auswertung**
				vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**	
Akutstudien						
lediglich aktivkontrolliert						
Wade 2007						
Duloxetin 60 mg	146	20,5 (n. g.)	9,95 (n. g.)[c]		n. g.; <0,05	LOCF
Escitalopram 20 mg	141	20,5 (n. g.)	7,58 (n. g.)[c]			
aktiv- und placebokontrolliert						
Detke 2004						
Duloxetin 80 mg	90	17,61 (6,98)	-7,15[d] (0,76)	-2,65[d] (-4,73; -0,56); 0,013	2,01[d] (-0,14; 4,16); 0,067	LOCF[e]
Duloxetin 120 mg	92	19,39 (6,36)	-7,72[d] (0,74)	-3,21[d] (-5,28; -1,14); 0,002	1,44[d] (-0,68; 3,56); 0,183	
Paroxetin 20 mg	80	19,21 (6,42)	-9,16[d] (0,8)	-4,65[d] (-6,80; -2,51); <0,001		
Placebo	88	19,02 (6,32)	-4,51[d] (0,76)			
Nierenberg 2007 (Akutphase)						
Duloxetin 60 mg	273[f]	n. g.	n. g.	n. g.; „n. s.“	n. g.; „n. s.“	MMRM
Escitalopram 10 mg	274[f]	n. g.	n. g.	n. g.; „n. s.“		
Placebo	137[f]	n. g.	n. g.			
Pigott 2007 (Akut-) und Extensionsphase						
Duloxetin 60–120 mg	273	n. g.	n. g.	n. g.; „n. s.“	n. g.; „n. s.“	MMRM
Escitalopram 10–20 mg	274	n. g.	n. g.	n. g.; „n. s.“		
Placebo	137	n. g.	n. g.			

(Fortsetzung)

Tabelle 36 (Fortsetzung): SDS (Duloxetin; primäre Auswertung)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b] **(SE)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert**		**Auswertung**
				vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**	
Perahia 2006b						
Duloxetin 80 mg	*90*	*20,74 (5,53)*	*-9,37*[d] *(0,75)*	*-3,21*[d] *(-5,21; -1,21); 0,002*	*0,19*[d] *(-1,93; 2,31); 0,862*	LOCF[e]
Duloxetin 120 mg	*96*	*20,69 (5,46)*	*-10,01*[d] *(0,72)*	*-3,86*[d] *(-5,83; -1,89); < 0,001*	*-0,46*[d] *(-2,55; 1,63); 0,665*	
Paroxetin 20 mg	*90*	*20,79 (5,54)*	*-9,55*[d] *(0,78)*	*-3,4*[d] *(-5,45; -1,35); 0,001*		
Placebo	*96*	*19,97 (6,61)*	*-6,16*[d] *(0,69)*			
Langzeitstudie (Rückfallprävention)						
Perahia 2006a						
Duloxetin 60 mg	107	7,08 (6,41)	0,15[d] (0,72)	-4,12 (-6,06; -2,18); <0,001		LOCF[g]
Placebo	102	5,77 (5,56)	4,26[d] (0,73)			

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik
c: Werte zum Studienende, kleinerer Wert: größere Verbesserung der Symptomatik
d: Adjustierte Werte (LS means)
e: Keine MMRM-Auswertung verfügbar (primäre Analyse für HAMD / MADRS)
f: N randomisiert, da Zahl der Patienten in Auswertung nicht genannt
g: Keine MMRM-Auswertung durchgeführt (primäre Analyse für HAMD / MADRS)
KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures, n. g.: nicht genannt / berichtet, n. s.: nicht signifikant, SD: Standardabweichung, SDS: Sheehan Disability Scale, SE: Standardfehler, vs.: versus

Ergebnisse der Meta-Analysen – SDS-Gesamtscore

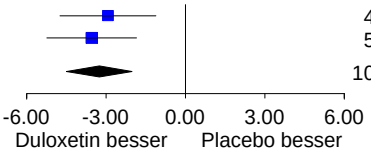
Die Meta-Analysen zum SDS-Gesamtscore sind Abbildung 37 und Abbildung 38 zu entnehmen. Folgende Meta-Analysen waren anhand der gegebenen Studiendaten durchführbar:

- eine Analyse vs. Placebo
- eine Analyse vs. Paroxetin

Es wurden jeweils, falls vorhanden, die Ergebnisse der primären Auswertungsstrategie jeder Studie (LOCF oder MMRM) berücksichtigt. Mehrere Dosisstufen zu einer Substanz wurden pro Studie zusammengefasst.

Gesamt-Score, Change from Baseline (SDS)
Duloxetin vs. Placebo

Studie	Duloxetin n	Duloxetin Mittel	Duloxetin SD	Placebo n	Placebo Mittel	Placebo SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
Detke 2004	182	-7.44	7.14	88	-4.51	7.13		46.48	-2.93 [-4.74, -1.11]
Perahia 2006b	186	-9.70	7.07	96	-6.16	6.76		53.52	-3.54 [-5.23, -1.85]
Gesamt (95%-KI)	368			184				100.00	-3.26 [-4.49, -2.02]



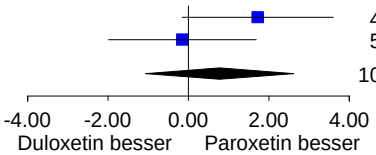
Heterogenität: Q=0.23, df=1 (p=0.629), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-5.16 (p=0.000), tau²=0.000

Abbildung 37: Meta-Analyse SDS-Gesamtscore, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SDS: Sheehan Disability Scale, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Gesamt-Score, Change from Baseline (SDS)
Duloxetin vs. Paroxetin

Studie	Duloxetin n	Duloxetin Mittel	Duloxetin SD	Paroxetin n	Paroxetin Mittel	Paroxetin SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
Detke 2004	182	-7.44	7.14	80	-9.16	7.16		49.39	1.72 [-0.16, 3.60]
Perahia 2006b	186	-9.70	7.07	90	-9.55	7.40		50.61	-0.15 [-1.99, 1.69]
Gesamt (95%-KI)	368			170				100.00	0.77 [-1.06, 2.61]



Heterogenität: Q=1.95, df=1 (p=0.163), I²=48.7%
Gesamteffekt: Z Score=0.83 (p=0.408), tau²=0.854

Abbildung 38: Meta-Analyse SDS-Gesamtscore, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SDS: Sheehan Disability Scale, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Die Meta-Analyse im Vergleich von Duloxetin und Placebo zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetin (Abbildung 37). Die Berechnung des Cohen's d ergab eine

Effektgröße gemessen in Standardabweichungen, die bei -0,46 (95 %-KI [-0,64; -0,28]) lag. Damit befand sich die obere Grenze des Konfidenzintervalls im Bereich eines kleinen Effekts (0,2 bis 0,5 Standardabweichungen [58]). Von einer Relevanz des beobachteten Effekts war somit auszugehen.

Der Vergleich von Duloxetin und Paroxetin (Abbildung 38) zeigte hingegen keinen statistisch signifikanten Unterschied bei mittlerer Heterogenität.

Somit ergab sich für die SDS in der ambulanten Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin. Dieses Ergebnis konnte auch anhand einer Studie zur Langzeittherapie / Rückfallprävention gezeigt werden (Hinweis auf einen Nutzen). Das Ergebnis der einzigen placebokontrollierten „Langzeit"-Akutstudie (Pigott 2007) lieferte nur sehr limitierte Daten, ein Beleg für einen Nutzen gegenüber Placebo ergab sich nicht.

Der Vergleich von Duloxetin mit dem SSRI Paroxetin zeigte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin. Dieses Ergebnis wurde auch gegenüber Escitalopram in der „Kurzzeit"-Akuttherapie beobachtet. Für die „Langzeit"-Akuttherapie blieb der Zusatznutzen von Duloxetin im Vergleich zu Escitalopram unklar.

Gesamtergebnis für soziales Funktionsniveau

Daten zum Einfluss auf das soziale Funktionsniveau (gemessen anhand EWPS und / oder SDS) wurden in 5 Studien erhoben und berichtet.

Für die EWPS ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zu Placebo oder Escitalopram, jedoch ohne Angabe von Werten. Es zeigte sich somit kein Beleg für einen Nutzen oder Zusatznutzen von Duloxetin gegenüber Placebo bzw. Escitalopram in der „Kurzzeit"- und „Langzeit"-Akuttherapie.

Die Daten zur SDS in der ambulanten Akuttherapie der Depression ergaben aus dem Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikantes und relevantes Resultat und damit einen Beleg für einen Nutzen von Duloxetin. Dieses Ergebnis zeigte sich auch anhand einer Studie zur Rückfallprävention (Hinweis auf einen Nutzen). Für die „Langzeit"-Akuttherapie gab es keinen Beleg für einen Nutzen. Der Vergleich von Duloxetin mit dem SSRI Paroxetin zeigte kein statistisch signifikantes Ergebnis und keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin. Dieses Ergebnis wurde auch gegenüber Escitalopram in der „Kurzzeit"-Akuttherapie beobachtet. In der „Langzeit"-Akuttherapie war der Zusatznutzen von Duloxetin im Vergleich zu Escitalopram unklar.

Zusammenfassend ergab sich hinsichtlich des Einflusses auf das soziale Funktionsniveau ein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin gegenüber Placebo in der ambulanten Akuttherapie der Depression („Kurzzeit"-Akutstudien). Dieser Nutzen zeigte sich auch in der einzigen

Langzeitstudie zur Rückfallprävention. Es ist zu beachten, dass der Beleg für einen Nutzen anhand der Daten zur SDS zustande kam, einer Skala, die zur Bewertung des allgemeinen sozialen Funktionsniveaus dient. Die Daten zur EWPS, einer Skala zur Bewertung subjektiver Arbeitsproduktivität speziell bei psychiatrischen Patienten, lieferten keinen Beleg für einen Nutzen. Dieses Resultat basierte jedoch nur auf einer Studie, die nicht alle benötigten Werte angab. Die gleiche Studie (Nierenberg 2007) lieferte ähnlich limitierte und nicht für einen Nutzen sprechende Daten zur SDS, welche nicht in die Meta-Analyse integriert werden konnten. Der Gesamtpool der anderen placebokontrollierten Studien zu dieser Skala erbrachte in der Meta-Analyse dann ein statistisch signifikantes Ergebnis (siehe auch Abschnitt 6, Diskussion).

Für die „Langzeit"-Akuttherapie ergab sich anhand beider Skalen kein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin gegenüber Placebo.

Ein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber Paroxetin und Escitalopram („Kurzzeit"- und „Langzeit"-Akutstudien) fand sich nicht.

5.2.2.9 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Zur Beurteilung des Therapieziels Verringerung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden unerwünschte Ereignisse und die in Tabelle 37 dargestellten Skalen berücksichtigt. Die Sortierung der Studien nach Komparatorsubstanzklassen und Darstellung mehrerer Publikationen zu einer Studie getrennt bietet einen Überblick der verfügbaren Daten. Insgesamt kann für die Daten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen von einer guten Datenverfügbarkeit ausgegangen werden. Für die vorliegende Auswertung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse in den Studien, die Raten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und die Studienabbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen herangezogen. Als weitere relevante Themenbereiche wurden sexuelle Dysfunktion und Bluthochdruck betrachtet. Die verschiedenen Parameter werden im Folgenden in eigenen Kapiteln dargestellt. Eine darüber hinausgehende Betrachtung unerwünschter Arzneimittelwirkungen erfolgte nicht.

Tabelle 37: Übersicht Zielparameter unerwünschte Ereignisse und patientenrelevante Skalen zu sexueller Dysfunktion (Duloxetin)

	UEs	**sexuelle Dysfunktion**	
		ASEX	**CSFQ**
Akutstudien			
lediglich placebokontrolliert			
Brannan 2005	●	-	-
Brecht 2007	●	-	-
Detke 2002a	●	-	-
Detke 2002b	●	-	-
aktiv- und placebokontrolliert			
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor			
Escitalopram			
Nierenberg 2007 HMCR Akutphase	●	-	●
Pigott 2007 HMCR (Akut-) und Extensionsphase	●	-	●
Clayton 2007 HMCR Akut- und Extensionsphase (sexuelle Dysfunktion)	●	-	●
Fluoxetin			
Goldstein 2002	●	●	-
HMAQ-B	●	●	-
Paroxetin			
Detke 2004	●	●	-
Goldstein 2004	●	●	-
HMAT-A	●	●	-
Perahia 2006b	●	●	-

(Fortsetzung)

Tabelle 37 (Fortsetzung): Übersicht Zielparameter unerwünschte Ereignisse und patientenrelevante Skalen zu sexueller Dysfunktion (Duloxetin)

	UEs	**sexuelle Dysfunktion**	
		ASEX	**CSFQ**
lediglich aktivkontrolliert			
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor			
Escitalopram			
Khan 2007	●	-	-
Wade 2007	●	-	-
Paroxetin			
Lee 2007	●	-	-
spezielle Fragestellungen			
ältere Patienten			
Raskin 2007 HMBV	●	-	-
Wise 2007 HMBV	●	-	-
Langzeitstudie (Rückfallprävention)			
Perahia 2006a	●	-	-

(●): Daten erhoben aber nicht berichtet
●: Daten berichtet
ASEX: Arizona Sexual Experience Questionnaire, CSFQ: Changes in Sexual Functioning Questionnaire, UEs: unerwünschte Ereignisse

5.2.2.9.1 Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Tabelle 38 fasst die Ergebnisse zu Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und die Studienabbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen zusammen. Bei der Erfassung der Daten wurde davon ausgegangen, dass es sich um Patientenzahlen und nicht um Ereigniszahlen handelt, selbst wenn dies in den Quelldaten nicht immer explizit spezifiziert wurde.

Tabelle 38: Unerwünschte Ereignisse: Gesamtraten und Studienabbrüche (Duloxetin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Gesamtrate unerwünschter Ereignisse N (%)**	**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse N (%)**	**Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse N (%)**
Akutstudien				
lediglich placebokontrolliert				
Brannan 2005				
Duloxetin 60 mg	141	n. g.	1 (1)[b]	20[b] (14)
Placebo	141	n. g.	1 (1)[b]	3[b] (2)
Brecht 2007				
Duloxetin 60 mg	162	90 (56)	3 *(2)*	17 (11)
Placebo	165	75 (46)	0 *(0)*	*9* (6)
Detke 2002a				
Duloxetin 60 mg	128	111 (87)	2 (*2*)	16 (13)
Placebo	139	108 (78)	0 (*0*)	6 (4)
Detke 2002b				
Duloxetin 60 mg	123	118 (96)	0 (*0*)	17 (14)
Placebo	122	92 (75)	3 (*3*)	3 (3)
lediglich aktivkontrolliert				
Khan 2007				
Duloxetin 60 mg	138	106[b] (77)	5 (4)[b]	17 (12)[b]
Escitalopram 10–20 mg	140	110[b] (78)	1 (1)[b]	3 (2)[b]
Lee 2007				
Duloxetin 60 mg	238	185 (78)	4 (2)	20 (8)
Paroxetin 20 mg	240	168 (70)	0 (0)	17 (7)
Wade 2007			gesamt: 8 (3)[b]	
Duloxetin 60 mg	151	113 (75)		26 (17)
Escitalopram 20 mg	144	111 (77)[b]		13 (9)[b]
aktiv- und placebokontrolliert				
Detke 2004				
Duloxetin 80 mg	95	49 (52)	0 (0)	4 (4)
Duloxetin 120 mg	93	47 (51)	0 (0)	3 (3)
Paroxetin 20 mg	86	39 (45)	1 (1)	3 (4)
Placebo	93	35 (38)	0 (0)	3 (3)
Goldstein 2002				
Duloxetin 40–120 mg	70	62 (89)	0 (0)	7 (10)
Fluoxetin 20 mg	33	30 (91)	0 (0)	1 (3)
Placebo	70	58 (83)	0 (0)	3 (4)
Goldstein 2004				
Duloxetin 80 mg	91	76 (84)	1 (*1*)	14 (*15*)
Paroxetin 20 mg	87	76 (87)	1 (1)	8 (*9*)
Placebo	89	61 (69)	0 (0)	8 (*9*)

(Fortsetzung)

Tabelle 38 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse: Gesamtraten und Studienabbrüche (Duloxetin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Gesamtrate unerwünschter Ereignisse N (%)**	**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse N (%)**	**Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse N (%)**
aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)				
HMAQ-B				
Duloxetin 40–120 mg	82	73 (89)	0 (0)	*8 (10)*[b]
Fluoxetin 20 mg	37	32 (87)	0 (0)	*3 (8)*[b]
Placebo	75	55 (73)	2 (3)	*5 (7)*[b]
HMAT-A				
Duloxetin 80 mg	84	75 (89)	1 (1)	13 (16)
Paroxetin 20 mg	89	71 (80)	0 (0)	10 (11)
Placebo	90	63 (70)	1 (1)	3 (3)
Nierenberg 2007 (Akutphase)				
Duloxetin 60 mg	273	234[b] (86)	7 (3)	20 (7)
Escitalopram 10 mg	274	222[b] (81)	3 (1)	14 (5)
Placebo	137	107[b] (78)	2 (2)	8 (6)
Pigott 2007 (Akut-) und Extensionsphase)				
Duloxetin 60–120 mg	273	241 (88)	7 (3)	35 (13)
p-Wert vs. Placebo		0,107[c]	0,486[d]	0,444[c]
p-Wert vs. Escitalopram			0,244[d]	
Escitalopram 10–20 mg	274	237 (87)	3 (1)	33 (12)
Placebo	137	113 (83)	2 (2)	14 (10)
Perahia 2006b				
Duloxetin 80 mg	93	39 (42)	0 (*0*)	*4 (4)*
Duloxetin 120 mg	103	34 (33)	1 (*1*)	*4 (4)*
Paroxetin 20 mg	97	35 (36)	2 (*2*)	*4 (4)*
Placebo	99	29 (29)	0 (*0*)	*2 (2)*
ältere Patienten				
Raskin 2007 Wise 2007				
Duloxetin 60 mg	207	145 (70)	1 (1)	20 (10)
Placebo	104	67 (64)	4 (4)	9 (9)
Langzeitstudie (Rückfallprävention)				
Perahia 2006a				
Duloxetin 60 mg	136	82 (60)	*5 (4)*	5 (4)
Placebo	142	98 (69)	*2 (1)*	5 (4)
p-Wert vs. Placebo		0,128[c]	0,246[d]	0,997[d]

a: Zahl der randomisierten Patienten
b: Berechnet
c: Berechnung des IQWiG (χ^2 Test)
d: Berechnung des IQWiG (Chan-Test [74])
n. g.: nicht genannt / berichtet

Ergebnisse der Einzelstudien – Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Tabelle 38 liefert einen vollständigen Überblick der Basisdaten zu unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Abbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Die zusammenfassende Betrachtung der Meta-Analysen erfolgt weiter unten.

Einige Studienarme konnten für die Meta-Analyse einzelner Parameter nicht berücksichtigt werden:

Duloxetin vs. Placebo

- Brannan 2005 lieferte keine Daten für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse
- Für die 6-Monats-Akutstudie Pigott 2007 war keine Meta-Analyse möglich, da keine placebokontrollierte Vergleichsstudie mit dieser Studiendauer existierte. Insgesamt zeigte sich für diese Studie, bezogen auf unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbrüche, ein relativ ausgewogenes Ergebnis von Duloxetin gegenüber Placebo mit statistisch nicht signifikanten Unterschieden.

Duloxetin vs. Escitalopram

- Ebenso ergab sich kein Pool für die beiden „Langzeit“-Akutstudien Pigott 2007 und Wade 2007 für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, da für die letztgenannte Studie nur eine Gesamtrate über alle Gruppen verfügbar war, welche keine Interpretation zuließ. Die Ergebnisse schwerwiegender unerwünschter Ereignisse für Pigott 2007 im Vergleich von Duloxetin und Escitalopram ergaben mit Prozentraten von 3 und 1 (Duloxetin bzw. Escitalopram) keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Die Langzeitstudie zur Rückfallprävention Perahia 2006a konnte ebenfalls keiner Meta-Analyse zugeordnet werden, da nur eine solche Studie im Nutzenbewertungspool vorkam. In dieser Studie zum Vergleich von Duloxetin und Placebo ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für Abbruchraten, unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

Bezogen auf die Studieneinzeldaten fiel auf, dass bei Studien mit höheren Duloxetindosierungen die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen nicht eindeutig höher oder niedriger war als bei niedrigerer Duloxetindosierung.

Ergebnisse der Meta-Analysen – Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Abbildung 39 bis Abbildung 44 zeigen die Meta-Analysen zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse. Die Analysen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Abbruchraten wegen unerwünschter Ereignisse sind Abbildung 45 bis Abbildung 49 bzw. Abbildung 50 bis Abbildung 55 zu entnehmen.

Die bereits erwähnten 2 Studienpools („Kurzzeit"- und „Langzeit"-Akutstudien) ermöglichten für die o. g. Zielgrößen folgende Meta-Analysen:

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

- eine Analyse vs. Placebo (nur „Kurzzeit"-Akutstudien, da nur eine der beiden „Langzeit"-Akutstudien placebokontrolliert war, siehe auch Kapitel zu Einzelstudienergebnissen oben)
- eine Analyse vs. SSRI (die einzige Komparator-Substanzklasse)
- 4 Analysen vs. die jeweilige aktive Vergleichssubstanz (inklusive einer Analyse für den „Langzeit"-Pool)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

- eine Analyse vs. Placebo (nur „Kurzzeit"-Akutstudien, da nur eine der beiden „Langzeit"-Akutstudien placebokontrolliert war, siehe auch Kapitel zu Einzelstudienergebnissen oben)
- eine Analyse vs. SSRI (die einzige Komparator-Substanzklasse)
- 3 Analysen vs. die jeweilige aktive Vergleichssubstanz (hierbei keine Analyse für den „Langzeit"-Pool, da für Wade 2007 nur eine Gesamtrate über alle Gruppen vorlag, siehe auch Kapitel zu Einzelstudienergebnissen oben)

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

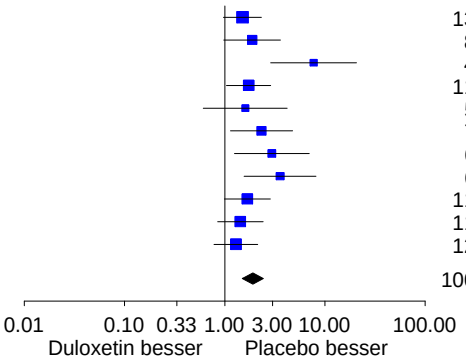
- eine Analyse vs. Placebo (nur „Kurzzeit"-Akutstudien, da nur eine der beiden „Langzeit"-Akutstudien placebokontrolliert war, siehe auch Kapitel zu Einzelstudienergebnissen oben)
- eine Analyse vs. SSRI (die einzige Komparator-Substanzklasse)
- 4 Analysen vs. die jeweilige aktive Vergleichssubstanz (inklusive einer Analyse für den „Langzeit"-Pool)

Somit waren alle Einzelstudienergebnisse (bis auf die unter „Ergebnisse der Einzelstudien“ beschriebenen) in Meta-Analysen enthalten.

Beinhaltete eine Studie mehr als einen Studienarm zu einer Substanz, so wurden die vorhandenen Dosisarme zusammengefasst.

Unerwünschte Ereignisse
Duloxetin vs. Placebo

Studie	Duloxetin n/N	Placebo n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
Brecht 2007	90/162	75/165		13.83	1.50	[0.97, 2.32]
Detke 2002a	111/128	108/139		8.95	1.87	[0.98, 3.58]
Detke 2002b	118/123	92/122		4.85	7.70	[2.87, 20.61]
Detke 2004	96/188	35/93		11.92	1.73	[1.04, 2.87]
Goldstein 2002	62/70	58/70		5.03	1.60	[0.61, 4.20]
Goldstein 2004	76/91	61/89		7.90	2.33	[1.14, 4.74]
HMAQ-B	73/82	55/75		6.00	2.95	[1.25, 6.98]
HMAT-A	75/84	63/90		6.39	3.57	[1.56, 8.15]
Nierenberg 2007	234/273	107/137		11.42	1.68	[0.99, 2.85]
Perahia 2006b	73/196	29/99		11.60	1.43	[0.85, 2.41]
Raskin 2007	145/207	67/104		12.12	1.29	[0.78, 2.13]
Gesamt (95%-KI)	1153/1604	750/1183		100.00	1.91	[1.50, 2.43]



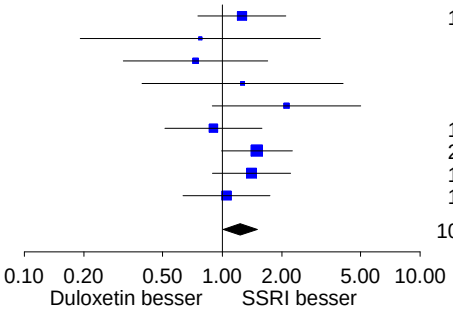
Heterogenität: Q=16.1, df=10 (p=0.097), I²=37.9%
Gesamteffekt: Z Score=5.24 (p=0.000), tau²=0.060

Abbildung 39: Meta-Analyse UEs, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Unerwünschte Ereignisse
Duloxetin vs. SSRI

Studie	Duloxetin n/N	SSRI n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
Detke 2004	96/188	39/86		14.90	1.26	[0.75, 2.10]
Goldstein 2002	62/70	30/33		2.00	0.78	[0.19, 3.13]
Goldstein 2004	76/91	76/87		5.53	0.73	[0.32, 1.70]
HMAQ-B	73/82	32/37		2.85	1.27	[0.39, 4.08]
HMAT-A	75/84	71/89		5.24	2.11	[0.89, 5.01]
Khan 2007	106/138	110/140		12.23	0.90	[0.51, 1.59]
Lee 2007	185/238	168/240		23.04	1.50	[0.99, 2.26]
Nierenberg 2007	234/273	222/274		18.94	1.41	[0.89, 2.21]
Perahia 2006b	73/196	35/97		15.28	1.05	[0.63, 1.74]
Gesamt (95%-KI)	980/1360	783/1083		100.00	1.23	[1.01, 1.50]



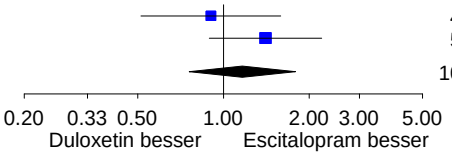
Heterogenität: Q=6.11, df=8 (p=0.635), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=2.09 (p=0.037), tau²=0.000

Abbildung 40: Meta-Analyse UEs, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Unerwünschte Ereignisse
Duloxetin vs. Escitalopram

Studie	Duloxetin n/N	Escitalopram n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
Khan 2007	106/138	110/140		42.46	0.90 [0.51, 1.59]
Nierenberg 2007	234/273	222/274		57.54	1.41 [0.89, 2.21]
Gesamt (95%-KI)	340/411	332/414		100.00	1.16 [0.76, 1.79]



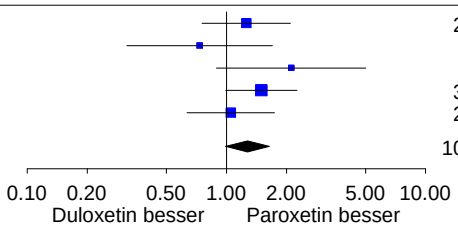
Heterogenität: Q=1.43, df=1 (p=0.232), I²=30%
Gesamteffekt: Z Score=0.7 (p=0.484), tau²=0.029

Abbildung 41: Meta-Analyse UEs, Duloxetin vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Unerwünschte Ereignisse
Duloxetin vs. Paroxetin

Studie	Duloxetin n/N	Paroxetin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
Detke 2004	96/188	39/86		23.37	1.26 [0.75, 2.10]
Goldstein 2004	76/91	76/87		8.87	0.73 [0.32, 1.70]
HMAT-A	75/84	71/89		8.41	2.11 [0.89, 5.01]
Lee 2007	185/238	168/240		35.43	1.50 [0.99, 2.26]
Perahia 2006b	73/196	35/97		23.93	1.05 [0.63, 1.74]
Gesamt (95%-KI)	505/797	389/599		100.00	1.28 [0.99, 1.64]



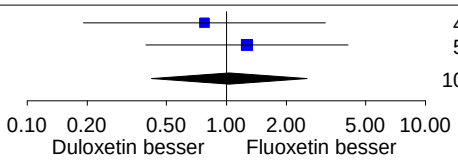
Heterogenität: Q=4.12, df=4 (p=0.390), I²=2.9%
Gesamteffekt: Z Score=1.89 (p=0.058), tau²=0.003

Abbildung 42: Meta-Analyse UEs, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Unerwünschte Ereignisse
Duloxetin vs. Fluoxetin

Studie	Duloxetin n/N	Fluoxetin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
Goldstein 2002	62/70	30/33		41.22	0.78 [0.19, 3.13]
HMAQ-B	73/82	32/37		58.78	1.27 [0.39, 4.08]
Gesamt (95%-KI)	135/152	62/70		100.00	1.03 [0.42, 2.54]



Heterogenität: Q=0.28, df=1 (p=0.596), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.07 (p=0.940), tau²=0.000

Abbildung 43: Meta-Analyse UEs, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

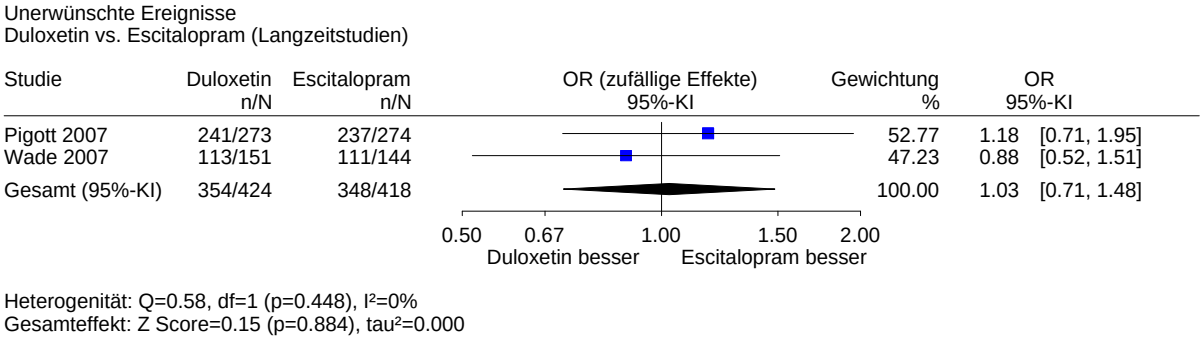


Abbildung 44: Meta-Analyse UEs, Duloxetin vs. Escitalopram, Langzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

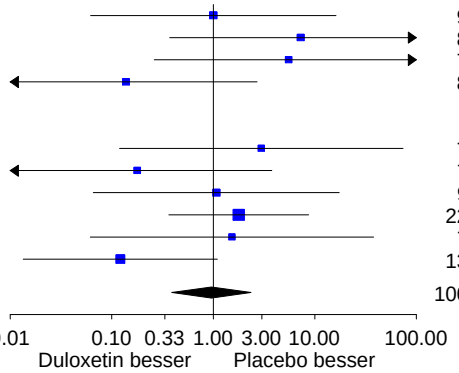
Zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ergab die Meta-Analyse von Duloxetin und Placebo ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Duloxetin. Insgesamt gründete dieses Resultat auf einer bzgl. der Effektrichtung homogenen Datenbasis. Die Betrachtung der Ergebnisse einzelner, spezieller Studiengruppen (jüngere vs. ältere Patienten, Studien mit hohen / niedrigen Dosierungen, fixes vs. flexibles Dosierungsschema) ließ keine relevanten Abweichungen erkennen, welche eine weitere und eingehendere Analyse dieses Ergebnisses nötig gemacht hätten (Abbildung 39).

Der Vergleich von Duloxetin und SSRI (Abbildung 40) erbrachte einen statistisch signifikanten Nachteil von Duloxetin bei homogener Datenlage. Dieses Ergebnis ließ sich in den folgenden Meta-Analysen (Abbildung 41 bis Abbildung 43) keiner einzelnen aktiven Vergleichssubstanz eindeutig zuordnen. Unter keiner der 3 Substanzen (Escitalopram, Paroxetin, Fluoxetin) trat eine im Vergleich zu Duloxetin statistisch signifikant unterschiedliche Rate unerwünschter Ereignisse auf. Jedoch zeigte der Vergleich von Duloxetin und Paroxetin relativ konsistent niedrigere Ereignisraten für Paroxetin, der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant.

In Abbildung 44 schließlich wird die Analyse der beiden „Langzeit“-Akutstudien, Duloxetin gegen Escitalopram, dargestellt. Auch diese Studien mit einer Dauer von 6 Monaten zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse zwischen Duloxetin und Escitalopram.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Duloxetin vs. Placebo

Studie	Duloxetin n/N	Placebo n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
Brannan 2005	1/141	1/141		9.12	1.00 [0.06, 16.15]
Brecht 2007	3/162	0/165		8.11	7.26 [0.37, 141.74]
Detke 2002a	2/128	0/139		7.76	5.51 [0.26, 115.95]
Detke 2002b	0/123	3/122		8.10	0.14 [0.01, 2.70]
Detke 2004	0/188	0/93			nicht berechenbar
Goldstein 2002	0/70	0/70			nicht berechenbar
Goldstein 2004	1/91	0/89		7.04	2.97 [0.12, 73.80]
HMAQ-B	0/82	2/75		7.73	0.18 [0.01, 3.77]
HMAT-A	1/84	1/90		9.08	1.07 [0.07, 17.42]
Nierenberg 2007	7/273	2/137		22.44	1.78 [0.36, 8.67]
Perahia 2006b	1/196	0/99		7.06	1.53 [0.06, 37.82]
Raskin 2007	1/207	4/104		13.55	0.12 [0.01, 1.10]
Gesamt (95%-KI)	17/1745	13/1324		100.00	0.96 [0.39, 2.34]



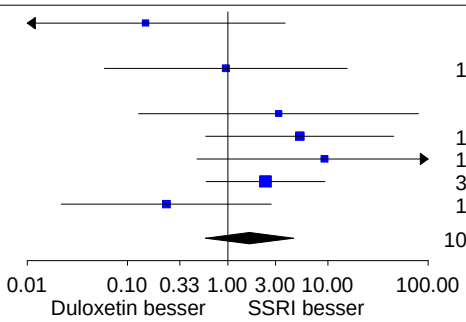
Heterogenität: Q=10.38, df=9 (p=0.321), I²=13.3%
Gesamteffekt: Z Score=-0.1 (p=0.923), tau²=0.277

Abbildung 45: Meta-Analyse SUEs, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Duloxetin vs. SSRI

Studie	Duloxetin n/N	SSRI n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
Detke 2004	0/188	1/86		8.69	0.15 [0.01, 3.75]
Goldstein 2002	0/70	0/33			nicht berechenbar
Goldstein 2004	1/91	1/87		11.07	0.96 [0.06, 15.52]
HMAQ-B	0/82	0/37			nicht berechenbar
HMAT-A	1/84	0/89		8.67	3.22 [0.13, 80.04]
Khan 2007	5/138	1/140		16.66	5.23 [0.60, 45.32]
Lee 2007	4/238	0/240		10.19	9.23 [0.49, 172.39]
Nierenberg 2007	7/273	3/274		30.69	2.38 [0.61, 9.29]
Perahia 2006b	1/196	2/97		14.03	0.24 [0.02, 2.72]
Gesamt (95%-KI)	19/1360	8/1083		100.00	1.65 [0.60, 4.54]



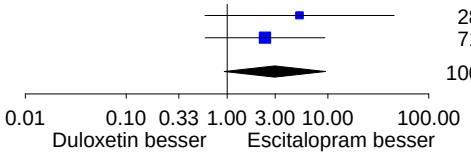
Heterogenität: Q=7.57, df=6 (p=0.272), I²=20.7%
Gesamteffekt: Z Score=0.97 (p=0.331), tau²=0.385

Abbildung 46: Meta-Analyse SUEs, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Duloxetin vs. Escitalopram

Studie	Duloxetin n/N	Escitalopram n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
Khan 2007	5/138	1/140		28.48	5.23	[0.60, 45.32]
Nierenberg 2007	7/273	3/274		71.52	2.38	[0.61, 9.29]
Gesamt (95%-KI)	12/411	4/414		100.00	2.97	[0.94, 9.42]



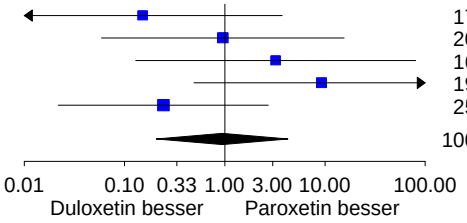
Heterogenität: Q=0.37, df=1 (p=0.544), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=1.85 (p=0.064), tau²=0.000

Abbildung 47: Meta-Analyse SUEs, Duloxetin vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Duloxetin vs. Paroxetin

Studie	Duloxetin n/N	Paroxetin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
Detke 2004	0/188	1/86		17.01	0.15	[0.01, 3.75]
Goldstein 2004	1/91	1/87		20.96	0.96	[0.06, 15.52]
HMAT-A	1/84	0/89		16.98	3.22	[0.13, 80.04]
Lee 2007	4/238	0/240		19.53	9.23	[0.49, 172.39]
Perahia 2006b	1/196	2/97		25.51	0.24	[0.02, 2.72]
Gesamt (95%-KI)	7/797	4/599		100.00	0.94	[0.21, 4.28]



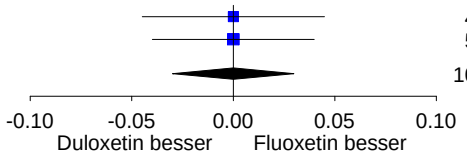
Heterogenität: Q=5.52, df=4 (p=0.238), I²=27.5%
Gesamteffekt: Z Score=-0.08 (p=0.939), tau²=0.820

Abbildung 48: Meta-Analyse SUEs, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Duloxetin vs. Fluoxetin

Studie	Duloxetin n/N	Fluoxetin n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD	95%-KI
Goldstein 2002	0/70	0/33		44.10	0.00	[-0.04, 0.04]
HMAQ-B	0/82	0/37		55.90	0.00	[-0.04, 0.04]
Gesamt (95%-KI)	0/152	0/70		100.00	0.00	[-0.03, 0.03]



Heterogenität: Q=0, df=1 (p=1.000), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0 (p=1.000), tau²=0.000

Abbildung 49: Meta-Analyse SUEs, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, RD: Risikodifferenz, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

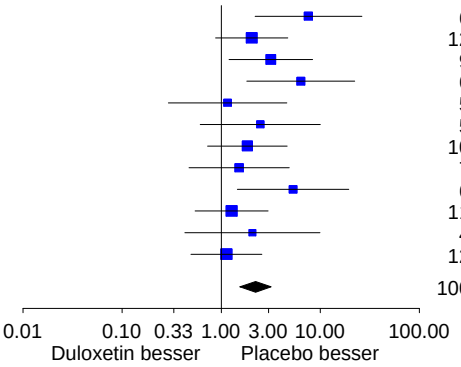
Die Meta-Analysen zur Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ergaben im Duloxetin-Placebo-Vergleich kein statistisch signifikantes Ergebnis, bei insgesamt homogener Datenbasis (Abbildung 45). Dieses Resultat wurde auch durch eine

Sensitivitätsanalyse (Risikodifferenz – RD), welche zur Integration von 2 Studien ohne Ereignisse gerechnet wurde, bestätigt (Gesamtschätzer p = 0,652, siehe Abbildung 183 im Anhang).

Der Vergleich von Duloxetin und SSRI (Abbildung 46) erbrachte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied der beiden Substanzklassen bei niedriger Heterogenität. Auch hier ergab eine Sensitivitätsanalyse inklusive zweier Studien ohne Ereignisse mit der Risikodifferenz als Effektmaß kein abweichendes Ergebnis (Gesamtschätzer p = 0,122, siehe Abbildung 184 im Anhang). Dieses Resultat zeigte sich auch im Einzelsubstanzvergleich zwischen Duloxetin und den 3 Substanzen Escitalopram, Paroxetin und Fluoxetin. Zwar ließ sich für Escitalopram eine konstant niedrigere Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse gegenüber Duloxetin erkennen, statistisch signifikante Ergebnisse lieferte jedoch keine der Analysen von Duloxetin vs. aktive Vergleichsmedikation (Abbildung 47 bis Abbildung 49).

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
Duloxetin vs. Placebo

Studie	Duloxetin n/N	Placebo n/N	Gewichtung %	OR	OR 95%-KI
Brannan 2005	20/141	3/141	6.82	7.60	[2.21, 26.22]
Brecht 2007	17/162	9/165	12.04	2.03	[0.88, 4.70]
Detke 2002a	16/128	6/139	9.86	3.17	[1.20, 8.36]
Detke 2002b	17/123	3/122	6.67	6.36	[1.81, 22.32]
Detke 2004	7/188	3/93	5.74	1.16	[0.29, 4.59]
Goldstein 2002	7/70	3/70	5.61	2.48	[0.61, 10.02]
Goldstein 2004	14/91	8/89	10.59	1.84	[0.73, 4.63]
HMAQ-B	8/82	5/75	7.52	1.51	[0.47, 4.85]
HMAT-A	13/84	3/90	6.35	5.31	[1.46, 19.37]
Nierenberg 2007	20/273	8/137	11.89	1.27	[0.55, 2.97]
Perahia 2006b	8/196	2/99	4.59	2.06	[0.43, 9.91]
Raskin 2007	20/207	9/104	12.31	1.13	[0.49, 2.57]
Gesamt (95%-KI)	167/1745	62/1324	100.00	2.22	[1.55, 3.19]

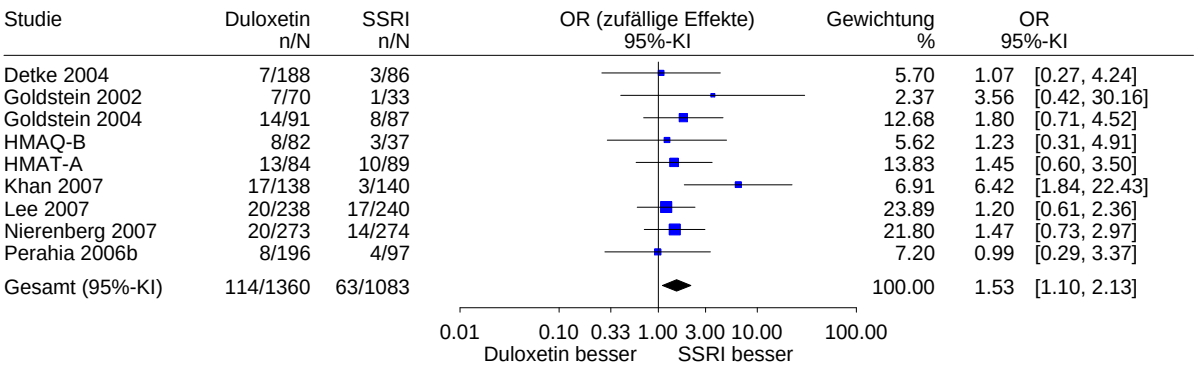


Heterogenität: Q=14.63, df=11 (p=0.200), I²=24.8%
Gesamteffekt: Z Score=4.34 (p=0.000), tau²=0.099

Abbildung 50: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
Duloxetin vs. SSRI

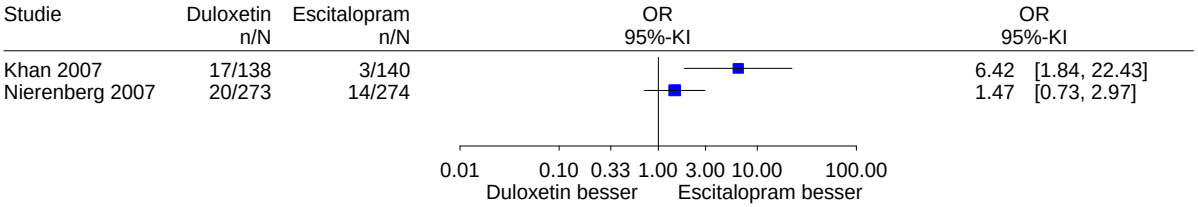


Heterogenität: Q=7.2, df=8 (p=0.515), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=2.54 (p=0.011), tau²=0.000

Abbildung 51: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
Duloxetin vs. Escitalopram

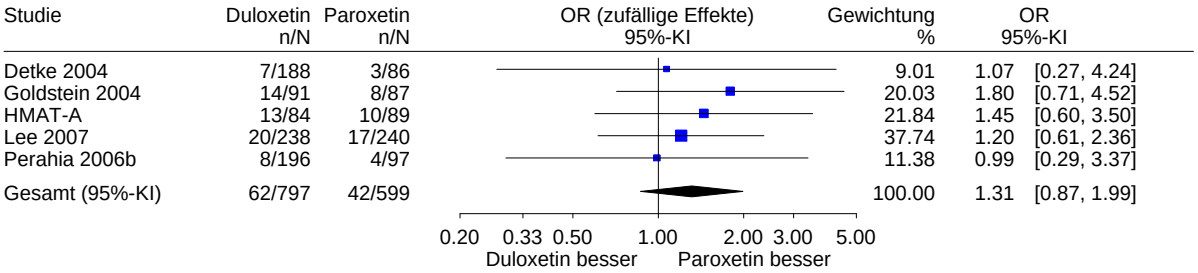


Heterogenität: Q=4.14, df=1 (p=0.042), I²=75.8%

Abbildung 52: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Duloxetin vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
Duloxetin vs. Paroxetin



Heterogenität: Q=0.84, df=4 (p=0.933), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=1.29 (p=0.196), tau²=0.000

Abbildung 53: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

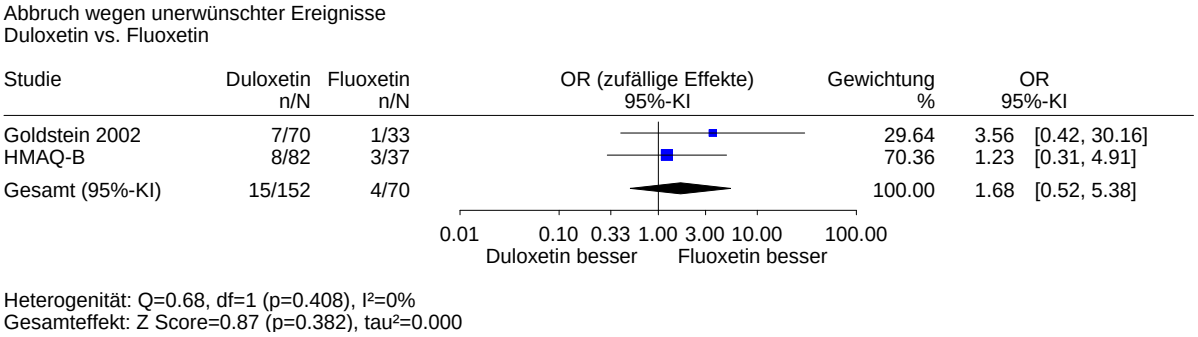


Abbildung 54: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

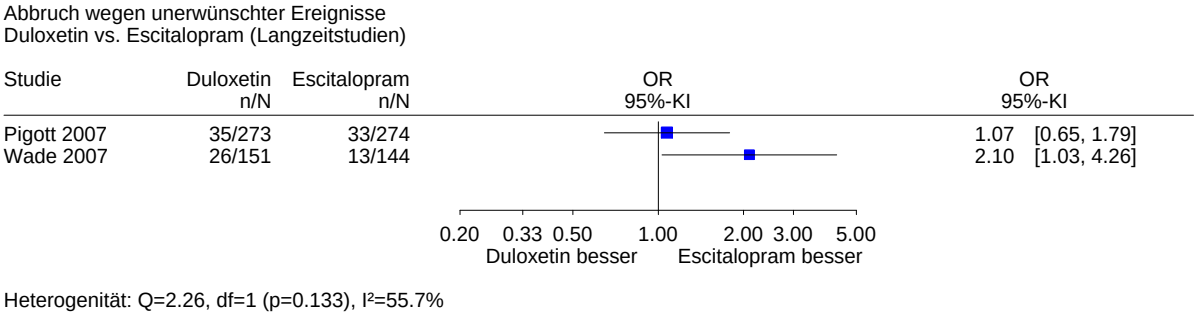


Abbildung 55: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Duloxetin vs. Escitalopram, Langzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Die Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse ergaben einen statistisch signifikanten Nachteil von Duloxetin gegenüber Placebo (Abbildung 50) bei Vorliegen niedriger Heterogenität der eingehenden Daten. Das Resultat war insofern interessant, als in Kapitel 5.2.1.1 eine starke Heterogenität der allgemeinen Studienabbrecherraten (ohne Spezifizierung von Abbruchgründen) zwischen den eingeschlossenen Studien bemerkt wurde. Diese ließ sich aber mit dem Ergebnis dieser Meta-Analyse nicht anhand der Studienabbrecher aufgrund von unerwünschten Ereignissen erklären, was auch im Folgenden durch die Analysen der aktiven Vergleichssubstanzen bestätigt wird.

Der Vergleich von Duloxetin und SSRI (Abbildung 51) erbrachte einen statistisch signifikanten Nachteil von Duloxetin. Die Meta-Analysen mit den 3 Einzelsubstanzen (Escitalopram, Paroxetin, Fluoxetin, Abbildung 52 bis Abbildung 54) erbrachten im Vergleich zu Duloxetin konsistent niedrigere Abbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen für die Vergleichssubstanzen, jedoch ohne statistisch signifikantes Ergebnis. Hierbei zeigten die beiden Meta-Analysen von Duloxetin gegenüber Escitalopram („Kurzzeit“- und „Langzeit“-Akutstudien) eine hohe Heterogenität, sodass kein

Gesamtschätzer abgebildet wurde (Abbildung 52 und Abbildung 55). Die Ergebnisse der Einzelstudien lieferten jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied und ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis bei numerisch konsistent kleineren Raten für Escitalopram. Die Effekte blieben damit unklar.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Meta-Analysen – Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Die oben beschriebenen Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Für die Resultate der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse und der Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse ergab sich ein vergleichbares Muster. Für beide Zielparameter zeigte sich in der ambulanten Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein Beleg für einen Schaden durch Duloxetin. Nicht in diese Meta-Analysen einfließende Studienresultate betrafen die Gesamtraten und Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse der „Langzeit"-Akutstudie Pigott 2007. Hier zeigte sich anhand statistisch nicht signifikanter Unterschiede kein Beleg für einen Schaden durch Duloxetin gegenüber Placebo. Die Langzeitstudie zur Rückfallprävention Perahia 2006a ging ebenfalls nicht in die Meta-Analyse ein. Ihre Ergebnisse lieferten keinen Beleg für einen Schaden für die beiden Parameter Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen im Vergleich von Duloxetin und Placebo.

Der Vergleich von Duloxetin mit dem Pool der SSRI-Substanzen Escitalopram, Paroxetin und Fluoxetin zeigte einen Beleg für einen größeren Schaden von Duloxetin in der ambulanten Akuttherapie der Depression, für beide Zielgrößen Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse. Aus den Meta-Analysen von Duloxetin gegenüber den einzelnen o. g. aktiven Vergleichssubstanzen fand sich kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Duloxetin. Dieses Ergebnis galt sowohl für die „Kurzzeit"- als auch für die „Langzeit"-Akutstudien.

Die Resultate für die Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unterschieden sich insofern, als sich hier im Vergleich von Duloxetin und Placebo in der ambulanten Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Schaden von Duloxetin zeigte. Auch für die nicht in der Meta-Analyse enthaltene „Langzeit"-Akutstudie Pigott 2007 ergab sich kein Beleg für einen Schaden von Duloxetin gegenüber Placebo. Dieses Ergebnis zeigte sich auch bei der einzigen Rückfallpräventionsstudie Perahia 2006a.

Weiterhin ergaben die Meta-Analysen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zum Vergleich von Duloxetin und SSRI in der Akuttherapie keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Duloxetin. Auch die Analysen auf Einzelsubstanzebene (Escitalopram, Paroxetin, Fluoxetin gegenüber Duloxetin) zeigten keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Duloxetin. Das Einzelergebnis der „Langzeit"-

Akutstudie Pigott 2007 lieferte hierzu ebenfalls keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Duloxetin gegenüber Escitalopram.

5.2.2.9.2 Sexuelle Dysfunktion

Bei spontan berichteten sexuellen Funktionsstörungen ist von einer deutlichen Unterschätzung der wahren Häufigkeit auszugehen [75], weshalb eine systematische Erfassung notwendig ist. Wie Tabelle 37 zu entnehmen ist, wurden in 7 Studien systematisch Skalendaten zur sexuellen Dysfunktion erhoben. Hierbei verwendeten 6 aktiv- und placebokontrollierte Studien (4 x Paroxetin, 2 x Fluoxetin) den Arizona Sexual Experience Questionnaire (ASEX). Eine Studie berichtete Daten zum Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ). Hierbei handelte es sich um die Akut- und Extensionsstudie Nierenberg / Pigott 2007, Escitalopram- und placebokontrolliert, für die zum Thema sexuelle Dysfunktion eine spezielle Publikation vorlag (Clayton 2007).

Für eine detaillierte Beschreibung der beiden Fragebögen siehe Anhang E. Eine Abnahme des ASEX-Scores und eine Zunahme des CSFQ-Scores bedeuten jeweils eine Verbesserung der Symptomatik.

Ergebnisse der Einzelstudien – sexuelle Dysfunktion

Tabelle 39 stellt die Daten der einzelnen Studien dar. Die Betrachtung der Meta-Analysen erfolgt nach der Tabelle.

Eine Studie berichtete ausschließlich Daten stratifiziert nach Geschlecht, weshalb diese hier aufgeführt wurden, für andere Studien jedoch keine Berücksichtigung fanden.

Folgende Studien gingen nicht in die Meta-Analyse ein:

Die aus einer „Kurzzeit“- und einer „Langzeit“-Akutphase bestehende Studie Nierenberg / Pigott 2007 war die einzige, die Daten zur sexuellen Dysfunktion nicht anhand des ASEX, sondern anhand des CSFQ erhob. Hierbei ergab sich für die kürzere Studienphase bei Nierenberg 2007 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Duloxetin gegenüber Placebo nur für Frauen. Da in der Literatur für den CSFQ nur eine MID von 0,5 Punkten Mittelwertsunterschied pro Item angegeben ist [76] (keine MID für den hier betrachteten Gesamtscore im Gruppenunterschied) wurde eine Cohen’s-d-Berechnung durchgeführt. Eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen wird nach einer Interpretation des Cohen’s d als kleiner Effekt angesehen [58]. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag für die Studie Nierenberg 2007 bei -0,35 (95 %-KI [-0,67; -0,04]). Hierbei reichte die obere Grenze des Konfidenzintervalls in den Bereich oberhalb eines kleinen Effekts von -0,2. Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Hinzukommend ist zu beachten, dass die Studie für diesen Zielparameter aufgrund hoher Abweichungen von der Randomisierungspopulation in den

ausgewerteten Patienten als grob mangelhaft einzustufen war. Weitere statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zu Duloxetin wurden für Nierenberg 2007 nicht angegeben.

Auch für die 6-monatige Studienphase Pigott 2007 wurde kein statistisch signifikanter Unterschied (Duloxetin, Placebo, Escitalopram) berichtet. Qualitativ ergaben sich hier für alle Studienarme positive Veränderungswerte, somit eine Verbesserung der Symptomatik, mit den höchsten Werten für Placebo.

Tabelle 39: Sexuelle Dysfunktion – nur Studien mit vorhandenen Skalendaten (Duloxetin)

Studie N[a]	**Skala**	**Gesamtscore Mittelwert bei Studienanfang (SD)**	**Gesamtscore Mittelwert bei Studienende (SD)**	**Änderung im Vergleich zum Studienanfang Mittlere Änderung (SD)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz [95 %-KI]; p-Wert**
Akutstudien					
aktiv- und placebokontrolliert					
Detke 2004					
Duloxetin 80 mg N = 59[b]	ASEX	19,68 (4,26)	18,75 (4,69)	-0,82[c] (0,48)[d]	vs. Placebo 0,22 (-1,16; 1,60); 0,758[e] vs. Paroxetin -1,01 (-2,36; 0,34); 0,142[e]
Duloxetin 120 mg N = 53[b]		19,98 (3,85)	19,32 (4,64)	-0,45[c] (0,5)[d]	vs. Placebo 0,59 (-0,83; 2,01); 0,416[e] vs. Paroxetin -0,64 (-2,04; 0,76); 0,370[e]
Paroxetin N = 56[b]		18,55 (4,66)	18,86 (4,69)	0,19[c] (0,5)[d]	vs. Placebo 1,22 (-0,20; 2,65); 0,092[e]
Placebo N = 48[b]		20,58 (4,84)	19,29 (4,11)	-1,04[c] (0,53)[d]	
Goldstein 2002					
Duloxetin N = 33[f]	ASEX	17,91 (4,65)	k. A.	0,91 (5,72)	vs. Placebo p = 0,137
Fluoxetin N = 14[f]		17,93 (4,08)	k. A.	-0,29 (4,61)	vs. Placebo p = 0,610
Placebo N = 32[f]		17,22 (4,93)	k. A.	-1,19 (4,37)	
Goldstein 2004					
Duloxetin 80 mg N = 45[b]	ASEX	16,36 (3,90)	*16,98 (4,31)*	0,62 (4,80); *0,53[c]*	*vs. Placebo 0,54[c] (-1,24; 2,32)*; p = 0,553[e] *vs. Paroxetin 0,23[c] (-1,57; 2,02); 0,802[e]*
Paroxetin 20 mg N = 48[b]		15,96 (4,74)	*16,52 (5,59)*	0,56 (5,13); *0,30[c]*	*vs. Placebo 0,31[c] (-1,44; 2,06)*; p = 0,728[e]
Placebo N = 49[b]		16,20 (5,06)	*16,22 (5,76)*	0,02 (3,94); *-0,01[c]*	

(Fortsetzung)

Tabelle 39 (Fortsetzung): Sexuelle Dysfunktion – nur Studien mit vorhandenen Skalendaten (Duloxetin)

Studie N[a]	**Skala**	**Gesamtscore Mittelwert bei Studienanfang (SD)**	**Gesamtscore Mittelwert bei Studienende (SD)**	**Änderung im Vergleich zum Studienanfang Mittlere Änderung (SD)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz [95 %-KI]; p-Wert**
HMAQ-B					
Duloxetin N = 43[b]	ASEX	17,98 (5,11)	k. A.	-0,95 (4,81)	k. A.; p = 0,774[e]
Fluoxetin N = 21[b]		18,10 (5,40)	k. A.	-0,86 (5,63)	k. A.; p = 0,778[e]
Placebo N = 45[b]		16,62 (4,40)	k. A.	-0,53 (4,05)	
HMAT-A					
Duloxetin 80 mg N = 44[b]	ASEX	16,73 (5,10)	k. A.	1,32 (4,61)	k. A.; p = 0,046[e]
Paroxetin 20 mg N = 47[b]		19,00 (6,05)	k. A.	0,28 (5,17)	k. A.; p = 0,056[e]
Placebo N = 58[b]		18,33 (4,67)	k. A.	-0,88 (3,95)	
Nierenberg 2007 / Clayton 2007 Akutphase	CSFQ				
Score Änderung nach 8 W[g]					
Frauen[h]					
Duloxetin N = 119		34,1[i]	k. A.	1,12 (0,60)[d]	p < 0,05 vs.Placebo
Escitalopram N = 145			k. A.	0,36 (0,56)[d]	p < 0,05 vs.Placebo
Placebo N = 59			k. A.	3,42 (0,85)[d]	n. s.
Männer[h]					
Duloxetin N = 67		39,6[i]	k. A.	1,82 (0,80)[d]	n. s.
Escitalopram N = 62			k. A.	0,08 (0,85)[d]	n. s.
Placebo N = 37			k. A.	1,02 (1,07)[d]	n. s.

(Fortsetzung)

Tabelle 39 (Fortsetzung): Sexuelle Dysfunktion – nur Studien mit vorhandenen Skalendaten (Duloxetin)

Studie N[a]	**Skala**	**Gesamtscore Mittelwert bei Studienanfang (SD)**	**Gesamtscore Mittelwert bei Studienende (SD)**	**Änderung im Vergleich zum Studienanfang Mittlere Änderung (SD)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz [95 %-KI]; p-Wert**
Pigott 2007/ Clayton 2007 (Akut) und Extensionsphase	CSFQ				
Score Änderung nach 8 M[g]					
Frauen[h]					
Duloxetin N = 65		34,1[i]	k. A.	2,95 (0,89)[d]	n. s.
Escitalopram N = 83			k. A.	1,63 (0,81)[d]	n. s.
Placebo N = 9			k. A.	3,53 (1,90)[d]	n. s.
Männer[h]					
Duloxetin N = 34		39,6[i]	k. A.	0,88 (1,21)[d]	n. s.
Escitalopram N = 38			k. A.	1,34 (1,24)[d]	n. s.
Placebo N = 5			k. A.	3,20 (2,62)[d]	n. s.
Perahia 2006b	ASEX				
Duloxetin 80mg N = 51[b]		*19,69 (4,43)*	*18,25 (4,04)*	*-1,32[c] (0,51)[d]*	*vs. Placebo 0,79[c] (-0,49; 2,07); 0,224* *vs. Paroxetin -0,9[c] (-2,15; 0,35); 0,156*
Duloxetin 120 mg N = 62[b]		*20,02 (4,47)*	*18,31 (3,89)*	*-1,38[c] (0,45)[d]*	*vs. Placebo 0,73[c] (-0,48; 1,93); 0,236* *vs. Paroxetin -0,96[c] (-2,16; 0,23); 0,112*
Paroxetin N = 57[b]		*20,21 (4,4)*	*19,60 (5,14)*	*-0,42[c] (0,49)[d]*	*vs. Placebo 1,69[c] (0,46; 2,92); 0,008*
Placebo N = 54[b]		*19,93 (4,21)*	*17,85 (4,24)*	*-2,11[c] (0,48)[d]*	

(Fortsetzung)

Tabelle 39 (Fortsetzung): Sexuelle Dysfunktion - nur Studien mit vorhandenen Skalendaten (Duloxetin)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Alle randomisierten Patienten, wenn nicht anders bezeichnet
b: Patienten mit verfügbaren Daten
c: Adjustierte Werte (LS means)
d: SE
e: p-Werte für die adjustierten Behandlungsunterschiede (LS means) aktiv vs. Placebo
f: Aufgrund großer Abweichung zur Zahl der randomisierten Patienten, wahrscheinlich Patienten mit verfügbaren Daten.
g: Patienten in der Auswertung, randomisierte Patienten: Duloxetin: 273, Escitalopram: 274, Placebo: 137
h: Keine Gesamtscoredaten verfügbar, daher Daten getrennt nach Geschlecht dargestellt
i: In Clayton: Studienbeginn Mittelwerte für den CSFQ-Gesamtscore nur für die gesamte männliche und weibliche Population angegeben.
ASEX: Arizona Sexual Experience Questionnaire, CSFQ: Changes in Sexual Functioning Questionnaire, k. A.: keine Angabe, KI: Konfidenzintervall, LS: Least Sqare, M: Monat(e), n. s.: nicht signifikant, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus ,W: Woch(en)

Ergebnisse der Meta-Analysen – sexuelle Dysfunktion

Abbildung 56 bis Abbildung 59 zeigen die Meta-Analysen zum ASEX-Gesamtscore. Es wurden folgende Meta-Analysen durchgeführt:

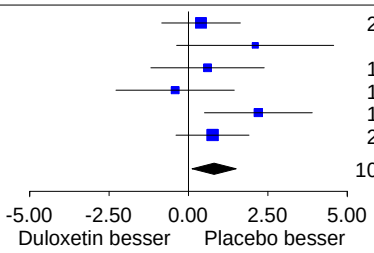
- eine Analyse vs. Placebo
- eine Analyse vs. SSRI (die einzige Komparator-Substanzklasse)
- 2 Analysen vs. die jeweilige aktive Vergleichssubstanz (Paroxetin und Fluoxetin waren für den ASEX-Pool vorhanden)

Somit waren alle Einzelstudienergebnisse (bis auf die o. g. Studie mit CSFQ-Daten) in Meta-Analysen enthalten.

Mehrere Studienarme zu einer Substanz wurden pro Studie zusammengefasst.

Sexuelle Dysfunktion
Duloxetin vs. Placebo

Studie	Duloxetin n	Duloxetin Mittel	Duloxetin SD	Placebo n	Placebo Mittel	Placebo SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD	95%-KI
Detke 2004	112	-0.64	3.65	48	-1.04	3.67		24.68	0.40	[-0.84, 1.63]
Goldstein 2002	33	0.91	5.72	32	-1.19	4.37		7.33	2.10	[-0.37, 4.57]
Goldstein 2004	45	0.62	4.80	49	0.02	3.94		13.31	0.60	[-1.18, 2.38]
HMAQ-B	43	-0.95	4.81	45	-0.53	4.05		12.34	-0.42	[-2.28, 1.44]
HMAT-A	44	1.32	4.61	58	-0.88	3.95		14.51	2.20	[0.50, 3.90]
Perahia 2006b	113	-1.35	3.57	54	-2.11	3.53		27.82	0.76	[-0.39, 1.91]
Gesamt (95%-KI)	390			286				100.00	0.81	[0.12, 1.50]



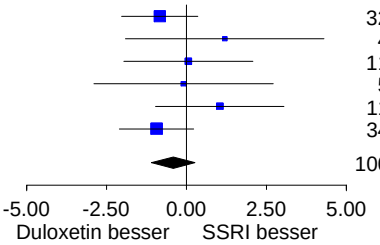
Heterogenität: Q=5.78, df=5 (p=0.328), I²=13.5%
Gesamteffekt: Z Score=2.3 (p=0.021), tau²=0.102

Abbildung 56: Meta-Analyse ASEX-Gesamtscore, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Sexuelle Dysfunktion
Duloxetin vs. SSRI

Studie	Duloxetin n	Duloxetin Mittel	Duloxetin SD	SSRI n	SSRI Mittel	SSRI SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
Detke 2004	112	-0.64	3.65	56	0.19	3.74		32.55	-0.83 [-2.03, 0.36]
Goldstein 2002	33	0.91	5.72	14	-0.29	4.61		4.79	1.20 [-1.90, 4.30]
Goldstein 2004	45	0.62	4.80	48	0.56	5.13		11.33	0.06 [-1.96, 2.08]
HMAQ-B	43	-0.95	4.81	21	-0.86	5.63		5.87	-0.09 [-2.89, 2.71]
HMAT-A	44	1.32	4.61	47	0.28	5.17		11.42	1.04 [-0.97, 3.05]
Perahia 2006b	113	-1.35	3.57	57	-0.42	3.70		34.04	-0.93 [-2.10, 0.23]
Gesamt (95%-KI)	390			243				100.00	-0.41 [-1.09, 0.27]



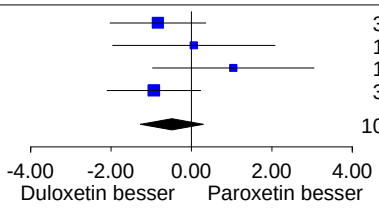
Heterogenität: Q=4.55, df=5 (p=0.473), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-1.19 (p=0.235), tau²=0.000

Abbildung 57: Meta-Analyse ASEX-Gesamtscore, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Sexuelle Dysfunktion
Duloxetin vs. Paroxetin

Studie	Duloxetin n	Duloxetin Mittel	Duloxetin SD	Paroxetin n	Paroxetin Mittel	Paroxetin SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
Detke 2004	112	-0.64	3.65	56	0.19	3.74		35.43	-0.83 [-2.03, 0.36]
Goldstein 2004	45	0.62	4.80	48	0.56	5.13		13.85	0.06 [-1.96, 2.08]
HMAT-A	44	1.32	4.61	47	0.28	5.17		13.96	1.04 [-0.97, 3.05]
Perahia 2006b	113	-1.35	3.57	57	-0.42	3.70		36.76	-0.93 [-2.10, 0.23]
Gesamt (95%-KI)	314			208				100.00	-0.49 [-1.26, 0.29]



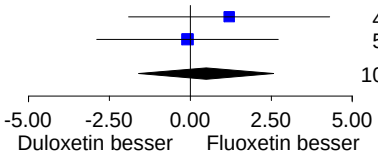
Heterogenität: Q=3.38, df=3 (p=0.336), I²=11.3%
Gesamteffekt: Z Score=-1.22 (p=0.221), tau²=0.075

Abbildung 58: Meta-Analyse ASEX-Gesamtscore, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Sexuelle Dysfunktion
Duloxetin vs. Fluoxetin

Studie	Duloxetin n	Duloxetin Mittel	Duloxetin SD	Fluoxetin n	Fluoxetin Mittel	Fluoxetin SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
Goldstein 2002	33	0.91	5.72	14	-0.29	4.61		44.93	1.20 [-1.90, 4.30]
HMAQ-B	43	-0.95	4.81	21	-0.86	5.63		55.07	-0.09 [-2.89, 2.71]
Gesamt (95%-KI)	76			35				100.00	0.49 [-1.59, 2.57]



Heterogenität: Q=0.37, df=1 (p=0.546), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.46 (p=0.645), tau²=0.000

Abbildung 59: Meta-Analyse ASEX-Gesamtscore, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference

Die Meta-Analysen des ASEX-Gesamtscore zeigten im Vergleich von Duloxetin und Placebo ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Duloxetin gegenüber Placebo bei niedriger Heterogenität (siehe Abbildung 56). Anhand der Literatur fanden sich keine Angaben zu einer Einschätzung der Relevanz des ASEX, wie z. B. eine Minimal Important Difference (MID) für den Gruppenunterschied. Daher wurde für die Interpretation der Effekte ein statistisches Maß herangezogen. Eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen wird nach einer Interpretation des Cohen's d als kleiner Effekt angesehen [58]. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag für die gepoolten Studien bei 0,2 (95 %-KI [0,04; 0,37]). Hierbei reichte die untere Grenze des Konfidenzintervalls in den Bereich unterhalb eines kleinen Effekts. Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Auch hier ist zu beachten, dass alle in die Meta-Analyse eingehenden Studien für diesen Zielparameter aufgrund hoher Abweichungen von der Randomisierungspopulation (über 30 %) in den ausgewerteten Patienten als grob mangelhaft einzustufen waren.

Der Vergleich von Duloxetin und SSRI (Abbildung 57) ergab, wie auch die Analysen gegenüber den einzelnen aktiven Vergleichssubstanzen Paroxetin und Fluoxetin (Abbildung 58 und Abbildung 59), keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die Analysen zeigten keine bis niedrige Heterogenität ohne einen numerisch konsistenten Vorteil einer Substanz / Substanzklasse.

Damit blieb der Schaden von Duloxetin für den ASEX in der ambulanten „Kurzzeit"-Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo unklar. Der Vergleich von Duloxetin mit den SSRI Paroxetin und Fluoxetin zeigte keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Duloxetin.

Auch anhand der Daten der einzigen Studie mit CSFQ-Erhebung blieb der Schaden von Duloxetin gegenüber Placebo für die ambulante „Kurzzeit"-Akuttherapie bei Frauen unklar. In der männlichen Population sowie in der „Langzeit"-Akutphase der Studie für Männer und Frauen wurde kein Beleg für einen Schaden von Duloxetin erbracht. Der Vergleich von Duloxetin und Escitalopram ergab keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden sowohl für die „Kurzzeit"- als auch für die „Langzeit"-Akuttherapie bei Frauen und Männern.

Gesamtergebnis für sexuelle Dysfunktion

Daten zur sexuellen Dysfunktion (gemessen anhand von ASEX und CSFQ) wurden in 7 Studien erhoben und berichtet.

Zusammenfassend zeigte sich für die Zielgröße sexuelle Dysfunktion in der Akuttherapie der Depression ein Effekt, dessen Relevanz nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Nutzen blieb daher unklar. Ein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden durch Duloxetin als durch die SSRI Escitalopram, Paroxetin und Fluoxetin lag nicht vor.

5.2.2.9.3 Anzahl der Patienten mit Bluthochdruck

Im Bereich kardiovaskulärer Parameter wurden in allen Akutstudien und in der Langzeitstudie Blutdruckparameter, die Herzfrequenz und in einigen Studien EKG-Auffälligkeiten wie die frequenzkorrigierte QT-Zeit berichtet. Vierzehn der insgesamt 16 relevanten Studien berichteten Ergebnisse zum Bluthochdruck, die anhand einer vorgegebenen Definition ermittelt wurden. Aus Gründen der Ergebnissicherheit wurden allein diese Ergebnisse zur Bewertung des potenziellen Schadens herangezogen.

Die vorgegebenen Definitionen variierten zum Teil minimal und sind aus diesem Grund in Tabelle 40 mitaufgeführt. Insgesamt kann die übergreifende Definition wie folgt zusammengefasst werden: Eine Hypertonie wurde definiert als systolischer Blutdruckwert von mindestens 140 mmHg bei einer Erhöhung im Vergleich zum Ausgangswert von mindestens 10 mmHg oder ein diastolischer Blutdruckwert von mindestens 90 mmHg bei einer Erhöhung im Vergleich zum Ausgangswert von mindestens 10 mmHg. Von einer Hypertonie / einem (andauernd) erhöhten Blutdruck wurde zumeist ausgegangen, wenn diese Kriterien bei 3 Visiten in Folge erfüllt waren.

Hierbei berichteten einige Studien systolische und diastolische Abweichungen separat, einige nur kombinierte Daten.

Tabelle 40: Hypertonierate – nur Studien mit vorgegebener Definition (Duloxetin)

Studie **N[a]**	**Patienten mit (andauernd) erhöhtem Blutdruck, als Gesamtrate angegeben N (%)**	**Patienten mit (andauernd) erhöhtem systolischen Blutdruck N (%)**	**Patienten mit (andauernd) erhöhtem diastolischen Blutdruck N (%)**	**Definition**
Akutstudien				
lediglich placebokontrolliert				
Brannan 2005 Duloxetin N = 141 Placebo N = 141	 1 (0,7)[b] 1 (0,7)[b]	 k. A. (4,1)[b] k. A. (4,1)[b]	 k. A. (1,6)[b] k. A. (5,5)[b]	Erhöhter Blutdruck war definiert als in Rückenlage systolischer Blutdruck ≥ 140 mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn oder in Rückenlage diastolischer Blutdruck ≥ 90 mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn. Ein Patient wurde als hypertensiv bezeichnet, wenn die Bedingungen für erhöhten diastolischen oder systolischen Blutdruck bei 3 konsekutiven Visiten erfüllt waren.
Brecht 2007 Duloxetin N = 162 Placebo N = 165	 *k. A.* *k. A.*	 *34 (21,0)*[c] *47 (28,5)*[c]	 *18 (11,1)*[c] *19 (11,5)*[c]	*Eine signifikante systolische Blutdruckänderung war definiert als ≥ 140 mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn. Eine signifikante diastolische Blutdruckänderung war definiert als ≥90 mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn.*
Detke 2002a Duloxetin N = 128 Placebo N = 139	 1 (0,8) 0 (0)	 *1 (0,8)* *0 (0)*	 k. A. k. A.	*Ein Patient wurde als andauernd hypertensiv bezeichnet* bei in Rückenlage systolischem Blutdruck ≥ 140 mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn bei 3 konsekutiven Visiten oder in Rückenlage diastolischem Blutdruck ≥90 mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn bei 3 konsekutiven Visiten. *Studienbeginn war in diesem Fall der höchste gemessene Wert vor Randomisierung.*
Detke 2002b Duloxetin N = 123 Placebo N = 122	 1 (0,8) 0 (0)	 *1 (0,8)* *0 (0)*	 k. A. k. A.	*Ein Patient wurde als andauernd hypertensiv bezeichnet* bei in Rückenlage systolischem Blutdruck ≥ 140 mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn bei 3 konsekutiven Visiten oder in Rückenlage diastolischem Blutdruck ≥90 mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn bei 3 konsekutiven Visiten. *Studienbeginn war in diesem Fall der höchste gemessene Wert vor Randomisierung.*

(Fortsetzung)

Tabelle 40 (Fortsetzung): Hypertonierate – nur Studien mit vorgegebener Definition (Duloxetin)

Studie **N[a]**	**Patienten mit (andauernd) erhöhtem Blutdruck, als Gesamtrate angegeben N (%)**	**Patienten mit (andauernd) erhöhtem systolischen Blutdruck N (%)**	**Patienten mit (andauernd) erhöhtem diastolischen Blutdruck N (%)**	**Definition**
lediglich aktivkontrolliert				
Lee 2007 Duloxetin N = *220*[d] Paroxetin N = *229*[d]	 k. A. k. A.	 *2 (0,9)* *4 (1,7)*	 *7 (3,2)* *2 (0,9)*	*Andauernder erhöhter systolischer (diastolischer) Blutdruck war definiert als in Rückenlage ≥ 140 (90) mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn bei mindestens 3 konsekutiven Visiten.*
aktiv- und placebokontrolliert				
Detke 2004 Duloxetin 80 mg N = 95[f] Duloxetin 120 mg N = 93[f] Paroxetin N = 86[f] Placebo N = 93[f]	 3 (3,2) 1 (1,1) 1 (1,2) 1 (1,1)	 k. A. k. A. k. A. k. A.	 k. A. k. A. k. A. k. A.	*Andauernder erhöhter Blutdruck war definiert als* in Rückenlage systolischer Blutdruck ≥ 140 mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn oder in Rückenlage diastolischer Blutdruck ≥90 mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn, jeweils bei 3 konsekutiven Visiten. Studienbeginn war in diesem Fall der höchste gemessene Wert vor Randomisierung.
Goldstein 2002 Duloxetin N = 70[f] Fluoxetin N = 33[f] Placebo N = 70[f]	 *2* (2,9) *0 (0)* *0 (0)*	 k. A. *0 (0)* *0 (0)*	 k. A. *0 (0)* *0 (0)*	Ein Patient wurde als andauernd hypertensiv bezeichnet, wenn bei 3 konsekutiven Visiten der in Rückenlage oder im Stehen gemessene systolische Blutdruck ≥ 140 mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn oder wenn der in Rückenlage oder im Stehen gemessene diastolische Blutdruck ≥90 mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn war. Studienbeginn war in diesem Fall der höchste gemessene Wert vor Randomisierung.
Goldstein 2004 Duloxetin 80 mg N = 91[f] Paroxetin N = 87[f] Placebo N = 89[f]	 2 (*2,2*) 0 (*0*) 2 (*2,2*)[h]	 *1 (1,1)*[e] 0 (0) k. A.	 *1(1,1)*[e] 0 (0) k. A.	Ein Patient wurde als *andauernd* hypertensiv bezeichnet bei in Rückenlage systolischem Blutdruck ≥ 140 mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn oder bei in Rückenlage diastolischem Blutdruck ≥90 mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn, jeweils bei 3 konsekutiven Visiten. Studienbeginn war in diesem Fall der höchste gemessene Wert vor Randomisierung.

(Fortsetzung)

Tabelle 40 (Fortsetzung): Hypertonierate – nur Studien mit vorgegebener Definition (Duloxetin)

Studie **N[a]**	**Patienten mit (andauernd) erhöhtem Blutdruck, als Gesamtrate angegeben** **N (%)**	**Patienten mit (andauernd) erhöhtem systolischen Blutdruck** **N (%)**	**Patienten mit (andauernd) erhöhtem diastolischen Blutdruck** **N (%)**	**Definition**
HMAQ-B Duloxetin N = 82[f] Fluoxetin N = 37[f] Placebo N = 75[f]	 *2 (2,4)* *1 (2,7)* *1 (1,3)*	 k. A. k. A. k. A.	 k. A. k. A. k. A.	*Ein Patient wurde als andauernd hypertensiv bezeichnet, wenn bei 3 konsekutiven Visiten der in Rückenlage oder im Stehen gemessene systolische Blutdruck ≥ 140 mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn oder wenn der in Rückenlage oder im Stehen gemessene diastolische Blutdruck ≥90 mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn war.* *Studienbeginn war in diesem Fall der höchste gemessene Wert von Visite 1–3.*
HMAT-A Duloxetin 80 mg N = 84[f] Paroxetin N = 89[f] Placebo N = 90[f]	 0 (0) 0 (0) 0 (0)	 0 (0) 0 (0) 0 (0)	 0 (0) 0 (0) 0 (0)	*Ein Patient wurde als andauernd hypertensiv bezeichnet, wenn bei 3 konsekutiven Visiten der in Rückenlage gemessene systolische Blutdruck ≥ 140 mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn oder wenn der in Rückenlage gemessene diastolische Blutdruck ≥90 mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn war. Studienbeginn war in diesem Fall der höchste gemessene Wert von Visite 1-3.*
Nierenberg 2007 Akutphase Duloxetin N = 273[f] Escitalopram N = 274[f] Placebo N = 137[f]	 1 (0,4)[e] 1 (0,4)[e] 1 (0,7)[e]	 k. A. k. A. k. A.	 k. A. k. A. k. A.	Erhöhter Blutdruck wurde als ein im Sitzen gemessener systolischer Blutdruckwert ≥ 140 mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn oder ein im Sitzen gemessener diastolischer Blutdruckwert ≥90 mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn definiert. Andauernder Bluthochdruck (bzw. andauernder systolischer oder diastolischer Blutdruck) war als Eintreten der oberen Kriterien bei 3 konsekutiven Visiten definiert.

(Fortsetzung)

Tabelle 40 (Fortsetzung): Hypertonierate – nur Studien mit vorgegebener Definition (Duloxetin)

Studie **N[a]**	**Patienten mit (andauernd) erhöhtem Blutdruck, als Gesamtrate angegeben** **N (%)**	**Patienten mit (andauernd) erhöhtem systolischen Blutdruck** **N (%)**	**Patienten mit (andauernd) erhöhtem diastolischen Blutdruck** **N (%)**	**Definition**
Pigott 2007 (Akut-) und Extensionsphase Duloxetin N = 273[f] Escitalopram N = 274[f] Placebo N = 137[f]	 4 (1,5) 3 (1,1) 1 (0,7)	 k. A. k. A. k. A.	 k. A. k. A. k. A.	Systolischer (andauernder) Bluthochdruck wurde als ein systolischer Blutdruckwert ≥ 140 mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn (bei 3 konsekutiven Visiten) definiert. Diastolischer (andauernder) Bluthochdruck wurde definiert als diastolischer Blutdruckwert ≥90 mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn (bei 3 konsekutiven Visiten).
Perahia 2006b Duloxetin 80mg *N = 93*[f] Duloxetin 120 mg *N = 103*[f] Paroxetin *N = 97*[f] Placebo *N = 99*[f]	 1 (1,1) 4 (3,9) 0 (0) 3 (3,0)	 k. A. k. A. 0 (0) k. A.	 k. A. k. A. 0 (0) k. A.	*Andauernder erhöhter Blutdruck war definiert als in Rückenlage systolischer Blutdruck ≥ 140 mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn bei 3 konsekutiven Visiten oder in Rückenlage diastolischer Blutdruck ≥90 mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn bei 3 konsekutiven Visiten. Studienbeginn war in diesem Fall der höchste gemessene Wert vor Randomisierung.*
ältere Patienten				
Raskin 2007 Wise 2007 Duloxetin N = 207[f] Placebo N = 104[f]	 1 (0,5) 1 (1,0)	 0 (0) 1 (1,0)	 1 (0,5) 0 (0)	Systolischer (diastolischer) andauernder Bluthochdruck war als ein in Rückenlage systolischer (diastolischer) Blutdruckwert ≥ 140 (90) mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn bei 3 konsekutiven Visiten definiert. Andauernder Bluthochdruck war als entweder andauernder systolischer oder andauernder diastolischer Blutdruck definiert.
Langzeitstudie (Rückfallprävention)				
Perahia 2006a Duloxetin N = 133[g] Placebo N = 138[g]	 1 (0,8) 0 (0)	 1 (0,8) 0 (0)	 0 (0) 0 (0)	*Systolischer (diastolischer) andauernder Bluthochdruck war als ein in Rückenlage systolischer (diastolischer) Blutdruckwert ≥ 140 (90) mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn bei 3 konsekutiven Visiten definiert. Studienbeginn war in diesem Fall der höchste gemessene Wert vor Randomisierung zur Erhaltungsphase.*

(Fortsetzung)

Tabelle 40 (Fortsetzung): Hypertonierate – nur Studien mit vorgegebener Definition (Duloxetin)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Safety Population, wenn nicht anders spezifiziert
b: Fälle von (andauerndem) Bluthochdruck. In der Definition wird nur die Bezeichnung „hypertensiv“ benutzt. Nicht klar, ob berichtete Fälle der Definition zuzuordnen sind.
c: Patienten mit mindestens einem Ereignis
d: ITT-Population
e: Prozente berechnet
f: Alle randomisierten Patienten
g: Patienten mit Studienbeginn und Post-Studienbeginn-Messwerten
h: Verteilung der 2 Patienten auf systolisch / diastolisch nicht bekannt bzw. Angaben sind widersprüchlich
k. A.: keine Angabe

Ergebnisse der Einzelstudien – Bluthochdruck

Tabelle 40 ermöglicht einen Überblick über die Daten der einzelnen Studien zum Parameter Bluthochdruck.

Bei der Interpretation der Ergebnisse zum Bluthochdruck ist zu beachten, dass die vorliegenden Studien nicht primär auf dessen Untersuchung ausgelegt waren. Dennoch ist mit dem Parameter „Bluthochdruckfälle anhand einer vorgegebenen Definition“ eine relative Standardisierung der Sachlage und damit eine höhere Ergebnissicherheit angestrebt worden. Die Evaluation dieser Ergebnisse ist dennoch unter Beachtung der benannten Limitationen durchzuführen.

Insgesamt erschien die Ereignisrate relativ niedrig, sodass kein klarer Vorteil oder Nachteil einer Substanz herausgearbeitet werden konnte. Dies galt auch für solche Studien, die nicht in die Meta-Analyse integriert werden konnten (Pigott 2007, Nierenberg 2007 im Escitalopram Vergleich, Lee 2007). Die Studie von Brecht 2007 lieferte abweichend hohe, jedoch auch relativ ausgeglichene Ereignisraten, aufgrund einer anderen Anwendung der vorgegebenen Definition (die Ereignisse mussten nicht bei 3 konsekutiven Visiten vorhanden sein).

Die anhand der vorliegenden Daten möglichen Meta-Analysen finden sich im Anhang (alle Gruppenunterschiede statistisch nicht signifikant, Abbildung 185 bis Abbildung 188). Die Meta-Analysen wurden jeweils anhand einer Risikodifferenz-Berechnung generiert, um auch Studien ohne Ereignisse berücksichtigen zu können.

Es ergab sich somit kein Beleg für einen Schaden oder größeren bzw. geringeren Schaden von Duloxetin gegenüber Placebo oder gegenüber den Komparatoren der Substanzklasse SSRI (Fluoxetin, Paroxetin, Escitalopram) bezüglich des Parameters Bluthochdruck.

5.2.2.10 Komplikationen von Begleiterkrankungen (z. B. vaskuläre Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit)

In den eingeschlossenen Studien für Duloxetin waren keine Informationen vorhanden, die eine Bewertung des Zielparameters „Komplikationen von Begleiterkrankungen“ ermöglicht hätten.

5.2.3 Subgruppenanalysen – Duloxetin

Im Folgenden werden die jeweiligen Subgruppen gemäß ihrer Definition im Berichtsplan und der jeweils gewählten Operationalisierung dargestellt und evaluiert.

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

- Geschlecht
- Schweregrad
- Behandlungsresistenz (Definition in den jeweiligen Studien)
- Versorgungssetting (stationär vs. ambulant)
- Vorliegen psychiatrischer und / oder somatischer Komorbidität
- Alter
- Dosis
- unterschiedliche begleitende antidepressive Behandlungen
- spezifische, im Vordergrund der Erkrankung stehende Einzelsymptomatik

Die Kriterien zur Operationalisierung wurden anhand ihrer Ergebnissicherheit und Vergleichbarkeit ausgewählt. Im Rahmen der jeweiligen Ergebnisdarstellung werden die Kriterien zur Operationalisierung pro Subgruppe erläutert. Es erfolgte ausschließlich eine Untersuchung der antidepressiven Wirkung (Nutzen / Zusatznutzen) in Bezug auf die Subgruppen.

5.2.3.1 Geschlecht

Zur Bewertung der Subgruppen zum Geschlecht wurden Studien herangezogen, welche nach Geschlecht stratifizierte Daten zu HAMD-bzw. MADRS-Gesamtscores lieferten. Sechs Studien kündigten die Durchführung einer solchen Analyse an, jedoch nur 4 berichteten die Ergebnisse, wie in Tabelle 41 dargestellt ist. Es handelte sich hierbei um 3 aktiv- und placebokontrollierte Studien (2 x Fluoxetin, 1 x Paroxetin) sowie die placebokontrollierte Studie mit älteren Patienten.

In den relevanten Studien wurde die Symptomreduktion unter Verwendung der HAMD gemessen und Daten zur Veränderung der Gesamtscores am Endpunkt im Vergleich zum Beginn der Studie getrennt nach Geschlecht dargestellt. Eine Abnahme des HAMD-Scores im Vergleich zum Studienbeginn entspricht jeweils einer Verbesserung der depressiven Symptomatik.

Tabelle 41: Subgruppenanalyse: HAMD17-Änderung nach Geschlecht (Duloxetin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b] **(SD)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert**	
				vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**
Akutstudien					
lediglich placebokontrolliert					
Detke 2002a					
Frauen					
Duloxetin	*82*	*20,28 (3,36)*	*-8,9 (6,33)*	*k. A.; p = 0,11*	
Placebo	*96*	*20,81 (3,46)*	*-7,56 (8,12)*		
Männer					
Duloxetin	*41*	*20,27 (3,29)*	*-8,9 (7,65)*	*k. A.; p = 0,164*	
Placebo	*40*	*19,73 (3,23)*	*-6,48 (6,97)*		
Detke 2002b					
Frauen					
Duloxetin	*79*	*21,81 (4,22)*	*-9,99 (7,4)*	*k. A.; p<0,001*	
Placebo	*77*	*21,31 (3,66)*	*-5,77 (6,87)*		
Männer					
Duloxetin	*42*	*20,9 (3,83)*	*-7,86 (6,89)*	*k. A.; p = 0,006*	
Placebo	*38*	*20,63 (3,82)*	*-3,92 (6,9)*		
aktiv- und placebokontrolliert					
Detke 2004					
Frauen					
Duloxetin 80 mg	*68*	*20,19 (3,54)*	*-10,49 (5,92)*	*k. A.; p = 0,03*	*k. A.; p = 0,247*
Duloxetin 120 mg	*70*	*19,74 (3,01)*	*-10,83 (6,18)*	*k. A.; p = 0,008*	*k. A., p = 0,47*
Paroxetin 20 mg	*57*	*20,28 (4,41)*	*-11,93 (4,61)*	*k. A.; p = 0,001*	
Placebo	*69*	*19,97 (3,58)*	*-8,17 (5,06)*		
Männer					
Duloxetin 80 mg	*25*	*19,04 (3,46)*	*-9,72 (5,47)*	*k. A.; p = 0,382*	*k. A.; p = 0,567*
Duloxetin 120 mg	*23*	*21,48 (4,22)*	*-12,83 (6,53)*	*k. A.; p = 0,021*	*k. A.; p = 0,037*
Paroxetin 20 mg	*28*	*20,21 (3,6)*	*-9,29 (7,78)*	*k. A.; p = 0,73*	
Placebo	*24*	*19,54 (3,64)*	*-7,92 (5,9)*		
Goldstein 2002					
HMAQ-A					
Frauen					
Duloxetin 40–120 mg	*42*	*18,86 (4,4)*	*-9,12 (7,14)*	*k. A.; 0,064*	*k. A.; 0,034*
Fluoxetin 20 mg	*19*	*17,53 (4,13)*	*-4,95 (7,8)*	*k. A.; 0,450*	
Placebo	*45*	*19,42 (4,53)*	*-6,4 (6,47)*		
Männer					
Duloxetin 40–120 mg	*26*	*17,85 (3,43)*	*-5,85 (6,32)*	*k. A.; 0,701*	*k. A.; 0,434*
Fluoxetin 20 mg	*14*	*18,36 (4,67)*	*-7,64 (7,17)*	*k. A.; 0,277*	
Placebo	*21*	*19,48 (4,83)*	*-5,38 (5,44)*		

(Fortsetzung)

Tabelle 41 (Fortsetzung): Subgruppenanalyse: HAMD17-Änderung nach Geschlecht (Duloxetin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b] **(SD)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert**	
				vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**
aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)					
Goldstein 2004					
Frauen					
Duloxetin 80 mg	*51*	*19,41 (4,14)*	*-9,08 (7,74)*	*k. A.; p = 0,004*	*k. A.; p = 0,03*
Paroxetin 20 mg	*53*	*18,77 (4,75)*	*-5,7 (8,49)*	*k. A.; p = 0,406*	
Placebo	*56*	*17,32 (4,81)*	*-4,59 (6,41)*		
Männer					
Duloxetin 80 mg	*35*	*16,09 (4,37)*	*-5,74 (7,23)*	*k. A.; p = 0,065*	*k. A.; p = 0,921*
Paroxetin 20 mg	*31*	*15,74 (5,26)*	*-6,68 (7,54)*	*k. A.; p = 0,091*	
Placebo	*32*	*16,97 (5,68)*	*-3,41 (6,48)*		
HMAQ-B					
Frauen					
Duloxetin 40–120 mg	*55*	*17,96 (5,48)*	*-6,45 (7,59)*	*k. A.; 0,354*	*k. A.;0,756*
Fluoxetin 20 mg	*23*	*19,83 (5,07)*	*-6,43 (5,73)*	*k. A.;0,674*	
Placebo	*48*	*18,23 (5,84)*	*-5,27 (7,31)*		
Männer					
Duloxetin 40–120 mg	*26*	*17,69 (4,79)*	*-5,81 (6,11)*	*k. A.;0,459*	*k. A.;0,411*
Fluoxetin 20 mg	*14*	*20,36 (3,77)*	*-8,07 (8,05)*	*k. A.;0,882*	
Placebo	*24*	*18,5 (5,28)*	*-6,83 (7,46)*		
HMAT-A					
Frauen					
Duloxetin 80 mg	*48*	*17,79 (5,66)*	*-6,06 (6,79)*	*k. A.; 0,141*	*k. A.; 0,337*
Paroxetin 20 mg	*44*	*18,48 (5,22)*	*-5,73 (6,42)*	*k. A.; 0,673*	
Placebo	*58*	*17,66 (5,14)*	*-4,28 (7,4)*		
Männer					
Duloxetin 80 mg	*33*	*16,94 (4,37)*	*-4,79 (6,55)*	*k. A.; 0,320*	*k. A.; 0,576*
Paroxetin 20 mg	*43*	*17,44 (6,48)*	*-6,67 (7,54)*	*k. A.; 0,106*	
Placebo	*31*	*18,03 (3,93)*	*-4,29 (5,95)*		
Nierenberg 2007					
Akutphase					
Frauen					
Duloxetin 60 mg	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*
Escitalopram 10 mg	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*
Placebo	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*
Männer					
Duloxetin 60 mg	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*
Escitalopram 10 mg	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*
Placebo	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*

(Fortsetzung)

Tabelle 41 (Fortsetzung): Subgruppenanalyse: HAMD17-Änderung nach Geschlecht (Duloxetin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studien-beginn**[b] **(SD)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert**	
				vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**
aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)					
Pigott 2007 (Akut-) und Extensionsphase					
Frauen					
Duloxetin 60–120 mg	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*
Escitalopram 10–20 mg	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*
Placebo	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*
Männer					
Duloxetin 60–120 mg	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*
Escitalopram 10–20 mg	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*
Placebo	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*
Perahia 2006b					
Frauen					
Duloxetin 80 mg	*62*	*21,47 (3,23)*	*-12,32 (6,03)*	*k. A.; p = 0,091*	*k. A.; p = 0,845*
Duloxetin 120 mg	*76*	*21,68 (4,76)*	*-12,37 (6,05)*	*k. A.; p = 0,122*	*k. A.; p = 0,972*
Paroxetin 20 mg	*69*	*20,84 (3,64)*	*-11,39 (6,58)*	*k. A.; p = 0,121*	
Placebo	*65*	*20,85 (4,1)*	*-10,32 (6,24)*		
Männer					
Duloxetin 80 mg	*31*	*20,97 (2,34)*	*-9,97 (5,69)*	*k. A.; p = 0,78*	*k. A.; p = 0,437*
Duloxetin 120 mg	*26*	*20,5 (3,37)*	*-9,81 (4,45)*	*k. A.; p = 0,528*	*k. A.; p = 0,28*
Paroxetin 20 mg	*28*	*21,5 (2,66)*	*-9,46 (7,9)*	*k. A.; p = 0,604*	
Placebo	*34*	*20,06 (2,87)*	*-9,35 (4,71)*		
ältere Patienten					
Raskin 2007 / Wise 2007					
Frauen					
Duloxetin 60 mg	*120*	*19,26 (4,91)*	*-5,85 (7,48)*	*k. A.; 0,009*	
Placebo	*59*	*19,37 (4,64)*	*-3,31 (5,84)*		
Männer					
Duloxetin 60 mg	*81*	*18,01 (4,64)*	*-7,57 (6,23)*	*k. A.; 0,029*	
Placebo	*43*	*18,35 (4,34)*	*-4,56 (5,83)*		
Langzeitstudie (Rückfallprävention)					
Perahia 2006a					
Frauen					
Duloxetin 60 mg	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	
Placebo	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*		
Männer					
Duloxetin 60 mg	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	
Placebo	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*		

(Fortsetzung)

Tabelle 41 (Fortsetzung): Subgruppenanalyse: HAMD17-Änderung nach Geschlecht (Duloxetin)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in der Auswertung;
b: Wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung
HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, ITT: Intent-to-Treat, k. A.: keine Angabe, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, n. s.: nicht signifikant, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus

Die vorhandenen Daten zum Depressionsskalen-Gesamtscore getrennt nach Geschlecht wurden zunächst mittels eines Interaktionstests (Meta-Regression) untersucht. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse (zum Signifikanzniveau 0,2) für den Vergleich von Duloxetin und Placebo (p = 0,27) sowie Duloxetin und SSRI (p = 0,25). Damit gab es keinen Hinweis auf eine relevante Interaktion zwischen Geschlecht und Behandlungseffekt. Da keine Interaktion bestand wurden auch keine Meta-Analysen getrennt nach Geschlecht durchgeführt. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gilt damit für Männer und Frauen.

5.2.3.2 Schweregrad

Zur Untersuchung des Einflusses des Schweregrads der Erkrankung auf den Behandlungseffekt wurde mittels Meta-Regression der Zusammenhang zwischen Schweregrad und Behandlungseffekt untersucht. Als Maß für den Schweregrad der Erkrankung der Patienten in den einzelnen Studien wurde dabei der mittlere Score der in den Studien eingesetzten Depressionsskalen zu Studienbeginn verwendet. Um unterschiedliche Skalen im Rahmen einer Meta-Regressionsanalyse berücksichtigen zu können, wurden die mittleren Werte der Depressionsskalen zu Studienbeginn als Prozent der maximal erreichbaren Punktzahl der verwendeten Skala dargestellt und gegen den jeweiligen Effekt für Remission, Ansprechen und Depressionsskalen-Gesamtscore aufgetragen (siehe Abbildung 189 bis Abbildung 194 im Anhang).

Im Vergleich von Duloxetin und Placebo zeigte sich für keinen untersuchten Parameter (Remission, Ansprechen, Depressionsskalen-Gesamtscore; p = 0,65; 0,74; 0,36) eine Interaktion zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und dem Behandlungseffekt (zum Signifikanzniveau 0,2).

Für den Vergleich von Duloxetin und Placebo wurden zusätzlich Daten herangezogen, welche in den eingeschlossenen Studien stratifiziert nach Schweregrad berichtet wurden (siehe Tabelle 113 im Anhang). In 8 Studien wurden für den Gesamtscore getrennte Daten für Subgruppen bzgl. des Schweregrades mit einheitlichem Cut-off berichtet (HAMD-17 < 19 vs. HAMD-17 ≥ 19). Auch hier zeigte sich keine statistisch signifikante Interaktion (zum Signifikanzniveau 0,2; p = 0,34) zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und dem Effekt

von Duloxetin im Vergleich zu Placebo. In der Folge wurden keine Meta-Analysen mit Studienpools mit unterschiedlichem mittleren Schweregrad zu Studienbeginn durchgeführt.

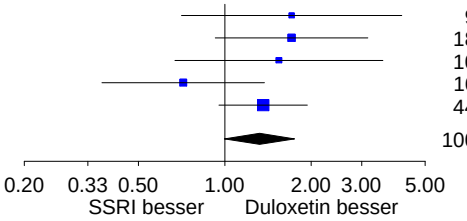
Im Vergleich von Duloxetin und SSRI zeigte sich dagegen eine statistisch signifikante Interaktion (zum Signifikanzniveau 0,2) zwischen dem mittleren Schweregrad der Depression der Studienpopulation und dem Behandlungseffekt für die Parameter Remission (p = 0,07) und Ansprechen (p = 0,06). Für die Ergebnisse zum Gesamtscore wurde keine Interaktion beobachtet (p = 0,38). Die grafische Darstellung der Meta-Regressionen nach Prozent der maximal erreichbaren Skalenpunktzahl im Vergleich von Duloxetin und SSRI zeigte hierbei 2 deutlich getrennte „Cluster“ von Studien (siehe Abbildung 192 bis Abbildung 194).

Auch für den Vergleich von Duloxetin und SSRI waren für einen Teil der Studien Ergebnisse stratifiziert nach Schweregrad vorhanden (siehe Tabelle 113 im Anhang). Für 6 Studien waren Daten zum Gesamtscore für Subgruppen bzgl. des Schweregrades verfügbar (HAMD-17 < 19 vs. HAMD-17 ≥ 19). Auch hier konnte eine Interaktion nicht nachgewiesen werden (p = 0,69; zum Signifikanzniveau 0,2).

Zur Veranschaulichung der unterschiedlich ausgeprägten Effekte wurden daher für die Remission und die Ansprechrate Meta-Analysen getrennt für den Studienpool mit geringerem (≤37 % des maximal erreichbaren Scores) und höherem (>37 % des maximal erreichbaren Scores) mittleren Schweregrad zu Studienbeginn durchgeführt. Diese Einteilung wurde anhand der oben beschriebenen Cluster in den Meta-Regressionen gewählt.

Remission
Duloxetin vs. SSRI

Studie	Duloxetin n/N	SSRI n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
Goldstein 2002	29/68	10/33		9.52	1.71 [0.71, 4.14]
Goldstein 2004	43/86	31/84		18.60	1.71 [0.93, 3.15]
HMAQ-B	32/81	11/37		10.62	1.54 [0.67, 3.55]
HMAT-A	23/81	31/87		16.62	0.72 [0.37, 1.38]
Nierenberg 2007	105/262	88/267		44.63	1.36 [0.95, 1.94]
Gesamt (95%-KI)	232/578	171/508		100.00	1.32 [1.00, 1.75]



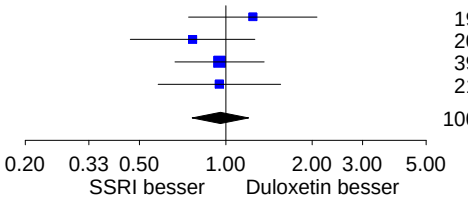
Heterogenität: Q=4.55, df=4 (p=0.337), I²=12%
Gesamteffekt: Z Score=1.94 (p=0.052), tau²=0.013

Abbildung 60: Meta-Analyse Remission, Duloxetin vs. SSRI, Erkrankungsschwere ≤37 % vom Maximalscore

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

Remission
Duloxetin vs. SSRI

Studie	Duloxetin n/N	SSRI n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
Detke 2004	91/186	37/85		19.10	1.24	[0.74, 2.08]
Khan 2007	44/126	56/136		20.30	0.77	[0.46, 1.26]
Lee 2007	117/238	121/240		39.58	0.95	[0.66, 1.36]
Perahia 2006b	82/195	42/97		21.02	0.95	[0.58, 1.55]
Gesamt (95%-KI)	334/745	256/558		100.00	0.96	[0.76, 1.20]



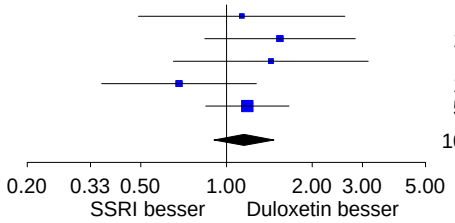
Heterogenität: Q=1.74, df=3 (p=0.628), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.37 (p=0.708), tau²=0.000

Abbildung 61: Meta-Analyse Remission, Duloxetin vs. SSRI, Erkrankungsschwere >37 % vom Maximalscore

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

Response
Duloxetin vs. SSRI

Studie	Duloxetin n/N	SSRI n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
Goldstein 2002	33/68	15/33		8.37	1.13	[0.49, 2.61]
Goldstein 2004	44/86	34/84		15.79	1.54	[0.84, 2.83]
HMAQ-B	40/81	15/37		9.38	1.43	[0.65, 3.15]
HMAT-A	28/81	38/87		14.95	0.68	[0.37, 1.27]
Nierenberg 2007	134/273	123/274		51.51	1.18	[0.85, 1.66]
Gesamt (95%-KI)	279/589	225/515		100.00	1.15	[0.91, 1.47]



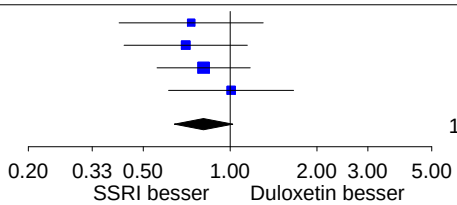
Heterogenität: Q=3.92, df=4 (p=0.417), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=1.15 (p=0.250), tau²=0.000

Abbildung 62: Meta-Analyse Ansprechen, Duloxetin vs. SSRI, Erkrankungsschwere ≤37 % vom Maximalscore

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

Response
Duloxetin vs. SSRI

Studie	Duloxetin n/N	SSRI n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
Detke 2004	126/186	63/85		16.44	0.73	[0.41, 1.30]
Khan 2007	66/126	83/136		22.52	0.70	[0.43, 1.15]
Lee 2007	144/238	157/240		39.24	0.81	[0.56, 1.17]
Perahia 2006b	119/195	59/97		21.79	1.01	[0.61, 1.66]
Gesamt (95%-KI)	455/745	362/558		100.00	0.81	[0.64, 1.02]



Heterogenität: Q=1.18, df=3 (p=0.758), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-1.78 (p=0.075), tau²=0.000

Abbildung 63: Meta-Analyse Ansprechen, Duloxetin vs. SSRI, Erkrankungsschwere >37 % vom Maximalscore

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

Sowohl für den Subpool der Studien mit prozentualer Erkrankungsschwere ≤37 % des Maximalscores als auch für den Subpool der schwerer erkrankten Studienpopulation mit >37 % ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Duloxetin und SSRI. Dieses Ergebnis galt für Remission und Ansprechen gleichermaßen (siehe Abbildung 60 bis Abbildung 63).

Bei der Interpretation dieses Ergebnisses ist zu beachten, dass die Erkrankungsschwere der Studienpopulationen generell in einem sehr engen Bereich lag (34 bis 41 % des Maximalscores). Betrachtet man die „realen“ HAMD-Werte zu Studienbeginn, so ist Tabelle 9 zu entnehmen, dass alle Studien mit ihren Werten zu Studienbeginn zwischen 17 und 23, dem Bereich einer mittelschweren Depression, lagen.

Zusammenfassend zeigte sich in der ambulanten Akuttherapie der Depression, sowohl für höhere als auch niedrigere Erkrankungsschweregrade bei Studienbeginn, kein Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin gegenüber SSRI. Limitationen dieses Resultats ergeben sich aus dem im eingeschlossenen Studienpool allgemein ausgeglichenen Niveau der Erkrankungsschwere bei Studienbeginn (im Mittel durchweg mittelschwere Depression). Kein Hinweis auf eine relevante Interaktion zwischen Schweregrad der Erkrankung und Behandlungseffekt ergab sich für den Vergleich von Duloxetin und Placebo. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gegenüber Placebo gilt damit für die untersuchten Erkrankungsschweregrade gleichermaßen.

5.2.3.3 Behandlungsresistenz

In fast jeder Duloxetinstudie war irgendeine Form von Therapieresistenz ausgeschlossen, zumeist in Verbindung mit den untersuchten Substanzen. Dies erschwerte die Operationalisierung dieser Subgruppe insofern, als, von den Ausschlusskriterien ausgehend, relativ heterogene Patientenpopulationen vorlagen.

Es lagen in den eingeschlossenen Studien keine speziellen Subgruppenanalysen zu therapieresistenten Patienten vor. Auch Studien mit einem expliziten Einschluss therapieresistenter Patienten waren nicht im Studienpool enthalten. Somit war eine spezielle Betrachtung einer therapieresistenten Population nicht möglich.

5.2.3.4 Versorgungssetting

Das jeweilige Behandlungssetting der eingeschlossenen Studien ist in Tabelle 8 aufgeführt. Da 15 der 16 eingeschlossenen Studien ausschließlich ambulante Patienten untersuchten und eine Studie ambulante und stationäre Patienten (ohne separate Darstellung der Daten) war eine Subgruppenanalyse nach Versorgungssetting nicht möglich. Die allgemeine meta-analytische Zusammenfassung aller Studien erscheint angemessen, um den antidepressiven Effekt in ambulant behandelten Patienten abzuschätzen (siehe Kapitel 5.2.2.1 und 5.2.2.2).

5.2.3.5 Vorliegen psychiatrischer und / oder somatischer Komorbidität

Wie bei der Therapieresistenz waren in jeder Duloxetinstudie verschiedene Formen von Komorbiditäten ausgeschlossen. Dies erschwerte auch hier die Operationalisierung von Subgruppen nach Komorbiditäten, da man, basierend auf den Ausschlusskriterien, von einer relativ heterogenen Patientenpopulation ausgehen musste. Um aber eine standardisierte Erfassung von Daten zu komorbiden Patienten als Bewertungsgrundlage zu haben, wurde für die Operationalisierung dieser Subgruppe vorausgesetzt, dass relevante Studien explizit einen Einschluss von Patienten beschrieben, die eine bestimmte Komorbidität anhand eines geeigneten Diagnosekriteriums (ICD-10, DSM) aufwiesen. In den eingeschlossenen Studien für Duloxetin waren keine Studien vorhanden, die eine derartige Bewertung ermöglicht hätten.

5.2.3.6 Alter

Für eine Subgruppenanalyse nach Alter wurden Studien herangezogen, die sich ausschließlich mit einer bestimmten Altersgruppe beschäftigten und somit als Gesamtstudie in die Analyse eingehen konnten. Außerdem konnten Subgruppenanalysen einzelner Studien eingehen, die eine Stratifizierung nach Alter in ältere und jüngere Patienten (älter oder jünger als 65 oder 60 Jahre) vornahmen. Bei dieser Altersgrenze von 60 bzw. 65 Jahren für ältere Patienten beinhaltete der Duloxetin-Studienpool 3 Studien, die ausschließlich jüngere Patienten einschlossen, und eine Studie mit Patienten ≥ 65 Jahre. Relevante Subgruppenanalysen einzelner Studien waren nicht vorhanden. Aufgrund der homogenen Datenlage in den allgemeinen Meta-Analysen (inklusive der o. g. Studien mit speziellen Altersdaten) wurde von einer separaten Analyse zum Alterseffekt abgesehen. Es gab keinen Hinweis für eine maßgebliche Abweichung in Bezug auf die antidepressive Wirkung bei älteren Patienten.

5.2.3.7 Dosis

Der eingeschlossene Studienpool enthielt zahlreiche Variationen in Bezug auf die Dosis der Testpräparate (verschiedene Dosisstärken, flexible und fixe Dosierungsschemata). Jedoch wurde auch hier aufgrund der homogenen Datenlage in den allgemeinen Meta-Analysen von einer separaten Analyse dieser Dosisvariationen abgesehen. Es gab keinen Hinweis für eine maßgebliche Abweichung in Bezug auf die antidepressive Wirkung bei Dosisvariationen.

5.2.3.8 Begleitende antidepressive Behandlungen

Auch im Bereich begleitender antidepressiver Behandlungen waren in fast jeder Duloxetinstudie einige Entitäten ausgeschlossen (z. B. verschiedene Formen von Psychotherapie). Dies erschwerte auch hier die Operationalisierung von Subgruppen.

Es lagen in den eingeschlossenen Studien keine speziellen Subgruppenanalysen zu begleitenden antidepressiven Behandlungen vor. Auch Studien mit einem expliziten

Einschluss von Patienten, die eine bestimmte Zusatzbehandlung erhielten, waren nicht vorhanden. In den eingeschlossenen Studien für Duloxetin waren somit keine Studien vorhanden, die eine Bewertung dieser Subgruppe ermöglicht hätten.

5.2.3.9 Spezifische, im Vordergrund der Erkrankung stehende Einzelsymptomatik

Zur Bewertung von Subgruppen mit relevanter Einzelsymptomatik wurde, ebenfalls aufgrund divergierender Ausschlusskriterien etc., ein konkreter Einschluss von Patienten mit einem definierten Einzelsymptom vorausgesetzt (z. B. anhand bestimmter Skalenwerte zu Einzelsymptomen). Hiernach ergaben sich 2 relevante placebokontrollierte Studien, welche beide explizit Patienten mit Schmerzsymptomen anhand von BPI-Scores bei Studienbeginn einschlossen [69,70].

Die Ergebnisse dieser beiden Studien wurden zunächst mittels eines Interaktionstests (Meta-Regression) untersucht. Hierbei wurden die Remissionsergebnisse der 2 Studien (Duloxetin gegenüber Placebo) mit dem Pool der anderen placebokontrollierten Studien, ohne expliziten Einschluss von Schmerzpatienten, verglichen. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse (zum Signifikanzniveau 0,2), die auf eine Interaktion zwischen dem Vorhandensein des Symptoms Schmerz und dem Behandlungseffekt hätten hinweisen können ($p = 0,73$). Aufgrund dieses Resultats wurden keine weiteren Meta-Analysen (z. B. meta-analytische Gegenüberstellung der 2 Studien und der restlichen placebokontrollierten Studien) durchgeführt. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gilt damit für die in den Studien behandelten Patienten mit und ohne explizite Schmerzsymptomatik gleichermaßen.

5.2.4 Sensitivitätsanalysen

Für Duloxetin wurden 2 Sensitivitätsanalysen durchgeführt: Es handelte sich hierbei jeweils um die Berechnung der Risikodifferenz zur Darstellung von Studien ohne Ereignisse, die nicht in der im Bericht dargestellten Odds Ratio berücksichtigt werden konnten. Die 2 Analysen betrafen den Zielparameter „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ im Vergleich von Duloxetin und Placebo bzw. SSRI. Die Analysen sind dem Anhang zu entnehmen und bestätigen das Ergebnis der im Bericht dargestellten Odds-Ratio-Analyse (Abbildung 183 und Abbildung 184).

Weitere Sensitivitätsanalysen wurden nicht durchgeführt. Insbesondere erfolgte keine Sensitivitätsanalyse hinsichtlich Studienqualität. Zwar wurde eine Studie als grob mangelhaft bewertet, dies basierte jedoch auf einer irreführenden Darstellung in der zugehörigen Publikation. Im vorliegenden Bericht wurden die Publikationsdaten durch Daten des Studienberichts ergänzt, weshalb die Publikationsqualität hier keinen Einfluss auf die extrahierten Ergebnisse hatte und die Ergebnisse der Nutzenbewertung damit keiner Sensitivitätsanalyse bedurften.

5.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse – Duloxetin

Eine zusammenfassende Übersicht über die verfügbaren Daten der für die vorliegende vorläufige Nutzenbewertung patientenrelevanten Zielgrößen ist in Tabelle 42 dargestellt. Tabelle 43 liefert einen Gesamtüberblick zur Beleglage für alle Zielgrößen.

Ergebnis der Recherche

Mittels ausführlicher Recherche in bibliografischen Datenbanken, der Suche in Literaturverzeichnissen relevanter Übersichtsartikel und HTA-Berichten, einer Recherche in öffentlich zugänglichen Studienregistern und Zulassungsdokumenten sowie Anfragen an die Hersteller wurden insgesamt 16 relevante Studien identifiziert, zu denen hinreichend transparente Informationen vorlagen und die deshalb in die Nutzenbewertung eingingen.

Design und Qualität der relevanten Studien

Die Designs von 15 der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien untersuchten die Wirksamkeit in der Akutphase der Depression. Eine Langzeitstudie erfasste die Therapie zur Rückfallprävention. Alle Studien waren randomisiert, doppelblind und aktiv- und / oder placebokontrolliert.

In der Summe war die Studien- bzw. Publikationsqualität der Mehrzahl der Studien gut. Einige Akutstudien hatten leichte Mängel, zumeist aufgrund unzureichender Beschreibung der Randomisierung und der Verdeckung der Zuweisung zu den Behandlungsgruppen sowie der Verblindungsmethodik. Für eine Studie [71] wurde die Studien- und Publikationsqualität als „grob mangelhaft“ eingestuft, da die Publikation im Vergleich zum Studienbericht relevante Differenzen zugunsten von Duloxetin für die Ergebnisse zum primären Endpunkt aufwies.

Ergebnisse zu Therapiezielen Duloxetin

Die Zusammenfassung konzentriert sich auf den Vergleich von Duloxetin mit Placebo sowie mit der Substanzklasse SSRI. An dieser Stelle wird auf die Darstellung von Ergebnissen zu Einzelsubstanzvergleichen verzichtet, die nicht mit einer Über- oder Unterlegenheit einer Substanz einhergingen. Diese Resultate zu einzelnen Komparatoren können Tabelle 43 entnommen werden. Die Interpretation stetiger Zielgrößen (Ergebnisse von Skalen) beinhaltet neben der Bewertung der statistischen Signifikanz zusätzlich eine Beurteilung der Relevanz von Gruppenunterschieden (siehe 4.4).

Remission

Für die Zielgröße Remission zeigte sich in den Meta-Analysen ein statistisch signifikanter Vorteil von Duloxetin gegenüber Placebo (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 1,91 [1,56; 2,34]). Im Vergleich von Duloxetin zu SSRIs wurde kein statistisch signifikanter Unterschied

in den Remissionsraten beobachtet (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 1,11 [0,91; 1,34]). Somit ergab sich in der ambulanten Akuttherapie der Depression ein Beleg für einen Nutzen gegenüber Placebo, jedoch kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber der Klasse der SSRI.

Änderung der depressiven Symptomatik

Ansprechen (Response)

Die Meta-Analysen zur Zielgröße Ansprechen zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil von Duloxetin gegenüber Placebo (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 1,95 [1,61; 2,36]). Ein Vergleich von Duloxetin und SSRIs ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,96 [0,80; 1,15]). Zusammenfassend ergab sich somit in der ambulanten Akuttherapie der Depression ein Beleg für einen Nutzen gegenüber Placebo, jedoch kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber SSRI.

Depressionsskalen (Veränderung des Gesamtscores)

Zusammenfassend zeigte sich für die Gesamtscores der Depressionsskalen in der ambulanten Akuttherapie der Depression ein statistisch signifikanter und relevanter Vorteil für Duloxetin gegenüber Placebo (Hedges g [95 %-KI] der Meta-Analyse: -0,35 [-0,45; -0,24]). Die zugehörige Meta-Analyse wies allerdings eine hohe Heterogenität auf. Somit lag ein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin gegenüber Placebo vor. In der „Langzeit“-Akuttherapie konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden (Behandlungsunterschied für eine Studie, Duloxetin vs. Placebo [95 %-KI]: -2,49 [-4,55; -0,43]). Der Nutzen blieb daher unklar.

Im Vergleich von Duloxetin und der Klasse der SSRI ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: -0,05 [-0,67; 0,58]). Somit fand sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin.

Änderung von Einzelsymptomen und / oder Begleitsymptomen

Angst

Daten zum Einfluss auf eine Angstsymptomatik (gemessen anhand der HAMA) wurden in 10 Studien erhoben und berichtet.

Die Meta-Analyse der HAMA ergab in der ambulanten Akuttherapie der Depression im Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetin (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: -1,51 [-2,15; -0,87]). Die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Nutzen blieb daher unklar. Der Vergleich von Duloxetin und SSRI zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: -0,05 [-0,52; 0,42]) und somit keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin.

Schmerz

Daten zum Einfluss auf eine Schmerzsymptomatik (gemessen anhand der VAS) wurden in 10 Studien erhoben und berichtet, wobei aufgrund des nicht vorliegenden antidepressiven Nutzens in einer Studie nur die Ergebnisse von 9 Studien betrachtet wurden.

Die Meta-Analyse der VAS im Vergleich von Duloxetin und Placebo in der ambulanten Akuttherapie der Depression ergab ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetin (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: -4,56 [-6,79; -2,33]). Die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Nutzen blieb daher unklar. Das Ergebnis der einzigen Rückfallpräventionsstudie lieferte unzureichende Daten zum Vergleich von Duloxetin und Placebo, welche keine weitere Interpretation zuließen.

Kognition

Daten zur Kognition wurden lediglich in einer Studie in Form des MMSE erhoben und berichtet. Es zeigte sich eine minimale Zunahme und somit Verbesserung der Scores für Duloxetin und Placebo bei nicht statistisch signifikantem Unterschied der Behandlungen (Behandlungsunterschied für eine Studie, Duloxetin vs. Placebo [95 %-KI]: 0,04 [-0,48; 0,57]). Daher ergibt sich für die ambulante Akuttherapie der Depression bei älteren Menschen kein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin gegenüber Placebo im Sinne einer positiven Beeinflussung der Kognition.

Somatische Symptome

Daten zum Einfluss auf somatische Symptome (gemessen anhand SSI und / oder SQ-SS) wurden in 9 Studien erhoben und berichtet, wobei aufgrund des nicht vorliegenden antidepressiven Nutzens in einer Studie nur die Ergebnisse von 8 Studien betrachtet wurden.

Die Meta-Analyse des SSI im Vergleich von Duloxetin und Placebo ergab ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetin (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: -0,09 [-0,14; -0,04]). Die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Nutzen blieb daher unklar.

Die Ergebnisse einer Studie zur Rückfallprävention zum SQ-SS lieferten keinen statistisch signifikanten Unterschied von Duloxetin gegenüber Placebo (Behandlungsunterschied für eine Studie, Duloxetin vs. Placebo [95 %-KI]: n. g. [-1,1; 0,26]).

Zusammenfassend blieb der Nutzen von Duloxetin gegenüber Placebo für die Analyse der Daten zum Einfluss auf somatische Symptome in der ambulanten Akuttherapie der Depression unklar. Eine placebokontrollierte Studie zur Langzeittherapie / Rückfallprävention erbrachte keinen Beleg für einen Nutzen.

Rückfall / Rezidiv / Verschlechterung der Symptomatik

Es konnte lediglich eine Studie mit Duloxetin identifiziert werden, in der über mindestens 6 Monate doppelblind und nach Randomisierung Rückfallraten evaluiert wurden und somit auch die etwaige Verschlechterung der Symptomatik quantifiziert wurde.

Mit Rückfallraten von 23 / 132 Teilnehmern (17,4 %) für Duloxetin 60 mg und 39 / 137 (28,5 %; p = 0,042) für Placebo war Duloxetin dem Placebo in der Verhinderung von Rückfällen in dieser Auswertung statistisch signifikant überlegen. Auch die Veränderung des Gesamtscores des HAMD-17 erbrachte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Duloxetin gegenüber Placebo (Behandlungsunterschied für eine Studie, Duloxetin vs. Placebo [95 %-KI]: n. g. [-5,86; -2,88]). Eine Relevanz des beobachteten Effekts war gegeben.

Insgesamt zeigte sich anhand der Ergebnisse der einzigen eingeschlossenen Langzeitstudie zur Rückfallprävention ein Hinweis auf einen Nutzen von Duloxetin gegenüber Placebo.

Mortalität

Hinsichtlich der Zielgröße Mortalität ergab sich kein Beleg für einen Schaden oder größeren bzw. geringeren Schaden von Duloxetin gegenüber Placebo oder gegenüber der Substanzklasse SSRI. Dieses Ergebnis ist unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten (keine primär auf Mortalität ausgerichteten Studien und sehr geringe Ereignisraten) zu interpretieren, weshalb an dieser Stelle auch keine Zahlenangaben zu Einzelergebnissen gemacht werden.

Suizidalität

Auch die Daten zur Zielgröße Suizidalität sind unter Berücksichtigung der limitierten Aussagekraft der Studien zu evaluieren, weshalb auch hier keine Zahlenangaben zu Einzelergebnissen gemacht werden. Es zeigte sich kein Beleg für einen Schaden oder größeren bzw. geringeren Schaden von Duloxetin gegenüber Placebo oder gegenüber der Substanzklasse SSRI.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zum Einfluss auf gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand SF-36, QLDS und Q-LES-Q) wurden in 11 Studien erhoben und berichtet.

Die Meta-Analysen des SF-36 zeigten für den Summenscore psychische Gesundheit ein im Vergleich von Duloxetin und Placebo statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetin (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 3,48 [1,30; 5,67]). Die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Somit blieb der Nutzen von Duloxetin gegenüber Placebo in der ambulanten Akuttherapie der Depression

unklar. Für den Summenscore körperliche Gesundheit wurde im Vergleich von Duloxetin und Placebo aufgrund hoher Heterogenität kein Gesamtschätzer ermittelt. Die Ergebnisse der Einzelstudien waren hierbei konträr (Behandlungsunterschiede der Einzelstudien [95 %-KI]: von -2,64 [-5,61; 0,33] bis 1,91 [0,17; 3,65]). Damit zeigte sich für den Summenscore körperliche Gesundheit in der ambulanten Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo kein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin.

Die Meta-Analysen der QLDS zeigten im Vergleich von Duloxetin und Placebo in der Kurzzeittherapie ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Duloxetin (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: -3,08 [-4,40; -1,76]). Von einer Relevanz des beobachteten Effekts war auszugehen. Die einzige Rückfallpräventionsstudie zeigte im Vergleich von Duloxetin und Placebo ein anderes Endergebnis. Hier resultierte zwar auch ein statistisch signifikanter Vorteil für Duloxetin (Behandlungsunterschied für eine Studie, Duloxetin vs. Placebo [95 %-KI]: -3,46 [-5,54; -1,37]), die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Somit ergab sich für die QLDS in der ambulanten Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin. Dieses Ergebnis wurde in der einzigen Studie zur Langzeittherapie (Rückfallprävention) nicht gezeigt, hier blieb der Nutzen unklar.

Für den Q-LES-Q war der Nutzen im Vergleich von Duloxetin gegenüber Placebo aufgrund fehlender Werte unklar, es wurde lediglich ein statistisch signifikanter Unterschied berichtet, dessen Relevanz nicht eingeschätzt werden konnte.

Zusammenfassend zeigte sich für die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität in der ambulanten Akuttherapie der Depression ein Beleg für einen Nutzen, der jedoch lediglich für die QLDS beobachtet wurde. Somit ergab sich dieser Nutzen anhand einer krankheitsspezifischen Skala. Die generischen Lebensqualitätsskalen SF-36 und Q-LES-Q erbrachten keinen Beleg für einen Nutzen bzw. ließen den Nutzen von Duloxetin unklar (siehe auch Abschnitt 6, Diskussion). In der Rückfallprävention der Depression ergab sich ein Effekt, dessen Relevanz wegen fehlender Daten nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden konnte, auch hier blieb der Nutzen unklar.

Soziales Funktionsniveau einschließlich Arbeits- und Erwerbsfähigkeit

Daten zum Einfluss auf das soziale Funktionsniveau (gemessen anhand EWPS und / oder SDS) wurden in 5 Studien erhoben und berichtet.

Für die EWPS ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zu Placebo, jedoch ohne Angabe von Werten. Es zeigte sich somit kein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin gegenüber Placebo in der „Kurzzeit“- und „Langzeit“-Akuttherapie.

Die Daten zur SDS in der ambulanten Akuttherapie der Depression ergaben aus dem Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikantes und relevantes Resultat und damit einen

Beleg für einen Nutzen von Duloxetin (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: -3,26 [-4,49; -2,02]). Dieses Ergebnis zeigte sich auch anhand einer Studie zur Rückfallprävention (Behandlungsunterschied für eine Studie, Duloxetin vs. Placebo [95 %-KI]: -4,12 [-6,06; -2,18]; Hinweis auf einen Nutzen). Für die „Langzeit"-Akuttherapie ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zu Placebo. Somit gab es hier keinen Beleg für einen Nutzen.

Zusammenfassend ergab sich hinsichtlich des Einflusses auf das soziale Funktionsniveau ein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin gegenüber Placebo in der ambulanten Akuttherapie der Depression („Kurzzeit"-Akutstudien). Dieser Nutzen zeigte sich auch in der einzigen Langzeitstudie zur Rückfallprävention. Es ist zu beachten, dass der Beleg für einen Nutzen anhand der Daten zur SDS zustande kam, einer Skala, die zur Bewertung des allgemeinen sozialen Funktionsniveaus dient. Die Daten zur EWPS, einer Skala zur Bewertung subjektiver Arbeitsproduktivität speziell bei psychiatrischen Patienten, lieferten keinen Beleg für einen Nutzen. Dieses Resultat basierte jedoch nur auf einer Studie, die auch keine Werte angab. Die gleiche Studie (Nierenberg 2007) lieferte ähnlich limitierte und nicht für einen Nutzen sprechende Daten zur SDS, welche nicht in die Meta-Analyse integriert werden konnten. Der Gesamtpool der anderen placebokontrollierten Studien zu dieser Skala erbrachte in der Meta-Analyse dann ein statistisch signifikantes Ergebnis (siehe auch Abschnitt 6, Diskussion).

Für die „Langzeit"-Akuttherapie ergab sich anhand beider Skalen kein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin gegenüber Placebo.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Im Bereich unerwünschter Arzneimittelwirkungen wurden zunächst die 3 Zielgrößen Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse untersucht.

Für die Resultate der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse und der Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse ergab sich ein vergleichbares Muster. Für beide Zielparameter zeigte sich in der ambulanten Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein Beleg für einen Schaden durch Duloxetin (OR [95 %-KI] der Meta-Analysen: 1,91 [1,50; 2,43] und 2,22 [1,55; 3,19]). Nicht in diese Meta-Analysen einfließende Studienresultate betrafen die Gesamtraten und Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse der „Langzeit"-Akutstudie Pigott 2007. Hier zeigte sich anhand statistisch nicht signifikanter Unterschiede kein Beleg für einen Schaden durch Duloxetin gegenüber Placebo (88 vs. 83 %, p = 0,107 und 13 vs. 10 %, p = 0,444). Die Langzeitstudie zur Rückfallprävention Perahia 2006a ging ebenfalls nicht in die Meta-Analyse ein. Ihre Ergebnisse lieferten keinen Beleg für einen Schaden für die beiden Parameter Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und

Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen im Vergleich von Duloxetin und Placebo (60 vs. 69 %, p = 0,128 und 4 vs. 4 %, p = 0,997).

Der Vergleich von Duloxetin und SSRIs zeigte einen Beleg für einen größeren Schaden von Duloxetin in der ambulanten Akuttherapie der Depression, für die beiden Zielgrößen Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse (OR [95 %-KI] der Meta-Analysen: 1,23 [1,01; 1,50] und 1,53 [1,10; 2,13]).

Für die Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ergab der Vergleich von Duloxetin und Placebo in der ambulanten Akuttherapie der Depression keinen Beleg für einen Schaden von Duloxetin (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,96 [0,39; 2,34]). Auch für die nicht in der Meta-Analyse enthaltene „Langzeit"-Akutstudie Pigott 2007 ergab sich kein Beleg für einen Schaden von Duloxetin gegenüber Placebo (3 vs. 2 %, p = 0,486). Dieses Ergebnis zeigte sich auch bei der einzigen Rückfallpräventionsstudie Perahia 2006a (4 vs. 1 %, p = 0,246).

Weiterhin ergaben die Meta-Analysen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zum Vergleich von Duloxetin und SSRI in der Akuttherapie keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Duloxetin (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 1,65 [0,60; 4,54]).

Sexuelle Dysfunktion

Daten zur sexuellen Dysfunktion (gemessen anhand ASEX und / oder CSFQ) wurden in 7 Studien erhoben und berichtet.

Anhand der Meta-Analyse des ASEX blieb in der ambulanten „Kurzzeit"-Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo unklar, ob ein Schaden unter Duloxetin vorlag. Das Ergebnis war hierbei statistisch signifikant (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,81 [0,12; 1,50]). Der Vergleich von Duloxetin mit SSRIs zeigte keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Duloxetin anhand eines nicht statistisch signifikanten Unterschieds (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: -0,41 [-1,09; 0,27]).

Anhand der Daten der einzigen Studie mit CSFQ-Erhebung blieb der Schaden von Duloxetin gegenüber Placebo ebenfalls unklar für die ambulante „Kurzzeit"-Akuttherapie bei Frauen. Hier wurde ein statistisch signifikantes Ergebnis berichtet ($p < 0,05$, mittlere Änderung im Vergleich zum Studienanfang [SD]: Duloxetin 1,12 [0,60], Placebo 3,42 [0,85]), dessen Relevanz nicht eingeschätzt werden konnte. In der männlichen Population sowie in der „Langzeit"-Akutphase der Studie für Männer und Frauen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede berichtet und kein Beleg für einen Schaden von Duloxetin gegenüber Placebo erbracht.

Zusammenfassend zeigte sich für die Zielgröße sexuelle Dysfunktion in der Akuttherapie der Depression ein Effekt, dessen Relevanz nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden konnte. Der

Schaden von Duloxetin blieb daher unklar. Ein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden durch Duloxetin als durch die SSRIs lag nicht vor.

Anzahl der Patienten mit Bluthochdruck

Anhand der Anzahl der Patienten mit Bluthochdruck ergab sich kein Beleg für einen Schaden oder größeren bzw. geringeren Schaden von Duloxetin gegenüber Placebo oder gegenüber der Substanzklasse SSRI. Dieses Ergebnis ist unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten (keine primär auf Bluthochdruck ausgerichteten Studien und geringe Ereignisraten) zu interpretieren, weshalb an dieser Stelle auch keine Zahlenangaben zu Einzelergebnissen gemacht werden.

Komplikationen von Begleiterkrankungen (z. B. vaskuläre Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit)

In den eingeschlossenen Studien für Duloxetin waren keine adäquaten Informationen vorhanden, die eine Bewertung des Zielparameters Komplikationen von Begleiterkrankungen ermöglicht hätten.

Subgruppenanalysen

Geschlecht

In einem Interaktionstest anhand der vorhandenen Daten zum Depressionsskalen-Gesamtscore getrennt nach Geschlecht ergaben sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse (zum Signifikanzniveau 0,2) für den Vergleich von Duloxetin und Placebo ($p = 0,27$) sowie Duloxetin und SSRI ($p = 0,25$). Da keine Interaktion bestand wurden auch keine Meta-Analysen getrennt nach Geschlecht durchgeführt. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gilt damit für Männer und Frauen.

Schweregrad

Ein Interaktionstest anhand der bei Studienbeginn vorliegenden Depressionsskalen-Gesamtscores erbrachte ein statistisch signifikantes Ergebnis (zum Signifikanzniveau 0,2) für Remission und Ansprechen im Vergleich von Duloxetin und SSRI ($p = 0,07$ und 0,06). Aufgrund dieser Interaktion wurden weitere Meta-Analysen durchgeführt. Hierbei ergaben sich sowohl für den Subpool der Studien mit prozentualer Erkrankungsschwere ≤ 37 % des Maximalscores als auch für den Subpool der schwerer erkrankten Studienpopulation mit > 37 % keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Duloxetin und SSRI. Dieses Ergebnis galt für Remission und Ansprechen gleichermaßen (OR [95 %-KI] der Meta-Analysen ≤ 37 %, > 37 %; Remission: 1,32 [1,00; 1,75], 0,96 [0,76; 1,20]; Ansprechen: 1,15 [0,91; 1,47], 0,81 [0,64; 1,02]).

Zusammenfassend zeigte sich in der ambulanten Akuttherapie der Depression, sowohl für höhere als auch niedrigere Erkrankungsschweregrade bei Studienbeginn, kein Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin gegenüber SSRI. Limitationen dieses Resultats ergeben sich aus dem im eingeschlossenen Studienpool allgemein ausgeglichenen Niveau der Erkrankungsschwere bei Studienbeginn (im Mittel durchweg mittelschwere Depression). Kein Hinweis auf eine relevante Interaktion zwischen Schweregrad der Erkrankung und Behandlungseffekt ergab sich für den Vergleich von Duloxetin und Placebo. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gegenüber Placebo gilt damit für die untersuchten Erkrankungsschweregrade gleichermaßen.

Spezifische, im Vordergrund der Erkrankung stehende Einzelsymptomatik

Ein Interaktionstest anhand der vorhandenen Daten zu 2 Studien mit Schmerzpatienten gegenüber dem Rest der placebokontrollierten Studien zeigte keinen statistisch signifikanten Wert (zum Signifikanzniveau 0,2) und damit kein Ergebnis, welches auf eine Interaktion zwischen dem Vorhandensein des Symptoms Schmerz und dem Behandlungseffekt hingewiesen hätte ($p = 0,73$). Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gilt damit für die in den Studien behandelten Patienten mit und ohne explizite Schmerzsymptomatik gleichermaßen.

Tabelle 42: Übersicht der patientenrelevanten Daten zu Therapiezielen (Duloxetin)

	Depression	**Angst**	**Schmerz**	**Energie**	**Kognition**	**Schlaf**	**Somati-sierung**	**Lebens-qualität**	**soziales Funktionsniveau**	**UEs**	**sexuelle Dysfunktion**
Akutstudien											
lediglich placebokontrolliert											
Brannan 2005	●	-	●	-	-	-	●	-	-	●	-
Brecht 2007	●	-	●	-	-	-	-	-	-	●	-
Detke 2002a	●	-	●	-	-	-	●	●	-	●	-
Detke 2002b	●	-	●	-	-	-	●	●	-	●	-
aktiv- und placebokontrolliert											
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor											
Escitalopram											
Nierenberg 2007 HMCR-Akutphase	●	●	-	-	-	-	-	●	●	●	●
Pigott 2007 HMCR (Akut-) und Extensionsphase	●	●	-	-	-	-	-	(●)	●	●	●
Clayton 2007 HMCR Akut- und Extensionsphase (sexuelle Dysfunktion)	(●)	(●)	-	-	-	-	-	(●)	(●)	●	●
Fluoxetin											
Goldstein 2002	●	●	-	-	-	-	-	●	-	●	●
HMAQ-B	●	●	-	-	-	-	-	●	-	●	●

(Fortsetzung)

Tabelle 42 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Daten zu Therapiezielen (Duloxetin)

	Depression	**Angst**	**Schmerz**	**Energie**	**Kognition**	**Schlaf**	**Somati-sierung**	**Lebens-qualität**	**soziales Funktionsniveau**	**UEs**	**sexuelle Dysfunktion**
Paroxetin											
Detke 2004	●	●	●	-	-	-	■	-	●	●	●
Goldstein 2004	●	●	●	-	-	-	●	●	-	●	●
HMAT-A	●	●	●	-	-	-	●	●	-	●	●
Perahia 2006b	●	●	●	-	-	-	■	-	■	●	●
lediglich aktivkontrolliert											
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor											
Escitalopram											
Khan 2007	●	●	-	-	-	-	-	●	-	●	-
Wade 2007	●	●	-	-	-	-	-	●	●	●	-
Paroxetin											
Lee 2007 F1J-AA-HMCV	●	●	●	-	-	-	●	-	-	●	-
spezielle Fragestellungen											
ältere Patienten											
Raskin 2007 HMBV	●	-	●	-	●	-	-	●	-	●	-
Wise 2007 HMBV	●	-	●	-	(●)	-	-	●	-	●	-
Langzeitstudie (Rückfallprävention)											
Perahia 2006a	●	-	●	-	-	-	●	●	●	●	-

■: *Daten stammen hauptsächlich aus den Studienberichten der Hersteller.*
(●): Daten erhoben aber nicht berichtet
●: Daten berichtet
UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 43: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen (Duloxetin)

Therapieschema / Zielgröße	**Duloxetin vs. Placebo**			**Duloxetin vs. SSRI**	**Duloxetin vs. Paroxetin**	**Duloxetin vs. Fluoxetin**	**Duloxetin vs. Escitalopram**	
	Kurzzeit-Akutstudien	Langzeit-Akutstudien	Langzeitstudie / Rückfallprävention	Kurzzeit-Akutstudien	Kurzzeit-Akutstudien	Kurzzeit-Akutstudien	Kurzzeit-Akutstudien	Langzeit-Akutstudien
Remission	D+		n. r.	↔	↔	↔	↔	↔
Ansprechen	D+		n. r.	↔	↔	↔	↔	↔
Depressionsskalen-Gesamtscore	D+	±?	Siehe Verschlechterung der Symptomatik unten	↔	↔	↔	↔	↔
HAMA	±?	*		↔	↔	↔	↔	↔
HADS	*						*	
Angst gesamt	±?			↔	↔	↔	↔	↔

(Fortsetzung)

Tabelle 43 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen (Duloxetin)

Therapieschema / Zielgröße	**Duloxetin vs. Placebo**			**Duloxetin vs. SSRI**	**Duloxetin vs. Paroxetin**	**Duloxetin vs. Fluoxetin**	**Duloxetin vs. Escitalopram**	
	Kurzzeit-Akutstudien	Langzeit-Akutstudien	Langzeitstudie / Rückfallprävention	Kurzzeit-Akutstudien	Kurzzeit-Akutstudien	Kurzzeit-Akutstudien	Kurzzeit-Akutstudien	Langzeit-Akutstudien
VAS	±?		?		↔			
BPI	*							
Schmerz gesamt	±?		?		↔			
Kognition gesamt (MMSE)	↔[a]							
SSI-28	±?				↔			
SQ-SS	*		↔					
Somatische Symptome gesamt	±?		↔		↔			
Rückfall	n. r.	n. r.	(D+)	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.
Verschlechterung der Symptomatik	n. r.	n. r.	(D+)	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.
Gesamt	n. r.	n. r.	(D+)	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.

(Fortsetzung)

Tabelle 43 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen (Duloxetin)

Therapieschema / Zielgröße	**Duloxetin vs. Placebo**			**Duloxetin vs. SSRI**	**Duloxetin vs. Paroxetin**	**Duloxetin vs. Fluoxetin**	**Duloxetin vs. Escitalopram**	
	Kurzzeit-Akutstudien	Langzeit-Akutstudien	Langzeitstudie / Rückfallprävention	Kurzzeit-Akutstudien	Kurzzeit-Akutstudien	Kurzzeit-Akutstudien	Kurzzeit-Akutstudien	Langzeit-Akutstudien
Mortalität	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)
Suizidalität / Suizide / versuchte Suizide	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)
SF-36 Summenscore Psychische / körperliche Gesundheit	±? / ↔					↔ / ↔		gesamt: (↔)
QLDS	D+		±?		↔			
Q-LES-Q	±?						↔	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gesamt	D+[b] / ±?[c]		±?		↔	↔	↔	
EWPS	↔	↔					↔	↔
SDS	D+	↔	(D+)		↔		↔	±?
Soziales Funktionsniveau gesamt	D+[d] / ↔[e]	↔	(D+)		↔		↔	↔

(Fortsetzung)

Tabelle 43 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen (Duloxetin)

Zielgröße \ Therapieschema		**Duloxetin vs. Placebo**			**Duloxetin vs. SSRI**	**Duloxetin vs. Paroxetin**	**Duloxetin vs. Fluoxetin**	**Duloxetin vs. Escitalopram**	
		Kurzzeit-Akutstudien	Langzeit-Akutstudien	Langzeitstudie / Rückfallprävention	Kurzzeit-Akutstudien	Kurzzeit-Akutstudien	Kurzzeit-Akut-studien	Kurzzeit-Akut-studien	Langzeit-Akut-studien
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	**Unerwünschte Ereignisse**	D-	↔	↔	D-	↔	↔	↔	↔
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	D-	↔	↔	D-	↔	↔	↔	↔
	Sexuelle Dysfunktion	±?	↔		↔	↔	↔	↔	↔
	Bluthochdruck	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)

(Fortsetzung)

Tabelle 43 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen (Duloxetin)

a: Ergebnis einer Einzelstudie mit älteren Patienten
b: Krankheitsspezifische Skala zur Erfassung von Lebensqualität
c: Generische Skalen zur Erfassung von Lebensqualität
d: Skala zur Erfassung des allgemeinen sozialen Funktionsniveaus
e: Skala zur Erfassung subjektiver Arbeitsproduktivität bei psychiatrischen Patienten
?: Ergebnisse unklar aufgrund unzureichender Datenlage
n. r.: nicht relevant für diese Studie
↔: kein Beleg für Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen
±?: unklares Ergebnis hinsichtlich Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen; Einschätzung der Relevanz des Effekts unsicher / nicht möglich
(↔): kein Beleg für Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen bei unzureichender Datenlage
*: Vorhandene Daten wurden nicht betrachtet, da kein Nutzennachweis im Subpool vorhanden war.
Leere Zellen: keine Daten vorhanden
D+ / D-: Beleg für eine Überlegenheit bzw. Unterlegenheit von Duloxetin
(D+) / (D-): Hinweis auf eine Überlegenheit bzw. Unterlegenheit von Duloxetin
BPI: Brief Pain Inventory, EWPS: Endicott Work Productivity Scale, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, HAMA: Hamilton Anxiety Scale, MMSE: Mini Mental State Examination, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, SDS: Sheehan Disability Scale, SF-36: Short-Form-36, SQ-SS: Symptom Questionnaire Somatic Subscale, SSI: Somatic Symptom Inventory, VAS: Visuelle Analog Skala, vs.: versus

5.3 Venlafaxin

5.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien – Venlafaxin

Die im Folgenden genannten Studien und ihre detaillierte Beschreibung beziehen sich ausschließlich auf die für diese Nutzenbewertung relevanten Studienphasen und Studienarme. Wie schon unter 5.1.7 erwähnt sind etwaige nicht relevante Studienphasen und -arme zum Zweck der einmaligen kompletten Übersicht in Tabelle 44 mitaufgeführt. In den weiteren Tabellen und Ausführungen werden die nicht relevanten Studienphasen oder -arme jedoch nicht mehr berücksichtigt (für weitere Details zum Ausschluss siehe 5.1.7).

5.3.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 44 bis Tabelle 46 sind Angaben zum Design der 60 eingeschlossenen Venlafaxinstudien sowie zum jeweils eingeschlossenen Patientenkollektiv aufgeführt. Die Studie 0600B-100469-GMA-CSR-64337 wurde aufgrund ihrer verschiedenen Phasen in 4 Publikationen dargestellt. Die verschiedenen Studienphasen werden in den Tabellen getrennt entsprechend der Fragestellung der einzelnen Phasen dargestellt. Die Studie bestand aus 4 Studienphasen, von denen aber nur 3 in diese Nutzenbewertung einfließen konnten (weitere Details hierzu siehe 5.1.7): die initiale Akuttherapiephase (Venlafaxin vs. Fluoxetin) und die 2 hintereinander stattfindenden, jeweils 12 Monate dauernden „Genesungsphasen“ („maintenance phase“ A und B, Venlafaxin vs. Placebo). Hierbei wurden die Daten zur Akutphase Keller 2007a entnommen, die Daten zur Genesungsphase A bzw. B entstammen den Publikationen Kocsis 2007 bzw. Keller 2007b. Alle Studienphasen wurden bei Bedarf durch Daten aus der Methodikpublikation Kornstein 2006 ergänzt.

Studiendesign

In 49 der in die Nutzenbewertung eingegangenen Studienphasen wurde die Wirksamkeit von Venlafaxin in der Akuttherapie untersucht. Zusätzliche 7 Studien befassten sich mit der Akuttherapie in der Gruppe der älteren Patienten und weitere 2 Studien beinhalteten die Behandlung ausschließlich bei medikamentös therapieresistenten Patienten.

Drei Langzeitstudien konnten in diese Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Eine dieser Studien ging zusätzlich mit ihrer Akutphase in o. g. Studienpool ein. Bei den Langzeitstudien handelte es sich um eine Studie zur Rückfallprävention und 2 Studien zur Rezidivprophylaxe. Eine der beiden Studien zur Rezidivprophylaxe trug mit 2 Studienphasen zum Datenpool bei.

Der primäre Endpunkt war in den meisten Studien die Änderung des Gesamtscores einer Depressionsskala (HAMD, MADRS, aber auch zusätzlich CGI). Ansprech- und Remissionsraten wurden häufig als sekundäre, gelegentlich auch als primäre Zielparameter definiert. Abweichende / zusätzliche Definitionen von primären Endpunkten ergaben sich in 12 Studien. Hierbei wurde jeweils einmal primär der Effekt auf den Blutdruck anhand

verschiedener Operationalisierungen [77] bzw. nachhaltiges Ansprechen auf einer Depressionsskala [78] sowie 2-mal die Zeit bis zum (nachhaltigen) Ansprechen [79,80] untersucht. Zwei Studien benannten die Lebensqualität [81,82], 3 Studien zusätzlich die Angstsymptomatik als primäre Zielparameter [83-85]. Die primären Zielparameter der Langzeitstudien beinhalteten die Rückfallrate [86] und die Zeit bis zum Rezidiv [87,88] bzw. das Auftreten eines Rezidivs [89].

Alle Studien waren randomisiert, doppelblind und aktiv- und / oder placebokontrolliert.

Behandlungsschemata

- Akuttherapie

Von den 49 Studien der Akutphase waren 10 lediglich placebokontrolliert, 11 hatten zusätzlich zur Placebogruppe noch eine Kontrollgruppe mit einem anderen Antidepressivum gemäß den Einschlusskriterien des Berichts, und 28 Studien waren lediglich aktivkontrolliert. Die Medikation der aktiven Kontrollgruppen war in den meisten Fällen Fluoxetin (15 Studien), gefolgt von Paroxetin und Sertralin (jeweils 4 Studien), Amitriptylin (3 Studien) und Escitalopram, Imipramin, Clomipramin und Bupropion (jeweils 2 Studien). Vergleichssubstanzen, die nur in einer Studie vorkamen, waren Fluvoxamin, Mirtazapin, Maprotilin, Moclobemid und Trazodon.

In den meisten Studien erfolgte eine flexible Dosierung von Venlafaxin mit 75 mg als Mindestdosis und 150 mg, 200 mg, 225 mg, 300 mg oder 375 mg als Höchstdosis. Einzelne Studien verwendeten eine Mindestdosis von 25 mg Venlafaxin [83] oder 50 mg Venlafaxin [90,91] bei flexibler Dosierung. Einige Studien verwendeten fixe Dosierungen, zumeist mit Venlafaxindosierungen von 75, 150 oder 225 mg.

Zwanzig der 49 Akutstudien untersuchten explizit die Wirksamkeit der retardierten Form von Venlafaxin (*extended release*: ER, XR), bei der die Freisetzung des Wirkstoffs verzögert erfolgt. Bei den restlichen 29 Studien wurde die verwendete Darreichungsform nicht konsistent spezifiziert, es kann jedoch von der Verwendung der IR(immediate release)-Formulierung ausgegangen werden.

- Studien zur therapieresistenten Depression

Zwei Studien untersuchten den Effekt von Venlafaxin bei Patienten mit medikamentös therapieresistenter Depression [92,93]. Bei Corya 2006 wurden die zuvor therapieresistenten und mit Venlafaxin anbehandelten Patienten in 8 Gruppen randomisiert, von denen jedoch nur 2 berichtsrelevante Vergleichsgruppen darstellten. In einer Gruppe wurde die Behandlung mit Venlafaxin aufrechterhalten, in der zweiten Gruppe wurde nach Absetzen der Venlafaxinmedikation mit Fluoxetin weiterbehandelt. Die Studie 0600B-671-UK verglich eine flexible Dosierung von Venlafaxin ER mit Citalopram.

- Akuttherapie mit ausschließlich älteren Patienten

Von den 7 Studien mit ausschließlich älteren Patienten waren 5 lediglich aktivkontrolliert und jeweils eine placebokontrolliert bzw. aktiv- und placebokontrolliert. Die Vergleichs-substanzen umfassten Dosulepin (2 Studien, synonymer Substanzname: Dothiepin), Citalopram, Nortriptylin, Trazodon und Fluoxetin (jeweils eine Studie).

Hierbei verwendeten 2 Studien die retardierte Darreichungsform von Venlafaxin. Bis auf eine Studie mit fixer Venlafaxindosierung von 75 mg erlaubten alle Studien eine flexible Dosierung.

- Langzeitstudien (Verhinderung von Rückfällen und Wiedererkrankungen)

Für die Substanz Venlafaxin konnten 3 Langzeitstudien (4 Studienphasen) identifiziert werden: 1 placebokontrollierte Studie über 6 Monate zur Beurteilung des Rückfallrisikos [86] und 2 Studien (3 Studienphasen) über mindestens 1 Jahr zur Evaluation des Risikos von Wiedererkrankungen (Rezidivprophylaxe) [87-89]. Simon 2004 verglich hierbei in der relevanten Erhaltungsphase der Responder (6 Monate, vorangehend 8-wöchige Akutphase mit Venlafaxin) eine flexible Venlafaxin-XR-Dosierung von 75 bis 225 mg mit Placebo. Bei Montgomery 2004a erfolgte nach einer 6-monatigen offenen Phase, in der alle Patienten mit Venlafaxin behandelt wurden, eine Randomisierung der Patienten, für die auch nach dieser Studienphase noch eine Response vorlag, in 2 Gruppen: In einem Studienarm wurde Venlafaxin IR in einer flexiblen Dosierung von 100 bis 200 mg über 12 Monate fortgeführt, im anderen Studienarm erfolgten ein schrittweises Herunterdosieren von Venlafaxin und eine Fortführung der Placebo-Medikation für 1 Jahr. Die Langzeitstudie 0600B-100469-GMA-CSR-64337 bestand aus 4 Studienphasen, von denen aber nur 3 in diese Nutzenbewertung einfließen konnten (weitere Details hierzu siehe 5.1.7): die initiale Akuttherapiephase (siehe oben) und die 2 hintereinander stattfindenden, jeweils 12 Monate dauernden „Genesungsphasen“ („maintenance phase“ A und B), welche die Responder der vorangegangenen nicht relevanten Erhaltungsphase bzw. Genesungsphase A beinhalteten. Diese Patienten mit bisheriger Venlafaxinbehandlung wurden rerandomisiert zu Venlafaxin ER 75 bis 300 mg oder Placebo und doppelblind für 12 Monate behandelt.

Bezüglich der Vergleichbarkeit der angewandten Dosierungen wurde für jede Studiendosierung der Prozentsatz bezogen auf die maximal in Deutschland zugelassene Tagesdosis berechnet. Als Maximaldosis wurden hierbei für Venlafaxin, unabhängig von der Formulierung, 375 mg angenommen, da dies laut aktueller Fachinformation für beide Formulierungen den deutschen Zulassungsstatus darstellt. Das Dosierungsverhalten im klinischen Alltag weicht unter Umständen hiervon ab (z. B. seltene Verwendung von 375 mg, eher bei stationären Patienten), weshalb die dargestellten Ergebnisse zur Vergleichbarkeit von Venlafaxin-Dosierungen vor diesem Hintergrund zu interpretieren sind (siehe hierzu auch Abschnitt 6.1, Diskussion). Nach dem o. g Vorgehen waren von den 47 ausgewerteten Studien mit aktiver Vergleichsmedikation 16 bezüglich der Dosierungen der Antidepressiva

nicht gut vergleichbar [83,92,94-107]. In diesen Studien differierten die verabreichten Dosisbereiche bezogen auf die maximal mögliche Dosis um 35 % oder mehr. Hierbei zeigten 15 Studien eine Dosierung zuungunsten und nur eine Studie eine Dosierung zugunsten von Venlafaxin [92]. Die Frage der Vergleichbarkeit von Dosierungen in einzelnen Studien wird in den entsprechenden Ergebniskapiteln diskutiert, insbesondere dort wo sich ein potenzieller Einfluss auf die Effekte ergibt.

Studiendauer

- Akuttherapie

Die Studiendauer in den Studien der Akutphase variierte zwischen 6 und 14 Wochen. Die meisten Kurzzeitstudien hatten eine 6 oder 8 Wochen dauernde kontrollierte Phase.

- Studien zur therapieresistenten Depression

Die beiden Studien zur therapieresistenten Depression hatten eine Studiendauer von jeweils 12 Wochen.

- Akuttherapie mit ausschließlich älteren Patienten

Die Studiendauer für 5 der 7 Studien mit älteren Patienten variierte zwischen 6 und 12 Wochen. Zwei Studien hatten mit jeweils 6 Monaten deutlich längere Therapiezeiten obwohl auch hier nur ein akuter Therapieeffekt und nicht die Rückfall- oder Rezidivrate bei Therapierespondern untersucht wurde [105,108].

- Langzeitstudien (Verhinderung von Rückfällen und Wiedererkrankungen)

Die Erhaltungsphase der Responder bei Simon 2004 mit dem Ziel der Rückfallprävention dauerte 6 Monate. Die 3 Studienphasen der 2 Studien zur Rezidivprophylaxe dauerten jeweils 12 Monate.

Studienpopulation

Die Gesamt-Teilnehmerzahl der eingeschlossenen Studien variierte zwischen 31 [109] und 1096 [110], wobei die letztgenannte größte Studie die Akutphase-Ergebnisse einer Langzeitstudie zur Rezidivprophylaxe von Venlafaxin darstellt. Insgesamt wurden 15 566 Patienten im Rahmen der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien randomisiert. Hiervon entfielen 13 201 Patienten auf die Studien der Akuttherapie, 889 Patienten auf die Studien zur therapieresistenten Depression und 913 auf Studien mit älteren Patienten. Insgesamt wurden 982 Patienten in Langzeitstudien eingeschlossen, dieses Patientenkollektiv enthält jedoch 419 Patienten, die schon in einer relevanten Akutphase berücksichtigt wurden und daher nicht erneut zur Patientengesamtzahl zu addieren sind [110].

Die Mehrzahl der Untersuchungen waren multizentrische Studien, wobei insbesondere bei den unveröffentlichten, vom Hersteller zur Verfügung gestellten Studien oft keine weiteren Angaben zu den Studienzentren vorlagen. Siebzehn der 60 Studien wurden ausschließlich in den USA und Kanada, eine in Europa und den USA, 7 Studien in mehreren europäischen Ländern, 9 Studien in einem europäischen Land, davon 2 ausschließlich in Deutschland, durchgeführt. 8 Studien erfolgten in weiteren nichteuropäischen Ländern z. T. in Kombination mit Zentren in Europa und den USA; zu den sonstigen Studien lagen keine Angaben vor.

Ein- / Ausschlusskriterien

Der Großteil der Studien schloss ausschließlich ambulante Patienten ein (n = 48). Von 3 Studien wurde berichtet, dass die gesamte Behandlung stationär in der Klink [79] [111] oder stationär und teilstationär [112] erfolgte. 6 Studien schlossen sowohl ambulante als auch stationäre [93,113-115], z. T. auch teilstationäre Patienten ein [107,116]. Für 3 Studien war das Setting nicht bekannt [92,117,118].

Das zugelassene Alter der Patienten war zumeist ≥ 18 Jahre, 19 Studien schlossen lediglich Patienten im Alter von 18–55/60/64/65/70/85 Jahren ein und somit über die jeweils definierten Obergrenzen hinausgehende ältere Patienten aus. Die Studien mit ausschließlich älteren Patienten schlossen Patienten ab 60 bzw. 65 Jahren ein.

Mit Ausnahme von 2 Studien, in denen die Diagnose der Depression mittels des Diagnosesystems ICD-10 [98] bzw. mittels der RDC-Kriterien [102] gestellt wurde, erfolgte die Sicherung der Diagnose der Major Depression anhand der DSM-Kriterien (z. B. DSM-IIIR oder DSM-IV). In 20 Akutphasen (beinhaltet auch die für diesen Bericht nicht relevanten Akutphasen der Langzeitstudien) der relevanten Studien war das Einschlusskriterium das Vorhandensein einer mindestens mittelschweren Depression bei einem Mindest-Score in der Hamilton-Depressionsskala HAMD-21 von 20. In den sonstigen Studien wurden unterschiedliche Grenzwerte in den Skalen, die jedoch alle im Bereich der mittelschweren Depression lagen, als Einschlusskriterien verwendet (HAMD-21 ≥ 18, 24, zwischen 20 und 26, HAMD-17 ≥ 18, 20, 21, HAMD ≥ 18, 20, HAMD-24 ≥ 20, MADRS ≥ 18, 19, 20, 24, 25, 26, 27, 30, RTAS-Score von 4-8 und CGI ≥ 4). In 6 Studien ist kein Grenzwert als Einschlusskriterium angegeben. HAMD-17-Scores zwischen 9 und 16 bezeichnen eine leichte Depression, zwischen 17 und 24 eine mittelschwere Depression und Scores über 24 eine schwere Depression, wohingegen MADRS-Scores zwischen 8 und 17 eine leichte Depression, zwischen 18 und 35 eine mittelschwere Depression und Scores über 35 eine schwere Depression bezeichnen.

In den meisten Akutphasen der Studien wurden entsprechend den DSM-Diagnose-Kriterien lediglich Patienten mit einer mindestens 2 Wochen bzw. 1 Monat dauernden depressiven Symptomatik eingeschlossen.

Bei einer bedeutenden Zahl von Studien (n = 41, Akutstudien sowie Akutphasen der Langzeitstudien) wurden lediglich solche Studienteilnehmer eingeschlossen, die in der Screeningphase keine mehr als 20 %ige (in einigen Studien 15-, 25- oder 30%ige bzw. an Skalenpunkte gebundene) Verbesserung des Depressions-Scores aufwiesen. In den meisten dieser Studien erhielten die Patienten in der Screeningphase eine einfachverblindete Placebobehandlung.

Fast alle Studien schlossen Patienten mit einer bestehenden Suizidalität aus. Ein weiteres häufig angewandtes Ausschlusskriterium führte zum Ausschluss medikamentös therapieresistenter Patienten (verschiedene Kriterien, z. B. ein vorheriges Nichtansprechen auf Venlafaxin oder die verwendete Vergleichssubstanz oder ein Nichtansprechen auf 2 vorherige adäquate Behandlungsversuche auf Antidepressiva in derselben depressiven Episode).

Spezielle Ein- / Ausschlusskriterien

- Studien zur therapieresistenten Depression

Zwei Studien untersuchten ausdrücklich Patienten mit bekannter medikamentöser Therapieresistenz. Diese Studien werden in den Tabellen des Berichts separat dargestellt [92] [93]. Diese beiden Studien schlossen lediglich Patienten ein, die zuvor nicht auf eine medikamentöse Therapie mit einem SSRI ansprachen. Für Corya 2006 war ein Nichtansprechen auf eine adäquate Behandlung mit SSRI in der aktuellen oder einer vergangenen Episode für den Einschluss in die erste Studienphase hinreichend, zudem wurden in die doppelblinde Behandlungsphase nur Patienten randomisiert, die nur unzureichend auf eine vorhergehende 7-wöchige Behandlung mit Venlafaxin ansprachen. Für einen Einschluss in die Studie 0600B-671-UK musste ein Nichtansprechen der aktuellen Episode auf eine adäquate Behandlung von mindestens 8 Wochen mit einem SSRI vorliegen.

- Akuttherapie mit ausschließlich älteren Patienten

Fünf der 7 Studien mit ausschließlich älteren Patienten forderten einen Mindestscore des MMSE von ≥ 18, 23 oder 24 oder einen MMSE-Score zwischen 10 und 24. In diese Studien sollten damit Patienten, bei denen ein relevantes dementielles Syndrom im Vordergrund stand, nicht eingeschlossen werden. Ein leichtes und moderates dementielles Syndrom nach DSM-IV war jedoch z. B. bei De Vasconcelos Cunha 2007 ein Einschlusskriterium.

- Langzeitstudien (Verhinderung von Rückfällen und Wiedererkrankungen)

In allen 3 Studien (4 Studienphasen) zur Langzeittherapie wurden vor der Randomisierung lediglich Studienteilnehmer mit einer Response auf die Therapie eingeschlossen.

Simon 2004 schrieb als Kriterium für die Teilnahme an der Erhaltungsphase einen Score ≤ 10 auf HAMD-21 und CGI-S ≤ 3 nach 8 Wochen Akuttherapie mit Venlafaxin vor.

Montgomery 2004a definierte als Einschlusskriterium für die 12-monatige Genesungsphase einen Score ≤12 auf HAMD-21 nach 8 Wochen Akutphase sowie danach einen andauernden Score < 20 mit nicht mehr als 2 HAMD-21-Scores > 10 und CGI-S < 4 in der ebenfalls vorangehenden 6-monatigen Erhaltungsphase.

Sowohl bei Kocsis 2007 (Genesungsphase B) als auch bei Keller 2007b (Genesungsphase A) wurde als Qualifikation für diese Phasen ein Ansprechen oder eine Remission am Ende der 6-monatigen Erhaltungsphase bzw. am Ende der Genesungsphase A benötigt. Keller 2007b definierte dabei ein Ansprechen als Score ≤ 12 im HAMD-17 und mindestens 50 % HAMD-17-Reduktion vom Studienbeginn der Akutphase bzw. eine Remission als Score ≤ 7 im HAMD-17.

Somit wurden Patienten, die weiterhin bei Ende der Erhaltungsphase eine zufriedenstellende Response oder eine Remission hatten, in die 12 Monate dauernde „Genesungsphase A“ eingeschlossen. Patienten, die weiterhin am Ende der „Genesungsphase A“ eine zufriedenstellende Response oder eine Remission unter Venlafaxin hatten, konnten erneut in eine Venlafaxin- und eine Placebogruppe rerandomisiert werden, in der die Behandlung für weitere 12 Monate fortgeführt wurde.

Tabelle 44: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	**Studiendesign / Interventionen**	**Studiendauer**	**Zahl der randomisierten Patienten**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Relevante Zielkriterien**[a]
Akutstudien					
lediglich placebokontrolliert					
Cunningham 1997 *0600B-208-US_GMR-26165*	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin XR 75–150 mg 2. Venlafaxin IR 75–150 mg 3. Placebo	Aktive Medikation: 12 W	Gesamtzahl: *310 Randomisierte Patienten mit mind. einer Medikation u. Werten nach Studienbeginn: 293* 97 (Venlafaxin XR) 96 (Venlafaxin) 100 (Placebo)	USA, multizentrisch, *Rekrutierung Mai 1994 – Februar 1995*	**Primäre**: HAMD-21, MADRS (jeweils Änderung), CGI **Sekundäre**: HAMD-21, MADRS, CGI (jeweils Ansprechen), unerwünschte Ereignisse
Khan 1998 *0600A1_342_US_GMR_24199*	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 75 mg 2. Venlafaxin 150 mg 3. Venlafaxin 200 mg 4. Placebo	Aktive Medikation: 12 W	Gesamtzahl: 403 Randomisierte Patienten mit mind. einer Medikation: 384 96 (Venlafaxin 75) 96 (Venlafaxin 150) 94 (Venlafaxin 200) 98 (Placebo)	USA, 12 Zentren, *Rekrutierung März 1992 – April 1993*	**Primäre**: HAMD-21, MADRS (jeweils Änderung), CGI **Sekundäre**: HAMD-21, CGI (jeweils Ansprechen), unerwünschte Ereignisse
Mendels 1993 *600A-313-US_GMR-19056*	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 25 mg[b] 2. Venlafaxin 50–75 mg 3. Venlafaxin 150–200 mg 4. Placebo	Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: 312 79 (Venlafaxin 25) 76 (Venlafaxin 50–75) 79 (Venlafaxin 150–200) 78 (Placebo)	USA, 12 Zentren, *Rekrutierung Juni 1996 – April 1998*	**Primäre**: HAMD-21, MADRS (jeweils Änderung) **Sekundäre**: *HAMD-21, MADRS, CGI (jeweils Ansprechen)*, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	**Studiendesign / Interventionen**	**Studiendauer**	**Zahl der randomisierten Patienten**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Relevante Zielkriterien**[a]
lediglich placebokontrolliert (Fortsetzung)					
Rudolph 1998 *0600A-203-US-GMR-16798*	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 75 mg 2. Venlafaxin 225 mg 3. Venlafaxin 375 mg 4. Placebo	Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: 358 89 (Venlafaxin 75) 89 (Venlafaxin 225) 88 (Venlafaxin 375) 92 (Placebo)	USA, mehrere Ambulanzen und psychiatrische Praxen, *Rekrutierung Januar 1987 – Februar 1988*	**Primäre**: HAMD-21, MADRS (jeweils Änderung), CGI **Sekundäre**: HAMD-21, MADRS, CGI (jeweils Ansprechen), *Angst*, unerwünschte Ereignisse
Schweizer 1994 *0600A-301-US* (Akutphase)	RCT, doppelblind, parallel, 2-phasig: – Akutphase, 6 W doppelblind, parallel – Erhaltungsphase der Responder, bis zu 12 M, doppelblind parallel (Venlafaxin 75–225 mg, Imipramin 75–225 mg, Placebo)[b] Akutphase: 1. Venlafaxin 75–225 mg 2. Imipramin 75–225 mg[b] 3. Placebo	Akutphase Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: *230* *76* (Venlafaxin) *76* (Imipramin) *78* (Placebo)	USA, 2 Zentren, *Rekrutierung Mai 1988 – August 1990*	***Primäre**: HAMD-21, MADRS (jeweils Änderung), CGI* ***Sekundäre**:* HAMD-21, MADRS, CGI (jeweils Ansprechen), unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	**Studiendesign / Interventionen**	**Studiendauer**	**Zahl der randomisierten Patienten**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Relevante Zielkriterien**[a]
lediglich placebokontrolliert (Fortsetzung)					
Thase 1997 *0600B-209-US-GMR*	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin XR 75–225 mg 2. Placebo	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: *204*[c] 95 (Venlafaxin) 102 (Placebo	USA, 12 Zentren,ambulante Patienten, *Rekrutierung Dezember 1994 – August 1995*	**Primäre**: HAMD-21, MADRS (jeweils Änderung) **Sekundäre**: HAMD-21 (Ansprechen, Remission), MADRS, CGI (jeweils Ansprechen), unerwünschte Ereignisse
0600C1-217-US-CSR-45150	*RCT, doppelblind, parallel /* *1. Venlafaxin OROS 75–225 mg*[b] *2. Venlafaxin ER 75–225 mg* *3. Placebo*	*Aktive Medikation:* *8 W*	*Gesamtzahl: 357* *128 (Venlafaxin OROS)* *132 (Venlafaxin ER)* *97 (Placebo)*	*Multicenter-studie, Rekrutierung Juni 1996 – Juni 1997, keine weiteren Angaben*	***Primäre***[d]*: HAMD-21, MADRS (jeweils Änderung), CGI* ***Sekundäre***[d]*: HAMD-21, MADRS, CGI (jeweils Ansprechen), unerwünschte Ereignisse*
600A-303-US (Akutphase)	*RCT, doppelblind, parallel, 2-phasig:* *– Akutphase, 6 W doppelblind, parallel* *– Erhaltungsphase der Responder, bis zu 12 M, doppelblind parallel (Venlafaxin 75–225 mg, Imipramin 75–225 mg, Placebo)*[b] *Akutphase:* *1. Venlafaxin 75–225 mg* *2. Imipramin 75–225 mg*[b] *3. Placebo*	*Akutphase Aktive Medikation:* *6 W*	*Gesamtzahl: 246*[e] *79 (Venlafaxin)* *76 (Imipramin)* *80 (Placebo)*	*Rekrutierung Mai 1988 – April 1990, sonst n. g.*	*(Keine primären genannt) MADRS, HAMD-21 (jeweils Änderung, Ansprechen), CGI (Ansprechen), unerwünschte Ereignisse*

(Fortsetzung)

Tabelle 44: (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	**Studiendesign / Interventionen**	**Studiendauer**	**Zahl der randomisierten Patienten**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Relevante Zielkriterien**[a]
lediglich placebokontrolliert (Fortsetzung)					
0600A1-343-GMR-25304	*RCT, doppelblind, parallel /* *1. Venlafaxin 150 mg* *2. Venlafaxin 225 mg* *3. Imipramin 225 mg*[b] *4. Placebo*	*Aktive Medikation: 14 W*	*Gesamtzahl: n. g.* *Randomisierte Patienten mit doppelblinder Medikation: 279* *69 (Venlafaxin)* *70 (Venlafaxin)* *69 (Imipramin)* *71 (Placebo)*	*Multicenterstudie, April 1991 – März 1993, keine weiteren Angaben*	***Primäre**: Effekt auf Blutdruck (verschiedene Operationalisierungen)* ***Sekundäre**: HAMD (Version unklar), MADRS (jeweils Änderung), CGI (Ansprechen), unerwünschte Ereignisse*
0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642	*RCT, doppelblind, parallel /* *1. Venlafaxin ER 225–375 mg* *2. Imipramin 150–200 mg*[b] *3. Placebo*	*Aktive Medikation: 6 W*	*Gesamtzahl: 435* *180 (Venlafaxin)* *187 (Imipramin)* *68 (Placebo)*	*Multicenterstudie, September 1997 – November 1999, keine weiteren Angaben*	***Primäre**: HAMD (nachhaltiges Ansprechen)* ***Sekundäre**: HAMD (Version unklar), MADRS (jeweils Änderung, Ansprechen,) CGI (Ansprechen), unerwünschte Ereignisse*
lediglich aktivkontrolliert					
Alves 1999	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 75–150 mg 2. Fluoxetin 20–40 mg	Aktive Medikation: 12 W	Gesamtzahl: 87 40 (Venlafaxin) 47 (Fluoxetin)	Portugal, 3 Zentren	(Keine primären genannt) HAMD-21 (Änderung, Ansprechen, Remission), MADRS (Änderung, Ansprechen), CGI (Ansprechen), globales Ansprechen (HAMD-21 / MADRS und CGI), unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 44: (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	**Studiendesign / Interventionen**	**Studiendauer**	**Zahl der randomisierten Patienten**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Relevante Zielkriterien**[a]
Benkert 1996 *0600A_338_GE_CSR*	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 150 mg 2. Imipramin 200 mg	Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: 167 85 (Venlafaxin) 82 (Imipramin)	Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Schweiz, 20 Zentren *Rekrutierung Juni 1991 – November 1992*	**Primäre**: HAMD-21, MADRS (jeweils Zeit bis zum Ansprechen, nachhaltiges Ansprechen) **Sekundäre**: HAMD-21, MADRS (jeweils Änderung, Ansprechen), CGI (Ansprechen), Angst, unerwünschte Ereignisse
Benkert 2006	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin XR 225 mg 2. Mirtazapin ODT 45 mg	Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: n. g. Ausgewertet: 242 115 (Venlafaxin) 127 (Mirtazapin)	Deutschland, 23 Zentren (Arztpraxen)	**Primäre**: HAMD-17 (Änderung innerhalb der ersten 2 Wochen) **Sekundäre**: MADRS (Änderung), HAMD-17 (Ansprechen, Remission, Änderung), CGI,unerwünschte Ereignisse
Bielski 2004	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin XR 225 mg 2. Escitalopram 20 mg	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: n. g. Randomisierte Patienten mit mind. einer Medikation: 198 100 (Venlafaxin XR) 98 (Escitalopram)	USA, 8 Zentren, ambulante Patienten, Datenerhebung Mai – Dezember 2002	**Primäre**: MADRS (Änderung) **Sekundäre**: HAMD (Änderung, Ansprechen, Remission), MADRS (Ansprechen, Remission), CGI (Ansprechen), Angst, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
Clerc 1994 *0600A_340_FR_GMR_21339*	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 200 mg 2. Fluoxetin 40 mg	Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: 68 34 (Venlafaxin) 34 (Fluoxetin)	Frankreich und Belgien, *Rekrutierung März 1991 – März 1992*	**Primäre**: HAMD-21, MADRS (jeweils Änderung), CGI **Sekundäre**: HAMD-21, MADRS, CGI (jeweils Ansprechen), *Angst,* unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	**Studiendesign / Interventionen**	**Studiendauer**	**Zahl der randomisierten Patienten**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Relevante Zielkriterien**[a]
lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)					
Costa e Silva 1998	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 75–150 mg 2. Fluoxetin 20–40 mg	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 382 196 (Venlafaxin) 186 (Fluoxetin)	Argentinien, Brasilien, Chile, Kolumbien, Uruguay, Venezuela	**Primäre**: HAMD-21, MADRS (jeweils Änderung), CGI **Sekundäre**: HAMD-21(Ansprechen, Remission), MADRS, CGI (jeweils Ansprechen), globales Ansprechen (HAMD-21 / MADRS und CGI), unerwünschte Ereignisse
Dierick 1996 *600A1-348-FR_GMR-23765*	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 75–150 mg 2. Fluoxetin 20 mg	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 314 153 (Venlafaxin) 161 (Fluoxetin)	Multicenterstudie, Rekrutierung Januar 1993 – Januar 1994, keine weiteren Angaben	**Primäre**: HAMD-21, MADRS (jeweils Änderung), CGI **Sekundäre**: HAMD-21, MADRS, CGI (jeweils Ansprechen), unerwünschte Ereignisse
Gentil 2000	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 75–150 mg 2. Amitriptylin 75–150 mg	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: n. g. Randomisierte Patienten mit mind. einer Medikation: 116 57 (Venlafaxin) 59 (Amitryptylin)	Multicenter-Studie, Brasilien	**Primäre**: HAMD-21, MADRS (jeweils Änderung), CGI **Sekundäre**: Globales Ansprechen (HAMD-21, MADRS, CGI), Globale Remission (HAMD-21, CGI), unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	**Studiendesign / Interventionen**	**Studien-dauer**	**Zahl der randomisierten Patienten**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Relevante Zielkriterien**[a]
lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)					
Keller2007a Kornstein 2006 (Methodik) *0600B-100469-GMA-CSR-64337 (Akutphase)*	RCT, doppelblind, parallel, 3-phasig: – Akutphase, 10 W doppelblind, parallel – Erhaltungsphase der Responder ohne Re-randomisierung, 6 M doppelblind, parallel (Venlafaxin ER 75–300mg, Fluoxetin 20–60mg)[b] – Genesungsphase A und B der Responder, jeweils 12 M, doppelblind parallel (Venlafaxin ER 75–300 mg, Placebo) Akutphase: 1. Venlafaxin ER 75–300 mg 2. Fluoxetin 20–60 mg	Aktive Medikation: 10 W	Gesamtzahl: 1096 821 (Venlafaxin) 275 (Fluoxetin)	36 Zentren in den USA, *August 2000 – Oktober 2005*	**Primäre**: HAMD-17 (Remission, Ansprechen) **Sekundäre**: HAMD-17 (Änderung), *CGI (Ansprechen),* Angst, Lebensqualität, soziales Funktionsniveau, unerwünschte Ereignisse
McPartlin 1998	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin XR 75 mg 2. Paroxetin 20 mg	Aktive Medikation: 12 W	Gesamtzahl: 361 183 (Venlafaxin) 178 (Paroxetin)	Großbritannien 43 Allgemeinarzt-praxen	(keine primären genannt) HAMD-17, MADRS (jeweils Änderung, Ansprechen, Remission), CGI (Ansprechen), globales Ansprechen (HAMD-17 / MADRS und CGI), unerwünschte Ereignisse
Mehtonen 2000 *600A-631-DE-FI*	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 75–150 mg 2. Sertralin 50–100 mg	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 147 75 (Venlafaxin) 72 (Sertralin)	Multicenter-studie, keine weiteren Angaben	**Primäre**: HAMD-21, MADRS (jeweils Änderung), CGI **Sekundäre**: HAMD-21 (Ansprechen, Remission), MADRS, CGI (jeweils Ansprechen), globales Ansprechen (HAMD-21 / MADRS und CGI), unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	**Studiendesign / Interventionen**	**Studiendauer**	**Zahl der randomisierten Patienten**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Relevante Zielkriterien**[a]
lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)					
Montgomery 2004b	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin XR 75–150 mg 2. Escitalopram 10–20 mg	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 293 145 (Venlafaxin) 148 (Escitalopram)	Frankreich, Finnland, Dänemark, Deutschland, Irland, Spanien, Schweiz, Großbritannien, 44 Zentren	**Primäre**: MADRS (Änderung) **Sekundäre**: HAMD-17 (Änderung), MADRS (Ansprechen und Remission), unerwünschte Ereignisse
Samuelian 1998 *0600A-315-GMR-18104*	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 50–150 mg 2. Clomipramin 50–150 mg	Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: 102 52 (Venlafaxin) 50 (Clomipramin)	Frankreich, 17 Zentren, *Rekrutierung bis September 1990*	**Primäre**: HAMD-21, MADRS (jeweils Änderung), CGI **Sekundäre**: HAMD-21, MADRS, CGI (jeweils Ansprechen), Angst, unerwünschte Ereignisse
Sauer 2003 *0600B-100439-10-95-Venla-GE*	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin ER 75–150 mg 2. Amitriptylin ER 75–150 mg	Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: 160 *80* (Venlafaxin ER) *80* (Amitriptylin ER)	Deutschland, 22 Praxen, *Rekrutierung März 1998 – Juni 1999*	**Primäre**: HAMD-21 (Änderung) **Sekundäre**: HAMD-21 (Ansprechen), CGI (Ansprechen), Kognition, unerwünschte Ereignisse
Shelton 2006	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin XR 75–225 mg 2. Sertralin 50–150 mg	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 160 78 (Venlafaxin) 82 (Sertralin)	USA, 8 Zentren, Durchführung Januar 2002 – Januar 2003	**Primäre**: Lebensqualität **Sekundäre**: HAMD-17 (Änderung, Ansprechen), CGI (Ansprechen), globale Remission (HAMD-17 und CGI), Angst, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	**Studiendesign / Interventionen**	**Studiendauer**	**Zahl der randomisierten Patienten**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Relevante Zielkriterien**[a]
lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)					
Sir 2005	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin XR 75–225 mg 2. Sertralin 50–150 mg	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 163 84 (Venlafaxin) 79 (Sertralin)	Türkei, Australien, 13 Zentren, Datenerhebung Oktober 2002 – September 2003	**Primäre**: Lebensqualität **Sekundäre**: HAMD-17 (Änderung, Ansprechen, Remission), CGI (Ansprechen), Schmerz, Angst, soziales Funktionsniveau, unerwünschte Ereignisse
Tylee 1997	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 75 mg 2. Fluoxetin 20 mg	Aktive Medikation: 12 W	Gesamtzahl: 341 171 (Venlafaxin) 170 (Fluoxetin)	Großbritannien, 34 Allgemeinarzt-praxen	**Primäre**: MADRS, HAMD (Änderung), CGI **Sekundäre**: MADRS (Ansprechen, Remission), HAMD (Ansprechen), CGI (Ansprechen), globales Ansprechen (HAMD / MADRS und CGI), Angst, Schlaf, unerwünschte Ereignisse
Tzanakaki 2000	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 75–225 mg 2. Fluoxetin 20–60 mg	Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: 109 55 (Venlafaxin) 54 (Fluoxetin)	Griechenland und Italien	**Primäre**: HAMD-21, MADRS (Änderung) **Sekundäre**: HAMD-21, CGI (jeweils Remission), globales Ansprechen (HAMD-21 / MADRS und CGI), unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	**Studiendesign / Interventionen**	**Studiendauer**	**Zahl der randomisierten Patienten**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Relevante Zielkriterien**[a]
lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)					
Zhang 2000	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 150–300 mg 2. Amitriptylin 150–300 mg	Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: 40 20 (Venlafaxin) 20 (Amitryptylin)	China, sonst n. g.	(Keine primären genannt) HAMD (Version unklar- Änderung, Ansprechen, Remission), Angst, unerwünschte Ereignisse
0600A-321-GMR-18105	*RCT, doppelblind, parallel /* *1. Venlafaxin 25–150 mg* *2. Maprotilin 25–150 mg*	*Aktive Medikation:* *6 W*	*Gesamtzahl: 129* *64 (Venlafaxin)* *65 (Maprotilin)*	*Multicenterstudie, Deutschland, Schweiz, 9 Zentren*	***Primäre:*** *HAMD-21, MADRS (jeweils Änderung, Ansprechen), CGI (Ansprechen), Angst, unerwünschte Ereignisse*
0600A-326-GMR-20004	*RCT, doppelblind, parallel /* *1. Venlafaxin bis 225 mg* *2. Clomipramin bis 225 mg*	*Aktive Medikation:* *6 W*	*Gesamtzahl: 121* *60 (Venlafaxin)* *61 (Clomipramin)*	*Multicenterstudie, Rekrutierung März 1990 – Januar 1991, keine weiteren Angaben*	***Primäre**: HAMD (Version unklar), MADRS (jeweils Änderung), CGI* ***Sekundäre**: HAMD, MADRS, CGI (jeweils Ansprechen – Daten ohne Definition), Angst, unerwünschte Ereignisse*
0600A-332-US-GMR-21989	*RCT, doppelblind, parallel /* *1. Venlafaxin 150–225 mg* *2. Fluoxetin 20–40 mg*	*Aktive Medikation:* *6 W*	*Gesamtzahl: n. g.* *Randomisierte Patienten mit doppelblinder Medikation: 51* *27 (Venlafaxin)* *24 (Fluoxetin)*	*Multicenterstudie, Rekrutierung November 1990 – Dezember 1991, keine weiteren Angaben*	***Primäre**: HAMD (Version unklar), MADRS (jeweils Änderung)* ***Sekundäre**: HAMD, MADRS, CGI (jeweils Ansprechen), unerwünschte Ereignisse*

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	**Studiendesign / Interventionen**	**Studiendauer**	**Zahl der randomisierten Patienten**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Relevante Zielkriterien**[a]
lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)					
0600A1-347-FR-NE-CSR	*RCT, doppelblind, parallel /* *1. Venlafaxin 150 mg (BID)* *2. Venlafaxin 150 mg (TID)* *3. Fluvoxamin 200 mg (BID)*	*Aktive Medikation: 6 W*	*Gesamtzahl: 92* *31 (Venlafaxin BID)* *32 (Venlafaxin TID)* *29 (Fluvoxamin)*	*Multicenterstudie, Rekrutierung Februar – Dezember 1992, keine weiteren Angaben*	***Primäre**: nicht genannt*[d] ***Sekundäre**: nicht genannt, unerwünschte Ereignisse* *Nur Studienbeginn Daten zu HAMD, MADRS und CGI.*
0600A1-349-NE-UK-CSR	*RCT, doppelblind, parallel /* *1. Venlafaxin 75–150 mg* *2. Paroxetin 20–40 mg*	*Aktive Medikation: 8 W*	*Gesamtzahl: 167* *82 (Venlafaxin)* *85 (Paroxetin)*	*Multicenterstudie, Rekrutierung Februar 1993 – Juli 1994, keine weiteren Angaben*	***Primäre**: nicht genannt*[d] ***Sekundäre**: nicht genannt, unerwünschte Ereignisse* *Nur Studienbeginn Daten zu HAMD, MADRS und CGI.*
0600A1_351_GE-CSR_43127	*RCT, doppelblind, parallel /* *1. Venlafaxin 75–150 mg* *2. Moclobemid 300–450 mg*	*Aktive Medikation: 6 W*	*Gesamtzahl: 142* *69 (Venlafaxin)* *73 (Moclobemid)*	*Multicenterstudie, Rekrutierung Juni 1993 – Juni 1994, keine weiteren Angaben*	***Primäre**: nicht genannt*[d] ***Sekundäre**: nicht genannt, unerwünschte Ereignisse* *Nur Studienbeginn Daten zu HAMD, MADRS und CGI.*
0600-428-IT-SDC-3993	*RCT, doppelblind, parallel /* *1. Venlafaxin XR 75 mg* *2. Paroxetin 20 mg*	*Aktive Medikation: 12 W*	*Gesamtzahl: 114* *58 (Venlafaxin)* *56 (Paroxetin)*	*Multicenterstudie, Rekrutierung Januar 1999 – Februar 2001, keine weiteren Angaben*	***Primäre**: MADRS, HAMD-17 (jeweils Änderung)* ***Sekundäre**: HAMD (Version unklar: Ansprechen, Remission), MADRS (Ansprechen), kombinierte Remission (HAMD oder CGI), unerwünschte Ereignisse*

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	**Studiendesign / Interventionen**	**Studiendauer**	**Zahl der randomisierten Patienten**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Relevante Zielkriterien**[a]
lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)					
600A-654-AU	*RCT, doppelblind, parallel /* *1. Venlafaxin 75–150 mg* *2. Fluoxetin 20–40 mg*	*Aktive Medikation: 12 W*	*Gesamtzahl: n. g.* *Anzahl Patienten aus Studienbeginn-Daten:* *131 (Venlafaxin)* *135 (Fluoxetin)*	*Multicenterstudie, keine weiteren Angaben*	***Primäre**: HAMD-21, MADRS (jeweils Änderung), CGI* ***Sekundäre**: globales Ansprechen (HAMD-21 / MADRS und CGI), Angst, Schmerz, unerwünschte Ereignisse*
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156	*RCT, doppelblind, parallel /* *1. Venlafaxin ER 75 mg* *2. Fluoxetin 20 mg*	*Aktive Medikation: 8 W*	*Gesamtzahl: 66* *33 (Venlafaxin)* *33 (Fluoxetin)*	*Singlecenterstudie, keine weiteren Angaben*	***Primäre**: HAMD-21 (Änderung)* ***Sekundäre**: MADRS (Änderung), globales Ansprechen (HAMD-21 / MADRS und CGI) Angst, unerwünschte Ereignisse*

(Fortsetzung)

Tabelle 44: (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	**Studiendesign / Interventionen**	**Studiendauer**	**Zahl der randomisierten Patienten**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Relevante Zielkriterien**[a]
aktiv- und placebokontrolliert					
Cunningham 1994 *0600A-302-US-CA-GMR-20334* (Akutphase)	RCT, doppelblind, parallel, 2-phasig: – Akutphase, 6 W doppelblind, parallel – Erhaltungsphase der Responder, bis zu 12 M, doppelblind parallel (Venlafaxin 75–200 mg, Trazodon 150–400 mg, Placebo)[b] Akutphase: 1. Venlafaxin 75–200 mg 2. Trazodon 150–400 mg 3. Placebo	Akutphase Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: 227[f] 72 (Venlafaxin) 77 (Trazodon) 76 (Placebo)	USA und Kanada, 6 Zentren, *Rekrutierung Juni 1988 – August 1990*	**Primäre**: HAMD-21, MADRS (jeweils Änderung), CGI **Sekundäre**: HAMD-21, MADRS, CGI (jeweils Ansprechen), unerwünschte Ereignisse
Lecrubier 1997 *0600A1-346-UK-IT-FR-CSR-39785*	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 75–150 mg 2. Imipramin 75–150 mg 3. Placebo	Aktive Medikation: 13 W	Gesamtzahl: 229 78 (Venlafaxin) 75 (Imipramin) 76 (Placebo)	USA, 25 Zentren (Allgemeinarzt-Praxen), *Rekrutierung Oktober 1992 – Februar 1994*	**Primäre**: MADRS (Änderung), CGI **Sekundäre**: MADRS, CGI (jeweils Ansprechen), Angst, soziales Funktionsniveau, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	**Studiendesign / Interventionen**	**Studiendauer**	**Zahl der randomisierten Patienten**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Relevante Zielkriterien**[a]
aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)					
Nemeroff 2007 (EPIC 014) *GMA_014_CSR*	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin IR 75–225 mg 2. Fluoxetin 20–60 mg 3. Placebo	Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: 308 102 (Venlafaxin) 102 (Fluoxetin) 104 (Placebo)	USA, 13 Zentren, *Rekrutierung August 1996 – August 1997*	**Primäre**: HAMD-21, MADRS (Änderung), CGI **Sekundäre**: HAMD-21, MADRS, CGI (jeweils Ansprechen), HAMD-17 / 21 (Remission), *kombinierte Remission (HAMD und CGI),* Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
Rudolph 1999 *0600B1-211-US-GMR*	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin XR 75–225 mg 2. Fluoxetin 20–60 mg 3. Placebo	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 301 100 (Venlafaxin) 103 (Fluoxetin) 98 (Placebo)	USA, 12 Zentren, *Rekrutierung August 1995 – Juli 1996*	**Primäre**: HAMD-21, MADRS (jeweils Änderung), CGI, Angst **Sekundäre**: HAMD-21 (Ansprechen, Remission), MADRS, CGI (jeweils Ansprechen), unerwünschte Ereignisse
Silverstone 1999 *0600B1-360-CA-GMR*	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin XR 75–225 mg 2. Fluoxetin 20–60 mg 3. Placebo	Aktive Medikation: 12 W	Gesamtzahl: 368 128 (Venlafaxin) 121 (Fluoxetin) 119 (Placebo)	Multicenterstudie, Kanada, *Rekrutierung August 1995 – Oktober 1996*	**Primäre**: HAMD-21 (Änderung), CGI, Angst **Sekundäre**: HAMD-21 (Ansprechen, Remission), CGI (Ansprechen), Angst (weitere Skalen), unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	**Studiendesign / Interventionen**	**Studiendauer**	**Zahl der randomisierten Patienten**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Relevante Zielkriterien**[a]
aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)					
AK130939	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin XR 75–150 mg 2. Bupropion XL 150–300 mg 3. Placebo	Aktive Medikation: 8 W	*Gesamtzahl: 591* 198 (Venlafaxin) 204 (Bupropion) 189 (Placebo)	62 Zentren in: Australien, Frankreich, Deutschland, Niederlande, Norwegen, Südafrika, Schweden Durchführung: April 2004 bis Juni 2005	**Primäre**: MADRS (Änderung) **Sekundäre**: MADRS (Änderung, Ansprechen, Remission), CGI (Ansprechen), Angst, Lebensqualität, soziales Funktionsniveau, sexuelle Dysfunktion, Energie, unerwünschte Ereignisse
WXL101497	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin XR 75–150 mg 2. Bupropion XL 150–300 mg 3. Placebo	Aktive Medikation: 8 W	*Gesamtzahl:576* 189 (Venlafaxin) 188 (Bupropion) 199 (Placebo)	49 Zentren in Österreich, Belgien, Bulgarien, Kroatien, Estland, Finnland, Griechenland, Irland, Lettland, Niederlande, Polen, Portugal, Russland, Slovakei, Spanien, Schweden, Mexiko Durchführung: Mai 2004 bis Juni 2005	**Primäre**: MADRS (Änderung) **Sekundäre**: MADRS (Änderung, Ansprechen, Remision), CGI (Ansprechen), Angst, Lebensqualität, soziales Funktionsniveau, sexuelle Dysfunktion, Energie, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	**Studiendesign / Interventionen**	**Studiendauer**	**Zahl der randomisierten Patienten**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Relevante Zielkriterien**[a]
aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)					
0600B-367-EU *GMR-25782*	*RCT, doppelblind, parallel /* *1. VenlafaxinER 75 mg* *2. Venlafaxin ER 150 mg* *3. Paroxetin 20 mg* *4. Placebo*	*Aktive Medikation:* *8 W*	*Gesamtzahl: 329* *83 (Venlafaxin 75 mg)* *82 (Venlafaxin 150 mg)* *81 (Paroxetin)* *83 (Placebo)*	*Multicenter-studie,Oktober 1994 bis September 1995; keine weiteren Angaben*	***Primäre**: HAMD-21, MADRS (jeweils Änderung)* ***Sekundäre**: HAMD-21 (Ansprechen, Remission), MADRS, CGI (jeweils Ansprechen), Angst, unerwünschte Ereignisse*
0600A1-372-US *GMR-32822*	*RCT, doppelblind, parallel /* *1. Venlafaxin 200–375 mg* *2. Fluoxetin 40–80 mg* *3. Placebo*	*Aktive Medikation:* *6 W*	*Gesamtzahl: 467* *156 (Venlafaxin)* *158 (Fluoxetin)* *153 (Placebo)*	*USA, September 1995 bis Mai 1997*	***Primäre**: HAMD (Version unklar; Zeit bis zum nachhaltigen Ansprechen)* ***Sekundäre**: HAMD, MADRS (Änderung, Ansprechen), CGI (Ansprechen), unerwünschte Ereignisse*
0600C1-402-US-CA-CSR-48579	*RCT, doppelblind, parallel /* *1. Venlafaxin ER 75–300 mg* *2. Sertralin 50–200 mg* *3. Placebo*	*Aktive Medikation:* *10 W*	*Gesamtzahl: 688* *295 (Venlafaxin)* *293 (Sertralin)* *100 (Placebo)*	*Multicenterstudie, April 2000 bis August 2001, keine weiteren Angaben*	***Primäre**: HAMD-17 (Remission, Änderung)* ***Sekundäre**: HAMD-21, MADRS (jeweils Ansprechen, Änderung), MADRS (Remission), CGI (Ansprechen, Remission), Angst, Lebensqualität, soziales Funktionsniveau, unerwünschte Ereignisse*

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	**Studiendesign / Interventionen**	**Studiendauer**	**Zahl der randomisierten Patienten**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Relevante Zielkriterien**[a]
aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)					
GMA-016-CSR	*RCT, doppelblind, parallel /* *1. Venlafaxin 375 mg* *2. Fluoxetin 80 mg* *3. Placebo*	*Aktive Medikation: 6 W*	*Gesamtzahl: 289* *95 (Venlafaxin)* *99 (Fluoxetin)* *95 (Placebo)*	*USA, August 1996 – Mai 1999*	***Primäre**: HAMD-21, MADRS (Änderung), CGI* ***Sekundäre**: HAMD-21, MADRS, CGI (jeweils Ansprechen), HAMD-17 (Remission), unerwünschte Ereignisse*
Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung					
Corya 2006 *F1D-MC-HGIE*	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 75–375 mg 2. Fluoxetin 25 oder 50 mg 3. Olanzapin / Fluoxetin-Kombinationstherapie (OFC) (4 versch. Dosierungen)[b] 4. „Pseudoplacebo“ (subklinische OFC-Dosierung)[b] 5. Olanzapin 6 oder 12 mg[b]	Aktive doppelblinde Medikation: 12 W	Gesamt: 483 59 (Venlafaxin) 60 (Fluoxetin) 243 (OFC) 59 („Pseudoplacebo“) 62 (Olanzapin)	Multicenterstudie in 90 Zentren in *Australien, Österreich, Dänemark, Ungarn, Israel, Norwegen, Polen, Portugal, Rumänien, Singapur, Slovakei, Südafrika, Schweden, Taiwan, Großbritannien, USA*	**Primäre**: MADRS (Änderung) **Sekundäre**: MADRS (Ansprechen, Remission), CGI, Angst, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse, *sexuelle Dysfunktion*
0600B-671-UK	*RCT, doppelblind, parallel /* *1. Venlafaxin ER 75–300 mg* *2. Citalopram 20–60 mg*	*Aktive Medikation: 12 W*	*Gesamtzahl: n. g.* *Anzahl Patienten aus Studienbeginn-Daten:* *200 (Venlafaxin)* *206 (Citalopram)*	*Multicenterstudie, Januar 1999 bis Januar 2001, keine weiteren Angaben*	***Primäre**: HAMD-21(Änderung)* ***Sekundäre**: MADRS (Änderung), globales Ansprechen (HAMD-21 / MADRS und CGI), unerwünschte Ereignisse*

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	**Studiendesign / Interventionen**	**Studien-dauer**	**Zahl der randomisierten Patienten**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Relevante Zielkriterien**[a]
ältere Patienten					
Allard 2004 *4229-SW-CSR-36951*	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin ER 75–150 mg 2. Citalopram 20–30 mg	Aktive Medikation: 6 Monate	Gesamtzahl: 151 76 (Venlafaxin) 75 (Citalopram)	Schweden und Dänemark, 15 Zentren, *Rekrutierung November 1998 bis Mai 2002*	**Primäre**: MADRS (Änderung) **Sekundäre**: MADRS (Ansprechen, Remission), CGI (Ansprechen), Kognition, unerwünschte Ereignisse
De Vasconcelos Cunha 2007	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin IR 37,5–131,25 mg 2. Placebo	Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: 31 14 (Venlafaxin) 17 (Placebo)	Brasilien, keine weiteren Angaben	**Primäre**: MADRS (Änderung) **Sekundäre**: MADRS (Ansprechen[g]), unerwünschte Ereignisse
Kok 2007	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin ER 75–375 mg 2. Nortriptylin 75–200 mg	Aktive Medikation: 12 W	Gesamtzahl: 81 40 (Venlafaxin) 41 (Nortriptylin)	Monozentrisch, Niederlande, keine weiteren Angaben	**Primäre**: MADRS (Remission) **Sekundäre**: HAMD-17 (Remission, Ansprechen, Änderung), MADRS (Änderung, Ansprechen), CGI (Ansprechen), Kognition, unerwünschte Ereignisse
Mahapatra 1997 *0600A-316-EU-GMR-20003*	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 50–150 mg 2. Dosulepin 50–150 mg	Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: 92 44 (Venlafaxin) 48 (Dosulepin)	9 Zentren in Großbritannien und Niederlande, keine weiteren Angaben	**Primäre**: HAMD-21, MADRS (jeweils Änderung) **Sekundäre**: HAMD-21, MADRS, CGI (jeweils Ansprechen), Angst, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	**Studiendesign / Interventionen**	**Studiendauer**	**Zahl der randomisierten Patienten**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Relevante Zielkriterien**[a]
Schatzberg 2006 *GMA_015_CSR*	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin IR 75–225 mg 2. Fluoxetin 20–60 mg 3. Placebo	Aktive Medikation: 8 W	Gesamtzahl: 300 104 (Venlafaxin) 100 (Fluoxetin) 96 (Placebo)	USA, 21 Zentren, *September 1996 – Dezember 1998*	**Primäre**: HAMD-21, MADRS (jeweils Änderung), CGI **Sekundäre**: HAMD-17 / 21 (Ansprechen, Remission), MADRS (Ansprechen), unerwünschte Ereignisse
Smeraldi 1998	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin 75–150 mg 2. Clomipramin 50–100 mg[b] 3. Trazodon 150–300 mg	Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: 170 55 (Venlafaxin) 58 (Clomipramin) 57 (Trazodon)	Italien, keine weiteren Angaben	**Primäre**: MADRS, HAMD (Version unklar) (jeweils Änderung) **Sekundäre**: MADRS, HAMD, CGI (jeweils Ansprechen), unerwünschte Ereignisse
Trick 2004	RCT, doppelblind, parallel / 1. Venlafaxin IR 75 mg 2. Dosulepin 75 mg	Aktive Medikation: 26 W	Gesamtzahl: 88 45 (Venlafaxin) 43 (Dosulepin)	Großbritannien, keine weiteren Angaben	(Keine primären genannt): MADRS (Änderung, Remission, Ansprechen), HAMD-17 (Änderung, Ansprechen[h]), Kognition, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
Rückfallprävention (Langzeittherapie)					
Simon 2004 *0600B1-370_US 12-9.1 CSR-36951* (Erhaltungsphase)	RCT, doppelblind, parallel, 2-phasig: – Akutphase, 8 W, doppelblind und open-label, einarmig (Venlafaxin XR 75–225 mg)[b] – Erhaltungsphase der Responder, 6 M, doppelblind, parallel Erhaltungsphase: 1. Venlafaxin XR 75–225 mg 2. Placebo	Erhaltungsphase Aktive Medikation: 6 M	*Gesamtzahl: 328* *165 (Venlafaxin XR)* *163 (Placebo)*	Multicenterstudie, *Rekrutierung Juni 1996 – April 1998,* keine weiteren Angaben	**Primäre**: CGI (Rückfallrate) **Sekundäre**: HAMD-21, MADRS (jeweils Änderung), unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	**Studiendesign / Interventionen**	**Studiendauer**	**Zahl der randomisierten Patienten**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Relevante Zielkriterien**[a]
Rezidivprophylaxe (Langzeittherapie)					
Keller 2007b, Kornstein 2006 (Methodik) 0600B-100469 GMA CSR 64337: (Genesungsphase B)	RCT, doppelblind, parallel, 3-phasig: – Akutphase, 10 W doppelblind, parallel (Venlafaxin ER 75–300 mg, Fluoxetin 20–60 mg) – Erhaltungsphase der Responder ohne Rerandomisierung, 6 M doppelblind, parallel (Venlafaxin ER 75–300 mg, Fluoxetin 20–60 mg)[b] – Genesungsphase A und B der Responder, jeweils 12 M, doppelblind parallel Genesungsphase B (Venlafaxin-Responder aus Genesungsphase A): 1. Venlafaxin ER 75–300 mg 2. Placebo	Genesungsphase B Aktive Medikation: 12 M	Gesamtzahl: 83 43 (Venlafaxin) 40 (Placebo B)	29 Zentren in den USA, *August 2000 bis Oktober 2005*	**Primäre**: Zeit bis zum Rezidiv (Überlebenszeit-Analyse) **Sekundäre**: HAMD-17 (Rezidiv, Änderung), Angst, Lebensqualität, soziales Funktionsniveau, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie (Bezeichnung)	**Studiendesign / Interventionen**	**Studiendauer**	**Zahl der randomisierten Patienten**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Relevante Zielkriterien**[a]
Kocsis 2007, Kornstein 2006 (Methodik) 0600B-100469 GMA CSR 64337: (Genesungsphase A)	RCT, doppelblind, parallel, 3-phasig: – Akutphase, 10 W doppelblind, parallel (Venlafaxin ER 75–300 mg, Fluoxetin 20–60 mg) – Erhaltungsphase der Responder ohne Rerandomisierung, 6 M doppelblind, parallel (Venlafaxin ER 75–300 mg, Fluoxetin 20–60 mg)[b] – Genesungsphase A und B der Responder, jeweils 12 M, doppelblind parallel Genesungsphase A (Venlafaxin-Responder aus Erhaltungsphase): 1. Venlafaxin ER 75–300 mg 2. Placebo	Genesungsphase A Aktive Medikation: 12 M	Gesamtzahl: 336 164 (Venlafaxin) 172 (Placebo)	29 Zentren in den USA, *August 2000 bis Oktober 2005*	**Primäre**: Zeit bis zum Rezidiv (Überlebenszeit-Analyse) **Sekundäre**: HAMD-17 (Rezidiv, Änderung), Angst, Lebensqualität, soziales Funktionsniveau, unerwünschte Ereignisse
Montgomery 2004a *0600A1-335-EU-US-CSR* (Genesungsphase)	RCT, doppelblind, parallel, 2-phasig: – Akut- und Erhaltungsphase, 6 M, open-label, einarmig[b] – Genesungsphase der Responder, 12 M, doppelblind, parallel Genesungsphase: 1. Venlafaxin IR 100–200 mg 2. Placebo	Genesungsphase Aktive Medikation: 12 M	Gesamtzahl: 235 112 (Venlafaxin) 123 (Placebo)	USA und Europa, 31 Zentren, *Rekrutierung November 1992 bis Dezember 1995*	**Primäre**: CGI (Rezidiv) **Sekundäre**: HAMD-21, MADRS (jeweils Änderung), unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht (Venlafaxin)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Hierbei wurde die dargestellte Operationalisierung der Depressionsskalen auf Remission, Änderung, Rückfall, Rezidiv und Verschlechterung; weitere Angaben z. T. auf Symptomkomplexe begrenzt. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten Parametern für diese Nutzenbewertung. Eine detaillierte Darstellung der verwendeten relevanten Skalen und übergeordneten Symptomkomplexen ist Tabelle 58, Tabelle 72, Tabelle 77 und Tabelle 81 zu entnehmen.
b: Studienarme / -phasen in folgenden Tabellen und in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da außerhalb der Zulassung bzw. nicht den Ein- / Ausschlusskriterien der Nutzenbewertung entsprechend.
c: Für 7 Patienten lagen keine Wirksamkeitsmessungen vor, über diese wurden keine weiteren Angaben gemacht.
d: Es liegen keine Effektivitätsdaten für diese Studie vor.
e: 11 Personen wurden randomisiert und erhielten möglicherweise die Studienmedikation. Es lagen allerdings keine weiteren Daten für sie vor und sie wurden aus allen Analysen ausgeschlossen. Angaben zur Gruppenzugehörigkeit dieser Patienten liegen nicht vor.
f: 2 Patienten erschienen nach der Medikamentenausgabe zu Studienbeginn nicht mehr und wurden aus allen Analysen ausgeschlossen; es liegen keine Angaben zur Gruppenzugehörigkeit dieser Personen vor.
g: Inkonsistente Angaben innerhalb der Publikation (angegebene Definition als Ansprechen und Remission bezeichnet), hier aufgrund der Konsistenz mit anderen Daten als Ansprechen dargestellt.
h: Werte für „Patienten mit 50 % Reduktion in HAMD17“, nicht explizit als Ansprechen definiert.
CGI: Clinical Global Impressions Scale, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, IR: immediate release, M: Monate, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale, n. g.: nicht genannt, ODT: orally disintegrating tablets, OROS: oral controlled release, RCT: Randomized Controlled Trial / Randomisierte kontrollierte Studie, s.: siehe, W: Wochen, XL / XR / ER: extended release

Tabelle 45: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Venlafaxin)

Studie	**Einschlusskriterien**[a]	**Ausschlusskriterien**[b]	**Studienmedikation Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis**[c]
Akutstudien			
lediglich placebokontrolliert			
Cunningham 1997 0600B-208-US-GMR-26165	Ambulant, Alter ≥ 18 Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Score ≥ 20 auf HAMD-21 *(bei Screening und Studienbeginn)*, Verbesserung ≤ 20 % auf der HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität	1. Venlafaxin XR 75–150 mg / 20–40 % 2. Venlafaxin IR 75–150 mg / 20–40 % 3. Placebo
Khan 1998 0600A1-342-US-GMR-24199	Ambulant, Alter ≥ 18 Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Score ≥ 20 auf HAMD-21 (bei Screening und Studienbeginn), *Verbesserung ≤ 20 % auf der HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.*	*Suizidalität*	1. Venlafaxin 75 mg / 20 % 2. Venlafaxin 150 mg / 40 % 3. Venlafaxin 200 mg / 53 % 4. Placebo
Mendels 1993 0600A-313-US-GMR-19056	Ambulant, Alter 18–65 Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R, *mindestens 1 Monat Symptomdauer*, Score ≥ 20 auf HAMD-21 *(bei Screening und Studienbeginn)*, Verbesserung ≤ 20 % auf der HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität	1. Venlafaxin 50–75 mg / 13–20 % 2. Venlafaxin 150–200 mg / 40–53 % 3. Placebo
Rudolph 1998 0600A-203-US-GMR-16798	Ambulant, Alter 18–65 Diagnose: Major Depression nach DSM-III, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Score ≥ 20 auf HAMD-21 bei Screening und Studienbeginn, *Verbesserung ≤ 20 % auf der HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.*	Keine relevanten[b]	1. Venlafaxin 75 mg / 20 % 2. Venlafaxin 225 mg / 60 % 3. Venlafaxin 375 mg / 100 % 4. Placebo

(Fortsetzung)

Tabelle 45 (Fortsetzung): Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Venlafaxin)

Studie	**Einschlusskriterien[a]**	**Ausschlusskriterien[b]**	**Studienmedikation Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis[c]**
lediglich placebokontrolliert (Fortsetzung)			
Schweizer 1994 0600A-301-US-301 (Akutphase)	Ambulant, Alter ≥ 18 Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R, mindestens 4 Wochen Symptomdauer, Score ≥ 20 auf HAMD-21 (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung ≤ 20 % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität, *Psychotherapie*	1. Venlafaxin 75–225 mg / 20–60 % 2. Placebo
Thase 1997 0600B-209-US-GMR	Ambulant, Alter ≥ 18 Diagnose: MDD nach DSM-IV, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Score ≥ 20 auf HAMD-21 (*bei Screening und* Studienbeginn), Verbesserung ≤ 20 % auf der HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität	1. Venlafaxin XR 75–225 mg / 20–60 % 2. Placebo
0600C1-217-US-CSR-45150	*Ambulant, Alter ≥ 18* *Diagnose: MDD nach DSM-IV, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Score ≥ 20 auf HAMD-21 (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung ≤ 20 % auf der HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.*	*Suizidalität*	*1. Venlafaxin ER 75–225 mg / 20–60 %* *2. Placebo*
600A-303-US (Akutphase)	*Ambulant, Alter ≥ 18* *Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Score ≥ 20 auf HAMD-21 (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung ≤ 20 % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.*	*k. A.*	*1. Venlafaxin 75–225 mg / 20–60 %* *2. Placebo*
0600A1-343-GMR-25304	*Ambulant, Alter ≥ 18* *Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R, Score ≥ 18 auf HAMD (bei Screening und Studienbeginn).*	*Suizidalität*	*1. Venlafaxin 150 mg / 40 %* *2. Venlafaxin 225 mg / 60 %* *3. Placebo*

(Fortsetzung)

Tabelle 45 (Fortsetzung): Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Venlafaxin)

Studie	**Einschlusskriterien**[a]	**Ausschlusskriterien**[b]	**Studienmedikation Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis**[c]
lediglich placebokontrolliert (Fortsetzung)			
0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642	*Ambulant, Alter ≥ 18* *Diagnose: schwere Major Depression nach DSM-IV, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Score ≥ 27 auf MADRS (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung ≤ 15 % auf MADRS zwischen Screening und Studienbeginn.*	*Therapieresistenz, Panikstörung, Suizidalität, nicht stabile Psychotherapie*	*1. Venlafaxin ER 225–375 mg / 60–100 %* *2. Placebo*
lediglich aktivkontrolliert			
Alves 1999	Ambulant, Alter 18–65 Diagnose: MDD nach DSM-IV, Score ≥ 20 auf HAMD-21 (bei Studienbeginn), Verbesserung < 20 % auf der HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	Keine relevanten[b]	1. Venlafaxin 75–150 mg / 20–40 % 2. Fluoxetin 20–40 mg / 25–50 %
Benkert 1996 0600A-338-GE-CSR	Stationär, Alter 18–70 Diagnose: Major Depression mit Melancholie nach DSM-III-R, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Score ≥ 30 auf MADRS bei Screening und Studienbeginn. Verbesserung ≤ 20 % auf der MADRS zwischen Screening und Studienbeginn.	Psychotherapie	1. Venlafaxin 150 mg / 40 % 2. Imipramin 200 mg / 67 %
Benkert 2006	Ambulant, Alter 18–70 Diagnose: MDD nach DSM-IV, Ersterkrankung oder Rezidiv, Score ≥ 21 auf HAMD-17 (bei Studienbeginn).	k. A.	1. Venlafaxin XR 225 mg / 60 % 2. Mirtazapin ODT 45 mg / 100 %
Bielski 2004	Ambulant, Alter 18–65 Diagnose: MDD nach DSM-IV, Score ≥ 20 auf HAMD-24 (bei Screening und Studienbeginn).	Suizidalität, Therapieresistenz, Achse I Störungen (inklusive Angststörungen)	1. Venlafaxin XR 225 mg / 60 % 2. Escitalopram 20 mg / 100 %

(Fortsetzung)

Tabelle 45 (Fortsetzung): Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Venlafaxin)

Studie	**Einschlusskriterien[a]**	**Ausschlusskriterien[b]**	**Studienmedikation Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis[c]**
lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)			
Clerc 1994 0600A-340-FR-GMR-21339	Stationär *und ambulant[e]*, Alter ≥ 18 Diagnose: Major Depression mit Melancholie nach DSM-III-R, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Score ≥ 25 auf MADRS (bei Screening und Studienbeginn), *Verbesserung ≤ 20 % auf MADRS zwischen Screening und Studienbeginn.*	Psychotherapie	1. Venlafaxin 200 mg / 53 % 2. Fluoxetin 40 mg / 50 %
Costa e Silva 1998	Ambulant, Alter 18–60 Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Score ≥ 20 auf HAMD-21 (bei Studienbeginn), Verbesserung ≤ 20 % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität, nicht stabile Psychotherapie	1. Venlafaxin 75–150 mg / 20–40 % 2. Fluoxetin 20–40 mg / 25–50 %
Dierick 1996 600A1-348-FR-GMR-23765	Ambulant, *Alter 18–70* Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R, Score ≥ 20 auf HAMD-21 (*bei Screening* und Studienbeginn), Verbesserung ≤ 20 % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität	1. Venlafaxin 75–150 mg / 20–40 % 2. Fluoxetin 20 mg / 25 %
Gentil 2000	Ambulant, Alter 18–55 Diagnose: MDD nach DSM-IV, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Score ≥ 20 auf HAMD-21 (bei Studienbeginn), Verbesserung ≤ 20 % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität, nicht stabile Psychotherapie	1. Venlafaxin 75–150 mg / 20–40 % 2. Amitryptylin 75–150 mg / 50–100 %

(Fortsetzung)

Tabelle 45 (Fortsetzung): Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Venlafaxin)

Studie	**Einschlusskriterien**[a]	**Ausschlusskriterien**[b]	**Studienmedikation Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis**[c]
lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)			
Keller 2007a Kornstein 2006 *0600B-100469* *GMA CSR 64337* Akutphase	Ambulant, Alter ≥ 18 Diagnose: MDD nach DSM-IV, nur Rezidiv, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Score ≥ 20 auf HAMD-17(bei Screening) und ≥ 18 (bei Studienbeginn).	Therapieresistenz, Panikstörung und generalisierte Angststörung nach DSM IV, Suizidalität	1. Venlafaxin ER 75–300 mg / 20–80 % 2. Fluoxetin 20–60 mg / 25–75 %
McPartlin 1998	Ambulant, Alter ≥ 18 Diagnose: MDD nach DSM-IV, mindestens 14 Tage Symptomdauer, Score ≥ 19 auf MADRS (bei Studienbeginn).	Suizidalität	1. Venlafaxin XR 75 mg / 20 % 2. Paroxetin 20 mg / 25 %
Mehtonen 2000 600A-631-DE-FI	*Stationär und* ambulant, Alter 18–65 Diagnose: MDD nach DSM-IV, mindestens 14 Tage Symptomdauer , Score ≥ 18 auf HAMD-21 (bei Studienbeginn), Verbesserung ≤ 20 % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität	1. Venlafaxin 75–150 mg / 20–40 % 2. Sertralin 50–100 mg / 25–50 %
Montgomery 2004b	Ambulant, Alter 18–85 Diagnose: MDD nach DSM-IV, Score ≥ 18 auf MADRS	Suizidalität, Psychotherapie	1. Venlafaxin XR 75–150 mg / 20–40 % 2. Escitalopram 10–20 mg / 50–100 %
Samuelian 1998 0600A-315-GMR-18104	Ambulant, Alter ≥ 18 Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Score ≥ 24 auf MADRS (bei Screening *und Studienbeginn),* Verbesserung ≤ 20 % auf MADRS zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität, Psychotherapie	1. Venlafaxin 50–150 mg / 13–40 % 2. Clomipramin 50–150 mg / 20–60 %

(Fortsetzung)

Tabelle 45 (Fortsetzung): Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Venlafaxin)

Studie	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]	Studienmedikation Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis[c]
lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)			
Sauer 2003 0600B-100439-10-95-Venla-GE	Ambulant, Alter 18–65 Diagnose: moderate Major Depression nach ICD-10 (F32 / 33), mindestens 14 Tage Symptomdauer, Score zwischen 20–26 auf HAMD-21 (bei Screening), Verbesserung ≤ 4 Punkte auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität, Therapieresistenz, nicht stabile Psychotherapie	1. Venlafaxin ER 75–150 mg / 20–40 % 2. Amitriptylin ER 75–150 mg / 50–100 %
Shelton 2006	Ambulant, Alter ≥ 18 Diagnose: MDD nach DSM-IV, Ersterkrankung oder Rezidiv, Score ≥ 18 auf HAMD-17 und Item 1 ≥ 2, Komorbide DSM-IV-Achse-I- und -II-Störung zugelassen, wenn Depression Primärdiagnose.	Suizidalität, Therapieresistenz	1. Venlafaxin XR 75–225 mg / 20–60 % 2. Sertralin 50–150 mg / 25–75 %
Sir 2005	Ambulant, Alter ≥ 18 Diagnose: MDD nach DSM-IV, Ersterkrankung oder Rezidiv, Score ≥ 18 auf HAMD-17 und Item 1 ≥ 2 (bei Screening), Komorbide DSM-IV-Achse I Störung zugelassen.	Therapieresistenz	1. Venlafaxin XR 75–225 mg / 20–60 % 2. Sertralin 50–150 mg / 25–75 %
Tylee 1997	Ambulant, Alter ≥ 18 Diagnose: MDD nach DSM-IV, mindestens 14 Tage Symptomdauer, Score ≥ 19 auf MADRS (bei Studienbeginn).	Suizidalität	1. Venlafaxin 75 mg / 20 % 2. Fluoxetin 20 mg / 25 %
Tzanakaki 2000	Stationär und teilstationär, Alter 18–64 Diagnose: Major Depression mit melancholischen Merkmalen nach DSM-IV, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Score ≥ 25 auf MADRS (bei Studienbeginn), Verbesserung ≤ 20 % auf MADRS zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität	1. Venlafaxin 75–225 mg / 20–60 % 2. Fluoxetin 20–60 mg / 25–75 %

(Fortsetzung)

Tabelle 45 (Fortsetzung): Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Venlafaxin)

Studie	**Einschlusskriterien[a]**	**Ausschlusskriterien[b]**	**Studienmedikation Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis[c]**
lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)			
Zhang 2000	Unklar[d], Alter unbegrenzt Diagnose: Depression nach DSM-IV und CCMD-II-R, Score >18 auf HAMD-17.	Suizidalität	1. Venlafaxin 150–300 mg / 40–80 % 2. Amitriptylin 150–300 mg / 50–100 %[d]
0600A-321-GMR-18105	*Ambulant, Alter ≥ 18* *Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Verbesserung ≤ 20 % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.*	*Suizidalität, Psychotherapie*	*1. Venlafaxin 25–150 mg / 7–40 %* *2. Maprotilin 25–150 mg / 17–100 %*
0600A-326-GMR-20004	*Ambulant, Alter ≥ 18* *Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Score ≥ 24 auf MADRS (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung ≤ 20 % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.*	*Suizidalität, Psychotherapie*	*1. Venlafaxin bis 225 mg / 60 %* *2. Clomipramin bis 225 mg / 90 %*
600A-332-US-GMR-21989	*Ambulant, Alter ≥ 18* *Diagnose: Schwere Major Depression nach DSM-IV, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Score ≥ 20 auf HAMD bei Screening und Studienbeginn, Verbesserung ≤ 20 % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.*	*k. A.*	*1. Venlafaxin 150–225 mg / 40–60 %* *2. Fluoxetin 20–40 mg / 25–50 %*
0600A1-347-FR-NE-CSR	*Ambulant* *Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R..*	*k. A.*	*1. Venlafaxin 150 mg (BID) / 40 %* *2. Venlafaxin 150 mg (TID) / 40 %* *3. Fluvoxamin 200 mg (BID) / 67 %*

(Fortsetzung)

Tabelle 45 (Fortsetzung): Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Venlafaxin)

Studie	**Einschlusskriterien[a]**	**Ausschlusskriterien[b]**	**Studienmedikation Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis[c]**
lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)			
0600A1-349-NE-UK-CSR	*Ambulant* *Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R.*	*k. A.*	*1. Venlafaxin 75–150 mg / 20–40 %* *2. Paroxetin 20–40 mg / 40–80 %*
0600A1_351_GE-CSR_43127	*Ambulant* *Diagnose: MDD nach DSM-III-R.*	*k. A.*	*1. Venlafaxin 75–150 mg / 20–40 %* *2. Moclobemid 300–450 mg / 50–75 %*
0600-428-IT-SDC-3993	*Ambulant* *Diagnose: MDD nach DSM-IV, mindestens 2 Wochen Symptomdauer.*	*k. A.*	*1. Venlafaxin XR 75 mg / 20 %* *2. Paroxetin 20 mg / 40 %*
600A-654-AU	*Ambulant, Alter 18–70* *Diagnose: MDD nach DSM-IV, mindestens 2 Wochen Symptomdauer, Score ≥ 20 auf MADRS (bei Studienbeginn).*	*Therapieresistenz, Suizidalität*	*1. Venlafaxin 75–150 mg / 20–40 %* *2. Fluoxetin 20–40 mg / 25–50 %*
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156	*Keine Angaben, Alter ≥ 18* *Diagnose: MDD nach DSM-IV, mindestens 2 Wochen Symptomdauer, Score ≥ 18 auf HAMD-21 (bei Studienbeginn).*	*Suizidalität, nicht stabile Psychotherapie*	*1. Venlafaxin ER 75 mg / 20 %* *2. Fluoxetin 20 mg / 25 %*
aktiv- und placebokontrolliert			
Cunningham 1994 0600A-302-US-CA-GMR-20334 (Akutphase)	*Ambulant*, Alter ≥ 18 Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R, Ersterkrankung oder Rezidiv, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Score ≥ 20 auf HAMD-21 (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung ≤ 20 % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität, Psychotherapie	1. Venlafaxin 75–200 mg / 20–53 % 2. Trazodon 150–400 mg / 38–100 % 3. Placebo

(Fortsetzung)

Tabelle 45 (Fortsetzung): Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Venlafaxin)

Studie	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]	Studienmedikation Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis[c]
aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)			
Lecrubier 1997 0600A1-346-UK-IT-FR-CSR-39785	Ambulant, Alter 18–65 Diagnose: Major, Minor oder intermittierende Depression nach RDC, mindestens 2 Wochen Symptomdauer, Score von 4–8 auf RTAS (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung ≤ 30 % auf MADRS zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität, Endogener Depressionsscore von ≥8 auf der Newcastle Scale, Phobische Angststörung, Panikstörung oder generalisierte Angststörung nach RDC	1. Venlafaxin 75–150 mg / 20–40 % 2. Imipramin 75–150 mg / 50–100 % 3. Placebo
Nemeroff 2007 GMA-014-CSR	Ambulant, Alter ≥ 18 Diagnose: MDD nach DSM-IV, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Score ≥ 20 auf HAMD-21 (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung ≤ 20 % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	Therapieresistenz, Suizidalität	1. Venlafaxin IR 75–225 mg / 20–60 % 2. Fluoxetin 20–60 mg / 25–75 % 3. Placebo
Rudolph 1999 0600B1-211-US-GMR	Ambulant, Alter ≥ 18 Diagnose: MDD nach DSM-IV, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Score ≥ 20 auf HAMD-21 (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung ≤ 20 % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität	1. Venlafaxin XR 75–225 mg / 20–60 % 2. Fluoxetin 20–60 mg / 25–75 % 3. Placebo
Silverstone 1999 0600B1-360-CA-GMR	Ambulant, Alter ≥ 18 Diagnose: MDD nach DSM-IV, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Score ≥ 20 auf HAMD-17 und Score ≥ 8 auf COVI-Skala (*bei Screening* und Studienbeginn; „begleitende Angst“), Verbesserung ≤ 20 % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität	1. Venlafaxin XR 75–225 mg / 20–60 % 2. Fluoxetin 20–60 mg / 25–75 % 3. Placebo

(Fortsetzung)

Tabelle 45 (Fortsetzung): Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Venlafaxin)

Studie	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]	Studienmedikation Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis[c]
aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)			
AK130939	Ambulant, Alter 18–64 Diagnose: Diagnose: MDD nach DSM-IV, Score ≥ 18 auf HAMD-17 (bei Screening und Studienbeginn), *Ersterkrankung oder Rezidiv, mindestens 8 Wochen Symptomdauer,* Verbesserung oder Verschlechterung ≤ 25 % auf HAMD-17 zwischen Screening und Studienbeginn, CGI-S ≥ 4 bei Screening und Studienbeginn.	*Therapieresistenz, Suizidalität, instabile Psychotherapie*	1. Venlafaxin XR 75–150 mg / 20–40 % 2. Bupropion XL 150–300 mg / 50–100 % 3. Placebo
WXL101497	Ambulant, Alter 18–64 Diagnose: Diagnose: MDD nach DSM-IV, Score ≥ 18 auf HAMD-17 (bei Screening und Studienbeginn), *Ersterkrankung oder Rezidiv, mindestens 8 Wochen Symptomdauer,* Verbesserung oder Verschlechterung ≤ 25 % auf HAMD-17 zwischen Screening und Studienbeginn, CGI-S ≥ 4 bei Screening und Studienbeginn.	*Therapieresistenz, Suizidalität, instabile Psychotherapie*	1. Venlafaxin XR 75–150 mg / 20–40 % 2. Bupropion XL 150–300 mg / 50–100 % 3. Placebo
0600B-367-EU GMR-25782	*Ambulant, Alter ≥ 18 Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Score ≥ 20 auf HAMD (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung ≤ 20 % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.*	*Suizidalität*	*1. Venlafaxin ER 75 mg / 20 % 2. Venlafaxin ER 150 mg / 40 % 3. Paroxetin 20 mg / 40 % 4. Placebo*
0600A1-372-US GMR-32822	*Ambulant, Alter 18–65 Diagnose: MDD nach DSM-IV, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Score ≥ 26 auf MADRS (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung ≤ 15 % auf MADRS zwischen Screening und Studienbeginn.*	*Suizidalität*	*1. Venlafaxin 200–375 mg / 53–100 % 2. Fluoxetin 40–80 mg / 50–100 % 3. Placebo*

(Fortsetzung)

Tabelle 45 (Fortsetzung): Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Venlafaxin)

Studie	**Einschlusskriterien[a]**	**Ausschlusskriterien[b]**	**Studienmedikation Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis[c]**
aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)			
0600C1-402-US-CA-CSR-48579	*Ambulant, Alter ≥ 18* *Diagnose: MDD nach DSM-IV, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Score ≥ 20 auf HAMD-21(bei Screening und Studienbeginn),Verbesserung ≤ 20 % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.*	*Suizidalität*	*1. Venlafaxin ER 75–300 mg / 20–80 %* *2. Sertralin 50–200 mg / 25–100 %* *3. Placebo*
GMA-016-CSR	*Stationär oder ambulant[e], Alter ≥ 18* *Diagnose: Major Depression mit melancholischen Symptomen nach DSM-IV, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Score ≥ 24 auf HAMD-21 (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung ≤ 20 % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.*	*Suizidalität*	*1. Venlafaxin 375 mg / 100 %* *2. Fluoxetin 80 mg / 100 %* *3. Placebo*
Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung			
Corya 2006	Unklar, Alter ≥ 18 Offene Behandlungsphase: Diagnose: MDD ohne psychotische Symptome nach DSM-IV, Ersterkrankung oder Rezidiv, CGI-S ≥ 4 *(bei Visite 1 und 2)*, Therapieresistenz zu SSRIs. Taperphase: Verbesserung < 30 % auf MADRS in 7 Wochen offener Behandlung mit Venlafaxin, *keine psychotischen Symptome (Positivitems BPRS < 3).*	*Suizidalität*	1. Venlafaxin 75–375 mg / 20–100 % 2. Fluoxetin 25 oder 50 mg / 31, 63 % 3. Olanzapin / Fluoxetin-Kombinationstherapie (OFC) (4 verschiedene Dosierungen) 4. „Pseudoplacebo“ (subklinische OFC Dosierung) 5. Olanzapin 6 oder 12 mg
0600B-671-UK	*Ambulant und stationär, Alter 18–65* *Diagnose: MDD nach DSM-IV, Score ≥ 20 auf HAMD-21, Verbesserung ≤ 20 % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn, Therapieresistenz zu SSRIs.*	*Suizidalität, Therapieresistenz zu Testsubstanzen*	*1. Venlafaxin ER 75–300 mg / 20–80 %* *2. Citalopram 20–60 mg / 33–100 %*

(Fortsetzung)

Tabelle 45 (Fortsetzung): Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Venlafaxin)

Studie	**Einschlusskriterien**[a]	**Ausschlusskriterien**[b]	**Studienmedikation Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis**[c]
ältere Patienten			
Allard 2004 4229-SW-CSR-36951	Ambulant, Alter ≥ 65 Jahre Diagnose: MDD nach DSM-IV, Score ≥ 20 auf MADRS, Verbesserung ≤ 20 % auf MADRS zwischen Screening und Studienbeginn, MMSE ≥ 24.	Suizidalität, *Therapieresistenz*	1. Venlafaxin ER 75–150 mg / 20–40 % 2. Citalopram 20–30 mg / 50–75 %
De Vasconcelos Cunha 2007	Ambulant, Alter ≥ 60 Diagnose: MDD nach DSM-IV und Cornell-Skala für Depression bei Demenz, milde oder moderate Demenz nach DSM-IV, Score zwischen 10 und 24 auf MMSE.	Suizidalität	1. Venlafaxin IR 37,5–131,25 mg / 10–35 % 2. Placebo
Kok 2007	Stationär, Alter ≥ 60 Diagnose: MDD nach DSM-IV, Score ≥ 20 auf MADRS.	Therapieresistenz	1. Venlafaxin ER 75–375 mg / 20–100 % 2. Nortriptylin 75–200 mg / 33–89 %
Mahapatra 1997	Ambulant, stationär und teilstationär, Alter 64–87 Diagnose: MDD nach DSM-III-R, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Score ≥ 18 auf HAMD-21 (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung ≤ 30 % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn, MMSE > 23 (bei Screening)	Psychotherapie, *Suizidalität*	1. Venlafaxin 50–150 mg / 13–40 % 2. Dosulepin 50–150 mg / 22–67 %[f]
Schatzberg 2006 GMA_015_CSR	Ambulant, Alter ≥ 65 Jahre Diagnose: MDD nach DSM-IV, Ersterkrankung oder Rezidiv, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Score ≥ 20 auf HAMD-21 (*bei Screening und Studienbeginn)*, MMSE ≥18, Verbesserung ≤ 20 % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität	1. Venlafaxin IR 75–225 mg / 20–60 % 2. Fluoxetin 20–60 mg / 33–100 % 3. Placebo

(Fortsetzung)

Tabelle 45 (Fortsetzung): Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Venlafaxin)

Studie	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]	Studienmedikation Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis[c]
ältere Patienten (Fortsetzung)			
Smeraldi 1998	Ambulant, stationär u. teilstationär, Alter ≥ 65 Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Score ≥ 24 auf MADRS und ≥ 23 auf MMSE, Verbesserung < 20 % auf MADRS zwischen Screening und Studienbeginn.	Suizidalität, Psychotherapie	1. Venlafaxin 75–150 mg / 20–40 % 2. Trazodon 150–300 mg / 38–75 %[f]
Trick 2004	Ambulant, Alter ≥ 60 Diagnose: moderate MDD nach DSM-IV, Ersterkrankung oder Rezidiv, mindestens 2 Wochen Symptomdauer, Score > 19 auf MADRS	Therapieresistenz, Suizidalität	1. Venlafaxin IR 75 mg / 20 % 2. Dosulepin 75 mg / 33 %
Rückfallprävention			
Simon 2004 0600B1-370_US 12-9.1 CSR-36951 (Erhaltungsphase)	*Ambulant*, Alter ≥ 18 Diagnose (Akutphase): MDD nach DSM-IV, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Score ≥ 20 auf HAMD-21 (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung ≤ 20 % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn. Diagnose (‚Erhaltungsphase'): Score ≤ 10 auf HAMD-21 und CGI-S ≤ 3 nach 8 Wochen Akutphase; *nicht diagnosespezifische Ein- und Ausschlusskriterien der Akutphase.*	Suizidalität	1. Venlafaxin XR 75–225 mg / 20–60 % 2. Placebo

(Fortsetzung)

Tabelle 45 (Fortsetzung): Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Venlafaxin)

Studie	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]	Studienmedikation Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis[c]
Rezidivprophylaxe			
Keller 2007b Kornstein (Methodik) *0600B-100469 GMA CSR 64337:* *(Genesungsphase B)*	Ambulant, Alter ≥ 18 Einschlusskriterien für die Akutphase s. Keller 2007a Diagnose (Genesungsphase B): Ansprechen oder Remission am Ende der Genesungsphase A. Definition Ansprechen / Remission: Score ≤ 12 auf HAMD-17 und 50 % HAMD-17 Reduktion / Score ≤ 7 auf HAMD-17.	S. Keller 2007a für Ausschlusskriterien in der Akutphase	1. Venlafaxin ER 75–300 mg / 20–80 % 2. Placebo
Kocsis 2007 Kornstein (Methodik) *0600B-100469 GMA CSR 64337:* *(Genesungsphase A)*	Ambulant, Alter ≥ 18 Einschlusskriterien für die Akutphase s. Keller 2007a Diagnose (Genesungsphase A): Ansprechen oder Remission am Ende der 6-monatigen Erhaltungsphase.	S. Keller 2007a für Ausschlusskriterien in der Akutphase	1. Venlafaxin ER 75–300 mg / 20–80 % 2. Placebo
Montgomery 2004a 0600A1-335-EU-US-CSR (Genesungsphase)	Ambulant, Alter ≥ 18 Diagnose (Akutphase + Kontinuation): Major Depression nach DSM-III-R, nur Rezidiv, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Score ≥ 20 auf HAMD-21 (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung ≤ 20 % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn. Diagnose (Genesungsphase): Score ≤12 auf HAMD-21 nach 8 Wochen Akutphase, danach andauernd Score < 20 mit nicht mehr als 2 HAMD-21 Scores > 10 und CGI-S < 4 (alle bis zum Ende der Kontinuation nach 6 Monaten).	Psychiatrische Begleiterkrankungen nach DSM-III-R (Angst nicht ausgenommen)	1. Venlafaxin IR 100–200 mg / 27–53 % 2. Placebo

(Fortsetzung)

Tabelle 45 (Fortsetzung): Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Venlafaxin)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Behandlungsart, Diagnose, Diagnosesystem und -kriterien, Symptomdauer, Altersbeschränkung und Informationen zu Rezidiv und / oder Ersterkrankung.
b: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Therapieresistenz, Suizidalität, Psychotherapie / nicht stabile Psychotherapie und Angstsymptomatik.
c: Berechnet anhand der maximal in Deutschland zugelassenen Tagesdosis (Quelle: relevante Fachinformationen)
d: Information über stationären oder ambulanten Status der Patienten war der Publikation nicht zu entnehmen. Für die Berechnung der Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis wurde der Referenzwert für stationäre Therapie verwendet.
e: Ambulante Behandlung nach vorherigem Ansprechen auf die Therapie
f: Es wurden stationäre und ambulante Patienten in die Studie eingeschlossen. Für die Berechnung der Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis wurde der Referenzwert für ambulante Therapie verwendet.
BID: 2-mal täglich Dosierungsschema, BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale, CCMD: Chinese Classification of Mental Disorders, CGI: Clinical Global Impressions Scale, DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, ICD: International Classification of Diseases, IR: immediate release, k. A.: keine Angabe, M: Monate, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale, MDD: Major Depressive Disorder, MMSE: Mini Mental State Examination, n. g.: nicht genannt, ODT: orally disintegrating tablets, OROS: oral controlled release, RCT: Randomized Controlled Trial / Randomisierte kontrollierte Studie, RDC: Research Diagnostic Criteria, RTAS: Raskin Scale / Raskin Three-Area Severity of Depression Scale, s.: siehe, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TID: 3-mal täglich Dosierungsschema W: Wochen, XL / XR / ER: extended release

Charakteristika der Studienpopulation

Das Durchschnittsalter der Patienten, bezogen auf die einzelnen Studienarme, lag zwischen 35 und 59 Jahren, für die Studien an älteren Patienten zwischen 71 und 78 Jahren. Etwa zwei Drittel der Studienteilnehmer in den Studien waren Frauen. In einigen Studien war der Anteil der Frauen in den Behandlungsgruppen nicht vergleichbar. Da diese Ungleichverteilung bezogen auf die Komparatoren jeweils nur in einzelnen Studien auftrat, wird nicht von einer relevanten Verzerrung ausgegangen.

Legt man zur Beurteilung der Durchschnittsscores des HAMD-17 zu Studienbeginn eine gängige Schweregradeinteilung zugrunde (leichte Depression bei Scores zwischen 9 und 16, mittelschwere Depression bei Scores zwischen 17 und 24 und schwere Depression bei Scores über 24 [73]), so lagen die Studienteilnehmer zu Studienbeginn bei 10 der 26 Akuttherapiestudien im HAMD-17 im Bereich der mittelschweren Depression, bezogen auf die einzelnen Studienarme. Die Teilnehmer der restlichen 16 Studien wiesen höhere mittlere HAMD-17-Werte (z. T. in nur einem Dosisarm) auf und hatten damit im Durchschnitt einen höheren Schweregrad der Depression. Ein anderes Bild ergab sich bei der Betrachtung der MADRS-Scores zu Studienbeginn (Scores zwischen 8 und 17 bei leichter Depression, zwischen 18 und 35 bei mittelschwerer Depression und über 35 bei schwerer Depression). Bei den insgesamt 49 Studien mit relevanten Werten erreichten nur 3 Studien im Mittel den Bereich der schweren Depression. Alle weiteren Studienpopulationen zeigten eine mittelschwere Ausprägung zu Studienbeginn. Insgesamt ließ sich somit ein eher mittelschwer erkranktes Patientenkollektiv in den Studien zur Akuttherapie erkennen.

Die Prozentanzahl der Studienabbrecher variierte zum Teil erheblich, lag jedoch bei den meisten Studien zwischen 20 und 40 %. Auch bezogen auf die Vergleichsgruppen innerhalb der einzelnen Studien variierte die Anzahl der Studienabbrecher zum Teil erheblich. Im Rahmen einer Qualitätsbewertung der Studien wurde geprüft, ob adäquate statistische Verfahren eingesetzt wurden, um Verzerrungen der Ergebnisse durch unterschiedliche Raten von Studienabbrechern zu minimieren. War das nicht der Fall, wurde die entsprechende Studie als grob mangelhaft bewertet (siehe 5.3.1.2). Durch eine Sensitivitätsanalyse wurde die Robustheit der Schlussfolgerungen des Berichts bezüglich der Studienqualität geprüft (siehe 5.3.4).

Die anderen Charakteristika der Populationen innerhalb der jeweiligen Studien erschienen relativ ausgeglichen und somit als gute Basis für die Vergleichbarkeit der Gruppenergebnisse.

Tabelle 46: Charakterisierung der Studienpopulationen (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Alter [Jahre]**[b]	**Geschlecht w [%]**	**HAMD-17 zu Studienbeginn**[b]	**MADRS zu Studienbeginn**[b]	**Studien-Abbrecher N (%)**
Akutstudien						
lediglich placebokontrolliert						
Cunningham 1997						
Venlafaxin XR 75–150 mg	97[c]	*40 (11)*	*62*	*24,5 (n. g.)*	*26,7 (n. g.)*	28 (29)
Venlafaxin IR 75–150 mg	96[c]	*43 (12)*	*68*	*24,2 (n. g.)*	*26,4 (n. g.)*	38 (40)
Placebo	100[c]	*40 (10)*	*59*	*24,9 (n. g.)*	*26,6 (n. g.)*	41 (41)
Khan 1998						
Venlafaxin 75 mg	96[c]	*43 (n. g.)*	*68*	*24,4*[d] *(n. g.)*	*28,2 (n. g.)*	*45 (47)*
Venlafaxin 150 mg	96[c]	*40 (n. g.)*	*67*	*24,4*[d] *(n. g.)*	*28,0 (n. g.)*	*45 (47)*
Venlafaxin 200 mg	94[c]	*44 (n. g.)*	*61*	*24,8*[d] *(n. g.)*	*28,6 (n. g.)*	*50 (53)*
Placebo	98[c]	*40 (n. g.)*	*60*	*25,0*[d] *(n. g.)*	*28,9 (n. g.)*	*44 (45)*
Mendels 1993						
Venlafaxin 50–75 mg	76	38 *(19–61)*[e]	70	25,4 (3,5)[d]	28,9 (5,9)	19 (*25*)
Venlafaxin 150–200 mg	79	39 *(19–64)*[e]	61	25,6 (4,2)[d]	29,8 (6,1)	17 (*22*)
Placebo	78	38 *(18–64)*[e]	69	25,4 (3,6)[d]	28,8 (5,1)	24 (*31*)
Rudolph 1998						
Venlafaxin 75 mg	89	*44 (22–64)*[e]	*42*	*25,9*[d] *(n. g.)*	*30,1 (n. g.)*	*39* (44)
Venlafaxin 225 mg	89	*44 (21–65)*[e]	*46*	*25,9*[d] *(n. g.)*	*29,3 (n. g.)*	*44* (49)
Venlafaxin 325 mg	88	*43 (23–64)*[e]	*36*	*25,1*[d] *(n. g.)*	*29,3 (n. g.)*	*43* (49)
Placebo	92	*42 (19–64)*[e]	*32*	*25,3*[d] *(n. g.)*	*29,1 (n. g.)*	*38* (41)
Schweizer 1994						
Venlafaxin 75–225 mg	73[c]	41 (13)	71	25,5 (3,4)[d]	30,0 (6,2)	26 (36)
Placebo	78[c]	42 (12)	67	24,6 (2,9)[d]	29,5 (5,5)	21 (27)
Thase 1997						
Venlafaxin XR 75–225 mg	95	40 (11)	63	25 (n. g.)	28 (n. g.)	26 (27)
Placebo	102	42 (12)	60	24 (n. g.)	28 (n. g.)	41 (40)
0600C1-217-US-CSR-45150						
Venlafaxin ER 75–225 mg	*132*	*39 (13)*	*67*	*n. g.*	*n. g.*	*30 (23)*
Placebo	*97*	*41 (13)*	*60*	*n. g.*	*n. g.*	*28 (29)*[f]
600A-303-US						
Venlafaxin 75–225 mg	*79*	*39 (22–65)*[e]	*70*	*23,6*[d] *(n. g.)*	*28,7 (n. g.)*	*31 (39)*[g]
Placebo	*80*	*38 (21–73)*[e]	*68*	*24,6*[d] *(n. g.)*	*28,8 (n. g.)*	*24 (30)*[g]
0600A1-343-GMR-25304						
Venlafaxin 150 mg	*69*	*40 (21–67)*[e]	*77*	*n. g.*	*n. g.*	*24 (35)*
Venlafaxin 225 mg	*70*	*37 (18–72)*[e]	*74*	*n. g.*	*n. g.*	*30 (43)*
Placebo	*71*	*39 (21–61)*[e]	*73*	*n. g.*	*n. g.*	*26 (37)*

(Fortsetzung)

Tabelle 46 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulationen (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Alter [Jahre]**[b]	**Geschlecht w [%]**	**HAMD-17 zu Studienbeginn**[b]	**MADRS zu Studienbeginn**[b]	**Studienabbrecher N (%)**
lediglich placebokontrolliert (Fortsetzung)						
0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642						
Venlafaxin ER 225–375 mg	*180*	*45 (13)*	*59*	*26,6 (5,3)*[h]	*34,6 (4,5)*	*55 (31)*
Placebo	*68*	*43 (12)*	*62*	*26,0 (5,2)*[h]	*33,8 (3,5)*	*25 (38)*
lediglich aktivkontrolliert						
Alves 1999						
Venlafaxin 75–150 mg	40	45 (12)	93	27,9 (5,2)	31,2 (6,8)	10 (25)
Fluoxetin 20–40 mg	47	42 (12)	91	26,9 (3,9)	29,8 (5,8)	9 (19)
Benkert 1996						
Venlafaxin 150 mg	85	49 (12)	*69*	30,6 (6,3)[d]	36,8 (6,2)	21 (25)
Imipramin 200 mg	82	46 (12)	*67*	28,8 (6,6)[d]	35,9 (5,7)	31 (38)
Benkert 2006						
Venlafaxin XR 225 mg	115[i]	n. g.	n. g.	24,9 (2,9)	n. g.	47 (41)[g]
Mirtazapin ODT 45 mg	127[i]	n. g.	n. g.	24,6 (2,8)	n. g.	39 (31)[g]
Bielski 2004						
Venlafaxin XR 225 mg	100[c]	38 (12)	47	27,4 (4,5)	30,0 (5,0)	34 (34)
Escitalopram 20 mg	98[c]	37 (12)	69	28,6 (4,1)	30,7 (4,6)	26 (27)
Clerc 1994						
Venlafaxin 200 mg	34	49 (*16*)	68	*29,3 (5,3)*	*35,3 (5,5)*	*6 (18)*
Fluoxetin 40 mg	34	54 (*16*)	68	*29,7 (4,2)*	*35,7 (5,0)*	*12 (35)*
Costa e Silva 1998						
Venlafaxin 75–150 mg	196	41 (11)	80	30,4 (6,2)	33,9 (6,0)	29 (15)
Fluoxetin 20–40mg	186	40 (10)	77	29,7 (5,3)	33,8 (5,6)	18 (10)
Dierick 1996						
Venlafaxin 75–150 mg	153	44 (13)	65	27,0 (4,2)	30,6 (5,9)	38 (25)
Fluoxetin 20 mg	161	43 (13)	64	26,6 (4,1)	30,1 (6,4)	40 (25)
Gentil 2000						
Venlafaxin 75–150 mg	57[c]	38 (10)	80	23,9 (3,0)[d]	25,6 (5,2)	9 (16)
Amitriptylin 75–150 mg	59[c]	39 (9)	81	24,5 (3,2)[d]	24,9 (6,0)	7 (12)
Keller 2007a Akutphase						
Venlafaxin ER 75–300 mg	*821*	40 (12)	65	22,6 (3,1)	Nicht verwendet	*291 (35)*
Fluoxetin 20–60 mg	*275*	40 (12)	61	23,0 (3,2)		*90 (33)*
McPartlin 1998						
Venlafaxin XR 75 mg	183	45 (15)	68	23 (4)	29 (5)	47 (26)
Paroxetin 20 mg	178	44 (14)	69	23 (4)	29 (5)	52 (29)

(Fortsetzung)

Tabelle 46 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulationen (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Alter [Jahre]**[b]	**Geschlecht w [%]**	**HAMD-17 zu Studienbeginn**[b]	**MADRS zu Studienbeginn**[b]	**Studienabbrecher N (%)**
lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)						
Montgomery 2004b						
Venlafaxin XR 75–150 mg	145	47 (14)	71	20,4 (5,8)	29,0 (5,4)	21 (14)[g,j]
Escitalopram 10–20 mg	148	49 (15)	73	19,9 (5,7)	28,7 (5,0)	23 (16)[g,j]
Samuelian 1998						
Venlafaxin 50–150 mg	52	*47 (12)*	*73*	*28 (7)*[d]	*33 (7)*	18 (35)
Clomipramin 50–150 mg	50	*47 (11)*	*58*	*27 (7)*[d]	*33 (7)*	18 (36)
Sauer 2003						
Venlafaxin ER 75–150 mg	80	49 (11)	67	23,6 (1,7)	Nicht	*18 (23)*[g]
Amitriptylin ER 75–150 mg	80	46 (11)	69	23,6 (1,8)	verwendet	*18 (23)*[g]
Shelton 2006						
Venlafaxin XR 75–225 mg	78	37 (12)	61	22,4 (2,9)	Nicht	11 (14)
Sertralin 50–150 mg	82	41 (12)	46	22,1 (2,9)	verwendet	19 (23)
Sir 2005						
Venlafaxin XR 75–225 mg	84	37 (12)	67	23,5 (4,4)	Nicht	25 (30)
Sertraline 50–150 mg	79	37 (14)	72	23,4 (4,4)	verwendet	13 (17)
Tylee 1997						
Venlafaxin 75 mg	171	44 (14)	68	22,4 (5,0)[h]	27,8 (5,3)	47 (27)
Fluoxetin 20 mg	170	46 (14)	75	22,5 (4,4)[h]	29,3 (5,2)	46 (27)
Tzanakaki 2000						
Venlafaxin 75–225 mg	55	47 (11)	75	27,8 (5,6)[d]	36,4 (7,2)	12 (22)
Fluoxetin 20–60 mg	54	49 (10)	83	27,1 (5,6)[d]	37,0 (7,2)	12 (22)
Zhang 2000						
Venlafaxin max. 300 mg	20	37 (10)	70	27,1 (5,0)[h]	Nicht	keine
Amitriptylin max. 300 mg	20	40 (14)	55	30,3 (6,6)[h]	verwendet	
0600A-321-GMR-18105						
Venlafaxin 25–150 mg	*64*	*47 (12)*	*58*	*30 (5)*	*32 (8)*	*5 (8)*
Maprotilin 25–150 mg	*65*	*43 (11)*	*66*	*30 (5)*	*32 (7)*	*14 (22)*
0600A-326-GMR-20004						
Venlafaxin bis 225 mg	*60*	*48 (13)*	*66*	*27,1 (6,8)*[h]	*33,6 (6,8)*	*23 (38)*[gq]
Clomipramin bis 225 mg	*61*	*51 (14)*	*82*	*26,4 (7,1)*[h]	*33,8 (7,2)*	*12 (20)*[gq]
0600A-332-US-GMR-21989						
Venlafaxin 50–225 mg	*27*	*35 (19–53)*[e]	*71*	*23,6 (n. g.)*	*29,3 (n. g.)*	*8 (30)*
Fluoxetin 20–40 mg	*24*	*39 (22–62)*[e]	*78*	*23,0 (n. g.)*	*28,4 (n. g.)*	*6 (25)*
Mehtonen 2000						
Venlafaxin 75–150 mg	75	44 (11)	65	25,5 (3,5)[d]	27,8 (6,0)	16 (21)
Sertraline 50–100 mg	72	41 (11)	67	25,8 (4,5)[d]	28,1 (5,1)	12 (17)

(Fortsetzung)

Tabelle 46 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulationen (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Alter [Jahre]**[b]	**Geschlecht w [%]**	**HAMD-17 zu Studienbeginn**[b]	**MADRS zu Studienbeginn**[b]	**Studienabbrecher N (%)**
0600A1-347-FR-NE-CSR						
Venlafaxin 150 mg (BID)	*31*	*45 (14)*	*68*	*24,6 (4,1)*[h]	*31,0 (4,9)*	*6 (19)*
Venlafaxin 150 mg (TID)	*32*	*45 (14)*	*53*	*25,2 (4,2)*[h]	*30,4 (3,3)*	*7 (22)*
Fluvoxamin 200 mg	*29*	*40 (11)*	*66*	*24,8 (4,7)*[h]	*30,9 (5)*	*9 (31)*
0600A1-349-NE-UK-CSR						
Venlafaxin 75–150 mg	*82*	*40 (12)*	*65*	*26,6 (5,1)*[h]	*32,0 (4,9)*	*28 (34)*
Paroxetin 20–40 mg	*85*	*40 (12)*	*69*	*26,5 (5,3)*[h]	*31,9 (4,5)*	*24 (28)*
0600A1_351_GE-CSR_43127						
Venlafaxin 75–150 mg	*69*	*59 (15)*	*70*	*29,5 (6,8)*	*31,2 (4,3)*	*4 (6)*
Moclobemid 300–450 mg	*73*	*56 (15)*	*68*	*29,5 (7,3)*	*31,0 (5,1)*	*4 (5)*
0600-428-IT-SDC-3993						
Venlafaxin XR 75 mg	*58*	*47 (12)*	*74*	*31,5 (6,1)*	*31,5 (6,1)*	*10 (17)*
Paroxetin 20 mg	*56*	*44 (12)*	*80*	*28,0 (7,5)*	*31,3 (6,0)*	*10 (18)*
600A-654-AU						
Venlafaxin 75–150 mg	*131*	*41 (12)*	*66*	*24,3 (5,5)*[h]	*31,4 (5,8)*	*55 (42)*
Fluoxetin 20–40 mg	*135*	*40 (13)*	*74*	*24,2 (5,0)*[h]	*32,4 (5,9)*	*43 (32)*
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156						
Venlafaxin ER 75 mg	*33*	*49 (13)*	*63*	*26,1 (4,5)*[d]	*31,8 (7,5)*	*13 (39)*[g]
Fluoxetin 20 mg	*33*	*46 (16)*	*61*	*25,5 (5,4)*[d]	*30,6 (7,1)*	*14 (42)*[g]
aktiv- und placebokontrolliert						
Cunningham 1994						
Venlafaxin 75–200 mg	72	*42 (18-71)*[e]	*62*	*25,0 (n. g.)*	*28,0 (n. g.)*	21 (29)
Trazodon 150–400 mg	77	*39 (19-70)*[e]	*69*	*24,7 (n. g.)*	*27,9 (n. g.)*	28 (36)
Placebo	76	*41 (19-74)*[e]	*67*	*24,4 (n. g.)*	*27,4 (n. g.)*	27 (36)
Lecrubier 1997						
Venlafaxin 75–150 mg	78	38 *(11)*	71	Nicht verwendet	24,9 *(6,4)*	23 (29)
Imipramin 75–150 mg	75	41 *(10)*	68		24,4 *(6,4)*	23 (31)
Placebo	76	41 *(12)*	63		24,2 *(5,7)*	19 (25)
Nemeroff 2007						
Venlafaxin IR 75–225 mg	102	40 (11)	65	23,5 (3,2)[d]	26,9 (5,3)	*24* (24)
Fluoxetin 20–60 mg	104	38 (12)	69	23,7 (3,2)[d]	26,9 (4,5)	*19* (18)
Placebo	102	40 (12)	56	23,7 (3,3)[d]	27,8 (5,1)	*24* (24)
Rudolph 1999						
Venlafaxin XR 75–225 mg	100	40 (*11*)	73	*25,3 (3,7)*[d]	*28,2 (6,2)*	n. g. (19)
Fluoxetin 20–60 mg	103	40 (*13*)	69	*25,5 (3,3)*[d]	*29,1 (5,6)*	n. g. (28)
Placebo	98	40 (*12*)	64	*25*[k] *(3,7)*[d]	*28,5 (5,7)*	n. g. (21)

(Fortsetzung)

Tabelle 46 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulationen (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Alter [Jahre]**[b]	**Geschlecht w [%]**	**HAMD-17 zu Studienbeginn**[b]	**MADRS zu Studienbeginn**[b]	**Studienabbrecher N (%)**
aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)						
Silverstone 1999						
Venlafaxine 75–225 mg	128	41 (12)	*63*	27,6 (5,1)	Nicht verwendet	37 (29)
Fluoxetin 20–60 mg	121	43 (11)	*60*	27,0 (4,6)		32 (26)
Placebo	119	42(11)	*57*	27,1 (4,5)		48 (40)
AK130939						
Venlafaxin XR 75–150 mg	198	44 (12)	*68*	*27,0 (4,6)*[l]	30,1 *(5,1)*	46 (23)
Bupropion XL 150–300 mg	204	46 (12)	*63*	*26,3 (5,3)*[l]	30,6 *(4,8)*	44 (22)
Placebo	189	45 (11)	*67*	*26,7 (5,1)*[l]	30,6 *(5,2)*	41 (22)
WXL101497						
Venlafaxin XR 75–150 mg	189	43 (11)	*68*	*26,6 (4,9)*[l]	30,0 *(4,6)*	23 (12)
Bupropion XL 150–300 mg	188	42 (12)	*74*	*26,9 (4,6)*[l]	30,4 *(4,5)*	33 (18)
Placebo	199	42 (12)	*72*	*26,6 (4,9)*[l]	30,4 *(4,8)*	30 (15)
0600B-367-EU GMR-25782						
Venlafaxin ER 75 mg	*83*	*45 (13)*	*70*	*26,5 (4,7)*	*29,7 (6,5)*	*17 (20)*
Venlafaxin ER 150 mg	*82*	*45 (11)*	*65*	*27,1 (4,3)*	*30,6 (6,3)*	*29 (35)*
Paroxetin 20 mg	*81*	*48 (12)*	*54*	*26,1 (3,8)*	*29,4 (5,3)*	*28 (35)*
Placebo	*83*	*45 (12)*	*69*	*26,6 (3,9)*	*29,9 (5,6)*	*24 (29)*
0600A1-372-US-GMR-32822						
Venlafaxin 200–375 mg	*156*	*40 (10)*	*64*	*24,3 (4,3)*[h]	*31,3 (3,8)*	*43 (28)*
Fluoxetin 40–80 mg	*158*	*38 (10)*	*66*	*24,8 (3,6)*[h]	*31,4 (4,1)*	*37 (24)*
Placebo	*153*	*39 (11)*	*60*	*24,4 (4,0)*[h]	*31,8 (4,1)*	*44 (29)*
0600C1-402-US-CA-CSR-48579						
Venlafaxin ER 75–300 mg	*295*	*39 (14)*	*59*	*23,0 (n. g.)*	*29,1 (n. g.)*	*92 (31)*
Sertralin max 50–200 mg	*293*	*40 (12)*	*60*	*23,3 (n. g.)*	*28,6 (n. g.)*	*95 (32)*
Placebo	*100*	*39 (12)*	*64*	*23,1 (n. g.)*	*29,5 (n. g.)*	*32 (32)*
GMA-016-CSR						
Venlafaxin 375 mg	*95*	*42 (18–82)*[e]	*48*	*29,9 (4,0)*[m]	*32,4 (5,3)*[m]	*28 (29)*
Fluoxetin 80 mg	*99*	*38 (18–72)*[e]	*69*	*29,5 (4,0)*[m]	*32,0 (6,4)*[m]	*23 (23)*
Placebo	*95*	*40 (19–76)*[e]	*64*	*29,4 (3,7)*[m]	*33,3 (5,2)*[m]	*26 (27)*
Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung						
Corya 2006						
Venlafaxin 75–375 mg	59	*44 (11,3)*	*78*	Nicht verwendet	30,0 (5,2)	15 (25)
Fluoxetin 25 oder 50 mg	60	*45 (10,3)*	*72*		31,5 (6,2)	12 (20)
0600B-671-UK						
Venlafaxin ER 75–300 mg	*200*	*42 (11)*	*69*	*28,6 (5,7)*[d]	*30,8 (5,7)*	*49 (25)*
Citalopram 20–60 mg	*206*	*43 (11)*	*64*	*28,8 (5,4)*[d]	*30,9 (6,1)*	*43 (21)*

(Fortsetzung)

Tabelle 46 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulationen (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Alter [Jahre]**[b]	**Geschlecht w [%]**	**HAMD-17 zu Studienbeginn**[b]	**MADRS zu Studienbeginn**[b]	**Studienabbrecher N (%)**
Studien mit älteren Patienten						
Allard 2004						
Venlafaxin 75–150 mg	76	74 (6)	79	Nicht verwendet	27,6 (3,6)	*17 (22)*[g]
Citalopram 20–30 mg	75	73 (6)	80		27,0 (3,6)	*16 (21)*[g]
De Vasconcelos Cunha 2007						
Venlafaxin IR 37,5–131,25 mg	14	78 (7)	86	Nicht verwendet	24,5 (9,1)	6 (43)[g]
Placebo	17	78 (6)	65		24,5 (5,3)	3 (18)[g]
Kok 2007 (+ Letter zu Cardiovascular effects)						
Venlafaxin ER 75–375 mg	40	72 (7)	68	25,0 (5,2)	32,9 (6,4)	5 (13)[g]
Nortriptylin 75–200 mg	41	73 (8)	78	23,8 (5,3)	32,9 (6,0)	8 (20)[g]
Mahapatra 1997						
Venlafaxin 50–150 mg	44	74 (6)	67	29 (6)	30 (8)	9 (20)
Dosulepin 50–150 mg	48	74 (5)	74	27 (5)	28 (7)	7 (15)
Schatzberg 2006						
Venlafaxin IR 75–225 mg	104	71 *(5,0)*[m]	56	24 *(3,6)*[m]	26 *(5,8)*[m]	*37* (36)
Fluoxetin 20–60 mg	100	71 *(4,9)*[m]	45	24 *(3,2)*[m]	27 *(5,7)*[m]	*30* (30)
Placebo	96	71 *(5,2)*[m]	46	23 *(3,0)*[m]	27 *(5,3)*[m]	*23* (24)
Smeraldi 1998						
Venlafaxin 75–150 mg	55	72 (6)	67	28,2 (5,7)[d]	31,2 (5,1)	20 (36)
Trazodon 150–300 mg	57	71 (6)	77	27,5 (5,9)[d]	31,1 (5,1)	26 (46)
Trick 2004						
Venlafaxin IR 75 mg	45	72 (7)	69	21,6 (0,7)[n]	27,4 (5,3)	20 (44)
Dosulepin 75 mg	43	71 (6)	72	21 (0,7)[n]	25,4 (4,3)	14 (33)
Rückfallprävention						
Simon 2004						
Venlafaxin XR 75–225 mg	*161*[o]	*43 (10)*	*65*	*6,5 (2,9)*[d]	*7,4 (4,6)*	*82 (51)*
Placebo	*157*[o]	*41 (11)*	*63*	*6,4 (3,0)*[d]	*7,2 (4,7)*	*115 (73)*
Rezidivprophylaxe						
Keller 2007a						
Genesungsphase B						
Venlafaxin ER 75–300 mg	43	45 *(11)*	60	4,8 (2,6)	Nicht verwendet	12 *(28)*
Placebo	40	43 *(10)*	70	4,1 (3,7)		25 *(63)*

(Fortsetzung)

Tabelle 46 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulationen (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Alter [Jahre]**[b]	**Geschlecht w [%]**	**HAMD-17 zu Studienbeginn**[b]	**MADRS zu Studienbeginn**[b]	**Studienabbrecher N (%)**
Rezidivprophylaxe (Fortsetzung)						
Kocsis 2007						
Genesungsphase A						
Venlafaxin ER 75–300 mg	164	42	69	4,3 (3,3)[p]	Nicht verwendet	66 (40)[j]
Placebo	172	43	67	4,9 (3,5)[p]		98 (57)[j]
Montgomery 2004a						
Venlafaxin IR 100–200 mg	*112*	*44 (11)*	*70*	*4,4 (3,4)*	*4,2 (3,5)*	56 (50)
Placebo	*123*	*44 (11)*	*65*	*4,9 (3,8)*	*5,2 (4,9)*	93 (76)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der randomisierten Patienten
b: Angaben als Mittelwert mit Standardabweichung, wenn nicht anders bezeichnet.
c: Randomisierte Patienten mit mind. einer Studienmedikation
d: HAMD-21
e: Mittelwert (Spannweite)
f: Die Angaben der Ns für Venlafaxin OROS und Placebo waren in den Hersteller-Unterlagen offensichtlich vertauscht.
g: Prozent-Angaben berechnet
h: HAMD-Version unklar
i: ITT-Population, N randomisiert n. g.
j: Prozentangabe neu berechnet für die Anzahl randomisierter Patienten
k: In den Herstellerangaben ist – vermutlich irrtümlicherweise – als Wert zu Studienbeginn 35,4 angegeben.
l: HAMD wurde nur bei Studienbeginn für die Bestimmung der Einschlusskriterien erhoben, als Wirksamkeitsparameter wurde im Laufe der Studie nur MADRS verwendet.
m: SD berechnet aus SE
n: *SE*
o: Safety-Population; 10 der randomisierten Patienten (Venlafaxin XR: n = 165, Placebo: n = 163) wurden in den Auswertungen nicht berücksichtigt, da keine Daten für sie vorlagen)
p: Daten für die ITT-Population: 129 / 129 (es wird darauf hingewiesen, da der Unterschied zu der randomisierten Population erheblich ist)
q: Diskrepanz zwischen Studienabbrechern und Differenz zwischen randomisierten Patienten und Patienten, die die Studie beendeten (N = 1 pro Gruppe)
BID: 2-mal täglich Dosierungsschema, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, ITT: Intention-to-Treat, IR: immediate release, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale, n. g.: nicht genannt, ODT: orally disintegrating tablets, OROS: oral controlled release, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, TID: 3-mal täglich Dosierungsschema, w: weiblich, W: Wochen, XL / XR / ER: extended release

5.3.1.2 Studien- und Publikationsqualität

Die Tabelle 47 fasst Informationen zur Studien- bzw. Publikationsqualität der eingeschlossenen Studien zusammen.

Die Randomisierung und die Verdeckung der Zuweisung zu den Behandlungsgruppen (*allocation concealment*) waren in vielen Studien unzureichend beschrieben. In 35 der 58 Akutstudien (inklusive der Studien zur Therapieresistenz und der geriatrischen Studien) wurde das konkrete Randomisierungsverfahren benannt. Ein *allocation concealment* wurde in nur 7 dieser 58 Studien adäquat beschrieben. Für die 3 Langzeitstudien wurde die Randomisierung in einem Fall nicht adäquat dargestellt. Das *allocation concealment* war in 2 Fällen nicht adäquat beschrieben. Die Verblindungsmethodik wurde in weniger als der Hälfte der Akutstudien (n = 22) nicht adäquat berichtet. Auch für 2 der 3 Langzeitstudien waren die Angaben zur Verblindung unzureichend.

In 26 der 58 Akutstudien und in allen 4 Langzeitstudien wurde eine adäquate Fallzahlplanung berichtet.

Mit Ausnahme von 2 Studien [Gentil 2000, Shelton 2006] war die Zahl der Studienabbrecher mit den jeweiligen kompletten Abbruchgründen angegeben.

In etlichen Studien ergaben sich deutliche Diskrepanzen zwischen der Zahl der Studienabbrecher und der Anzahl von Patienten, die sich aus der Differenz der Patienten, die die Studie abgeschlossen haben und der Zahl der randomisierten Patienten ergab.

Problematisch war in vielen Studien die Umsetzung des Intention-to-Treat-Prinzips (ITT). Die meisten Studien berichteten von einer Intention-to-Treat(ITT)-Analyse. In einigen Studien waren die Kriterien für den Einschluss in die ITT-Analyse jedoch nicht genannt. Insgesamt beschrieben 42 Akutstudien und 2 Langzeitstudien eine adäquate Analyse. Die ITT-Population schloss in der Mehrzahl der Studien solche Patienten ein, die randomisiert wurden, mindestens eine Studienmedikation erhielten und bei denen mindestens einmal ein Ergebnisparameter nach Studienbeginn erhoben wurde.

Relevante Dateninkonsistenzen ergaben sich für 8 Akut- und eine Langzeitstudie. In den meisten Fällen bezogen sich diese Inkonsistenzen auf Patientenzahlen und / oder insgesamt fehlende Daten.

In der Summe war die Studien- bzw. Publikationsqualität der Mehrzahl der Studien eher mäßig: 17 von 58 Akutstudien hatten grobe Mängel. Lediglich 3 Akutstudien wurden mit der Einschätzung „keine Mängel“ bewertet. Die wichtigsten Gründe für die groben Mängel waren unklare Randomisierungsprozeduren und fehlende Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuweisung, fehlende Angaben zur Zahl der randomisierten Patienten und unklare ITT-Analysen bei fehlenden Informationen zum Umgang mit Studienabbrechern.

Die 3 Langzeitstudien wurden als mit leichten Mängeln behaftet bewertet.

Somit ist die Gesamtaussage bei 17 der insgesamt 60 Studien infrage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde.

5.3.1.2.1 Umgang mit Studien mit groben Mängeln

Die bereits genannte Anzahl von 17 Studien mit groben Mängeln machte ein standardisiertes Vorgehen bei der Ergebnisbewertung notwendig. Hierbei wurde folgendermaßen vorgegangen:

Anhand der Beleglage für die jeweiligen Zielparameter wurde eruiert, welche Belege oder Hinweise auf eine Über- bzw. Unterlegenheit von Venlafaxin unter Beteiligung von Studien mit groben Mängeln zustandekamen.

Es erfolgte eine nähere Betrachtung dieser Ergebnisse anhand von Sensitivitätsanalysen, welche unter 5.3.4 dargestellt sind.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass einige Resultate allein anhand von Studien mit groben Mängeln ermittelt wurden. In diesen Fällen lagen jedoch jeweils keine Belege oder Hinweise auf eine Über- bzw. Unterlegenheit von Venlafaxin vor, sodass keine weitere Analyse erfolgte. Bezogen auf Tabelle 88, die eine Einzelsubstanzübersicht zur Beleglage ermöglicht, handelte es sich bei diesen ausschließlich auf Studien mit groben Mängeln basierenden Schlussfolgerungen um folgende Vergleiche:

- Ergebnisse zur „Langzeit“-Akuttherapie bei älteren Patienten im Vergleich zu Citalopram
- Ergebnisse im Vergleich zu Fluvoxamin
- Ergebnisse zur „Langzeit“-Akuttherapie bei älteren Patienten im Vergleich zu Dosulepin
- Ergebnisse im Vergleich zu Imipramin
- Ergebnisse im Vergleich zu Mirtazapin
- Ergebnisse im Vergleich zu Moclobemid

Tabelle 47: Studien- und Publikationsqualität (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**Randomisierung / Concealment adäquat**	**Beschreibung der Verblindungs-methodik[a]**	**Fallzahl-planung adäquat**	**Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt**	**Adäquate ITT-Analyse**	**Relevante Daten-inkonsistenz innerhalb der Publikation**	**Studien- und Publikations-qualität[b]**
Akutstudien							
lediglich placebokontrolliert							
Cunningham 1997	*ja* / unklar	*ja*	*unklar*	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel
Khan 1998	*ja* / unklar	ja	nein	*ja* / *ja*	*ja*	nein	leichte Mängel
Mendels 1993	*ja* / unklar	*ja*	*ja*	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel
Rudolph 1998	*ja* / unklar	ja	*ja*	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel
Schweizer 1994	*ja* / unklar	*ja*	*unklar*	ja / ja	*ja*	nein	leichte Mängel
Thase 1997	*ja* / unklar	ja	*unklar*	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel
0600C1-217-US-CSR-45150	*unklar / unklar*	*ja*	*ja*	*ja / ja*	*unklar*	*fehlende Daten*	*grobe Mängel*
600A-303-US	*ja / unklar*	*ja*	*unklar*	*ja / ja*	*ja*	*nein*	*leichte Mängel*
0600A1-343-GMR-25304	*ja / unklar*	*ja*	*ja*	*ja / ja*	*ja*	*nein*	*leichte Mängel*
0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642	*unklar / unklar*	*ja*	*ja*	*ja / ja*	*unklar*	*nein*	*grobe Mängel*

(Fortsetzung)

Tabelle 47 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**Randomisierung / Concealment adäquat**	**Beschreibung der Verblindungs-methodik[a]**	**Fallzahl-planung adäquat**	**Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt**	**Adäquate ITT-Analyse**	**Relevante Daten-inkonsistenz innerhalb der Publikation**	**Studien- und Publikations-qualität[b]**
lediglich aktivkontrolliert							
Alves 1999	ja / unklar	ja	unklar	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel
Benkert 1996	unklar / unklar	nein	*ja*[c]	ja / ja	ja	nein	grobe Mängel[c]
Benkert 2006	unklar / unklar	unklar	unklar	(ja)[d] / ja	unklar[e]	ja[d,e]	grobe Mängel
Bielski 2004	unklar / unklar	ja	nein	ja / ja	unklar[e]	nein	grobe Mängel
Clerc 1994	*ja* / unklar	nein	*ja*	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel
Costa e Silva 1998	unklar / unklar	nein	nein	ja / ja	ja	nein[f]	leichte Mängel
Dierick 1996	ja / unklar	ja	*unklar*	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel
Gentil 2000	unklar / unklar	nein	nein	ja / nein	ja	nein	leichte Mängel
Keller 2007a, Kornstein 2006 (Methodik) 0600B-100469-GMA-CSR-64337 (Akutphase)	ja/ja	*ja*	ja	*ja / ja*	ja	*nein*	*keine Mängel*

(Fortsetzung)

Tabelle 47 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**Randomisierung / Concealment adäquat**	**Beschreibung der Verblindungs-methodik[a]**	**Fallzahl-planung adäquat**	**Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt**	**Adäquate ITT-Analyse**	**Relevante Daten-inkonsistenz innerhalb der Publikation**	**Studien- und Publikations-qualität[b]**
lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)							
McPartlin 1998	unklar / unklar	nein	nein	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel
Mehtonen 2000	unklar / unklar	nein	unklar	ja / ja	unklar	nein	grobe Mängel
Montgomery 2004b	unklar / unklar	nein	unklar	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel
Samuelian 1998	ja / unklar	*ja*	*ja*	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel
Sauer 2003	ja / unklar	ja	*ja*	ja / *ja*	ja	nein	leichte Mängel
Shelton 2006	unklar /unklar	ja	unklar	ja / nein[m]	ja	nein	leichte Mängel
Sir 2005	ja / unklar	ja	ja	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel
Tylee 1997	ja / unklar	nein	nein	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel
Tzanakaki 2000	unklar / unklar	nein	nein	ja / ja	unklar	nein	grobe Mängel
Zhang 2000	unklar / unklar	ja	nein	keine Abbrüche	ja	nein	leichte Mängel
0600A-321-GMR-18105	*unklar / unklar*	*ja*	*ja*	*ja / ja*	*ja*	*nein*	*leichte Mängel*

(Fortsetzung)

Tabelle 47 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**Randomisierung / Concealment adäquat**	**Beschreibung der Verblindungs-methodik[a]**	**Fallzahl-planung adäquat**	**Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt**	**Adäquate ITT-Analyse**	**Relevante Daten-inkonsistenz innerhalb der Publikation**	**Studien- und Publikations-qualität[b]**
lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)							
0600A-326-GMR-20004	*ja / unklar*	*ja*	*ja*	*ja / ja*	*ja*	*nein*	*leichte Mängel*
0600A-332-US-GMR-21989	*ja / ja*	*ja*	*ja[i]*	*ja / ja*	*ja*	*nein*	*leichte Mängel*
0600A1-347-FR-NE-CSR	*unklar / unklar*	*nein*	*nein*	*ja / ja*	*unklar*	*fehlende Daten*	*grobe Mängel*
0600A1-349-NE-UK-CSR	*unklar / unklar*	*nein*	*nein*	*ja / ja*	*unklar*	*fehlende Daten & Inkonsistenzen bei Abbruchgründen*	*grobe Mängel*
0600A1_351_GE-CSR_43127	*unklar / unklar*	*nein*	*nein*	*ja / ja*	*unklar*	*fehlende Daten*	*grobe Mängel*
0600-428-IT-SDC-3993	*unklar / unklar*	*nein*	*nein*	*ja / ja*	*ja*	*nein*	*leichte Mängel*
600A-654-AU	*ja / unklar*	*nein*	*ja*	*ja / ja*	*nein*	*nein*	*grobe Mängel*
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156	*unklar / unklar*	*ja*	*nein*	*ja / ja*	*unklar*	*nein*	*grobe Mängel*

(Fortsetzung)

Tabelle 47 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**Randomisierung / Concealment adäquat**	**Beschreibung der Verblindungs-methodik[a]**	**Fallzahl-planung adäquat**	**Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt**	**Adäquate ITT-Analyse**	**Relevante Daten-inkonsistenz innerhalb der Publikation**	**Studien- und Publikations-qualität[b]**
aktiv- und placebokontrolliert							
Cunningham 1994	*ja* / unklar	*ja*	*unklar*	ja / ja	ja	ja[j]	leichte Mängel
Lecrubier 1997	unklar / unklar	nein	nein	ja / ja[k]	nein	ja[k]	grobe Mängel
Nemeroff 2007	*ja* / unklar	ja	*ja*	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel
Rudolph 1999	ja / unklar	nein	*ja*	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel
Silverstone 1999	ja / unklar	ja	ja	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel
AK130939	*ja / ja*	ja	ja	ja / ja	ja	nein	keine Mängel
WXL101497	*ja / ja*	ja	ja	ja / ja	ja	nein	keine Mängel
0600B-367-EU GMR-25782	*ja / unklar*	*unklar*	*unklar*	*ja / ja*	*unklar*	*nein*	*grobe Mängel*
0600A1-372-US-GMR-32822	*ja / unklar*	*ja*	*ja*	*ja / ja*	*unklar*	*nein*	*grobe Mängel*

(Fortsetzung)

Tabelle 47 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**Randomisierung / Concealment adäquat**	**Beschreibung der Verblindungs-methodik[a]**	**Fallzahl-planung adäquat**	**Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt**	**Adäquate ITT-Analyse**	**Relevante Daten-inkonsistenz innerhalb der Publikation**	**Studien- und Publikations-qualität[b]**
aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)							
0600C1-402-US-CA-CSR-48579	*ja / ja*	*nein*	*ja*	*ja / ja*	*ja*	*nein*	*leichte Mängel*
GMA-016-CSR	*ja / unklar*	*ja*	*ja*	*ja / ja*	*ja*	*nein*	*leichte Mängel*
Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung							
Corya 2006	*ja / ja*	ja	*ja*	ja / ja	ja	ja[n]	leichte Mängel
0600B-671-UK	*ja / unklar*	*ja*	*ja*	*ja / ja*	*ja*	*nein*	*leichte Mängel*
ältere Patienten							
Allard 2004	unklar / unklar	ja	*unklar*	*ja / ja*	unklar[o]	nein	grobe Mängel
De Vasconcelos Cunha 2007	unklar / unklar	ja	nein	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel
Kok 2007	ja / ja	nein	nein	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel
Mahapatra 1997	*ja / unklar*	*ja*	*ja*	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel

(Fortsetzung)

Tabelle 47 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**Randomisierung / Concealment adäquat**	**Beschreibung der Verblindungs-methodik[a]**	**Fallzahl-planung adäquat**	**Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt**	**Adäquate ITT-Analyse**	**Relevante Daten-inkonsistenz innerhalb der Publikation**	**Studien- und Publikations-qualität[b]**
ältere Patienten (Fortsetzung)							
Schatzberg 2006	ja / unklar	ja	nein	ja / ja	ja	nein[p]	leichte Mängel
Smeraldi 1998	unklar / unklar	nein	unklar	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel
Trick 2004	ja / unklar	nein	nein	ja / ja	nein	nein	grobe Mängel
Rückfallprävention (Langzeittherapie)							
Simon 2004	unklar / unklar	nein	*ja*	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel
Rezidivprophylaxe (Langzeittherapie)							
Keller 2007b, Kornstein 2006 (Methodik) (Genesungsphase B)	ja / *ja*	*ja*	*ja*	ja / ja	ja	*ja*	*leichte Mängel*
Kocsis 2007, Kornstein 2006 (Methodik) (Genesungsphase A)	ja / *ja*	ja	*ja*	ja / ja	ja[q]	*ja*	*leichte Mängel*
Montgomery 2004a	*ja* / unklar	nein	*ja*	ja / ja	unklar	nein	leichte Mängel

(Fortsetzung)

Tabelle 47 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität Venlafaxin

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Beschreibung der Verblindung von Patient und Prüfarzt
b: „Leichte Mängel“ liegen dann vor, wenn davon ausgegangen wird, dass deren Behebung die Ergebnisse und damit die Gesamtaussage der Studie nicht wesentlich beeinflussen würde. Bei „groben Mängeln“ ist die Gesamtaussage der Studie infrage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde.
c: Studie vorzeitig abgebrochen, deshalb angestrebte Fallzahl nicht erreicht (82 / 85 statt 100 pro Gruppe)
d: Inkonsistente Zahlenangaben zu der Zahl der Abbrecher
e: Keine Angaben zur Zahl randomisierter Patienten
f: Allerdings keine adäquaten Angaben zu unerwünschten Ereignissen
i: Die Annahmen zur Gruppendifferenz sind unrealistisch.
j: Studienabbruchraten und ausgewertete Studienteilnehmer in der Observed-Cases-Analyse passen nicht zusammen.
k: Es gibt eine deutliche Inkonsistenz zwischen den Zahlen der Observed-Cases-Population (129 Patienten) und der angegebenen Zahl der „Completer“ (164 Patienten).
m: Wenig transparenter Patientenfluss. Es ist lediglich die Zahl der Abbrecher aufgrund unerwünschter Ereignisse genannt, jedoch nicht sämtliche Abbruchgründe.
n: Dateninkonsistenzen z. B. in MADRS-Remissionsraten für Fluoxetin zwischen Studienregisterbericht / Studienbericht und Publikation.
o: Es ist unklar, auf welche Population sich die Prozentangaben bezüglich der Remissionsraten beziehen.
p: Die Wirksamkeitsparameter sind nur grafisch dargestellt.
q: Patienten aus einem Zeitraum mit fehlerhafter Medikation ausgeschlossen
ITT: Intention-to-Treat, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale

5.3.2 Ergebnisse zu Therapiezielen – Venlafaxin

Im Folgenden werden die jeweiligen Therapieziele für Venlafaxin gemäß ihrer Definition im Berichtsplan und der jeweils gewählten Operationalisierung (siehe hierzu auch Tabelle 3) dargestellt und evaluiert.

Wie bereits unter 5.3.1.1 erwähnt, enthielt der relevante Studienpool 2 Studien, die zwar Therapiezeiten von 6 Monaten aufwiesen, aber dennoch in der Kategorie „Akutstudien“ betrachtet werden. Bei der angewandten Langzeittherapie handelte es sich nicht um eine Rückfallprävention bei Respondern, sondern um eine „Langzeit“-Akuttherapie der kompletten Studienpopulation (Extensionsphase bzw. -therapie). Für beide Studien (Allard 2004, Trick 2004) wurden konsistent die Ergebnisse zum Ende der 6-monatigen Behandlung extrahiert.

Depression

Zur Beurteilung der Therapieziele Remission, Änderung der depressiven Symptomatik sowie Rückfall / Rezidiv / Verschlechterung der Symptomatik wurden die in Tabelle 48 dargestellten Skalen berücksichtigt. Hierbei wurden primär die Daten für HAMD und MADRS extrahiert, bei fehlenden Daten für diese beiden Skalen der CGI oder etwaige kombinierte Kriterien herangezogen.

Tabelle 48 zeigt eine Sortierung der Studien nach Komparatorsubstanzklassen inklusive mehrerer Publikationen zu einer Studie, um einen einmaligen Überblick der verfügbaren Daten zu ermöglichen. Insgesamt kann für die Depressionsskalen von einer guten Datenverfügbarkeit ausgegangen werden. Lediglich für 4 Studien wurden vom Hersteller nur Sicherheitsdaten übermittelt, eine Einschätzung des Effekts von Venlafaxin auf die Depression ist somit für diese Studien nicht möglich (Tabelleneinträge in Klammern).

Tabelle 48: Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Depression (Venlafaxin)

	Depression		
	HAMD	**MADRS**	**CGI**
Akutstudien			
lediglich placebokontrolliert			
Cunningham 1997	●	●	●
Khan 1998	●	■	●
Mendels 1993	●	●	●
Rudolph 1998	●	●	●
Schweizer 1994[a]	●	●	●
Thase 1997	●	●	●
0600C1-217-US-CSR-45150	*(■)*	*(■)*	*(■)*
600A-303-US[a]	■	■	■
0600A1-343-GMR-25304[a]	■	■	■
0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642[a]	■	■	■
aktiv- und placebokontrolliert			
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor			
Fluoxetin			
Nemeroff 2007	●	●	●
Rudolph 1999	●	●	●
Silverstone 1999	●	-	●
0600A1-372-US GMR-32822	■	■	■
GMA-016-CSR	■	■	■
Paroxetin			
0600B-367-EU GMR-25782	■	■	■
Sertralin			
0600C1-402-US-CA-CSR-48579	■	■	■
Vergleichssubstanz kombinierter 5-HT-NA-Rückaufnahmeinhibitor			
Imipramin			
Lecrubier 1997	-	●	●
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver DA-Rückaufnahmeinhibitor			
Bupropion			
AK130939	-	●	●
WXL101497	-	●	●
Vergleichssubstanz andere Wirkmechanismen			
Trazodon			
Cunningham 1994	●	●	●

(Fortsetzung)

Tabelle 48 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Depression (Venlafaxin)

	Depression		
	HAMD	**MADRS**	**CGI**
lediglich aktivkontrolliert			
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor			
Clomipramin			
Samuelian 1998	●	●	●
0600A-326-GMR-20004	■	■	■
Escitalopram			
Bielski 2004	●	●	●
Montgomery 2004b	●	●	-
Fluoxetin			
Alves 1999	●	●	●
Clerc 1994	●	●	●
Costa e Silva 1998	●	●	●
Dierick 1996	●	●	■
Keller 2007a *0600B-100469 GMA CSR 64337: Akutphase*	●	-	●
Tylee 1997	●	●	●
Tzanakaki 2000	●	●	●
600A-332-US-GMR-21989	■	■	■
600A-654-AU	■	■	■
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156	■	■	■
Fluvoxamin			
0600A1-347-FR-NE-CSR	*(■)*	*(■)*	*(■)*
Paroxetin			
McPartlin 1998	●	●	●
0600A1-349-NE-UK-CSR	*(■)*	*(■)*	*(■)*
0600-428-IT-SDC-3993	■	■	■
Sertralin			
Mehtonen 2000	●	●	■
Shelton 2006	●	-	●
Sir 2005	●	-	●
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver NA-Rückaufnahmeinhibitor			
Maprotilin			
0600A-321-GMR-18105	■	■	■

(Fortsetzung)

Tabelle 48 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Depression (Venlafaxin)

	Depression		
	HAMD	**MADRS**	**CGI**
Vergleichssubstanz kombinierter 5-HT- NA-Rückaufnahmeinhibitor			
Amitriptylin			
Gentil 2000	●	●	●
Sauer 2003	●	-	●
Zhang 2000	●	-	-
Imipramin			
Benkert 1996	●	●	(●)
Vergleichssubstanz Monoaminooxidasehemmer			
Moclobemid			
0600A1_351_GE-CSR_43127	*(■)*	*(■)*	*(■)*
Vergleichssubstanz andere Wirkmechanismen			
Mirtazapin			
Benkert 2006	●	●	●
spezielle Fragestellungen			
Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung			
Corya 2006	-	●	●
lediglich aktivkontrolliert			
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor			
Citalopram			
0600B-671-UK	■	■	■
ältere Patienten			
lediglich placebokontrolliert			
De Vasconcelos Cunha 2007	-	●	●
aktiv- und placebokontrolliert			
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor			
Fluoxetin			
Schatzberg 2006	●	●	■
lediglich aktivkontrolliert			
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor			
Citalopram			
Allard 2004	-	●	●
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver NA-Rückaufnahmeinhibitor			
Nortriptylin			
Kok 2007	●	●	●

(Fortsetzung)

Tabelle 48 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Depression (Venlafaxin)

	Depression		
	HAMD	**MADRS**	**CGI**
Vergleichssubstanz andere Wirkmechanismen			
Dosulepin			
Mahapatra 1997	●	●	●
Trick 2004	●	●	-
Trazodon			
Smeraldi 1998	●	●	●
Rückfallprävention (Langzeittherapie)			
Simon 2004	●	■	■
Rezidivprophylaxe (Langzeittherapie)			
Keller 2007b *0600B-100469 GMA CSR 64337: (Genesungsphase B)*	●	-	●
Kocsis 2007 *0600B-100469 GMA CSR 64337: (Genesungsphase A)*	●	-	●
Montgomery 2004a	●	●	●

■*: Angaben stammen hauptsächlich aus Studienberichten der Hersteller.*
(●): Daten erhoben aber nicht berichtet
●: Daten berichtet
a: Studie ist aktiv- und placebokontrolliert, die aktive Vergleichssubstanz wurde jedoch nach deutschem Zulassungsstatus überdosiert und wird in der vorliegenden Analyse nicht betrachtet.
CGI: Clinical Global Impression, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

5.3.2.1 Remission

Hamilton Depression (Rating) Scale (HAMD(-17))

Wie Tabelle 48 zu entnehmen ist, wurden in fast allen Studien zur Akuttherapie HAMD-Daten erhoben. Sechs Studien verwendeten diese Skala nicht, sondern ausschließlich MADRS. Für eine detaillierte Beschreibung der Skala siehe Anhang E.

Die jeweiligen Definitionen der Remission sind Tabelle 49 zu entnehmen. In 22 der 58 Akutstudien wurde die HAMD-Remissionsrate als Ergebnisparameter definiert oder Daten angegeben, die einer gängigen Remissionsdefinition entsprachen. In den meisten Studien wurde das Kriterium einer Remission erreicht, wenn der HAMD-17-Score zum Ende der Studie maximal 7 betrug. Mit Remission wurde damit eine weitgehende Symptomfreiheit bezeichnet. Die Auswertungen zur Remission wurden jeweils am Ende der Studie bzw. mit den Ergebnissen der letzten verfügbaren Messung vorgenommen. Abweichungen von dieser Definition ergaben sich zumeist durch abweichende HAMD-Versionen oder Punktwerte (maximal 8 oder 10), für die Studie Zhang 2000 war eine Remission bei einer HAMD-Reduktion um 90 bis 100 % gegeben.

Daten zu Remissionsraten im HAMD waren in 19 Studien berichtet. Hierbei variierte die Vollständigkeit der Daten erheblich (komplett für alle Behandlungsgruppen berichtete Raten bis zu einzelnen p-Werten, siehe Tabelle 50).

Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

Tabelle 48 zeigt, dass in fast allen Akutstudien MADRS-Daten erhoben wurden. Sechs Studien verwendeten ausschließlich HAMD als Depressionsskala. Für eine detaillierte Beschreibung der Skala siehe Anhang E.

Die Remissionsdefinitionen zur MADRS sind in Tabelle 49 dargestellt. In 11 Akutstudien wurde ein Remissionskriterium für MADRS definiert. Hierbei wurde eine Remission zumeist angenommen, wenn zum Studienende der MADRS-Score maximal 10 bis 12 betrug. Im MADRS wird ein Cut-off-Wert von 10 einem Wert von 7 im HAMD-17 als äquivalent erachtet. Mit Remission wurde damit eine weitgehende Symptomfreiheit bezeichnet, die zum Ende der Studie bei der letzten Messung vorlag. Abweichungen von diesem Kriterium bezogen sich auf andere Punktwerte (z. B. 6 oder 8) oder weitere Einschränkungen (z. B. Wiederholbarkeit des Ergebnisses bei 2 Visiten).

Alle 11 Studien mit Remissionsdefinitionen zur MADRS berichteten auch Daten (siehe Tabelle 51).

Kombinierte Remissionsraten

Wie bereits unter 5.3.2 erwähnt, wurden zur Auswertung der Remission zunächst primär die Daten für HAMD und MADRS extrahiert, bei fehlenden Daten für diese beiden Skalen wurden der CGI oder etwaige kombinierte Kriterien herangezogen. Tabelle 48 ist zu entnehmen, dass alle Akutstudien, bis auf 3, Daten zum CGI erhoben haben. Für eine detaillierte Beschreibung der Skala siehe Anhang E.

Hierbei wurden in 6 Studien Remissionskriterien anhand des CGI oder eines kombinierten Kriteriums definiert. Eine ausschließliche Remissionsdefinition auf dieser Basis (ohne Remissionsdefinition im HAMD oder MADRS alleine) war jedoch nur bei 2 Studien gegeben, für die auch Daten vorlagen (siehe Tabelle 52). Eine Remission war hierbei erfüllt, wenn der HAMD-17 bzw. 21-Score zum Ende der Studie maximal 7 und der CGI-Score eins oder 2 betrug.

Ergebnisse der Einzelstudien – Remission

Ein vollständiger Überblick der Studiendaten zum Parameter Remission ist Tabelle 50, Tabelle 51 und Tabelle 52 zu entnehmen. Dargestellt sind die jeweiligen Ergebnisse der Einzelstudien für HAMD, MADRS und kombinierte Remissionskriterien. Die zusammenfassende Betrachtung der Meta-Analysen zur Remission erfolgt nach den genannten Tabellen.

Fünf Studien konnten in keine Meta-Analyse integriert werden:

Die beiden einzigen „Langzeit"-Akutstudien an älteren Patienten (6 Monate Studiendauer) Allard 2004 und Trick 2004 mit den jeweiligen Komparatoren Citalopram bzw. Dosulepin konnten nicht zusammengefasst werden. Ihre Ergebnisse werden daher hier und in allen weiteren Ergebniskapiteln einzeln dargestellt:

Beide Studien berichtete Remissionsdaten zur MADRS. Bei ähnlichen Prozentwerten für Venlafaxin und Citalopram wurde bei Allard 2004 berichtet, dass der Gruppenunterschied nicht statistisch signifikant war, ein p-Wert wurde nicht angegeben. Bei Trick 2004 ergab sich im Vergleich von Venlafaxin gegenüber Dosulepin ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die placebokontrollierte Studie von Khan 1998 lieferte für die Remission lediglich eine Prozentrate (HAMD) für den 200-mg-Venlafaxinarm. Eine Interpretation dieses Ergebnisses ist aufgrund der fehlenden Daten für den Placeboarm nicht möglich.

Die Citalopram-kontrollierte Akutstudie mit therapieresistenten Patienten (0600B-671-UK) berichtete einen statistisch nicht signifikanten p-Wert für den Vergleich gegenüber Venlafaxin in der HAMD.

Die Studie von Benkert 2006 untersuchte den Vergleich von Venlafaxin und Mirtazapin. Für die Remissionsraten in der HAMD wurde angegeben, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Substanzen bestand.

Tabelle 49: Definitionen für Remission, Ansprechen, Rückfall und Rezidiv (Venlafaxin)

Studie	**Definition Remission[a,b]**	**Definition Ansprechen (response)[a,b]**
Akutstudien		
lediglich placebokontrolliert		
Cunningham 1997	-	▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)
Khan 1998	Full response: HAMD21 ≤ 8	▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)
Mendels 1993	-	▪ *50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn* ▪ *50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn* ▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)
Rudolph 1998	-	▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)
Schweizer 1994	-	▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)
Thase 1997	HAMD21 ≤ 8	▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)
0600C1-217-US-CSR-45150	-	▪ *50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn* ▪ *50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn* ▪ *(CGI-I-Score von 1 oder 2)*
600A-303-US	-	▪ *50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn* ▪ *50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn* ▪ *(CGI-I-Score von 1 oder 2)*
0600A1-343-GMR-25304	-	*Ansprechraten auf CGI angegeben, aber keine Definition.*
0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642	-	▪ *50 % Reduktion in HAMD-Gesamtscore von Studienbeginn* ▪ *50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn* ▪ *(CGI-I-Score von 1 oder 2)*

(Fortsetzung)

Tabelle 49 (Fortsetzung): Definitionen für Remission, Ansprechen, Rückfall und Rezidiv (Venlafaxin)

Studie	**Definition Remission[a,b]**	**Definition Ansprechen (response)[a,b]**
lediglich aktivkontrolliert		
Alves 1999	HAMD21 ≤ 8	▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2) ▪ Globales Ansprechen: Ansprechen auf HAMD21 oder MADRS und CGI-I
Benkert 1996	-	▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)
Benkert 2006	HAMD17 ≤ 7	▪ 50 % Reduktion in HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn
Bielski 2004	▪ MADRS ≤ 10 ▪ HAMD17 ≤ 7	▪ 50 % Reduktion in HAMD-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ MADRS ≤ 12 ▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)
Clerc 1994	-	▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)
Costa e Silva 1998	HAMD17 ≤ 8	▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2) ▪ Globales Ansprechen: Ansprechen auf HAMD21 oder MADRS und CGI-I
Dierick 1996	-	▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2) ▪ *HAMD-Gesamtscore < 12 und CGI-I von 1 oder 2*
Gentil 2000	Globale Remission: HAMD21 ≤ 7 und CGI-I von 1 oder 2	Globales Ansprechen: 50% Reduktion auf HAMD21 oder MADRS und CGI-I von 1 oder 2
Keller 2007a, Kornstein 2006 (Methodik) Akutphase	HAMD17 ≤ 7	▪ *HAMD17-Score ≤ 12 oder 50 % Reduktion in HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn* ▪ *(CGI-Score von 2)*

(Fortsetzung)

Tabelle 49 (Fortsetzung): Definitionen für Remission, Ansprechen, Rückfall und Rezidiv (Venlafaxin)

Studie	Definition Remission[a,b]	Definition Ansprechen (response)[a,b]
lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)		
McPartlin 1998	„clinical recovery“: ▪ MADRS ≤ 6 ▪ HAMD17 < 7	▪ 50 % Reduktion in HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2) ▪ Globales Ansprechen: Ansprechen auf HAMD17 oder MADRS und CGI-I
Mehtonen 2000	HAMD21 < 10	▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2) ▪ globales Ansprechen: HAMD21 oder MADRS Ansprechen und CGI Ansprechen
Montgomery 2004b	▪ MADRS ≤ 12	▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn
Samuelian 1998	-	▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)
Sauer 2003	-	▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ (CGI-I: „Improvement by at least one step was considered as response“)
Shelton 2006	CGI-Score von 1 oder 2 und HAMD17 ≤ 7	▪ 50 % Reduktion in HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)
Sir 2005	HAMD17 ≤ 7	▪ 50 % Reduktion in HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)
Tylee 1997	„Recovery“: MADRS ≤ 6	▪ 50 % Reduktion in HAMD-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2) ▪ globales Ansprechen: HAMD oder MADRS Ansprechen und CGI Ansprechen
Tzanakaki 2000	▪ HAMD21 < 7 ▪ (CGI-I-Score von 1)	globales Ansprechen: 50 % Reduktion auf HAMD21 oder MADRS und CGI-I-Score von 1 oder 2
Zhang 2000	Komplette Remission: HAMD Reduktion 90-100 %	Signifikanter „Progress“: 60–89,9 % HAMD Reduktion

(Fortsetzung)

Tabelle 49 (Fortsetzung): Definitionen für Remission, Ansprechen, Rückfall und Rezidiv (Venlafaxin)

Studie	**Definition Remission[a,b]**	**Definition Ansprechen (response)[a,b]**
lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)		
0600A-321-GMR-18105	-	▪ *50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn* ▪ *50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn* ▪ *(CGI-I-Score von 1 oder 2)*
0600A-326-GMR-20004	-	Ansprechraten auf HAMD, MADRS und CGI angegeben, aber keine Definitionen
0600A-332-US-GMR-21989	-	▪ *50 % Reduktion in HAMD-Gesamtscore von Studienbeginn* ▪ *50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn* ▪ *(CGI-I-Score von 1 oder 2)*
0600A1-347-FR-NE-CSR	-	-
0600A1-349-NE-UK-CSR	-	-
0600A1-351-GE-CSR-43127	-	-
0600-428-IT-SDC-3993	▪ *HAMD < 7* ▪ *(Kombinierte Remission: HAMD < 7 oder CGI-I 1 oder 2)*	▪ *50 % Reduktion in HAMD-Gesamtscore von Studienbeginn* ▪ *50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn*
600A-654-AU	-	▪ *globales Ansprechen: 50 % Reduktion in HAMD21 <u>oder</u> MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn <u>und</u> CGI-I-Score von 1 oder 2*
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156	-	▪ *globales Ansprechen: 50 % Reduktion in HAMD21 <u>oder</u> MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn <u>und</u> CGI-I-Score von 1 oder 2*
aktiv- und placebokontrolliert		
Cunningham 1994	-	▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)
Lecrubier 1997	-	▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ (CGI-Score von 1)

(Fortsetzung)

Tabelle 49 (Fortsetzung): Definitionen für Remission, Ansprechen, Rückfall und Rezidiv (Venlafaxin)

Studie	Definition Remission[a,b]	Definition Ansprechen (response)[a,b]
aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)		
Nemeroff 2007	▪ HAMD21-Score ≤ 8 ▪ HAMD17-Score ≤ 7 ▪ *Kombinierte Remission: HAMD ≤ 8 und CGI-I 1 oder 2*	▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)
Rudolph 1999	HAMD21 ≤ 7 (”full remission”)	▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)
Silverstone 1999	Responder mit HAMD17 < 8	▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)
AK130939	MADRS ≤ 11	▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)
WXL101497	MADRS ≤ 11	▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)
0600B-367-EU GMR-25782	*HAMD17 < 8*	▪ *50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn* ▪ *50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn* ▪ *(CGI-I-Score von 1 oder 2)*
0600A1-372-US GMR-32822	-	▪ *50 % Reduktion in HAMD-Gesamtscore von Studienbeginn* ▪ *50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn* ▪ *(CGI-I-Score von 1 oder 2)*
0600C1-402-US-CA-CSR-48579	▪ *HAMD17 ≤ 7* ▪ *MADRS < 10* ▪ *(CGI-I = 1)*	▪ *50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn* ▪ *50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn* ▪ *(CGI-I-Score von 1 oder 2)*
GMA-016-CSR	*HAMD17 ≤ 7*	▪ *50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn* ▪ *50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn* ▪ *(CGI-I-Score von 1 oder 2)*

(Fortsetzung)

Tabelle 49 (Fortsetzung): Definitionen für Remission, Ansprechen, Rückfall und Rezidiv (Venlafaxin)

Studie	**Definition Remission[a,b]**	**Definition Ansprechen (response)[a,b]**
Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung		
Corya 2006	MADRS ≤ 8 für 2 konsekutive Visiten	▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn
0600B-671-UK	nicht als Remission definiert, aber berechnet: HAMD ≤7	*globales Ansprechen:50 % Reduktion in HAMD21 oder MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn und CGI-I-Score von 1 oder 2*
ältere Patienten		
Allard 2004	MADRS-Gesamtscore < 10 für mindestens 2 konsekutive Monate und MADRS-Score < 2 pro Symptom	▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ *(CGI-I-Score von 1 oder 2)*
De Vasconcelos Cunha 2007	s. Ansprechen	▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn[c]
Kok 2007	▪ MADRS ≤ 10 ▪ HAMD17 ≤ 7	▪ 50 % Reduktion in HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)
Mahapatra 1997	-	▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)
Schatzberg 2006	▪ HAMD17 ≤ 7 (a priori) ▪ HAMD21 ≤ 7 (post hoc)	▪ 50 % Reduktion in HAMD21-Gesamtscore von Studienbeginn (a priori) oder ▪ 50 % Reduktion in HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn (post hoc) ▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn
Smeraldi 1998	-	▪ Globales Ansprechen: 50 % Reduktion in HAMD oder MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ (CGI-I-Score von 1 oder 2)
Trick 2004	„therapeutic success“: MADRS ≤ 6	▪ 50 % Reduktion in MADRS-Gesamtscore von Studienbeginn ▪ Werte auch für „Patienten mit 50 % Reduktion in HAMD17“, aber nicht als Ansprechen definiert.

(Fortsetzung)

Tabelle 49 (Fortsetzung): Definitionen für Remission, Ansprechen, Rückfall und Rezidiv (Venlafaxin)

Rückfallprävention (Langzeittherapie)		
		Definition Rückfall (relapse)
Simon 2004	nicht relevant für Erhaltungsphase	▪ Erneute MDD nach DSM-IV Diagnose und CGI-S-Score ≥ 4 oder ▪ 2 konsekutive CGI-S-Scores ≥ 4 oder ▪ finaler CGI-S-Score ≥ 4 für Abbrecher
Rezidivprophylaxe (Langzeittherapie)		
		Definition Rezidiv (recurrence)
Keller 2007b / Kornstein 2006 (Methodik) Genesungsphase B	nicht relevant für Genesungsphase	▪ bei 2 konsekutiven Visiten oder der letzten: HAMD17 > 12 und HAMD17-Reduktion von Studienbeginn (Akutphase) ≤ 50 % und DSM-IV-Kriterien für MDD erfüllt ▪ HAMD17 > 12 und HAMD17-Reduktion von Studienbeginn (Akutphase) ≤ 50% und Feststellung eines Rezidivs durch ein Expertenkomitee
Kocsis 2007 / Kornstein 2006 (Methodik) Genesungsphase A	nicht relevant für Genesungsphase	▪ bei 2 konsekutiven Visiten oder der letzten: HAMD17 > 12 und HAMD17-Reduktion von Studienbeginn (Akutphase) ≤ 50 % und DSM-IV-Kriterien für MDD erfüllt ▪ HAMD17 > 12 und HAMD17-Reduktion von Studienbeginn (Akutphase) ≤ 50% und Feststellung eines Rezidivs durch ein Expertenkomitee
Montgomery 2004a	nicht relevant für Genesungsphase	▪ CGI-S-Score ≥ 4

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.

a: Definitionen für die in der vorliegenden Nutzenbewertung verwendeten Parameter. Die Versionen der jeweiligen Skalen (z. B. HAMD) sind angegeben, soweit sie den vorliegenden Daten zu entnehmen waren.

b: Daten zu Remission und Ansprechen, die ausschließlich auf dem CGI beruhten, wurden nicht verwendet.

c: Inkonsistente Angaben innerhalb der Publikation (angegebene Definition als Ansprechen und Remission bezeichnet), hier aufgrund der Konsistenz mit anderen Daten als Ansprechen dargestellt

CGI: Clinical Global Impression, DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MDD: Major Depressive Disorder

Tabelle 50: Remissionsraten in der HAMD (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Remissionsrate HAMD N (%)**[b,c]	**Behandlungsunterschied**[b] **p-Wert**	
			Placebo-Kontrolle	**Aktiv-Kontrolle**
Akutstudien				
lediglich placebokontrolliert				
Cunningham 1997				
Venlafaxin XR 75–150 mg	92	Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.		
Venlafaxin IR 75–150 mg	87			
Placebo	99			
Khan 1998				
Venlafaxin 75 mg	83	n. g.	n. g.	
Venlafaxin 150 mg	89	n. g.	n. g.	
Venlafaxin 200 mg	81	n. g. (35)[d]	n. g.	
Placebo	93	n. g.		
Mendels 1993				
Venlafaxin 50–75 mg	72	Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.		
Venlafaxin 150–200 mg	77			
Placebo	75			
Rudolph 1998				
Venlafaxin 75 mg	77	Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.		
Venlafaxin 225 mg	79			
Venlafaxin 375 mg	75			
Placebo	92			
Schweizer 1994				
Venlafaxin 75–225 mg	*64*	Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.		
Placebo	*78*			
Thase 1997				
Venlafaxin XR 75–225 mg	91	32 (35)	n. g.	
Placebo	100	19 (19)		
0600C1-217-US-CSR-45150				
Venlafaxin ER 75–225 mg	*n. g.*	*Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.*		
Placebo	*n. g.*			
600A-303-US				
Venlafaxin 75–225 mg	*70*	*Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.*		
Placebo	*79*			
0600A1-343-GMR-25304				
Venlafaxin 150 mg	*66*	*Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.*		
Venlafaxin 225 mg	*68*			
Placebo	*71*			
0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642				
Venlafaxin 225–375 mg	*160*	*Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.*		
Placebo	*61*			

(Fortsetzung)

Tabelle 50 (Fortsetzung): Remissionsraten in der HAMD (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Remissionsrate HAMD N (%)**[b,c]	**Behandlungsunterschied**[b] **p-Wert**	
			Placebo-Kontrolle	**Aktiv-Kontrolle**
lediglich aktivkontrolliert				
Alves 1999				
Venlafaxin 75–150 mg	40	n. g.		n. g.
Fluoxetin 20–40 mg	47	n. g.		
Benkert 1996				
Venlafaxin 150 mg	85	Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.		
Imipramin 200 mg	82			
Benkert 2006				
Venlafaxin XR 225 mg	115	n. g.		n. s.
Mirtazapin ODT 45 mg	127	n. g.		
Bielski 2004				
Venlafaxin XR 225 mg	98	n. g. (32)		„n. s.“
Escitalopram 20 mg	97	n. g. (36)		
Clerc 1994				
Venlafaxin 200 mg	33	Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.		
Fluoxetin 40 mg	34			
Costa e Silva 1998				
Venlafaxin 75–150 mg	196	n. g. (60)		n. g.
Fluoxetin 20–40 mg	186	n. g. (60)		
Dierick 1996				
Venlafaxin 75–150 mg	*148*	Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.		
Fluoxetin 20 mg	*159*			
Gentil 2000				
Venlafaxin 75–150 mg	57	Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.		
Amitriptylin 75–150 mg	58			
Keller 2007a				
Akutphase				
Venlafaxin ER 75–300 mg	781	380 (49)		n. s.[f]
Fluoxetin 20–60 mg	266	132 (50)		
McPartlin 1998				
Venlafaxin XR 75 mg	175	n. g. (54)[e]		n. g.
Paroxetin 20 mg	161	n. g. (52)[e]		
Mehtonen 2000				
Venlafaxin 75–150 mg	75	40 (53)[g]		n. g.
Sertralin 50–100 mg	72	27 (38)[g]		
Montgomery 2004b				
Venlafaxin XR 75–150 mg	142	Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.		
Escitalopram 10–20 mg	146			

(Fortsetzung)

Tabelle 50 (Fortsetzung): Remissionsraten in der HAMD (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Remissionsrate HAMD N (%)**[b,c]	**Behandlungsunterschied**[b] **p-Wert**	
			Placebo-Kontrolle	**Aktiv-Kontrolle**
lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)				
Samuelian 1998				
Venlafaxin 50–150 mg	52	Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.		
Clomipramin 50–150 mg	46			
Sauer 2003				
Venlafaxin ER 75–150 mg	76	Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.		
Amitriptylin ER 75–150 mg	75			
Shelton 2006				
Venlafaxin XR 75–225 mg	76	Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.		
Sertralin 50–150 mg	82			
Sir 2005				
Venlafaxin XR 75–225 mg	79	43 (54)		0,47
Sertralin 50–150 mg	79	47 (60)		
Tylee 1997				
Venlafaxin 75 mg	147	Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.		
Fluoxetin 20 mg	156			
Tzanakaki 2000				
Venlafaxin 75–225 mg	55	n. g. (41)		n. g.
Fluoxetin 20–60 mg	54	n. g. (36)		
Zhang 2000				
Venlafaxin max. 300 mg	20	15 (75)		„n. s.“
Amitriptylin max. 300 mg	20	13 (65)		
0600A-321-GMR-18105				
Venlafaxin 25–150 mg	*64*	*Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.*		
Maprotilin 25–150 mg	*62*			
0600A-326-GMR-20004				
Venlafaxin bis 225 mg	*58*	*Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.*		
Clomipramin bis 225 mg	*60*			
0600A-332-US-GMR-21989				
Venlafaxin 50–225 mg	*24*	*Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.*		
Fluoxetin 20–40 mg	*23*			
0600A1-347-FR-NE-CSR				
Venlafaxin 150 mg (BID)	*31*	*Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.*		
Venlafaxin 150 mg (TID)	*32*			
Fluvoxamin 200 mg (BID)	*29*			
0600A1-349-NE-UK-CSR				
Venlafaxin 75–150 mg	*82*	*Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.*		
Paroxetin 20–40 mg	*85*			
0600A1_351_GE-CSR_43127				
Venlafaxin 75–150 mg	*69*	*Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.*		
Moclobemid 300–450 mg	*73*			

(Fortsetzung)

Tabelle 50 (Fortsetzung): Remissionsraten in der HAMD (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Remissionsrate HAMD N (%)**[b,c]	**Behandlungsunterschied**[b] **p-Wert**	
			Placebo-Kontrolle	**Aktiv-Kontrolle**
lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)				
0600-428-IT-SDC-3993				
Venlafaxin XR 75 mg	*58*	*8 (14)*		*0,020*
Paroxetin 20 mg	*56*	*18 (32)*		
600A-654-AU				
Venlafaxin 75–150 mg	*108*	*Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.*		
Fluoxetin 20–40 mg	*118*			
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156				
Venlafaxin ER 75 mg	*32*	*Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.*		
Fluoxetin 20 mg	*31*			
aktiv- und placebokontrolliert				
Cunningham 1994				
Venlafaxin 75–200 mg	65	Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.		
Trazodon 150–400 mg	71			
Placebo	75			
Nemeroff 2007				
Venlafaxin IR 75–225 mg	96	31 (32)[h]		
Fluoxetin 20–60 mg	101	28 (28)[h]	0,250[i]	
Placebo	101	22 (22)[h]		
Rudolph 1999				
Venlafaxin XR 75–225 mg	95	n. g. (37)	≤0,05	≤0,05
Fluoxetin 20–60 mg	103	n. g. (22)	„n. s.“	
Placebo	97	n. g. (18)		
Silverstone 1999				
Venlafaxin IR 75–225 mg	122	*56 (46)*	*≤ 0,05*	*„n. s.“*
Fluoxetin 20–60 mg	119	*53 (45)*	*≤ 0,05*	
Placebo	118	*26 (24)*		
0600B-367-EU GMR-25782				
Venlafaxin 75 mg	*82*	*45 (55)*	*0,36*[i]	
Venlafaxin 150 mg	*75*	*41 (55)*		
Paroxetin 20mg	*80*	*35 (44)*		
Placebo	*81*	*37 (46)*		
0600A1-372-US-GMR-32822				
Venlafaxin 200–375 mg	*133*	*Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.*		
Fluoxetin 40–80 mg	*135*			
Placebo	*139*			
0600C1-402-US-CA-CSR-48579				
Venlafaxin ER 75–300 mg	*287*	*130 (45)*	*n. g.*	*n. g.*
Sertralin max 50–200 mg	*288*	*121 (42)*	*n. g.*	
Placebo	*98*	*35 (36)*		

(Fortsetzung)

Tabelle 50 (Fortsetzung): Remissionsraten in der HAMD (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Remissionsrate HAMD N (%)**[b,c]	**Behandlungsunterschied**[b] **p-Wert**	
			Placebo-Kontrolle	**Aktiv-Kontrolle**
aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)				
GMA-016-CSR				
Venlafaxin 375 mg	*91*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*
Fluoxetin 80 mg	*99*	*n. g.*	*n. g.*	
Placebo	*95*	*n. g.*		
Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung				
0600B-671-UK				
Venlafaxin ER 75–300 mg	*194*	*n. g.*		*0,736*[j]
Citalopram 20–60 mg	*202*	*n. g.*		
Studien mit älteren Patienten				
Kok 2007				
Venlafaxin ER 75–375 mg	40	9 (23)		0,352
Nortriptylin 75–200 mg	41	13 (32)		
Mahapatra 1997				
Venlafaxin 50–150 mg	42	Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.		
Dosulepin 50–150 mg	47			
Schatzberg 2006				
Venlafaxin IR 75–225 mg	93	n. g. (29)[h,k]		
Fluoxetin 20–60 mg	99	n. g. (20)[h,k]	0,360[i]	
Placebo	96	n. g. (24)[h,k]		
Smeraldi 1998				
Venlafaxin 75–150 mg	55	Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.		
Trazodon 150–300 mg	57			
Trick 2004				
Venlafaxin IR 75 mg	39	Keine Remissionsraten auf HAMD berechnet.		
Dosulepin 75 mg	42			

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in Auswertung
b: Wenn nicht anders angegeben: ITT-LOCF-Auswertung
c: Wenn nicht anders angegeben: Daten zur HAMD-Remissionsdefinition und Version aus Tabelle 49
d: In der Publikation als „full response“ definiert, das Kriterium ist mit den in anderen Studien angegebenen Remissionsdefinitionen konsistent
e: Als „clinical recovery“ definiert
f: Angegebener p-Wert = 0,719 unklar
g: Die Prozentangaben wurden hier neu berechnet für die ITT-Population.
h: Es wurden 2 Kriterien für Remission angegeben (siehe Definitionentabelle). Beide Outcomes sind berichtet, hier sind die Daten zu HAMD-17 ≤ 7dargestellt. (Bei Schatzberg wurde nur diese a-priori festgelegt.)
i: Zwischen allen 3 Gruppen
j: p-Wert für HAMD ≤ 7 (nicht explizit als Remission definiert, aber konsistent mit Definitionen anderer Studien)
k: Aus Abbildung geschätzt
BID: 2-mal täglich Dosierungsschema, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, ITT: Intention-to-Treat, IR: immediate release, n. g.: Das Kriterium wird genannt, es werden aber keine Daten berichtet., n. s.: nicht signifikant, LOCF: Last Observation Carried Forward, ODT: orally disintegrating tablets, TID: 3-mal täglich Dosierungsschema, XL / XR / ER: extended release

Tabelle 51: Remissionsraten in der MADRS (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Remissionsrate MADRS N (%)**[b,c]	**Behandlungsunterschied**[b] **p-Wert**	
			Placebo-Kontrolle	**Aktiv-Kontrolle**
Akutstudien				
lediglich placebokontrolliert				
Cunningham 1997				
Venlafaxin XR 75–150 mg	92	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Venlafaxin IR 75–150 mg	87			
Placebo	99			
Khan 1998				
Venlafaxin 75 mg	85	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Venlafaxin 150 mg	90			
Venlafaxin 200 mg	83			
Placebo	95			
Mendels 1993				
Venlafaxin 50–75 mg	72	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Venlafaxin 150–200 mg	77			
Placebo	75			
Rudolph 1998				
Venlafaxin 75 mg	77	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Venlafaxin 225 mg	79			
Venlafaxin 375 mg	75			
Placebo	92			
Schweizer 1994				
Venlafaxin 75–225 mg	*64*	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Placebo	*77*			
Thase 1997				
Venlafaxin XR 75–225 mg	91	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Placebo	100			
0600C1-217-US-CSR-45150				
Venlafaxin ER 75–225 mg	*n. g.*	*Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.*		
Placebo	*n. g.*			
600A-303-US				
Venlafaxin 75–225 mg	*70*	*Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.*		
Placebo	*79*			
0600A1-343-GMR-25304				
Venlafaxin 150 mg	*66*	*Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.*		
Venlafaxin 225 mg	*68*			
Placebo	*71*			
0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642				
Venlafaxin 225–375 mg	*160*	*Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.*		
Placebo	*61*			

(Fortsetzung)

Tabelle 51 (Fortsetzung): Remissionsraten in der MADRS (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Remissionsrate MADRS N (%)**[b,c]	**Behandlungsunterschied**[b] **p-Wert**	
			Placebo-Kontrolle	**Aktiv-Kontrolle**
lediglich aktivkontrolliert				
Alves 1999				
Venlafaxin 75–150 mg	40	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Fluoxetin 20–40 mg	47			
Benkert 1996				
Venlafaxin 150 mg	85	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Imipramin 200 mg	82			
Benkert 2006				
Venlafaxin XR 225 mg	115	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Mirtazapin ODT 45 mg	127			
Bielski 2004				
Venlafaxin XR 225 mg	98	n. g. (37)		„n. s.“
Escitalopram 20 mg	97	n. g. (41)		
Clerc 1994 (n = 68 randomisiert)				
Venlafaxin 200 mg	33	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Fluoxetin 40 mg	34			
Costa e Silva 1998				
Venlafaxin 75–150 mg	196	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Fluoxetin 20–40 mg	186			
Dierick 1996				
Venlafaxin 75–150 mg	*148*	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Fluoxetin 20 mg	*159*			
Gentil 2000				
Venlafaxin 75–150 mg	57	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Amitriptylin 75–150 mg	58			
McPartlin 1998				
Venlafaxin XR 75 mg	175	n. g. (48)		n. g.
Paroxetin 20 mg	161	n. g. (46)		
Mehtonen 2000				
Venlafaxin 75–150 mg	75	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Sertralin 50–100 mg	72			
Montgomery 2004b				
Venlafaxin XR 75–150 mg	142	99 (70)		n. g.
Escitalopram 10–20 mg	146	102 (70)		
Samuelian 1998				
Venlafaxin 50–150 mg	51	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Clomipramin 50–150 mg	46			
Tylee 1997				
Venlafaxin 75 mg	147	n. g. (35)		n. g.
Fluoxetin 20 mg	156	n. g. (34)		

(Fortsetzung)

Tabelle 51 (Fortsetzung): Remissionsraten in der MADRS (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Remissionsrate MADRS N (%)**[b,c]	**Behandlungsunterschied**[b] **p-Wert**	
			Placebo-Kontrolle	**Aktiv-Kontrolle**
lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)				
Tzanakaki 2000				
Venlafaxin 75–225 mg	55	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Fluoxetin 20–60 mg	54			
0600A-321-GMR-18105				
Venlafaxin 25–150 mg	*64*	*Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.*		
Maprotilin 25–150 mg	*62*			
0600A-326-GMR-20004				
Venlafaxin bis 225 mg	*58*	*Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.*		
Clomipramin bis 225 mg	*60*			
0600A-332-US-GMR-21989				
Venlafaxin 50–225 mg	*24*	*Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.*		
Fluoxetin 20–40 mg	*23*			
0600A1-347-FR-NE-CSR				
Venlafaxin 150 mg (BID)	*31*	*Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.*		
Venlafaxin 150 mg (TID)	*32*			
Fluvoxamin 200 mg (BID)	*29*			
0600A1-349-NE-UK-CSR				
Venlafaxin 75–150 mg	*82*	*Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.*		
Paroxetin 20–40 mg	*85*			
0600A1_351_GE-CSR_43127				
Venlafaxin 75–150 mg	*69*	*Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.*		
Moclobemid 300–450 mg	*73*			
0600-428-IT-SDC-3993				
Venlafaxin XR 75 mg	*58*	*Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.*		
Paroxetin 20 mg	*56*			
600A-654-AU				
Venlafaxin 75–150 mg	*112*	*Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.*		
Fluoxetin 20–40 mg	*125*			
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156				
Venlafaxin ER 75 mg	*32*	*Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.*		
Fluoxetin 20 mg	*31*			
aktiv- und placebokontrolliert				
Cunningham 1994				
Venlafaxin 75–200 mg	65	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Trazodon 150–400 mg	71			
Placebo	75			

(Fortsetzung)

Tabelle 51 (Fortsetzung): Remissionsraten in der MADRS (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Remissionsrate MADRS N (%)**[b,c]	**Behandlungsunterschied**[b] **p-Wert**	
			Placebo-Kontrolle	**Aktiv-Kontrolle**
aktiv- und placebokontrolliert				
Lecrubier 1997				
Venlafaxin 75–150 mg	72	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Imipramin 75–150 mg	74			
Placebo	76			
Nemeroff 2007				
Venlafaxin IR 75–225 mg	96	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Fluoxetin 20–60 mg	100			
Placebo	101			
Rudolph 1999				
Venlafaxin XR 75–225 mg	95	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Fluoxetin 20–60 mg	103			
Placebo	97			
AK130939				
Venlafaxin XR 75–150 mg	*189*	*106* (56)	*< 0,001*	*n. g.*
Bupropion XL 150–300 mg	*202*	*90* (45)	*0,170*	
Placebo	*184*	*69* (38)		
WXL101497				
Venlafaxin XR 75–150 mg	*182*	*93* (51)	*< 0,001*	*n. g.*
Bupropion XL 150–300 mg	*187*	*87* (47)	*0,004*	
Placebo	*197*	*63* (32)		
0600B-367-EU GMR-25782				
Venlafaxin 75 mg	*82*	*Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.*		
Venlafaxin 150 mg	*75*			
Paroxetin 20mg	*80*			
Placebo	*81*			
0600A1-372-US-GMR-32822				
Venlafaxin 200–375 mg	*133*	*Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.*		
Fluoxetin 40–80 mg	*135*			
Placebo	*139*			
0600C1-402-US-CA-CSR-48579				
Venlafaxin ER 75–300mg	*256*	*135 (53)*	*0,004*	*0,033*
Sertralin max 50–200mg	*249*	*121 (49)*	*n. g.*	
Placebo	*86*	*30 (35)*		
GMA-016-CSR				
Venlafaxin 375 mg	*91*	*Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.*		
Fluoxetin 80 mg	*99*			
Placebo	*95*			

(Fortsetzung)

Tabelle 51 (Fortsetzung): Remissionsraten in der MADRS (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Remissionsrate MADRS N (%)**[b,c]	**Behandlungsunterschied**[b] **p-Wert**	
			Placebo-Kontrolle	**Aktiv-Kontrolle**
Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung				
Corya 2006				
Venlafaxin 75–375 mg	58	13 (22)		*0,820*
Fluoxetin 25 oder 50 mg	56	11 (20)		
0600B-671-UK				
Venlafaxin ER 75–300 mg	*194*	*Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.*		
Citalopram 20–60 mg	*202*			
Studien mit älteren Patienten				
Allard 2004				
Venlafaxin 75–150 mg	73	n. g. (19)[d]		„n. s.“
Citalopram 20–30 mg	75	n. g. (23)[d]		
De Vasconcelos Cunha 2007				
Venlafaxin IR 37,5–131,25 mg	14	Keine Remissionsdaten auf MADRS berechnet.		
Placebo	17			
Kok 2007 (+ Letter zu Cardiovascular effects)				
Venlafaxin ER 75–375 mg	40	11 (28)		0,381
Nortriptylin 75–200 mg	41	15 (37)		
Mahapatra 1997				
Venlafaxin 50–150 mg	42	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Dosulepin 50–150 mg	47			
Schatzberg 2006				
Venlafaxin IR 75–225 mg	93	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Fluoxetin 20–60 mg	99			
Placebo	96			
Smeraldi 1998				
Venlafaxin 75–150 mg	55	Keine Remissionsraten auf MADRS berechnet.		
Trazodon 150–300 mg	57			
Trick 2004				
Venlafaxin IR 75 mg	39	n. g. (48)		0,06233[e]
Dosulepin 75 mg	42	n. g. (28)		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in Auswertung
b: Wenn nicht anders angegeben: LOCF-Auswertung
c: Wenn nicht anders angegeben: Daten zu MADRS-Remissionsdefinition aus Tabelle 49.
d: Es wird nicht klar, auf welche Population sich die %-Angaben beziehen.
e: Berechnung des IQWiG (χ^2 Test)
BID: 2-mal täglich Dosierungsschema, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, ITT: Intention-to-Treat, IR: immediate release, n. g.: Das Kriterium wird genannt, es werden aber keine Daten berichtet., n. s.: nicht signifikant, LOCF: Last Observation Carried Forward, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale, ODT: orally disintegrating tablets, TID: 3-mal täglich Dosierungsschema, XL / XR / ER: extended release

Tabelle 52: Kombinierte Remissionsraten (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Globale Remissionsrate N (%)**[b,c]	**Behandlungsunterschied**[b] **p-Wert**	
			Placebo-Kontrolle	**Aktiv-Kontrolle**
Akutstudien				
aktiv- kontrolliert				
Gentil 2000				
Venlafaxin 75–150 mg	57	n. g. (58)		„n. s.“
Amitriptylin 75–150 mg	58	n. g. (55)		
Shelton 2006				
Venlafaxin XR 75–225 mg	76	37 (49)		0,168
Sertralin 50–150 mg	82	31 (38)		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in Auswertung
b: Wenn nicht anders angegeben: LOCF-Auswertung
c: Daten zur Remissionsdefinition aus Tabelle 49
XR: extended release, LOCF: Last Observation Carried Forward, n. g.: Das Kriterium wird genannt, es werden aber keine Daten berichtet., n. s.: nicht signifikant

Ergebnisse der Meta-Analysen – Remission

Abbildung 64 bis Abbildung 72 zeigen die Meta-Analysen zur Zielgröße Remission. Den Ergebnissen liegen folgende methodische Überlegungen zugrunde: Es wurde zunächst ein relevanter Studienpool für diese Analysen identifiziert (Gesamtheit der „Kurzzeit“-Akutstudien bis 14 Wochen). Hierbei wurden die Studien mit therapieresistenten und mit älteren Patienten in den „Kurzzeit“-Gesamtpool miteinbezogen.

Zwei Studien mit älteren Patienten konnten von vornherein in keinen Pool miteinbezogen werden: Allard 2004 und Trick 2004 hatten eine Studiendauer von 6 Monaten und waren somit als „Langzeit“-Akutstudien einzustufen. Als ausschließlich aktivkontrollierte Studien mit verschiedenen Komparatoren (Citalopram und Dosulepin) war jedoch keine Zusammenfassung möglich und die Daten der beiden Studien werden in diesem und allen folgenden Kapiteln einzeln diskutiert (siehe Kapitel zu Einzelergebnissen der Studien oben).

Anhand des relevanten Studienpools wurden nun die aufgrund der Vergleichssubstanzen möglichen Meta-Analysen durchgeführt. Es resultierten:

- eine Analyse vs. Placebo
- eine Analyse vs. SSRI
- eine Analyse vs. TZA (tri- und tetrazyklische Antidepressiva)

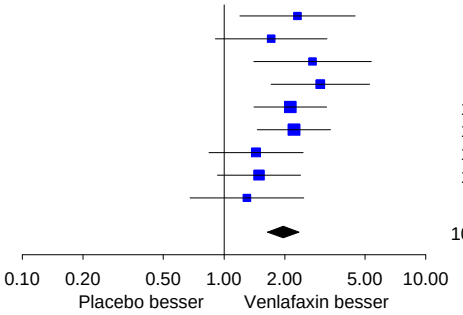
- 6 Analysen vs. die jeweilige aktive Vergleichssubstanz

Somit waren fast alle verfügbaren Einzelstudienergebnisse (bis auf die unter Ergebnisse der Einzelstudien genannten) in Meta-Analysen enthalten.

Die Ergebnisse der beiden relevanten Skalen HAMD und MADRS sowie die Ergebnisse kombinierter Remissionskriterien wurden für dieses dichotome Outcome in einem Pool zusammengefasst. Lagen in einer Studie Ergebnisse zu beiden Skalen vor, wurden die HAMD-Daten verwendet. Beinhaltete eine Studie mehr als einen Dosisarm zu einer Substanz, wurden die vorhandenen Dosisarme zusammengefasst.

Remission
Venlafaxin vs. Placebo

Studie	Venlafaxin n/N	Placebo n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
Thase 1997	32/91	19/100		7.27	2.31	[1.20, 4.47]
Nemeroff 2007	31/96	22/101		7.77	1.71	[0.91, 3.24]
Rudolph 1999	35/95	17/97		7.06	2.75	[1.41, 5.36]
Silverstone 1999	56/122	26/118		9.94	3.00	[1.71, 5.27]
AK130939	106/189	69/184		18.00	2.13	[1.41, 3.22]
WXL101497	93/182	63/197		17.75	2.22	[1.46, 3.37]
0600B-367-EU-GMR-25782	86/157	37/81		10.82	1.44	[0.84, 2.47]
0600C1-402-US-CSR-48579	130/287	35/98		13.87	1.49	[0.93, 2.39]
Schatzberg 2006	27/93	23/96		7.52	1.30	[0.68, 2.48]
Gesamt (95%-KI)	596/1312	311/1072		100.00	1.97	[1.64, 2.35]



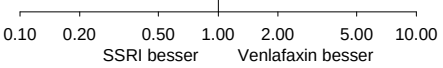
Heterogenität: Q=8.19, df=8 (p=0.416), I²=2.3%
Gesamteffekt: Z Score=7.39 (p=0.000), tau²=0.002

Abbildung 64: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Remission
Venlafaxin vs. SSRI

Studie	Venlafaxin n/N	SSRI n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
Bielski 2004	31/98	35/97		4.46	0.82	[0.45, 1.48]
Costa e Silva 1998	118/196	112/186		8.26	1.00	[0.66, 1.51]
Keller2007a	380/781	132/266		14.19	0.96	[0.73, 1.27]
McPartlin 1998	95/175	84/161		7.69	1.09	[0.71, 1.67]
Mehtonen 2000	40/75	27/72		3.71	1.90	[0.99, 3.68]
Montgomery 2004b	99/142	102/146		5.93	0.99	[0.60, 1.64]
Sir 2005	43/79	47/79		4.01	0.81	[0.43, 1.53]
Tylee 1997	51/147	53/156		6.54	1.03	[0.64, 1.66]
Tzanakaki 2000	23/55	19/54		2.76	1.32	[0.61, 2.87]
0600-428-IT-SDC-3993	8/58	18/56		1.95	0.34	[0.13, 0.86]
Nemeroff 2007	31/96	28/101		4.25	1.24	[0.68, 2.29]
Rudolph 1999	35/95	23/103		4.09	2.03	[1.09, 3.79]
Silverstone 1999	56/122	53/119		5.85	1.06	[0.64, 1.76]
0600B-367-EU-GMR-25782	86/157	35/80		5.23	1.56	[0.91, 2.68]
0600C1-402-US-CSR-48579	130/287	121/288		11.37	1.14	[0.82, 1.59]
Corya 2006	13/58	11/56		2.07	1.18	[0.48, 2.92]
Schatzberg 2006	27/93	20/99		3.66	1.62	[0.83, 3.14]
Shelton 2006	37/76	31/82		3.98	1.56	[0.83, 2.94]
Gesamt (95%-KI)	1303/2790	951/2201		100.00	1.12	[0.98, 1.28]



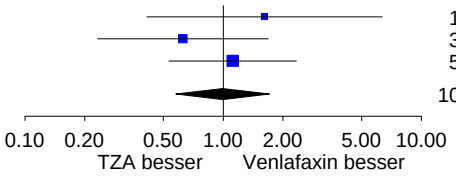
Heterogenität: Q=20.16, df=17 (p=0.266), I²=15.7%
Gesamteffekt: Z Score=1.68 (p=0.093), tau²=0.013

Abbildung 65: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

Remission
Venlafaxin vs. TZA

Studie	Venlafaxin n/N	TZA n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
Zhang 2000	15/20	13/20		15.79	1.62	[0.41, 6.34]
Kok 2007	9/40	13/41		30.00	0.63	[0.23, 1.69]
Gentil 2000	33/57	32/58		54.21	1.12	[0.53, 2.34]
Gesamt (95%-KI)	57/117	58/119		100.00	0.99	[0.58, 1.71]



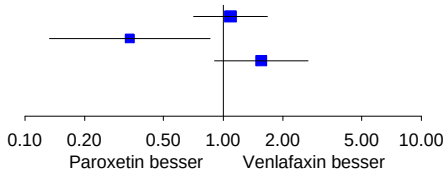
Heterogenität: Q=1.42, df=2 (p=0.492), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.02 (p=0.985), tau²=0.000

Abbildung 66: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, TZA: Tri- und tetrazyklische Antidepressiva, vs.: versus

Remission
Venlafaxin vs. Paroxetin

Studie	Venlafaxin n/N	Paroxetin n/N	OR 95%-KI	OR	95%-KI
McPartlin 1998	95/175	84/161		1.09	[0.71, 1.67]
0600-428-IT-SDC-3993	8/58	18/56		0.34	[0.13, 0.86]
0600B-367-EU-GMR-25782	86/157	35/80		1.56	[0.91, 2.68]



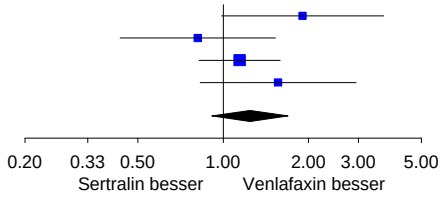
Heterogenität: Q=7.71, df=2 (p=0.021), I²=74.1%

Abbildung 67: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Remission
Venlafaxin vs. Sertralin

Studie	Venlafaxin n/N	Sertralin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
Mehtonen 2000	40/75	27/72		17.68	1.90	[0.99, 3.68]
Sir 2005	43/79	47/79		18.94	0.81	[0.43, 1.53]
0600C1-402-US-CSR-48579	130/287	121/288		44.58	1.14	[0.82, 1.59]
Shelton 2006	37/76	31/82		18.80	1.56	[0.83, 2.94]
Gesamt (95%-KI)	250/517	226/521		100.00	1.24	[0.91, 1.69]



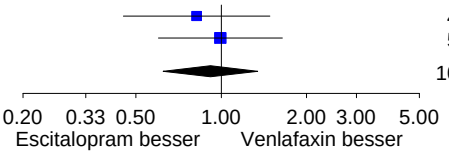
Heterogenität: Q=4.08, df=3 (p=0.253), I²=26.4%
Gesamteffekt: Z Score=1.39 (p=0.166), tau²=0.027

Abbildung 68: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. Sertralin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Remission
Venlafaxin vs. Escitalopram

Studie	Venlafaxin n/N	Escitalopram n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
Bielski 2004	31/98	35/97		41.76	0.82 [0.45, 1.48]
Montgomery 2004b	99/142	102/146		58.24	0.99 [0.60, 1.64]
Gesamt (95%-KI)	130/240	137/243		100.00	0.92 [0.62, 1.35]



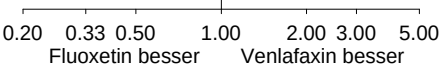
Heterogenität: Q=0.23, df=1 (p=0.629), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.44 (p=0.657), tau²=0.000

Abbildung 69: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Remission
Venlafaxin vs. Fluoxetin

Studie	Venlafaxin n/N	Fluoxetin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
Costa e Silva 1998	118/196	112/186		15.83	1.00 [0.66, 1.51]
Keller2007a	380/781	132/266		34.33	0.96 [0.73, 1.27]
Tylee 1997	51/147	53/156		11.81	1.03 [0.64, 1.66]
Tzanakaki 2000	23/55	19/54		4.44	1.32 [0.61, 2.87]
Nemeroff 2007	31/96	28/101		7.13	1.24 [0.68, 2.29]
Rudolph 1999	35/95	23/103		6.84	2.03 [1.09, 3.79]
Silverstone 1999	56/122	53/119		10.33	1.06 [0.64, 1.76]
Corya 2006	13/58	11/56		3.26	1.18 [0.48, 2.92]
Schatzberg 2006	27/93	20/99		6.03	1.62 [0.83, 3.14]
Gesamt (95%-KI)	734/1643	451/1140		100.00	1.11 [0.95, 1.31]



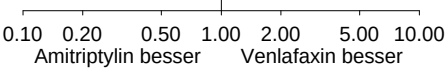
Heterogenität: Q=6.57, df=8 (p=0.584), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=1.28 (p=0.199), tau²=0.000

Abbildung 70: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Remission
Venlafaxin vs. Amitriptylin

Studie	Venlafaxin n/N	Amitriptylin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
Zhang 2000	15/20	13/20		22.56	1.62 [0.41, 6.34]
Gentil 2000	33/57	32/58		77.44	1.12 [0.53, 2.34]
Gesamt (95%-KI)	48/77	45/78		100.00	1.21 [0.63, 2.32]



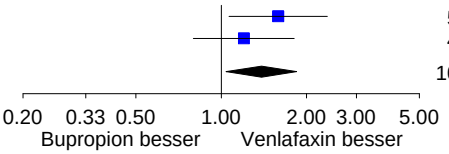
Heterogenität: Q=0.22, df=1 (p=0.642), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.59 (p=0.558), tau²=0.000

Abbildung 71: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. Amitriptylin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Remission
Venlafaxin vs. Bupropion

Studie	Venlafaxin n/N	Bupropion n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
AK130939	106/189	90/202		51.15	1.59	[1.07, 2.37]
WXL101497	93/182	87/187		48.85	1.20	[0.80, 1.81]
Gesamt (95%-KI)	199/371	177/389		100.00	1.39	[1.04, 1.84]



Heterogenität: Q=0.92, df=1 (p=0.337), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=2.24 (p=0.025), tau²=0.000

Abbildung 72: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Abbildung 64 stellt den Vergleich von Venlafaxin und Placebo für die Remission dar. Es zeigte sich ein klarer Effekt zugunsten von Venlafaxin anhand eines statistisch signifikanten Ergebnisses. Das Resultat gründete auf einer homogenen Datenbasis. Die Betrachtung der Ergebnisse einzelner, spezieller Studiengruppen (Studien mit hohen / niedrigen Dosierungen, fixes vs. flexibles Dosierungsschema, für eine Substanz relativ niedriger dosierte Studien) ließ keine Abweichungen erkennen, welche eine weitere und eingehendere Analyse dieses Ergebnisses nötig gemacht hätten. Das Resultat wurde auch anhand einer Sensitivitätsanalyse ohne Berücksichtigung der Studien mit groben Mängeln bestätigt (siehe Kapitel 5.3.4).

Der Vergleich von Venlafaxin und SSRI bzw. TZA (Abbildung 65 und Abbildung 66) erbrachte keine statistisch signifikanten Unterschiede bei niedriger bis fehlender Heterogenität. Auch hier fanden sich für spezielle Studiensubgruppen keine besonderen Abweichungen. Eine Betrachtung der Studien, für welche die Venlafaxin-Formulierung (IR oder ER / XR) angegeben wurde, war hierbei nur limitiert möglich, da eine große Anzahl von Retard-Formulierungen einer kleinen Anzahl von Studien mit IR gegenüberstand und viele Studien keine Angabe zur Formulierung machten. Anhand des Entwicklungszyklus von Venlafaxin (zuerst IR, dann ER / XR) ist jedoch zu vermuten, dass sehr frühe Studien zwar die IR-Formulierung verwendeten, dies jedoch nicht spezifizierten. Eine gewisse Verzerrung aufgrund dieses Umstands konnte bei vielen fehlenden Angaben nicht ausgeschlossen werden. Auf eine nähere Betrachtung dieser Gruppen wurde aufgrund des Risikos für ein artifizielles Ergebnis verzichtet.

Das Ergebnis der Meta-Analysen zu den Substanzklassen SSRI und TZA (nicht statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Venlafaxin) zeigte sich auch in den folgenden Meta-Analysen (Abbildung 67 bis Abbildung 71) zum Vergleich von Venlafaxin und den einzelnen aktiven Vergleichssubstanzen Sertralin, Escitalopram, Fluoxetin und Amitriptylin. Es ergab sich für keine der Einzelsubstanzen im Vergleich zu Venlafaxin ein statistisch signifikanter Unterschied in der Remissionsrate. Das Ergebnis für den Vergleich von Paroxetin und Venlafaxin hatte eine zu hohe Heterogenität, um eine Aussage über den Gesamtpool treffen

zu können. Die Ergebnisse der hier eingegangenen 3 Einzelstudien erreichten in 2 Studien keine statistische Signifikanz bei numerisch besseren Ergebnissen für Venlafaxin, eine Studie ging mit einem statistisch signifikanten Vorteil für Paroxetin in die Meta-Analyse ein. Damit ist der Effekt im Vergleich von Paroxetin und Venlafaxin als unklar zu bewerten. Die Studie von Kok 2007 war zwar im Pool der TZA-Studien enthalten, konnte aber in keine Einzelsubstanzanalyse (Komparator Nortriptylin) integriert werden. Ihr Ergebnis deckte sich mit den Resultaten der Meta-Analysen zu Einzelsubstanzen (kein statistisch signifikanter Unterschied von Venlafaxin und Nortriptylin). In Abbildung 72 schließlich wird die Analyse der beiden Studien mit Bupropion als Vergleichssubstanz dargestellt. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Venlafaxin gegenüber Bupropion bei homogener Datenlage.

Somit ergab sich für die Zielgröße Remission in der Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin. Der Vergleich von Venlafaxin mit den Substanzklassen SSRI und TZA erbrachte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin. Dieses Ergebnis zeigte sich auch für die Vergleiche mit den Einzelsubstanzen Sertralin, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Nortriptylin (ältere Patienten), Amitriptylin, Mirtazapin und Citalopram (therapieresistente Patienten). Auch in der „Langzeit“-Akuttherapie mit älteren Patienten gegenüber den Komparatoren Citalopram und Dosulepin zeigte sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin. Im Vergleich von Venlafaxin und Bupropion ergab sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin.

5.3.2.2 Änderung der depressiven Symptomatik

Ansprechen (Response)

Hamilton Depression (Rating) Scale (HAMD)

Die jeweiligen Definitionen für den Parameter Ansprechen sind Tabelle 49 zu entnehmen. In 40 der 58 Akutstudien wurden die HAMD-Ansprechraten als Ergebnisparameter definiert oder Daten angegeben, die einer gängigen Definition entsprachen.

Eine Response (Ansprechen auf die Behandlung) wurde in der überwiegenden Zahl der Akutstudien angenommen, wenn zum Studienende der HAMD-Score (verschiedene Versionen und ohne Versionsangabe) um mindestens 50 % verringert war. Ein abweichendes Kriterium für das Ansprechen wurde von Zhang 2000 definiert. Hier wurden in den Kategorien „vollständige Remission“ und „signifikante Verbesserung“ Patienten erfasst, deren HAMD-Score zum Studienende um mindestens 60 % verbessert war.

Daten zu Ansprechraten in der HAMD waren in 39 Studien berichtet (eine Studie mit Definition zum Ansprechen berichtete keine Daten). Die Vollständigkeit der Daten variierte erheblich (komplett für alle Behandlungsgruppen berichtete Raten bis zu einzelnen p-Werten oder der Aussage „nicht signifikant“, siehe Tabelle 53).

Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

Die Definitionen zu Ansprechraten für die MADRS sind in Tabelle 49 dargestellt. In 39 Akutstudien wurden Kriterien definiert oder Daten angegeben, die einer gängigen Definition entsprachen.

Hierbei wurde in allen Studien ein Ansprechen angenommen, wenn zum Studienende der MADRS-Score um mindestens 50 % verringert war.

Insgesamt berichteten 38 Studien mit Definitionen zum Ansprechen für die MADRS Daten (siehe Tabelle 54). Die Vollständigkeit der Daten variierte auch hier deutlich.

Kombinierte Ansprechraten

Wie bei der Remission wurden auch zur Auswertung der Ansprechraten zunächst primär die Daten für HAMD und MADRS extrahiert, bei fehlenden Daten für diese beiden Skalen wurden der CGI oder etwaige kombinierte Kriterien herangezogen. Die Definitionen der kombinierten oder auf CGI-Daten basierenden Kriterien zum Ansprechen sind Tabelle 49 zu entnehmen.

In 45 Studien wurden solche Kriterien (kombiniert oder CGI alleine) zum Ansprechen definiert. Eine ausschließliche Definition auf dieser Basis (keine Daten für HAMD oder MADRS alleine) war jedoch nur bei 6 Studien gegeben, für die bei 5 Studien auch Daten vorlagen (siehe Tabelle 55). Hierbei wurde ein Ansprechen angenommen, wenn zum Studienende der MADRS-Score oder der HAMD-21-Score um mindestens 50 % verringert war und der CGI-Score 1 oder 2 betrug. Bei Smeraldi 1998 musste ausschließlich eine 50%ige Verringerung von HAMD oder MADRS vorliegen.

Ergebnisse der Einzelstudien – Ansprechen

Tabelle 53, Tabelle 54 und Tabelle 55 ermöglichen einen Überblick der Daten zum Parameter Ansprechen. Die jeweiligen Ergebnisse der Einzelstudien für HAMD, MADRS und kombinierte Kriterien werden hierbei getrennt dargestellt. Die Betrachtung der Meta-Analysen zu Ansprechraten erfolgt nach den oben genannten Tabellen.

Vier Studien konnten nicht in eine Meta-Analyse integriert werden:

Die beiden einzigen „Langzeit“-Akutstudien an älteren Patienten (6 Monate Studiendauer) Allard 2004 und Trick 2004 mit den jeweiligen Komparatoren Citalopram bzw. Dosulepin konnten nicht zusammengefasst werden.

Beide Studien berichtete Ansprechraten zur MADRS, Trick 2004 lieferte auch HAMD-Daten. Für den Vergleich von Venlafaxin und Citalopram wurde bei Allard 2004 ein nicht statistisch signifikanter Unterschied berichtet, ein p-Wert wurde nicht angegeben. Bei Trick 2004 ergab

sich im Vergleich von Venlafaxin gegenüber Dosulepin ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied für die Ansprechraten von HAMD und MADRS.

Die placebo- und Fluoxetin-kontrollierte Akutstudie GMA-016-CSR berichtete lediglich statistisch signifikante p-Werte für den Vergleich von Venlafaxin und Placebo bzw. Fluoxetin. Da die Richtung dieses Effekts mangels Werten nicht einschätzbar war, konnte keine Interpretation erfolgen.

Die aktivkontrollierte Studie von Benkert 2006 untersuchte den Vergleich von Venlafaxin und Mirtazapin. Für die Ansprechraten in der HAMD wurde angegeben, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Substanzen bestand.

Tabelle 53: Ansprechraten in der HAMD (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Ansprechrate HAMD N (%)**[b,c]	**Behandlungsunterschied**[b] **p-Wert**	
			Placebo-Kontrolle	**Aktiv-Kontrolle**
Akutstudien				
lediglich placebokontrolliert				
Cunningham 1997				
Venlafaxin XR 75–150 mg	92	*64 (70)*	< 0,001	
Venlafaxin IR 75–150 mg	87	*46 (53)*	*0,005*	
Placebo	99	*32 (32)*		
Khan 1998				
Venlafaxin 75 mg	83	*38 (46)*	*< 0,05*	
Venlafaxin 150 mg	89	*37 (42)*	*„n. s.“*	
Venlafaxin 200 mg	81	*36 (44)*	*< 0,05*	
Placebo	93	*26 (28)*		
Mendels 1993				
Venlafaxin 50–75 mg	72	*31 (43)*	*„n. s.“*	
Venlafaxin 150–200 mg	77	*40 (51)*	*≤ 0,05*	
Placebo	75	*26 (35)*		
Rudolph 1998				
Venlafaxin 75 mg	77	*33 (43)*	*„n. s.“*	
Venlafaxin 225 mg	79	*42 (53)*	*< 0,01*	
Venlafaxin 375 mg	75	*41 (54)*	*< 0,01*	
Placebo	92	*28 (30)*		
Schweizer 1994				
Venlafaxin 75–225 mg	*64*	*42 (66)*	*<0,05*	
Placebo	*78*	*31 (40)*		
Thase 1997				
Venlafaxin XR 75–225 mg	91	*53* (58)	0,001	
Placebo	100	*29* (29)		
0600C1-217-US-CSR-45150				
Venlafaxin ER 75–225 mg	*n. g.*	*Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.*		
Placebo	*n. g.*			
600A-303-US				
Venlafaxin 75–225 mg	*70*	*37 (53)*	*„n. s.“*	
Placebo	*79*	*32 (41)*		
0600A1-343-GMR-25304				
Venlafaxin 150 mg	*66*	*Keine Ansprechraten auf HAMD berechnet.*		
Venlafaxin 225 mg	*68*			
Placebo	*71*			
0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642				
Venlafaxin 225–375 mg	*160*	*75 (47)*	*0,014*	
Placebo	*61*	*17 (28)*		

(Fortsetzung)

Tabelle 53 (Fortsetzung): Ansprechraten in der HAMD (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Ansprechrate HAMD N (%)**[b,c]	**Behandlungsunterschied**[b] **p-Wert**	
			Placebo-Kontrolle	**Aktiv-Kontrolle**
lediglich aktivkontrolliert				
Alves 1999				
Venlafaxin 75–150 mg	40	n. g. (87)[d]		„n. s.“
Fluoxetin 20–40 mg	47	n. g. (74)[d]		
Benkert 1996				
Venlafaxin 150 mg	85	44 (52)		0,44
Imipramin 200 mg	82	48 (59)		
Benkert 2006				
Venlafaxin XR 225 mg	115	n. g.		„n. s.“
Mirtazapin ODT 45 mg	127	n. g.		
Bielski 2004				
Venlafaxin XR 225 mg	98	n. g. (48)		„n. s.“
Escitalopram 20 mg	97	n. g. (61)		
Clerc 1994				
Venlafaxin 200 mg	33	*24* (73)		0,08
Fluoxetin 40 mg	34	*17* (50)		
Costa e Silva 1998				
Venlafaxin 75–150 mg	196	n. g. (70)[d]		0,152
Fluoxetin 20–40 mg	186	n. g. (58)[d]		
Dierick 1996				
Venlafaxin 75–150 mg	*148*	*107 (72)*		*0,089*
Fluoxetin 20 mg	*159*	*100 (63)*		
Gentil 2000				
Venlafaxin 75–150 mg	57	Keine Ansprechraten auf HAMD berechnet.		
Amitriptylin 75–150 mg	58			
Keller 2007a (Akutphase)				
Venlafaxin ER 75–300 mg	781	*567 (73)*		*0,478*
Fluoxetin 20–60 mg	266	*199 (75)*		
McPartlin 1998				
Venlafaxin XR 75 mg	175	n. g. (75)[d]		„n. s.“
Paroxetin 20 mg	161	n. g. (73)[d]		
Mehtonen 2000				
Venlafaxin 75–150 mg	75	49 (65)[e]		n. g.
Sertralin 50–100 mg	72	41 (57)[e]		
Montgomery 2004b				
Venlafaxin XR 75–150 mg	142	Keine Ansprechraten auf HAMD berechnet.		
Escitalopram 10–20 mg	146			
Samuelian 1998				
Venlafaxin 50–150 mg	52	*30* (59)		*0,13*
Clomipramin 50–150 mg	46	*20* (43)		

(Fortsetzung)

Tabelle 53 (Fortsetzung): Ansprechraten in der HAMD (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Ansprechrate HAMD N (%)**[b,c]	**Behandlungsunterschied**[b] **p-Wert**	
			Placebo-Kontrolle	**Aktiv-Kontrolle**
lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)				
Sauer 2003				
Venlafaxin ER 75–150 mg	76	*30* (40)		*0,372*
Amitriptylin ER 75–150 mg	75	*35* (47)		
Shelton 2006				
Venlafaxin XR 75–225 mg	76	49 (65)		0,220
Sertralin 50–150 mg	82	45 (55)		
Sir 2005				
Venlafaxin XR 75–225 mg	79	56 (71)		0,95
Sertralin 50–150 mg	79	56 (71)		
Tylee 1997				
Venlafaxin 75 mg	147	n. g. (65)[d]		0,352
Fluoxetin 20 mg	156	n. g. (69)[d]		
Tzanakaki 2000				
Venlafaxin 75–225 mg	55	Keine Ansprechraten auf HAMD berechnet.		
Fluoxetin 20–60 mg	54			
Zhang 2000				
Venlafaxin max. 300 mg	20	16 (80)[f]		n. g.
Amitriptylin max. 300 mg	20	15 (75)[f]		
0600A-321-GMR-18105				
Venlafaxin 25–150 mg	*64*	*42 (66)*		*0,85*
Maprotilin 25–150 mg	*62*	*39 (63)*		
0600A-326-GMR-20004				
Venlafaxin bis 225 mg	*58*	*Daten für HAMD Ansprechen liegen vor, ein Kriterium wurde aber nicht definiert.*		
Clomipramin bis 225 mg	*60*			
0600A-332-US-GMR-21989				
Venlafaxin 50–225 mg	*24*	*14 (58)*		*n. g.*
Fluoxetin 20–40 mg	*23*	*15 (65)*		
0600A1-347-FR-NE-CSR				
Venlafaxin 150 mg (BID)	*31*	*Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.*		
Venlafaxin 150 mg (TID)	*32*			
Fluvoxamin 200 mg (BID)	*29*			
0600A1-349-NE-UK-CSR				
Venlafaxin 75–150 mg	*82*	*Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.*		
Paroxetin 20–40 mg	*85*			
0600A1_351_GE-CSR_43127				
Venlafaxin 75–150 mg	*69*	*Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.*		
Moclobemid 300–450 mg	*73*			
0600-428-IT-SDC-3993				
Venlafaxin XR 75 mg	*58*	*40 (69)*		*0,039*
Paroxetin 20 mg	*56*	*28 (50)*		

(Fortsetzung)

Tabelle 53 (Fortsetzung): Ansprechraten in der HAMD (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Ansprechrate HAMD N (%)**[b,c]	**Behandlungsunterschied**[b] **p-Wert**	
			Placebo-Kontrolle	**Aktiv-Kontrolle**
lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)				
600A-654-AU				
Venlafaxin 75–150 mg	*108*	*Keine Ansprechraten auf HAMD berechnet.*		
Fluoxetin 20–40 mg	*118*			
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156		*Keine Ansprechraten auf HAMD berechnet.*		
Venlafaxin ER 75 mg	*19*			
Fluoxetin 20 mg	*17*			
aktiv- und placebokontrolliert				
Cunningham 1994				
Venlafaxin 75–200 mg	65	*31 (48)*	*„n. s.“*	*„n. s.“*
Trazodon 150–400 mg	71	*33 (46)*	*„n. s.“*	
Placebo	75	*30 (40)*		
Nemeroff 2007				
Venlafaxin IR 75–225 mg	96	51 (53)	< 0,025[g]	„n. s.“
Fluoxetin 20–60 mg	100	45 (45)	„n. s.“	
Placebo	101	37 (37)		
Rudolph 1999				
Venlafaxin XR 75–225 mg	95	n. g. (57)	n. g.	n. g.
Fluoxetin 20–60 mg	103	n. g. (50)	n. g.	
Placebo	97	n. g. (42)		
Silverstone 1999				
Venlafaxin IR 75–225 mg	122	*81 (66)*	< 0,001	*„n. s.“*
Fluoxetin 20–60 mg	119	*76 (64)*	< 0,001	
Placebo	118	*50 (42)*		
0600B-367-EU GMR-25782				
Venlafaxin 75 mg	*82*	*55 (67)*	*0,41*[h]	
Venlafaxin 150 mg	*75*	*45 (60)*		
Paroxetin 20 mg	*80*	*44 (55)*		
Placebo	*81*	*46 (57)*		
0600A1-372-US-GMR-32822				
Venlafaxin 200–375 mg	*133*	*86 (65)*	*< 0,001*	*„n. s.“*
Fluoxetin 40–80 mg	*135*	*74 (55)*	*0,005*	
Placebo	*139*	*52 (37)*		
0600C1-402-US-CA-CSR-48579				
Venlafaxin ER 75–300 mg	*287*	*174 (61)*	*„n. s.“*	*„n. s.“*
Sertralin max 50–200 mg	*288*	*167 (58)*	*„n. s.“*	
Placebo	*98*	*48 (49)*		

(Fortsetzung)

Tabelle 53 (Fortsetzung): Ansprechraten in der HAMD (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Ansprechrate HAMD N (%)**[b,c]	**Behandlungsunterschied**[b] **p-Wert**	
			Placebo-Kontrolle	**Aktiv-Kontrolle**
aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)				
GMA-016-CSR				
Venlafaxin 375 mg	*91*	*n. g.*	*0,012*	*0,005*
Fluoxetin 80 mg	*99*	*n. g.*	*„n. s."*	
Placebo	*95*	*n. g.*		
Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung				
0600B-671-UK				
Venlafaxin ER 75–300 mg		*Keine Ansprechraten auf HAMD berechnet.*		
Citalopram 20–60 mg				
Studien mit älteren Patienten				
Kok 2007				
Venlafaxin ER 75–375 mg	40	14 (35)		0,091
Nortriptylin 75–200 mg	41	22 (54)		
Mahapatra 1997				
Venlafaxin 50–150 mg	43	*26* (60)		*1,00*
Dosulepin 50–150 mg	47	*28* (60)		
Schatzberg 2006				
Venlafaxin IR 75–225 mg	93	n. g. (39)[d]	0,877[i]	
Fluoxetin 20–60 mg	99	n. g. (37)[d]		
Placebo	96	n. g. (43)[d]		
Smeraldi 1998				
Venlafaxin 75–150 mg	55	Keine Ansprechraten auf HAMD berechnet.		
Trazodon 150–300 mg	57			
Trick 2004				
Venlafaxin IR 75 mg	39	n. g. (80)[j]		0,9195[k]
Dosulepin 75 mg	42	n. g. (79)[j]		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in Auswertung
b: Wenn nicht anders angegeben: LOCF-Auswertung
c: Wenn nicht anders angegeben: Daten zur HAMD Responsedefinition und Version aus Tabelle 49
d: Aus Abbildung geschätzt
e: Die Prozentangaben wurden hier neu berechnet für die ITT-Population.
f: Berechnet, bezieht sich auf „vollständige" Remission und „signifikant gebessert" (Verbesserung ≥ 60 %).
g: Post-hoc-Test Venlafaxin vs. Placebo, Unterschied im Gesamttest zwischen allen Gruppen nicht statistisch signifikant (p = 0,067).
h: Gesamt p-Wert aus dem Fischers Exact Test
i: Zwischen allen 3 Gruppen
j: Wert für HAMD-Änderung ≥ 50 % (nicht explizit als Ansprechen definiert, aber konsistent mit den in anderen Studien angegebenen Kriterien).
k: Berechnung des IQWiG (χ^2 Test)
BID: 2-mal täglich Dosierungsschema, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, ITT: Intention-to-Treat, IR: immediate release, LOCF: Last Observation Carried Forward, n. g.: Das Kriterium wird genannt, es werden aber keine Daten berichtet., n. s.: nicht signifikant, ODT: orally disintegrating tablets, TID: 3-mal täglich Dosierungsschema, XL / XR / ER: extended release

Tabelle 54: Ansprechraten in der MADRS (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Ansprechrate MADRS N (%)**[b,c]	**Behandlungsunterschied**[b] **p-Wert**	
			Placebo-Kontrolle	**Aktiv-Kontrolle**
Akutstudien				
lediglich placebokontrolliert				
Cunningham 1997				
Venlafaxin XR 75–150 mg	92	*60 (65)*	<0,001	
Venlafaxin IR 75–150 mg	87	*42 (48)*	*0,004*	
Placebo	99	*27 (27)*		
Khan 1998				
Venlafaxin 75 mg	96	Keine Ansprechraten auf MADRS berechnet.		
Venlafaxin 150 mg	96			
Venlafaxin 200 mg	94			
Placebo	98			
Mendels 1993				
Venlafaxin 50–75 mg	72	*32 (44)*	*„n. s.“*	
Venlafaxin 150–200 mg	77	*42 (55)*	*≤0,05*	
Placebo	75	*25 (33)*		
Rudolph 1998				
Venlafaxin 75 mg	77	*31 (40)*	*<0,05*	
Venlafaxin 225 mg	79	*37 (47)*	*<0,01*	
Venlafaxin 375 mg	75	*42 (56)*	*<0,01*	
Placebo	91	*23 (25)*		
Schweizer 1994				
Venlafaxin 75–225 mg	*64*	*41 (64)*	<0,05	
Placebo	*77*	*29 (38)*		
Thase 1997				
Venlafaxin XR 75–225 mg	91	*44* (48)	0,005	
Placebo	100	*28* (28)		
0600C1-217-US-CSR-45150				
Venlafaxin ER 75–225 mg	*n. g.*	*Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.*		
Placebo	*n. g.*			
600A-303-US				
Venlafaxin 75–225 mg	*70*	*35 (50)*	*„n. s.“*	
Placebo	*79*	*29 (37)*		
0600A1-343-GMR-25304				
Venlafaxin 150 mg	*66*	*Keine Ansprechraten auf MADRS berechnet.*		
Venlafaxin 225 mg	*68*			
Placebo	*71*			
0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642				
Venlafaxin 225–375 mg	*160*	*81 (51)*	*<0,001*	
Placebo	*61*	*15 (25)*		

(Fortsetzung)

Tabelle 54 (Fortsetzung): Ansprechraten in der MADRS (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Ansprechrate MADRS N (%)**[b,c]	**Behandlungsunterschied**[b] **p-Wert**	
			Placebo-Kontrolle	**Aktiv-Kontrolle**
lediglich aktivkontrolliert				
Alves 1999				
Venlafaxin 75–150 mg	40	n. g. (89)[d]		„n. s.“
Fluoxetin 20–40 mg	47	n. g. (74)[d]		
Benkert 1996				
Venlafaxin 150 mg	85	44 (52)		0,28
Imipramin 200 mg	82	50 (61)		
Benkert 2006				
Venlafaxin XR 225 mg	115	Keine Ansprechraten auf MADRS berechnet.		
Mirtazapin ODT 45 mg	127			
Bielski 2004				
Venlafaxin XR 225 mg	98	n. g. (48)		„n. s.“
Escitalopram 20 mg	97	n. g. (59)		
Clerc 1994				
Venlafaxin 200 mg	33	*23* (70)		0,14
Fluoxetin 40 mg	34	*17* (50)		
Costa e Silva 1998				
Venlafaxin 75–150 mg	196	n. g. (73)[d]		0,064
Fluoxetin 20–40 mg	186	n. g. (57)[d]		
Dierick 1996				
Venlafaxin 75–150 mg	*148*	*102 (69)*		*0,40*
Fluoxetin 20 mg	*159*	*102 (64)*		
Gentil 2000				
Venlafaxin 75–150 mg	57	Keine Ansprechraten auf MADRS berechnet.		
Amitriptylin 75–150 mg	58			
McPartlin 1998				
Venlafaxin XR 75 mg	175	n. g. (75)[d]		„n. s.“
Paroxetin 20 mg	161	n. g. (73)[d]		
Mehtonen 2000				
Venlafaxin 75–150 mg	75	n. g.		0,581
Sertralin 50–100 mg	72	n. g.		
Montgomery 2004b				
Venlafaxin XR 75–150 mg	142	113 (80)		„n. s.“
Escitalopram 10–20 mg	146	113 (77)		
Samuelian 1998				
Venlafaxin 50–150 mg	52	*32* (62)		*0,47*
Clomipramin 50–150 mg	46	*25* (54)		
Tylee 1997				
Venlafaxin 75 mg	147	n. g. (66)		0,150
Fluoxetin 20 mg	156	n. g. (72)		

(Fortsetzung)

Tabelle 54 (Fortsetzung): Ansprechraten in der MADRS (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Ansprechrate MADRS N (%)**[b,c]	**Behandlungsunterschied**[b] **p-Wert**	
			Placebo-Kontrolle	**Aktiv-Kontrolle**
lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)				
Tzanakaki 2000				
Venlafaxin 75–225 mg	55	Keine Ansprechraten auf MADRS berechnet.		
Fluoxetin 20–60 mg	54			
0600A-321-GMR-18105				
Venlafaxin 25–150 mg	*64*	*45 (70)*		*0,85*
Maprotilin 25–150 mg	*62*	*42 (68)*		
0600A-326-GMR-20004				
Venlafaxin bis 225 mg	*58*	*Daten zu MADRS- Ansprechen verfügbar, jedoch kein Kriterium angegeben.*		
Clomipramin bis 225 mg	*60*			
0600A-332-US-GMR-21989				
Venlafaxin 50–225 mg	*24*	*12 (50)*		*n. g.*
Fluoxetin 20–40 mg	*23*	*18 (78)*		
0600A1-347-FR-NE-CSR				
Venlafaxin 150 mg (BID)	*31*	*Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.*		
Venlafaxin 150 mg (TID)	*32*			
Fluvoxamin 200 mg (BID)	*29*			
0600A1-349-NE-UK-CSR				
Venlafaxin 75–150 mg	*82*	*Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.*		
Paroxetin 20–40 mg	*85*			
0600A1_351_GE-CSR_43127				
Venlafaxin 75–150 mg	*69*	*Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.*		
Moclobemid 300–450 mg	*73*			
0600-428-IT-SDC-3993				
Venlafaxin XR 75 mg	*58*	*40 (69)*		*0,061*
Paroxetin 20 mg	*56*	*29 (52)*		
600A-654-AU				
Venlafaxin 75–150 mg	*112*	*Keine Ansprechraten auf MADRS berechnet.*		
Fluoxetin 20–40 mg	*125*			
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156				
Venlafaxin ER 75 mg	*32*	*Keine Ansprechraten auf MADRS berechnet.*		
Fluoxetin 20 mg	*31*			
aktiv- und placebokontrolliert				
Cunningham 1994				
Venlafaxin 75–200 mg	65	*34 (52)*	*„n. s.“*	*„n. s.“*
Trazodon 150–400 mg	71	*33 (46)*	*„n. s.“*	
Placebo	75	*33 (44)*		

(Fortsetzung)

Tabelle 54 (Fortsetzung): Ansprechraten in der MADRS (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Ansprechrate MADRS N (%)**[b,c]	**Behandlungsunterschied**[b] **p-Wert**	
			Placebo-Kontrolle	**Aktiv-Kontrolle**
aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)				
Lecrubier 1997				
Venlafaxin 75–150 mg	78	n. g. (83)	„signifikant“	„signifikant“
Imipramin 75–150 mg	75	n. g. (66)		
Placebo	76	n. g. (63)		
Nemeroff 2007				
Venlafaxin IR 75–225 mg	96	50 (52)	0,009	n. g.
Fluoxetin 20–60 mg	100	44 (44)	n. g.	
Placebo	101	34 (34)		
Rudolph 1999				
Venlafaxin XR 75–225 mg	95	n. g. (58)	n. g.	n. g.
Fluoxetin 20–60 mg	103	n. g. (51)	n. g.	
Placebo	97	n. g. (39)		
AK130939				
Venlafaxin XR 75–150 mg	*189*	*124* (66)	*0,001*	*n. g.*
Bupropion XL 150–300 mg	*202*	*115* (57)	*0,155*	
Placebo	*184*	*90* (49)		
WXL101497				
Venlafaxin XR 75–150 mg	*182*	*118* (65)	*< 0,001*	*n. g.*
Bupropion XL 150–300 mg	*187*	*106* (57)	*0,033*	
Placebo	*197*	*90* (46)		
0600B-367-EU GMR-25782				
Venlafaxin 75 mg	*82*	*54 (66)*	*0,63*[e]	
Venlafaxin 150 mg	*75*	*43 (57)*		
Paroxetin 20 mg	*79*	*47 (59)*		
Placebo	*81*	*46 (57)*		
0600A1-372-US-GMR-32822				
Venlafaxin 200–375 mg	*133*	*92 (68)*	*<0,001*	*„n. s.“*
Fluoxetin 40–80 mg	*135*	*78 (57)*	*0,004*	
Placebo	*139*	*56 (40)*		
0600C1-402-US-CA-CSR-48579				
Venlafaxin ER 75–300 mg	*256*	*170 (66)*	*0,010*	
Sertralin 50–200 mg	*249*	*165 (66)*		*0,010*
Placebo	*86*	*43 (50)*		
GMA-016-CSR				
Venlafaxin 375 mg	*91*	*n. g.*	*0,031*	*0,003*
Fluoxetin 80 mg	*99*	*n. g.*	*„n. s.”*	
Placebo	*95*	*n. g.*		

(Fortsetzung)

Tabelle 54 (Fortsetzung): Ansprechraten in der MADRS (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Ansprechrate MADRS N (%)**[b,c]	**Behandlungsunterschied**[b] **p-Wert**	
			Placebo-Kontrolle	**Aktiv-Kontrolle**
Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung				
Corya 2006				
Venlafaxin 75–375 mg	58	29 (50)		*0,091*
Fluoxetin 25 oder 50 mg	56	19 (34)		
0600B-671-UK				
Venlafaxin ER 75–300 mg	*194*	*Keine Ansprechraten auf MADRS berechnet.*		
Citalopram 20–60 mg	*202*			
Studien mit älteren Patienten				
Allard 2004				
Venlafaxin 75–150 mg	73	54 (74)[f]		„n. s.“
Citalopram 20–30 mg	75	55 (73)[f]		
De Vasconcelos Cunha 2007				
Venlafaxin IR 37,5–131,25 mg	14	8 (57)[g]	0,667	
Placebo	17	11 (65)[g]		
Kok 2007				
Venlafaxin ER 75–375 mg	40	18 (45)		0,733
Nortriptylin 75–200 mg	41	20 (49)		
Mahapatra 1997				
Venlafaxin 50–150 mg	43	*26* (60)		*0,53*
Dosulepin 50–150 mg	47	*25* (53)		
Schatzberg 2006				
Venlafaxin IR 75–225 mg	93	n. g. (41)[d]	0,648	0,324
Fluoxetin 20–60 mg	99	n. g. (36)[d]	0,597	
Placebo	96	n. g. (39)[d]		
Smeraldi 1998				
Venlafaxin 75–150 mg	55	*Keine Ansprechraten auf MADRS berechnet.*		
Trazodon 150–300 mg	57			
Trick 2004				
Venlafaxin IR 75 mg	39	n. g. (76)		0,3088[h]
Dosulepin 75 mg	42	n. g. (86)		

(Fortsetzung)

Tabelle 54 (Fortsetzung): Ansprechraten in der MADRS (Venlafaxin)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in Auswertung
b: Wenn nicht anders angegeben: LOCF-Auswertung
c: Wenn nicht anders angegeben: Daten zur MADRS-Responsedefinition aus Tabelle 49
d: Aus Abbildung geschätzt
e: Gesamt p-Wert aus dem Fisher's Exact Test.
f: Prozentangaben neu berechnet für ITT-Population
g: In der Publikation als „Remission" definiert, Kriterium konsistent mit den üblichen Response-Definitionen.
h: Berechnung des IQWiG (χ^2 Test)
BID: 2-mal täglich Dosierungsschema, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, ITT: Intention-to-Treat, IR: immediate release, LOCF: Last Observation Carried Forward, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale, n. g.: Das Kriterium wird genannt, es werden aber keine Daten berichtet., n. s.: nicht signifikant, ODT: orally disintegrating tablets, TID: 3-mal täglich Dosierungsschema, XL / XR / ER: extended release

Tabelle 55: Ansprechraten – kombiniertes oder auf CGI definiertes Kriterium (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Ansprechrate N (%)**[b,c]	**Behandlungsunterschied**[b] **p-Wert**	
			Placebo-Kontrolle	**Aktiv-Kontrolle**
lediglich placebokontrolliert				
0600A1-343-GMR-25304				
Venlafaxin 150 mg	*66*	*Ansprechraten auf CGI wurden berechnet, jedoch keine Definition angegeben.*		
Venlafaxin 225 mg	*68*			
Placebo	*71*			
aktiv- und placebokontrolliert				
Gentil 2000				
Venlafaxin 75–150 mg	57	n. g. (75)		„n. s."
Amitriptylin 75–150 mg	58	n. g. (76)		
Tzanakaki 2000				
Venlafaxin 75–225 mg	55	n. g. (65)		„n. s."
Fluoxetin 20–60 mg	54	n. g. (58)		
600A-654-AU				
Venlafaxin 75–150 mg	*108*	*n. g.*		*n. g.*
Fluoxetin 20–40 mg	*118*	*n. g.*		
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156				
Venlafaxin ER 75 mg	*32*	*14 (44)*[d]		0,685[e]
Fluoxetin 20 mg	*31*	*12 (39)*[d]		
0600B-671-UK				
Venlafaxin ER 75–300 mg	*194*	*131 (68)*		*0,725*
Citalopram 20–60 mg	*202*	*137 (68)*		
Smeraldi 1998				
Venlafaxin 75–150 mg	55	n. g. (67)[f]	n. g.	n. g.
Trazodon 150–300 mg	57	n. g. (50)[f]		

(Fortsetzung)

Tabelle 55 (Fortsetzung): Ansprechraten – kombiniertes oder auf CGI definiertes Kriterium (Venlafaxin)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in Auswertung
b: Wenn nicht anders angegeben: LOCF-Auswertung
c: Wenn nicht anders angegeben: Daten zur Responsedefinition aus Tabelle 49
d: Prozente neu berechnet für die ITT-LOCF-Population
e: Berechnung des IQWiG (χ^2 Test)
f: Globales Ansprechen
CGI: Clinical Global Impressions Scale, ER: extended release, ITT: Intention-to-Treat, LOCF: Last Observation Carried Forward, n. g.: Das Kriterium wird genannt, es werden aber keine Daten berichtet., n. s.: nicht signifikant

Ergebnisse der Meta-Analysen – Ansprechen

Abbildung 73 bis Abbildung 83 stellen die Meta-Analysen zum Ansprechen dar. Es wurde zunächst wieder ein relevanter Studienpool für diese Analysen identifiziert (Gesamtheit der „Kurzzeit"-Akutstudien bis 14 Wochen), unter Einbeziehen der Studien mit therapie-resistenten und mit älteren Patienten.

Anhand des relevanten Studienpools wurden folgende Meta-Analysen durchgeführt:

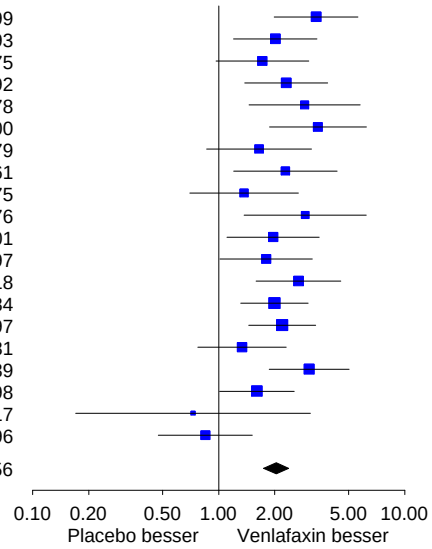
- eine Analyse vs. Placebo
- eine Analyse vs. SSRI
- eine Analyse vs. TZA
- 8 Analysen vs. die jeweilige aktive Vergleichssubstanz

Insgesamt waren fast alle verfügbaren Einzelstudienergebnisse (bis auf die unter Ergebnisse der Einzelstudien genannten) in Meta-Analysen enthalten.

Die Ergebnisse der beiden relevanten Skalen HAMD und MADRS sowie die Ergebnisse kombinierter Ansprechkriterien wurden für dieses dichotome Outcome wiederum in einem Pool zusammengefasst. Hierbei wurden bei Vorhandensein HAMD-Daten verwendet und mehrere Dosisarme zu einer Substanz zusammengefasst.

Response
Venlafaxin vs. Placebo

Studie	Venlafaxin n/N	Placebo n/N	Gewichtung %	OR 95%-KI
Cunningham 1997	110/179	32/99	5.66	3.34 [1.99, 5.60]
Khan 1998	111/253	26/93	5.68	2.01 [1.20, 3.38]
Mendels 1993	71/149	26/75	4.95	1.72 [0.97, 3.05]
Rudolph 1998	116/231	28/92	5.72	2.31 [1.38, 3.85]
Schweizer 1994	42/64	31/78	3.83	2.89 [1.46, 5.75]
Thase 1997	53/91	29/100	4.65	3.41 [1.87, 6.22]
600A-303-US	37/70	32/79	4.16	1.65 [0.86, 3.15]
0600B1-384-US-EU-CA-CSR-41642	75/160	17/61	4.25	2.28 [1.20, 4.33]
Cunningham 1994	31/65	30/75	3.96	1.37 [0.70, 2.68]
Lecrubier 1997	65/78	48/76	3.30	2.92 [1.37, 6.21]
Nemeroff 2007	51/96	37/101	5.00	1.96 [1.11, 3.47]
Rudolph 1999	54/95	41/97	4.97	1.80 [1.02, 3.19]
Silverstone 1999	81/122	50/118	5.58	2.69 [1.59, 4.54]
AK130939	124/189	90/184	7.27	1.99 [1.31, 3.02]
WXL101497	118/182	90/197	7.32	2.19 [1.45, 3.32]
0600B-367-EU-GMR-25782	100/157	46/81	5.28	1.33 [0.77, 2.31]
0600A1-372-US-GMR-32822	86/133	52/139	5.99	3.06 [1.87, 5.02]
0600C1-402-US-CSR-48579	174/287	48/98	6.50	1.60 [1.01, 2.54]
De Vasconcelos Cunha 2007	8/14	11/17	1.06	0.73 [0.17, 3.11]
Schatzberg 2006	36/93	41/96	4.87	0.85 [0.47, 1.51]
Gesamt (95%-KI)	1543/2708	805/1956	100.00	2.04 [1.74, 2.38]



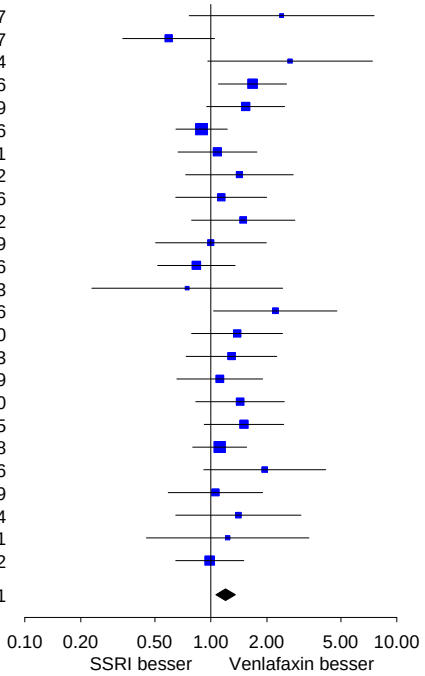
Heterogenität: Q=28.69, df=19 (p=0.071), I²=33.8%
Gesamteffekt: Z Score=8.97 (p=0.000), tau²=0.041

Abbildung 73: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Response
Venlafaxin vs. SSRI

Studie	Venlafaxin n/N	SSRI n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
Alves 1999	35/40	35/47	1.04	2.40	[0.76, 7.53]
Bielski 2004	47/98	59/97	3.85	0.59	[0.34, 1.05]
Clerc 1994	24/33	17/34	1.30	2.67	[0.96, 7.39]
Costa e Silva 1998	137/196	108/186	6.39	1.68	[1.10, 2.56]
Dierick 1996	107/148	100/159	5.11	1.54	[0.95, 2.50]
Keller2007a (Akutstudie)	567/781	199/266	9.79	0.89	[0.65, 1.23]
McPartlin 1998	131/175	118/161	5.01	1.08	[0.67, 1.77]
Mehtonen 2000	49/75	41/72	2.90	1.42	[0.73, 2.77]
Montgomery 2004b	113/142	113/146	3.92	1.14	[0.65, 2.00]
Shelton 2006	49/76	45/82	3.12	1.49	[0.79, 2.83]
Sir 2005	56/79	56/79	2.74	1.00	[0.50, 1.99]
Tylee 1997	96/147	108/156	5.15	0.84	[0.52, 1.35]
0600A-332-US-GMR-21989	14/24	15/23	0.98	0.75	[0.23, 2.43]
0600-428-IT-SDC-3993	40/58	28/56	2.25	2.22	[1.04, 4.77]
Nemeroff 2007	51/96	45/100	3.93	1.39	[0.79, 2.43]
Rudolph 1999	54/95	52/103	3.95	1.29	[0.74, 2.26]
Silverstone 1999	81/122	76/119	4.36	1.12	[0.66, 1.90]
0600B-367-EU-GMR-25782	100/157	44/80	4.12	1.44	[0.83, 2.48]
0600A1-372-US-GMR-32822	86/133	74/135	4.97	1.51	[0.92, 2.47]
0600C1-402-US-CSR-48579	174/287	167/288	9.18	1.12	[0.80, 1.56]
Corya 2006	29/58	19/56	2.30	1.95	[0.91, 4.15]
Schatzberg 2006	36/93	37/99	3.69	1.06	[0.59, 1.90]
Tzanakaki 2000	36/55	31/54	2.19	1.41	[0.65, 3.05]
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156	14/32	12/31	1.34	1.23	[0.45, 3.36]
0600B-671-UK	131/194	137/202	6.41	0.99	[0.65, 1.50]
Gesamt (95%-KI)	2257/3394	1736/2831	100.00	1.20	[1.07, 1.35]



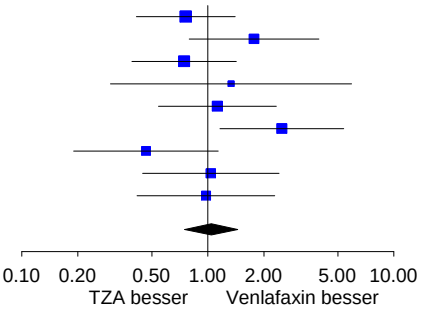
Heterogenität: Q=27.42, df=24 (p=0.285), I²=12.5%
Gesamteffekt: Z Score=3.03 (p=0.002), tau²=0.011

Abbildung 74: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

Response
Venlafaxin vs. TZA

Studie	Venlafaxin n/N	TZA n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
Benkert 1996	44/85	48/82	15.47	0.76	[0.41, 1.40]
Samuelian 1998	30/52	20/46	11.14	1.77	[0.80, 3.95]
Sauer 2003	30/76	35/75	14.55	0.75	[0.39, 1.42]
Zhang 2000	16/20	15/20	4.20	1.33	[0.30, 5.93]
0600-321-GMR-18105	42/64	39/62	12.59	1.13	[0.54, 2.33]
Lecrubier 1997	65/78	50/75	11.85	2.50	[1.16, 5.37]
Kok 2007	14/40	22/41	9.58	0.47	[0.19, 1.14]
Mahapatra 1997	26/43	28/47	10.37	1.04	[0.45, 2.41]
Gentil 2000	43/57	44/58	10.25	0.98	[0.42, 2.29]
Gesamt (95%-KI)	310/515	301/506	100.00	1.04	[0.75, 1.45]



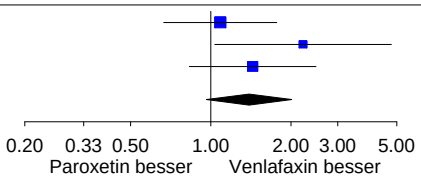
Heterogenität: Q=12.06, df=8 (p=0.148), I²=33.7%
Gesamteffekt: Z Score=0.25 (p=0.800), tau²=0.082

Abbildung 75: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, TZA: Tri- und tetrazyklische Antidepressiva, vs.: versus

Response
Venlafaxin vs. Paroxetin

Studie	Venlafaxin n/N	Paroxetin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
McPartlin 1998	131/175	118/161		43.22	1.08 [0.67, 1.77]
0600-428-IT-SDC-3993	40/58	28/56		20.61	2.22 [1.04, 4.77]
0600B-367-EU-GMR-25782	100/157	44/80		36.17	1.44 [0.83, 2.48]
Gesamt (95%-KI)	271/390	190/297		100.00	1.39 [0.96, 2.01]



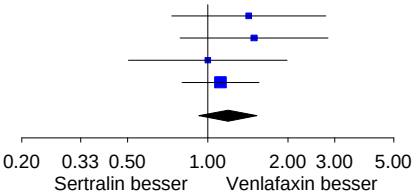
Heterogenität: Q=2.44, df=2 (p=0.295), I²=18.2%
Gesamteffekt: Z Score=1.76 (p=0.079), tau²=0.020

Abbildung 76: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Response
Venlafaxin vs. Sertralin

Studie	Venlafaxin n/N	Sertralin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
Mehtonen 2000	49/75	41/72		14.23	1.42 [0.73, 2.77]
Shelton 2006	49/76	45/82		15.40	1.49 [0.79, 2.83]
Sir 2005	56/79	56/79		13.40	1.00 [0.50, 1.99]
0600C1-402-US-CSR-48579	174/287	167/288		56.97	1.12 [0.80, 1.56]
Gesamt (95%-KI)	328/517	309/521		100.00	1.19 [0.93, 1.53]



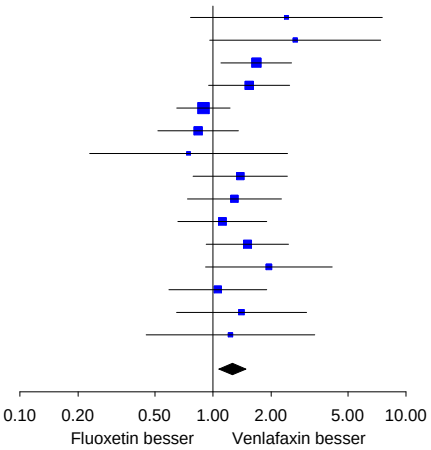
Heterogenität: Q=1.15, df=3 (p=0.765), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=1.36 (p=0.174), tau²=0.000

Abbildung 77: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Sertralin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Response
Venlafaxin vs. Fluoxetin

Studie	Venlafaxin n/N	Fluoxetin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
Alves 1999	35/40	35/47		1.90	2.40 [0.76, 7.53]
Clerc 1994	24/33	17/34		2.37	2.67 [0.96, 7.39]
Costa e Silva 1998	137/196	108/186		11.22	1.68 [1.10, 2.56]
Dierick 1996	107/148	100/159		9.05	1.54 [0.95, 2.50]
Keller2007a (Akutstudie)	567/781	199/266		16.80	0.89 [0.65, 1.23]
Tylee 1997	96/147	108/156		9.12	0.84 [0.52, 1.35]
0600A-332-US-GMR-21989	14/24	15/23		1.79	0.75 [0.23, 2.43]
Nemeroff 2007	51/96	45/100		7.02	1.39 [0.79, 2.43]
Rudolph 1999	54/95	52/103		7.05	1.29 [0.74, 2.26]
Silverstone 1999	81/122	76/119		7.75	1.12 [0.66, 1.90]
0600A1-372-US-GMR-32822	86/133	74/135		8.80	1.51 [0.92, 2.47]
Corya 2006	29/58	19/56		4.15	1.95 [0.91, 4.15]
Schatzberg 2006	36/93	37/99		6.59	1.06 [0.59, 1.90]
Tzanakaki 2000	36/55	31/54		3.96	1.41 [0.65, 3.05]
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156	14/32	12/31		2.43	1.23 [0.45, 3.36]
Gesamt (95%-KI)	1367/2053	928/1568		100.00	1.26 [1.07, 1.48]



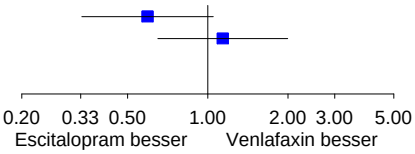
Heterogenität: Q=16.27, df=14 (p=0.297), I²=13.9%
Gesamteffekt: Z Score=2.83 (p=0.005), tau²=0.014

Abbildung 78: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Response
Venlafaxin vs. Escitalopram

Studie	Venlafaxin n/N	Escitalopram n/N	OR 95%-KI	OR 95%-KI
Bielski 2004	47/98	59/97		0.59 [0.34, 1.05]
Montgomery 2004b	113/142	113/146		1.14 [0.65, 2.00]



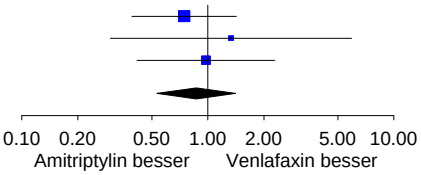
Heterogenität: Q=2.54, df=1 (p=0.111), I²=60.7%

Abbildung 79: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Response
Venlafaxin vs. Amitriptylin

Studie	Venlafaxin n/N	Amitriptylin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
Sauer 2003	30/76	35/75		56.72	0.75 [0.39, 1.42]
Zhang 2000	16/20	15/20		10.64	1.33 [0.30, 5.93]
Gentil 2000	43/57	44/58		32.63	0.98 [0.42, 2.29]
Gesamt (95%-KI)	89/153	94/153		100.00	0.87 [0.53, 1.41]



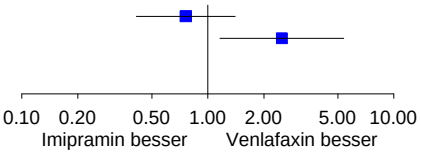
Heterogenität: Q=0.61, df=2 (p=0.739), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.58 (p=0.563), tau²=0.000

Abbildung 80: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Amitriptylin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Response
Venlafaxin vs. Imipramin

Studie	Venlafaxin n/N	Imipramin n/N	OR 95%-KI	OR 95%-KI
Benkert 1996	44/85	48/82		0.76 [0.41, 1.40]
Lecrubier 1997	65/78	50/75		2.50 [1.16, 5.37]



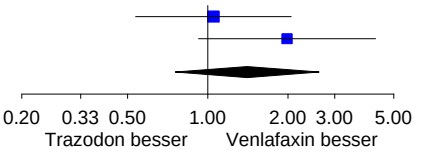
Heterogenität: Q=5.68, df=1 (p=0.017), I²=82.4%

Abbildung 81: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Imipramin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Response
Venlafaxin vs. Trazodon

Studie	Venlafaxin n/N	Trazodon n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
Cunningham 1994	31/65	33/71		54.25	1.05 [0.54, 2.06]
Smeraldi 1998	37/55	29/57		45.75	1.98 [0.92, 4.27]
Gesamt (95%-KI)	68/120	62/128		100.00	1.40 [0.75, 2.62]



Heterogenität: Q=1.5, df=1 (p=0.221), I²=33.1%
Gesamteffekt: Z Score=1.07 (p=0.284), tau²=0.067

Abbildung 82: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Trazodon, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

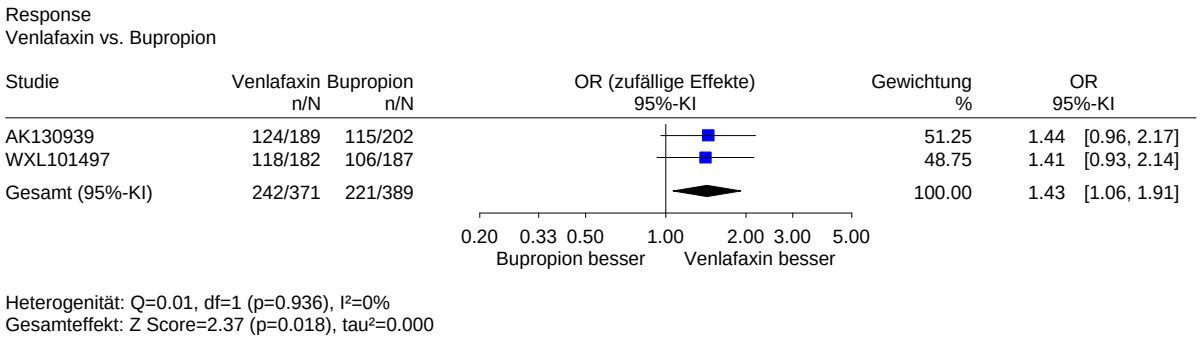


Abbildung 83: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Der Vergleich von Venlafaxin und Placebo für die Ansprechrate erbrachte einen klaren Effekt zugunsten von Venlafaxin (statistisch signifikantes Ergebnis bei mittlerer Heterogenität, Abbildung 73). Eine weitere und eingehendere Analyse spezieller Studien (Dosierung, spezielle Populationen etc.) wurde daher als nicht notwendig erachtet. Das Resultat wurde auch anhand einer Sensitivitätsanalyse ohne Berücksichtigung der Studien mit groben Mängeln bestätigt (siehe Kapitel 5.3.4).

Der Vergleich von Venlafaxin und SSRI zeigte ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin (Abbildung 74). Hierbei lag eine niedrige Heterogenität vor, sodass keine weiteren spezielleren Analysen erfolgten. Auch dieses Resultat wurde anhand einer Sensitivitätsanalyse ohne Berücksichtigung der Studien mit groben Mängeln bestätigt (siehe Kapitel 5.3.4). Die Analysen der einzelnen SSRI-Substanzen Paroxetin, Sertralin und Fluoxetin erbrachten bis auf Fluoxetin keine statistisch signifikanten Unterschiede zu Venlafaxin (Abbildung 76 bis Abbildung 78). Das statistisch signifikante Resultat von Venlafaxin gegenüber Fluoxetin wurde auch anhand einer Sensitivitätsanalyse ohne Berücksichtigung der Studien mit groben Mängeln bestätigt (siehe Kapitel 5.3.4). Hier gingen auch die meisten Studien aus dem SSRI-Pool in die Analyse ein. Der Vergleich zum SSRI Escitalopram war zu heterogen, um einen Gesamtschätzer abzubilden. Hier zeigten sich jeweils nicht statistisch signifikante, gegenläufige Studienergebnisse, weshalb der Effekt unklar blieb (Abbildung 79). Die Studie 0600B-671-UK war zwar im Pool der SSRI-Studien enthalten, konnte aber in keine Einzelsubstanzanalyse (Komparator Citalopram) integriert werden. Im Einzelergebnis zeigte sich für diese Studie mit therapieresistenten Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied.

Der Vergleich von Venlafaxin und TZA (Abbildung 75) erbrachte keine statistisch signifikanten Unterschiede bei mittlerer Heterogenität. Auch der Einzelsubstanzvergleich zum TZA Amitriptylin (Abbildung 80) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Zur Analyse von Venlafaxin gegenüber dem TZA Imipramin wurde aufgrund der hohen Heterogenität kein Gesamtschätzer präsentiert. Bei gegenläufigen Studienresultaten mit einem

statistisch signifikanten Vorteil von Venlafaxin bei Lecrubrier 1997 blieb der Gesamteffekt unklar (Abbildung 81). Auch in der Gruppe der TZA-Einzelsubstanzen konnten einige Studien zwar in den TZA-Pool, nicht jedoch in Einzelsubstanzanalysen aufgenommen werden. Keine dieser 4 Studien zeigte statistisch signifikante Resultate (Samuelian 1998 vs. Clomipramin, 0600-321-GMR-18105 vs. Maprotilin, Kok 2007 vs. Nortriptylin, Mahapatra 1997 vs. Dosulepin).

Die 2 Einzelsubstanzen Trazodon und Bupropion konnten weder dem SSRI noch dem TZA-Pool zugeordnet werden und wurden in separaten Meta-Analysen betrachtet. Für Trazodon ergab sich hierbei kein statistisch signifikanter Unterschied zu Venlafaxin (Abbildung 82). Der Vergleich zu Bupropion erbrachte hingegen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Venlafaxin (Abbildung 83).

Somit ergab sich für die Zielgröße Ansprechen in der Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin. Der Vergleich von Venlafaxin mit der Substanzklasse SSRI erbrachte einen Beleg für einen Zusatznutzen, welcher auch in der Einzelsubstanzanalyse gegenüber Fluoxetin beobachtet wurde. Die Vergleiche der weiteren SSRI-Einzelsubstanzen Sertralin, Escitalopram, Paroxetin und Citalopram (therapieresistente Patienten) zeigten keinen Beleg für einen Zusatznutzen.

Der Vergleich von Venlafaxin mit der Substanzklasse TZA erbrachte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin. Dieses Ergebnis zeigte sich auch für die Vergleiche mit den Einzelsubstanzen Amitriptylin, Clomipramin, Imipramin, Maprotilin sowie Dosulepin und Nortriptylin (beide mit älteren Patienten). Auch in der „Langzeit“-Akuttherapie mit älteren Patienten gegenüber den Komparatoren Citalopram und Dosulepin zeigte sich kein Beleg für einen Zusatznutzen.

Ebenfalls kein Beleg für einen Zusatznutzen wurde im Vergleich von Trazodon und Mirtazapin gegenüber Venlafaxin erbracht. Im Vergleich von Venlafaxin und Bupropion zeigte sich hingegen ein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin.

Depressionsskalen (Veränderung des Gesamtscores)

Hamilton Depression (Rating) Scale (HAMD)

Tabelle 48 zeigt, dass in fast allen Studien HAMD-Daten zur Untersuchung der Symptomreduktion bzw. Rückfallprävention oder Rezidivprophylaxe erhoben wurden. Sechs Akutstudien verwendeten diese Skala nicht, sondern ausschließlich MADRS. Daten zur Veränderung der HAMD-Gesamtscores am Studienende im Vergleich zum Beginn der Studie waren in 49 Studien (inklusive der 3 Langzeitstudien) verfügbar (Tabelle 56).

Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

Tabelle 48 ist zu entnehmen, dass ebenfalls in fast allen Studien MADRS-Daten erhoben wurden. Auch hier verwendeten 6 Studien ausschließlich die andere Skala, HAMD, hierunter auch eine Studie zur Rezidivprophylaxe. In 48 Studien mit MADRS-Erhebung (inklusive zweier Langzeitstudien) wurden Daten zu Gesamtscores dargestellt (Tabelle 57).

Ergebnisse der Einzelstudien – Depressionsskalen Gesamtscore

Tabelle 56 und Tabelle 57 liefern einen Überblick über die Daten der Einzelstudien zu diesem Parameter. Die Betrachtung der Meta-Analysen erfolgt nach den Tabellen.

Insgesamt konnten 17 Studien (19 Studienarme) nicht für die Meta-Analysen berücksichtigt werden. Grund hierfür war zumeist die lückenhafte Datenbasis, oft aufgrund fehlender Streuungsparameter. Im Folgenden sollen die Einzelergebnisse dieser Studien dargestellt werden. Wie bei den Meta-Analysen wurden hierbei zunächst die Daten der HAMD berücksichtigt, soweit vorhanden.

Insgesamt 11 Studien(-arme) konnten wegen unvollständiger Daten nicht in Meta-Analysen integriert werden. Zu den in diesen Studien(-armen) eingesetzten Vergleichssubstanzen liegen im folgenden Kapitel jedoch Meta-Analysen der Studien mit vollständigen Daten vor. Es wurde überprüft, ob die Einzelergebnisse der nicht eingeschlossenen Studien(-arme) relevant gegenläufig zum Ergebnis der Meta-Analyse (Patientenzahl, Effektrichtung) waren. Dies war nicht der Fall. Die Vergleichssubstanzen verteilten sich wie folgt:

- 5 Studienarme versus Placebo (Rudolph 1998, 0600A-303-US, 0600A1-343-GMR-25304, Cunningham 1994, Lecrubier 1997)
- 4 Studien versus Fluoxetin (Alves 1999, Costa e Silva 1998, Tzanakaki 2000, 0600A-332-US-GMR-21989)
- jeweils eine Studie versus Amitriptylin und Sertralin (Gentil 2000, Mehtonen 2000)

Die Einzelergebnisse dieser Studien(-arme) werden hier nicht weiter diskutiert, da das

Gesamtergebnis des Vergleichs von Venlafaxin gegenüber diesen Substanzen anhand einer Meta-Analyse evaluiert wird.

Verbleibende 8 Studien(-arme) konnten nicht in eine Meta-Analyse integriert werden und betrafen Vergleichssubstanzen, zu denen im folgenden Kapitel keine Meta-Analysen vorlagen. Hierbei lieferten folgende Studien keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Venlafaxin und der jeweiligen Therapiealternative:

- Benkert 2006 versus Mirtazapin
- Montgomery 2004b versus Escitalopram
- Cunningham 1994 versus Trazodon
- Trick 2004 versus Dosulepin, ältere Patienten, 26 Wochen
- Allard 2004 versus Citalopram, ältere Patienten, 6 Monate (MADRS-Daten)

Bei 2 Studien lagen andere Resultate vor:

- Smeraldi 1998, versus Trazodon, ältere Patienten: Es wurde ein statistisch signifikanter p-Wert berichtet. In Bezug auf die Relevanz dieses Unterschieds lagen Teile des Konfidenzintervalls bei einer Cohen's-d-Berechnung mit -0.37 (95 %-KI [-0,74; 0,01]) oberhalb eines kleinen Effekts, der nach einer Interpretation des Cohen's d mit 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen angegeben wird [58]. Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.
- Lecrubier 1997, versus Imipramin: Es wurden lediglich Änderungswerte für die MADRS angegeben. Da zu den berichteten Änderungen im Vergleich zu Studienbeginn die Streuungsmaße fehlten konnte auch keine Berechnung eines p-Werts erfolgen, eine Beurteilung des Gruppenunterschieds ist deshalb nicht möglich.

Die einzige Rückfallpräventionsstudie Simon 2004 konnte ebenfalls in keine Meta-Analyse integriert werden. Die Ergebnisse der Langzeitstudien zum Gesamtscore werden in einem anderen Kapitel zusammen mit den Ergebnissen für Rückfälle und Rezidive dargestellt (siehe 5.3.2.4).

Tabelle 56: Veränderung der HAMD-17 (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N[a]**	**Wert bei Studienbeginn (SD)**	**Wert zum Studienende[b] (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn[b,c] (SD)**	**Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert**	
					vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**
Akutstudien						
lediglich placebokontrolliert						
Cunningham 1997						
Venlafaxin XR 75–150 mg	92	24,5 (n. g.)[aa]	9,4[d] (0,76)[e]	*-15,11[d] (n. g.)*	*-6,40[f] (-8,45; -4,34);*<0,001[g]	
Venlafaxin IR 75–150 mg	87	24,0 (n. g.)[aa]	12,3[d] (0,79)[e]	*-12,25[d] (n. g.)*	*-3,54[f] (-5,65; -1,43)*; 0,001[g]	
Placebo	99	24,9 (n. g.)[aa]	15,8[d] (0,73)[e]	*-8,71[d] (n. g.)*		
Khan 1998						
Venlafaxin 75 mg	83	24,3 (n. g.)[aa]	13,23[d] (0,84)[h]	*-11,61[d] (0,89)[h]*	*-4,38[i]*(n. g.); ≤0,05[g]	
Venlafaxin 150 mg	89	24,5 (n. g.)[aa]	14,23[d] (0,81)[h]	*-10,59[d] (0,82)[h]*	*-3,35 [i]*(n. g.); ≤0,05[g]	
Venlafaxin 200 mg	81	24,8 (n. g.)[aa]	12,94[d] (0,86)[h]	*-12,09[d] (0,88)[h]*	*-4,86[i]*(n. g.); ≤0,05[g]	
Placebo	93	25,1 (n. g.)[aa]	17,52[d] (0,79)[h]	*-7,23[d] (0,79)[h]*		
Mendels 1993						
Venlafaxin 50–75 mg	72	25,4 (3,5)[aa]	14,5 (n. g.)	-10,92 (6,74)	n. g.; *„n. s.“*	
Venlafaxin 150–200 mg	77	25,6 (4,2)[aa]	13,7 (n. g.)	-11,83 (7,93)	n. g.; *„n. s.“*	
Placebo	75	25,4 (3,6)[aa]	15,9 (n. g.)	-9,49 (7,72)		
Rudolph 1998						
Venlafaxin 75 mg	77	*26,0 (n. g.)[aa]*	*14,9 (n. g.)*	*-11,1 (n. g.)*	n. g.; ≤0,05[j,k]	
Venlafaxin 225 mg	79	*26,0 (n. g.)[aa]*	*14,1 (n. g.)*	*-11,9 (n. g.)*	n. g.; ≤0,05[j,k]	
Venlafaxin 375 mg	75	*24,9 (n. g.)[aa]*	*14,4 (n. g.)*	*-10,5 (n. g.)*	n. g.; ≤0,05[j,k]	
Placebo	92	*25,3 (n. g.)[aa]*	*18,6 (n. g.)*	*-6,7 (n. g.)*		
Schweizer 1994						
Venlafaxin 75–225 mg	64	25,4 (3,3)[aa]	*11,47 (n. g.)*	-13,9 (7,1)	n. g.; <0,05[l]	
Placebo	78	24,6 (2,9)[aa]	*15,12 (n. g.)*	-9,4 (7,7)		

(Fortsetzung)

Tabelle 56 (Fortsetzung): Veränderung der HAMD-17 (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Wert bei Studienbeginn (SD)**	**Wert zum Studienende**[b] **(SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b,c] **(SD)**	**Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert**	
					vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**
Thase 1997						
Venlafaxin XR 75–225 mg	91	24,1 (n. g.)[aa]	12,4[d] (0,86)[h]	*-11,70[d] (n. g.)*	*-4,45[f] (-6,66; -2,25);≤0,001[g]*	
Placebo	100	24,1 (n. g.)[aa]	16,8[d] (0,81)[h]	*-7,24[d] (n. g.)*		
0600C1-217-US-CSR-45150						
Venlafaxin ER 75–225 mg	*n. g.*	*n. g.*	*Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.*			
Placebo	*n. g.*	*n. g.*				
0600A-303-US						
Venlafaxin 75–225 mg	*69*	*23,6*	*13,43 (n. g.)*	*-10,14 (n. g.)*	*n. g.; „n. s.“*	
Placebo	*79*	*24,6*	*14,71 (n. g.)*	*-9,89 (n. g.)*		
0600A1-343-GMR-25304						
Venlafaxin 150 mg	*66*	*n. g.*	*n. g.*	*-9,3 (n. g.)*	*n. g.; „signifikant“*	
Venlafaxin 225 mg	*68*	*n. g.*	*n. g.*	*-9,0 (n. g.)*	*n. g.; „signifikant“*	
Placebo	*71*	*n. g.*	*n. g.*	*-4,63 (n. g.)*		
0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642						
Venlafaxin 225–375 mg	*160*	*26,6 (5,3)[ac]*	*15,1 (n. g.)*	*-11,4 (0,74)[h]*	*n. g.; <0,001[j,k]*	
Placebo	*61*	*26,0 (5,2)[ac]*	*19,5 (n. g.)*	*-6,5 (1,20)[h]*		
lediglich aktivkontrolliert						
Alves 1999						
Venlafaxin 75–150 mg	40	27,9 (5,2)[aa]	8,5 (n. g.)[m]	n. g.		n. g.; „n. s.“
Fluoxetin 20–40 mg	47	26,9 (3,9)[aa]	11,0 (n. g.)[m]	n. g.		

(Fortsetzung)

Tabelle 56 (Fortsetzung): Veränderung der HAMD-17 (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N[a]**	**Wert bei Studienbeginn (SD)**	**Wert zum Studienende[b] (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn[b,c] (SD)**	**Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert**	
					vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**
Benkert 1996						
Venlafaxin 150 mg	85	30,6 (6,3)[aa]	n. g.	n. g.		n. g., n. g.
Imipramin 200 mg	82	28,8 (6,6)[aa]	n. g.	n. g.		
Benkert 2006						
Venlafaxin XR 225 mg	115	24,9 (2,9)[ab]	n. g.	-11,5[m] (n. g.)		n. g., „n. s.“
Mirtazapin ODT 45 mg	127	24,6 (2,8)[ab]	n. g.	-12,5 [m] (n. g.)		
Bielski 2004						
Venlafaxin XR 225 mg	98	27,4 (4,5)[ab]	n. g.	-12,9 (9,1)		n. g.; „n. s.“
Escitalopram 20 mg	97	28,6 (4,1)[ab]	n. g.	-14,9 (9,0)		
Clerc 1994						
Venlafaxin 200 mg	33	29,1 (5,2)[aa]	11,2[d](1,9)[h]	-18,0 (*1,8*)[h]		*-6,0[f] (-11,3;-0,7);* 0,027[g]
Fluoxetin 40 mg	34	29,7 (4,2)[aa]	17,2[d](1,9)[h]	-12,4 (*2,1*)[h]		
Costa e Silva 1998						
Venlafaxin 75–150 mg	196	30,4 (6,2)	10[m]	n. g.[n]		n. g.; „n. s.“
Fluoxetin 20–40 mg	186	29,7 (5,3)	10,5[m]			
Dierick 1996						
Venlafaxin 75–150 mg	*148*	26,8 (n. g.)[aa]	10,7 [d] (0,8)[h]	*-16,1 (0,8)*[h]		*-1,7[f](-3,8; 0,4)*; 0,12[g]
Fluoxetin 20 mg	*159*	26,8 (n. g.)[aa]	12,4 [d] (0,7)[h]	*-14,3 (0,7)*[h]		
Gentil 2000						
Venlafaxin 75–150 mg	57	23,9 (3,0)[aa]	9[m] (n. g.)	n. g.		n. g.; „n. s.“
Amitriptylin 75–150 mg	58	24,5 (3,2)[aa]	7[m] (n. g.)	n. g.		

(Fortsetzung)

Tabelle 56 (Fortsetzung): Veränderung der HAMD-17 (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Wert bei Studienbeginn (SD)**	**Wert zum Studienende**[b] **(SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b,c] **(SD)**	**Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert**	
					vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**
Keller 2007a (Akutphase)						
Venlafaxin ER 75–300 mg	781	22,6 (3,1)	9,2 (0,3)[h]	n. g.		n. g.; 0,456 [o]
Fluoxetin 20–60 mg	266	23,0 (3,2)	8,9 (0,4)[h]	n. g.		
McPartlin 1998						
Venlafaxin XR 75 mg	175	23 (4)	8,0[m] (n. g.)	-14,7 (7,6)		n. g.; 0,50[p]
Paroxetin 20 mg	161	23 (4)	8,5[m] (n. g.)	-14,1 (7,6)		
Mehtonen 2000						
Venlafaxin 75–150 mg	75	25,5 (3,5)[aa]	8,5[m] (n. g.)	n. g.		n. g.; „n. s.“
Sertralin 50–100 mg	72	25,8 (4,5)[aa]	11[m] (n. g.)	n. g.		
Montgomery 2004b						
Venlafaxin 75–150 mg	142	20,4 (5,8)	n. g.	-12,83 (n. g.)		n. g.; „n. s.“
Escitalopram 10–20 mg	146	19,9 (5,7)	n. g.	-12,52 (n. g.)		
Samuelian 1998						
Venlafaxin 50–150 mg	51	27,8[d] (n. g.)[aa]	15,3 (1,5)[d,h]	*-12,5 (11,6)*		*-1,5*[f] *(-7,6; 4,6)*; 0,49[g]
Clomipramin 50–150 mg	46	27,8[d] (n. g.)[aa]	16,8 (1,6)[d,h]	*-11,0 (10,1)*		
Sauer 2003						
Venlafaxin ER 75–150 mg	76	23,6 (1,7)[aa]	13,1 (6,2)	-10,5 (0,71)[d,h]		n. g.; „n. s.“
Amitriptylin ER 75–150 mg	75	23,6 (1,8)[aa]	13,3 (6,5)	-10,4 (0,71)[d,h]		

(Fortsetzung)

Tabelle 56 (Fortsetzung): Veränderung der HAMD-17 (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Wert bei Studienbeginn (SD)**	**Wert zum Studienende**[b] **(SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b,c] **(SD)**	**Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert**	
					vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**
Shelton 2006						
Venlafaxin XR 75–225 mg	76	22,4 (2,9)	9,7 (6,4)	n. g.		n. g.; „n. s.“
Sertralin 50–150 mg	82	22,1 (2,9)	10,8 (6,4)	n. g.		
Sir 2005						
Venlafaxin XR 75–225 mg	79[q]	23,5 (4,4)	n. g.	-14,3[r] (0,94)[h]		1,6[s] (-0,7; 4,0); 0,17[l]
Sertraline 50–150 mg	79	23,4 (4,4)	n. g.	-15,9[r] (0,95)[h]		
Tylee 1997						
Venlafaxin 75 mg	147	22,4 (5,0)[ac]	8,99 (n. g.)	-12,5[d] (n. g.)		0,94[i] (-0,69;2,57); 0,259[g]
Fluoxetin 20 mg	156	22,5 (4,4)[ac]	7,77 (n. g.)	-13,4[d] (n. g.)		
Tzanakaki 2000						
Venlafaxin 75–225 mg	55	27,8 (5,6)[aa]	11[m] (n. g.)	n. g.		n. g.; n. g.
Fluoxetin 20–60 mg	54	27,1 (5,6)[aa]	12[m] (n. g.)	n. g.		
Zhang 2000						
Venlafaxin max. 300 mg	20	27,1 (5,0)	8,8 (6,0)	n. g.		n. g.; n. g.
Amitriptylin max. 300 mg	20	30,3 (6,6)	6,7 (7,6)	n. g.		
0600A-321-GMR-18105						
Venlafaxin 25–150 mg	*64*	*30,1 (5,3)*[aa]	*11,0 (1,0)*[d,h]	*-17,7 (10,4)*		*n. g.; 0,82*[g]
Maprotilin 25–150 mg	*62*	*30,3 (4,6)*[aa]	*11,3 (1,1)*[d,h]	*-17,1 (12,1)*		
0600A-326-GMR-20004						
Venlafaxin bis 225 mg	*58*	*27,1 (6,8)*[ac]	*15,3 (1,3)*[d,h]	*-11,4 (11,3)*		*n. g.; 0,10*[g]
Clomipramin bis 225 mg	*60*	*26,4 (7,1)*[ac]	*12,2 (1,3)*[d,h]	*-14,4 (8,4)*		

(Fortsetzung)

Tabelle 56 (Fortsetzung): Veränderung der HAMD-17 (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Wert bei Studienbeginn (SD)**	**Wert zum Studienende**[b] **(SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b,c] **(SD)**	**Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert**	
					vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**
0600A-332-US-GMR-21989						
Venlafaxin 50–225 mg	*24*	*23,6 (n. g.)*[ac]	*12,38 (n. g.)*	*-11,25 (n. g.)*		*n. g.; 0,283*[j]
Fluoxetin 20–40 mg	*23*	*23,0 (n. g.)*[ac]	*9,57 (n. g.)*	*-13,48 (n. g.)*		
0600A1-347-FR-NE-CSR						
Venlafaxin 150 mg (BID)	*31*	*n. g.*				
Venlafaxin 150 mg (TID)	*32*	*n. g.*	*Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.*			
Fluvoxamin 200 mg (BID)	*29*	*n. g.*				
0600A1-349-NE-UK-CSR						
Venlafaxin 75–150 mg	*82*	*n. g.*	*Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.*			
Paroxetin 20–40 mg	*85*	*n. g.*				
0600A1_351_GE-CSR_43127						
Venlafaxin 75–150 mg	*69*	*29,5 (6,8)*	*Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.*			
Moclobemid 300–450 mg	*73*	*29,5 (7,3)*				
0600-428-IT-SDC-3993						
Venlafaxin XR 75 mg	*58*	*27,9 (6,7)*[ac]	*12,1 (7,0)*	*-15,8 (8,6)*		*-1,83*[s] *(-5,2; 1,5); 0,181*[p]
Paroxetin 20 mg	*56*	*28,0 (7,5)*[ac]	*14,0 (8,7)*	*-14,0 (9,5)*		
600A-654-AU						
Venlafaxin 75–150 mg	*108*	*24,3 (5,5)*[aa]	*12,1 (8,0)*	*-12,2 (8,0)*		*n. g.; n. g.*
Fluoxetin 20–40 mg	*118*	*24,2 (5,0)*[aa]	*11,4 (6,9)*	*-12,8 (8,0)*		
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156						
Venlafaxin ER 75 mg	*19*	*26,4 (4,9)*[aa]	*8,3 (7,2)*[t]	*-18,3 (1,5)*[d,h,t]		*-2,8 (-7,4;1,7)*[t,i]*; 0,217*[l]
Fluoxetin 20 mg	*17*	*24,7 (5,0)*[aa]	*9,1 (5,8)*[t]	*-15,5 (1,6)*[d,h,t]		

(Fortsetzung)

Tabelle 56 (Fortsetzung): Veränderung der HAMD-17 (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N[a]**	**Wert bei Studienbeginn (SD)**	**Wert zum Studienende (SD)[b]**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn[b,c] (SD)**	**Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert**	
					vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**
aktiv- und placebokontrolliert						
Cunningham 1994						
Venlafaxin 75–200 mg	65	25,02 (n. g.)[aa]	13,09 (n. g.)	*-11,92 (n. g.)*	n. g.; ≤ 0,05[g]	*n. s.*
Trazodon 150–400 mg	71	24,66 (n. g.)[aa]	13,97 (n. g.)	*-10,58 (n. g.)*	n. g.; ≤ 0,05[g]	
Placebo	75	24,41 (n. g.)[aa]	15,53 (n. g.)	*-8,88 (n. g.)*		
Nemeroff 2007						
Venlafaxin IR 75–225 mg	96	23,5 (3,2)[aa]	*12,3 (7,3)*	n. g.	n. g.; 0,016[o,u]	n. g.; 0,130[o,u]
Fluoxetin 20–60 mg	100	23,7 (3,2)[aa]	*13,9 (7,6)*	n. g.	n. g.; 0,36[o,u]	
Placebo	101	23,7 (3,3)[aa]	*14,9 (7,4)*	n. g.		
Rudolph 1999						
Venlafaxin XR 75–225 mg	95	*25,3 (3,7)[aa]*	12,5 (0,82)[d,e]	*-12,9 (0,84)[d,h]*	n. g.; 0,052[g]	*n. g.; 0,14[g]*
Fluoxetin 20–60 mg	103	*25,5 (3,3)[aa]*	14,2 (0,84)[d,e]	*-11,2 (0,78)[d,h]*	n. g.; 0,611[g]	
Placebo	97	*25,3 (3,7)[aa]*	14,8 (0,82)[d,e]	*-10,6 (0,78)[d,h]*		
Silverstone 1999						
Venlafaxin 75 225 mg	122	27,2[d] (n. g.)[aa]	11,3[d] (0,79)[e]	*-15,9[d] (n. g.)*	*-4,7[f] (-6,9; -2,6); <0,001[g]*	*-0,6[f] (-2,8; 1,6); 0,57[g]*
Fluoxetin 20–60 mg	119	27,2[d] (n. g.)[aa]	12,0[d] (0,79)[e]	*-15,3[d] (n. g.)*	*-4,1[f] (-6,3; -1,9); <0,001[g]*	
Placebo	118	27,2[d] (n. g.)[aa]	16,1[d] (0,79)[e]	*-11,2[d] (n. g.)*		
0600B-367-EU-GMR-25782						
Venlafaxin 75 mg	*82*	*26,6 (n. g.)*	*10,9[d] (1,15)[e]*	*-15,6[d] (n. g.)*	*-2,6[f] (-5,9; 0,6); 0,11[g]*	*-4,8[f] (-8,0;-1,5);0,005[g]*
Venlafaxin 150 mg	*75*	*26,6 (n. g.)*	*12,0[d] (1,28)[e]*	*-14,6[d] (n. g.)*	*-1,6[f] (-4,9; 1,8); 0,37[g]*	*-3,7[f] (-7,1; -0,3); 0,034[g]*
Paroxetine 20 mg	*80*	*26,6 (n. g.)*	*15,7[d] (1,20)[e]*	*-10,9[d] (n. g.)*	*2,2[f] (-2,3; 4,4); 0,20[g]*	
Placebo	*81*	*26,6 (n. g.)*	*13,6[d] (1,20)[e]*	*-13,0[d] (n. g.)*		

(Fortsetzung)

Tabelle 56 (Fortsetzung): Veränderung der HAMD-17 (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Wert bei Studienbeginn (SD)**	**Wert zum Studienende (SD)**[b]	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b,c] **(SD)**	**Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert**	
					vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**
0600A1-372-US-GMR-32822						
Venlafaxin 200–375 mg	*133*	*24,0 (n. g.)*[ac]	*10,7 (n. g.)*	*-13,2 (0,60)*[h]	*n. g.; <0,001*[j,k]	*n. g.; 0,134*[j]
Fluoxetin 40–80 mg	*135*	*24,7 (n. g.)*[ac]	*12,7 (n. g.)*	*-11,9 (0,98)*[h]	*n. g.; 0,003*[j,k]	
Placebo	*139*	*24,4 (n. g.)*[ac]	*15,2 (n. g.)*	*-9,1 (0,71)*[h]		
0600C1-402-US-CA-CSR-48579						
Venlafaxin ER 75–300 mg	*287*	*23,0 (n. g.)*	*10,2 (n. g.)*	*-12,8 (0,43)*[h]	*n. g.; 0,01*[j]	*n. g.; 0,177*[j]
Sertralin 50–200 mg	*288*	*23,3 (n. g.)*	*11,1 (n. g.)*	*-12,1 (0,48)*[h]	*n. g.; 0,109*[j]	
Placebo	*98*	*23,1 (n. g.)*	*12,5 (n. g.)*	*-10,5 (0,84)*[h]		
GMA-016-CSR						
Venlafaxin 375 mg	*91*	*29,9 (0,41)*[aa,h]	*15,6 (1,03)*[aa,h]	*n. g.*	*n. g.; 0,023*[g,u]	*n. g.; 0,0597*[g]
Fluoxetin 80 mg	*99*	*29,5 (0,40)*[aa,h]	*18,1 (0,89)*[aa,h]	*n. g.*	*n. g.; 0,6704*[g,u]	
Placebo	*95*	*29,4 (0,38)*[aa,h]	*18,4 (0,94)*[aa,h]	*n. g.*		
Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung						
0600B-671-UK						
Venlafaxin ER 75–300 mg	*194*	*28,6 (5,7)*	*11,7 (9,7)*	*-17,0 (10,5)*		*n. g.; 0,4778*[g]
Citalopram 20–60 mg	*202*	*28,8 (5,4)*	*12,4 (10,3)*	*-16,5 (9,4)*		
Studien mit älteren Patienten						
Kok 2007						
Venlafaxin ER 75–375 mg	40	25,0 (5,2)	n. g.	-10,5 (7,5)	n. g.	n. g.; 0,332
Nortriptylin 75–200 mg	41	23,8 (5,3)	n. g.	-12,4 (10,0)		
Mahapatra 1997						
Venlafaxin 50–150 mg	42	*28,7 (5,8)*[aa]	*12,4 (10,9)*	*-16,4 (11,5)*		n. g.; 0,92[g]
Dosulepin 50–150 mg	47	*27,3 (5,2)*[aa]	*11,8 (9,0)*	*-15,5 (11,4)*		

(Fortsetzung)

Tabelle 56 (Fortsetzung): Veränderung der HAMD-17 (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Wert bei Studienbeginn (SD)**	**Wert zum Studienende (SD)**[b]	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b,c] **(SD)**	**Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert**	
					vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**
Schatzberg 2006						
Venlafaxin IR 75–225 mg	93	*23,7 (0,35)*[h]	15[m] (n. g.)	n. g.	n. g.; *0,97*[o,u]	n. g.; *0,16*[o,u]
Fluoxetin 20–60 mg	99	*23,9 (0,32)*[h]	16[m] (n. g.)	n. g.	n. g.; *0,16*[o,u]	
Placebo	96	*23,5 (0,31)*[h]	15[m] (n. g.)	n. g.		
Smeraldi 1998						
Venlafaxin 75–150 mg	55	28,2 (5,7)	15,3 (10,6)	n. g.		-4 (-8,05;0,05)[ad]; 0,05
Trazodon 150–300 mg	57	27,5 (5,9)	19,3 (11,0)	n. g.		
Trick 2004						
Venlafaxin IR 75 mg	25	21,6 (0,74)[h]	6,72 (0,95)[h]	n. g.		n. s.
Dosulepin 75 mg	29	21,0 (0,68)[h]	7,28 (0,94)[h]	n. g.		
Langzeitstudien (Rückfallprävention)						
Simon 2004 Erhaltungsphase						
Venlafaxin XR 75–225 mg	144[v]	*6,5*[d] *(n. g.)*[aa]	*9,1*[d] *(7,8; 10,4)*[x]	*2,7 (0,70)*[h]	-4,2 (-6,24; -2,16)[ad]; *< 0,001*	
Placebo	117[v]	*6,5*[d] *(n. g.)*[aa]	*13,3*[d] *(11,8;14,8)*[x]	*6,9 (0,76)*[h]		
Langzeitstudien (Rezidivprophylaxe)						
Keller 2007b Genesungsphase B						
Venlafaxin ER 75–300 mg	43	4,8 (2,6)[y]	4,4[r] (1,0)[h]	n. g.	n. g.; 0,001	
Placebo	40	4,1 (3,7)[y]	8,8[r] (1,0)[h]	n. g.		

(Fortsetzung)

Tabelle 56 (Fortsetzung): Veränderung der HAMD-17 (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Wert bei Studienbeginn (SD)**	**Wert zum Studienende (SD)**[b]	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b,c] **(SD)**	**Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert**	
					vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**
Kocsis 2007						
Genesungsphase A						
Venlafaxin ER 75–300 mg	129	4,3 (3,3)[z]	7,5[r] (0,7)[h]	n. g.	n. g.; 0,064	
Placebo	129	4,9 (3,5)[z]	9,1[r] (0,7)[h]	n. g.		
Montgomery 2004a						
Genesungsphase						
Venlafaxin IR 100–200 mg	106	4,5 (3,4)[aa]	7,8[d] (5,9; 9,7)[x]	*3,0[d] (0,82)[h]*	n. g.; < 0,001	
Placebo	107	4,9 (3,7)[aa]	12,2[d] (10,3; 14,1)[x]	*7,5[d] (0,87)[h]*		

(Fortsetzung)

Tabelle 56 (Fortsetzung): Veränderung der HAMD-17 (Venlafaxin)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Wenn nicht anders angegeben: LOCF-Auswertung
c: Negative Änderung im Lauf der Studie: Verbesserung der Symptomatik
d: (Studienbeginn) adjustierte Mittelwerte
e: SD berechnet aus KI
f: Behandlungsunterschied der adjustierten Mittelwerte
g: p-Wert für den Behandlungsunterschied der adjustierten Mittelwerte
h: SE
i: Behandlungsunterschied der Studienbeginn-adjustierten (Studie TAI-VENXR002-SDC: nach Blutdruck adjustiert) Mittelwertänderungen (zu Studienbeginn)
j: Unklar, ob der p-Wert für die Mittelwerte-Differenz oder für die Differenz der mittleren Änderungen ist
k: p-Wert aus adjustierter Analyse (ANCOVA)
l: p-Wert für den Unterschied der adjustierten mittleren Änderungen
m: Aus Abbildung geschätzt
n: Schätzung der Daten aufgrund mangelhafter graphischen Darstellung nur unzureichend möglich
o: (p-Wert für die) Mittelwerte-Differenz
p: p-Wert für die Behandlungsdifferenz der mittleren Änderung
q: Im Populations-Flowchart ist die ITT-Patientenzahl für Venlafaxin 84.
r: Werte aus ANCOVA der Postscores (Least-Square)
s: Behandlungsunterschied der mittleren Änderungen
t: Werte aus der OC-Analyse, LOCF n. g.
u: p-Werte für Post-hoc-Analysen, Gesamttest für alle Gruppen nicht statistisch signifikant
v: Patienten in Auswertung ab Monat 1 bis Ende der Studie
x: 95 %-KI
y: Werte für den Studienbeginn der Genesungsphase B
z: Werte für den Studienbeginn der Genesungsphase A
aa: HAMD-21
ab: HAMD-24
ac: HAMD-Version unklar
ad: Berechnung des IQWiG
ANCOVA: Analysis of Covariance, BID: 2-mal täglich Dosierungsschema, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, ITT: Intention-to-Treat, IR: immediate release, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, n. g.: nicht genannt / berichtet, n. s.: nicht signifikant, OC: observed case, ODT: orally disintegrating tablets, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, TID: 3-mal täglich Dosierungsschema, vs.: versus, XL / XR / ER: extended release

Tabelle 57: Veränderung der MADRS (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Wert bei Studienbeginn (SD)**	**Wert zum Studienende (SD)**[b]	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b,c] **(SD)**	**Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert**	
					vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**
Akutstudien						
lediglich placebokontrolliert						
Cunningham 1997						
Venlafaxin XR 75–150 mg	92	26,7 (n. g.)	10,60[d] (0,92)[e]	*-15,97*[d]*(n. g.)*	*-7,68*[f]*(-10,18; -5,19)*; <0,001[g]	
Venlafaxin IR 75–150 mg	87	26,5 (n. g.)	13,33[d] (0,96)[e]	*-13,25*[d]*(n. g.)*	*-4,96*[f]*(-7,51; -2,41)*; <0,001[g]	
Placebo	99	26,6 (n. g.)	18,28[d] (0,88)[e]	*-8,29*[d]*(n. g.)*		
Khan 1998						
Venlafaxin 75 mg	83	*28,4* (n. g.)	n. g.	*-13,07*[d] *(1,17)*[e]	*-5,59*[h]*; <0,001*[i]	
Venlafaxin 150 mg	89	*27,9* (n. g.)	n. g.	*-12,36*[d] *(1,07)*[e]	*-4,88*[h]*; <0,001*[i]	
Venlafaxin 200 mg	81	*28,4* (n. g.)	n. g.	*-13,43*[d] *(1,16)*[e]	*-5,94*[h]*; <0,001*[i]	
Placebo	93	*29,9* (n. g.)	n. g.	*-7,48*[d] *(1,04)*[e]		
Mendels 1993						
Venlafaxin 50–75 mg	72	28,9 (5,9)	*16,32 (n. g.)*	-12,53 (9,60)	n. g.; *„n. s.“*	
Venlafaxin 150–200 mg	77	29,8 (6,1)	*15,00 (n. g.)*	-14,80 (9,64)	n. g.; *„n. s.“*	
Placebo	75	28,8 (5,1)	*18,29 (n. g.)*	-10,53 (8,98)	n. g.; *„n. s.“*	
Rudolph 1998						
Venlafaxin 75 mg	*77*	*30,4 (n. g.)*	*18,3 (n. g.)*	*-12,1 (n. g.)*	n. g.; *≤0,05*[g]	
Venlafaxin 225 mg	*79*	*29,4 (n. g.)*	*16,3 (n. g.)*	*-13,1 (n. g.)*	n. g.; *≤0,05*[g]	
Venlafaxin 375 mg	*75*	*29,6 (n. g.)*	*15,9 (n. g.)*	*-13,7 (n. g.)*	n. g.; *≤0,05*[g]	
Placebo	*92*	*29,1 (n. g.)*	*21,8(n. g.)*	*-7,3 (n. g.)*		
Schweizer 1994						
Venlafaxin 75–225 mg	64	30,1 (6,4)	*14,48 (n. g.)*	-15,6 (9,8)	n. g.; <0,05[i]	
Placebo	77	29,6 (5,6)	*19,35 (n. g.)*	-10,2 (9,6)		

(Fortsetzung)

Tabelle 57 (Fortsetzung): Veränderung der MADRS (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Wert bei Studienbeginn (SD)**	**Wert zum Studienende (SD)**[b]	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b,c] **(SD)**	**Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert**	
					vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**
Thase 1997						
Venlafaxin XR 75–225 mg	91	28 (n. g.)	15,2 (1,14)[d,e]	*-12,66 (n. g.)*[d]	*-5,38*[f]*(-8,31; -2,45);* <0,001[g]	
Placebo	100	28 (n. g.)	20,6 (1,08)[d,e]	*-7,27 (n. g.)*[d]		
0600C1-217-US-CSR-45150						
Venlafaxin ER 75–225 mg	*n. g.*	*n. g.*	*Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.*			
Placebo	*n. g.*	*n. g.*				
0600A-303-US						
Venlafaxin 75–225 mg	*69*	*28,7 (n. g.)*	*16,35 (n. g.)*	*-12,25 (n. g.)*	*n. g.; „n. s.“*	
Placebo	*79*	*28,9 (n. g.)*	*17,86 (n. g.)*	*-11,00 (n. g.)*		
0600A1-343-GMR-25304						
Venlafaxin 150 mg	*66*	*n. g.*	*n. g.*	*-9,55 (n. g.)*	*n. g.; „signifikant“*	
Venlafaxin 225 mg	*68*	*n. g.*	*n. g.*	*-8,97 (n. g.)*	*n. g.; „signifikant“*	
Placebo	*71*	*n. g.*	*n. g.*	*-4,59 (n. g.)*		
0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642						
Venlafaxin 225–375 mg	*160*	*34,6 (4,5)*	*18,9 (n. g.)*	*-15,7 (0,94)*[e]	*n. g.; <0,001*[j]	
Placebo	*61*	*33,8 (3,5)*	*24,2 (n. g.)*	*-9,6 (1,52)*[e]		
lediglich aktivkontrolliert						
Alves 1999						
Venlafaxin 75–150 mg	40	31,2 (6,8)	9[k](n. g.)	n. g.		n. g. „n. s.“
Fluoxetin 20–40 mg	47	29,8 (5,8)	12[k](n. g.)	n. g.		
Benkert 1996						
Venlafaxin 150 mg	85	36,8 (6,2)	n. g.	n. g.		n. g.
Imipramin 200 mg	82	35,9 (5,7)	n. g.	n. g.		n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 57 (Fortsetzung): Veränderung der MADRS (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Wert bei Studienbeginn (SD)**	**Wert zum Studienende (SD)**[b]	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b,c] **(SD)**	**Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert**	
					vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**
Benkert 2006						
Venlafaxin XR 225 mg	115			Kein Gesamtscore auf MADRS erhoben.		
Mirtazapin ODT 45 mg	127					
Bielski 2004						
Venlafaxin XR 225 mg	98	30,0 (5,0)	17[k]	-13,6 (9,6)		n. g. „n. s.“
Escitalopram 20 mg	97	30,7 (4,6)	15[k]	-15,9 (10,3)		
Clerc 1994						
Venlafaxin 200 mg	33	*35,2*[d] *(n. g.)*	*12,4*[d]*(2,3)*[e]	-22,8 (*2,2*)[e]		*-7,2*[f]*; (-13,3; -1,1*); 0,028[g]
Fluoxetin 40 mg	34	*35,2*[d] *(n. g.)*	*19,6*[d]*(2,3)*[e]	-15,7 (*2,3*)[e]		
Costa e Silva 1998						
Venlafaxin 75–150 mg	196	33,9 (6,0)	10,5[k]	n. g.[l]		n. g.; „n. s.“
Fluoxetin 20–40 mg	186	33,8 (5,6)	11[k]	n. g.[l]		
Dierick 1996						
Venlafaxin 75–150 mg	*148*	30,4[d] (n. g.)	12,5 (0,9)[d,e]	*-17,9 (0,9)*[e]		*-1,3*[f] *(-3,8; 1,2)* ; 0,30[g]
Fluoxetin 20 mg	*159*	30,4[d](n. g.)	13,8 (0,9)[d,e]	*-16,6 (0,9)*[e]		
Gentil 2000						
Venlafaxin 75–150 mg	57	25,6 (5,2)	9[k] (n. g.)	n. g.		n. g.; „n. s.“
Amitriptylin 75–150 mg	58	24,9 (6,0)	8[k] (n. g.)	n. g.		
McPartlin 1998						
Venlafaxin XR 75 mg	175	29 (5)	10 (n. g.)[k]	-19,3 (9,8)		n. g.; 0,54[m]
Paroxetin 20 mg	161	29 (5)	10,5 (n. g.)[k]	-18,3 (9,8)		

(Fortsetzung)

Tabelle 57 (Fortsetzung): Veränderung der MADRS (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N[a]**	**Wert bei Studienbeginn (SD)**	**Wert zum Studienende (SD)[b]**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn[b,c] (SD)**	**Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert**	
					vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**
Mehtonen 2000						
Venlafaxin 75–150 mg	75	27,8 (6,0)	9,5[k] (n. g.)	n. g.		n. g.; „n. s.“
Sertraline 50–100 mg	72	28,1 (5,1)	11[k] (n. g.)	n. g.		
Montgomery 2004b						
Venlafaxin 75–150 mg	142	29,0 (5,4)	n. g.	-18,93 (n. g.)		n. g.; „n. s.“
Escitalopram 10–20 mg	146	28,7 (5,0)	n. g.	-18,16 (n. g.)		
Samuelian 1998						
Venlafaxin 50–150 mg	51	33,3 (n. g.)	17,8[d] (1,8)[e]	*-15,3 (13,5)*		*0,1[f] (-7,2; 7,4);* 0,97[g]
Clomipramin 50–150 mg	46	33,3 (n. g.)	17,7[d] (1,9)[e]	*-15,9 (12,0)*		
Tylee 1997						
Venlafaxin 75 mg	161	27,8 (5,3)	10,21 (n. g.)	-15,6[d] (n. g.)		1,34[h] (-0,67;3,35); 0,191[g]
Fluoxetin 20 mg	164	29,3 (5,2)	9,20 (n. g.)	-16,9[d] (n. g.)		
Tzanakaki 2000						
Venlafaxin 75–225 mg	55	36,4 (7,2)	13[k] (n. g.)	n. g.		n. g.; „n. s.“
Fluoxetin 20–60 mg	54	37,0 (7,2)	16[k] (n. g.)	n. g.		
0600A-321-GMR-18105						
Venlafaxin 25–150 mg	*64*	*31,9[d] (n. g.)*	*11,2[d] (1,2)[e]*	*-19,4 (12,1)*		*n. g.; 0,84[g]*
Maprotilin 25–150 mg	*62*	*31,9[d] (n. g.)*	*11,6[d] (1,3)[e]*	*-19,1 (13,3)*		
0600A-326-GMR-20004						
Venlafaxin bis 225 mg	*58*	*33,7[d] (n. g.)*	*17,0[d] (1,5)[e]*	*-16,6 (12,5)*		*n. g.; 0,10[g]*
Clomipramin bis 225 mg	*60*	*33,7[d] (n. g.)*	*13,5[d] (1,5)[e]*	*-20,2 (10,6)*		

(Fortsetzung)

Tabelle 57 (Fortsetzung): Veränderung der MADRS (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Wert bei Studienbeginn (SD)**	**Wert zum Studienende (SD)**[b]	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b,c] **(SD)**	**Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert**	
					vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**
0600A-332-US-GMR-21989						
Venlafaxin 50–225 mg	*24*	*29,3 (n. g.)*	*14,63 (n. g.)*	*-14,63 (n. g.)*		*n. g.; 0,164*[j]
Fluoxetin 20–40 mg	*23*	*28,4 (n. g.)*	*10,61 (n. g.)*	*-17,78 (n. g.)*		
0600A1-347-FR-NE-CSR						
Venlafaxin 150 mg (BID)	*31*	*31,0 (4,9)*	*Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.*			
Venlafaxin 150 mg (TID)	*32*	*30,4 (3,3)*				
Fluvoxamin 200 mg (BID)	*29*	*30,9 (5,0)*				
0600A1-349-NE-UK-CSR						
Venlafaxin 75–150 mg	*82*	*32,0 (4,9).*	*Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.*			
Paroxetin 20–40 mg	*85*	*31,9 (4,5)*				
0600A1_351_GE-CSR_43127						
Venlafaxin 75–150 mg			*Daten zur Wirksamkeit wurden vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt.*			
Moclobemid 300–450 mg						
0600-428-IT-SDC-3993						
Venlafaxin XR 75 mg	*58*	*31,5 (6,1)*	*12,5 (8,8)*	*-19,0 (10,3)*		*-2,70*[n] *(-6,5; 1,1); 0,139*[m]
Paroxetin 20 mg	*56*	*31,3 (6,0)*	*15,0 (9,4)*	*-16,3 (10,0)*		
600A-654-AU						
Venlafaxin 75–150 mg	*112*	*31,4 (5,8)*	*14,9 (11,5)*	*-16,5 (11,2)*		*n. g.; n. g.*
Fluoxetin 20–40 mg	*125*	*32,4 (5,9)*	*14,9 (10,3)*	*-17,5 (10,2)*		
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156						
Venlafaxin ER 75 mg	*19*	*33,7*[o] *(6,6)*	*8,3*[o] *(8,7)*	*-25,5 (9,7)*		*-2,4*[n] *(-8,6;3,8); 0,439*[m]
Fluoxetin 20 mg	*17*	*31,1*[o] *(6,3)*	*8,0*[o] *(6,2)*	*-23,1 (8,7)*		

(Fortsetzung)

Tabelle 57 (Fortsetzung): Veränderung der MADRS (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Wert bei Studienbeginn (SD)**	**Wert zum Studienende (SD)**[b]	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b,c] **(SD)**	**Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert**	
					vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**
aktiv- und placebokontrolliert						
Cunningham 1994						
Venlafaxin max. 200 mg	65	28,3 (n. g.)	14,78 (n. g.)	*-13,48 (n. g.)*	n. g.; ≤0,05[f]	*n. s.*
Trazodon max. 400 mg	71	28,0 (n. g.)	16,23 (n. g.)	-11,66 (n. g.)	n. g.; ≤0,05[f]	
Placebo	75	27,4 (n. g.)	18,13 (n. g.)	*-9,27 (n. g.)*		
Lecrubier 1997						
Venlafaxin 75–150 mg	72	24,9 (n. g.)	n. g.	-17[k] (n. g.)	n. g.; „n. s.“	
Imipramin 75–150 mg	74	24,4 (n. g.)	n. g.	-14[k] (n. g.)	n. g.; „n. s.“	
Placebo	76	24,2 (n. g.)	n. g.	-13,5[k] (n. g.)		
Nemeroff 2007						
Venlafaxin IR 75–225 mg	96	26,9 (5,3)	*14,0 (1,05)*[e]	n. g.	n. g.; 0,003[p]	n. g.; 0,152[p]
Fluoxetin 20–60 mg	100	26,8 (4,5)	*15,9 (0,93)*[e]	n. g.	n. g.; 0,116[p]	
Placebo	101	27,9 (5,1)	*18,3 (1,00)*[e]	n. g.		
Rudolph 1999						
Venlafaxin XR 75–225 mg	95	*28,2 (6,2)*	13,1[d] (1,07)[q]	*-15,5[d] (1,05)*[e]	n. g.; 0,013[g]	0,474[g]
Fluoxetin 20–60 mg	103	*29,1 (5,6)*	15,8[d] (1,02)[q]	*-12,8[d] (1,08)*[e]	n. g.; *0,69*[g]	
Placebo	97	*28,5 (5,7)*	16,9[d] (1,06)[q]	*-11,7[d] (1,02)*[e]		
AK130939						
Venlafaxin XR 75–150 mg	193	30,1 (0,4)[e]	*12,3 (10,4)*	-17,0[d] (0,8)[e]	-3,8[h] (-5,8;-1,8); <0,001[i]	-2,3[h] (-4,3; -0,3);*<0,05*[i]
Bupropion XL 150–300 mg	202	30,6 (0,3)[e]	*14,9 (10,8)*	-14,7[d] (0,7)[e]	-1,5[h] (-3,5; 0,5); 0,146[i]	
Placebo	186	30,6 (0,4)[e]	*16,3 (11,2)*	-13,2[d] (0,8)[e]		

(Fortsetzung)

Tabelle 57 (Fortsetzung): Veränderung der MADRS (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Wert bei Studienbeginn (SD)**	**Wert zum Studienende (SD)**[b]	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b,c] **(SD)**	**Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert**	
					vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**
WXL101497						
Venlafaxin XR 75–150 mg	185	30,0 (0,3)	*12,7 (9,6)*	-17,1[d] (0,7)[e]	-3,6[h] (-5,4; -1,8); 0,001[i]	-1,1 (-2,9; 0,7); *n. s.*
Bupropion XL 150–300 mg	187	30,4 (0,3)	*14,3 (10,4)*	-16,0[d] (0,7)[e]	-2,5[h] (-4,2; -0,7); 0,006[i]	
Placebo	197	30,4 (0,3)	*16,8 (9,8)*	-13,5[d] (0,7)[e]		
0600B-367-EU-GMR-25782						
Venlafaxin 75 mg	*82*	*29,9*	*11,9[d] (1,38)[q]*	*-18,0[d] (n. g.)*	*-3,4[f] (-7,2; 0,5); 0,087[g,r]*	*-5,3[f] (-9,2; -1,3) 0,009[g,r]*
Venlafaxin 150 mg	*75*	*29,9*	*13,4[d] (1,48)[q]*	*-16,5[d] (n. g.)*	*-1,9[f] (-5,9; 2,2); 0,36[g,r]*	*-3,8[f] (-7,9; 0,4) 0,073 [g,r]*
Paroxetine 20 mg	*79*	*29,9*	*17,2[d] (1,45)[q]*	*-12,7[d] (n. g.)*		
Placebo	*81*	*29,9*	*15,3[d] (1,40)[q]*	*-14,6[d] (n. g.)*		
0600A1-372-US-GMR-32822						
Venlafaxin 200–375 mg	*135*	*31,3 (n. g.)*	*13,1 (n. g.)*	*-18,0 (0,84)[e]*	*n. g.; <0,001[j,s]*	*0,37[j,s]*
Fluoxetin 40–80 mg	*136*	*31,6 (n. g.)*	*14,8 (n. g.)*	*-16,7 (0,90)[e]*	*n. g.; <0,001[j,s]*	
Placebo	*141*	*32,0 (n. g.)*	*19,7 (n. g.)*	*-12,3 (0,97)[e]*		
0600C1-402-US-CA-CSR-48579						
Venlafaxin ER 75–300 mg	*287*	*29,1 (n. g.)*	*11,3 (n. g.)*	*-17,6 (0,58)[e]*	*n. g.; 0,001[j]*	*n. g.; 0,312[j]*
Sertralin 50–200 mg	*288*	*28,6 (n. g.)*	*11,9 (n. g.)*	*-16,9 (0,60)[e]*	*n. g.; 0,011[j]*	
Placebo	*98*	*29,5 (n. g.)*	*15,2 (n. g.)*	*-14,2 (1,15)[e]*		
GMA-016-CSR						
Venlafaxin 375 mg	*91*	*32,2 (0,54)[e]*	*18,2 (1,30)[e]*	*n. g.*	*n. g.; 0,067[f]*	*n. g.; 0,191[f]*
Fluoxetin 80 mg	*99*	*32,0 (0,64)[e]*	*20,4 (1,13)[e]*	*n. g.*	*n. g.; 0,580[f]*	
Placebo	*95*	*32,3 (0,53)[e]*	*21,1 (1,16)[e]*	*n. g.*		

(Fortsetzung)

Tabelle 57 (Fortsetzung): Veränderung der MADRS (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Wert bei Studienbeginn (SD)**	**Wert zum Studienende (SD)**[b]	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b,c] **(SD)**	**Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert**	
					vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**
Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung						
Corya 2006						
Venlafaxin 75–375 mg	58	30,0 (5,2)	n. g.	-11,9 (9,8)		n. g.; 0,637
Fluoxetin 25 oder 50 mg	56	31,5 (6,2)	n. g.	-10,7 (10,9)		
0600B-671-UK						
Venlafaxin ER 75–300 mg	*194*	*30,8 (5,7)*	*12,0 (11,0)*	*-18,8 (11,5)*		*n. g.; 0,5002*[s]
Citalopram 20–60 mg	*202*	*30,9 (6,1)*	*12,8 (11,7)*	*-18,1 (11,3)*		
Studien mit älteren Patienten						
Allard 2004						
Venlafaxin 75–150 mg	73	27,6 (3,6)	9,6 (7,9)	n. g.		*-0,0*[f] *(-2,5; 2,6);0,9702*[g]
Citalopram 20–30 mg	75	27,0 (3,6)	9,6 (8,3)	n. g.		
De Vasconcelos Cunha 2007						
Venlafaxin IR 37,5–131,25 mg	14	21,8 (9,0)	11,4[d] (8,2)	n. g.	n. g.; 0,552	
Placebo	17	19,2 (6,1)	12,2[d] (8,7)	n. g.		
Kok 2007						
Venlafaxin ER 75–375 mg	40	32,9 (6,4)	19,8[l]	-13,1 (11,1)		0,276
Nortriptylin 75–200 mg	41	32,9 (6,0)	16,7[l]	-16,3 (14,5)		
Mahapatra 1997						
Venlafaxin 50–150 mg	43	28,8 (n. g.)	11,5[d] (1,5)[e]	*-17,4 (12,3)*		*-0,7*[f] *(-6,4; 5,0)*.; 0,74[g]
Dosulepin 50–150 mg	47	28,8 (n. g.)	12,2[d] (1,4)[e]	*-15,8 (12,1)*		

(Fortsetzung)

Tabelle 57 (Fortsetzung): Veränderung der MADRS (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Wert bei Studienbeginn (SD)**	**Wert zum Studienende (SD)**[b]	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b,c] **(SD)**	**Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert**	
					vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**
Schatzberg 2006						
Venlafaxin IR 75–225 mg	*93*	*26,6 (0,60)*[e]	*16,2 (1,13)*[e]	n. g.	n. g.; *0,638*[i]	*n. g.;.0,152*[s]
Fluoxetin 20–60 mg	*99*	*27,3 (0,58)*[e]	*18,8 (1,07)*[e]	n. g.	n. g.; *0,332*[i]	
Placebo	*95*	*26,8 (0,54)*[e]	*17,2 (1,11)*[e]	n. g.		
Smeraldi 1998						
Venlafaxin 75–150 mg	55	31,2 (5,2)	16,1 (10,7)	n. g.		-4,9 (-9,3;-0,5)[w]; 0,03[t]
Trazodon 150–300 mg	57	31,1 (5,9)	21,0 (12,7)	n. g.		
Trick 2004						
Venlafaxin IR 75 mg	25	27,7 (0,9)[e]	8,4 (1,4)[e]	n. g.		n. s.
Dosulepin 75 mg	29	25,5 (0,7)[e]	9,6 (1,0)[e]	n. g.		
Langzeitstudien (Rückfallprävention)						
Simon 2004 Erhaltungsphase:						
Venlafaxin XR 75–225 mg	*144*[u]	*7,3*[d] *(n. g.)*	*10,7*[d] *(8,9; 12,4)*[v]	*3,4*[d] *(0,9)*[e]	-5,8 (-8,6;-3,03)[w]; *<0,001*	
Placebo	*117*[u]	*7,3*[d] *(n. g.)*	*16,4*[d] *(14,4; 18,4)*[v]	*9,2*[d] *(1,1)*[e]		
Langzeitstudien (Rezidivprophylaxe)						
Montgomery 2004a Genesungsphase						
Venlafaxin IR 100–200 mg	106	*4,3 (n. g.)*	8,8[d] (6,3; 11,2)[v]	*3,9*[d] *(1,0)*[e]	n. g.; <0,001	
Placebo	107	*5,3 (n. g.).*	14,0[d] (11,6; 16,4)[v]	*9,2*[d] *(1,1)*[e]		

(Fortsetzung)

Tabelle 57 (Fortsetzung): Veränderung der MADRS (Venlafaxin)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung
c: Negative Änderung im Lauf der Studie: Verbesserung der Symptomatik
d: (Studienbeginn)adjustierte Mittelwerte (bzw. adjustierte Score-Änderungen)
e: SE
f: Behandlungsunterschied der adjustierten finalen Mittelwerte
g: p-Wert für den Behandlungsunterschied der nach Studienbeginn adjustierten Mittelwerte
h: Behandlungsunterschied der adjustierten mittleren Änderungen
i: p-Wert für die Behandlungsunterschied der adjustierten mittleren Änderungen
j: Unklar, ob der p-Wert für den Behandlungsunterschied der Mittelwerte oder der mittleren Änderungen ist
k: Aus Abbildung geschätzt
l: Schätzung der Daten aufgrund mangelhafter grafischer Darstellung nur unzureichend möglich
m: p-Wert für die mittlere Änderung
n: Behandlungsunterschied der mittleren Änderungen
o: Daten aus OC-Auswertung, LOCF n. g.
p: p-Wert für den Behandlungsunterschied der finalen Mittelwerte
q: SE aus KI berechnet
r: n. s. bei multiplem Test
s: p-Wert aus adjustierter Analyse
t: p-Wert für den Unterschied der prozentualen Änderung
u: Patienten in Auswertung ab Monat 1 bis Ende der Studie
v: 95 %-Konfidenzintervall
w: Berechnung des IQWiG
ANCOVA: Analysis of Covariance, BID: 2-mal täglich Dosierungsschema, ITT: Intention-to-Treat, IR: immediate release, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, n. g.: nicht genannt / berichtet, n. s.: nicht signifikant, OC: observed case, ODT: orally disintegrating tablets, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, TID: 3-mal täglich Dosierungsschema, vs.: versus, XL / XR / ER: extended release

Ergebnisse der Meta-Analysen – Depressionsskalen-Gesamtscore

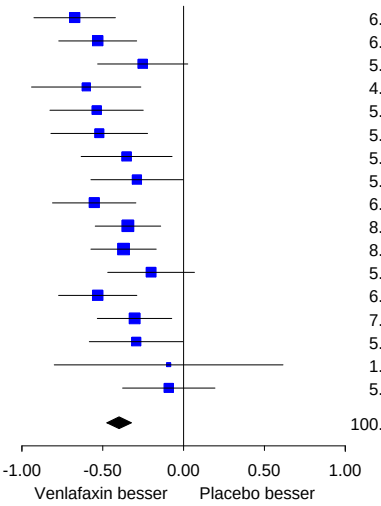
Abbildung 84 bis Abbildung 92 zeigen die Meta-Analysen zur Zielgröße Depressionsskalen-Gesamtscore. Folgende Meta-Analysen wurden durchgeführt:

- eine Analyse vs. Placebo
- eine Analyse vs. SSRI
- eine Analyse vs. TZA
- 6 Analysen vs. die jeweilige aktive Vergleichssubstanz

Es wurden primär HAMD-Daten verwendet, bei Nichtvorhandensein wurde auf die Daten der MADRS zurückgegriffen. Wurden Studien mit unterschiedlichen Skalendaten in einer Meta-Analyse zusammengefasst, so wurde die standardized mean difference (SMD) als Effektmaß verwendet, andernfalls die weighted mean difference (WMD). Mehrere Studienarme zu einer Substanz wurden pro Studie zusammengefasst.

Gesamt-Score, Change from Baseline und Endpunkt
Venlafaxin vs. Placebo

Studie	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	Placebo n	Placebo Mittel	Placebo SD	Hedges g (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	Hedges g	95%-KI
Cunningham 1997	179	10.81	7.45	99	15.80	7.26		6.50	-0.67	[-0.93, -0.42]
Khan 1998	253	-11.40	7.91	93	-7.23	7.62		6.92	-0.53	[-0.77, -0.29]
Mendels 1993	149	-11.39	7.37	75	-9.49	7.72		5.60	-0.25	[-0.53, 0.03]
Schweizer 1994	64	-13.90	7.10	78	-9.40	7.70		4.13	-0.60	[-0.94, -0.26]
Thase 1997	91	12.40	8.20	100	16.80	8.10		5.29	-0.54	[-0.83, -0.25]
0600B1-384-US-EU-CA CSR-41624	160	-11.40	9.36	61	-6.50	9.37		5.02	-0.52	[-0.82, -0.22]
Nemeroff 2007	96	12.30	7.30	101	14.90	7.40		5.51	-0.35	[-0.63, -0.07]
Rudolph 1999	95	-12.90	8.19	97	-10.60	7.68		5.43	-0.29	[-0.57, -0.00]
Silverstone 1999	122	11.30	8.73	118	16.10	8.58		6.28	-0.55	[-0.81, -0.29]
AK 130939	193	-17.00	11.11	186	-13.20	10.91		8.69	-0.34	[-0.55, -0.14]
WXL 101497	185	-17.10	9.52	197	-13.50	9.82		8.71	-0.37	[-0.57, -0.17]
0600B-367-EU-GMR-25782	157	11.43	10.72	81	13.60	10.80		5.91	-0.20	[-0.47, 0.07]
0600A1-372-US-GMR-32822	133	-13.20	6.92	139	-9.10	8.37		6.88	-0.53	[-0.77, -0.29]
0600C1-402-US-CA-CSR-48579	287	-12.80	7.28	98	-10.50	8.32		7.36	-0.30	[-0.53, -0.07]
GMA-016-CSR	91	15.60	9.83	95	18.40	9.16		5.29	-0.29	[-0.58, -0.00]
De Vasconcelos Cunha 2007	14	11.40	8.20	17	12.20	8.70		1.09	-0.09	[-0.80, 0.62]
Schatzberg 2006	93	16.20	10.90	95	17.20	10.82		5.38	-0.09	[-0.38, 0.19]
Gesamt (95%-KI)	2362			1730				100.00	-0.40	[-0.47, -0.32]



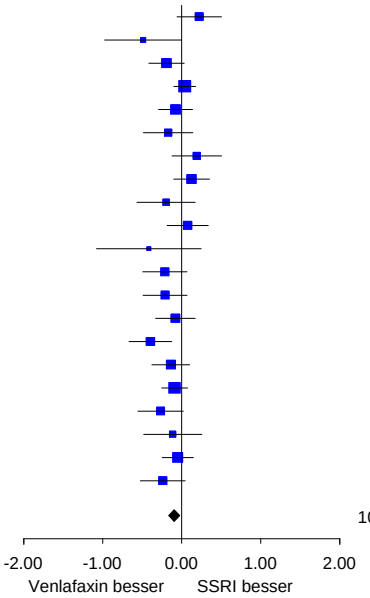
Heterogenität: Q=21.65, df=16 (p=0.155), I²=26.1%
Gesamteffekt: Z Score=-10.3 (p=0.000), tau²=0.007

Abbildung 84: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

Gesamt-Score, Change from Baseline und Endpunkt
Venlafaxin vs. SSRI

Studie	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	SSRI n	SSRI Mittel	SSRI SD	Gewichtung %	Hedges g 95%-KI
Bielski 2004	98	-12.90	9.10	97	-14.90	9.00	4.34	0.22 [-0.06, 0.50]
Clerk 1994	33	-18.00	10.34	34	-12.40	12.24	1.79	-0.49 [-0.97, -0.00]
Dierick 1996	148	-16.10	9.73	159	-14.30	8.83	5.88	-0.19 [-0.42, 0.03]
Keller 2007a	781	9.20	8.38	266	8.90	6.52	9.46	0.04 [-0.10, 0.18]
McPartlin 1998	175	-14.70	7.60	161	-14.10	7.60	6.22	-0.08 [-0.29, 0.14]
Shelton 2006	76	9.70	6.40	82	10.80	6.40	3.72	-0.17 [-0.48, 0.14]
Sir 2005	79	-14.30	8.35	79	-15.90	8.44	3.72	0.19 [-0.12, 0.50]
Tylee 1997	147	-12.50	7.23	156	-13.40	7.23	5.84	0.12 [-0.10, 0.35]
0600-428-IT-SDC-3993	58	-15.80	8.60	56	-14.00	9.50	2.88	-0.20 [-0.57, 0.17]
600A-654-AU	108	-12.20	8.00	118	-12.80	8.00	4.83	0.07 [-0.19, 0.34]
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156	19	-18.30	6.54	17	-15.50	6.60	1.02	-0.42 [-1.08, 0.25]
Nemeroff 2007	96	12.30	7.30	100	13.90	7.60	4.36	-0.21 [-0.49, 0.07]
Rudolph 1999	95	-12.90	8.19	103	-11.20	7.92	4.39	-0.21 [-0.49, 0.07]
Silverstone 1999	122	11.30	8.73	119	12.00	8.62	5.05	-0.08 [-0.33, 0.17]
0600B-367-EU-GMR-25782	157	11.43	10.72	80	15.70	10.73	4.57	-0.40 [-0.67, -0.13]
0600A1-372-US-GMR-32822	133	-13.20	6.92	135	-11.90	11.39	5.41	-0.14 [-0.38, 0.10]
0600C1-402-US-CA-CSR-48579	287	-12.80	7.28	288	-12.10	8.15	8.26	-0.09 [-0.25, 0.07]
GMA-016-CSR	91	15.60	9.83	99	18.10	8.86	4.25	-0.27 [-0.55, 0.02]
Corya 2006	58	-11.90	9.80	56	-10.70	10.90	2.89	-0.12 [-0.48, 0.25]
0600B-671-UK	194	-17.00	10.50	202	-16.50	9.40	6.84	-0.05 [-0.25, 0.15]
Schatzberg 2006	93	16.20	10.90	99	18.80	10.65	4.29	-0.24 [-0.52, 0.04]
Gesamt (95%-KI)	3048			2506			100.00	-0.09 [-0.16, -0.02]



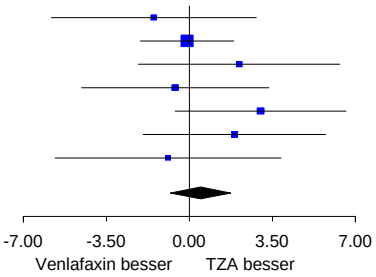
Heterogenität: Q=30.02, df=20 (p=0.070), I²=33.4%
Gesamteffekt: Z Score=-2.67 (p=0.008), tau²=0.008

Abbildung 85: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

Gesamt-Score, Change from Baseline und Endpunkt
Venlafaxin vs. TZA

Studie	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	TZA n	TZA Mittel	TZA SD	Gewichtung %	WMD 95%-KI
Samuelian 1998	51	-12.50	11.60	46	-11.00	10.10	8.64	-1.50 [-5.82, 2.82]
Sauer 2003	76	-10.50	6.19	75	-10.40	6.15	41.62	-0.10 [-2.07, 1.87]
Zhang 2000	20	8.80	6.00	20	6.70	7.60	8.95	2.10 [-2.14, 6.34]
0600A-321-GMR-18105	64	-17.70	10.40	62	-17.10	12.10	10.36	-0.60 [-4.55, 3.35]
0600A-326-GMR-20004	58	-11.40	11.30	60	-14.40	8.40	12.42	3.00 [-0.60, 6.60]
Kok 2007	40	-10.50	7.50	41	-12.40	10.00	10.91	1.90 [-1.94, 5.74]
Mahapatra 1997	42	-16.40	11.50	47	-15.50	11.40	7.10	-0.90 [-5.67, 3.87]
Gesamt (95%-KI)	351			351			100.00	0.47 [-0.80, 1.74]



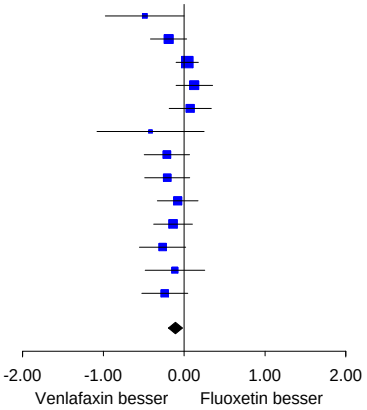
Heterogenität: Q=4.72, df=6 (p=0.581), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.73 (p=0.467), tau²=0.000

Abbildung 86: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, TZA: tri- und tetrazyklische Antidepressiva, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Gesamt-Score, Change from Baseline und Endpunkt
Venlafaxin vs. Fluoxetin

Studie	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	Fluoxetin n	Fluoxetin Mittel	Fluoxetin SD	Hedges g (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	Hedges g 95%-KI
Clerk 1994	33	-18.00	10.34	34	-12.40	12.24	2.90	-0.49	[-0.97, -0.00]
Dierick 1996	148	-16.10	9.73	159	-14.30	8.83	9.93	-0.19	[-0.42, 0.03]
Keller 2007a	781	9.20	8.38	266	8.90	6.52	16.65	0.04	[-0.10, 0.18]
Tylee 1997	147	-12.50	7.23	156	-13.40	7.23	9.87	0.12	[-0.10, 0.35]
600A-654-AU	108	-12.20	8.00	118	-12.80	8.00	8.06	0.07	[-0.19, 0.34]
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156	19	-18.30	6.54	17	-15.50	6.60	1.64	-0.42	[-1.08, 0.25]
Nemeroff 2007	96	12.30	7.30	100	13.90	7.60	7.24	-0.21	[-0.49, 0.07]
Rudolph 1999	95	-12.90	8.19	103	-11.20	7.92	7.29	-0.21	[-0.49, 0.07]
Silverstone 1999	122	11.30	8.73	119	12.00	8.62	8.45	-0.08	[-0.33, 0.17]
0600A1-372-US-GMR-32822	133	-13.20	6.92	135	-11.90	11.39	9.09	-0.14	[-0.38, 0.10]
GMA-016-CSR	91	15.60	9.83	99	18.10	8.86	7.05	-0.27	[-0.55, 0.02]
Corya 2006	58	-11.90	9.80	56	-10.70	10.90	4.72	-0.12	[-0.48, 0.25]
Schatzberg 2006	93	16.20	10.90	99	18.80	10.65	7.12	-0.24	[-0.52, 0.04]
Gesamt (95%-KI)	1924			1461			100.00	-0.11	[-0.19, -0.02]



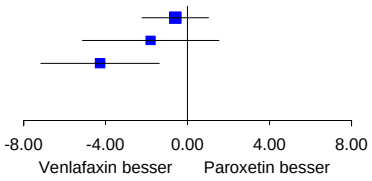
Heterogenität: Q=16.72, df=12 (p=0.160), I²=28.2%
Gesamteffekt: Z Score=-2.4 (p=0.016), tau²=0.007

Abbildung 87: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

Gesamt-Score, Change from Baseline und Endpunkt
Venlafaxin vs. Paroxetin

Studie	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	Paroxetin n	Paroxetin Mittel	Paroxetin SD	WMD 95%-KI	WMD 95%-KI
McPartlin 1998	175	-14.70	7.60	161	-14.10	7.60	-0.60	[-2.23, 1.03]
0600-428-IT-SDC-3993	58	-15.80	8.60	56	-14.00	9.50	-1.80	[-5.13, 1.53]
0600B-367-EU-GMR-25782	157	11.43	10.72	80	15.70	10.73	-4.27	[-7.16, -1.38]



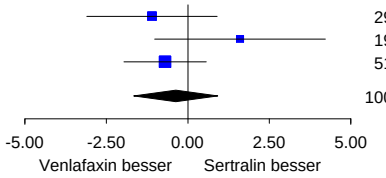
Heterogenität: Q=4.74, df=2 (p=0.094), I²=57.8%

Abbildung 88: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Gesamt-Score, Change from Baseline und Endpunkt
Venlafaxin vs. Sertralin

Studie	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	Sertralin n	Sertralin Mittel	Sertralin SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
Shelton 2006	76	9.70	6.40	82	10.80	6.40		29.38	-1.10 [-3.10, 0.90]
Sir 2005	79	-14.30	8.35	79	-15.90	8.44		19.44	1.60 [-1.02, 4.22]
0600C1-402-US-CA-CSR-48579	287	-12.80	7.28	288	-12.10	8.15		51.18	-0.70 [-1.96, 0.56]
Gesamt (95%-KI)	442			449				100.00	-0.37 [-1.66, 0.91]



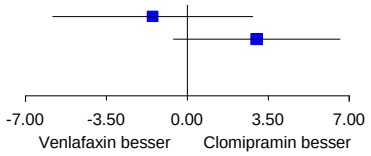
Heterogenität: Q=2.91, df=2 (p=0.234), I²=31.2%
Gesamteffekt: Z Score=-0.56 (p=0.572), tau²=0.425

Abbildung 89: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Sertralin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Gesamt-Score, Change from Baseline
Venlafaxin vs. Clomipramin

Studie	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	Clomipramin n	Clomipramin Mittel	Clomipramin SD	WMD 95%-KI	WMD 95%-KI
Samuelian 1998	51	-12.50	11.60	46	-11.00	10.10		-1.50 [-5.82, 2.82]
0600A-326-GMR-20004	58	-11.40	11.30	60	-14.40	8.40		3.00 [-0.60, 6.60]



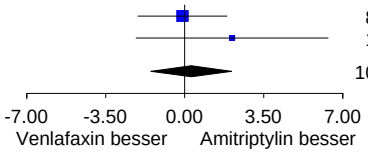
Heterogenität: Q=2.46, df=1 (p=0.117), I²=59.3%

Abbildung 90: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Clomipramin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Gesamt-Score, Change from Baseline und Endpunkt
Venlafaxin vs. Amitriptylin

Studie	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	Amitriptylin n	Amitriptylin Mittel	Amitriptylin SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
Sauer 2003	76	-10.50	6.19	75	-10.40	6.15		82.30	-0.10 [-2.07, 1.87]
Zhang 2000	20	8.80	6.00	20	6.70	7.60		17.70	2.10 [-2.14, 6.34]
Gesamt (95%-KI)	96			95				100.00	0.29 [-1.50, 2.07]



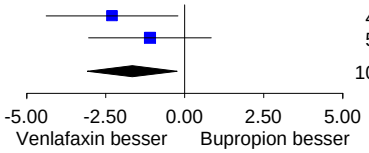
Heterogenität: Q=0.85, df=1 (p=0.357), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.32 (p=0.751), tau²=0.000

Abbildung 91: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Amitriptylin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Gesamt-Score, Change from Baseline
Venlafaxin vs. Bupropion

Studie	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	Bupropion n	Bupropion Mittel	Bupropion SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
AK 130939	193	-17.00	11.11	202	-14.70	9.95		46.45	-2.30 [-4.38, -0.22]
WXL 101497	185	-17.10	9.52	187	-16.00	9.57		53.55	-1.10 [-3.04, 0.84]
Gesamt (95%-KI)	378			389				100.00	-1.66 [-3.08, -0.24]



Heterogenität: Q=0.68, df=1 (p=0.409), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-2.29 (p=0.022), tau²=0.000

Abbildung 92: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Für den Vergleich von Venlafaxin und Placebo zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Venlafaxin bei mittlerer Heterogenität (Abbildung 84). Die standardisierte Mittelwertdifferenz lag bei -0.40 (95 %-KI [-0,47; -0,32]). Nach einer Interpretation des Cohen's d wird eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen als kleiner Effekt angesehen [58]. Legt man diese Grenze zugrunde, so lag die beobachtete Mittelwertsdifferenz inklusive beider Grenzen des Konfidenzintervalls im Bereich eines kleinen Effekts. Von einer Relevanz des beobachteten Effekts war somit auszugehen. Dieses Resultat wurde auch anhand einer Sensitivitätsanalyse ohne Berücksichtigung der Studien mit groben Mängeln bestätigt (siehe Kapitel 5.3.4).

Die Vergleiche von Venlafaxin und SSRI sowie Fluoxetin (Abbildung 85 und Abbildung 87) ergaben ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Venlafaxin. In Bezug auf die Relevanz der Unterschiede lagen Teile des Konfidenzintervalls mit -0.09 (95 %-KI [-0,16; -0,02]) bzw. -0.11 (95 %-KI [-0,19; -0,02]) in beiden Fällen allerdings unterhalb eines kleinen Effekts. Damit konnte die Relevanz der vorliegenden Effekte nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Die Meta-Analyse zum Vergleich von Venlafaxin und Sertralin zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Abbildung 89). Die Einzelsubstanzanalyse gegenüber Paroxetin wurde aufgrund der hohen Heterogenität ohne Gesamtschätzer abgebildet. Zwei der 3 enthaltenen Studien erbrachten kein statistisch signifikantes Ergebnis, eine Studie zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil von Venlafaxin, sodass der Gesamteffekt unklar blieb (Abbildung 88). Die Studien Bielski 2004 und 0600B-671-UK waren zwar im Pool der SSRI-Studien enthalten, konnten aber in keine Einzelsubstanzanalyse (Komparatoren Escitalopram bzw. Citalopram mit therapieresistenten Patienten) integriert werden. Im Einzelergebnis zeigte sich in diesen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapieoptionen.

Der Vergleich von Venlafaxin mit der Substanzklasse TZA zeigte, ebenso wie die Vergleiche mit den Einzelsubstanzen Clomipramin und Amitriptylin, keinen statistisch signifikanten

Unterschied (Abbildung 86, Abbildung 90, Abbildung 91). Der Vergleich zu Clomipramin war hierbei sehr heterogen aufgrund von gegenläufigen Ergebnissen der 2 enthaltenen Studien, hier blieb der Effekt unklar. In der Gruppe des TZA-Pools konnten einige Studien nicht in Einzelsubstanzanalysen aufgenommen werden. Keine dieser 3 Studien zeigte statistisch signifikante Resultate (0600-321-GMR-18105 vs. Maprotilin, Kok 2007 vs. Nortriptylin, Mahapatra 1997 vs. Dosulepin).

Der Vergleich von Venlafaxin und Bupropion schließlich zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil von Venlafaxin. Die Relevanz des Gruppenunterschieds konnte nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden, da die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen mit -0,17 (95 %-KI [-0,31; -0,02]) mit Teilen des Konfidenzintervalls oberhalb von -0,2 lag. Eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen wird nach einer Interpretation des Cohen's d als kleiner Effekt angesehen [58].

Somit ergaben die Studien auf Basis des Parameters Gesamtscore von Depressionsskalen in der Akuttherapie der Depression einen Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin im Vergleich zu Placebo. Der Vergleich von Venlafaxin mit der Substanzklasse TZA erbrachte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin. Dieses Ergebnis zeigte sich auch in den Vergleichen mit den Einzelsubstanzen Sertralin, Escitalopram, Paroxetin, Citalopram (therapieresistente Patienten), Amitriptylin, Clomipramin, Maprotilin, Imipramin, Dosulepin und Nortriptylin (beide mit älteren Patienten). Auch in der „Langzeit"-Akuttherapie bei älteren Patienten gegenüber den Komparatoren Citalopram und Dosulepin zeigte sich kein Beleg für einen Zusatznutzen. Im Vergleich von Venlafaxin mit Mirtazapin und Trazodon zeigte sich ebenfalls kein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin. Einige Vergleiche erbrachten Resultate, deren Relevanz nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden konnte. Der Zusatznutzen blieb hierbei unklar. Es handelte sich um die Untersuchungen gegenüber der Substanzklasse SSRI sowie gegenüber den Einzelsubstanzen Fluoxetin, Bupropion und Trazodon (ältere Patienten).

5.3.2.3 Änderung von Einzelsymptomen und / oder Begleitsymptomen

Zur Beurteilung des Therapieziels Änderung von Einzelsymptomen und / oder Begleitsymptomen wurden die in Tabelle 58 dargestellten Skalen berücksichtigt. Die Tabelle zeigt eine Sortierung der Studien nach Komparatorsubstanzklassen und stellt auch mehrere Publikationen zu einer Studie getrennt dar, um einen einmaligen Überblick der verfügbaren Daten zu ermöglichen. Insgesamt kann für die Einzelsymptome von einer eher mäßigen Datenverfügbarkeit ausgegangen werden, da einige erhobene Daten den Quelldokumenten nicht zu entnehmen waren (siehe eingeklammerte Einträge der Tabelle).

Vor der Betrachtung der Ergebnisse zu Einzelsymptomen und / oder Begleitsymptomen war eine Einschränkung notwendig. Die für die Einschätzung der Zielgröße „Änderung der depressiven Symptomatik“ primär zu betrachtenden und relevanten Parameter waren solche, die mit dem Nachweis einer generellen antidepressiven Wirkung einhergingen (Remission, Ansprechen, Depressionsskalen Gesamtscore, Rückfallprävention und Rezidivprophylaxe). Somit war ein Nachweis einer solchen antidepressiven Wirkung Bedingung, um eine Studie oder einen Studienpool einer weiteren Analyse bezüglich der Einzelsymptome zuzuführen. Im folgenden Kapitel wurde dieser Nachweis pro Studie oder pro Meta-Analysen-Pool anhand des Parameters Ansprechen (für die primäre Auswertungsstrategie, im Fall der Rückfallprävention und Rezidivprophylaxe anhand der Ergebnisse der Rückfälle / Rezidive) durchgeführt. Die Beurteilung der antidepressiven Wirkung wurde auf Basis des Ansprechens vorgenommen, da hierfür die größte Datenbasis vorhanden war und das qualitative Ergebnis im Vergleich zu Placebo dem der Remission entsprach. Es wurden jeweils die Studien einer separaten Nutzenanalyse unterzogen, welche Daten für das jeweilige Einzelsymptom berichteten. Je nach Datenlage handelte es sich um Einzelstudien oder mehrere Studien, für die dann eine Meta-Analyse möglich war.

Eine Studie oder ein Studienpool, welcher keinen Hinweis oder Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo hinsichtlich des Parameters Ansprechen bzw. Rückfall / Rezidiv aufwies, wurde in der Interpretation von Einzelsymptomergebnissen nicht berücksichtigt. Ein entsprechender Hinweis auf einen solchen Sachverhalt erfolgte jeweils in der Ergebnisdarstellung der einzelnen Symptome (s. u.).

Tabelle 58: Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Angst, Schmerz, Kognition, Schlaf, Somatisierung (Venlafaxin)

	Angst				**Schmerz**		**Energie**	**Kognition**			**Schlaf**		**Somatisierung**	
	HAMA	**HADS**	**BSA**	**Covi**	**VAS**	**BPI**	**MEI**	**CFQ**	**d2-Test**	**MMSE**	**Clinical Interview – Sleep section**	**PSQI**	**SSI**	**SQ-SS**
Akutstudien														
lediglich placebokontrolliert														
Cunningham 1997	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Khan 1998	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mendels 1993	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Rudolph 1998	-	-	-	(●)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Schweizer 1994[a]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Thase 1997	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0600C1-217-US-CSR-45150	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
600A-303-US[a]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0600A1-343-GMR-25304[a]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642[a]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 58 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Angst, Schmerz, Kognition, Schlaf, Somatisierung (Venlafaxin)

	Angst				**Schmerz**		**Energie**	**Kognition**			**Schlaf**		**Somatisierung**	
	HAMA	**HADS**	**BSA**	**Covi**	**VAS**	**BPI**	**MEI**	**CFQ**	**d2-Test**	**MMSE**	**Clinical Interview – Sleep section**	**PSQI**	**SSI**	**SQ-SS**
aktiv- und placebokontrolliert														
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor														
Fluoxetin														
Nemeroff 2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Rudolph 1999	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Silverstone 1999	●	●	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0600A1-372-US GMR-32822	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GMA-016-CSR	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Paroxetin														
0600B-367-EU GMR-25782	-	-	-	■	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sertralin														
0600C1-402-US-CA-CSR-48579	(■)	(■)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 58 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Angst, Schmerz, Kognition, Schlaf, Somatisierung (Venlafaxin)

	Angst				**Schmerz**		**Energie**	**Kognition**			**Schlaf**		**Somatisierung**	
	HAMA	**HADS**	**BSA**	**Covi**	**VAS**	**BPI**	**MEI**	**CFQ**	**d2-Test**	**MMSE**	**Clinical Interview – Sleep section**	**PSQI**	**SSI**	**SQ-SS**
Vergleichssubstanz kombinierter 5-HT-NA-Rückaufnahmeinhibitor														
Imipramin														
Lecrubier 1997	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver DA-Rückaufnahmeinhibitor														
Bupropion														
AK130939	●	-	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-
WXL101497	●	-	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-
Vergleichssubstanz andere Wirkmechanismen														
Trazodon														
Cunningham 1994	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 58 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Angst, Schmerz, Kognition, Schlaf, Somatisierung (Venlafaxin)

	Angst				**Schmerz**		**Energie**	**Kognition**			**Schlaf**		**Somatisierung**	
	HAMA	**HADS**	**BSA**	**Covi**	**VAS**	**BPI**	**MEI**	**CFQ**	**d2-Test**	**MMSE**	**Clinical Interview – Sleep section**	**PSQI**	**SSI**	**SQ-SS**
lediglich aktivkontrolliert														
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor														
Clomipramin														
Samuelian 1998	-	■	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0600A-326-GMR-20004	-	■	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Escitalopram														
Bielski 2004	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Montgomery 2004b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fluoxetin														
Alves 1999	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clerc 1994	-	■	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Costa e Silva 1998	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dierick 1996	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Keller 2007a *0600B-100469 GMA CSR 64337: Akutphase*	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tylee 1997	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-	-	-
Tzanakaki 2000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 58 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Angst, Schmerz, Kognition, Schlaf, Somatisierung (Venlafaxin)

	Angst				**Schmerz**		**Energie**	**Kognition**			**Schlaf**		**Somatisierung**	
	HAMA	**HADS**	**BSA**	**Covi**	**VAS**	**BPI**	**MEI**	**CFQ**	**d2-Test**	**MMSE**	**Clinical Interview – Sleep section**	**PSQI**	**SSI**	**SQ-SS**
600A-332-US-GMR-21989	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
600A-654-AU	*(■)*	-	-	-	*(■)*	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156	■	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fluvoxamin														
0600A1-347-FR-NE-CSR	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Paroxetin														
McPartlin 1998	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0600A1-349-NE-UK-CSR	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0600-428-IT-SDC-3993	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sertralin														
Mehtonen 2000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Shelton 2006	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sir 2005	●	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 58 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Angst, Schmerz, Kognition, Schlaf, Somatisierung (Venlafaxin)

	Angst				**Schmerz**		**Energie**	**Kognition**			**Schlaf**		**Somatisierung**	
	HAMA	**HADS**	**BSA**	**Covi**	**VAS**	**BPI**	**MEI**	**CFQ**	**d2-Test**	**MMSE**	**Clinical Interview – Sleep section**	**PSQI**	**SSI**	**SQ-SS**
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver NA-Rückaufnahmeinhibitor														
Maprotilin														
0600A-321-GMR-18105	-	*(■)*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vergleichssubstanz kombinierter 5-HT-NA-Rückaufnahmeinhibitor														
Amitriptylin														
Gentil 2000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sauer 2003	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-
Zhang 2000	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Imipramin														
Benkert 1996	-	(●)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vergleichssubstanz Monoaminooxidase-hemmer														
Moclobemid														
0600A1_351_GE-CSR_43127	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 58 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Angst, Schmerz, Kognition, Schlaf, Somatisierung (Venlafaxin)

	Angst				**Schmerz**		**Energie**	**Kognition**			**Schlaf**		**Somatisierung**	
	HAMA	**HADS**	**BSA**	**Covi**	**VAS**	**BPI**	**MEI**	**CFQ**	**d2-Test**	**MMSE**	**Clinical Interview – Sleep section**	**PSQI**	**SSI**	**SQ-SS**
Vergleichssubstanz andere Wirkmechanismen														
Mirtazapin														
Benkert 2006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
spezielle Fragestellungen														
Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung														
Corya 2006	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
lediglich aktivkontrolliert														
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor														
Citalopram														
0600B-671-UK	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 58 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Angst, Schmerz, Kognition, Schlaf, Somatisierung (Venlafaxin)

	Angst				**Schmerz**		**Energie**	**Kognition**			**Schlaf**		**Somatisierung**	
	HAMA	**HADS**	**BSA**	**Covi**	**VAS**	**BPI**	**MEI**	**CFQ**	**d2-Test**	**MMSE**	**Clinical Interview – Sleep section**	**PSQI**	**SSI**	**SQ-SS**
ältere Patienten														
lediglich placebokontrolliert														
De Vasconcelos Cunha 2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
aktiv- und placebokontrolliert														
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor														
Fluoxetin														
Schatzberg 2006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
lediglich aktivkontrolliert														
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor														
Citalopram														
Allard 2004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	■	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 58 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Angst, Schmerz, Kognition, Schlaf, Somatisierung (Venlafaxin)

	Angst				**Schmerz**		**Energie**	**Kognition**			**Schlaf**		**Somatisierung**	
	HAMA	**HADS**	**BSA**	**Covi**	**VAS**	**BPI**	**MEI**	**CFQ**	**d2-Test**	**MMSE**	**Clinical Interview – Sleep section**	**PSQI**	**SSI**	**SQ-SS**
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver NA-Rückaufnahmeinhibitor														
Nortriptylin														
Kok 2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-	-	-	-
Vergleichssubstanz andere Wirkmechanismen														
Dosulepin														
Mahapatra 1997	-	■	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Trick 2004	-	-	-	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-
Trazodon														
Smeraldi 1998	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Rückfallprävention (Langzeittherapie)														
Simon 2004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Rezidivprophylaxe (Langzeittherapie)														
Keller 2007b *0600B-100469 GMA CSR 64337: (Genesungsphase B)*	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 58 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Angst, Schmerz, Kognition, Schlaf, Somatisierung (Venlafaxin)

	Angst				**Schmerz**		**Energie**	**Kognition**			**Schlaf**		**Somatisierung**	
	HAMA	**HADS**	**BSA**	**Covi**	**VAS**	**BPI**	**MEI**	**CFQ**	**d2-Test**	**MMSE**	**Clinical Interview – Sleep section**	**PSQI**	**SSI**	**SQ-SS**
Kocsis 2007 *0600B-100469 GMA CSR 64337: (Genesungsphase A)*	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Montgomery 2004a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Die dargestellten Skalen entsprechen dem Gesamtpool der für den vorliegenden Nutzenbericht berücksichtigten Skalen (für Duloxetin und Venlafaxin).
■*: Angaben stammen hauptsächlich aus Studienberichten der Hersteller*
(●): Daten erhoben aber nicht berichtet
●: Daten berichtet
a: Studie ist aktiv- und placebokontrolliert, die aktive Vergleichssubstanz wurde jedoch nach deutschem Zulassungsstatus überdosiert und wird in der vorliegenden Analyse nicht betrachtet.
BPI: Brief Pain Inventory, BSA: Brief Scale for Anxiety, CFQ: Cognitive Failures Questionnaire, Covi: Covi-Skala, d2-Test: d2 Aufmerksamkeit / Konzentration, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, HAMA: Hamilton Anxiety Scale, MEI: Motivation and Energy Inventory, MMSE: Mini Mental State Examination, PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index, VAS: Visuelle Analog Skala, SQ-SS: Symptom Questionnaire Somatic Subscale, SSI: Somatic Symptom Inventory

5.3.2.3.1 Angst

HAMA (Hamilton Anxiety Scale)

In 13 Studien wurden HAMA-Daten erhoben (siehe Tabelle 58). Hierbei handelte es sich um 8 aktivkontrollierte Akutstudien mit den Komparatoren Escitalopram, Fluoxetin, Sertralin und Amitriptylin inklusive einer Studie mit therapieresistenten Patienten. Hinzu kamen 5 aktiv- und placebokontrollierte Studien mit Fluoxetin, Sertralin und Bupropion sowie die placebokontrollierte Studie zur Rezidivprophylaxe (2 Studienarme), welche auch schon unter den Akutstudien im Fluoxetinvergleich berücksichtigt wurde. Von den 13 Studien, welche eine HAMA-Erhebung ankündigten, waren für 11 Daten bzw. limitierte Aussagen zum Ergebnis verfügbar.

Für eine detaillierte Beschreibung der HAMA siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bedeutet eine Verbesserung der Symptomatik.

Ergebnisse der Einzelstudien – HAMA-Gesamtscore

Tabelle 59 gibt einen Überblick über die Daten der Einzelstudien zur HAMA. Die Betrachtung der Meta-Analysen erfolgt nach der Tabelle.

Zwei Studien hatten die HAMA unter anderen als primären Ergebnisparameter definiert [84,85].

Drei Studien gingen in keine Meta-Analyse ein:

Rudolph 1999 lieferte nur limitierte Daten ohne Streuungsmaß. Da diese Studie im Placebovergleich für das Ansprechen ein statistisch signifikantes Ergebnis erbracht hatte wurden die Einzelergebnisse für die HAMA betrachtet. Gegenüber Placebo wurde ein nicht statistisch signifikanter Unterschied zu Venlafaxin berichtet. Für den Vergleich von Fluoxetin und Venlafaxin hingegen wurde keine Aussage zur statistischen Signifikanz gemacht und kein p-Wert angegeben. Da zu den berichteten Änderungen im Vergleich zu Studienbeginn die Streuungsmaße fehlten, konnte auch keine Berechnung eines p-Werts erfolgen, eine Beurteilung des Gruppenunterschieds ist deshalb nicht möglich.

Zhang 2000 berichtete im Vergleich von Venlafaxin und Amitriptylin lediglich einen nicht statistisch signifikanten Unterschied, welcher nicht anhand von Werten nachvollzogen werden konnte.

Die Studie zur Rezidivprophylaxe mit ihren 2 Studienphasen Keller 2007b und Kocsis 2007 konnte ebenfalls nicht gepoolt werden. Beide Studienphasen erbrachten einen Nutzen gegenüber Placebo für die Rezidivrate, daher war eine Betrachtung der HAMA-Resultate zulässig. Um die Studienpopulation nur einmal zu berücksichtigen, wurden hier nur die Ergebnisse von Kocsis 2007 betrachtet, da diese Studienphase früher stattfand und mehr

Patienten beinhaltete. Kocsis 2007 berichtete einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Venlafaxin und Placebo für die HAMA. Da keine Angaben zu einer Einschätzung der Relevanz von Effekten auf der HAMA, z. B. anhand einer Minimal Important Difference (MID), für den Gruppenunterschied vorlagen, wurde eine Cohen's-d-Berechnung durchgeführt. Eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen wird nach einer Interpretation des Cohen's d als kleiner Effekt angesehen [58]. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag mit -0,26 (95 %-KI [-0,50; -0,01]) somit im Bereich eines kleinen Effekts. Hierbei lag die obere Grenze des Konfidenzintervalls allerdings oberhalb des kleinen Effekts, weshalb die Relevanz nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden konnte.

Tabelle 59: HAMA – Gesamtscore (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[b]	**Wert bei Studien-beginn (SD)**	**Wert bei Studienende (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[a, c] **(SD)**	**Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert**	
					vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**
Akutstudien						
lediglich aktivkontrolliert						
Bielski 2004						
Venlafaxin XR 225 mg	98	15,1 (4,1)	n. g.	-6,2 (5,7)		n. g.; „n. s.“
Escitalopram 20 mg	97	15,4 (4,2)	n. g.	-6,7 (5,4)		
Keller 2007a (Akutphase)						
Venlafaxin ER 75–300 mg	781	n. g.	8,3 (0,2)[f]	n. g.		n. g.; 0,227
Fluoxetin 20–60 mg	266	n. g.	7,8 (0,3)[f]	n. g.		
Shelton 2006						
Venlafaxin XR 75–225 mg	76	16,0 (4,4)[d]	8,2 (5,7)	n. g.		n. g.; 0,300
Sertralin 50–150 mg	82	15,7 (5,1)	9,1 (5,4)	n. g.		
Sir 2005						
Venlafaxin XR 75–225 mg	84	22,4 (7,6)	7,2 (6,1)	-12,9[e] (1,0)[f]		1,2 (-1,2; 3,7); 0,32
Sertraline 50–150 mg	79	21,6 (7,2)	5,6 (5,3)	-14,1[e] (1,0)[f]		
Zhang 2000						
Venlafaxin max. 300 mg	20	n. g.	n. g.	n. g.		n. g.; „n. s.“
Amitriptylin max. 300 mg	20	n. g.	n. g.	n. g.		
600A-654-AU						
Venlafaxin 75–150 mg	*131*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*		*n. g.*
Fluoxetin 20–40 mg	*135*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*		

(Fortsetzung)

Tabelle 59 (Fortsetzung): HAMA – Gesamtscore (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[b]	**Wert bei Studien-beginn (SD)**	**Wert bei Studienende (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[a,c] **(SD)**	**Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert**	
					vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156						
Venlafaxin ER 75 mg	*19*[g]	*24,2 (6,0)*[h]	*8,4 (7,5)*[i]	*-15,0 (7,8)*[i]		*-0,6 (-6,2; 5,0)*[i,j]*; 0,831*[k]
Fluoxetin 20 mg	*17*[g]	*22,7 (6,5)*[h]	*9,3 (7,1)*[i]	*-14,4 (8,7)*[i]		
aktiv- und placebokontrolliert						
Rudolph 1999						
Venlafaxin XR 75–225 mg	95	n. g.	n. g.	-8,5[l,m] (n. g.)	n. s.	n. g.
Fluoxetin 20–60 mg	103	n. g.	n. g.	-6,8[l,m] (n. g.)	n. g.	
Placebo	97	n. g.	n. g.	-7,8[l,m] (n. g.)		
Silverstone 1999						
Venlafaxin 75–225 mg	122	25,7 (8,1)	11,5[l] (n. g.)	*-13,7*[o] *(n. g.)*	*-3,5*[p] *(-5,7; -1,3)*; 0,002[q]	*-1,3*[p] *(-3,4; 0,9); 0,26*[q]
Fluoxetin 20–60 mg	119	24,5 (7,0)	12,8[l] (n. g.)	*-12,4*[o] *(n. g.)*	*-2,3*[p] *(-4,5; -0,1)*; 0,042[q]	
Placebo	118	25,4 (7,0)	15,0[l] (n. g.)	*-10,1*[o] *(n. g.)*		
AK130939						
Venlafaxin XR 75–150 mg	*172*[n]	22,5 (6,8)	*10,6 (8,5)*	-11,7[e] (0,7)[f]	-2,8 (-4,6; -1,1); *0,002*	*n. g.*
Bupropion XL 150–300 mg	*187*[n]	23,0 (6,5)	*12,5 (8,8)*	-10,1[e] (0,6)[f]	-1,3 (-3,0; 0,4); *0,141*	
Placebo	*169*[n]	23,6 (6,8)	*14,0 (8,8)*	-8,8[e] (0,7)[f]		
WXL101497						
Venlafaxin XR 75–150 mg	*164*	22,6 (6,1)	*9,5 (7,8)*	-12,3[e] (0,6)[f]	-2,5 (-4,0; -1,1); *<0,001*	*n. g.*
Bupropion XL 150–300 mg	*170*	22,0 (6,5)	*10,5 (8,2)*	-11,5[e] (0,6)[f]	-1,7 (-3,2; -0,3); *0,019*	
Placebo	*180*	21,8 (6,7)	*11,9 (7,7)*	-9,8[e] (0,5)[f]		
0600C1-402-US-CA-CSR-48579						
Venlafaxin ER 75–300 mg	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*
Sertralin max 50–200 mg	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*
Placebo	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*

(Fortsetzung)

Tabelle 59 (Fortsetzung): HAMA– Gesamtscore (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[b]	**Wert bei Studien-beginn (SD)**	**Wert bei Studienende (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[a,c] **(SD)**	**Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert**	
					vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**
Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung						
Corya 2006						
Venlafaxin 75–375 mg	55	18,4 (6,3)	n. g.	-5,89 (7,0)		n. g.; 0,720
Fluoxetin 25 oder 50 mg	54	17,6 (6,0)	n. g.	-5,30 (7,4)		
Rezidivprophylaxe (Langzeittherapie)						
Keller 2007b						
Genesungsphase B						
Venlafaxin ER 75–300 mg	43	n. g.	4,5[l] (0,8)[f]	n. g.	n. g.; <0,001	
Placebo	40	n. g.	8,8[l] (0,8)[f]	n. g.		
Kocsis 2007						
Genesungsphase A						
Venlafaxin ER 75–300 mg	129	n. g.	6,5 (0,6)[f]	n. g.	n. g.; 0,03	
Placebo	129	n. g.	8,4 (0,7)[f]	n. g.		

(Fortsetzung)

Tabelle 59 (Fortsetzung): HAMA– Gesamtscore (Venlafaxin)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: negative Änderung im Lauf der Studie: Verbesserung der Symptomatik
b: Zahl der Patienten in der Auswertung
c: Mittlere Änderung (Standardabweichung)
d: Werte für die randomisierten Patienten (N = 78); 2 Patienten haben sofort nach der Randomisierung abgebrochen
e: Least square Mittelwert-Änderung
f: SE
g: OC-Population
h: Werte für alle randomisierten Patienten.
i: Werte für die OC-Analyse, LOCF nicht gegeben
j: Differenz der Mittelwertänderungen
k: p-Wert für die Differenz der Mittelwertänderungen
l: nach Studienbeginn adjustierte Mittelwerte
m: Aus Abbildung geschätzt
n: Hinweis: Patientenzahlen in der Auswertung (hier dargestellt) waren höher als Patientenzahlen zu Studienbeginn.
o: Nach Studienbeginn adjustierte Mittelwertänderungen
p: Differenz der nach Studienbeginn adjustierten Mittelwertänderungen
q: p-Wert für die Differenz der nach Studienbeginn adjustierten Mittelwertänderungen
HAMA: Hamilton Anxiety Scale, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, n. g.: nicht genannt / berichtet, n. s.: nicht signifikant, OC: observed cases, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus

Ergebnisse der Meta-Analysen – HAMA-Gesamtscore

Eine Meta-Analyse der Zielgröße Ansprechen im Vergleich von Venlafaxin und Placebo, im Subpool der Studien mit HAMA-Daten, erbrachte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin. Somit war der antidepressive Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo im Subpool der Studien mit HAMA-Daten ebenfalls gegeben. Abbildung 93 bis Abbildung 97 zeigen die Meta-Analysen zur Zielgröße HAMA-Gesamtscore. Basierend auf dem gegebenen Studienpool wurden die folgenden Meta-Analysen durchgeführt:

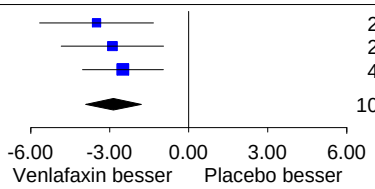
- eine Analyse vs. Placebo
- eine Analyse vs. SSRI
- 3 Analysen vs. die jeweilige aktive Vergleichssubstanz

Somit waren fast alle Einzelstudienergebnisse (bis auf die unter Ergebnisse der Einzelstudien genannten) in Meta-Analysen enthalten.

Mehrere Studienarme zu einer Substanz wurden pro Studie zusammengefasst.

Gesamt-Score, Change from Baseline und Endpunkt (HAMA)
Venlafaxin vs. Placebo

Studie	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	Placebo n	Placebo Mittel	Placebo SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
Silverstone 1999	122	11.50	8.45	118	15.00	8.59		23.69	-3.50 [-5.66, -1.34]
AK130939	172	-11.70	9.18	169	-8.80	9.10		29.28	-2.90 [-4.84, -0.96]
WXL101497	164	-12.30	7.68	180	-9.80	6.71		47.03	-2.50 [-4.03, -0.97]
Gesamt (95%-KI)	458			467				100.00	-2.85 [-3.90, -1.80]



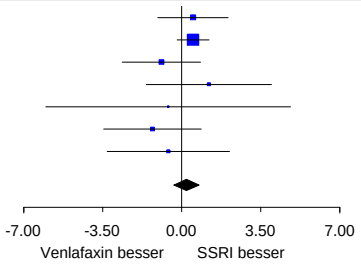
Heterogenität: Q=0.55, df=2 (p=0.759), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-5.33 (p=0.000), tau²=0.000

Abbildung 93: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

HAMA: Hamilton Anxiety Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Gesamt-Score, Change from Baseline und Endpunkt (HAMA)
Venlafaxin vs. SSRI

Studie	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	SSRI n	SSRI Mittel	SSRI SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD	95%-KI
Bielski 2004	98	-6.20	5.70	97	-6.70	5.40		12.62	0.50	[-1.06, 2.06]
Keller 2007a	781	8.30	5.59	266	7.80	4.89		61.38	0.50	[-0.21, 1.21]
Shelton 2006	76	8.20	5.70	82	9.10	5.40		10.19	-0.90	[-2.63, 0.83]
Sir 2005	84	-12.90	9.17	79	-14.10	8.89		3.99	1.20	[-1.57, 3.97]
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156	19	-15.00	7.80	17	-14.40	8.70		1.04	-0.60	[-6.02, 4.82]
Silverstone 1999	122	11.50	8.45	119	12.80	8.63		6.59	-1.30	[-3.46, 0.86]
Corya 2006	55	-5.89	7.00	54	-5.30	7.40		4.19	-0.59	[-3.30, 2.12]
Gesamt (95%-KI)	1235			714				100.00	0.21	[-0.34, 0.76]



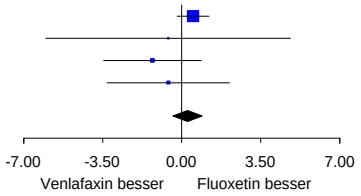
Heterogenität: Q=5.15, df=6 (p=0.525), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.74 (p=0.458), tau²=0.000

Abbildung 94: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien

HAMA: Hamilton Anxiety Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Gesamt-Score, Change from Baseline und Endpunkt (HAMA)
Venlafaxin vs. Fluoxetin

Studie	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	Fluoxetin n	Fluoxetin Mittel	Fluoxetin SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD	95%-KI
Keller 2007a	781	8.30	5.59	266	7.80	4.89		83.85	0.50	[-0.21, 1.21]
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156	19	-15.00	7.80	17	-14.40	8.70		1.42	-0.60	[-6.02, 4.82]
Silverstone 1999	122	11.50	8.45	119	12.80	8.63		9.00	-1.30	[-3.46, 0.86]
Corya 2006	55	-5.89	7.00	54	-5.30	7.40		5.72	-0.59	[-3.30, 2.12]
Gesamt (95%-KI)	977			456				100.00	0.26	[-0.39, 0.91]



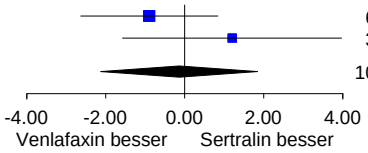
Heterogenität: Q=2.93, df=3 (p=0.403), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.79 (p=0.431), tau²=0.000

Abbildung 95: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

HAMA: Hamilton Anxiety Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Gesamt-Score, Change from Baseline und Endpunkt (HAMA)
Venlafaxin vs. Sertralin

Studie	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	Sertralin n	Sertralin Mittel	Sertralin SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD	95%-KI
Shelton 2006	76	8.20	5.70	82	9.10	5.40		63.80	-0.90	[-2.63, 0.83]
Sir 2005	84	-12.90	9.17	79	-14.10	8.89		36.20	1.20	[-1.57, 3.97]
Gesamt (95%-KI)	160			161				100.00	-0.14	[-2.12, 1.84]



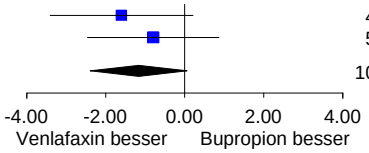
Heterogenität: Q=1.58, df=1 (p=0.208), I²=36.9%
Gesamteffekt: Z Score=-0.14 (p=0.890), tau²=0.813

Abbildung 96: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Sertralin, Kurzzeit-Akutstudien

HAMA: Hamilton Anxiety Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Gesamt-Score, Change from Baseline (HAMA)
Venlafaxin vs. Bupropion

Studie	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	Bupropion n	Bupropion Mittel	Bupropion SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
AK130939	172	-11.70	9.18	187	-10.10	8.20		45.86	-1.60 [-3.41, 0.21]
WXL101497	164	-12.30	7.68	170	-11.50	7.82		54.14	-0.80 [-2.46, 0.86]
Gesamt (95%-KI)	336			357				100.00	-1.17 [-2.39, 0.06]



Heterogenität: Q=0.41, df=1 (p=0.523), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-1.87 (p=0.062), tau²=0.000

Abbildung 97: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien

HAMA: Hamilton Anxiety Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Die Meta-Analysen des Zielparameters HAMA-Gesamtscore zeigten im Vergleich von Venlafaxin und Placebo einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Venlafaxin (siehe Abbildung 93). In der Literatur fanden sich keine Angaben zu einer Einschätzung der Relevanz von Effekten auf der HAMA, z. B. anhand einer Minimal Important Difference (MID), für den Gruppenunterschied. Daher konnte für die Interpretation der Effekte nur ein statistisches Maß herangezogen werden. Eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen wird nach einer Interpretation des Cohen's d als kleiner Effekt angesehen [58]. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag bei den gepoolten Studien mit -0,35 (95 %-KI [-0,48; -0,22]) somit im Bereich eines kleinen Effekts. Hierbei lag das gesamte Konfidenzintervall in diesem Bereich. Von einer Relevanz des beobachteten Effekts war somit auszugehen.

Der Vergleich von Venlafaxin und SSRI (Abbildung 94) ergab, wie auch die Analysen gegenüber einzelnen aktiven Vergleichssubstanzen Fluoxetin und Sertralin (Abbildung 95 und Abbildung 96), keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiealternativen. Die Studie Bielski 2004 war zwar im Pool der SSRI-Studien enthalten, konnte aber in keine Einzelsubstanzanalyse (Komparator Escitalopram) integriert werden. Im Einzelergebnis zeigte sich für diese Studie kein statistisch signifikanter Unterschied.

Der Vergleich von Bupropion und Venlafaxin erbrachte ebenfalls kein statistisch signifikantes Ergebnis bei numerisch konsistent besseren Werten für Venlafaxin.

Somit ergab sich für die HAMA in der Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin. In der Rezidivprophylaxe konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Nutzen blieb daher unklar. Der Vergleich von Venlafaxin mit der Substanzklasse SSRI und den Einzelsubstanzen Escitalopram, Sertralin, Fluoxetin sowie Amitriptylin und Bupropion zeigte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin.

HADS (Hamilton Anxiety and Depression Scale)

Wie Tabelle 58 zu entnehmen ist, wurden in 9 Studien zur Akuttherapie HADS-Daten erhoben. Der Studienpool bestand aus 7 aktivkontrollierten Studien (Komparatoren Imipramin, Fluoxetin, Clomipramin, Maprotilin, Dosulepin) inklusive einer Studie mit älteren Patienten. Hinzu kamen 2 aktiv- und placebokontrollierte Studien mit Fluoxetin und Sertralin als Vergleichssubstanzen. Insgesamt berichteten 6 der 9 Studien Daten. Eine der Studien, welche keine Daten berichtete, hatte die HADS unter anderen als primären Ergebnisparameter definiert.

Für eine detaillierte Beschreibung der HADS siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der Symptomatik.

Es wurde ausschließlich die Angst-Subskala des Fragebogens für die Bewertung der Einzelsymptomatik Angst berücksichtigt. Die Depressions-Subskala der HADS wurde nicht für die Bewertung der antidepressiven Effekte herangezogen. Antidepressive Effekte wurden mithilfe valider, alleinstehender Depressionsskalen untersucht.

Ergebnisse der Einzelstudien – HADS – Angst-Subskala

Tabelle 60 stellt die Daten der Einzelstudien zur HADS dar. Die Betrachtung der Meta-Analysen erfolgt nach der Tabelle.

Eine Studie ging in keine Meta-Analyse ein:

Für die Studie von Silverstone 1999 war ein Nutzennachweis für die Ansprechrate gegeben, weshalb hier auch die Ergebnisse für die HADS diskutiert werden. Es wurde eine statistisch signifikante Überlegenheit von Venlafaxin gegenüber Placebo für die HADS-Angst-Subskala berichtet, welche jedoch nicht anhand von Werten nachvollzogen werden konnte. Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Darüber hinaus macht die Studie für diesen Zielparameter keine Angaben zu Patientenzahlen und ist daher für diesen Parameter als grob mangelhaft einzustufen. Für den Vergleich von Fluoxetin und Venlafaxin lagen keine Daten vor.

Tabelle 60: HADS – Angst-Subskala (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Studien-beginn**	**Wert bei Studien-ende (SD)**	**Änderung verglichen zu Studien-beginn**	**Behandlungs-unterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI)**	**Behandlungs-unterschied p-Wert**
Akutstudien						
lediglich aktivkontrolliert						
Benkert 1996						
Venlafaxin 150 mg	85	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Imipramin 200 mg	82	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	
Clerc 1994						
Venlafaxin 200 mg	33	*12,9 (n. g.)*	*5,5 (1,0)*[b]	n. g.	*n. g.*	*0,001*
Fluoxetin 40 mg	34	*12,9 (n. g.)*	*10,1 (0,9)*[b]	n. g.		
Samuelian 1998						
Venlafaxin 50–150 mg	52	*13,6 (n. g.)*	*9,2 (0,7)*[b]	n. g.	*n. g.*	*0,75*
Clomipramin 50–150 mg	46	*13,6 (n. g.)*	*8,9 (0,7)*[b]	n. g.		
Tylee 1997						
Venlafaxin 75 mg	157	n. g.	n. g.	-5,23[c]	0,91[d] [-0,12; 1,94]	0,082[e]
Fluoxetin 20 mg	164	n. g.	n. g.	-6,14[c]		
0600A-321-GMR-18105						
Venlafaxin 25–150 mg	*64*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*
Maprotilin 25–150 mg	*62*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*
0600A-326-GMR-2004						
Venlafaxin bis 225 mg	*59*[f]	*13,2 (n. g.)*	*8,4 (0,7)*[b]	*n. g.*	*n. g.*	*0,39*
Clomipramin bis 225 mg	*60*[f]	*13,2 (n. g.)*	*7,6 (0,6)*[b]	*n. g.*		
aktiv- und placebokontrolliert						
Silverstone 1999						
Venlafaxin 75–225 mg	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	<0.05[g]
Fluoxetin 20–60 mg	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	<0.05[g]
Placebo	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	
0600C1-402-US-CA-CSR-48579						
Venlafaxin ER 75–300 mg	*287*	*n. g.*	n. g.	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*
Sertralin max 50–200 mg	*288*	*n. g.*	n. g.	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*
Placebo	*98*	*n. g.*	n. g.	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*
Studien mit älteren Patienten						
Mahapatra 1997						
Venlafaxin 50–150 mg	*42*[f]	*12,8 (n. g.)*	*6,8 (0,7)*[b]	n. g.	n. g.	*0,46*
Dosulepin 50–150 mg	*47*[f]	*12,8 (n. g.)*	*7,6 (0,6)*[b]	n. g.		

(Fortsetzung)

Tabelle 60 (Fortsetzung): HADS – Angst-Subskala (Venlafaxin)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in Auswertung
b: Adjustierte Endscores (Standardfehler)
c: Adjustierte mittlere Änderung
d: Differenz der adjustierten mittleren Änderungen
e: p-Wert für die Differenz der adjustierten mittleren Änderungen
f: ITT-Population; Zahl der HADS-ausgewerteten Patienten nicht angegeben
g: Versus Placebo (Verbesserung der aktiven Substanzen gegenüber Placebo)
ER: extended release, HADS: Hamilton Anxiety and Depression Scale, ITT: Intention-to-Treat, KI: Konfidenzintervall, n. g.: nicht genannt / berichtet, SD: Standardabweichung

Ergebnisse der Meta-Analysen – HADS – Angst-Subskala

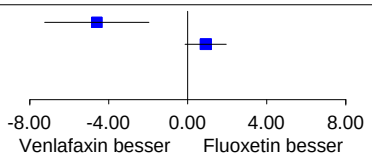
Abbildung 98 bis Abbildung 100 zeigen die Meta-Analysen zur Zielgröße HADS-Angst-Subskala. Folgende Meta-Analysen wurden durchgeführt:

- eine Analyse vs. Fluoxetin
- eine Analyse vs. TZA
- eine Analyse vs. Clomipramin

Somit waren alle Einzelstudienergebnisse (bis auf die Studie von Silverstone 1999) in Meta-Analysen enthalten.

Gesamt-Score, Change from Baseline und Endpunkt (HADS)
Venlafaxin vs. Fluoxetin

Studie	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	Fluoxetin n	Fluoxetin Mittel	Fluoxetin SD	WMD 95%-KI	WMD 95%-KI
Clerk 1994	33	5.50	5.74	34	10.10	5.25	-4.60	[-7.24, -1.96]
Tylee 1997	157	-5.23	4.75	164	-6.14	4.75	0.91	[-0.13, 1.95]



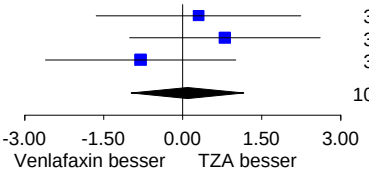
Heterogenität: Q=14.52, df=1 (p=0.000), I²=93.1%

Abbildung 98: Meta-Analyse HADS – Angst-Subskala, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

HADS: Hamilton Anxiety and Depression Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Gesamt-Score, Endpunkt (HADS)
Venlafaxin vs. TZA

Studie	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	TZA n	TZA Mittel	TZA SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
Samuelian 1998	52	9.20	5.05	46	8.90	4.75		30.24	0.30 [-1.64, 2.24]
0600A-326-GMR-2004	59	8.40	5.38	60	7.60	4.65		34.86	0.80 [-1.01, 2.61]
Mahapatra 1997	42	6.80	4.54	47	7.60	4.11		34.89	-0.80 [-2.61, 1.01]
Gesamt (95%-KI)	153			153				100.00	0.09 [-0.98, 1.16]



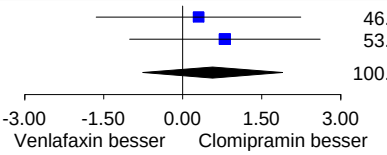
Heterogenität: Q=1.57, df=2 (p=0.456), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.17 (p=0.868), tau²=0.000

Abbildung 99: Meta-Analyse HADS – Angst-Subskala, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit-Akutstudien

HADS: Hamilton Anxiety and Depression Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, TZA: tri- und tetrazyklische Antidepressiva, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Gesamt-Score, Endpunkt (HADS)
Venlafaxin vs. Clomipramin

Studie	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	Clomipramin n	Clomipramin Mittel	Clomipramin SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
Samuelian 1998	52	9.20	5.05	46	8.90	4.75		46.45	0.30 [-1.64, 2.24]
0600A-326-GMR-2004	59	8.40	5.38	60	7.60	4.65		53.55	0.80 [-1.01, 2.61]
Gesamt (95%-KI)	111			106				100.00	0.57 [-0.76, 1.89]



Heterogenität: Q=0.14, df=1 (p=0.712), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.84 (p=0.400), tau²=0.000

Abbildung 100: Meta-Analyse HADS – Angst-Subskala, Venlafaxin vs. Clomipramin, Kurzzeit-Akutstudien

HADS: Hamilton Anxiety and Depression Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Für die Meta-Analyse des Zielparameters HADS-Angst-Subskala ergab sich im Vergleich von Venlafaxin und Fluoxetin ein sehr heterogenes Resultat, weshalb auf die Darstellung eines Gesamtschätzers verzichtet wurde (Abbildung 98). Die Ergebnisse der beiden Studien im Pool waren hierbei gegenläufig, wobei eine Studie ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin berichtete. Der Effekt blieb damit unklar.

Der Vergleich von Venlafaxin und TZA zeigte, wie auch die Analyse gegenüber der einzelnen aktiven Vergleichssubstanz Clomipramin (Abbildung 99 und Abbildung 100), keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen. Die Studie Mahapatra 1997 war zwar im Pool der TZA-Studien enthalten, konnte aber in keine Einzelsubstanzanalyse (Komparator Dosulepin) integriert werden. Im Einzelergebnis zeigte sich für diese Studie mit älteren Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied.

Zusammenfassend blieb der Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo für die HADS-Angst-Subskala in der Akuttherapie der Depression unklar. Der Vergleich gegenüber Fluoxetin erbrachte keinen Beleg für einen Zusatznutzen. Ebenso zeigte sich kein Zusatznutzen gegenüber der Substanzklasse TZA und den Einzelsubstanzen Clomipramin und Dosulepin (ältere Patienten).

BSA (Brief Scale for Anxiety)

Tabelle 58 zeigt, dass eine Studie in der Nutzenbewertung für Venlafaxin Daten zur BSA erhoben und berichtet hat. Bei Lecrubrier 1997 handelt es sich um eine aktiv- und placebokontrollierte Studie mit Imipramin als Komparator.

Da für diese Studie ein Nutzennachweis für den Parameter Ansprechen gegeben war, konnten die Daten zur BSA einer Interpretation zugeführt werden.

Für eine detaillierte Beschreibung der BSA siehe Anhang E.

Tabelle 61: BSA (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N[a]**	**Studienbeginn (SD)**	**Wert bei Studienende (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**	**Behandlungs-unterschied p-Wert**
aktiv- und placebokontrolliert					
Lecrubier 1997					
Venlafaxin 75–150mg	*77*	*21,1 (7,1)*	k. A.	k. A.	n. s.
Imipramin 75–150mg	*75*	*20,7 (6,3)*	k. A.	k. A.	n. s.
Placebo	*76*	*18,7 (6,5)*	k. A.	k. A.	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in Auswertung
BSA: Brief Scale for Anxiety, k. A.: keine Angaben, n. s.: nicht signifikant, SD: Standardabweichung

Lecrubrier 1997 berichtete einen nicht statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Venlafaxin, Imipramin und Placebo) für den Gesamtscore. Genaue Daten sind jedoch nicht angegeben. Somit ergab sich für die BSA in der Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Nutzen oder Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo bzw. Imipramin.

Covi-Skala

Die Covi-Skala wurde in 3 Studien verwendet (Tabelle 58). Daten wurden hierbei nur für die beiden aktiv- und placebokontrollierten Studien mit Fluoxetin und Paroxetin berichtet.

Für eine detaillierte Beschreibung der Covi-Skala siehe Anhang E.

Nur für eine der beiden Studien, welche Ergebnisse berichteten, war ein Nutzennachweis für die Ansprechrate gegeben, weshalb hier auch nur diese Ergebnisse von Silverstone 1999 diskutiert werden.

Tabelle 62: Covi-Skala (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Studienbeginn**	**Wert bei Studienende (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**	**Behandlungs-unterschied p-Wert**
lediglich placebokontrolliert					
Rudolph 1998					
Venlafaxin 75 mg	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Venlafaxin 225 mg	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Venlafaxin 375 mg	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
aktiv- und placebokontrolliert					
Silverstone 1999					
Venlafaxin 75–225 mg	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	<0.05[b]
Fluoxetin 20–60 mg	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	<0.05[b]
Placebo	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
0600B-367-EU-GMR-25782					
Venlafaxin 75 mg	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*n. s.*[c]
Venlafaxin 150 mg	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*n. s.*
Paroxetin 20 mg	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*n. s.*
Placebo	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in Auswertung
b: Versus Placebo (Verbesserung der aktiven Substanzen gegenüber Placebo)
c: Statistisch signifikante Unterschiede nur für Woche 1 für Venlafaxin 75 mg vs. Venlafaxin 150 mg und Paroxetin.
k. A.: keine Angaben, n. s.: nicht signifikant, SD: Standardabweichung

Silverstone 1999 berichtete eine statistisch signifikante Überlegenheit von Venlafaxin gegenüber Placebo, welche nicht anhand von Werten nachvollzogen werden konnte. Für den Vergleich von Fluoxetin und Venlafaxin lagen keine Daten vor. Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts gegenüber Placebo nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Die Studie machte darüber hinaus für diesen Zielparameter keine Angaben zu Patientenzahlen und ist daher für diesen Parameter als grob mangelhaft einzustufen.

Hiermit blieb der Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo für die Covi-Skala in der ambulanten Akuttherapie der Depression unklar.

Gesamtergebnis für Angst

Daten zum Einfluss auf eine Angstsymptomatik (gemessen anhand von HAMA, HADS, BSA und Covi) wurden in 18 Studien berichtet. Hierbei lag jedoch für eine Studie, welche separat zu betrachten war, kein Nutzen gegenüber Placebo für die Ansprechrate vor, weshalb nur die Studiendaten von 17 Studien in die Bewertung eingingen.

Die Meta-Analyse der HAMA ergab in der Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin. Eine Relevanz des Effekts war hierbei gegeben, sodass ein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin vorlag. In der Therapie zur Rezidivprophylaxe ergab sich im Vergleich von Venlafaxin und Placebo ein Effekt, dessen Relevanz nicht mit Sicherheit einzuschätzen war. Der Nutzen von Venlafaxin blieb unklar. Der Vergleich mit der Substanzklasse SSRI und den Einzelsubstanzen Escitalopram, Sertralin, Fluoxetin, Amitriptylin und Bupropion zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied und somit keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin.

Für die HADS-Angst-Subskala konnte für den Vergleich von Venlafaxin und Placebo in einer Studie die Relevanz des Effekts aufgrund fehlender Werte nicht eingeschätzt werden. Der Nutzen blieb daher unklar. Für die Meta-Analyse im Vergleich von Venlafaxin und Fluoxetin ergab sich ein durch gegenläufige Effekte sehr heterogenes Resultat. Ein Beleg für einen Zusatznutzen war nicht gegeben. Der Vergleich von Venlafaxin und TZA zeigte, wie auch die Analyse gegenüber den einzelnen aktiven Vergleichssubstanzen Clomipramin und Dosulepin (ältere Patienten), keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen und damit keinen Zusatznutzen von Venlafaxin.

Die Daten einer Studie zur BSA erbrachten einen nicht statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Venlafaxin, Imipramin und Placebo) für den Gesamtscore. Somit ergab sich für die BSA in der Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Nutzen oder Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo bzw. Imipramin.

Für die Covi-Skala wurde für eine Studie eine statistisch signifikante Überlegenheit von Venlafaxin gegenüber Placebo berichtet, welche nicht anhand von Werten nachvollzogen werden konnte. Die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte deshalb nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Nutzen blieb daher unklar.

Zusammenfassend zeigte sich für die Zielgröße Angstsymptomatik in der Akuttherapie der Depression im Vergleich von Placebo und Venlafaxin ein heterogenes Bild bezogen auf die verschiedenen Messinstrumente. Es ist jedoch zu beachten, dass bei 3 der 4 Skalen jeweils nur für eine Studie Daten zum Placebovergleich vorlagen und damit die Schlussfolgerung für diese Skala jeweils durch eine Studie bestimmt wurde. Zusätzlich war in 2 Fällen ein

statistisch signifikantes Ergebnis berichtet, dessen Relevanz wegen fehlender Daten fraglich blieb. Die stärkste Evidenz für den Vergleich des Einflusses auf eine Angstsymptomatik gegenüber Placebo lieferte die Meta-Analyse der HAMA. Insgesamt ist somit für die Akuttherapie von einem Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo auszugehen. In der Therapie zur Rezidivprophylaxe blieb der Nutzen von Venlafaxin hingegen unklar.

Ein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin in der Akuttherapie wurde nicht beobachtet. Hierbei lagen Vergleiche gegenüber den Substanzklassen SSRI und TZA sowie gegenüber den Einzelsubstanzen Escitalopram, Sertralin, Fluoxetin, Amitriptylin, Imipramin, Clomipramin, Dosulepin (ältere Patienten) und Bupropion vor.

5.3.2.3.2 Schmerz

Schmerz-VAS (Visuelle Analogskala für Schmerz)

Tabelle 58 zeigt 2 Studien, die Daten zur Schmerz-VAS erhoben haben. Hierbei wurden aber nur für die aktivkontrollierte Studie gegenüber Sertralin, Sir 2005, Daten berichtet.

Für eine detaillierte Beschreibung der VAS siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der Symptomatik.

Tabelle 63: VAS-Item „Overall Assessment of Pain“ (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Wert zum Studien-beginn (SD)**	**Wert zum Studien-ende (SD)**[b]	**Änderung verglichen zu Studien-beginn**[b]	**Behandlungs-unterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI)**	**Behandlungs-unterschied p-Wert**
Akutstudien						
lediglich aktivkontrolliert						
Sir 2005[c]						
Venlafaxin XR 75–225mg	15	29,4[d] (23,8)	11,3 (3,5)[d]	-23,6 (4,66)	k. A.	0,67
Sertralin 50–150mg	13	39,0[d] (29,4)	14,6 (3,6)[d]	-20,7 (6,18)		
600A-654-AU						
Venlafaxin 75–150mg	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Fluoxetin 20–40mg	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in Auswertung
b: Wenn nicht anders angegeben: LOCF-Auswertung
c: Dieser Ergebnisparameter wurde erst später nach Beginn der Studie eingeführt, daher die kleinen Patientenzahlen.
d: Die adjustierten Werte (LS means / SE) zum Studienende stammen aus dem Studienregisterbericht, die Zahl der ausgewerteten Patienten ist da undeutlich (es werden nur die ITT-Gesamtzahlen in der Tabellenüberschrift angegeben: 84 / 79).
ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, LS: least square, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, VAS: Visuelle Analogskala, XR: extended release

Sir 2005 berichtete für das VAS-Item „Overall Assessment of Pain“ einen nicht statistisch signifikanten Unterschied für den Vergleich von Venlafaxin und Sertralin.

Gesamtergebnis für Schmerz

Daten zum Einfluss auf eine Schmerzsymptomatik (gemessen anhand der VAS) wurden in einer Studie erhoben und berichtet. In dieser Studie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Venlafaxin und Sertralin. Ein Zusatznutzen von Venlafaxin im Vergleich zu Sertralin in der Akuttherapie der Depression ist damit für die Zielgröße Schmerz nicht belegt.

5.3.2.3.3 Kognition

d2-Test (d2 Aufmerksamkeit / Konzentration)

Aus Tabelle 58 geht hervor, dass eine Studie Daten zum d2-Test erhoben und berichtet hat. Es handelte sich um eine aktivkontrollierte Studie mit Amitriptylin als Komparator.

Für eine detaillierte Beschreibung des d2-Tests siehe Anhang E.

Tabelle 64: d2-Test (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Wert zum Studien-beginn (SD)**	**Wert bei Studien-ende (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**	**Behandlungs-unterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert**
lediglich aktivkontrolliert					
Sauer 2003					
Venlafaxin ER 75–150 mg	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.; n. s.[b]
Amitriptylin ER 75–150 mg	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	

a: Zahl der Patienten in Auswertung
b: Es wurden keine direkten Daten für einen der „overall performance measures“ der Skala berichtet. Die Darstellung „n. s.“ erfolgte im Rückschluss, da als einziges statistisch signifikantes Resultat lediglich ein Ergebnis zugunsten von Venlafaxin für den Wert der Schwankungsbreite (range of variation) berichtet wurde.
ER: extended release, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, n. s.: nicht signifikant, SD: Standardabweichung

Sauer 2003 berichtete ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis für den Vergleich von Venlafaxin und Amitriptylin im d2-Test. Somit ergab sich für die Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber Amitryptilin für diesen Zielparameter.

MMSE (Mini Mental State Examination)

Der Einfluss der Behandlung auf eine kognitive Begleitsymptomatik wurde mittels MMSE in 2 Studien untersucht und berichtet (siehe Tabelle 58). Die beiden aktivkontrollierten Studien beinhalteten die Komparatoren Citalopram und Nortriptylin. Beide Studien wurden mit älteren Patienten durchgeführt, Allard 2004 war hierbei als Studie zur „Langzeit“-Akuttherapie einzustufen.

Für eine detaillierte Beschreibung der MMSE siehe Anhang E. Eine Zunahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der Symptomatik.

In 2 weiteren Studien (Schatzberg 2006, GMA-016-CSR) wurde die Verwendung von Skalen zur Kognition (MMSE) zwar benannt, es bestanden jedoch Inkonsistenzen in der Beschreibung der in diesen Studien eingesetzten Skalen zur Untersuchung von

gesundheitsbezogener Lebensqualität (siehe auch Kapitel 5.3.2.7). Daher werden diese Studien hier nicht berücksichtigt.

Tabelle 65: MMSE (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Wert zum Studien-beginn (SD)**	**Wert bei Studienende (SD)**	**Änderung verglichen zu Studien-beginn**	**Behandlungs-unterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert**
ältere Patienten					
Allard 2004					
Venlafaxin 75–150 mg	*73*	*28,8 (1,4)*[b]	*28,7 (3,5)*	*k. A.*	*-0,1 (-1,0; 0,7)*[c]*; 0,7555*
Citalopram 20–30 mg	*75*	*28,3 (1,6)*[b]	*28,8 (1,5)*	*k. A.*	
Kok 2007					
Venlafaxin ER 75–375 mg	40	26,3 (3,3)	26,7 (3,7)[d]	k. A.	k. A.; 0,242
Nortriptylin 75–200 mg	41	25,5 (3,3)		k. A.	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in Auswertung
b: Werte bei der Screening-Visite
c: Adjustierte Mittelwertsdifferenz
d: Mittelwert am Studienende für die gesamte Studienpopulation (Verbesserung vom Mittelwert am Studienanfang: 26,0 (3,1)).
ER: extended release, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, MMSE: Mini Mental State Examination, SD: Standardabweichung

Für beide Studien ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsalternativen Venlafaxin und Citalopram bzw. Nortriptylin. Ein Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber Citalopram bzw. Nortriptylin bei der Akuttherapie älterer Patienten wurde damit nicht belegt. Das Ergebnis gegenüber Nortriptylin umfasste hierbei die „Kurzzeit"-Akuttherapie, während der Vergleich zu Citalopram die „Langzeit"-Akuttherapie betraf.

CFQ (Cognitive Failures Questionnaire)

Der CFQ wurde in einer Studie angewendet, für die auch Daten vorlagen (siehe Tabelle 58). Die aktivkontrollierte Studie von Trick 2004 untersuchte die „Langzeit"-Akuttherapie über 26 Wochen mit älteren Patienten. Als Komparator wurde Dosulepin verwendet.

Für eine detaillierte Beschreibung des CFQ siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der Symptomatik.

Tabelle 66: CFQ (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Wert zum Studien-beginn (SE)**	**Wert bei Studienende (SE)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**	**Behandlungs-unterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert**
ältere Patienten					
Trick 2004					
Venlafaxin IR 75 mg	39	38,49 (2,58)	29,64 (2,31)[b]	-13,2	k. A.; n. s.
Dosulepin 75 mg	42	38,86 (2,25)	31,86 (2,88)[b]	-8,7	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in Auswertung
b: Werte am Studienende für die Observed Cases.
CFQ: Cognitive Failures Questionnaire, IR: immediate release, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, n. s.: nicht signifikant, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler

Trick 2004 berichtete einen nicht statistisch signifikanten Unterschied für den Vergleich von Venlafaxin und Dosulepin im CFQ. Somit ergab sich für die „Langzeit"-Akuttherapie mit älteren Patienten kein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber Dosulepin für diesen Zielparameter.

Gesamtergebnis für Kognition

Daten zum Einfluss auf die Kognition (gemessen anhand von d2-Test, MMSE und CFQ) wurden in 4 Studien berichtet.

Im d2-Test wurde für eine Studie ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis für den Vergleich von Venlafaxin und Amitriptylin berichtet.

Für die MMSE ergaben die Resultate von 2 Studien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsalternativen Venlafaxin und Citalopram bzw. Nortriptylin. Das Ergebnis gegenüber Nortriptylin umfasste hierbei die „Kurzzeit"-Akut-therapie, während der Vergleich zu Citalopram die „Langzeit"-Akuttherapie, beide mit älteren Patienten, betraf.

Im CFQ wurde für eine Studie der „Langzeit"-Akuttherapie mit älteren Patienten ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis für den Vergleich von Venlafaxin und Dosulepin berichtet.

Zusammenfassend zeigte sich für die Zielgröße Kognition in der Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber Amitriptylin und Nortriptylin (ältere Patienten). Dieses Ergebnis der „Kurzzeit"-Akuttherapie zeigte sich auch in der „Langzeit"-Akuttherapie mit älteren Patienten gegenüber Citalopram und Dosulepin.

5.3.2.3.4 Schlaf

Clinical Interview-Sleep Section

Der Einfluss auf Schlaf, gemessen anhand des Clinical Interview-Sleep Section, wurde in einer Studie untersucht und berichtet (siehe Tabelle 58). Es handelte sich um eine aktivkontrollierte Studie mit Fluoxetin als Komparator.

Für eine detaillierte Beschreibung des Clinical Interview-Sleep Section siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der Symptomatik.

Tabelle 67: Clinical Interview-Sleep Section (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Wert zum Studien-beginn (SD)**	**Wert bei Studienende (SD)**	**Änderung verglichen zu Studien-beginn**	**Behandlungs-unterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert**
lediglich aktivkontrolliert					
Tylee 1997					
ITT Analyse					
Venlafaxin 75 mg	162	k. A.	k. A.	-3,42[b]	-0,01 (0,61; 0,58)[b]; 0,963
Fluoxetin 20 mg	164	k. A.	k. A.	-3,40[b]	

a: Zahl der Patienten in Auswertung
b: Adjustierte Werte aus ANCOVA
ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung

In der Studie Tylee 1997 war der Unterschied für den Vergleich zwischen den Behandlungsalternativen Venlafaxin und Fluoxetin nicht statistisch signifikant.

Gesamtergebnis für Schlaf

Daten zum Einfluss auf den Schlaf (gemessen anhand des Clinical Interview-Sleep Section) wurden in einer Studie erhoben und berichtet. Die Daten zum Vergleich von Venlafaxin und Fluoxetin zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied und somit keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin in der Akuttherapie der Depression.

5.3.2.3.5 Energie

MEI (Motivation and Energy Inventory)

Der Einfluss auf Motivation und Energie, gemessen anhand des MEI, wurde in 2 Studien untersucht und berichtet (siehe Tabelle 58). Beide Studien waren aktiv- und placebokontrolliert mit Bupropion als aktiver Vergleichssubstanz.

Für eine detaillierte Beschreibung der MEI siehe Anhang E. Eine Zunahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der Symptomatik.

Ergebnisse der Einzelstudien –MEI-Gesamtscore

Tabelle 68 liefert einen Überblick über die Daten der Einzelstudien zum MEI.

Alle Studien gingen mit ihren Ergebnissen komplett in die Meta-Analysen ein.

Tabelle 68: MEI (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N[a]**	**Wert bei Studien-beginn (SD)**	**Wert bei Studienende (SD)**	**Änderung verglichen zu Studien-beginn (SE)**	**Behandlungs-unterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert**
lediglich aktivkontrolliert					
AK130939					
Venlafaxin XR 75–150 mg	*169*	26,4 (12,54)	*53 (24,26)*	23,8 (1,59)[b]	5,5 (1,2; 9,7); *0,012*[c]
Bupropion XL 150–300 mg	*187*	27,2 (13,49)	*49,3 (22,12)*	20,8 (1,53)[b]	2,5 (-1,7; 6,6); *0,245*[c]
Placebo	*167*	25,3 (12,80)	*46,1 (22,39)*	18,3 (1,61)[b]	
WXL101497					
Venlafaxin XR 75–150 mg	*178*	27,1 (13,65)	*54,9 (20,82)*	25,9 (1,43)[b]	8,5 (4,8 12,2); *<0,001*[c]
Bupropion XL 150–300 mg	*174*	26,8 (12,95)	*53,0 (20,6)*	24,6 (1,44)[b]	7,2 (3,5; 11,0); *<0,001*[c]
Placebo	*192*	26,4 (12,79)	*45,6 (20,14)*	17,4 (1,38)[b]	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in Auswertung
b: Adjustierte Werte (LS means)
c: Unterschied zu Placebo.
KI: Konfidenzintervall, LS: least square, MEI: Motivation and Energy Inventory, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, XL / XR: extended release

Ergebnisse der Meta-Analysen – MEI-Gesamtscore

Eine Meta-Analyse der Zielgröße Ansprechen im Vergleich von Venlafaxin und Placebo, im Subpool der Studien mit Daten zum MEI, erbrachte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin. Somit war der antidepressive Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo im Subpool der Studien mit diesen Daten gegeben. Es konnte eine weitere Analyse der Daten zum MEI erfolgen.

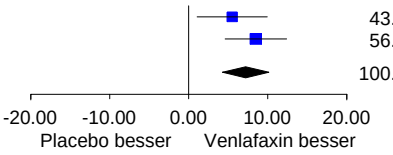
Abbildung 101 und Abbildung 102 zeigen die Meta-Analysen zum MEI-Gesamtscore. Basierend auf dem vorhandenen Studienpool waren folgende Meta-Analysen durchführbar:

- eine Analyse vs. Placebo
- eine Analyse vs. Bupropion (der einzige Komparator im Subpool der MEI-Studien)

Somit waren, wie bereits oben beschrieben, alle Einzelstudienergebnisse in Meta-Analysen enthalten.

Motivation and Energy Inventory (MEI)
Venlafaxin vs. Placebo

Studie	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	Placebo n	Placebo Mittel	Placebo SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
AK 130939	169	23.80	20.67	167	18.30	20.81		43.54	5.50 [1.07, 9.93]
WXL 101497	178	25.90	19.08	192	17.40	19.12		56.46	8.50 [4.60, 12.40]
Gesamt (95%-KI)	347			359				100.00	7.19 [4.27, 10.12]



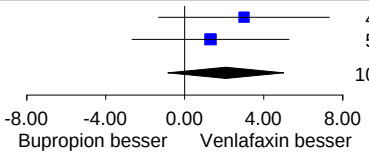
Heterogenität: Q=0.99, df=1 (p=0.319), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=4.82 (p=0.000), tau²=0.000

Abbildung 101: Meta-Analyse MEI-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, MEI: Motivation and Energy Inventory, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Motivation and Energy Inventory (MEI)
Venlafaxin vs. Bupropion

Studie	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	Bupropion n	Bupropion Mittel	Bupropion SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
AK 130939	169	23.80	20.67	187	20.80	20.92		45.82	3.00 [-1.32, 7.32]
WXL 101497	178	25.90	19.08	174	24.60	18.99		54.18	1.30 [-2.68, 5.28]
Gesamt (95%-KI)	347			361				100.00	2.08 [-0.85, 5.01]



Heterogenität: Q=0.32, df=1 (p=0.571), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=1.39 (p=0.164), tau²=0.000

Abbildung 102: Meta-Analyse MEI-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, MEI: Motivation and Energy Inventory, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Die Meta-Analyse des MEI-Gesamtscore zeigte im Vergleich von Venlafaxin und Placebo einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Venlafaxin (siehe Abbildung 101). Auch für das MEI fanden sich in der Literatur keine Angaben zu einer Einschätzung der Relevanz eines Gruppenunterschieds (z. B. eine Minimal Important Difference (MID)). Es wurde deshalb ein statistisches Maß zur Interpretation herangezogen. Die Effektgröße

gemessen in Standardabweichungen lag bei den gepoolten Studien mit 0,36 (95 %-KI [0,18; 0,53]) bezogen auf den Gesamtschätzer im Bereich eines kleinen Effekts, der nach einer Interpretation des Cohen's d bei einer Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen liegt [58]. Die untere Grenze des Konfidenzintervalls des Effekts reichte in den Bereich unterhalb eines kleinen Effekts. Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Der Vergleich von Venlafaxin und Bupropion (Abbildung 102) erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied bei numerisch konsistent besseren Werten für Venlafaxin.

Gesamtergebnis für Energie

Daten zum Einfluss auf Energie und Motivation (gemessen anhand des MEI) wurden in 2 Studien erhoben und berichtet.

Die Meta-Analyse des MEI ergab im Vergleich von Venlafaxin und Placebo ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin. Die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Vergleich von Venlafaxin und Bupropion erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied und damit keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber Bupropion.

Zusammenfassend blieb der Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo für die Analyse der Daten zum Einfluss auf Energie und Motivation in der Akuttherapie der Depression unklar. Ein Zusatznutzen in der Akuttherapie gegenüber Bupropion konnte nicht belegt werden.

5.3.2.4 Rückfall / Rezidiv / Verschlechterung der Symptomatik

Rückfall / Rezidiv

Für diese Nutzenbewertung konnten 3 Studien identifiziert werden, in denen über mindestens 6 Monate doppelblind und nach Randomisierung Rückfall- bzw. Rezidivraten evaluiert wurden [86] [87-89]. Alle 3 Studien sind „randomized withdrawal studies“.

Die Studie Simon 2004 war hierbei die einzige Studie zur Beurteilung der Rückfallprävention. Nach einer 8 Wochen dauernden zunächst doppelblinden, dann offenen Behandlung mit Venlafaxin folgte eine 6-monatige Erhaltungsphase der Venlafaxin-Therapie im Vergleich zum Absetzen von Venlafaxin und Placebobehandlung bei Respondern aus der Akutphase. Ein Rückfall wurde in dieser Studie mittels der DSM-IV-Kriterien für die Major Depression und anhand des CGI-S-Scores definiert (siehe Tabelle 49).

Die 2 weiteren Langzeitstudien untersuchten die Rezidivprophylaxe in der Genesungsphase der antidepressiven Therapie:

Die Publikationen von Keller 2007b und Kocsis 2007 bezogen sich hierbei auf 2 aufeinanderfolgende Genesungsphasen der gleichen Studie. In dieser Studie wurden Patienten zunächst in eine 10-wöchige Akutphase randomisiert (Fluoxetin vs. Venlafaxin, Publikation Keller 2007a unter den Akutstudien berücksichtigt). Hiernach erfolgte eine 6-monatige Erhaltungsphase der Responder ohne Rerandomisierung, weshalb diese Studienphase hier keine Berücksichtigung findet. Es folgten hintereinander 2 einjährige Genesungsphasen (A und B; Kocsis 2007 und Keller 2007b), für die jeweils eine Randomisierung der Venlafaxin-Responder zu Venlafaxin oder Placebo durchgeführt wurde. Diese Studienphasen zur Rezidivprophylaxe werden hier betrachtet. Ein Rezidiv wurde hierbei zum einen anhand der DSM-IV-Kriterien für die Major Depression und anhand des HAMD-Scores definiert, eine zweite Definition beinhaltete anstatt der DSM-IV-Kriterien die Einschätzung eines Expertenkomitees (siehe Tabelle 49).

Bei Montgomery 2004a wurden die Patienten zunächst in eine 6-monatige Akut- und Erhaltungsphase eingeschlossen (Venlafaxin, open-label, einarmig). Hiernach erfolgte eine Randomisierung der Responder in eine einjährige Genesungsphase (Venlafaxin vs. Placebo). Ein Rezidiv wurde definiert als CGI-S-Score ≥ 4 (siehe Tabelle 49). Für diese Studie war die genaue Zahl der nach der 6 Monate dauernden Akutbehandlung in die Langzeitphase randomisierten Patienten unklar. Mindestens eine Messung nach Studienbeginn lag für 235 der randomisierten Patienten vor (112 in der Venlafaxin- und 123 in der Placebogruppe), 225 Patienten (109 in der Venlafaxin-Gruppe, 116 in der Placebogruppe) wurden in die Survival-Analyse eingeschlossen. Für die kumulative Rezidivrate nach 12 Monaten fehlen die Zahlen der zensierten Patienten, die nicht in die Schätzung eingingen, und damit die Zahlen der Patienten unter Risiko für jede Zeitperiode. Diese Unklarheiten führten zu einer Abwertung der Studien- und Publikationsqualität (siehe 5.3.1.2).

Tabelle 69: Rückfall- bzw. Rezidivraten (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N[a,b]**	**Zeitraum**	**Rückfall-rate[c]**	**Geschätzte Rückfallwahr-scheinlichkeit[d]**	**Behandlungs-unterschied p-Wert[e]**
Rückfallprävention (Langzeittherapie)					
Simon 2004					
Venlafaxin XR 75–225 mg	154	6 Monate	41 (27)[f]	28[g]	<0,001
Placebo	138	6 Monate	64 (46)[f]	52[g]	
Kontrolle Studie	**N[a,b]**	**Zeitraum**	**Rezidiv-rate[c]**	**Geschätzte Rezidivwahr-scheinlichkeit[d]**	**Behandlungs-unterschied p-Wert[e]**
Rezidivprophylaxe (Langzeittherapie)					
Keller 2007b					
Genesungsphase B					
Definition 1					
Venlafaxin ER 75–300mg	43	12 Monate	n. g.	8,0	<0,001
Placebo	40	12 Monate	n. g.	44,8	
Definition 2					
Venlafaxin ER 75–300mg	43	12 Monate	n. g.	16,5	<0,001
Placebo	40	12 Monate	n. g.	48,4	
Kocsis 2007					
Genesungsphase A					
Definition 1					
Venlafaxin ER 75–300 mg	129	12 Monate	n. g.	23,1	0,005
Placebo	129	12 Monate	n. g.	42,0	
Definition 2					
Venlafaxin ER 75–300mg	129	12 Monate	n. g.	26,5	<0,001
Placebo	129	12 Monate	n. g.	53,7	
Montgomery 2004a					
Venlafaxin IR 100–200mg	109	12 Monate	*22[h] (20)[f]*	22	<0,001
Placebo	116	12 Monate	*52[h] (45)[f]*	55	

a: Wenn nicht anders angegeben: Daten zu Rückfall / Rezidivdefinitionen aus Tabelle 49
b: Zahl der Patienten in Auswertung
c: Anzahl der Patienten mit Rückfall bzw. Rezidiv (%)
d: Kaplan-Meier-Schätzer in %
e: log-rank-Test
f: Prozentzahlen berechnet
g: Rückfall-Gesamtrate die allen 3 Kriterien entspricht.
h: Rezidiv-Gesamtrate zusammengerechnet. (Es wurde angenommen, dass die Bezeichnung „SR“ die Zahl der Patienten mit Rezidiv darstellt, analog der in der Studie Simon 2004 enthaltenen Tabelle, in der „SR“ der Zahl der Patienten mit Rückfall entspricht.)
IR: immediate release, n. g.: nicht genannt / berichtet, XR / ER: extended release

Ergebnisse der Einzelstudien – Rückfall / Rezidiv

Tabelle 69 sind die Daten der Einzelstudien bezüglich der Rückfall- und Rezidivraten zu entnehmen.

Zwei Studienarme konnten für die Meta-Analyse nicht berücksichtigt werden:

Die Langzeitstudie zur Rückfallprävention Simon 2004 konnte keiner Meta-Analyse zugeordnet werden, da nur eine solche Studie im Nutzenbewertungspool vorkam. In dieser Studie zum Vergleich von Venlafaxin und Placebo ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied für Rückfallwahrscheinlichkeiten zugunsten von Venlafaxin.

Bei den Studien zur Rezidivprophylaxe lagen 3 Studienarme zu 2 Studien vor. Somit beinhalteten die Studienarme bei Kocsis 2007 und Keller 2007b die gleiche Patientenpopulation (bei Keller lediglich weniger Patienten aufgrund der späteren Studienphase). Um diese Patienten bei den Ergebnissen jeweils nur einmal zu berücksichtigen, wurde Kocsis 2007 mit Montgomery 2004a gepoolt, da sich die Studienphasen am meisten ähnelten. Die Daten von Keller 2007b wurden nicht berücksichtigt.

Ergebnisse der Meta-Analysen – Rückfall / Rezidiv

Abbildung 103 und Abbildung 104 zeigen die Meta-Analysen zur Rezidivrate.

Anhand des relevanten Studienpools wurden folgende Meta-Analysen durchgeführt:

- 2 Analysen vs. Placebo (Rezidivraten, Definition 1 und Definition 2 der Studie Kocsis 2007)

Beide Meta-Analysen enthalten hierbei den gleichen Studien- und Patientenpool. Verändert wurde nur die Basis der Ergebnisse für Kocsis 2007 (einmal anhand der primären Rezidivdefinition unter Berücksichtigung von DSM-IV-Kriterien, einmal anhand der sekundären Rezidivdefinition unter Berücksichtigung eines Expertenkomitees).

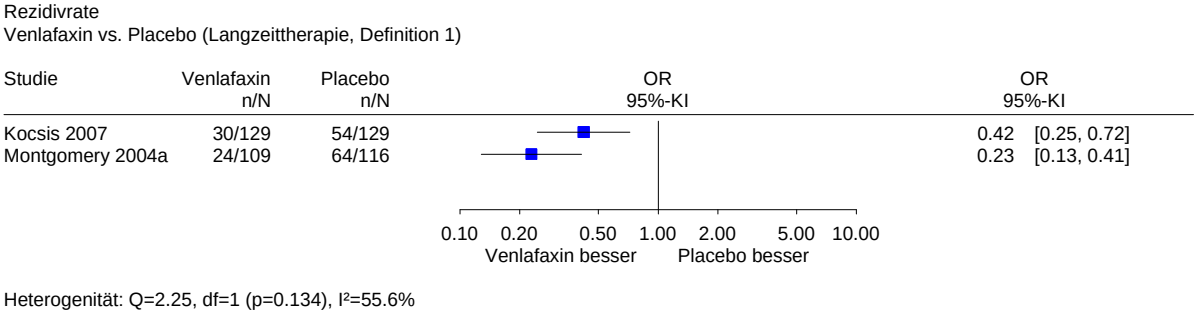


Abbildung 103: Meta-Analyse Rezidivrate, Venlafaxin vs. Placebo, Langzeitstudien, Definition 1

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Rezidiv, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

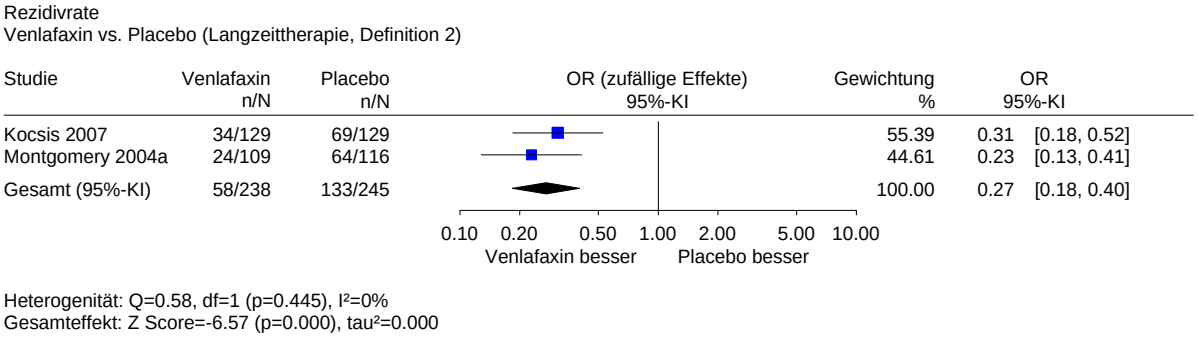


Abbildung 104: Meta-Analyse Rezidivrate, Venlafaxin vs. Placebo, Langzeitstudien, Definition 2

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Rezidiv, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Bezogen auf die Kocsis 2007 Daten zur primären Rezidivdefinition ergab sich für die Meta-Analyse der 2 eingehenden Studien ein heterogenes Bild, weshalb kein Gesamtschätzer abgebildet wurde (Abbildung 103). Beide Studien zeigten jedoch statistisch signifikante Unterschiede zwischen Venlafaxin und Placebo zugunsten der aktiven Substanz, weshalb eine Relevanz des Effekts wahrscheinlich ist. Dies bestätigt sich auch durch die Ergebnisse zur sekundären Definition von Rezidiven. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Gesamtschätzer und damit ein Vorteil von Venlafaxin (Abbildung 104). Zusammenfassend war somit von einem Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo für Rezidive auszugehen.

Verschlechterung der Symptomatik

Im Folgenden werden die Daten zur Veränderung des Depressionsskalen-Gesamtscores der Langzeitstudien betrachtet.

Ergebnisse der Einzelstudien – Verschlechterung der Symptomatik

Tabelle 56 und Tabelle 57 stellen die Veränderung des HAMD- und MADRS-Gesamtscores dar (siehe Kapitel 5.3.2.2). Zwei Studienarme konnten für die Meta-Analyse nicht berücksichtigt werden:

Für die Studie von Simon 2004 zeigte sich zum Ende der Studie eine Veränderung des HAMD-21-Scores von 6,9 in der Placebogruppe im Vergleich zu 2,7 Score-Punkten in der Venlafaxin-Gruppe bei einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Venlafaxin, welches eine kleinere Veränderung und damit stabilere Werte über die Zeit zeigte (p<0,001). Eine Cohen's-d-Berechnung ergab eine Effektgröße gemessen in Standardabweichungen, die mit -0,50 (95 %-KI [-0,75; -0,25]) komplett im Bereich eines kleinen Effekts lag, der in einer Interpretation des Cohen's d mit 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen angegeben wird [58]. Von einer Relevanz des beobachteten Effekts war auszugehen und ein Hinweis für einen Nutzen lag vor.

Des Weiteren wurden die Daten von Keller 2007b nicht in eine Meta-Analyse eingeschlossen. Eine Berücksichtigung der Studie erfolgt über die meta-analytisch zusammengefassten Daten von Kocsis 2007.

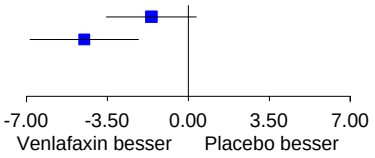
Ergebnisse der Meta-Analysen – Verschlechterung der Symptomatik

Abbildung 105 stellt die Meta-Analysen zum Depressionsskalen-Gesamtscore der Studien zur Rezidivprophylaxe dar.

Anhand des relevanten Studienpools wurde eine Meta-Analyse vs. Placebo durchgeführt.

Gesamt-Score, Change from Baseline und Endpunkt
Venlafaxin vs. Placebo (Rezidivprophylaxe, Langzeittherapie)

Studie	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	Placebo n	Placebo Mittel	Placebo SD	WMD 95%-KI	WMD 95%-KI
Kocsis 2007	129	7.50	7.95	129	9.10	7.95	-1.60	[-3.54, 0.34]
Montgomery 2004a	106	3.00	8.44	107	7.50	9.00	-4.50	[-6.84, -2.16]



Heterogenität: Q=3.49, df=1 (p=0.062), I²=71.4%

Abbildung 105: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Placebo, Langzeitstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Das Resultat der Meta-Analyse von Venlafaxin gegenüber Placebo für die Studien der Rezidivprophylaxe wurde aufgrund hoher Heterogenität ohne Gesamtschätzer abgebildet (Abbildung 105). Bezogen auf die Resultate der Einzelstudien zeigte sich ein Effekt

zugunsten von Venlafaxin zwischen -1,60 und -4,50. Dieser Effekt war in einer der beiden Studien statistisch signifikant. Eine Cohen's-d-Berechnung zeigte für die beiden Einzelstudien folgende Effektgrößen gemessen in Standardabweichungen: -0,20 (95 %-KI [-0,45; 0,04]) für Kocsis 2007 und -0,52 (95 %-KI [-0,79; -0,24]) für Montgomery 2004a. Somit resultierte für eine Studie ein Konfidenzintervall, welches nicht komplett im Bereich eines kleinen Effekts lag (nach einer Interpretation des Cohen's d 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen [58]). Die Effektgröße der anderen Studie lag hingegen komplett oberhalb der Relevanzgrenze. Zusammenfassend konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Nutzen blieb daher unklar.

Gesamtergebnis für Rückfall / Rezidiv und Verschlechterung der Symptomatik

Insgesamt zeigte sich anhand der Ergebnisse der einzigen eingeschlossenen Langzeitstudie zur Rückfallprävention ein Hinweis auf einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo. Dieses Resultat wurde durch die relevanten Ergebnisse zu Rückfallraten sowie das Ergebnis des HAMD-Gesamtscores eruiert.

Die Ergebnisse der 2 eingeschlossenen Langzeitstudien zur Rezidivprophylaxe ergaben einen Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo. Dieses Ergebnis hingegen basierte hauptsächlich auf den Daten zu Rezidiven, da der Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo anhand der Analyse der Depressionsskalen-Gesamtscores unklar blieb.

5.3.2.5 Mortalität

Im Folgenden werden die in den Studien dokumentierten Todesfälle dargestellt. Insgesamt waren Daten zur Mortalität für 33 der 58 Akuttherapie-Studien vorhanden. Alle 3 Langzeitstudien berichteten Daten.

Tabelle 70: Mortalität (Venlafaxin)

Studie **N**[a]	**Mortalität** **N (%)**
Akutstudien	
lediglich placebokontrolliert	
Cunningham 1997	
Venlafaxin XR N = 97	*0 (0)*
Venlafaxin IR N = 96	*0 (0)*
Placebo N = 100	*0 (0)*
Khan 1998	
Venlafaxin 75 mg N = 96	0 (0)
Venlafaxin 150 mg N = 96	0 (0)
Venlafaxin 200 mg N = 94	0 (0)
Placebo N = 98	0 (0)
Mendels 1993	
Venlafaxin 50–75 mg N = 76[b]	*0 (0)*
Venlafaxin 150–200 mg N = 79[b]	*0 (0)*
Placebo N = 78[b]	*0 (0)*
Rudolph 1998	
Venlafaxin 75 mg N = 89	*0 (0)*
Venlafaxin 225 mg N = 89	*0 (0)*
Venlafaxin 375 mg N = 88	*0 (0)*
Placebo N = 92	*0 (0)*
Schweizer 1994	
Venlafaxin N = 73	*0 (0)*
Placebo N = 78	*0 (0)*
Thase 1997	
Venlafaxin XR N = 95	*0 (0)*
Placebo N = 102	*0 (0)*
0600C1-217-US-CSR-45150	
Venlafaxin ER N = 132[b]	*0 (0)*
Placebo N = 97[b]	*0 (0)*
600A-303-US	
Venlafaxin N = 79	*0 (0)*
Placebo N = 80	*0 (0)*
0600A1-343-GMR-25304	
Venlafaxin 150 mg N = 69	*0 (0)*
Venlafaxin 225 mg N = 70	*0 (0)*
Placebo N = 71	*0 (0)*

(Fortsetzung)

Tabelle 70 (Fortsetzung): Mortalität (Venlafaxin)

Studie **N**[a]	**Mortalität** **N (%)**
0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642 *Venlafaxin ER N = 176* *Placebo N = 66*	*Ein Todesfall ist angegeben, die Behandlungsgruppe wurde nicht spezifiziert (wahrscheinlich Imipramin, da dort ein Suizid für die unerwünschten Ereignisse verzeichnet ist).*
lediglich aktivkontrolliert	
Alves 1999 Venlafaxin N = 40[b] Fluoxetin N = 47[b]	 k. A. k. A.
Benkert 1996 Venlafaxin N = 85[b] Imipramin N = 82[b]	 k. A. k. A.
Benkert 2006 Venlafaxin XR N = 115[c] Mirtazapin ODT N = 127[c]	 0 (0) 0 (0)
Bielski 2004 Venlafaxin XR N = 100 Escitalopram N = 98	 k. A. k. A.
Clerc 1994 Venlafaxin N = 34 Fluoxetin N = 34	 *1 (3)*[d] *0 (0)*
Costa e Silva 1998 Venlafaxin N = 194 Fluoxetin N = 185	 k. A. k. A.
Dierick 1996 Venlafaxin N = 153 Fluoxetin N = 161	 0 (0) 1 (0,6)[d]
Gentil 2000 Venlafaxin N = 57 Amitriptylin N = 59	 k. A. k. A.
Keller 2007a Akutphase Venlafaxin ER N = 820 Fluoxetin N = 275	 1 (0,1)[d] 1 (0,4)[d]
McPartlin 1998 Venlafaxin XR N = 183 Paroxetin N = 178	 k. A. k. A.
Mehtonen 2000 Venlafaxin N = 75 Sertralin N = 72	 k. A. k. A.
Montgomery 2004b Venlafaxin XR N = 143 Escitalopram N = 146	 k. A. k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 70 (Fortsetzung): Mortalität (Venlafaxin)

Studie **N**[a]	**Mortalität** **N (%)**
Samuelian 1998	
Venlafaxin N = 52	*0 (0)*
Clomipramin N = 50	*0 (0)*
Sauer 2003	
Venlafaxin ER N = 79	0 (0)
Amitriptylin ER N = 77	0 (0)
Shelton 2006	
Venlafaxin XR N = 78[b]	k. A.
Sertralin N = 82[b]	k. A.
Sir 2005	
Venlafaxin XR N = 84	k. A.
Sertralin N = 79	k. A.
Tylee 1997	
Venlafaxin N = 171	k. A.
Fluoxetin N = 170	k. A.
Tzanakaki 2000	
Venlafaxin N = 55	k. A.
Fluoxetin N = 54	k. A.
Zhang 2000	
Venlafaxin N = 20	k. A.
Amitriptylin N = 20	k. A.
0600A-321-GMR-18105	
Venlafaxin N = 64	*0 (0)*
Maprotilin N = 65	*0 (0)*
0600A-326-GMR-20004	
Venlafaxin N = 60[b]	k. A.
Clomipramin N = 61[b]	k. A.
0600A-332-US-GMR-21989	
Venlafaxin N = 27	k. A.
Fluoxetin N = 24	k. A.
0600A1-347-FR-NE-CSR	
Venlafaxin 150 mg (BID) N = 31[b]	*0 (0)*
Venlafaxin 150 mg (TID) N = 32[b]	*1 (3,1)*[d]
Fluvoxamin 200 mg (BID) N = 29[b]	*0 (0)*
0600A1-349-NE-UK-CSR	
Venlafaxin N = 82[b]	*0 (0)*
Paroxetin N = 85[b]	*0 (0)*
0600A1_351_GE-CSR_43127	
Venlafaxin 75–150 mg N = 69[b]	*0 (0)*
Moclobemid 300–450 mg N = 73[b]	*1 (1)*
0600-428-IT-SDC-3993	
Venlafaxin XR N = 57	*1 (1,8)*[d]
Paroxetin N = 55	*0 (0)*

(Fortsetzung)

Tabelle 70 (Fortsetzung): Mortalität (Venlafaxin)

Studie **N[a]**	**Mortalität** **N (%)**
600A-654-AU	
Venlafaxin N = 131	*k. A.*
Fluoxetin N = 135	*k. A.*
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156	
Venlafaxin ER N = 33	*k. A.*
Fluoxetin N = 33	*k. A.*
aktiv- und placebokontrolliert	
Cunningham 1994	
Venlafaxin N = 72	*0 (0)*
Trazodon N = 77	*0 (0)*
Placebo N = 76	*0 (0)*
Lecrubier 1997	
Venlafaxin N = 78	*0 (0)*
Imipramin N = 75	*0 (0)*
Placebo N = 76	*0 (0)*
Nemeroff 2007	
Venlafaxin IR N = 100	*0 (0)*
Fluoxetin N = 102	*0 (0)*
Placebo N = 102	*0 (0)*
Rudolph 1999	
Venlafaxin XR N = 100	k. A.
Fluoxetin N = 103	k. A.
Placebo N = 98	k. A.
Silverstone 1999	
Venlafaxin XR N = 128	k. A.
Fluoxetin N = 121	k. A.
Placebo N = 119	k. A.
AK130939	
Venlafaxin XR 75–150 mg N = 198	0 (0)
Bupropion XL 150–300 mg N = 203	0 (0)
Placebo N = 187	0 (0)
WXL101497	
Venlafaxin XR 75–150 mg N = 187	0 (0)
Bupropion XL 150–300 mg N = 187	0 (0)
Placebo N = 197	0 (0)
0600B-367-EU GMR-25782	
Venlafaxin ER 75 mg N = 83 *Venlafaxin ER 150 mg N = 82* *Paroxetin N = 81* *Placebo N = 83*	*Ein Todesfall ist angegeben, die Behandlungsgruppe wurde nicht spezifiziert.*
0600A1-372-US-GMR-32822	
Venlafaxin N = 156	*k. A.*
Fluoxetin N = 152	*k. A.*
Placebo N = 152	*k. A.*

(Fortsetzung)

Tabelle 70 (Fortsetzung): Mortalität (Venlafaxin)

Studie **N**[a]	**Mortalität** **N (%)**
0600C1-402-US-CA-CSR-48579	
Venlafaxin ER N = 295	*0 (0)*
Sertralin N = 293	*1 (0,3)*[d]
Placebo N = 100	*0 (0)*
GMA-016-CSR	
Venlafaxin N = 94	*0 (0)*
Fluoxetin N = 99	*0 (0)*
Placebo N = 95	*0 (0)*
Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung	
Corya 2006	
Venlafaxin N = 59	0 (0)
Fluoxetin N = 60	0 (0)
0600B-671-UK	
Venlafaxin ER N = 200[b]	*k. A.*
Citalopram N = 206[b]	*k. A.*
Studien mit älteren Patienten	
Allard 2004	
Venlafaxin ER N = 76	0 (0)
Citalopram N = 75	1 (1,3)[d]
De Vasconcelos Cunha 2007	
Venlafaxin IR 37,5–131,25 mg N = 14	k. A.
Placebo N = 17	k. A.
Kok 2007	
Venlafaxin ER 75–375 mg N = 40	k. A.
Nortriptylin 75–200 mg N = 41	k. A.
Mahapatra 1997	
Venlafaxin 50–150 mg N = 44	*1 (2,3)*[d]
Dosulepin 50–150 mg N = 48	*3 (6,3)*[d]
Schatzberg 2006	
Venlafaxin IR N = 102	*0 (0)*
Fluoxetin N = 100	*0 (0)*
Placebo N = 96	*0 (0)*
Smeraldi 1998	
Venlafaxin N = 55	k. A.
Trazodon N = 57	k. A.
Trick 2004	
Venlafaxin IR 75 mg N = 45	k. A.
Dosulepin 75 mg N = 43	k. A.
Rückfallprävention (Langzeittherapie)	
Simon 2004	
Venlafaxin XR N = 161	*0 (0)*
Placebo N = 157	*0 (0)*

(Fortsetzung)

Tabelle 70 (Fortsetzung): Mortalität (Venlafaxin)

Studie **N[a]**	**Mortalität** **N (%)**
Rezidivprophylaxe (Langzeittherapie)	
Keller 2007b Genesungsphase B Venlafaxin ER N = 43 Placebo B N = 40	 0 (0) 0 (0)
Kocsis 2007 Genesungsphase A Venlafaxin ER N = 132 Placebo N = 135	 0 (0) 0 (0)
Montgomery 2004a Venlafaxin IR N = *112* Placebo N = *123*	 *1 (0,9)[d]: Nicht klar der Genesungsphase zuzuordnen.* *0 (0)*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Safety Population, wenn nicht anders spezifiziert
b: Alle randomisierten Patienten
c: ITT-Population.
d: Prozente berechnet
BID: 2-mal täglich Dosierungsschema, ITT: Intention-to-Treat, IR: immediate release, k. A.: keine Angaben, ODT: orally disintegrating tablets, TID: 3-mal täglich Dosierungsschema, XL / XR / ER: extended release

Ergebnisse der Einzelstudien – Mortalität

Tabelle 70 liefert einen vollständigen Überblick der Daten zur Mortalität. In der Mehrheit der Studien gab es keine Todesfälle.

Wie auch schon bei Duloxetin ist hierbei zu beachten, dass die vorliegenden Studien in ihrer Größe und Dauer nicht primär auf die Untersuchung der Mortalität ausgelegt waren. Eine Interpretation dieser Ergebnisse ist somit in ihrer Aussagekraft limitiert und liefert keine abschließende Klärung bezüglich dieses Parameters.

Insgesamt war die Ereignisrate so niedrig, dass kein klarer Vor- oder Nachteil einer Substanz herausgearbeitet werden konnte. Die Meta-Analysen finden sich im Anhang (alle Gruppenunterschiede statistisch nicht signifikant, Abbildung 195 bis Abbildung 201). Die Meta-Analysen wurden jeweils anhand einer Risikodifferenz-Berechnung generiert, um auch Studien ohne Ereignisse berücksichtigen zu können.

Unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten ergab sich somit kein Beleg für einen Schaden von Venlafaxin gegenüber Placebo. Auch ein größerer bzw. geringerer Schaden gegenüber den Komparatoren der Substanzklasse SSRI (Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin), TZA (Amitriptylin, Clomipramin, Dosulepin, Imipramin, Maprotilin) sowie den Einzelsubstanzen Bupropion, Mirtazapin, Moclobemid und Trazodon wurde nicht belegt.

5.3.2.6 Suizidalität / Suizide / versuchte Suizide

Zur Bewertung des Therapieziels der Verhinderung bzw. Verringerung des Auftretens von Suizidalität wurde für diese Nutzenbewertung die Operationalisierung über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gewählt. Hierbei wurden diejenigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berücksichtigt, welche anhand ihres Wortlauts Suizidalität als wahrscheinlich erschienen ließen. Einfache Fälle von Überdosierung ohne Absichtsangabe wurden nicht aufgenommen. Insgesamt waren Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen für 32 der 58 Akuttherapie-Studien vorhanden. Eine der 3 Langzeitstudien berichtete Daten.

Tabelle 71: Suizidalität als SUE (Venlafaxin)

Studie **N**[a]	**SUEs zu Suizidalität** **N (%)**
Akutstudien	
lediglich placebokontrolliert	
Cunningham 1997	
Venlafaxin XR N = 97	*0 (0)*
Venlafaxin IR N = 96	*0 (0)*
Placebo N = 100	*0 (0)*
Khan 1998	
Venlafaxin 75 mg N = 96	*0 (0)*
Venlafaxin 150 mg N = 96	*1 (1)*[b]*: Überdosis: Suizidversuch*
Venlafaxin 200 mg N = 94	*0 (0)*
Placebo N = 98	*0 (0)*
Mendels 1993	
Venlafaxin 50–75 mg N = 76[d]	*0 (0)*
Venlafaxin 150–200 mg N = 79[d]	*0 (0)*
Placebo N = 78[d]	*1 (1,3)*[b]*: Suizidgedanken*
Rudolph 1998	
Venlafaxin 75 mg N = 89	*0 (0)*
Venlafaxin 225 mg N = 89	*0 (0)*
Venlafaxin 375 mg N = 88	*0 (0)*
Placebo N = 92	*0 (0)*
Schweizer 1994	
Venlafaxin N = 73	*1 (1,4)*[b]*: Suizidversuch (Überdosis)*
Placebo N = 78	*0 (0)*
Thase 1997	
Venlafaxin XR N = 95	*0 (0)*
Placebo N = 102	*mindestens 1(1)*[b, c]*: Suizidgedanken*

(Fortsetzung)

Tabelle 71 (Fortsetzung): Suizidalität als SUE (Venlafaxin)

Studie **N**[a]	**SUEs zu Suizidalität** **N (%)**
0600C1-217-US-CSR-45150	
Venlafaxin ER N = 132[d]	*1 (0,76)*[b]*: Suizidgedanken und tödlicher Motorradunfall*
Placebo N = 97[d]	*0 (0)*
600A-303-US (Akutphase)	
Venlafaxin N = 79	*0 (0)*
Placebo N = 80	*0 (0)*
0600A1-343-GMR-25304	
Venlafaxin 150 mg N = 69	*0 (0)*
Venlafaxin 225 mg N = 70	*1 (1,4)*[b]*: suizidale Geste*
Placebo N = 71	*0 (0)*
0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642	
Venlafaxin ER N = 176	*Ein Todesfall durch Suizid (wahrscheinlich Imipramin), SUEs nicht spezifiziert.*
Placebo N = 66	
lediglich aktivkontrolliert	
Alves 1999	
Venlafaxin N = 40[d]	k. A.
Fluoxetin N = 47[d]	k. A.
Benkert 1996 0600A-338-GE-CSR	
Venlafaxin N = 85[d]	k. A.
Imipramin N = 82[d]	k. A.
Benkert 2006	
Venlafaxin XR N = 115[e]	k. A.
Mirtazapin ODT N = 127[e]	k. A.
Bielski 2004	
Venlafaxin XR N = 100	k. A.
Escitalopram N = 98	k. A.
Clerc 1994 0600A-340-FR-GMR-21339	
Venlafaxin N = 34	*1 (3)*[b]*: Suizid*
Fluoxetin N = 34	*0 (0)*
Costa e Silva 1998	
Venlafaxin N = 194	k. A.
Fluoxetin N = 185	k. A.
Dierick 1996	
Venlafaxin N = 153	*0 (0)*
Fluoxetin N = 161	*4 (2,5)*[b]*: 3x Suizidversuch; 1x Suizid*
Gentil 2000	
Venlafaxin N = 57	k. A.
Amitriptylin N = 59	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 71 (Fortsetzung): Suizidalität als SUE (Venlafaxin)

Studie **N**[a]	**SUEs zu Suizidalität** **N (%)**
Keller 2007a Akutphase Venlafaxin ER N = 821 Fluoxetin N = 275	 k. A. k. A.
McPartlin 1998 Venlafaxin N = 183 Paroxetin N = 178	 k. A. k. A.
Mehtonen 2000 Venlafaxin N = 75 Sertralin N = 72	 k. A. k. A.
Montgomery 2004b Venlafaxin XR N = 143 Escitalopram N = 146	 k. A. k. A.
Samuelian 1998 Venlafaxin N = 52 Clomipramin N = 50	 *4 (7,7)*[b]*: 3 x Suizidversuch; 1 x Suizidversuch (Überdosis)* *1 (2)*[b]*: Suizidversuch (Überdosis)*
Sauer 2003 Venlafaxin ER N = 79 Amitriptylin ER N = 77	„keine anderen SUEs mit Kausalzusammenhang zur Studienmedikation“: 0 (0) 0 (0)
Shelton 2006 Venlafaxin XR N = 78[d] Sertralin N = 82[d]	 k. A. k. A.
Sir 2005 Venlafaxin XR N = 84 Sertralin N = 79	 2 (2,4)[b] absichtliche Überdosis 0 (0)
Tylee 1997 Venlafaxin N = 171 Fluoxetin N = 170	 k. A. k. A.
Tzanakaki 2000 Venlafaxin N = 55 Fluoxetin N = 54	 k. A. k. A.
Zhang 2000 Venlafaxin N = 20 Amitriptylin N = 20	 k. A. k. A.
0600A-321-GMR-18105 *Venlafaxin N = 64* *Maprotilin N = 65*	 *0 (0)* *mindestens 1(1,5)*[b,f]*: Suizidversuch (absichtliche Überdosis)*
0600A-326-GMR-20004 *Venlafaxin N = 60*[d] *Clomipramin N = 61*[d]	 *1 (1,7)*[b]*: Suizidversuch* *1 (1,6)*[b]*: Suizidversuch*
0600A-332-US-GMR-21989 *Venlafaxin N = 27* *Fluoxetin N = 24*	 *0 (0)* *0 (0)*

(Fortsetzung)

Tabelle 71 (Fortsetzung): Suizidalität als SUE (Venlafaxin)

Studie **N[a]**	**SUEs zu Suizidalität** **N (%)**
0600A1-347-FR-NE-CSR	
Venlafaxin 150 mg (BID) N = 31[d]	*0 (0)*
Venlafaxin 150 mg (TID) N = 32[d]	*1 (3,1)[b:] Suizid (nicht als SUE benannt)*
Fluvoxamin (BID) N = 29[d]	*1 (3,4)[b]: absichtliche Überdosis*
0600A1-349-NE-UK-CSR	
Venlafaxin N = 82[d]	*k. A.*
Paroxetin N = 85[d]	*k. A.*
0600A1_351_GE-CSR_43127	
Venlafaxin 75–150 mg N = 69[d]	*0 (0)*
Moclobemid 300–450 mg N = 73[d]	*1 (1): Suizid*
0600-428-IT-SDC-3993	
Venlafaxin XR N = 57	*k. A.*
Paroxetin N = 55	*0 (0)*
600A-654-AU	
Venlafaxin N = 131	*k. A.*
Fluoxetin N = 135	*k. A.*
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156	
Venlafaxin ER N = 33	*k. A.*
Fluoxetin N = 33	*k. A.*
aktiv- und placebokontrolliert	
Cunningham 1994	
Venlafaxin N = 72	*0 (0)*
Trazodon N = 77	*0 (0)*
Placebo N = 76	*1 (1,3)[b]: absichtliche Überdosis*
Lecrubier 1997	
Venlafaxin N = 78	*k. A.*
Imipramin N = 75	*k. A.*
Placebo N = 76	*k. A.*
Nemeroff 2007	
Venlafaxin N = 100	*1 (1)[b]: akut suizidal mit Plan und Absicht*
Fluoxetin N = 102	*0 (0)*
Placebo N = 102	*1 (1)[b]: Suizidtendenz*
Rudolph 1999	
Venlafaxin XR N = 100	k. A.
Fluoxetin N = 103	k. A.
Placebo N = 98	k. A.
Silverstone 1999	
Venlafaxin XR N = 128	*1 (0,8)[b]: Suizidgedanken*
Fluoxetin N = 121	*1 (0,8)[b]: Suizidversuch*
Placebo N = 119	*1 (0,8)[b]: Suizidgedanken*

(Fortsetzung)

Tabelle 71 (Fortsetzung): Suizidalität als SUE (Venlafaxin)

Studie **N**[a]	**SUEs zu Suizidalität** **N (%)**
AK130939	
Venlafaxin XR 75–150 mg N = 198	0 (0)
Bupropion XL 150–300 mg N = 203	0 (0)
Placebo N = 187	1 (1): Suizidale Depression
WXL101497	
Venlafaxin XR 75–150 mg N = 187	1 (<1): Suizidversuch
Bupropion XL 150–300 mg N = 187	0 (0)
Placebo N = 197	0 (0)
0600B-367-EU GMR-25782	
Venlafaxin ER 75 mg N = 83	*k. A.*
Venlafaxin ER 150 mg N = 82	*k. A.*
Paroxetin N = 81	*k. A.*
Placebo N = 83	*k. A.*
0600A1-372-US-GMR-32822	
Venlafaxin N = 156	*0 (0)*
Fluoxetin N = 152	*3 (2)*[b]*: 2 x Suizidgedanken, 1 x Suizidversuch*
Placebo N = 152	*2 (1,3)*[b]*: 2 x Suizidgedanken*
0600C1-402-US-CA-CSR-48579	
Venlafaxin ER N = 295	*1 (0,3)*[b]*: Suizidgedanken / -versuch*
Sertralin N = 293	*1 (0,3)*[b]*: absichtliche Überdosis*
Placebo N = 100	*0 (0)*
GMA-016-CSR	
Venlafaxin N = 94	*3 (3,2)*[b]*:2 x Suizidversuch, 1 x verübter Suizid in der nahen Zukunft*
Fluoxetin N = 99	*3 (3,0)*[b]*: 2 x Suizidversuch,1 x Suizidgedanken*
Placebo N = 95	*2 (2,1)*[b]*: 1 x erhöhte Suizidalität nach sexuellem Übergriff, 1 x Suizidgedanken*
Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung	
Corya 2006	
Venlafaxin N = 59	0 (0)
Fluoxetin N = 60	0 (0)
0600B-671-UK	
Venlafaxin ER N = 200[d]	*k. A.*
Citalopram N = 206[d]	*k. A.*
Studien mit älteren Patienten	
Allard 2004	
Venlafaxin ER N = 76	0 (0)
Citalopram N = 75	0 (0)
De Vasconcelos Cunha 2007	
Venlafaxin IR 37,5–131,25 mg N = 14	k. A.
Placebo N = 17	k. A.
Kok 2007	
Venlafaxin ER 75–375 mg N = 40	k. A.
Nortriptylin 75–200 mg N = 41	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 71 (Fortsetzung): Suizidalität als SUE (Venlafaxin)

Studie **N**[a]	**SUEs zu Suizidalität** **N (%)**
Mahapatra 1997	
Venlafaxin 50–150 mg N = 44	*0 (0)*
Dosulepin 50–150 mg N = 48	*1 (2,1)*[b] *Suizid durch Erhängen*
Schatzberg 2006	
Venlafaxin IR N = 102	*1 (1)*[b]*: akute Suizidgedanken*
Fluoxetin N = 100	*0 (0)*
Placebo N = 96	*0 (0)*
Smeraldi 1998	
Venlafaxin N = 55	k. A.
Trazodon N = 57	k. A.
Trick 2004	
Venlafaxin IR 75 mg	k. A.
Dosulepin 75 mg	k. A.
Rückfallprävention (Langzeittherapie)	
Simon 2004	
Venlafaxin XR N = 161	k. A.
Placebo N = 157	k. A.
Rezidivprophylaxe (Langzeittherapie)	
Keller 2007b	
Genesungsphase B	
Venlafaxin ER N = 43	0 (0)
Placebo B N = 40	0 (0)
Kocsis 2007	
Genesungsphase A	
Venlafaxin ER N = 132	1 (0,8)[b] Suizidgedanken
Placebo N = 135	1 (0,7)[b] Suizidgedanken
Montgomery 2004a	
Venlafaxin IR N = *112*	k. A.
Placebo N = *123*	k. A.

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Safety Population, wenn nicht anders spezifiziert
b: Prozente berechnet
c: In den Herstellerunterlagen werden in der Placebogruppe 11 Patienten mit SUEs berichtet, jedoch nur 9 medizinische Konzepte angegeben (darunter Suizidgedanken).
d: Alle randomisierten Patienten
e: ITT-Population
f: In den Herstellerunterlagen werden in der Maprotilin-Gruppe 5 Patienten mit SUEs berichtet, jedoch nur 4 medizinische Konzepte angegeben (darunter Suizidversuch (absichtliche Überdosis)).
BID: 2-mal täglich Dosierungsschema, ITT: Intention-to-Treat, IR: immediate release, k. A.: keine Angaben, ODT: orally disintegrating tablets, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TID: 3-mal täglich Dosierungsschema, XL / XR / ER: extended release

Ergebnisse der Einzelstudien – Suizidalität

Tabelle 71 stellt die Anzahl der relevanten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse inklusive der übersetzten Kodierung auf Einzelstudienebene dar.

Die vorliegenden Studien waren nicht primär auf die Untersuchung der Suizidalität ausgelegt, weshalb die Analyse in diesem Bericht auch auf die relativ ergebnissichere Extraktion von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zum Thema beschränkt wurde. Eine Interpretation dieser Daten ist jedoch ebenfalls nur limitiert durchführbar und liefert keine abschließende Klärung bezüglich des Parameters Suizidalität (siehe hierzu auch die Erläuterung in der Diskussion, Abschnitt 6).

Insgesamt war die Ereignisrate relativ niedrig. Auch wenn sich numerisch ein Unterschied erkennen ließ (22 Ereignisse / etwa 3900 Patienten für Venlafaxin, 11 Ereignisse / etwa 2100 Patienten für Placebo, 18 Ereignisse / etwa 2200 Patienten für die Komparatoren), konnte unter Beachtung der o. g. Limitationen der Auswertung kein klarer Vor- oder Nachteil einer Substanz herausgearbeitet werden. Die Meta-Analysen finden sich im Anhang (alle Gruppenunterschiede statistisch nicht signifikant, Abbildung 202 bis Abbildung 208). Die Berechnung der Meta-Analysen erfolgte größtenteils anhand der Risikodifferenz, um auch Studien ohne Ereignisse berücksichtigen zu können.

Unter Berücksichtigung der limitierten Aussagekraft der Daten ergab sich somit kein Beleg für einen Schaden von Venlafaxin gegenüber Placebo. Auch ein größerer bzw. geringerer Schaden wurde nicht belegt, Komparatoren waren hierbei die Substanzklassen SSRI (Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Sertralin) und TZA (Amitriptylin, Clomipramin, Dosulepin, Maprotilin) sowie die Einzelsubstanzen Bupropion, Moclobemid und Trazodon.

5.3.2.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur Beurteilung des Therapieziels Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die in Tabelle 72 dargestellten Skalen berücksichtigt. Die Tabelle zeigt eine Sortierung der Studien nach Komparatoren und stellt auch mehrere Publikationen zu einer Studie getrennt dar um einen einmaligen Überblick der verfügbaren Daten zu ermöglichen.

Tabelle 72: Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Lebensqualität (Venlafaxin)

	Lebensqualität				
	SF-36	**EQ-5D**	**QLDS**	**Q-LES-Q**	**GLF**
Akutstudien					
lediglich placebokontrolliert					
Cunningham 1997[b]	-	-	-	-	-
Khan 1998[b]	-	-	-	-	-
Mendels 1993[b]	-	-	-	-	-
Rudolph 1998	-	-	-	-	-
Schweizer 1994[a,b]	-	-	-	-	-
Thase 1997[b]	-	-	-	-	-
0600C1-217-US-CSR-45150[b]	-	-	-	-	-
600A-303-US[a,b]	-	-	-	-	-
0600A1-343-GMR-25304[a]	-	-	-	-	-
0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642[a]	-	-	-	-	-
aktiv- und placebokontrolliert					
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor					
Fluoxetin					
Nemeroff 2007	●	-	-	-	●
Rudolph 1999	-	-	-	-	-
Silverstone 1999	-	-	-	-	-
0600A1-372-US GMR-32822	-	-	-	-	-
GMA-016-CSR[c]	-	-	-	-	-
Paroxetin					
0600B-367-EU GMR-25782	-	-	-	-	-
Sertralin					
0600C1-402-US-CA-CSR-48579	-	-	-	-	(■)

(Fortsetzung)

Tabelle 72 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Lebensqualität (Venlafaxin)

	Lebensqualität				
	SF-36	**EQ-5D**	**QLDS**	**Q-LES-Q**	**GLF**
Vergleichssubstanz kombinierter 5-HT- NA-Rückaufnahmeinhibitor					
Imipramin					
Lecrubier 1997	-	-	-	-	-
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver DA-Rückaufnahmeinhibitor					
Bupropion					
AK130939	-	-	-	●	-
WXL101497	-	-	-	●	-
Vergleichssubstanz andere Wirkmechanismen					
Trazodon					
Cunningham 1994[b]	-	-	-	-	-
lediglich aktivkontrolliert					
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor					
Clomipramin					
Samuelian 1998	-	-	-	-	-
0600A-326-GMR-20004	-	-	-	-	-
Escitalopram					
Bielski 2004	-	-	-	●	-
Montgomery 2004b	-	-	-	-	-
Fluoxetin					
Alves 1999	-	-	-	-	-
Clerc 1994	-	-	-	-	-
Costa e Silva 1998	-	-	-	-	-
Dierick 1996	-	-	-	-	-
Keller 2007a *0600B-100469 GMA CSR 64337: Akutphase*	●	-	-	●	-
Tylee 1997	-	-	-	-	-
Tzanakaki 2000	-	-	-	-	-
600A-332-US-GMR-21989	-	-	-	-	-
600A-654-AU	-	-	-	-	-
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156	-	-	-	-	-
Fluvoxamin					
0600A1-347-FR-NE-CSR	-	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 72 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Lebensqualität (Venlafaxin)

	Lebensqualität				
	SF-36	**EQ-5D**	**QLDS**	**Q-LES-Q**	**GLF**
Paroxetin					
McPartlin 1998[b]	-	-	-	-	-
0600A1-349-NE-UK-CSR	-	-	-	-	-
0600-428-IT-SDC-3993	-	-	-	-	-
Sertralin					
Mehtonen 2000	-	-	-	-	-
Shelton 2006	-	-	-	●	-
Sir 2005	-	-	-	●	-
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver NA-Rückaufnahmeinhibitor					
Maprotilin					
0600A-321-GMR-18105[b]	-	-	-	-	-
Vergleichssubstanz kombinierter 5-HT-NA-Rückaufnahmeinhibitor					
Amitriptylin					
Gentil 2000	-	-	-	-	-
Sauer 2003	-	-	-	-	-
Zhang 2000	-	-	-	-	-
Imipramin					
Benkert 1996	-	-	-	-	-
Vergleichssubstanz Monoaminooxidasehemmer					
Moclobemid					
0600A1_351_GE-CSR_43127	-	-	-	-	-
Vergleichssubstanz andere Wirkmechanismen					
Mirtazapin					
Benkert 2006	-	-	-	-	-
spezielle Fragestellungen					
Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung					
Corya 2006	●	-	■	-	-
lediglich aktivkontrolliert					
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor					
Citalopram					
0600B-671-UK	-	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 72 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – Lebensqualität (Venlafaxin)

	Lebensqualität				
	SF-36	**EQ-5D**	**QLDS**	**Q-LES-Q**	**GLF**
ältere Patienten					
lediglich placebokontrolliert					
De Vasconcelos Cunha 2007	-	-	-	-	-
aktiv- und placebokontrolliert					
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor					
Fluoxetin					
Schatzberg 2006[c]	-	-	-	-	-
lediglich aktivkontrolliert					
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor					
Citalopram					
Allard 2004	-	-	-	-	-
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver NA-Rückaufnahmeinhibitor					
Nortriptylin					
Kok 2007	-	-	-	-	-
Vergleichssubstanz andere Wirkmechanismen					
Dosulepin					
Mahapatra 1997[b]	-	-	-	-	-
Trick 2004	●	-	●	-	-
Trazodon					
Smeraldi 1998	-	-	-	-	-
Rückfallprävention (Langzeittherapie)					
Simon 2004[b]	-	-	-	-	-
Rezidivprophylaxe (Langzeittherapie)					
Keller 2007b *0600B-100469 GMA CSR 64337: (Genesungsphase B)*	●	-	-	●	-
Kocsis 2007 *0600B-100469 GMA CSR 64337: (Genesungsphase A)*	●	-	-	●	-
Montgomery 2004a[b]	-	-	-	-	-

Die dargestellten Skalen entsprechen dem Gesamtpool der für den vorliegenden Nutzenbericht berücksichtigten Skalen (für Duloxetin und Venlafaxin).
■*: Die Angaben stammen hauptsächlich aus Studienberichten der Hersteller.*
(●): Daten erhoben aber nicht berichtet
●: Daten berichtet
a: Studie ist aktiv- und placebokontrolliert, die aktive Vergleichssubstanz wurde jedoch nach deutschem Zulassungsstatus überdosiert und wird in der vorliegenden Analyse nicht betrachtet.
b: In diesen Studien wurde die Erhebung von „Quality of life"-Daten berichtet, jedoch nicht weiter spezifiziert (Benennung der relevanten Skalen).
c: In diesen Studien wurde die Erhebung von „Quality of life"-Daten berichtet, jedoch wurden miteinander in Konflikt stehende Informationen geliefert (Erwähnung verschiedener Sets von Skalen).
EQ-5D: Euroqol EQ-5D, GLF: General Life Functioning Scale, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, SF-36: Short-Form-36

SF-36 (Short-Form-36)

Wie Tabelle 72 zu entnehmen ist, wurden in 4 Studien SF-36-Daten erhoben und berichtet. Hierbei handelte es sich um 3 Akutstudien (davon eine Studie mit therapieresistenten Patienten und eine „Langzeit"-Akutstudie mit älteren Patienten über 26 Wochen) sowie eine Studie mit einer Akut- und 2 Genesungsphasen zur Rezidivprophylaxe. Zwei der 4 Akutstudien waren Fluoxetin- und placebokontrolliert, die beiden restlichen Studien waren aktivkontrolliert und untersuchten Fluoxetin und Dosulepin als Komparatoren. Beide Studienphasen zur Rezidivprophylaxe waren placebokontrolliert. Für eine detaillierte Beschreibung des SF-36 siehe Anhang E. Eine Zunahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der Symptomatik.

Die Beschreibung der Daten zum SF-36 variierte zum Teil erheblich, weshalb eine Priorisierung der zu betrachtenden (Sub-)Skalen notwendig wurde. Hierbei wurden primär die Summenscores psychische Gesundheit und körperliche Gesundheit betrachtet. Eine weitere Subskaleninterpretation erfolgte nur bei Bedarf.

Ergebnisse der Einzelstudien – SF-36

Tabelle 73 liefert einen Überblick über die Daten der Einzelstudien zum SF-36. Die Betrachtung der Meta-Analysen erfolgt nach der Tabelle. Drei Studien gingen in keine Meta-Analyse ein:

Bei Nemeroff 2007 wurden nur die Ergebnisse zweier Subskalen dargestellt. Die jeweiligen p-Werte im Vergleich aller Gruppen (Venlafaxin, Placebo, Fluoxetin) zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede. Allerdings sind die Ergebnisse wegen fehlender Daten zu Studienbeginn und Änderungen im Vergleich intransparent. Für diesen Bericht wurden keine Schlussfolgerungen anhand dieser Datenbasis getroffen.

Trick 2007 untersuchte ältere Patienten über einen Zeitraum von 26 Wochen. Insgesamt wurden Daten zu 8 Subskalen berichtet, aus denen sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Venlafaxin und Dosulepin ergab.

Die Studie zur Rezidivprophylaxe mit ihren 2 Studienphasen Keller 2007b und Kocsis 2007 konnte ebenfalls nicht gepoolt werden. Um die Studienpopulation nur einmal zu berücksichtigen, wurden hier nur die Ergebnisse von Kocsis 2007 betrachtet, da diese Studienphase früher stattfand und mehr Patienten berücksichtigte. Kocsis 2007 berichtete einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Venlafaxin und Placebo für den Summenscore psychische Gesundheit. Um die Relevanz dieses Effekts bzw. der beobachteten Effektstärke einzuschätzen, wurde auf eine Cohen's-d-Berechnung zurückgegriffen. Die Effektgröße ergab mit 0,27 (95 %-KI [0,03; 0,52]) Punkten somit ein Ergebnis, bei dem die untere Grenze des Konfidenzintervalls unterhalb von 0,2 lag. Nach einer Interpretation des Cohen's d umfasst ein kleiner Effekt eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen

[58]. Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Für den Summenscore körperliche Gesundheit ergab sich ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis im Vergleich von Venlafaxin und Placebo.

Tabelle 73: SF-36 (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N[a]**	**Wert zum Studien-beginn (SD)**	**Wert zum Studien-ende (SE)**	**Änderung verglichen zum Studien-beginn[b,c]**	**Behandlungs-unterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI)**	**Behandlungs-unterschied p-Wert**	
						vs. Placebo	**vs. aktiven Kompa-rator**
Akutstudien							
aktiv- und placebokontrolliert							
Keller 2007a (Akutphase)							
Summenscore „Psychische Gesundheit“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	781	k. A.	40,9[d] (0,5)	k. A.	k. A.		0,611
Fluoxetin 20–60 mg	266	k. A.	41,3[d] (0,8)	k. A.	k. A.		
Summenscore „Körperliche Gesundheit“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	781	k. A.	53,2[d] (0,3)	k. A.	k. A.		0,940
Fluoxetin 20–60 mg	266	k. A.	53,3[d] (0,5)	k. A.	k. A.		
Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	781	k. A.	85,1[d] (0,6)	k. A.	k. A.		0,225
Fluoxetin 20–60 mg	266	k. A.	86,5[d] (1,0)	k. A.	k. A.		
Subskala “Körperliche Rollenfunktion”							
Venlafaxin ER 75–300 mg	781	k. A.	72,7[d] (1,5)	k. A.	k. A.		0,278
Fluoxetin 20–60 mg	266	k. A.	69,9[d] (2,3)	k. A.	k. A.		
Subskala „Körperliche Schmerzen“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	781	k. A.	76,0[d] (0,8)	k. A.	k. A.		0,640
Fluoxetin 20–60 mg	266	k. A.	76,7[d] (1,3)	k. A.	k. A.		
Subskala „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	781	k. A.	69,2[d] (0,7)	k. A.	k. A.		0,218
Fluoxetin 20–60 mg	266	k. A.	70,6[d] (1,1)	k. A.	k. A.		
Subskala „Vitalität“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	781	k. A.	50,3[d] (0,9)	k. A.	k. A.		0,960
Fluoxetin 20–60 mg	266	k. A.	50,2[d] (1,5)	k. A.	k. A.		
Subskala „Soziale Funktionsfähigkeit“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	781	k. A.	65,4[d] (0,9)	k. A.	k. A.		0,312
Fluoxetin 20–60 mg	266	k. A.	66,9[d] (1,4)	k. A.	k. A.		
Subskala “Emotionale Rollenfunktion”							
Venlafaxin ER 75–300 mg	781	k. A.	60,6[d] (1,7)	k. A.	k. A.		0,760
Fluoxetin 20–60 mg	266	k. A.	59,7[d] (2,7)	k. A.	k. A.		

(Fortsetzung)

Tabelle 73 (Fortsetzung): Veränderung auf SF-36 (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Wert zum Studien-beginn (SD)**	**Wert zum Studien-ende (SE)**	**Änderung verglichen zum Studien-beginn**[b,c]	**Behandlungs-unterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI)**	**Behandlungs-unterschied p-Wert**	
						vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**
Nemeroff 2007							
Subskala „Allgemeine Gesundheit“							
Venlafaxin IR 75–225 mg	84	k. A.	18,8 (4,5)[e]	k. A.	k. A.		p = 0,666[f]
Fluoxetin 20–60 mg	87	k. A.	19,1 (3,8)[e]	k. A.	k. A.		
Placebo	81	k. A.	18,5 (4,1)[e]	k. A.	k. A.		
Subskala „Vitalität“							
Venlafaxin IR 75–225 mg	84	k. A.	13,3 (4,8)[e]	k. A.	k. A.		p = 0,263[f]
Fluoxetin 20–60 mg	87	k. A.	12,6 (4,2)[e]	k. A.	k. A.		
Placebo	81	k. A.	12,2 (5,0)[e]	k. A.	k. A.		
Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung							
Corya 2006							
Summenscore „Psychische Gesundheit“							
Venlafaxin 75–375 mg	*39*	*55,8 (28)*	*59,7 (28)*[e]	*3,9 (22,2)*	*k. A.*		*> 0,500*
Fluoxetin 25 oder 50 mg	*41*	*62,8 (27)*	*67 (24,1)*[e]	*4,2 (23,8)*	*k. A.*		
Summenscore „Körperliche Gesundheit“							
Venlafaxin 75–375 mg	*39*	*23,8 (17,7)*	*34,4 (23,7)*[e]	*10,6 (21,3)*	*k. A.*		*> 0,500*
Fluoxetin 25 oder 50 mg	*41*	*21,7 (15,6)*	*32,8 (24,2)*[e]	*11,1 (23)*	*k. A.*		
Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“							
Venlafaxin 75–375 mg	*39*	*50,8 (25)*	*52,2 (24,1)*[e]	*1,4 (17,9)*	*k. A.*		*0,147*
Fluoxetin 25 oder 50 mg	*41*	*46,1 (20,4)*	*53,3 (23,8)*[e]	*7,2 (18,4)*	*k. A.*		
Subskala „Körperliche Rollenfunktion“							
Venlafaxin 75–375 mg	*39*	*33,6 (16,1)*	*48,2 (20,4)*[e]	*14,6 (20,1)*	*k. A.*		*0,213*
Fluoxetin 25 oder 50 mg	*41*	*32 (15,9)*	*40,8 (23,7)*[e]	*8,8 (22,5)*	*k. A.*		
Subskala „Körperliche Schmerzen“							
Venlafaxin 75–375 mg	*39*	*68,8 (28,9)*	*71,7 (29,8)*[e]	*2,9 (18,6)*	*k. A.*		*>0,500*
Fluoxetin 25 oder 50 mg	*41*	*70,1 (28)*	*74,3 (25,9)*[e]	*4,1 (25,9)*	*k. A.*		
Subskala „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“							
Venlafaxin 75–375 mg	*39*	*50,6 (44,2)*	*63,5 (38,4)*[e]	*12,8 (37,6)*	*k. A.*		*>0,500*
Fluoxetin 25 oder 50 mg	*41*	*50 (44)*	*55,5 (43,8)*[e]	*5,5 (53,5)*	*k. A.*		

(Fortsetzung)

Tabelle 73 (Fortsetzung): Veränderung auf SF-36 (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Wert zum Studien-beginn (SD)**	**Wert zum Studien-ende (SE)**	**Änderung verglichen zum Studien-beginn**[b,c]	**Behand-lungs-unterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI)**	**Behandlungs-unterschied p-Wert**	
						vs. Placebo	**vs. aktiven Kompa-rator**
Subskala „Vitalität“							
Venlafaxin 75–375 mg Fluoxetin 25 oder 50 mg	*39* *41*	*39,7 (20,5)* *31,7 (24,1)*	*52,9 (28,5)*[e] *43 (30,4)*[e]	*13,1 (24,2)* *11,3 (28,8)*	*k. A.* *k. A.*		*>0,500*
Subskala „Soziale Funktionsfähigkeit“							
Venlafaxin 75–375 mg Fluoxetin 25 oder 50 mg	*39* *41*	*17,9 (30,4)* *16,3 (27)*	*41 (40)*[e] *39 (41,4)*[e]	*23,1 (47,2)* *22,8 (44,4)*	*k. A.* *k. A.*		*>0,500*
Subskala „Emotionale Rollenfunktion“							
Venlafaxin 75–375 mg Fluoxetin 25 oder 50 mg	*39* *41*	*24,8 (8,1)* *22,5 (9,8)*	*33,6 (12,6)*[e] *29,7 (14,2)*[e]	*8,8 (12,1)* *7,1 (14,5)*	*k. A.* *k. A.*		*>0,500*
Subskala „Psychisches Wohlbefinden“							
Venlafaxin 75–375 mg Fluoxetin 25 oder 50 mg	*39* *41*	*47 (13,4)* *47,8 (12)*	*46,5 (12,2)*[e] *48,3 (9,9)*[e]	*-0,5 (7)* *0,5 (9,8)*	*k. A.* *k. A.*		*>0,500*
ältere Patienten							
Trick 2004[g]							
Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“							
Venlafaxin IR 75 mg Dosulepin 75 mg	25 29	56,6 (4,9)[h] 54,9 (3,8)[h]	58,8 (5,9) 60,7 (4,9)	k. A. k. A.	k. A. k. A.		n. s.
Subskala „Körperliche Rollenfunktion“							
Venlafaxin IR 75 mg Dosulepin 75 mg	25 29	36,2 (6,4)[h] 27,5 (6,1)[h]	49,0 (8,8) 58,6 (7,9)	k. A. k. A.	k. A. k. A.		n. s.
Subskala „Emotionale Rollenfunktion“							
Venlafaxin IR 75 mg Dosulepin 75 mg	25 29	23,4 (5,6)[h] 27,5 (5,2)[h]	52,0 (8,8) 67,8 (7,1)	k. A. k. A.	k. A. k. A.		n. s.
Subskala „Soziale Funktionsfähigkeit“							
Venlafaxin IR 75 mg Dosulepin 75 mg	25 29	49,7 (1,8)[h] 48,3 (1,7)[h]	44,9 (1,2) 45,6 (1,2)	k. A. k. A.	k. A. k. A.		n. s.
Subskala „Psychisches Wohlbefinden“							
Venlafaxin IR 75 mg Dosulepin 75 mg	25 29	45,1 (3,1)[h] 41,3 (2,6)[h]	74,3 (3,2) 65,6 (3,1)	k. A. k. A.	k. A. k. A.		n. s.

(Fortsetzung)

Tabelle 73 (Fortsetzung): Veränderung auf SF-36 (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N[a]**	**Wert zum Studien-beginn (SD)**	**Wert zum Studien-ende (SE)**	**Änderung verglichen zum Studien-beginn[b,c]**	**Behand-lungs-unterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI)**	**Behandlungs-unterschied p-Wert**	
						vs. Placebo	**vs. aktiven Kompa-rator**
Subskala „Vitalität“							
Venlafaxin IR 75 mg	25	29,3 (3,3)[h]	60,4 (4,0)	k. A.	k. A.		n. s.
Dosulepin 75 mg	29	30,5 (2,9)[h]	48,9 (4,1)	k. A.	k. A.		
Subskala „Körperliche Schmerzen“							
Venlafaxin IR 75 mg	25	64,0 (4,4)[h]	69,8 (5,4)	k. A.	k. A.		n. s.
Dosulepin 75 mg	29	60,0 (4,9)[h]	67,8 (5,1)	k. A.	k. A.		
Subskala „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“							
Venlafaxin IR 75 mg	25	56,8 (3,1)[h]	68,7 (3,3)	k. A.	k. A.		n. s.
Dosulepin 75 mg	29	46,5 (3,6)[h]	59,5 (4,0)	k. A.	k. A.		
Rezidivprophylaxe							
Keller 2007b Genesungsphase B							
Summenscore „Psychische Gesundheit“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	43	k. A.	47,6[d] (1,8)	k. A.	k. A.	0,002	
Placebo	40	k. A.	39,2[d] (1,9)	k. A.	k. A.		
Summenscore „Körperliche Gesundheit“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	43	k. A.	51,8[d] (1,1)	k. A.	k. A.	0,959	
Placebo	40	k. A.	51,9[d] (1,1)	k. A.	k. A.		
Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	43	k. A.	86,2[d] (2,7)	k. A.	k. A.	0,706	
Placebo	40	k. A.	84,8[d] (2,8)	k. A.	k. A.		
Subskala „Körperliche Rollenfunktion“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	43	k. A.	74,2[d] (4,9)	k. A.	k. A.	0,240	
Placebo	40	k. A.	65,8[d] (5,2)	k. A.	k. A.		
Subskala „Körperliche Schmerzen“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	43	k. A.	77,4[d] (3,2)	k. A.	k. A.	0,192	
Placebo	40	k. A.	71,2[d] (3,4)	k. A.	k. A.		
Subskala „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	43	k. A.	73,0[d] (2,3)	k. A.	k. A.	0,042	
Placebo	40	k. A.	65,9[d] (2,5)	k. A.	k. A.		

(Fortsetzung)

Tabelle 73 (Fortsetzung): Veränderung auf SF-36 (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Wert zum Studien-beginn (SD)**	**Wert zum Studien-ende (SE)**	**Änderung verglichen zum Studien-beginn**[b,c]	**Behandlungs-unterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI)**	**Behandlungs-unterschied p-Wert**	
						vs. Placebo	**vs. aktiven Kompa-rator**
Subskala „Vitalität“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	43	k. A.	57,9[d] (3,1)	k. A.	k. A.	0,024	
Placebo	40	k. A.	47,3[d] (3,3)	k. A.	k. A.		
Subskala „Soziale Funktionsfähigkeit“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	43	k. A.	71,5[d] (3,2)	k. A.	k. A.	0,073	
Placebo	40	k. A.	63,1[d] (3,4)	k. A.	k. A.		
Subskala „Emotionale Rollenfunktion“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	43	k. A.	80,2[d] (6,0)	k. A.	k. A.	0,007	
Placebo	40	k. A.	55,8[d] (6,4)	k. A.	k. A.		
Kocsis 2007 Genesungsphase A							
Summenscore „Psychische Gesundheit“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	129	k. A.	44,5[d] (1,3)	k. A.	k. A.	0,020	
Placebo	129	k. A.	40,5[d] (1,3)	k. A.	k. A.		
Summenscore „Körperliche Gesundheit“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	129	k. A.	52,6[d] (0,8)	k. A.	k. A.	0,490	
Placebo	129	k. A.	53,3[d] (0,8)	k. A.	k. A.		
Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	129	k. A.	85,5[d] (1,5)	k. A.	k. A.	0,200	
Placebo	129	k. A.	83,2[d] (1,6)	k. A.	k. A.		
Subskala „Körperliche Rollenfunktion“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	129	k. A.	76,2 (3,8)	k. A.	k. A.	0,142	
Placebo	129	k. A.	69,0 (3,8)	k. A.	k. A.		
Subskala „Körperliche Schmerzen“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	129	k. A.	75,1[d] (2,1)	k. A.	k. A.	0,866	
Placebo	129	k. A.	74,6[d] (2,2)	k. A.	k. A.		
Subskala „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	129	k. A.	72,7[d] (1,5)	k. A.	k. A.	0,440	
Placebo	129	k. A.	71,0[d] (1,6)	k. A.	k. A.		

(Fortsetzung)

Tabelle 73 (Fortsetzung): Veränderung auf SF-36 (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N[a]**	**Wert zum Studien-beginn (SD)**	**Wert zum Studien-ende (SE)**	**Änderung verglichen zum Studien-beginn[b,c]**	**Behandlungs-unterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI)**	**Behandlungs-unterschied p-Wert**	
						vs. Placebo	**vs. aktiven Kompa-rator**
Subskala „Vitalität“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	129	k. A.	51,3[d] (2,1)	k. A.	k. A.	0,321	
Placebo	129	k. A.	48,4[d] (2,2)	k. A.	k. A.		
Subskala „Soziale Funktionsfähigkeit“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	129	k. A.	70,7[d] (2,0)	k. A.	k. A.	0,443	
Placebo	129	k. A.	68,6[d] (2,1)	k. A.	k. A.		
Subskala „Emotionale Rollenfunktion“							
Venlafaxin ER 75–300 mg	129	k. A.	73,2[d] (4,1)	k. A.	k. A.	0,010	
Placebo	129	k. A.	58,5[d] (4,4)	k. A.	k. A.		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Positive Veränderungswerte bezeichnen eine Verbesserung der Lebensqualität.
c: LOCF
d: Adjustierte Werte (LS means)
e: SD
f: Vergleich aller Gruppen
g: Trick: Endscores für die Completer-Population; die Werte zu Studienbeginn sind für 38 / 40 Teilnehmer angegeben.
h: SE
ER: extended release, IR: immediate release, k. A.: keine Angaben; n. s.: nicht signifikant, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, LS: least square, n. s.: nicht signifikant, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, SF-36: Short-Form-36, vs.: versus

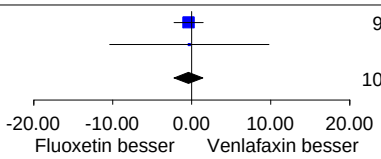
Ergebnisse der Meta-Analysen – SF-36

Abbildung 106 und Abbildung 107 zeigen die Meta-Analysen zum SF-36. Es wurden folgende Meta-Analysen berechnet:

- 2 Analysen vs. Fluoxetin (beide Summenscores)

SF-36 (Psychische Gesundheit), Change from Baseline und Endpunkt
Venlafaxin vs. Fluoxetin

Studie	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	Fluoxetin n	Fluoxetin Mittel	Fluoxetin SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
Keller 2007a	781	40.90	13.97	266	41.30	13.05		96.74	-0.40 [-2.25, 1.45]
Corya 2006	39	3.90	22.20	41	4.20	23.80		3.26	-0.30 [-10.38, 9.78]
Gesamt (95%-KI)	820			307				100.00	-0.40 [-2.22, 1.42]



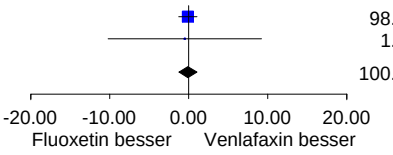
Heterogenität: Q=0, df=1 (p=0.985), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.43 (p=0.669), tau²=0.000

Abbildung 106: Meta-Analyse SF-36, Summenscore psychische Gesundheit, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SF-36: Short-Form-36, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

SF-36 (Körperliche Gesundheit), Change from Baseline und Endpunkt
Venlafaxin vs. Fluoxetin

Studie	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	Fluoxetin n	Fluoxetin Mittel	Fluoxetin SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
Keller 2007a	781	53.20	8.38	266	53.30	8.15		98.63	-0.10 [-1.24, 1.04]
Corya 2006	39	10.60	21.30	41	11.10	23.00		1.37	-0.50 [-10.21, 9.21]
Gesamt (95%-KI)	820			307				100.00	-0.11 [-1.24, 1.03]



Heterogenität: Q=0.01, df=1 (p=0.936), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.18 (p=0.855), tau²=0.000

Abbildung 107: Meta-Analyse SF-36, Summenscore körperliche Gesundheit, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SF-36: Short-Form-36, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Die Analysen beider Summenscores (psychische und körperliche Gesundheit) zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Venlafaxin und Fluoxetin. Beide Resultate basierten auf einer homogenen Datenlage.

Für die betrachteten Studien, welche Ergebnisse für die beiden Summenscores psychische und körperliche Gesundheit lieferten, ließen die zum Teil limitiert berichteten Subskalen keine klaren Muster erkennen. Es ergaben sich jedoch zumeist nicht statistisch signifikante Unterschiede. Auf eine ausführlichere Beschreibung der einzelnen Subskalen pro Studie wird verzichtet.

Damit blieb der Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo für den Summenscore psychische Gesundheit in der Rezidivprophylaxe der Depression unklar. Der Placebovergleich für den Summenscore körperliche Gesundheit in der Rezidivprophylaxe der Depression erbrachte keinen Beleg für einen Nutzen.

Ein Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber Fluoxetin wurde für beide Summenscores nicht belegt. Auch der Vergleich in der „Langzeit"-Akuttherapie mit älteren Patienten zeigte keinen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber Dosulepin bezogen auf die 8 Subskalen.

QLDS (Quality of Life in Depression Scale)

In 2 Studien wurden QLDS-Daten erhoben und berichtet (siehe Tabelle 72). Es handelte sich um eine aktivkontrollierte Akutstudie mit therapieresistenten Patienten (Komparator Fluoxetin) sowie eine aktivkontrollierte „Langzeit"-Akutstudie über 26 Wochen mit älteren Patienten (Komparator Dosulepin).

Für eine detaillierte Beschreibung der QLDS siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Tabelle 74: QLDS (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N[a]**	**Wert zum Studien-beginn (SD)**	**Wert zum Studienende (SD)**	**Änderung verglichen zu Studien-beginn(SD)[b]**	**Behandlungs-unterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI)**	**Behandlungs-unterschied p-Wert**
Akutstudien						
Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung						
Corya 2006						
Venlafaxin	*34*	*18,94 (6,62)*	*13,5 (9,49)*	*-5,44 (7,57)*	*k. A.*	*>0,500*
Fluoxetin	*37*	*22,43 (7,66)*	*17,38 (11)*	*-5,05 (9,48)*		
ältere Patienten						
Trick 2004						
Venlafaxin IR	38	12,48 (1,31)	3,40 (1,39)	k. A.	k. A.	n. s.
Dosulepin	41	12,37 (1,24)	4,28 (1,15)	k. A.		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: negative Änderungen = Verbesserung der Lebensqualität
k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, n. s.: nicht signifikant, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, SD: Standardabweichung,

Tabelle 74 ermöglicht einen Überblick über die Daten der einzelnen Studien. Im Ergebnis lieferten beide Studien keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Venlafaxin und Fluoxetin bzw. Dosulepin. Hierbei waren in beiden Studien abnehmende Scores und damit eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu verzeichnen.

Zusammenfassend ergab sich aus den Daten der QLDS kein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber Fluoxetin in der Akuttherapie therapieresistenter Patienten. Ein

Zusatznutzen von Dosulepin in der „Langzeit“-Akuttherapie älterer Patienten wurde ebenfalls nicht belegt.

Q-LES-Q (Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire)

Tabelle 72 zeigt 6 Studien, in denen Q-LES-Q-Daten erhoben und berichtet wurden. Dies waren 2 aktiv- und placebokontrollierte Studien mit Bupropion als Komparator sowie 4 aktivkontrollierte Studien mit den Vergleichssubstanzen Escitalopram, Fluoxetin und Sertralin. Außerdem wurden Daten aus 2 Phasen der Rezidivprophylaxe berichtet. Dies betraf eine Studie, die auch schon im Akutstudienpool enthalten war. In diesen Langzeitphasen fand ein Vergleich von Venlafaxin und Placebo statt.

Für eine detaillierte Beschreibung des Q-LES-Q siehe Anhang E. Eine Zunahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der Symptomatik.

Ergebnisse der Einzelstudien – Q-LES-Q

Tabelle 75 ermöglicht einen Überblick über die Daten der einzelnen Studien. Die Darstellung der Meta-Analysen erfolgt nach der Tabelle.

Es ist zu erwähnen, dass der Q-LES-Q bei 2 Studien als primärer Ergebnisparameter definiert war (Sir 2005, Shelton 2006).

Zwei Studien konnten nicht in die Meta-Analyse integriert werden:

Bielski 2004 lieferte zwar relevante Daten für den Vergleich von Venlafaxin und Escitalopram, es war jedoch unklar, ob die Angaben Absolutwerte oder Prozente der maximal erreichbaren Scores darstellten. Daher war keine sicher vergleichbare Datenbasis mit den anderen Studien gegeben. Im Ergebnis lieferte diese Studie einen nicht statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Substanzen.

Die Studie zur Rezidivprophylaxe mit ihren 2 Studienphasen Keller 2007b und Kocsis 2007 konnte nicht gepoolt werden. Wiederum wurden hier nur die Ergebnisse von Kocsis 2007 betrachtet, um die Studienpopulation nur einmal zu berücksichtigen. Kocsis 2007 berichtete einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Venlafaxin und Placebo. Auch hier wurde für eine Einschätzung der Relevanz des Gruppenunterschieds Cohen’s d berechnet. In einer Interpretation des Cohen’s d wird eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen als kleiner Effekt benannt [58]. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag mit 0,34 (95 %-KI [0,09; 0,58]) somit im Bereich eines kleinen Effekts. Die untere Grenze des Konfidenzintervalls erreichte allerdings den Wert von 0,2 nicht, weshalb die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden konnte.

Tabelle 75: Q-LES-Q (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Wert zum Studien-beginn**[b] **[% des Max.score]**	**Wert zum Studien-ende**[b] **[% des Max.score]**	**Änderung verglichen zu Studien-beginn**[c,d] **(SD)**	**Behandlungs-unterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI)**	**Behandlungs-unterschied p-Wert**
Akutstudien						
lediglich aktivkontrolliert						
Bielski 2004[e]						
Venlafaxin XR 225 mg	98	43,4 (9,0)	n. g.	9,9 (11,1)	n. g.	„n. s.“
Escitalopram 20 mg	97	43,0 (8,6)	n. g.	12,8 (11,4)		
Keller 2007a (Akutphase)						
Venlafaxin ER 75–300 mg	781	n. g.	55,6 (0,5)[f]	n. g.	n. g.	0,660
Fluoxetin 20–60 mg	266	n. g.	55,9 (0,7)[f]	n. g.	n. g.	
Shelton 2006						
Venlafaxin ER 75–225 mg	76	0,51[g] (0,08)	0,67[g] (0,12)	0,16 (n. g.)	n. g.	„n. s.“
Sertralin 50–150 mg	82	0,53[g] (0,10)	0,69[g] (0,12)	0,16 (n. g.)		
Sir 2005						
Venlafaxin XR 75–225 mg	84	52,7 (11,2)[h]	71,7 (13,9)	17,5 (1,79)[f]	0,7 (-3,7; 5,1)	0,74
Sertraline 50–150 mg	79	55,3 (9,4)[h]	73,4 (12,7)	16,8 (1,77)[f]		
aktiv- und placebokontrolliert						
AK130939[i]						
Venlafaxin XR 75–150 mg	*169*	32,0 (12,6)	*58,2 (20,9)*	24,0 (1,5)[f]	5,7 (1,6; 9,7)[j]	*0,006*[j]
Bupropion XL 150–300 mg	*187*	31,7 (12,2)	*54,2 (19,8)*	21,5 (1,4)[f]	3,2 (-0,8; 7,1)[j]	*0,113*[j]
Placebo	*167*	30,7 (11,7)	*51,0 (20,7)*	18,3 (1,5)[f]		
WXL101497[i]						
Venlafaxin XR 75–150 mg	*177*	35,3 (12,2)	*57,0 (18,6)*	21,1 (1,3)[f]	5,0 (1,6; 8,4)[j]	*0,004*[j]
Bupropion XL 150–300 mg	*174*	33,1 (11,4)	*56,0 (18,4)*	21,9 (1,3)[f]	5,8 (2,4; 9,2)[j]	*<0,001*[j]
Placebo	*192*	32,6 (12,1)	*50,0 (18,4)*	16,1 (1,3)[f]		
Rezidivprophylaxe (Langzeittherapie)						
Keller 2007b						
Genesungsphase B						
Venlafaxin ER 75–300 mg	43	n. g.	74,7 (2,1)[f]	n. g.	n. g.	0,013
Placebo	40	n. g.	66,9 (2,2)[f]	n. g.	n. g.	
Kocsis 2007						
Genesungsphase A						
Venlafaxin ER 75–300 mg	129	n. g.	72,3 (1,3)[f]	n. g.	n. g.	0,004
Placebo	129	n. g.	67,3 (1,3)[f]	n. g.	n. g.	

(Fortsetzung)

Tabelle 75 (Fortsetzung): Q-LES-Q (Venlafaxin)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert in Prozent (Anteil der maximal erreichbaren Scores) (Standardabweichung)
c: Positive Veränderungswerte bezeichnen eine Verbesserung der Lebensqualität
d: LOCF
e: Unklar, ob die Angaben Absolutwerte oder Prozente der maximal erreichbaren Scores darstellen
f: Least-Square mean (Standardfehler)
g: Originalangaben (Anteil eines Maximalwertes von 1). Mit 100 multipliziert, ergäbe sich eine konsistente Maßgröße mit den anderen Studien in der Tabelle.
h: Studienbeginn-Angaben für die randomisierten Patienten
i: In dieser Studie wurden die Werte für die Subskala „Generelle Aktivität“ berichtet. Diese entspricht dem Gesamtscore der Kurzversion des Fragebogens.
j: Versus Placebo
KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, n. g.: nicht genannt / berichtet, n. s.: nicht signifikant, Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus, ER / XL / XR: extended release

Ergebnisse der Meta-Analysen – Q-LES-Q

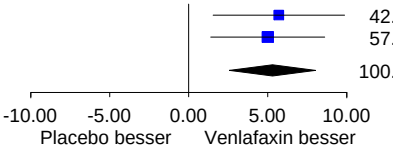
Abbildung 108 bis Abbildung 111 zeigen die Meta-Analysen zum Q-LES-Q. Es konnten folgende Meta-Analysen durchgeführt werden:

- eine Analyse vs. Placebo
- eine Analyse vs. SSRI
- 2 Analysen vs. die jeweilige aktive Vergleichssubstanz

Somit waren fast alle Einzelstudienergebnisse (bis auf die unter Ergebnisse der Einzelstudien beschriebenen) in Meta-Analysen enthalten.

Q-LES-Q, Change from Baseline
Venlafaxin vs. Placebo

Studie	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	Placebo n	Placebo Mittel	Placebo SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
AK130939	169	24.00	19.50	167	18.30	19.38		42.89	5.70 [1.54, 9.86]
WXL101497	177	21.10	17.30	192	16.10	18.01		57.11	5.00 [1.40, 8.60]
Gesamt (95%-KI)	346			359				100.00	5.30 [2.58, 8.02]



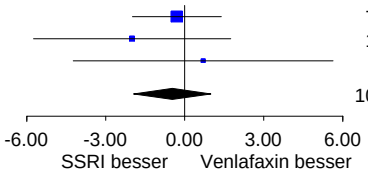
Heterogenität: Q=0.06, df=1 (p=0.803), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=3.82 (p=0.000), tau²=0.000

Abbildung 108: Meta-Analyse Q-LES-Q, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Q-LES-Q, Change from Baseline und Endpunkt
Venlafaxin vs. SSRI

Studie	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	SSRI n	SSRI Mittel	SSRI SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
Keller 2007a	781	55.60	13.97	266	55.90	11.42		75.79	-0.30 [-1.99, 1.39]
Shelton 2006	76	67.00	12.00	82	69.00	12.00		15.36	-2.00 [-5.74, 1.74]
Sir 2005	84	17.50	16.41	79	16.80	15.73		8.85	0.70 [-4.23, 5.63]
Gesamt (95%-KI)	941			427				100.00	-0.47 [-1.94, 1.00]



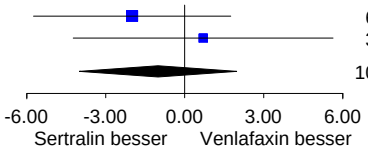
Heterogenität: Q=0.9, df=2 (p=0.639), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.63 (p=0.528), tau²=0.000

Abbildung 109: Meta-Analyse Q-LES-Q, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, SD: Standardabweichung, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Q-LES-Q, Change from Baseline und Endpunkt
Venlafaxin vs. Sertralin

Studie	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	Sertralin n	Sertralin Mittel	Sertralin SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
Shelton 2006	76	67.00	12.00	82	69.00	12.00		63.45	-2.00 [-5.74, 1.74]
Sir 2005	84	17.50	16.41	79	16.80	15.73		36.55	0.70 [-4.23, 5.63]
Gesamt (95%-KI)	160			161				100.00	-1.01 [-4.00, 1.97]



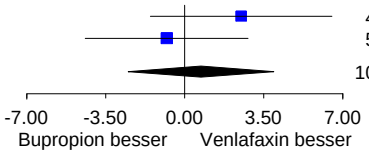
Heterogenität: Q=0.73, df=1 (p=0.393), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.67 (p=0.506), tau²=0.000

Abbildung 110: Meta-Analyse Q-LES-Q, Venlafaxin vs. Sertralin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Q-LES-Q, Change from Baseline
Venlafaxin vs. Bupropion

Studie	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	Bupropion n	Bupropion Mittel	Bupropion SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
AK130939	169	24.00	19.50	187	21.50	19.14		46.19	2.50 [-1.52, 6.52]
WXL101497	177	21.10	17.30	174	21.90	17.15		53.81	-0.80 [-4.40, 2.80]
Gesamt (95%-KI)	346			361				100.00	0.72 [-2.50, 3.95]



Heterogenität: Q=1.43, df=1 (p=0.231), I²=30.3%
Gesamteffekt: Z Score=0.44 (p=0.660), tau²=1.650

Abbildung 111: Meta-Analyse Q-LES-Q, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Die Meta-Analysen des Q-LES-Q zeigten im Vergleich von Venlafaxin und Placebo ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin (siehe Abbildung 108). Da aus der Literatur keine Anhaltspunkte zur Bewertung der Relevanz ersichtlich waren, wurde auch

hier Cohen's d berechnet. Eine Interpretation des Cohen's d benennt eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen als kleinen Effekt [58]. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag bei den gepoolten Studien mit 0,29 (95 %-KI [0,14; 0,44]) somit im Bereich eines kleinen Effekts. Hierbei lag die untere Grenze des Konfidenzintervalls unterhalb von 0,2. Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Der Vergleich von Venlafaxin mit der Substanzklasse SSRI ergab, ebenso wie der Vergleich zur Einzelsubstanz Sertralin, keinen statistisch signifikanten Unterschied (Abbildung 109 und Abbildung 110). Eine Studie war zwar im Gesamtpool SSRI enthalten, konnte aber keiner Einzelsubstanzanalyse zugeführt werden. Der Vergleich von Fluoxetin und Venlafaxin bei Keller 2007a ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied. Auch im Vergleich zu Bupropion wurde kein statistisch signifikantes Resultat erreicht (Abbildung 111).

Somit blieb der Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo für die Q-LES-Q in der Akuttherapie der Depression unklar. Auch in der Langzeittherapie zur Rezidivprophylaxe blieb der Nutzen gegenüber Placebo unklar. Der Vergleich von Venlafaxin mit der Substanzklasse SSRI sowie mit den Einzelsubstanzen Escitalopram, Sertralin, Fluoxetin und Bupropion zeigte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin in der Akuttherapie.

GLF (General Life Functioning Scale)

Wie Tabelle 72 zu entnehmen ist, wurden in 2 Studien zur Akuttherapie GLF-Daten erhoben. Für eine der beiden Studien waren Daten vorhanden. Hierbei handelte es sich um eine aktiv- und placebokontrollierte Studie mit dem Komparator Fluoxetin.

Für eine detaillierte Beschreibung der GLF siehe Anhang E. Eine Zunahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der Symptomatik.

In 2 weiteren Studien (Schatzberg 2006, GMA-016-CSR) war die Verwendung der GLF zwar benannt, jedoch bestanden Inkonsistenzen in der Beschreibung von Lebensqualitätsskalen (siehe Betrachtung weiter unten zu „Weitere Quality of Life Questionnaires“).

Tabelle 76: GLF (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Wert zum Studien-beginn**	**Wert zum Endpunkt**[b,c]	**Behandlungs-unterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI)**	**Behandlungs-unterschied p-Wert**
Akutstudien					
aktiv- und placebokontrolliert					
Nemeroff 2007					
Venlafaxin IR 75–225 mg	84	k. A.	55,7 (11,0)	k. A.	0,002[d] / 0,033[e]
Fluoxetin 20–60 mg	87	k. A.	52,8 (9,8)	k. A.	0,293[f]
Placebo	81	k. A.	50,9 (11,5)	k. A.	
0600C1-402-US-CA-CSR-48579					
Venlafaxin ER 75–300mg	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*
Sertralin 50–200mg	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*
Placebo	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Positive Veränderungswerte bezeichnen eine Verbesserung der Lebensqualität.
c: Mittelwert (Standardabweichung)
d : vs. Placebo (Venlafaxin besser)
e: vs. Fluoxetin (Venlafaxin besser)
f: vs. Placebo
ER: extended release, GLF: General Life Functioning Scale, IR: immediate release, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung, vs. versus

Bei Nemeroff 2007 zeigten sich statistisch signifikant bessere GLF-Scores zu Studienende in der Venlafaxin-Gruppe im Vergleich zu Placebo und im Vergleich zu Fluoxetin. Aus der Literatur waren keine Anhaltspunkte zur Bewertung der Relevanz ersichtlich. Es wurde Cohen's d berechnet. Eine Interpretation des Cohen's d benennt eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen als kleinen Effekt [58]. Die Effektgrößen gemessen in Standardabweichungen lagen für den Vergleich gegenüber Placebo bzw. Fluoxetin mit 0,43 (95 %-KI [0,12; 0,74]) bzw. 0,28 (95 %-KI [-0,02; 0,58]) somit im Bereich eines kleinen bis mittleren Effekts. Hierbei lag die untere Grenze des Konfidenzintervalls unterhalb von 0,2. Damit konnte die Relevanz der vorliegenden Effekte nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Zusammenfassend blieb der Nutzen bzw. Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo bzw. Fluoxetin anhand der Daten der GLF in der Akuttherapie unklar.

Weitere QoL-Questionnaires (Quality of Life Questionnaires)

Bezogen auf die Beschreibung von Lebensqualitätsdaten ergaben sich Inkonsistenzen, die im Folgenden aufgeführt werden. Die betroffenen Studien sind in Tabelle 72 mit Fußnoten

markiert. Lebensqualitätsdaten zu diesen Studien wurden nicht berücksichtigt bzw. waren nicht vorhanden (siehe unten).

Für einige Studien wurde zwar die Erhebung von Lebensqualitätsdaten beschrieben, die verwendeten Skalen wurden jedoch nicht weiter spezifiziert und es wurden keine Daten berichtet.

Für 2 Studien (GMA-016-CSR, Schatzberg 2006) wurden inkonsistente Angaben zu den jeweils verwendeten Lebensqualitätsskalen gemacht. Es wurden jeweils an verschiedenen Stellen der Studienberichte unterschiedliche Skalensets beschrieben, die auch Skalen zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus und der Kognition als QoL-Daten ankündigten (MMSE, IADL, PSMS). Lediglich für eine der beiden Studien lagen hierbei p-Werte für 5 nicht näher bezeichnete Lebensqualitätsfragebögen vor. Da keine weiteren Angaben vorhanden waren, wurden diese 2 Studien im Bereich gesundheitsbezogener Lebensqualität, aber auch Kognition und soziales Funktionsniveau nicht berücksichtigt.

Gesamtergebnis für gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zum Einfluss auf gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand SF-36, QLDS, Q-LES-Q und GLF) wurden in 9 Studien erhoben und berichtet.

Die Studie zur Rezidivprophylaxe berichtete einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Venlafaxin und Placebo für den Summenscore psychische Gesundheit des SF-36, dessen Relevanz jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden konnte. Für den SF-36 Summenscore körperliche Gesundheit ergab sich ein nicht statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich von Venlafaxin und Placebo. Damit blieb der Nutzen von Venlafaxin für den Summenscore psychische Gesundheit unklar, während für die körperliche Gesundheit in der Rezidivprophylaxe der Depression aus dem Vergleich zu Placebo kein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin beobachtet wurde. Die Meta-Analysen beider Summenscores (psychische und körperliche Gesundheit) im Vergleich zu Fluoxetin ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede und somit keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin. Auch der Vergleich in der „Langzeit“-Akuttherapie mit älteren Patienten zeigte keinen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber Dosulepin bezogen auf die 8 Subskalen (nicht statistisch signifikante Ergebnisse).

Für die QLDS lieferten die 2 relevanten Studien keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Venlafaxin und Fluoxetin bzw. Dosulepin, weshalb sich zusammenfassend kein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber Fluoxetin in der Akuttherapie therapieresistenter Patienten und gegenüber Dosulepin in der „Langzeit“-Akuttherapie älterer Patienten ergab.

Die Meta-Analysen des Q-LES-Q zeigten im Vergleich von Venlafaxin und Placebo ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin, dessen Relevanz jedoch nicht mit

Sicherheit eingeschätzt werden konnte. Der Nutzen blieb daher unklar. Die Studie zur Rezidivprophylaxe berichtete einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Venlafaxin und Placebo, dessen Relevanz jedoch ebenfalls nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden konnte. Daher blieb auch hier der Nutzen unklar. Der Vergleich von Venlafaxin mit der Substanzklasse SSRI ergab ebenso wie der Vergleich zu den Einzelsubstanzen Escitalopram, Sertralin, Fluoxetin und Bupropion keinen statistisch signifikanten Unterschied und damit keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin in der Akuttherapie.

Für die GLF zeigten sich in einer Studie statistisch signifikant bessere Scores in der Venlafaxin-Gruppe zum Endpunkt im Vergleich zu Placebo und im Vergleich zu Fluoxetin. Die Relevanz der Effekte konnte jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Somit blieb der Nutzen bzw. Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo bzw. Fluoxetin anhand der Daten der GLF in der Akuttherapie unklar.

Zusammenfassend blieb der Nutzen von Venlafaxin für die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität sowohl in der Therapie zur Rezidivprophylaxe als auch in der Akuttherapie der Depression unklar.

Ein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin für die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Akuttherapie wurde nicht beobachtet. Hierbei lagen Vergleiche gegenüber der Substanzklasse SSRI und gegenüber den Einzelsubstanzen Escitalopram, Sertralin, Fluoxetin, Dosulepin (ältere Patienten über 26 Wochen) und Bupropion vor.

5.3.2.8 Soziales Funktionsniveau einschließlich Arbeits- und Erwerbsfähigkeit

Zur Beurteilung des Therapieziels Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus wurden die in Tabelle 77 dargestellten Skalen berücksichtigt.

Tabelle 77: Übersicht der patientenrelevanten Skalen – soziales Funktionsniveau (Venlafaxin)

	soziales Funktionsniveau			
	EWPS	**SAS(-SR)**	**WPAI**	**SDS**
Akutstudien				
lediglich placebokontrolliert				
Cunningham 1997	-	-	-	-
Khan 1998	-	-	-	-
Mendels 1993	-	-	-	-
Rudolph 1998	-	-	-	-
Schweizer 1994[a]	-	-	-	-
Thase 1997	-	-	-	-
0600C1-217-US-CSR-45150	-	-	-	-
600A-303-US[a]	-	-	-	-
0600A1-343-GMR-25304[a]	-	-	-	-
0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642[a]	-	-	-	-
aktiv- und placebokontrolliert				
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor				
Fluoxetin				
Nemeroff 2007	-	-	-	-
Rudolph 1999	-	-	-	-
Silverstone 1999	-	-	-	-
0600A1-372-US GMR-32822	-	-	-	-
GMA-016-CSR	-	-	-	-
Paroxetin				
0600B-367-EU GMR-25782	-	-	-	-
Sertralin				
0600C1-402-US-CA-CSR-48579	-	-	(■)	-
Vergleichssubstanz kombinierter 5-HT-NA-Rückaufnahmeinhibitor				
Imipramin				
Lecrubier 1997	-	●	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 77 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – soziales Funktionsniveau (Venlafaxin)

	soziales Funktionsniveau			
	EWPS	**SAS(-SR)**	**WPAI**	**SDS**
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver DA-Rückaufnahmeinhibitor				
Bupropion				
AK130939	-	-	-	●
WXL101497	-	-	-	●
Vergleichssubstanz andere Wirkmechanismen				
Trazodon				
Cunningham 1994	-	-	-	-
lediglich aktivkontrolliert				
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor				
Clomipramin				
Samuelian 1998	-	-	-	-
0600A-326-GMR-20004	-	-	-	-
Escitalopram				
Bielski 2004	-	-	-	-
Montgomery 2004b	-	-	-	-
Fluoxetin				
Alves 1999	-	-	-	-
Clerc 1994	-	-	-	-
Costa e Silva 1998	-	-	-	-
Dierick 1996	-	-	-	-
Keller 2007a *0600B-100469 GMA CSR 64337: Akutphase*	-	●	-	-
Tylee 1997	-	-	-	-
Tzanakaki 2000	-	-	-	-
600A-332-US-GMR-21989	-	-	-	-
600A-654-AU	-	-	-	-
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156	-	-	-	-
Fluvoxamin				
0600A1-347-FR-NE-CSR	-	-	-	-
Paroxetin				
McPartlin 1998	-	-	-	-
0600A1-349-NE-UK-CSR	-	-	-	-
0600-428-IT-SDC-3993	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 77 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – soziales Funktionsniveau (Venlafaxin)

	soziales Funktionsniveau			
	EWPS	**SAS(-SR)**	**WPAI**	**SDS**
Sertralin				
Mehtonen 2000	-	-	-	-
Shelton 2006	-	-	-	-
Sir 2005	●	-	-	-
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver NA-Rückaufnahmeinhibitor				
Maprotilin				
0600A-321-GMR-18105	-	-	-	-
Vergleichssubstanz kombinierter 5-HT-NA-Rückaufnahmeinhibitor				
Amitriptylin				
Gentil 2000	-	-	-	-
Sauer 2003	-	-	-	-
Zhang 2000	-	-	-	-
Imipramin				
Benkert 1996	-	-	-	-
Vergleichssubstanz Monoaminooxidasehemmer				
Moclobemid				
0600A1_351_GE-CSR_43127	-	-	-	-
Vergleichssubstanz andere Wirkmechanismen				
Mirtazapin				
Benkert 2006	-	-	-	-
spezielle Fragestellungen				
Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung				
Corya 2006	-	-	-	-
lediglich aktivkontrolliert				
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor				
Citalopram				
0600B-671-UK	-	-	-	-
ältere Patienten				
lediglich placebokontrolliert				
De Vasconcelos Cunha 2007	-	-	-	-
aktiv- und placebokontrolliert				
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor				
Fluoxetin				
Schatzberg 2006	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 77 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Skalen – soziales Funktionsniveau (Venlafaxin)

	soziales Funktionsniveau			
	EWPS	**SAS(-SR)**	**WPAI**	**SDS**
lediglich aktivkontrolliert				
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor				
Citalopram				
Allard 2004	-	-	-	-
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver NA-Rückaufnahmeinhibitor				
Nortriptylin				
Kok 2007	-	-	-	-
Vergleichssubstanz andere Wirkmechanismen				
Dosulepin				
Mahapatra 1997	-	-	-	-
Trick 2004	-	-	-	-
Trazodon				
Smeraldi 1998	-	-	-	-
Rückfallprävention (Langzeittherapie)				
Simon 2004	-	-	-	-
Rezidivprophylaxe (Langzeittherapie)				
Keller 2007b *0600B-100469 GMA CSR 64337: (Genesungsphase B)*	-	●	-	-
Kocsis 2007 *0600B-100469 GMA CSR 64337: (Genesungsphase A)*	-	●	-	-
Montgomery 2004a	-	-	-	-

■*: Die Angaben stammen hauptsächlich aus Studienberichten der Hersteller.*
(●): Daten erhoben aber nicht berichtet
●: Daten berichtet
a: Studie ist aktiv- und placebokontrolliert, die aktive Vergleichssubstanz wurde jedoch nach deutschem Zulassungsstatus überdosiert und wird in der vorliegenden Analyse nicht betrachtet.
EWPS: Endicott Work Productivity Scale, SAS-SR: Social Adjustment Scale-Self-Report, SDS: Sheehan Disability Scale, WPAI: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire

EWPS (Endicott Work Productivity Scale)

In einer Studie wurden EWPS-Daten erhoben und berichtet (Tabelle 77). Die zugrunde liegende Studie war aktivkontrolliert (Komparator Sertralin). Für eine detaillierte Beschreibung der EWPS siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der Symptomatik.

Tabelle 78: EWPS (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Wert zum Studien-beginn**[b]	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[c]	**Behandlungs-unterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI)**	**Behandlungs unterschied p-Wert**
Akutstudien					
lediglich aktivkontrolliert					
Sir 2005					
Venlafaxin XR 75–225 mg	29	41,2 (20,3)	-17,9 (3,08)	4,2 (-3,9; 12)	0,31
Sertraline 50–150 mg	30	40,1 (15,9)	-22,0 (2,97)		

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Mittelwert (Standardabweichung)
c: LOCF, least squares mean change und Standardfehler
EWPS: Endicott Work Productivity Scale, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, vs.: versus

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Venlafaxin und Sertralin in der Verbesserung der subjektiven Arbeitsproduktivität war nicht erkennbar. In beiden Studiengruppen verbesserte sich der Score nach 8 Wochen.

Somit ergab sich für die Akuttherapie kein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber Sertralin.

SAS-SR (Social Adjustment Scale-Self-Report)

Wie Tabelle 77 zu entnehmen ist, wurden in 2 Studien SAS-SR-Daten erhoben und berichtet. Es handelte sich hierbei um eine aktiv- und placebokontrollierte Studie mit Imipramin als Komparator und um die Akut- und Genesungsphasen einer Langzeitstudie (in der Akutphase vs. Fluoxetin, in den Genesungsphasen vs. Placebo). Für eine detaillierte Beschreibung der SAS-SR siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der Symptomatik.

Tabelle 79: SAS-SR (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N[a]**	**Studien-beginn (SE)**	**Mittelwert bei Behandlungs ende (SE)**	**Behandlungs-unterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI)**	**Behandlungsunterschied p-Wert**	
					vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**
Akutstudien						
lediglich aktivkontrolliert						
Keller 2007a (Akutphase)						
Venlafaxin ER 75–300 mg	*748*	*2,69 (0,02)*	2,00 (0,02)	k. A.		0,554
Fluoxetin 20–60 mg	*259*	*2,70 (0,03)*	1,98 (0,03)	k. A.		
aktiv- und placebokontrolliert						
Lecrubier 1997						
Venlafaxin 75–150mg	*77*	*2,3 (0,6)[b]*	k. A.	k. A.	„signifikant“[c]	„signifikant“[c]
Imipramin 75–150mg	*74*	*2,3 (0,5)[b]*	k. A.	k. A.	k. A.	
Placebo	*76*	*2,3 (0,5)[b]*	k. A.	k. A.		
Rezidivprophylaxe (Langzeitstudien)						
Keller 2007b (Genesungsphase B)						
Venlafaxin ER 75–300 mg	43	k. A.	1,79 (0,06)	k. A.	0,036	
Placebo	40	k. A.	1,99 (0,07)			
Kocsis 2007 (Genesungsphase A)						
Venlafaxin ER 75–300 mg	129	k. A.	1,86 (0,04)	k. A.	0,006	
Placebo	129	k. A.	2,01 (0,04)			

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: SD
c: Vorteil für Venlafaxin
ER: extended release, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, n. s.: nicht signifikant, SAS-SR: Social Adjustment Scale-Self-Report, SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler, vs.: versus

Für die Akuttherapie ergab sich bei Keller 2007a zwar eine Verbesserung des Funktionsniveaus anhand niedrigerer Werte zu Studienende, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Venlafaxin und Fluoxetin wurde jedoch nicht beobachtet. Lecrubier

berichtete zwar statistisch signifikante Vorteile von Venlafaxin gegenüber Imipramin und Placebo. Dies konnte jedoch nicht anhand von Werten nachvollzogen werden. Damit konnte die Relevanz der vorliegenden Effekte nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Für die Langzeittherapie zur Rezidivprophylaxe mit ihren 2 Studienphasen Keller 2007b und Kocsis 2007 wurden hier nur die Ergebnisse von Kocsis 2007 betrachtet, um die Studienpopulation nur einmal zu berücksichtigen. Kocsis 2007 berichtete einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Venlafaxin und Placebo. Aus der Literatur ergaben sich keine Anhaltspunkte zur Bewertung der Relevanz der SAS, daher wurde auch hier Cohen's d berechnet. Eine Interpretation des Cohen's d benennt eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen als kleinen Effekt [58]. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag mit -0,33 (95 %-KI [-0,58; -0,08]) somit im Bereich eines kleinen Effekts. Hierbei erreichte die obere Grenze des Konfidenzintervalls den Wert von -0,2 nicht. Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Zusammenfassend blieb der Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo anhand der Daten zur SAS-SR für die Akuttherapie und die Rezidivprophylaxe unklar. Ebenso blieb der Zusatznutzen gegenüber Imipramin unklar. Es zeigte sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber Fluoxetin in der Akuttherapie.

WPAI (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire)

In einer Studie (0600C1-402-US-CA-CSR-48579) wurden WPAI-Daten erhoben. Es wurden allerdings keinerlei Daten berichtet (Tabelle 77). Für eine detaillierte Beschreibung des WPAI siehe Anhang E.

SDS (Sheehan Disability Scale)

Anhand von Tabelle 77 ist nachzuvollziehen, dass in 2 Studien SDS-Daten erhoben wurden. Beide Studien waren placebo- und aktivkontrolliert gegenüber Bupropion. Für eine detaillierte Beschreibung der SDS siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bedeutet eine Verbesserung der Symptomatik.

Ergebnisse der Einzelstudien – SDS-Gesamtscore

Tabelle 80 liefert einen Überblick über die Daten der Einzelstudien. Die Betrachtung der Meta-Analysen erfolgt nach der Tabelle.

Tabelle 80: SDS (Venlafaxin)

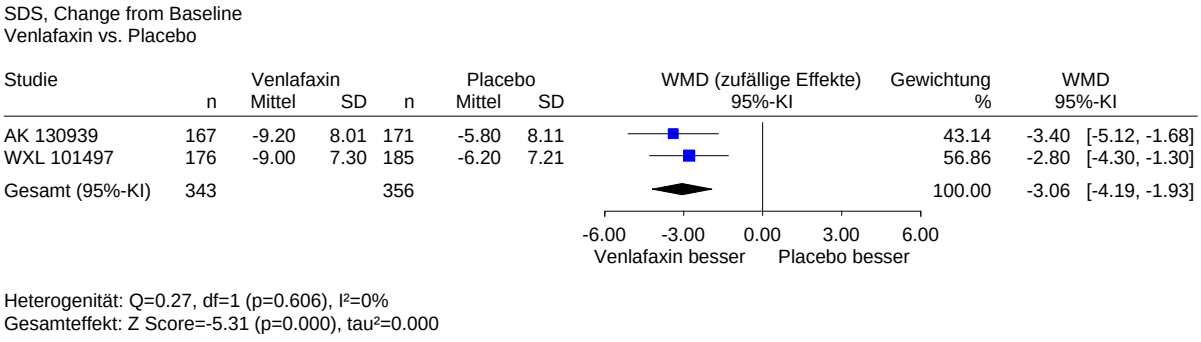
Kontrolle Studie	**N**[a]	**Wert zum Studien-beginn (SD)**	**Wert bei Studienende (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn (SE)**	**Behandlungs-unterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert**
aktiv- und placebokontrolliert					
AK130939					
Venlafaxin XR 75–150 mg	*167*	20,8 (4,96)	*11,0 (8,69)*	-9,2 (0,62)[b]	-3,3 (-5,0; -1,7); *< 0,001*[c]
Bupropion XL 150–300 mg	*188*	20,7 (5,16)	*12,5 (8,27)*	-7,8 (0,6)[b]	-2,0 (-3,6; -0,4); 0,013[c]
Placebo	*171*	21 (4,89)	*14,5 (8,63)*	-5,8 (0,62)[b]	
WXL101497					
Venlafaxin XR 75–150 mg	*176*	20 (5,3)	*10,5 (7,73)*	-9 (0,55)[b]	-2,7 (-4,1; -1,3); *< 0,001*[c]
Bupropion XL 150–300 mg	*174*	20,4 (4,64)	*11,5 (7,98)*	-8,4 (0,54)[b]	-2,2 (-3,6; -0,7); *0,003*[c]
Placebo	*185*	20 (4,8)	*13,3 (7,62)*	-6,2 (0,53)[b]	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Adjustierte Werte (LS means)
c: Unterschied zu Placebo
KI: Konfidenzintervall, LS: least square, SD: Standardabweichung, SDS: Sheehan Disability Scale, SE: Standardfehler, XL / XR: extended release

Ergebnisse der Meta-Analysen – SDS-Gesamtscore

Die Meta-Analysen zum SDS-Gesamtscore sind Abbildung 112 und Abbildung 113 zu entnehmen. Folgende Meta-Analysen waren anhand der gegebenen Studiendaten durchführbar:

- eine Analyse vs. Placebo
- eine Analyse vs. Bupropion



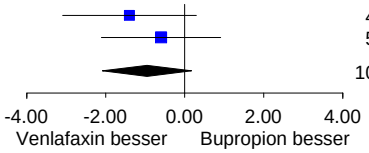
Heterogenität: Q=0.27, df=1 (p=0.606), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-5.31 (p=0.000), tau²=0.000

Abbildung 112: Meta-Analyse SDS-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SDS: Sheehan Disability Scale, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

SDS, Change from Baseline
Venlafaxin vs. Bupropion

Studie	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	Bupropion n	Bupropion Mittel	Bupropion SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
AK 130939	167	-9.20	8.01	188	-7.80	8.23		44.39	-1.40 [-3.09, 0.29]
WXL 101497	176	-9.00	7.30	174	-8.40	7.12		55.61	-0.60 [-2.11, 0.91]
Gesamt (95%-KI)	343			362				100.00	-0.96 [-2.08, 0.17]



Heterogenität: Q=0.48, df=1 (p=0.489), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-1.66 (p=0.097), tau²=0.000

Abbildung 113: Meta-Analyse SDS-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SDS: Sheehan Disability Scale, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Die Meta-Analyse im Vergleich von Venlafaxin und Placebo zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin (Abbildung 112). Die Berechnung des Cohen's d ergab eine Effektgröße gemessen in Standardabweichungen, die bei -0,40 (95 %-KI [-0,55; -0,25]) lag. Damit befanden sich der Schätzer sowie die obere Grenze des Konfidenzintervalls im Bereich eines kleinen Effekts (0,2 bis 0,5 Standardabweichungen [58]). Von einer Relevanz des beobachteten Effekts war somit auszugehen.

Der Vergleich von Venlafaxin und Bupropion (Abbildung 113) zeigte hingegen keinen statistisch signifikanten Unterschied bei numerisch besseren Ergebnissen für Venlafaxin.

Somit ergab sich für die SDS in der ambulanten Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin. Der Vergleich von Venlafaxin mit Bupropion zeigte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin.

Weitere Skalen zum sozialen Funktionsniveau

In 2 weiteren Studien war die Verwendung von Skalen zum sozialen Funktionsniveau (IADL / PSMS) zwar benannt, jedoch bestanden Inkonsistenzen zur Beschreibung von Lebensqualitätsskalen (siehe 5.3.2.7).

Gesamtergebnis für soziales Funktionsniveau

Daten zum Einfluss auf das soziale Funktionsniveau (gemessen anhand EWPS, SAS-SR und / oder SDS) wurden in 5 Studien erhoben und berichtet.

Für die EWPS zeigte sich in einer Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Venlafaxin und Sertralin in der Verbesserung der subjektiven Arbeitsproduktivität. Somit ergab sich für die Akuttherapie kein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber Sertralin.

Für die SAS-SR ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Venlafaxin und Fluoxetin. Zwar wurden statistisch signifikante Vorteile von Venlafaxin gegenüber Imipramin und Placebo berichtet, aufgrund fehlender Werte blieb die Relevanz des Effekts jedoch unsicher. Für die Langzeittherapie zur Rezidivprophylaxe wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Venlafaxin und Placebo berichtet, dessen Relevanz jedoch auch nicht sicher einschätzbar war. Zusammenfassend blieb der Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo anhand der Daten zur SAS-SR für die Akuttherapie und die Rezidivprophylaxe unklar. Ebenso blieb der Zusatznutzen gegenüber Imipramin unklar. Es zeigte sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber Fluoxetin.

Für die SDS zeigte die Meta-Analyse im Vergleich von Venlafaxin und Placebo ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin. Von einer Relevanz des Effekts war hierbei auszugehen. Der Vergleich von Venlafaxin und Bupropion erbrachte hingegen keinen statistisch signifikanten Unterschied. Somit ergab sich für die SDS in der ambulanten Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin. Der Vergleich von Venlafaxin mit Bupropion zeigte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin.

Zusammenfassend ergab sich hinsichtlich des Einflusses auf das soziale Funktionsniveau ein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo in der ambulanten Akuttherapie der Depression („Kurzzeit“-Akutstudien). Es ist zu beachten, dass der Beleg für einen Nutzen anhand der Daten zur SDS zustande kam, einer Skala, die zur Bewertung des allgemeinen sozialen Funktionsniveaus dient. Die Ergebnisse zur SAS-SR konnten wegen fehlender Daten nicht abschließend interpretiert werden konnten. Der Nutzen blieb unklar. Auch für den Vergleich von Venlafaxin und Placebo in der Rezidivprophylaxe blieb der Nutzen unklar. Im Vergleich zu den Einzelsubstanzen Fluoxetin, Sertralin und Bupropion in der Akuttherapie ergab sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin. Der Zusatznutzen gegenüber Imipramin blieb unklar.

5.3.2.9 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Zur Beurteilung des Therapieziels Verringerung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden unerwünschte Ereignisse und die in Tabelle 81 dargestellten Skalen berücksichtigt. Die Sortierung der Studien nach Komparatorsubstanzklassen und Darstellung mehrerer Publikationen zu einer Studie getrennt bietet einen Überblick der verfügbaren Daten.

Für die vorliegende Auswertung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse in den Studien, die Raten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und die Studienabbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen herangezogen. Als weitere relevante Themenbereiche wurden sexuelle Dysfunktion und Bluthochdruck betrachtet. Die verschiedenen Parameter werden im Folgenden in eigenen Kapiteln dargestellt. Eine darüber hinausgehende Betrachtung unerwünschter Arzneimittelwirkungen erfolgte nicht.

Tabelle 81: Übersicht Zielparameter unerwünschte Ereignisse und patientenrelevante Skalen zu sexueller Dysfunktion (Venlafaxin)

	UEs	Sexuelle Dysfunktion	
		ASEX	CSFQ
Akutstudien			
lediglich placebokontrolliert			
Cunningham 1997	●	-	-
Khan 1998	●	-	-
Mendels 1993	●	-	-
Rudolph 1998	●	-	-
Schweizer 1994[a]	●	-	-
Thase 1997	●	-	-
0600C1-217-US-CSR-45150	■	-	-
600A-303-US[a]	■	-	-
0600A1-343-GMR-25304[a]	■	-	-
0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642[a]	■	-	-
aktiv- und placebokontrolliert			
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor			
Fluoxetin			
Nemeroff 2007	●	-	-
Rudolph 1999	●	-	-
Silverstone 1999	●	-	-
0600A1-372-US GMR-32822	■	-	-
GMA-016-CSR	■	-	-
Paroxetin			
0600B-367-EU GMR-25782	■	-	-
Sertralin			
0600C1-402-US-CA-CSR-48579	■	-	-
Vergleichssubstanz kombinierter 5-HT-NA-Rückaufnahmeinhibitor			
Imipramin			
Lecrubier 1997	●	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 81 (Fortsetzung): Übersicht Zielparameter unerwünschte Ereignisse und patientenrelevante Skalen zu sexueller Dysfunktion (Venlafaxin)

	UEs	**Sexuelle Dysfunktion**	
		ASEX	**CSFQ**
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver DA-Rückaufnahmeinhibitor			
Bupropion			
AK130939	■	-	●
WXL101497	■	-	●
Vergleichssubstanz andere Wirkmechanismen			
Trazodon			
Cunningham 1994	●	-	-
lediglich aktivkontrolliert			
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor			
Clomipramin			
Samuelian 1998	●	-	-
0600A-326-GMR-20004	■	-	-
Escitalopram			
Bielski 2004	●	-	-
Montgomery 2004b	●	-	-
Fluoxetin			
Alves 1999	●	-	-
Clerc 1994	●	-	-
Costa e Silva 1998	●	-	-
Dierick 1996	●	-	-
Keller 2007a 0600B-100469 GMA CSR 64337: Akutphase	●	-	-
Tylee 1997	●	-	-
Tzanakaki 2000	●	-	-
600A-332-US-GMR-21989	■	-	-
600A-654-AU	■	-	-
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156	■	-	-
Fluvoxamin			
0600A1-347-FR-NE-CSR	■	-	-
Paroxetin			
McPartlin 1998	●	-	-
0600A1-349-NE-UK-CSR	■	-	-
0600-428-IT-SDC-3993	■	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 81 (Fortsetzung): Übersicht Zielparameter unerwünschte Ereignisse und patientenrelevante Skalen zu sexueller Dysfunktion (Venlafaxin)

	UEs	**Sexuelle Dysfunktion**	
		ASEX	**CSFQ**
Sertralin			
Mehtonen 2000	●	-	-
Shelton 2006	●	-	-
Sir 2005	●	-	-
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver NA-Rückaufnahmeinhibitor			
Maprotilin			
0600A-321-GMR-18105	■	-	-
Vergleichssubstanz kombinierter 5-HT-NA-Rückaufnahmeinhibitor			
Amitriptylin			
Gentil 2000	●	-	-
Sauer 2003	●	-	-
Zhang 2000	●	-	-
Imipramin			
Benkert 1996	●	-	-
Vergleichssubstanz Monoaminooxidasehemmer			
Moclobemid			
0600A1_351_GE-CSR_43127	■	-	-
Vergleichssubstanz andere Wirkmechanismen			
Mirtazapin			
Benkert 2006	●	-	-
spezielle Fragestellungen			
Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung			
Corya 2006	●	■	-
lediglich aktivkontrolliert			
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor			
Citalopram			
0600B-671-UK	■	-	-
ältere Patienten			
lediglich placebokontrolliert			
De Vasconcelos Cunha 2007	●	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 81 (Fortsetzung): Übersicht Zielparameter unerwünschte Ereignisse und patientenrelevante Skalen zu sexueller Dysfunktion (Venlafaxin)

	UEs	**Sexuelle Dysfunktion**	
		ASEX	**CSFQ**
aktiv- und placebokontrolliert			
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor			
Fluoxetin			
Schatzberg 2006	●	-	-
lediglich aktivkontrolliert			
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor			
Citalopram			
Allard 2004	●	-	-
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver NA-Rückaufnahmeinhibitor			
Nortriptylin			
Kok 2007	●	-	-
Vergleichssubstanz andere Wirkmechanismen			
Dosulepin			
Mahapatra 1997	●	-	-
Trick 2004	●	-	-
Trazodon			
Smeraldi 1998	●	-	-
Rückfallprävention (Langzeittherapie)			
Simon 2004	●	-	-
Rezidivprophylaxe (Langzeittherapie)			
Keller 2007b 0600B-100469 GMA CSR 64337: (Genesungsphase B)	●	-	-
Kocsis 2007 0600B-100469 GMA CSR 64337: (Genesungsphase A)	●	-	-
Montgomery 2004a	●	-	-

■: Die Angaben stammen hauptsächlich aus Studienberichten der Hersteller.
(●): Daten erhoben aber nicht berichtet
●: Daten berichtet
a: Studie ist aktiv- und placebokontrolliert, die aktive Vergleichssubstanz wurde jedoch nach deutschem Zulassungsstatus überdosiert und wird in der vorliegenden Analyse nicht betrachtet.
ASEX: Arizona Sexual Experience Questionnaire, CSFQ: Changes in Sexual Functioning Questionnaire, UEs: Unerwünschte Ereignisse

5.3.2.9.1 Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Tabelle 82 fasst die Ergebnisse zu Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und die Studienabbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen zusammen. Bei der Erfassung der Daten wurde davon ausgegangen, dass es sich um Patientenzahlen und nicht um Ereigniszahlen handelt, selbst wenn dies in den Quelldaten nicht immer explizit spezifiziert wurde.

Tabelle 82: Unerwünschte Ereignisse (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Gesamtrate unerwünschter Ereignisse N (%)**	**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse N (%)**	**Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse N (%)**[b]
Akutstudien				
lediglich placebokontrolliert				
Cunningham 1997				
Venlafaxin XR 75–150 mg	97	n. g.	*5 (5)*[c]	*12 (12)*
Venlafaxin IR 75–150 mg	96	n. g.	*8 (8)*[c]	*15 (16)*
Placebo	100	n. g.	*2 (2)*[c]	*4 (4)*
Khan 1998				
Venlafaxin 75 mg	96[d]	*89 (93)*	*7 (7)*[c]	24 (25)
Venlafaxin 150 mg	96[d]	*90 (94)*	*5 (5)*[c]	19 (20)
Venlafaxin 200 mg	94[d]	*91 (97)*	*8 (9)*[c]	26 (28)
Placebo	98[d]	*76 (78)*	*0*	6 (6)
Mendels 1993				
Venlafaxin 50–75 mg	76	*68 (89)*[c]	*5 (7)*[c]	*9* (12)
Venlafaxin 150–200 mg	79	*71 (90)*[c]	*6 (8)*[c]	*10* (13)
Placebo	78	*64 (87)*[c]	*4 (5)*[c]	*7* (9)
Rudolph 1998				
Venlafaxin 75 mg	89	*79 (89)*	*gesamt: 1*	*15 (17)*
Venlafaxin 225 mg	89	*80 (90)*		*23 (26)*
Venlafaxin 375 mg	88	*83 (94)*		*29 (33)*
Placebo	92	*72 (78)*		*6 (7)*
Schweizer 1994				
Venlafaxin 75–225 mg	73	*63 (86)*	*3(4)*[e]	*12* (16)
Placebo	78	*64 (82)*	*1 (1)*[e]	*4 (5)*
Thase 1997				
Venlafaxin XR 75–225 mg	95	n. g.	*6* (6)[c]	*11(12)*
Placebo	102	n. g.	*11* (11)[c]	*9 (9)*
0600C1-217-US-CSR-45150				
Venlafaxin ER 75–225 mg	*132*	*120 (91)*[f]	*5 (4)*[c]	*9 (7)*[g]
Placebo	*97*	*91 (94)*[f]	*1 (1)*[c]	*13 (10)*[g]
600A-303-US				
Venlafaxin 75–225 mg	*79*	*72 (91)*	*2 (3)*[c]	*16 (20)*
Placebo	*80*	*59 (74)*	*0 (0)*[c]	*3 (4)*
0600A1-343-GMR-25304				
Venlafaxin 150 mg	*69*[d]	*66 (96)*	*1 (1)*[c]	*12 (17)*
Venlafaxin 225 mg	*70*[d]	*65 (93)*	*3 (4)*[c]	*14 (20)*
Placebo	*71*[d]	*65 (92)*	*0 (0)*[c]	*4 (6)*
0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642				
Venlafaxin 225–375 mg	*180*	*164 (93)*	*7 (4)*	*24 (14)*
Placebo	*68*	*53 (80)*	*10 (15)*	*9 (14)*

(Fortsetzung)

Tabelle 82 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Gesamtrate unerwünschter Ereignisse N (%)**	**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse N (%)**	**Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse**[b] **N (%)**
lediglich aktivkontrolliert				
Alves 1999				
Venlafaxin 75–150 mg	40	22 (56)	n. g.	3 (7)
Fluoxetin 20–40 mg	47	24 (51)	n. g.	1 (2)
Benkert 1996				
Venlafaxin 150 mg	85	59 (69)[h]	n. g.	8 (9)
Imipramin 200 mg	82	62 (76)[h]	n. g.	10 (12)
Benkert 2006				
Venlafaxin XR 225 mg	n. g.	n. g.	n. g.	29 (n. g.)
Mirtazapin ODT 45 mg	n. g.	n. g.	n. g.	22 (n. g.)
Bielski 2004				
Venlafaxin XR 225 mg	100	n. g. (85)	n. g.	16 (16)
Escitalopram 20 mg	98	n. g. (68)	n. g.	4 (4)
Clerc 1994				
Venlafaxin 200 mg	34	*15 (44)*	n. g.[i]	3 (9)[j]
Fluoxetin 40 mg	34	*17 (50)*	n. g.[i]	7 (21)[j]
Costa e Silva 1998				
Venlafaxin 75–150 mg	196	n. g. (69)	n. g.	14 (7)
Fluoxetin 20–40 mg	186	n. g. (65)	n. g.	7 (4)
Dierick 1996				
Venlafaxin 75–150 mg	153	96 (63)	*8 (5)*[c]	*21 (14)*
Fluoxetin 20 mg	161	90 (56)	*8 (5)*[c]	*14 (9)*
Gentil 2000				
Venlafaxin 75–150 mg	57[d]	n. g. (67)	n. g.	6 (10)
Amitriptylin 75–150 mg	59[d]	n. g. (86)	n. g.	3 (5)
Keller 2007a (Akutphase)				
Venlafaxin ER 75–300 mg	*821*	*504 (61)*	16 (2)[c]	*72 (9)*[g]
Fluoxetin 20–60 mg	*275*	*145 (53)*	13 (5)[c]	*22 (8)*[g]
McPartlin 1998				
Venlafaxin XR 75 mg	183	n. g.[k]	n. g.	22 (12)
Paroxetin 20 mg	178	n. g.[k]	n. g.	29 (16)
Mehtonen 2000				
Venlafaxin 75–150 mg	75	n. g.	n. g.	12 (16)
Sertralin 50–100 mg	72	n. g.	n. g.	5 (7)
Montgomery 2004b				
Venlafaxin 75–150 mg	145	n. g. (71)	n. g.	n. g. (11)
Escitalopram 10–20 mg	148	n. g. (67)	n. g.	n. g. (8)
Samuelian 1998				
Venlafaxin 50–150 mg	52	43 (83)	*8 (15)*[c]	*13 (25)*
Clomipramin 50–150 mg	50	44 (88)	*3 (6)*[c]	*13 (26)*

(Fortsetzung)

Tabelle 82 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Gesamtrate unerwünschter Ereignisse N (%)**	**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse N (%)**	**Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse**[b] **N (%)**
Sauer 2003				
Venlafaxin ER 75–150 mg	*80*	*56* (71)	n. g.	*10*[g] *(13)*[c]
Amitriptylin ER 75–150 mg	*80*	*63* (82)	n. g.	*9*[g] *(12)*[c]
Shelton 2006				
Venlafaxin ER 75–225 mg	78	59 (79)	n. g.	3 (4)[c]
Sertralin 50–150 mg	82	59 (80)	n. g.	1 (1)[c]
Sir 2005				
Venlafaxin 75–225 mg	84	n. g.	3 (4)[c]	5 (6)
Sertralin 50–150 mg	79	n. g.	1 (1)[c]	3 (4)
Tylee 1997				
Venlafaxin 75 mg	171	138 (81)	n. g.	36 (21)
Fluoxetin 20 mg	170	122 (72)	n. g.	24 (14)
Tzanakaki 2000				
Venlafaxin 75–225 mg	55	n. g. (49)	n. g.	3 (5)
Fluoxetin 20–60 mg	54	n. g. (46)	n. g.	5 (9)
Zhang 2000				
Venlafaxin max. 300 mg	20	n. g.	n. g.	keine
Amitriptylin max. 300 mg	20	n. g.	n. g.	keine
0600A-321-GMR-18105				
Venlafaxin 25–150 mg	*64*	*30 (47)*	*1 (2)*[c]	*1 (2)*
Maprotilin 25–150 mg	*65*	*36 (55)*	*5 (8)*[c]	*7 (11)*
0600A-326-GMR-20004				
Venlafaxin bis 225 mg	*60*	*42 (70)*	*4 (7)*	*9 (15)*
Clomipramin bis 225 mg	*61*	*52 (85)*	*1 (2)*	*7 (11)*
0600A-332-US-GMR-21989				
Venlafaxin 50–225 mg	*27*[d]	*n. g.*	*0 (0)*	*8 (30)*
Fluoxetin 20–40 mg	*24*[d]	*n. g.*	*1 (4)*	*2 (8)*
0600A1-347-FR-NE-CSR				
Venlafaxin 150 mg (BID)	*31*	*22 (71)*	*2*[l] *(6)*[c]	*1 (3)*[g]
Venlafaxin 150 mg (TID)	*32*	*29 (91)*	*3*[l] *(9)*[c]	*4 (13)*[g]
Fluvoxamin 200 mg (BID)	*29*	*24 (83)*	*2*[l] *(7)*[c]	*3 (10)*[g]
0600A1-349-NE-UK-CSR				
Venlafaxin 75–150 mg	*82*	*70 (85)*	*5*[l] *(6)*[c]	*17 (21)*
Paroxetin 20–40 mg	*85*	*74 (87)*	*2*[l] *(2)*[c]	*8 (9)*
0600A1_351_GE-CSR_43127				
Venlafaxin 75–150 mg	*69*	*23 (33)*	*0 (0)*[n]	*2 (3)*[g]
Moclobemid 300–450 mg	*73*	*24 (33)*	*0 (0)*[n]	*0 (0)*[g]
p-Wert vs. Moclobemid		0,954[p]		0,156[q]
0600-428-IT-SDC-3993				
Venlafaxin XR 75 mg	*58*	*15 (26)*	*1 (2)*[c]	*2 (3)*[g]
Paroxetin 20 mg	*56*	*15 (27)*	*0 (0)*[c]	*3 (5)*[g]

(Fortsetzung)

Tabelle 82 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Gesamtrate unerwünschter Ereignisse N (%)**	**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse N (%)**	**Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse**[b] **N (%)**
600A-654-AU				
Venlafaxin 75–150 mg	*131*[m]	*128 (98)*	*n. g.*	*36 (27)*[g]
Fluoxetin 20–40 mg	*135*[m]	*129 (96)*	*n. g.*	*17 (13)*[g]
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156				
Venlafaxin 75 mg	*33*	*29 (88)*	*4 (12)*	*10*[g] *(30)*[c]
Fluoxetin 20 mg	*33*	*26 (79)*	*2 (6)*	*9*[g] *(27)*[c]
aktiv- und placebokontrolliert				
Cunningham 1994				
Venlafaxin 75–200 mg	72	n. g.	*4 (6)*[c]	*16 (22)*
Trazodon 150–400 mg	77	n. g.	*2 (3)*[c]	*18 (23)*
Placebo	76	n. g.	*4 (5)*[c]	*9 (12)*
p-Wert vs. Trazodon			0,530[q]	
Lecrubier 1997				
Venlafaxin 75–150 mg	78	*75 (96)*	*3 (4)*[c]	11 (14)
Imipramin 75–150 mg	75	*71 (95)*	*3 (4)*[c]	10 (13)
Placebo	76	*56 (74)*	*0 (0)*[c]	4 (5)
Nemeroff 2007				
Venlafaxin IR 75–225 mg	102	*93 (93)*	1 (1)[c]	*12* (12)
Fluoxetin 20–60 mg	104	*89 (87)*	1 (1)[c]	*7* (7)
Placebo	102	*85 (83)*	1 (1)[c]	*3* (3)
Rudolph 1999				
Venlafaxin XR 75–225 mg	100	n. g.	n. g.	*6*[g] (6)
Fluoxetin 20–60 mg	103	n. g.	n. g.	*9*[g] (9)
Placebo	98	n. g.	n. g.	*1*[g] (1)
Silverstone 1999				
Venlafaxin IR 75–225 mg	128	*123 (96)*	*9 (7)*[c]	*17 (13)*
Fluoxetin 20–60 mg	121	*115 (95)*	*7 (6)*[c]	*13 (11)*
Placebo	119	*109 (92)*	*8 (7)*[c]	*7 (6)*
AK130939				
Venlafaxin XR 75–150 mg	*198*	*137 (69)*	*3 (2)*	*15 (8)*
Bupropion XL 150–300 mg	*203*	*113 (56)*	*1 (1)*	*11 (5)*
Placebo	*187*	*121 (65)*	*1 (1)*	*12 (6)*
WXL101497				
Venlafaxin XR 75–150 mg	*187*	*93 (50)*	*1 (1)*	*6 (3)*
Bupropion XL 150–300 mg	*187*	*88 (47)*	*1 (1)*	*7 (4)*
Placebo	*197*	*95 (48)*	*4 (2)*	*9 (5)*
0600B-367-EU GMR-25782				
Venlafaxin 75 mg	*83*	*n. g.*	*n. g.*[n]	*7 (8)*
Venlafaxin 150 mg	*82*	*n. g.*	*n. g.*[n]	*12 (15)*
Paroxetin 20 mg	*81*	*n. g.*	*n. g.*[n]	*9 (11)*
Placebo	*83*	*n. g.*	*n. g.*[n]	*5 (6)*

(Fortsetzung)

Tabelle 82 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Gesamtrate unerwünschter Ereignisse N (%)**	**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse N (%)**	**Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse**[b] **N (%)**
0600A1-372-US-GMR-32822				
Venlafaxin 200–375 mg	*156*	*152 (97)*	*11 (7)*	*21 (13)*[g]
Fluoxetin 40–80 mg	*158*	*144 (95)*	*10 (7)*	*11 (7)*[g]
Placebo	*153*	*134 (88)*	*9 (6)*	*3 (2)*[g]
0600C1-402-US-CA-CSR-48579				
Venlafaxin ER 75–300 mg	*295*	*272 (92)*[f]	*9 (3)*[c]	*36 (12)*
Sertralin max 50–200 mg	*293*	*268 (91)*[f]	*8 (3)*[c]	*36 (12)*
Placebo	*100*	*88 (88)*[f]	*2 (2)*[c]	*4 (4)*[g]
GMA-016-CSR				
Venlafaxin 375 mg	*95*	*87 (93)*	*4 (4)*	*10 (11)*
Fluoxetin 80 mg	*99*	*90 (91)*	*8 (8)*	*9 (9)*
Placebo	*95*	*85 (89)*	*5 (5)*	*9 (9)*
Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung				
Corya 2006				
Venlafaxin 75–375 mg	59	43 (73)	1 (2)	1 (2)
Fluoxetin 25 oder 50 mg	60	45 (75)	1 (2)	3 (5)
0600B-671-UK				
Venlafaxin ER 75–300 mg	*200*	*n. g.*	*n. g.*	*10 (5)*[g]
Citalopram 20–60 mg	*206*	*n. g.*	*n. g.*	*9 (4)*[g]
ältere Patienten				
Allard 2004				
Venlafaxin 75–150 mg	76	71 (93)	5 (7)[c]	6 (8)[c]
Citalopram 20–30 mg	75	71 (95)	3 (4)[c]	3 (4)[c]
p-Wert vs. Citalopram		0,806[q]	0,532[q]	0,329[q]
De Vasconcelos Cunha 2007				
Venlafaxin IR 37,5–131,25 mg	14	13 (93)[c]	n. g.	2 (14)[c,o]
Placebo	17	7 (41)[c]	n. g.	3 (18)[c,o]
Kok 2007				
Venlafaxin ER 75–375 mg	40	36 (90)[c]	0 (0)	1 (3)[c]
Nortriptylin 75–200 mg	41	41 (100)[c]	0 (0)	3 (7)[c]
Mahapatra 1997				
Venlafaxin 50–150 mg	44	32 (73)	*2 (5)*[c]	*5 (11)*
Dosulepin 50–150 mg	48	32 (67)	*3 (6)*[c]	*5 (10)*
Schatzberg 2006				
Venlafaxin IR 75–225 mg	104	*94* (92)	*6 (6)*	*28* (27)
Fluoxetin 20–60 mg	100	*94* (94)	*3 (3)*	*19* (19)
Placebo	96	*83* (86)	*2 (2)*	*9* (9)
Smeraldi 1998				
Venlafaxin 75–150 mg	55	11 (20)	n. g.	3 (6)
Trazodon 150–300 mg	57	21 (37)	n. g.	4 (7)
p-Wert vs. Trazodon		0,049[p]		

(Fortsetzung)

Tabelle 82 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Gesamtrate unerwünschter Ereignisse N (%)**	**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse N (%)**	**Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse**[b] **N (%)**
Studien mit älteren Patienten (Fortsetzung)				
Trick 2004				
Venlafaxin IR 75 mg	45	n. g.	n. g.	17 (38)
Dosulepin 75 mg	43	n. g.	n. g.	14 (33)
p-Wert vs. Dosulepin				0,608[p]
Rückfallprävention				
Simon 2004				
Venlafaxin XR 75–225 mg	161	n. g. (97)	*9 (6)*[c]	*17 (11)*
Placebo	157	n. g. (93)	*4 (3)*[c]	*18 (11)*
p-Wert vs. Placebo		0,112[p]	0,171[p]	0,796[p]
Rezidivprophylaxe (Langzeittherapie)				
Keller 2007b (Genesungsphase B)				
Venlafaxin ER 75–300 mg	43	*15 (35)*	2 (5)[c]	1 (2)
Placebo	40	*13 (33)*	2 (5)[c]	4 (10)
Kocsis 2007 (Genesungsphase A)				
Venlafaxin ER 75–300 mg	164	*65 (49)*	4 (2)[c]	4 (3)
Placebo	172	*56 (41)*	8 (5)[c]	11 (8)
Montgomery 2004a				
Venlafaxin IR 100–200 mg	*112*	n. g. (79)	13 (11)	*10 (9)*
Placebo	*123*	n. g. (80)	7 (6)	*17 (14)*

(Fortsetzung)

Tabelle 82 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse (Venlafaxin)

Kursiv gedruckten Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der randomisierten Patienten
b: Wenn nicht anders vermerkt, stammen die kursiv dargestellten Daten zu Studienabbrechern aus dem UE-Teil des Studienberichtes (Patienten, die UEs als primären oder sekundären Abbruchgrund angegeben haben). Bei Abweichungen zu Publikationangaben wurden die Daten aus dem Studienbericht bevorzugt.
c: Prozent-Angabe berechnet
d: Patienten mit mindestens einer Studienmedikation-Dosis
e: Die Darstellung hierzu in den Herstellerangaben ist nicht ganz eindeutig.
f: Gesamtrate der UEs > 3 %
g: Daten aus Studienbericht aus dem Patientenfluss, Daten zu Abbruchraten im UE-Teil nicht vorhanden.
h: *In den Herstellerunterlagen werden abweichende Ergebnisse zur Gesamtrate unerwünschter Ereignise (Venlafaxin 66 [78 %], Imipramin 69 [84 %]) berichtet.*
i*: Die in den Herstellerunterlagen hierzu enthaltenen Angaben gehören offensichtlich zu einer anderen Studie, da über Ereignisse in einer Placebo-Gruppe berichtet wird.*
j: Alle Patienten, die UE als primärer und sekundärer Abbruchgrund angegeben haben („primary & secondary reason for discontinuation“)
k: In der Publikation wird angegeben, dass ungefähr 70 % der Patienten in jeder Gruppe unerwünschte Ereignisse hatten.
l: *Die Darstellung in den Zusatzinformationen ist nicht vollkommen eindeutig; es wurde angenommen, dass es sich bei den dargestellten Zahlen um die Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen handelte.*
m: N randomisiert n. g., Daten aus Messung zu Studienbeginn
n: Ein Todesfall während der Studie
o: Inkonsistenzen in der Publikation zwischen UE-Tabelle und den Angaben im Text: In der Tabelle wurden die Zahlen umgekehrt dargestellt: 3 bei Venlafaxin und 2 bei Placebo. Hier wurden die Daten aus dem Text als plausibler angenommen, da die UEs auch medizinisch genauer dargestellt waren. Auch bei der Gesamtrate stimmten die Zahlen nicht: Hier wurden im Text 15 % bzw 8 % UEs genannt.
p: Berechnung des IQWiG (χ^2 Test)
q: Berechnung des IQWiG (Chan-Test)
BID: 2-mal täglich Dosierungsschema, IR: immediate release, n. g.: nicht genannt / berichtet, ODT: orally disintegrating tablets, TID: 3-mal täglich Dosierungsschema, UE: unerwünschtes Ereignis, XL / XR / ER: extended release

Ergebnisse der Einzelstudien – Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Tabelle 82 liefert einen vollständigen Überblick der Daten zu unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Abbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Die zusammenfassende Betrachtung der Meta-Analysen erfolgt weiter unten.

Generelle Anmerkungen zur Interpretation der Daten:

Die Beurteilung der (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignisse und Abbruchraten wurde in den Venlafaxinstudien durch die variierende und oft unvollständige Darstellung der Daten erschwert. Zum Beispiel ergaben sich zum Teil widersprüchliche oder unklare Angaben, teilweise wurde auch nur die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse >3 % berichtet (siehe hierzu auch die Fußnoten von Tabelle 82). Diese Tatsache sollte bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Andererseits handelte es sich hierbei häufig um einzelne

Studien und eine etwaige Inkonsistenz der Daten sollte durch die Integration in eine Meta-Analyse mit vielen Studien detektierbar sein.

Die dargestellten Daten aus den Studien zur Verhinderung von Rückfällen und Rezidiven sollten vor dem Hintergrund ihres Designs interpretiert werden. Zwar beinhalteten alle 3 Studien eine Titrierungsphase der Patienten, die in der jeweiligen Stabilisierungs- oder Genesungsphase zu Placebo randomisiert wurden, dennoch könnten etwaige Absetz- oder Entzugsphänomene in der Placebo-Gruppe zu einer Überschätzung von unerwünschten Ereignissen etc. geführt haben. Es wurde daher der Ansatz verfolgt, bei einer negativen Ergebnistendenz für Placebo nur eine eingeschränkte Interpretation durchzuführen. Eine solche Tendenz für die aktive Vergleichssubstanz Venlafaxin ist jedoch uneingeschränkt zu interpretieren und kann sogar als eher konservativ eingeschätzt werden, da ja der Effekt von Placebo hier eher überschätzt wird.

Einige Studienarme konnten für die Meta-Analyse nicht berücksichtigt werden:

Die placebokontrollierte Studie von Rudolph 1998 lieferte nur die Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse über alle Arme. Eine Interpretation dieses Ergebnisses war damit nicht möglich. Ebenfalls unklar blieb das Ergebnis für die Mirtazapin-kontrollierte Studie Benkert 2006. Hier wurden zwar Abbruchraten in Prozent angegeben, es fehlte jedoch die Angabe einer Anzahl randomisierter Patienten, um die Prozentangaben in Relation zu setzen.

Zwei weitere „Kurzzeit“-Akutstudien konnten, zum Teil auch nur für eine der 3 Zielgrößen, keiner Meta-Analyse zugeordnet werden. Hierbei wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede ermittelt:

- 0600A1_351_GE-CSR_43127, Venlafaxin vs. Moclobemid (alle 3 Zielparameter, Nulleffekte für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)
- Cunningham 1994, Venlafaxin vs. Trazodon (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)

Eine „Kurzzeit“-Akutstudie lieferte einen statistisch signifikanten Unterschied. Bei Smeraldi 1998 ergab sich aus dem Vergleich von Venlafaxin und Trazodon mit älteren Patienten ein Vorteil von Venlafaxin für unerwünschte Ereignisse.

Die beiden einzigen „Langzeit“-Akutstudien an älteren Patienten (6 Monate Studiendauer) Allard 2004 und Trick 2004 mit den jeweiligen Komparatoren Citalopram bzw. Dosulepin konnten ebenfalls nicht zusammengefasst werden. Für Venlafaxin und Citalopram wurde bei Allard 2004 ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis für alle 3 Zielgrößen ermittelt. Bei Trick 2004 ergab sich im Vergleich von Venlafaxin gegenüber Dosulepin ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied, es lagen jedoch nur Daten zu Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse vor.

Die Langzeitstudie zur Rückfallprävention Simon 2004 konnte ebenfalls keiner Meta-Analyse zugeordnet werden, da nur eine solche Studie im Nutzenbewertungspool vorkam. In dieser Studie zum Vergleich von Venlafaxin und Placebo ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für Abbruchraten, unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

Ergebnisse der Meta-Analysen – Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Abbildung 114 bis Abbildung 125 zeigen die Meta-Analysen zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse. Die Analysen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Abbruchraten wegen unerwünschter Ereignisse sind Abbildung 126 bis Abbildung 134 bzw. Abbildung 135 bis Abbildung 148 zu entnehmen.

Es wurden zunächst wieder 2 relevante Studienpools für diese Analysen identifiziert (Gesamtheit der „Kurzzeit“-Akutstudien bis 14 Wochen und Studien zur Rezidivprophylaxe), unter Einbeziehen der Studien mit therapieresistenten und mit älteren Patienten in den „Kurzzeit“-Pool. Bei den Studien zur Rezidivprophylaxe lagen, wie bereits erwähnt, 3 Studienarme zu 2 Studien vor. Somit beinhalteten die Studienarme bei Kocsis 2007 und Keller 2007b die gleiche Patientenpopulation (bei Keller lediglich weniger Patienten aufgrund der späteren Studienphase). Um diese Patienten bei den Ergebnissen jeweils nur einmal zu berücksichtigen, wurde präferiert Kocsis 2007 mit Montgomery 2004a gepoolt, da sich die Studienphasen am meisten ähnelten. Die Daten von Keller 2007b wurden nur berücksichtigt und interpretiert, wenn Kocsis 2007 keine Daten lieferte.

Anhand der relevanten Studienpools wurden folgende Meta-Analysen durchgeführt:

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

- 2 Analysen vs. Placebo („Kurzzeit“-Pool und Rezidivprophylaxe)
- eine Analyse vs. SSRI
- eine Analyse vs. TZA
- 8 Analysen vs. die jeweilige aktive Vergleichssubstanz

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

- eine Analyse vs. Placebo („Kurzzeit“-Pool und Rezidivprophylaxe)
- eine Analyse vs. SSRI
- eine Analyse vs. TZA

- 5 Analysen vs. die jeweilige aktive Vergleichssubstanz

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

- eine Analyse vs. Placebo („Kurzzeit“-Pool und Rezidivprophylaxe)
- eine Analyse vs. SSRI
- eine Analyse vs. TZA
- 9 Analysen vs. die jeweilige aktive Vergleichssubstanz

Insgesamt waren fast alle verfügbaren Einzelstudienergebnisse (bis auf die unter Ergebnisse der Einzelstudien genannten) in Meta-Analysen enthalten. Beinhaltete eine Studie mehr als einen Studienarm zu einer Substanz, so wurden die vorhandenen Dosisarme zusammengefasst.

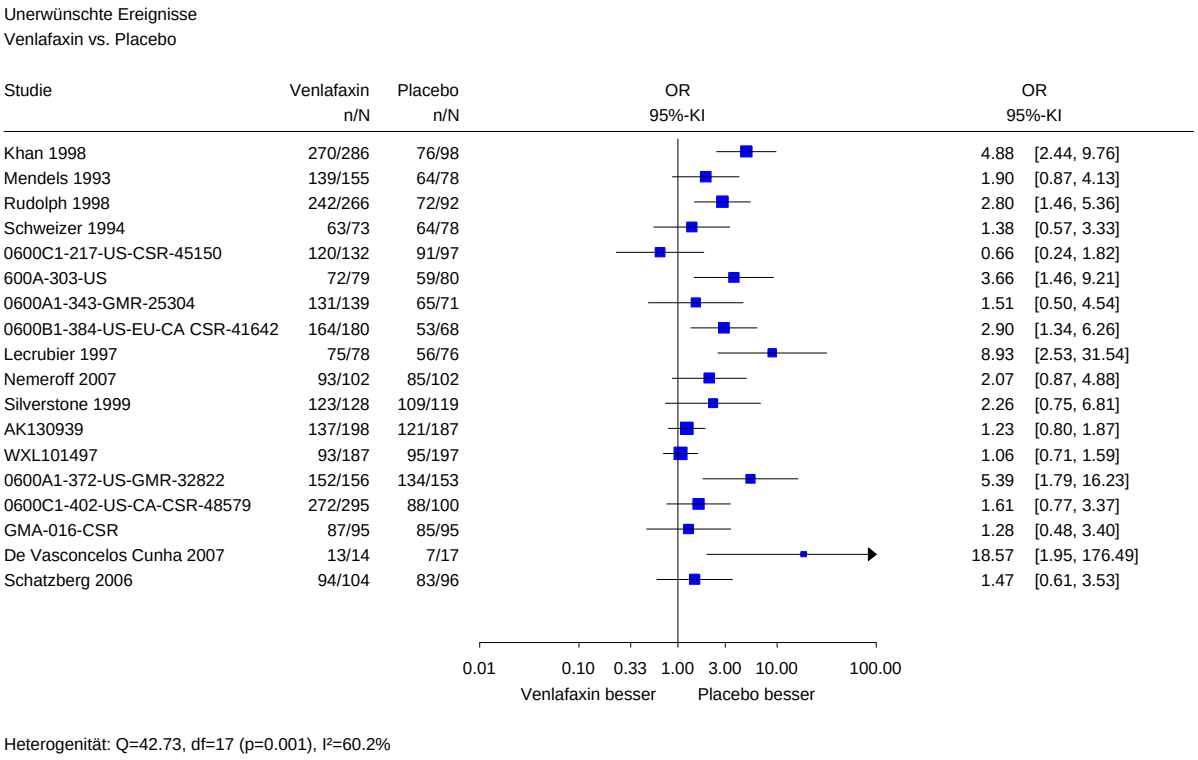
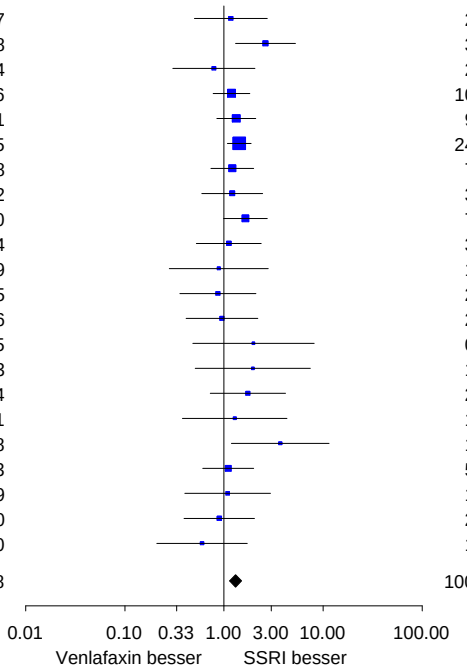


Abbildung 114: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Unerwünschte Ereignisse
Venlafaxin vs. SSRI

Studie	Venlafaxin n/N	SSRI n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
Alves 1999	22/40	24/47		2.62	1.17	[0.50, 2.73]
Bielski 2004	85/100	67/98		3.88	2.62	[1.31, 5.25]
Clerc 1994	15/34	17/34		2.05	0.79	[0.30, 2.05]
Costa e Silva 1998	135/196	121/186		10.26	1.19	[0.78, 1.82]
Dierick 1996	96/153	90/161		9.16	1.33	[0.85, 2.09]
Keller 2007a (Akutphase)	504/821	145/275		24.68	1.43	[1.08, 1.88]
Montgomery 2004b	103/145	99/148		7.60	1.21	[0.74, 1.99]
Shelton 2006	59/78	59/82		3.75	1.21	[0.60, 2.45]
Tylee 1997	138/171	122/170		7.31	1.65	[0.99, 2.73]
Tzanakaki 2000	27/55	25/54		3.31	1.12	[0.53, 2.37]
0600A1-347-FR-NE-CSR	51/63	24/29		1.41	0.89	[0.28, 2.80]
0600A1-349-NE-UK-CSR	70/82	74/85		2.41	0.87	[0.36, 2.09]
0600-428-IT-SDC-3993	15/58	15/56		2.69	0.95	[0.41, 2.19]
600A-654-AU	128/131	129/135		0.94	1.98	[0.49, 8.11]
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156	29/33	26/33		1.05	1.95	[0.51, 7.44]
Nemeroff 2007	93/102	89/104		2.44	1.74	[0.73, 4.18]
Silverstone 1999	123/128	115/121		1.27	1.28	[0.38, 4.32]
0600A1-372-US-GMR-32822	152/156	144/158		1.45	3.69	[1.19, 11.49]
0600C1-402-US-CA-CSR-48579	272/295	268/293		5.36	1.10	[0.61, 1.99]
GMA-016-CSR	87/95	90/99		1.88	1.09	[0.40, 2.95]
Corya 2006	43/59	45/60		2.79	0.90	[0.39, 2.03]
Schatzberg 2006	94/104	94/100		1.69	0.60	[0.21, 1.72]
Gesamt (95%-KI)	2341/3099	1882/2528		100.00	1.31	[1.14, 1.50]



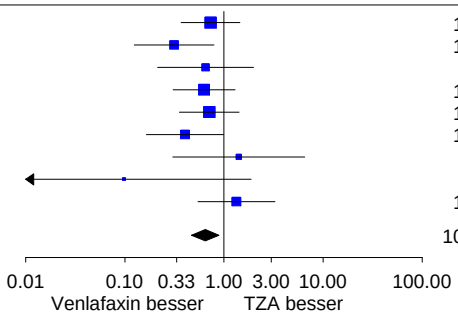
Heterogenität: Q=16.18, df=21 (p=0.760), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=3.84 (p=0.000), tau²=0.000

Abbildung 115: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

Unerwünschte Ereignisse
Venlafaxin vs. TZA

Studie	Venlafaxin n/N	TZA n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
Benkert 1996	59/85	62/82		18.52	0.73	[0.37, 1.45]
Gentil 2000	38/57	51/59		10.73	0.31	[0.12, 0.79]
Samuelian 1998	43/52	44/50		7.59	0.65	[0.21, 1.99]
Sauer 2003	56/80	63/80		16.99	0.63	[0.31, 1.29]
0600A-321-GMR-18105	30/64	36/65		18.08	0.71	[0.36, 1.42]
0600A-326-GMR-20004	42/60	52/61		11.38	0.40	[0.16, 0.99]
Lecrubier 1997	75/78	71/75		4.13	1.41	[0.30, 6.52]
Kok 2007	36/40	41/41		1.13	0.10	[0.01, 1.88]
Mahapatra 1997	32/44	32/48		11.45	1.33	[0.55, 3.26]
Gesamt (95%-KI)	411/560	452/561		100.00	0.65	[0.47, 0.89]



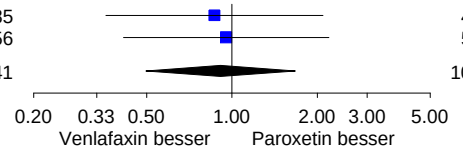
Heterogenität: Q=8.69, df=8 (p=0.369), I²=8%
Gesamteffekt: Z Score=-2.71 (p=0.007), tau²=0.019

Abbildung 116: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, TZA: Tri- und tetrazyklische Antidepressiva, vs.: versus

Unerwunschte Ereignisse
Venlafaxin vs. Paroxetin

Studie	Venlafaxin n/N	Paroxetin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
0600A1-349-NE-UK-CSR	70/82	74/85		47.25	0.87	[0.36, 2.09]
0600-428-IT-SDC-3993	15/58	15/56		52.75	0.95	[0.41, 2.19]
Gesamt (95%-KI)	85/140	89/141		100.00	0.91	[0.50, 1.67]



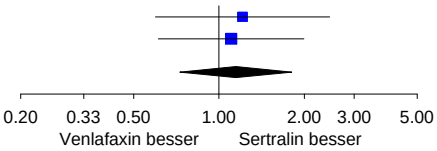
Heterogenität: Q=0.02, df=1 (p=0.878), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.3 (p=0.765), tau²=0.000

Abbildung 117: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Unerwünschte Ereignisse
Venlafaxin vs. Sertralin

Studie	Venlafaxin n/N	Sertralin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
Shelton 2006	59/78	59/82		41.14	1.21	[0.60, 2.45]
0600C1-402-US-CA-CSR-48579	272/295	268/293		58.86	1.10	[0.61, 1.99]
Gesamt (95%-KI)	331/373	327/375		100.00	1.15	[0.73, 1.80]



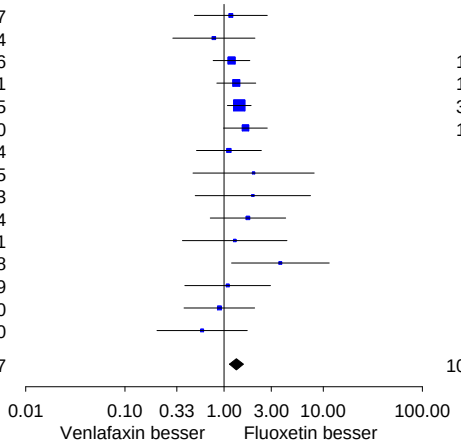
Heterogenität: Q=0.04, df=1 (p=0.843), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.59 (p=0.555), tau²=0.000

Abbildung 118: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Sertralin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Unerwünschte Ereignisse
Venlafaxin vs. Fluoxetin

Studie	Venlafaxin n/N	Fluoxetin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
Alves 1999	22/40	24/47		3.59	1.17	[0.50, 2.73]
Clerc 1994	15/34	17/34		2.82	0.79	[0.30, 2.05]
Costa e Silva 1998	135/196	121/186		14.08	1.19	[0.78, 1.82]
Dierick 1996	96/153	90/161		12.56	1.33	[0.85, 2.09]
Keller 2007a (Akutphase)	504/821	145/275		33.85	1.43	[1.08, 1.88]
Tylee 1997	138/171	122/170		10.03	1.65	[0.99, 2.73]
Tzanakaki 2000	27/55	25/54		4.54	1.12	[0.53, 2.37]
600A-654-AU	128/131	129/135		1.30	1.98	[0.49, 8.11]
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156	29/33	26/33		1.43	1.95	[0.51, 7.44]
Nemeroff 2007	93/102	89/104		3.34	1.74	[0.73, 4.18]
Silverstone 1999	123/128	115/121		1.74	1.28	[0.38, 4.32]
0600A1-372-US-GMR-32822	152/156	144/158		1.99	3.69	[1.19, 11.49]
GMA-016-CSR	87/95	90/99		2.58	1.09	[0.40, 2.95]
Corya 2006	43/59	45/60		3.82	0.90	[0.39, 2.03]
Schatzberg 2006	94/104	94/100		2.32	0.60	[0.21, 1.72]
Gesamt (95%-KI)	1686/2278	1276/1737		100.00	1.33	[1.14, 1.56]



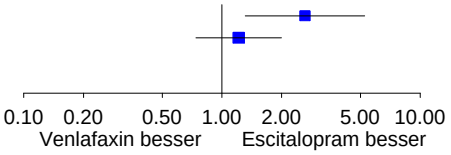
Heterogenität: Q=9.99, df=14 (p=0.763), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=3.52 (p=0.000), tau²=0.000

Abbildung 119: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Unerwünschte Ereignisse
Venlafaxin vs. Escitalopram

Studie	Venlafaxin n/N	Escitalopram n/N	OR 95%-KI	OR	95%-KI
Bielski 2004	85/100	67/98		2.62	[1.31, 5.25]
Montgomery 2004b	103/145	99/148		1.21	[0.74, 1.99]



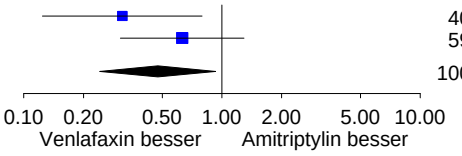
Heterogenität: Q=3.13, df=1 (p=0.077), I²=68%

Abbildung 120: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Unerwünschte Ereignisse
Venlafaxin vs. Amitriptylin

Studie	Venlafaxin n/N	Amitriptylin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
Gentil 2000	38/57	51/59		40.80	0.31	[0.12, 0.79]
Sauer 2003	56/80	63/80		59.20	0.63	[0.31, 1.29]
Gesamt (95%-KI)	94/137	114/139		100.00	0.47	[0.24, 0.93]



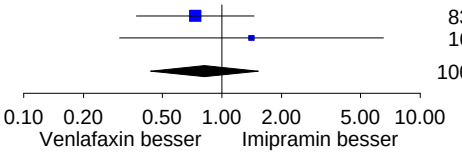
Heterogenität: Q=1.36, df=1 (p=0.244), I²=26.3%
Gesamteffekt: Z Score=-2.18 (p=0.029), tau²=0.064

Abbildung 121: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Amitriptylin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Unerwünschte Ereignisse
Venlafaxin vs. Imipramin

Studie	Venlafaxin n/N	Imipramin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
Benkert 1996	59/85	62/82		83.40	0.73 [0.37, 1.45]
Lecrubier 1997	75/78	71/75		16.60	1.41 [0.30, 6.52]
Gesamt (95%-KI)	134/163	133/157		100.00	0.82 [0.44, 1.52]



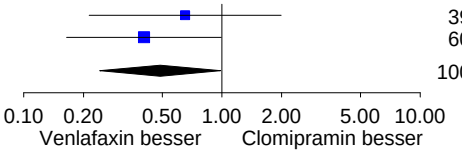
Heterogenität: Q=0.58, df=1 (p=0.444), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.64 (p=0.523), tau²=0.000

Abbildung 122: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Imipramin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Unerwünschte Ereignisse
Venlafaxin vs. Clomipramin

Studie	Venlafaxin n/N	Clomipramin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
Samuelian 1998	43/52	44/50		39.31	0.65 [0.21, 1.99]
0600A-326-GMR-20004	42/60	52/61		60.69	0.40 [0.16, 0.99]
Gesamt (95%-KI)	85/112	96/111		100.00	0.49 [0.24, 0.98]



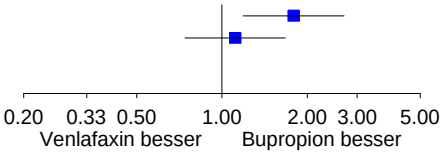
Heterogenität: Q=0.43, df=1 (p=0.513), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-2.01 (p=0.044), tau²=0.000

Abbildung 123: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Clomipramin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Unerwünschte Ereignisse
Venlafaxin vs. Bupropion

Studie	Venlafaxin n/N	Bupropion n/N	OR 95%-KI	OR 95%-KI
AK130939	137/198	113/203		1.79 [1.19, 2.69]
WXL101497	93/187	88/187		1.11 [0.74, 1.67]



Heterogenität: Q=2.6, df=1 (p=0.107), I²=61.6%

Abbildung 124: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

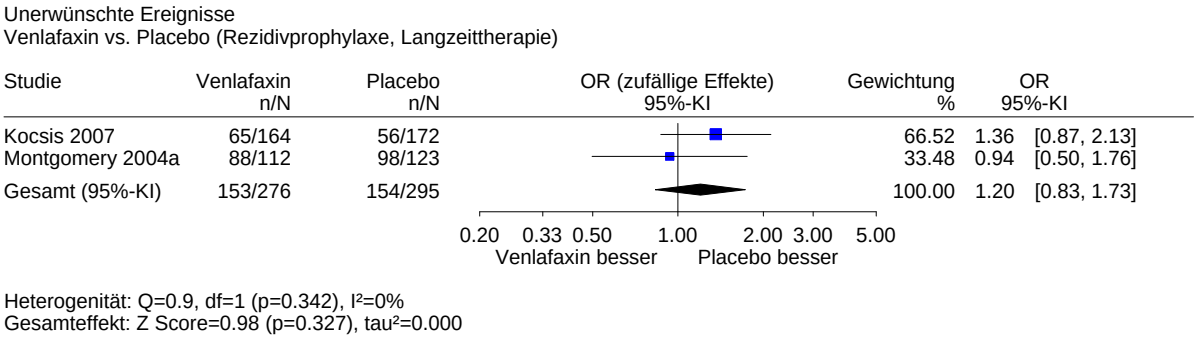


Abbildung 125: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Placebo, Rezidivprophylaxe

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ergab die Meta-Analyse von Venlafaxin und Placebo ein sehr heterogenes Ergebnis, weshalb kein Gesamtschätzer abgebildet wurde. Die Heterogenität ließ sich nicht einzelnen Studiencharakteristika (z. B. Dosierung) zuordnen. Auch in einer Sensitivitätsanalyse ohne Studien mit groben Mängeln blieb die Heterogenität bestehen (siehe Kapitel 5.3.4 und Abbildung 209 im Anhang). Von den 18 Studien, die in diese Analyse eingingen, zeigten 7 einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Venlafaxin. Die restlichen 11 Studien erbrachten keine statistisch signifikanten Unterschiede mit überwiegend numerisch niedrigeren Ereignisraten für Placebo. Insgesamt blieb der Effekt damit unklar (Abbildung 114). In einer Meta-Analyse zur Rezidivprophylaxe und in einer Studie zur Rückfallprävention zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Venlafaxin und Placebo (Abbildung 125).

Der Vergleich von Venlafaxin und SSRI zeigte hingegen ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Venlafaxin (Abbildung 115). Dieses Resultat wurde auch anhand einer Sensitivitätsanalyse ohne Berücksichtigung der Studien mit groben Mängeln bestätigt (siehe Kapitel 5.3.4). Die Analysen der einzelnen SSRI-Substanzen Paroxetin, Sertralin und Fluoxetin erbrachten bis auf Fluoxetin keine statistisch signifikanten Unterschiede zu Venlafaxin (Abbildung 117 bis Abbildung 119). Das Ergebnis gegenüber Fluoxetin war, wie der SSRI-Vergleich, zuungunsten von Venlafaxin statistisch signifikant. Auch dieses Resultat wurde anhand einer Sensitivitätsanalyse ohne Berücksichtigung der Studien mit groben Mängeln bestätigt (siehe Kapitel 5.3.4). Hier gingen auch die meisten Studien aus dem SSRI-Pool in die Analyse ein. Der Vergleich zum SSRI Escitalopram war zu heterogen um einen Gesamtschätzer abzubilden. Es zeigten sich numerische Vorteile von Escitalopram bei jeweils einem statistisch signifikanten bzw. nicht statistisch signifikanten Resultat, weshalb der Effekt unklar blieb (Abbildung 120). Es ist zu beachten, dass beide Studien zum Escitalopram-Vergleich für Venlafaxin, bezogen auf die zugelassene Höchstdosierung, relativ niedriger dosiert waren. Die Studie 0600A1-347-FR-NE-CSR war zwar im Pool der SSRI-Studien enthalten, konnte aber in keine Einzelsubstanzanalyse (Komparator Fluvoxamin) integriert

werden. Im Einzelergebnis zeigte sich für diese Studie kein statistisch signifikanter Unterschied.

Der Vergleich von Venlafaxin und TZA (Abbildung 116) erbrachte im Gegensatz zum SSRI-Vergleich einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Venlafaxin. Auch eine Sensitivitätsanalyse ohne Berücksichtigung der Studien mit groben Mängeln bestätigte dieses Resultat (siehe Kapitel 5.3.4). Ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Venlafaxin zeigte sich im Einzelsubstanzvergleich zu den TZA-Substanzen Amitriptylin und Clomipramin (Abbildung 121 und Abbildung 123). Die Analyse von Venlafaxin gegenüber dem TZA Imipramin erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied (Abbildung 122). Auch in der Gruppe der TZA-Einzelsubstanzen konnten einige Studien zwar in den TZA-Pool, nicht jedoch in Einzelsubstanzanalysen aufgenommen werden. Keine der 3 Studien zeigte statistisch signifikante Resultate (0600-321-GMR-18105 vs. Maprotilin, Kok 2007 vs. Nortriptylin, Mahapatra 1997 vs. Dosulepin).

Die Einzelsubstanz Bupropion schließlich erbrachte ein heterogenes Bild, für das kein Gesamtschätzer ermittelt wurde. Die Einzelstudien zeigten numerische Vorteile des Komparators, hierbei war eines der 2 Ergebnisse statistisch signifikant (Abbildung 124). Das Ergebnis blieb unklar.

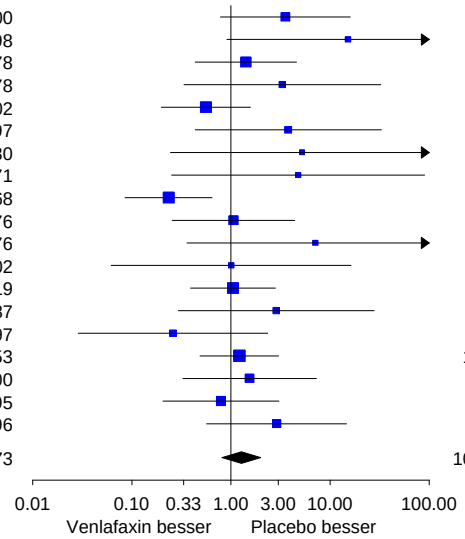
Anhand der oben beschriebenen Ergebnisse zeigte sich für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in der Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo kein Beleg für einen Schaden von Venlafaxin. Dieses Ergebnis zeigte sich auch für Resultate aus der Rückfallprävention und der Rezidivprophylaxe. Der Vergleich von Venlafaxin mit der Substanzklasse SSRI erbrachte einen Beleg für einen größeren Schaden, welcher auch in der Einzelsubstanzanalyse gegenüber Fluoxetin beobachtet wurde. Die Vergleiche der weiteren SSRI-Einzelsubstanzen Sertralin, Escitalopram, Paroxetin, Fluvoxamin zeigten keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden. Auch in der „Langzeit“-Akuttherapie mit älteren Patienten gegenüber dem Komparator Citalopram zeigte sich kein Beleg für größeren oder geringeren Schaden.

Der Vergleich von Venlafaxin mit der Substanzklasse TZA erbrachte einen Beleg für einen geringeren Schaden von Venlafaxin, welcher sich auch in den Analysen gegenüber den Einzelsubstanzen Amitriptylin und Clomipramin zeigte. Keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden hingegen erbrachten die Vergleiche zu Imipramin, Maprotilin sowie Dosulepin und Nortriptylin (beide mit älteren Patienten).

Ebenfalls kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden wurde im Vergleich von Bupropion und Moclobemid gegenüber Venlafaxin erbracht. Im Vergleich von Venlafaxin und Trazodon mit älteren Patienten zeigte sich hingegen ein Hinweis für einen geringeren Schaden von Venlafaxin.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Venlafaxin vs. Placebo

Studie	Venlafaxin n/N	Placebo n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
Cunningham 1997	13/193	2/100		5.90	3.54	[0.78, 16.00]
Khan 1998	20/286	0/98		2.22	15.15	[0.91, 252.94]
Mendels 1993	11/155	4/78		7.98	1.41	[0.44, 4.59]
Schweizer 1994	3/73	1/78		3.17	3.30	[0.34, 32.46]
Thase 1997	6/95	11/102		9.11	0.56	[0.20, 1.57]
0600C1-217-US-CSR-45150	5/132	1/97		3.46	3.78	[0.43, 32.88]
600A-303-US	2/79	0/80		1.93	5.19	[0.25, 109.92]
0600A1-343-GMR-25304	4/139	0/71		2.07	4.75	[0.25, 89.45]
0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642	7/180	10/68		9.33	0.23	[0.09, 0.64]
Cunningham 1994	4/72	4/76		6.36	1.06	[0.25, 4.40]
Lecrubier 1997	3/78	0/76		2.01	7.09	[0.36, 139.67]
Nemeroff 2007	1/102	1/102		2.26	1.00	[0.06, 16.21]
Silverstone 1999	9/128	8/119		9.54	1.05	[0.39, 2.82]
AK130939	3/198	1/187		3.20	2.86	[0.30, 27.76]
WXL101497	1/187	4/197		3.37	0.26	[0.03, 2.34]
0600A1-372-US-GMR-32822	11/156	9/153		10.24	1.21	[0.49, 3.02]
0600C1-402-US-CA-CSR-48579	9/295	2/100		5.69	1.54	[0.33, 7.26]
GMA-016-CSR	4/95	5/95		6.83	0.79	[0.21, 3.04]
Schatzberg 2006	6/104	2/96		5.33	2.88	[0.57, 14.62]
Gesamt (95%-KI)	122/2747	65/1973		100.00	1.27	[0.81, 2.00]



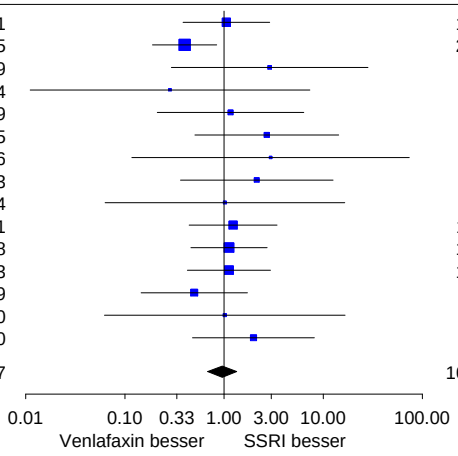
Heterogenität: Q=26.89, df=18 (p=0.081), I²=33.1%
Gesamteffekt: Z Score=1.06 (p=0.289), tau²=0.296

Abbildung 126: Meta-Analyse SUEs, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Venlafaxin vs. SSRI

Studie	Venlafaxin n/N	SSRI n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
Dierick 1996	8/153	8/161		11.09	1.06	[0.39, 2.89]
Keller 2007a (Akutphase)	16/821	13/275		20.22	0.40	[0.19, 0.84]
Sir 2005	3/84	1/79		2.15	2.89	[0.29, 28.37]
0600A-332-US-GMR-21989	0/27	1/24		1.06	0.28	[0.01, 7.33]
0600A1-347-FR-NE-CSR	5/63	2/29		3.87	1.16	[0.21, 6.38]
0600A1-349-NE-UK-CSR	5/82	2/85		4.03	2.69	[0.51, 14.30]
0600-428-IT-SDC-3993	1/58	0/56		1.08	2.95	[0.12, 73.90]
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156	4/33	2/33		3.58	2.14	[0.36, 12.57]
Nemeroff 2007	1/102	1/104		1.45	1.02	[0.06, 16.53]
Silverstone 1999	9/128	7/121		10.77	1.23	[0.44, 3.42]
0600A1-372-US-GMR-32822	11/156	10/158		14.28	1.12	[0.46, 2.72]
0600C1-402-US-CA-CSR-48579	9/295	8/293		12.02	1.12	[0.43, 2.95]
GMA-016-CSR	4/95	8/99		7.36	0.50	[0.15, 1.72]
Corya 2006	1/59	1/60		1.44	1.02	[0.06, 16.65]
Schatzberg 2006	6/104	3/100		5.61	1.98	[0.48, 8.14]
Gesamt (95%-KI)	83/2260	67/1677		100.00	0.96	[0.68, 1.34]



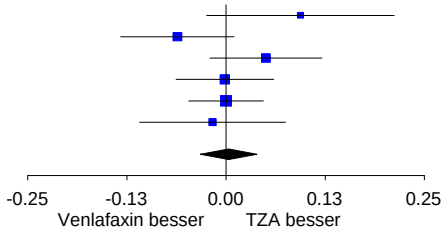
Heterogenität: Q=12.08, df=14 (p=0.600), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.26 (p=0.795), tau²=0.000

Abbildung 127: Meta-Analyse SUEs, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Venlafaxin vs. TZA

Studie	Venlafaxin n/N	TZA n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD	95%-KI
Samuelian 1998	8/52	3/50		7.71	0.09	[-0.02, 0.21]
0600A-321-GMR-18105	1/64	5/65		16.65	-0.06	[-0.13, 0.01]
0600A-326-GMR-20004	4/60	1/61		16.92	0.05	[-0.02, 0.12]
Lecrubier 1997	3/78	3/75		20.18	-0.00	[-0.06, 0.06]
Kok 2007	0/40	0/41		26.97	0.00	[-0.05, 0.05]
Mahapatra 1997	2/44	3/48		11.56	-0.02	[-0.11, 0.08]
Gesamt (95%-KI)	18/338	15/340		100.00	0.00	[-0.03, 0.04]



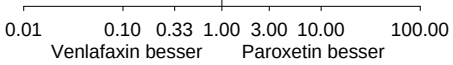
Heterogenität: Q=7.54, df=5 (p=0.183), I²=33.7%
Gesamteffekt: Z Score=0.18 (p=0.858), tau²=0.001

Abbildung 128: Meta-Analyse SUEs, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, RD: Risikodifferenz, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TZA: Tri- und tetrazyklische Antidepressiva, vs.: versus

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Venlafaxin vs. Paroxetin

Studie	Venlafaxin n/N	Paroxetin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
0600A1-349-NE-UK-CSR	5/82	2/85		78.84	2.69	[0.51, 14.30]
0600-428-IT-SDC-3993	1/58	0/56		21.16	2.95	[0.12, 73.90]
Gesamt (95%-KI)	6/140	2/141		100.00	2.75	[0.62, 12.09]



Heterogenität: Q=0, df=1 (p=0.961), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=1.34 (p=0.181), tau²=0.000

Abbildung 129: Meta-Analyse SUEs, Venlafaxin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Venlafaxin vs. Sertralin

Studie	Venlafaxin n/N	Sertralin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
Sir 2005	3/84	1/79		15.18	2.89	[0.29, 28.37]
0600C1-402-US-CA-CSR-48579	9/295	8/293		84.82	1.12	[0.43, 2.95]
Gesamt (95%-KI)	12/379	9/372		100.00	1.29	[0.53, 3.15]

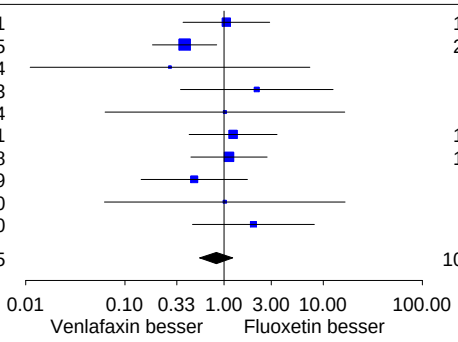
Heterogenität: Q=0.56, df=1 (p=0.454), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.57 (p=0.570), tau²=0.000

Abbildung 130: Meta-Analyse SUEs, Venlafaxin vs. Sertralin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Venlafaxin vs. Fluoxetin

Studie	Venlafaxin n/N	Fluoxetin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
Dierick 1996	8/153	8/161	14.43	1.06	[0.39, 2.89]
Keller 2007a (Akutphase)	16/821	13/275	26.31	0.40	[0.19, 0.84]
0600A-332-US-GMR-21989	0/27	1/24	1.38	0.28	[0.01, 7.33]
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156	4/33	2/33	4.65	2.14	[0.36, 12.57]
Nemeroff 2007	1/102	1/104	1.88	1.02	[0.06, 16.53]
Silverstone 1999	9/128	7/121	14.02	1.23	[0.44, 3.42]
0600A1-372-US-GMR-32822	11/156	10/158	18.58	1.12	[0.46, 2.72]
GMA-016-CSR	4/95	8/99	9.57	0.50	[0.15, 1.72]
Corya 2006	1/59	1/60	1.87	1.02	[0.06, 16.65]
Schatzberg 2006	6/104	3/100	7.30	1.98	[0.48, 8.14]
Gesamt (95%-KI)	60/1678	54/1135	100.00	0.84	[0.57, 1.22]



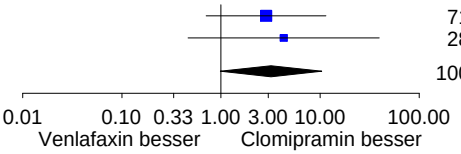
Heterogenität: Q=8.58, df=9 (p=0.477), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.92 (p=0.356), tau²=0.000

Abbildung 131: Meta-Analyse SUEs, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Venlafaxin vs. Clomipramin

Studie	Venlafaxin n/N	Clomipramin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
Samuelian 1998	8/52	3/50	71.89	2.85	[0.71, 11.43]
0600A-326-GMR-20004	4/60	1/61	28.11	4.29	[0.46, 39.51]
Gesamt (95%-KI)	12/112	4/111	100.00	3.20	[0.98, 10.38]



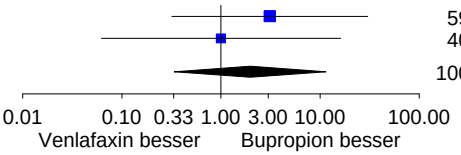
Heterogenität: Q=0.09, df=1 (p=0.760), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=1.93 (p=0.053), tau²=0.000

Abbildung 132: Meta-Analyse SUEs, Venlafaxin vs. Clomipramin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Venlafaxin vs. Bupropion

Studie	Venlafaxin n/N	Bupropion n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
AK130939	3/198	1/203	59.95	3.11	[0.32, 30.13]
WXL101497	1/187	1/187	40.05	1.00	[0.06, 16.11]
Gesamt (95%-KI)	4/385	2/390	100.00	1.97	[0.34, 11.46]



Heterogenität: Q=0.38, df=1 (p=0.535), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.76 (p=0.449), tau²=0.000

Abbildung 133: Meta-Analyse SUEs, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

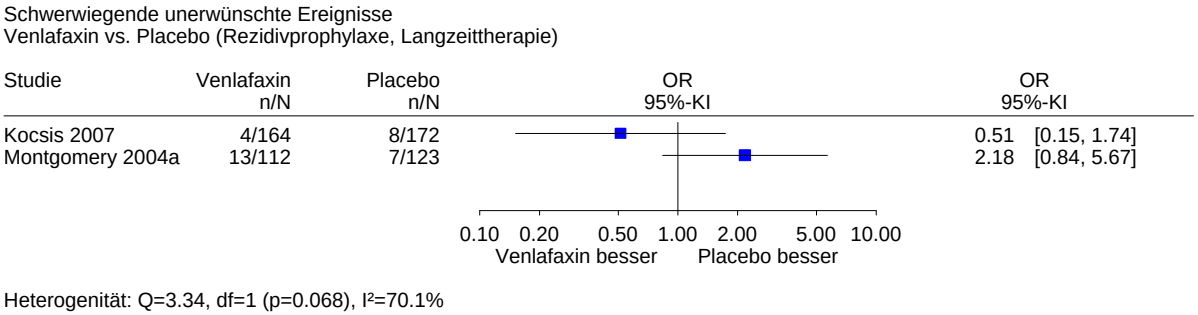


Abbildung 134: Meta-Analyse SUEs, Venlafaxin vs. Placebo, Rezidivprophylaxe

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Die Analyse schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ergab im Vergleich von Venlafaxin und Placebo kein statistisch signifikantes Ergebnis bei mittlerer Heterogenität (Abbildung 126). Dieses Resultat in der „Kurzzeit"-Akuttherapie wurde in einer Meta-Analyse zur Rezidivprophylaxe nicht erreicht. Es lag eine zu hohe Heterogenität vor, um einen Gesamtschätzer abzubilden. Bei gegenläufigen, aber nicht statistisch signifikanten Ergebnissen der beiden in die Analyse eingehenden Studien blieb der Effekt unklar (Abbildung 134).

Der Vergleich von Venlafaxin und SSRI zeigte ebenfalls kein statistisch signifikantes Ergebnis (Abbildung 127). Die Analysen der einzelnen SSRI-Substanzen Paroxetin, Sertralin und Fluoxetin folgten diesem Resultat (Abbildung 129 bis Abbildung 131). Die Studie 0600A1-347-FR-NE-CSR war wiederum im Pool der SSRI-Studien enthalten, konnte aber in keine Einzelsubstanzanalyse (Komparator Fluvoxamin) integriert werden. Im Einzelergebnis erbrachte diese Studie keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Auch der Vergleich von Venlafaxin und TZA (Abbildung 128) erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Dieses Ergebnis zeigte sich auch im Einzelsubstanzvergleich zu Clomipramin bei jedoch numerischen Vorteilen der Vergleichssubstanz (Abbildung 132). Studien des TZA-Pools, die nicht in Einzelsubstanzanalysen aufgenommen wurden erbrachten ebenfalls keine statistisch signifikanten Resultate (0600-321-GMR-18105 vs. Maprotilin, Lecrubier 1997 vs. Imipramin, Kok 2007 vs. Nortriptylin, Mahapatra 1997 vs. Dosulepin).

Die Einzelsubstanz Bupropion schließlich erbrachte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zu Venlafaxin für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (Abbildung 133).

Anhand der oben beschriebenen Ergebnisse zeigte sich für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in der Akuttherapie sowie der Rückfallprävention und

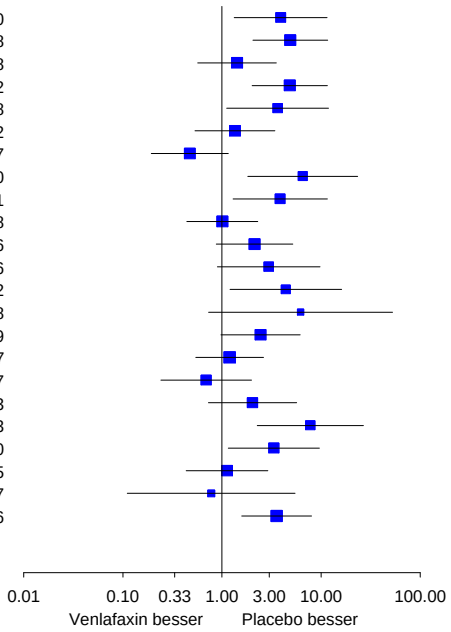
Rezidivprophylaxe der Depression aus dem Vergleich zu Placebo kein Beleg für einen Schaden von Venlafaxin. Der Vergleich von Venlafaxin mit der Substanzklasse SSRI erbrachte keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden. Die Vergleiche der SSRI-Einzelsubstanzen Fluoxetin, Sertralin, Paroxetin und Fluvoxamin zeigten ebenfalls keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Venlafaxin. Auch in der „Langzeit"-Akuttherapie mit älteren Patienten gegenüber dem Komparator Citalopram ergab sich dieses Resultat.

Der Vergleich von Venlafaxin mit der Substanzklasse TZA erbrachte keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Venlafaxin, ebenfalls gezeigt durch die Analysen gegenüber den Einzelsubstanzen Clomipramin, Imipramin, Maprotilin sowie Dosulepin und Nortriptylin (beide mit älteren Patienten).

Ebenfalls kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden wurde im Vergleich von Bupropion, Moclobemid und Trazodon gegenüber Venlafaxin erbracht.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
Venlafaxin vs. Placebo

Studie	Venlafaxin n/N	Placebo n/N	OR 95%-KI	OR 95%-KI
Cunningham 1997	27/193	4/100	3.90	[1.33, 11.49]
Khan 1998	69/286	6/98	4.88	[2.04, 11.63]
Mendels 1993	19/155	7/78	1.42	[0.57, 3.53]
Rudolph 1998	67/266	6/92	4.83	[2.02, 11.55]
Schweizer 1994	12/73	4/78	3.64	[1.12, 11.86]
Thase 1997	11/95	9/102	1.35	[0.53, 3.43]
0600C1-217-US-CSR-45150	9/132	13/97	0.47	[0.19, 1.16]
600A-303-US	16/79	3/80	6.52	[1.82, 23.38]
0600A1-343-GMR-25304	26/139	4/71	3.85	[1.29, 11.52]
0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642	24/180	9/68	1.01	[0.44, 2.30]
Cunningham 1994	16/72	9/76	2.13	[0.87, 5.18]
Lecrubier 1997	11/78	4/76	2.96	[0.90, 9.73]
Nemeroff 2007	12/102	3/102	4.40	[1.20, 16.10]
Rudolph 1999	6/100	1/98	6.19	[0.73, 52.41]
Silverstone 1999	17/128	7/119	2.45	[0.98, 6.14]
AK130939	15/198	12/187	1.20	[0.54, 2.63]
WXL101497	6/187	9/197	0.69	[0.24, 1.98]
0600B-367-EU GMR-25782	19/165	5/83	2.03	[0.73, 5.65]
0600A1-372-US-GMR-32822	21/156	3/153	7.78	[2.27, 26.66]
0600C1-402-US-CA-CSR-48579	36/295	4/100	3.34	[1.16, 9.62]
GMA-016-CSR	10/95	9/95	1.12	[0.44, 2.90]
De Vasconcelos Cunha 2007	2/14	3/17	0.78	[0.11, 5.46]
Schatzberg 2006	28/104	9/96	3.56	[1.58, 8.02]



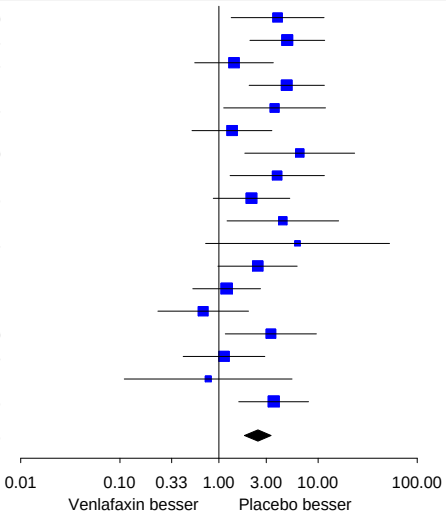
Heterogenität: Q=47.47, df=22 (p=0.001), I²=53.7%

Abbildung 135: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (leichte Mängel)
Venlafaxin vs. Placebo

Studie	Venlafaxin n/N	Placebo n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
Cunningham 1997	27/193	4/100		5.34	3.90	[1.33, 11.49]
Khan 1998	69/286	6/98		6.91	4.88	[2.04, 11.63]
Mendels 1993	19/155	7/78		6.54	1.42	[0.57, 3.53]
Rudolph 1998	67/266	6/92		6.88	4.83	[2.02, 11.55]
Schweizer 1994	12/73	4/78		4.73	3.64	[1.12, 11.86]
Thase 1997	11/95	9/102		6.41	1.35	[0.53, 3.43]
600A-303-US	16/79	3/80		4.24	6.52	[1.82, 23.38]
0600A1-343-GMR-25304	26/139	4/71		5.24	3.85	[1.29, 11.52]
Cunningham 1994	16/72	9/76		6.73	2.13	[0.87, 5.18]
Nemeroff 2007	12/102	3/102		4.15	4.40	[1.20, 16.10]
Rudolph 1999	6/100	1/98		1.85	6.19	[0.73, 52.41]
Silverstone 1999	17/128	7/119		6.50	2.45	[0.98, 6.14]
AK130939	15/198	12/187		7.66	1.20	[0.54, 2.63]
WXL101497	6/187	9/197		5.51	0.69	[0.24, 1.98]
0600C1-402-US-CA-CSR-48579	36/295	4/100		5.47	3.34	[1.16, 9.62]
GMA-016-CSR	10/95	9/95		6.26	1.12	[0.44, 2.90]
De Vasconcelos Cunha 2007	2/14	3/17		2.17	0.78	[0.11, 5.46]
Schatzberg 2006	28/104	9/96		7.42	3.56	[1.58, 8.02]
Gesamt (95%-KI)	395/2581	109/1786		100.00	2.47	[1.81, 3.37]



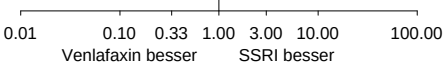
Heterogenität: Q=27.47, df=17 (p=0.052), I²=38.1%
Gesamteffekt: Z Score=5.71 (p=0.000), tau²=0.166

Abbildung 136: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
Venlafaxin vs. SSRI

Studie	Venlafaxin n/N	SSRI n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
Alves 1999	3/40	1/47		0.63	3.73	[0.37, 37.36]
Bielski 2004	16/100	4/98		2.35	4.48	[1.44, 13.92]
Clerc 1994	3/34	7/34		1.51	0.37	[0.09, 1.59]
Costa e Silva 1998	14/196	7/186		3.31	1.97	[0.78, 4.99]
Dierick 1996	21/153	14/161		5.01	1.67	[0.82, 3.42]
Keller 2007a (Akutphase)	72/821	22/275		8.16	1.11	[0.67, 1.82]
McPartlin 1998	22/183	29/178		6.48	0.70	[0.39, 1.28]
Mehtonen 2000	12/75	5/72		2.49	2.55	[0.85, 7.66]
Montgomery 2004b	16/145	12/148		4.34	1.41	[0.64, 3.09]
Shelton 2006	3/78	1/82		0.64	3.24	[0.33, 31.83]
Sir 2005	5/84	3/79		1.48	1.60	[0.37, 6.94]
Tylee 1997	36/171	24/170		6.95	1.62	[0.92, 2.86]
Tzanakaki 2000	3/55	5/54		1.45	0.57	[0.13, 2.49]
0600A-332-US-GMR-21989	8/27	2/24		1.16	4.63	[0.87, 24.52]
0600A1-347-FR-NE-CSR	5/63	3/29		1.41	0.75	[0.17, 3.36]
0600A1-349-NE-UK-CSR	17/82	8/85		3.48	2.52	[1.02, 6.21]
0600-428-IT-SDC-3993	2/58	3/56		0.98	0.63	[0.10, 3.93]
600A-654-AU	36/131	17/135		5.94	2.63	[1.39, 4.97]
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156	10/33	9/33		2.62	1.16	[0.40, 3.37]
Nemeroff 2007	12/102	7/104		3.05	1.85	[0.70, 4.90]
Rudolph 1999	6/100	9/103		2.60	0.67	[0.23, 1.95]
Silverstone 1999	17/128	13/121		4.49	1.27	[0.59, 2.75]
0600B-367-EU GMR-25782	19/165	9/81		3.90	1.04	[0.45, 2.42]
0600A1-372-US-GMR-32822	21/156	11/158		4.52	2.08	[0.97, 4.47]
0600C1-402-US-CA-CSR-48579	36/295	36/293		8.26	0.99	[0.61, 1.62]
GMA-016-CSR	10/95	9/99		3.20	1.18	[0.46, 3.04]
Corya 2006	1/59	3/60		0.63	0.33	[0.03, 3.24]
0600B-671-UK	10/200	9/206		3.35	1.15	[0.46, 2.90]
Schatzberg 2006	28/104	19/100		5.63	1.57	[0.81, 3.04]
Gesamt (95%-KI)	464/3933	301/3271		100.00	1.38	[1.15, 1.66]

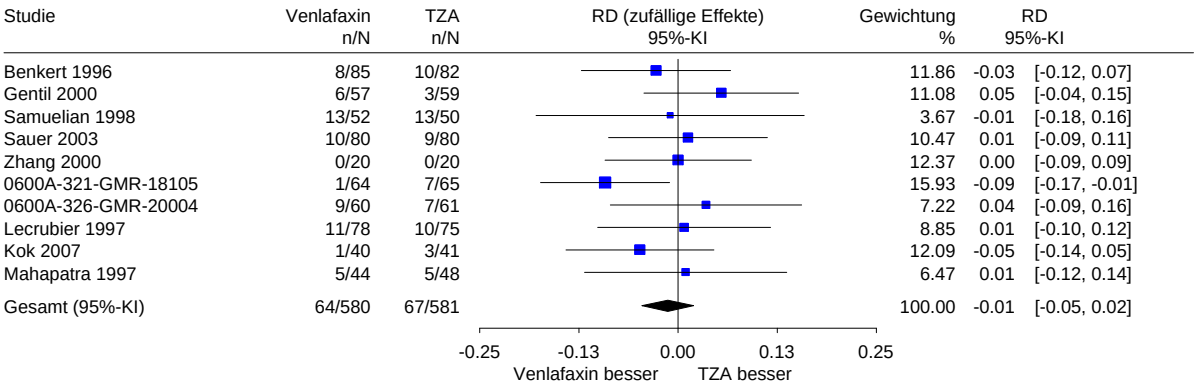


Heterogenität: Q=34.41, df=28 (p=0.188), I²=18.6%
Gesamteffekt: Z Score=3.42 (p=0.001), tau²=0.045

Abbildung 137: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
Venlafaxin vs. TZA

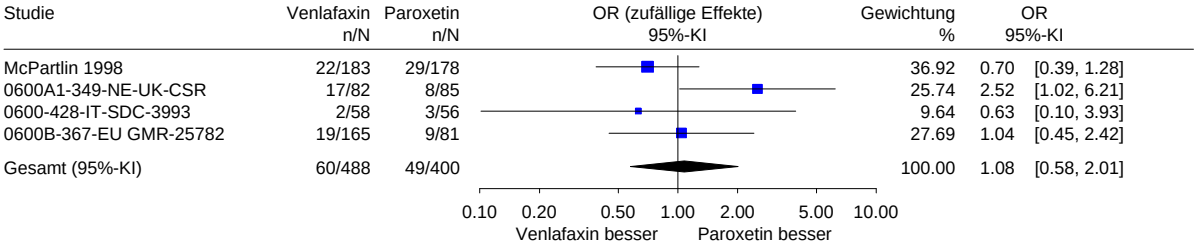


Heterogenität: Q=7.5, df=9 (p=0.585), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.78 (p=0.433), tau²=0.000

Abbildung 138: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, RD: Risikodifferenz, UE: unerwünschtes Ereignis, TZA: Tri- und tetrazyklische Antidepressiva, vs.: versus

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
Venlafaxin vs. Paroxetin



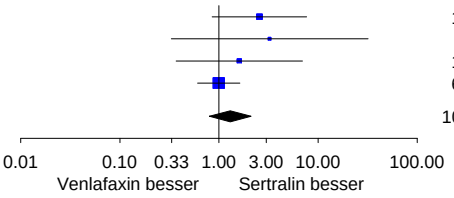
Heterogenität: Q=5.62, df=3 (p=0.132), I²=46.6%
Gesamteffekt: Z Score=0.23 (p=0.817), tau²=0.182

Abbildung 139: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
Venlafaxin vs. Sertralin

Studie	Venlafaxin n/N	Sertralin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
Mehtonen 2000	12/75	5/72		17.80	2.55	[0.85, 7.66]
Shelton 2006	3/78	1/82		4.38	3.24	[0.33, 31.83]
Sir 2005	5/84	3/79		10.36	1.60	[0.37, 6.94]
0600C1-402-US-CA-CSR-48579	36/295	36/293		67.46	0.99	[0.61, 1.62]
Gesamt (95%-KI)	56/532	45/526		100.00	1.30	[0.80, 2.11]



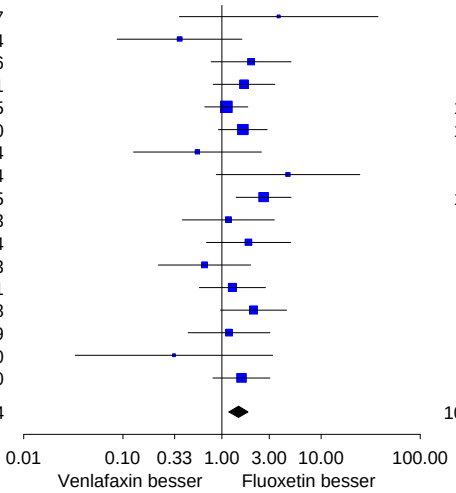
Heterogenität: Q=3.25, df=3 (p=0.355), I²=7.6%
Gesamteffekt: Z Score=1.06 (p=0.288), tau²=0.027

Abbildung 140: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Sertralin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
Venlafaxin vs. Fluoxetin

Studie	Venlafaxin n/N	Fluoxetin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
Alves 1999	3/40	1/47		0.91	3.73	[0.37, 37.36]
Clerc 1994	3/34	7/34		2.26	0.37	[0.09, 1.59]
Costa e Silva 1998	14/196	7/186		5.18	1.97	[0.78, 4.99]
Dierick 1996	21/153	14/161		8.23	1.67	[0.82, 3.42]
Keller 2007a (Akutphase)	72/821	22/275		14.74	1.11	[0.67, 1.82]
Tylee 1997	36/171	24/170		12.09	1.62	[0.92, 2.86]
Tzanakaki 2000	3/55	5/54		2.15	0.57	[0.13, 2.49]
0600A-332-US-GMR-21989	8/27	2/24		1.72	4.63	[0.87, 24.52]
600A-654-AU	36/131	17/135		10.02	2.63	[1.39, 4.97]
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156	10/33	9/33		4.03	1.16	[0.40, 3.37]
Nemeroff 2007	12/102	7/104		4.75	1.85	[0.70, 4.90]
Rudolph 1999	6/100	9/103		3.99	0.67	[0.23, 1.95]
Silverstone 1999	17/128	13/121		7.27	1.27	[0.59, 2.75]
0600A1-372-US-GMR-32822	21/156	11/158		7.32	2.08	[0.97, 4.47]
GMA-016-CSR	10/95	9/99		5.00	1.18	[0.46, 3.04]
Corya 2006	1/59	3/60		0.92	0.33	[0.03, 3.24]
Schatzberg 2006	28/104	19/100		9.41	1.57	[0.81, 3.04]
Gesamt (95%-KI)	301/2405	179/1864		100.00	1.46	[1.17, 1.83]



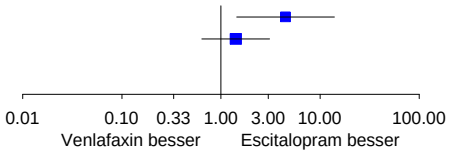
Heterogenität: Q=17.88, df=16 (p=0.331), I²=10.5%
Gesamteffekt: Z Score=3.37 (p=0.001), tau²=0.022

Abbildung 141: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
Venlafaxin vs. Escitalopram

Studie	Venlafaxin n/N	Escitalopram n/N	OR 95%-KI	OR 95%-KI
Bielski 2004	16/100	4/98	4.48	[1.44, 13.92]
Montgomery 2004b	16/145	12/148	1.41	[0.64, 3.09]



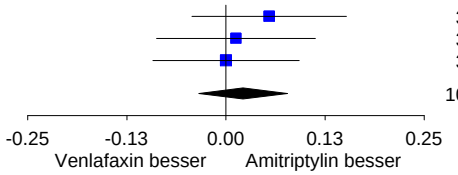
Heterogenität: Q=2.73, df=1 (p=0.099), I²=63.3%

Abbildung 142: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
Venlafaxin vs. Amitriptylin

Studie	Venlafaxin n/N	Amitriptylin n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
Gentil 2000	6/57	3/59	32.67	0.05	[-0.04, 0.15]
Sauer 2003	10/80	9/80	30.86	0.01	[-0.09, 0.11]
Zhang 2000	0/20	0/20	36.46	0.00	[-0.09, 0.09]
Gesamt (95%-KI)	16/157	12/159	100.00	0.02	[-0.03, 0.08]



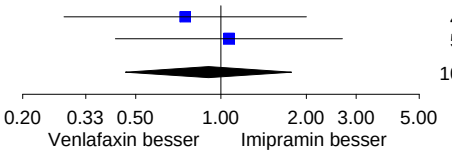
Heterogenität: Q=0.7, df=2 (p=0.703), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.76 (p=0.446), tau²=0.000

Abbildung 143: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Amitriptylin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, RD: Risikodifferenz, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
Venlafaxin vs. Imipramin

Studie	Venlafaxin n/N	Imipramin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
Benkert 1996	8/85	10/82	46.76	0.75	[0.28, 2.00]
Lecrubier 1997	11/78	10/75	53.24	1.07	[0.42, 2.68]
Gesamt (95%-KI)	19/163	20/157	100.00	0.90	[0.46, 1.77]



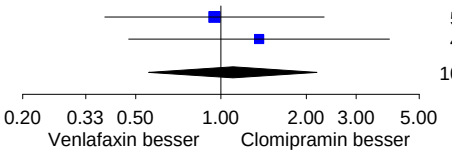
Heterogenität: Q=0.27, df=1 (p=0.605), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.29 (p=0.768), tau²=0.000

Abbildung 144: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Imipramin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
Venlafaxin vs. Clomipramin

Studie	Venlafaxin n/N	Clomipramin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
Samuelian 1998	13/52	13/50		58.58	0.95 [0.39, 2.31]
0600A-326-GMR-20004	9/60	7/61		41.42	1.36 [0.47, 3.93]
Gesamt (95%-KI)	22/112	20/111		100.00	1.10 [0.56, 2.18]



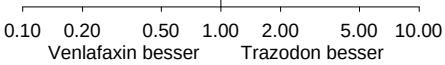
Heterogenität: Q=0.26, df=1 (p=0.609), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.28 (p=0.781), tau²=0.000

Abbildung 145: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Clomipramin, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
Venlafaxin vs. Trazodon

Studie	Venlafaxin n/N	Trazodon n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
Cunningham 1994	16/72	18/77		80.26	0.94 [0.44, 2.02]
Smeraldi 1998	3/55	4/57		19.74	0.76 [0.16, 3.58]
Gesamt (95%-KI)	19/127	22/134		100.00	0.90 [0.45, 1.79]



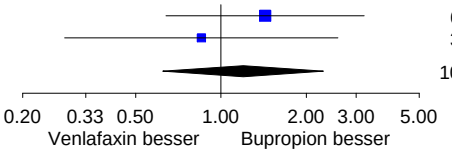
Heterogenität: Q=0.05, df=1 (p=0.818), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.3 (p=0.763), tau²=0.000

Abbildung 146: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Trazodon, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
Venlafaxin vs. Bupropion

Studie	Venlafaxin n/N	Bupropion n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
AK130939	15/198	11/203		65.58	1.43 [0.64, 3.20]
WXL101497	6/187	7/187		34.42	0.85 [0.28, 2.59]
Gesamt (95%-KI)	21/385	18/390		100.00	1.20 [0.62, 2.30]



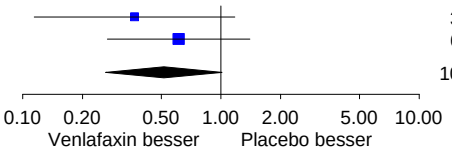
Heterogenität: Q=0.55, df=1 (p=0.459), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.54 (p=0.588), tau²=0.000

Abbildung 147: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
Venlafaxin vs. Placebo (Rezidivprophylaxe, Langzeitstudien)

Studie	Venlafaxin n/N	Placebo n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
Kocsis 2007	4/164	11/172		33.51	0.37 [0.11, 1.17]
Montgomery 2004a	10/112	17/123		66.49	0.61 [0.27, 1.40]
Gesamt (95%-KI)	14/276	28/295		100.00	0.51 [0.26, 1.01]



Heterogenität: Q=0.5, df=1 (p=0.481), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-1.93 (p=0.054), tau²=0.000

Abbildung 148: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Placebo, Rezidivprophylaxe

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Der Vergleich von Venlafaxin und Placebo zu Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigte ein sehr heterogenes Ergebnis, weshalb kein Gesamtschätzer abgebildet wurde (Abbildung 135). Die Heterogenität ließ sich nicht anhand einzelner Studiencharakteristika erklären (z. B. Dosierung). Eine Sensitivitätsanalyse ohne Berücksichtigung der Studien mit groben Mängeln zeigte eine verminderte Heterogenität. Die Heterogenität im Gesamtpool war damit zumindest teilweise durch die Studienqualität erklärbar (siehe Kapitel 5.3.4).

Um für die Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse die Ergebnisse zusammenfassen zu können, wurde die Meta-Analyse der 18 Studien ohne grobe Mängel für die Bewertung herangezogen. Diese Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil von Placebo gegenüber Venlafaxin (Abbildung 136). Dieses Resultat wurde als Beleg für einen Schaden von Venlafaxin gegenüber Placebo gewertet.

In der Rezidivprophylaxe zeigte sich ein nicht statistisch signifikanter Unterschied zwischen Venlafaxin und Placebo für die Therapiezeit von einem Jahr in der Genesungsphase (Abbildung 148). Hierbei ergaben sich numerische Vorteile für Venlafaxin.

Der Vergleich von Venlafaxin und SSRI zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Venlafaxin bei niedriger Heterogenität (Abbildung 137). Die Analysen der einzelnen SSRI-Substanzen Paroxetin, Sertralin und Fluoxetin erbrachten bis auf Fluoxetin keine statistisch signifikanten Unterschiede zu Venlafaxin (Abbildung 139 bis Abbildung 141). Das Ergebnis gegenüber Fluoxetin war, wie der SSRI-Vergleich, zuungunsten von Venlafaxin statistisch signifikant. Beide Resultate (SSRI und Fluoxetin) wurden auch anhand von Sensitivitätsanalysen ohne Berücksichtigung der Studien mit groben Mängeln bestätigt (siehe Kapitel 5.3.4). Der Vergleich zum SSRI Escitalopram war zu heterogen, um einen Gesamtschätzer abzubilden. Es zeigten sich numerische Vorteile von Escitalopram bei jeweils einem statistisch signifikanten bzw. nicht statistisch signifikanten Resultat, weshalb der Effekt

unklar blieb (Abbildung 142). Hierbei waren beide Studien zum Escitalopram-Vergleich für Venlafaxin, bezogen auf die zugelassene Höchstdosierung, relativ niedriger dosiert. Zwei Studien waren im Pool der SSRI-Studien enthalten, konnten aber in keine Einzelsubstanzanalyse integriert werden. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Studie 0600A1-347-FR-NE-CSR vs. Fluvoxamin und für die Studie 0600B-671-UK vs. Citalopram bei therapieresistenten Patienten.

Der Vergleich von Venlafaxin und TZA (Abbildung 138) erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Dieses Ergebnis zeigte sich auch in den Einzelsubstanzvergleichen zu Imipramin, Amitriptylin und Clomipramin (Abbildung 143 bis Abbildung 145). Auch hier konnten einige Studien zwar in den TZA-Pool, nicht jedoch in Einzelsubstanzanalysen aufgenommen werden. Zwei dieser 3 Studien zeigten keine statistisch signifikanten Resultate (Kok 2007 vs. Nortriptylin, Mahapatra 1997 vs. Dosulepin). Die Studie 0600-321-GMR-18105 hingegen erbrachte einen statistisch signifikanten Unterschied gegenüber Maprotilin zugunsten von Venlafaxin.

Für die Einzelsubstanzen Bupropion und Trazodon wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zu Venlafaxin ermittelt (Abbildung 146 und Abbildung 147).

Anhand der oben beschriebenen Ergebnisse zeigte sich für die Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse in der Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein Beleg für einen Schaden von Venlafaxin. Kein Beleg für einen Schaden ergab sich aus Studien der Rückfallprävention und Rezidivprophylaxe. Der Vergleich von Venlafaxin mit der Substanzklasse SSRI erbrachte einen Beleg für einen größeren Schaden, welcher auch in der Einzelsubstanzanalyse gegenüber Fluoxetin beobachtet wurde. Die Vergleiche der weiteren SSRI-Einzelsubstanzen Sertralin, Escitalopram, Paroxetin, Fluvoxamin sowie Citalopram bei therapieresistenten Patienten zeigten keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Venlafaxin. Auch in der „Langzeit“-Akuttherapie mit älteren Patienten gegenüber dem Komparator Citalopram zeigte sich kein Beleg für größeren oder geringeren Schaden.

Der Vergleich von Venlafaxin mit der Substanzklasse TZA erbrachte ebenfalls keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Venlafaxin. Dies zeigte sich auch in den Analysen gegenüber den Einzelsubstanzen Amitriptylin, Clomipramin, Imipramin sowie Dosulepin („Kurzzeit“- und „Langzeit“-Akuttherapie) und Nortriptylin (beide mit älteren Patienten). Lediglich der Vergleich von Maprotilin und Venlafaxin erbrachte einen Hinweis auf einen geringeren Schaden von Venlafaxin.

Kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden wurde im Vergleich von Bupropion, Mirtazapin, Trazodon und Moclobemid gegenüber Venlafaxin erbracht.

Zusammenfassung der Ergebnisse – Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Die oben beschriebenen Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse und Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigten sich folgende Resultate: In der Akuttherapie der Depression ergab sich aus dem Vergleich zu Placebo kein Beleg für einen Schaden von Venlafaxin für die Gesamtraten. Die Analyse der Abbruchraten erbrachte einen Beleg für einen Schaden von Venlafaxin. Für die Rückfallprävention und Rezidivprophylaxe ergab sich für beide Parameter kein Beleg für einen Schaden. Der Vergleich von Venlafaxin mit der Substanzklasse SSRI erbrachte für beide Zielparameter einen Beleg für einen größeren Schaden, welcher auch in der Einzelsubstanzanalyse gegenüber Fluoxetin beobachtet wurde. Die Vergleiche der weiteren SSRI-Einzelsubstanzen Sertralin, Escitalopram, Paroxetin, Fluvoxamin sowie Citalopram bei therapieresistenten Patienten (nur Daten zu Abbruchraten) zeigten keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden. Auch in der „Langzeit"-Akuttherapie mit älteren Patienten gegenüber dem Komparator Citalopram zeigte sich kein Beleg für größeren oder geringeren Schaden.

Der Vergleich von Venlafaxin mit der Substanzklasse TZA sowie mit weiteren Substanzen wies einige Unterschiede zwischen den beiden Zielgrößen auf, weshalb die Ergebnisse nun getrennt dargestellt werden:

Für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse erbrachte der TZA-Vergleich einen Beleg für einen geringeren Schaden von Venlafaxin, welcher sich auch in den Analysen gegenüber den Einzelsubstanzen Amitriptylin und Clomipramin zeigte. Keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden hingegen erbrachten die Vergleiche zu Imipramin, Maprotilin sowie Dosulepin und Nortriptylin (beide mit älteren Patienten). Ebenfalls kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden wurde im Vergleich von Bupropion und Moclobemid gegenüber Venlafaxin erbracht. Im Vergleich von Venlafaxin und Trazodon mit älteren Patienten zeigte sich hingegen ein Hinweis für einen geringeren Schaden von Venlafaxin.

Für die Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigte sich im Vergleich von Venlafaxin mit der Substanzklasse TZA hingegen kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Venlafaxin. Dies fand sich auch in den Analysen gegenüber den Einzelsubstanzen Amitriptylin, Clomipramin, Imipramin sowie Dosulepin („Kurzzeit"- und „Langzeit"-Akuttherapie) und Nortriptylin (beide mit älteren Patienten). Lediglich der Vergleich von Maprotilin und Venlafaxin erbrachte einen Hinweis auf einen geringeren Schaden von Venlafaxin. Kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden wurde im Vergleich von Bupropion, Mirtazapin, Trazodon und Moclobemid gegenüber Venlafaxin erbracht.

Die Ergebnisse für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unterschieden sich insofern von den oben genannten Resultaten für die beiden anderen Parameter, als für keinen Vergleich ein Schaden bzw. größerer oder geringerer Schaden von Venlafaxin belegt wurde. Somit ergab sich in der Akuttherapie sowie der Rückfallprävention und Rezidivprophylaxe der Depression aus dem Vergleich zu Placebo kein Beleg für einen Schaden von Venlafaxin. Der Vergleich von Venlafaxin mit der Substanzklasse SSRI und TZA erbrachte keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden. Die Vergleiche der Einzelsubstanzen Fluoxetin, Sertralin, Paroxetin, Fluvoxamin, Clomipramin, Imipramin, Maprotilin sowie Dosulepin und Nortriptylin (beide mit älteren Patienten) zeigten ebenfalls keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Venlafaxin. Auch in der „Langzeit"-Akuttherapie mit älteren Patienten gegenüber dem Komparator Citalopram ergab sich dieses Resultat. Ebenfalls kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden wurde im Vergleich von Bupropion, Moclobemid und Trazodon gegenüber Venlafaxin erbracht.

5.3.2.9.2 Sexuelle Dysfunktion

Bei spontan berichteten sexuellen Funktionsstörungen ist von einer deutlichen Unterschätzung der wahren Häufigkeit auszugehen [75], weshalb eine systematische Erfassung notwendig ist. Wie Tabelle 81 zu entnehmen ist, wurden in 3 Studien systematisch Skalendaten zur sexuellen Dysfunktion erhoben. Hierbei verwendeten 2 aktiv- und placebokontrollierte Studien (Komparator Bupropion) den Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ). Eine aktivkontrollierte Studie mit Fluoxetin erhob zwar Daten zum Arizona Sexual Experience Questionnaire (ASEX), berichtete jedoch keinen Gesamtscore.

Für eine detaillierte Beschreibung der beiden Fragebögen siehe Anhang E. Eine Abnahme des ASEX-Scores und eine Zunahme des CSFQ-Scores bedeuten jeweils eine Verbesserung der Symptomatik.

Ergebnisse der Einzelstudien – sexuelle Dysfunktion

Tabelle 83 stellt die Daten der einzelnen Studien dar. Die Betrachtung der Meta-Analysen erfolgt nach der Tabelle.

Tabelle 83: Sexuelle Dysfunktion – nur Studien mit vorhandenen Skalendaten (Venlafaxin)

Studie **N[a]**	**Skala**	**Gesamtscore Mittelwert bei Studienanfang (SD)**	**Gesamtscore Mittelwert bei Studienende (SD)**	**Änderung im Vergleich zu Studienanfang LS mean (SE)**	**Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert**
Akutstudien					
aktiv- und placebokontrolliert					
AK130939					
Venlafaxin XR 75–150 mg N = 162[b]	*CSFQ*	36,6 (10,32)	*40,7 (11,53)*	3,6 (0,68)	-0,3 (-2,0; 1,5); *0,765*[c]
Bupropion XL 150–300 mg N = 184[b]		36,5 (9,91)	*40,5 (11,38)*	4,2 (0,63)	0,3 (-1,4; 2,0); *0,758*[c]
Placebo N = 163[b]		35,1 (9,56)	*39,8 (11,58)*	3,9 (0,67)	
WXL101497					
Venlafaxin XR 75–150 mg N = 174[b]	*CSFQ*	35,8 (9,39)	*40,8 (11,28)*	5,2 (0,6)	0,1 (-1,4; 1,6); *0,894*[c]
Bupropion XL 150–300 mg N = 169[b]		35,2 (9,18)	*41,2 (10,96)*	6,0 (0,62)	1,0 (-0,5; 2,5); *0,202*[c]
Placebo N = 177[b]		35,9 (9,00)	*40,6 (9,83)*	5,1 (0,61)	
Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung					
Corya 2006[d]					
Venlafaxin 75–375 mg	*ASEX*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*
Fluoxetin 25 oder 50 mg		*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Safety Population, wenn nicht anders spezifiziert
b: Patienten in der Auswertung
c: Im Vergleich zu Placebo
d: *Corya: Keine Ergebnisse für Gesamtscore berichtet. Für die einzelnen Fragen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei Männern und bei Frauen.*
ASEX: Arizona Sexual Experience Questionnaire, CSFQ: Changes in Sexual Functioning Questionnaire, k. A.: keine Angabe, KI: Konfidenzintervall, LS: Least Sqare, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, XL / XR: extended release

Ergebnisse der Meta-Analysen – sexuelle Dysfunktion

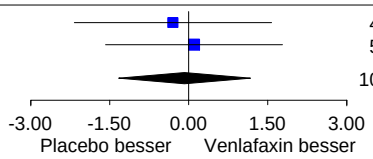
Abbildung 149 und Abbildung 150 zeigen die Meta-Analysen zum CSFQ-Gesamtscore. Es wurden folgende Meta-Analysen durchgeführt:

- eine Analyse vs. Placebo
- eine Analyse vs. Bupropion (der einzige Komparator)

Somit waren alle Einzelstudienergebnisse in Meta-Analysen enthalten.

CSFQ, Change from Baseline
Venlafaxin vs. Placebo

Studie	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	Placebo n	Placebo Mittel	Placebo SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
AK130939	162	3.60	8.65	163	3.90	8.55		44.55	-0.30 [-2.17, 1.57]
WXL101497	174	5.20	7.91	177	5.10	8.12		55.45	0.10 [-1.58, 1.78]
Gesamt (95%-KI)	336			340				100.00	-0.08 [-1.33, 1.17]



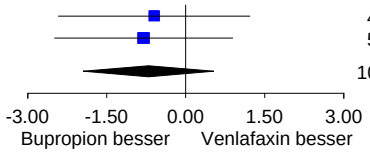
Heterogenität: Q=0.1, df=1 (p=0.755), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.12 (p=0.902), tau²=0.000

Abbildung 149: Meta-Analyse CSFQ-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien

CSFQ: Changes in Sexual Functioning Questionnaire, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

CSFQ, Change from Baseline
Venlafaxin vs. Bupropion

Studie	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	Bupropion n	Bupropion Mittel	Bupropion SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
AK130939	162	3.60	8.65	184	4.20	8.55		46.42	-0.60 [-2.42, 1.22]
WXL101497	174	5.20	7.91	169	6.00	8.06		53.58	-0.80 [-2.49, 0.89]
Gesamt (95%-KI)	336			353				100.00	-0.71 [-1.94, 0.53]



Heterogenität: Q=0.02, df=1 (p=0.875), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-1.12 (p=0.263), tau²=0.000

Abbildung 150: Meta-Analyse CSFQ-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien

CSFQ: Changes in Sexual Functioning Questionnaire, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Die Meta-Analyse des CSFQ-Gesamtscore zeigte im Vergleich von Venlafaxin und Placebo kein statistisch signifikantes Ergebnis (siehe Abbildung 149).

Der Vergleich von Venlafaxin und Bupropion (Abbildung 150) erreichte ebenfalls keine statistische Signifikanz bei jedoch konsistent numerisch besseren Resultaten für Bupropion.

Gesamtergebnis für sexuelle Dysfunktion

Daten zur sexuellen Dysfunktion (gemessen anhand des CSFQ) wurden in 2 Studien erhoben und berichtet.

Anhand von statistisch nicht signifikanten Unterschieden im CSFQ ergab sich in der Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo kein Beleg für einen Schaden von Venlafaxin. Der Vergleich von Venlafaxin mit Bupropion zeigte keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Venlafaxin.

Zusammenfassend zeigte sich für die Zielgröße sexuelle Dysfunktion in der Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Schaden von Venlafaxin. Ein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden durch Venlafaxin als durch Bupropion lag ebenfalls nicht vor.

5.3.2.9.3 Anzahl der Patienten mit Bluthochdruck

Im Bereich kardiovaskulärer Parameter wurden in den meisten Studien Blutdruckparameter, die Herzfrequenz und in einigen Studien EKG-Auffälligkeiten wie die korrigierte QT-Zeit berichtet. Zehn Studien beinhalteten eine vorgegebene Definition für Bluthochdruckfälle. Hiervon berichteten 8 Studien auch Daten. Aus Gründen der Ergebnissicherheit wurden allein diese Ergebnisse zur Bewertung des potenziellen Schadens herangezogen.

Die vorgegebenen Definitionen variierten zum Teil erheblich und sind aus diesem Grund in Tabelle 84 mitaufgeführt. Eine übergreifende Definition konnte hierbei nicht identifiziert werden. Außerdem waren die Daten sehr lückenhaft berichtet, weshalb für die Meta-Analysen eine sinnhafte Zusammenfassung ähnlicher Definitionen vorgenommen wurde.

Tabelle 84: Hypertonierate – nur Studien mit vorgegebener Definition (Venlafaxin)

Studie **N**[a]	**Patienten mit (andauernd) erhöhtem Blutdruck, als Gesamtrate angegeben N (%)**	**Patienten mit (andauernd) erhöhtem systolischen Blutdruck N (%)**[b]	**Patienten mit (andauernd) erhöhtem diastolischen Blutdruck N (%)**[b]	**Definition Hypertonie**
Akuttherapie Studien				
lediglich placebokontrolliert				
Rudolph 1998 Venlafaxin 75 mg N = 89 Venlafaxin 225 mg N = 89 Venlafaxin 375 mg N = 88 Placebo N = 92	 k. A. k. A. k. A. k. A.	 k. A. k. A. k. A. k. A.	 0 (0) 0 (0) 3 (3,4)[c] 1 (1,1)[c]	Definition im Ergebnisteil: Eine andauernde Blutdruckerhöhung im diastolischen Blutdruck (Rückenlage) wurde bei Patienten mit Werten zu Studienbeginn ≤ 90 mm Hg und wiederholten Werten ≥ 95 mm Hg während der Studie angenommen.
Thase 1997 Venlafaxin XR N = 95 Placebo N = 102	 k. A. k. A.	 k. A. k. A.	 4 (4,2)[c] 1 (1)[c]	Eine klinisch relevante Erhöhung im diastolischen Blutdruck (Rückenlage) war definiert als ≥ 90 mm Hg und ≥ 10 % Erhöhung von Studienbeginn.
0600A1-343-GMR-25304 *Venlafaxin 150 mg N = 69* *Venlafaxin 225 mg N = 70* *Placebo N = 71*	 *k. A.* *k. A.* *k. A.*	 *k. A.* *k. A.* *k. A.*	 *k. A.* *k. A.* *k. A.*	*Eine andauernde Blutdruckerhöhung wurde definiert als diastolischer Blutdruck (Rückenlage) > 90 mm Hg und > 10 mm Hg Erhöhung zu Studienbeginn, bei mindestens 3 konsekutiven Visiten (Angaben für systolischen Blutdruck fehlen). Hierbei wurden nur Patienten mit ≥47 Tagen unter Studienmedikation in die Analyse eingeschlossen.*
lediglich aktivkontrolliert				
Keller 2007a Akutphase Venlafaxin ER N = 821 Fluoxetin N = 275	 k. A. k. A.	 k. A. k. A.	 k. A. k. A.	 Definition: siehe Keller 2007b

(Fortsetzung)

Tabelle 84 (Fortsetzung): Hypertonierate – nur Studien mit vorgegebener Definition (Venlafaxin)

Studie **N[a]**	**Patienten mit (andauernd) erhöhtem Blutdruck, als Gesamtrate angegeben N (%)**	**Patienten mit (andauernd) erhöhtem systolischen Blutdruck N (%)[b]**	**Patienten mit (andauernd) erhöhtem diastolischen Blutdruck N (%)[b]**	**Definition Hypertonie**
0600A-326-GMR-20004 *Venlafaxin N = 60[d]* *Clomipramin N = 61[c]*	 *k. A.* *k. A.*	 *k. A.* *k. A.*	 *k. A.* *k. A.*	*Eine andauernde Blutdruckerhöhung wurde definiert als diastolischer Blutdruck (Rückenlage) > 90 mm Hg und > 10 mm Hg Erhöhung zu Studienbeginn, bei mindestens 3 konsekutiven Visiten (Angaben für systolischen Blutdruck fehlen). Hierbei wurden nur Patienten mit ≥ 47 Tagen unter Studienmedikation in die Analyse eingeschlossen.*
aktiv- und placebokontrolliert				
AK130939 *Venlafaxin XR 75–150 mg N = 167[e]* *Bupropion XL 150–300 mg N = 188[e]* *Placebo N = 173[e]* *Venlafaxin XR 75–150 mg N = 195[e]* *Bupropion XL 150–300 mg N = 202[e]* *Placebo N = 186[e]*	 *k. A.* *k. A.* *k. A.* *k. A.* *k. A.* *k. A.*	 *Def.1:* *9 (5)* *9 (5)* *7 (4)* *Def.2:* *39 (20)* *36 (18)* *29 (16)*	 *Def.1:* *17 (10)* *18 (10)* *14 (8)* *Def.2:* *28 (14)* *41 (20)* *23 (12)*	*Def.1:Andauernde Erhöhung im systolischen Blutdruck wurde definiert als ≥ 15 mm Hg höher als bei Randomisierung bei mindestens 3 konsekutiven Visiten. Andauernde Erhöhung im diastolischen Blutdruck wurde definiert als ≥ 10 mm Hg höher als bei Randomisierung bei mindestens 3 konsekutiven Visiten.* *Def.2: Signifikante klinische Blutdruckänderung: Eine ≥ 20 mm Hg Erhöhung von Studienbeginn im systolischen Blutdruck, oder ≥ 15 mm Hg Erhöhung von Studienbeginn im diastolischen Blutdruck.*

(Fortsetzung)

Tabelle 84 (Fortsetzung): Hypertonierate – nur Studien mit vorgegebener Definition (Venlafaxin)

Studie **N[a]**	**Patienten mit (andauernd) erhöhtem Blutdruck, als Gesamtrate angegeben N (%)**	**Patienten mit (andauernd) erhöhtem systolischen Blutdruck N (%)[b]**	**Patienten mit (andauernd) erhöhtem diastolischen Blutdruck N (%)[b]**	**Definition Hypertonie**
WXL101497				
		Def.1:	*Def.1:*	*Def.1:Andauernde Erhöhung im systolischen Blutdruck wurde definiert als ≥ 15 mm Hg höher als bei Randomisierung bei mindestens 3 konsekutiven Visiten. Andauernde Erhöhung im diastolischen Blutdruck wurde definiert als ≥ 10 mm Hg höher als bei Randomisierung bei mindestens 3 konsekutiven Visiten.*
Venlafaxin XR 75–150 mg N = 175[e]	*k. A.*	*1 (0,6)[c]*	*14 (8)*	
Bupropion XL 150–300 mg N = 171[e]	*k. A.*	*6 (4)*	*9 (5)*	
Placebo N = 179[e]	*k. A.*	*6 (3)*	*14 (8)*	
		Def.2:	*Def.2:*	
Venlafaxin XR 75–150 mg N = 185[e]	*k. A.*	*27 (15)*	*25 (14)*	*Def.2: Signifikante klinische Blutdruckänderung: Eine ≥ 20 mm Hg Erhöhung von Studienbeginn im systolischen Blutdruck, oder ≥ 15 mm Hg Erhöhung von Studienbeginn im diastolischen Blutdruck.*
Bupropion XL 150–300 mg N = 187[e]	*k. A.*	*27 (14)*	*25 (13)*	
Placebo N = 197[e]	*k. A.*	*36 (18)*	*32 (16)*	
Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung				
Corya 2006		*In Rückenlage:*	*In Rückenlage:*	*Klinisch signifikante systolische Blutdruckänderung (in Rückenlage oder im Stehen): ≥ 180 mmHg und ≥ 20 mmHg Erhöhung von Studienbeginn.*
Venlafaxin 75–375 mg N = 58	*k. A.*	*1 (1,7)*	*2 (3,4)*	
Fluoxetin 25 oder 50 mg N = 56	*k. A.*	*1 (1,8)*	*2 (3,6)*	
		Im Stehen:	*Im Stehen:*	*Klinisch signifikante diastolische Blutdruckänderung (in Rückenlage oder im Stehen) ≥105 mmHg und ≥ 15 mmHg Erhöhung von Studienbeginn.*
Venlafaxin 75–375 mg N = 58	*k. A.*	*0 (0)*	*4 (6,9)*	
Fluoxetin 25 oder 50 mg N = 56	*k. A.*	*1 (1,8)*	*2 (3,6)*	
Studien mit älteren Patienten				
Kok 2007 + Letter zu „cardiovascular changes“				Bluthochdruck wurde definiert als ein systolischer Blutdruck ≥ 180 mm Hg eine Erhöhung im systolischen Blutdruck ≥ 20 mm Hg von Studienbeginn, eine Erhöhung im diastolischen Blutdruck ≥ 15 mm Hg von Studienbeginn oder ein diastolischer Blutdruck ≥ 90 mm Hg.
Venlafaxin N = 40	1 (2,5)[b,f]	k. A.	k. A.	
Nortriptylin N = 41	0	k. A.	k. A.	

(Fortsetzung)

Tabelle 84 (Fortsetzung): Hypertonierate – nur Studien mit vorgegebener Definition (Venlafaxin)

Studie **N**[a]	**Patienten mit (andauernd) erhöhtem Blutdruck, als Gesamtrate angegeben N (%)**	**Patienten mit (andauernd) erhöhtem systolischen Blutdruck N (%)**[b]	**Patienten mit (andauernd) erhöhtem diastolischen Blutdruck N (%)**[b]	**Definition Hypertonie**
Schatzberg 2006 Venlafaxin IR N = 102 Fluoxetin N = 100 Placebo N = 96	 k. A. k. A. k. A.	 k. A. k. A. k. A.	 5 (5) 4 (4) 5 (5)	Andauernde Erhöhung im diastolischen (in Rückenlage) Blutdruck wurde definiert als ≥ 90 mm Hg und ≥ 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn bei mindestens 3 konsekutiven Visiten.
Rezidivprophylaxe (Langzeittherapie)				
Keller 2007b Genesungsphase B Venlafaxin ER N = 43 Placebo B N = 40 Venlafaxin ER N = 43 Placebo B N = 40 Venlafaxin ER N = 43 Placebo B N = 40 Venlafaxin ER N = 43 Placebo B N = 40		Def.3: In Rückenlage: 1 k. A. Im Stehen: 1 k. A.	Def.1: in Rückenlage: k. A. 1 im Stehen: k. A. 2 Def.2: In Rückenlage: 1 k. A. im Stehen: k. A. 1	 Def.1: Andauernder Bluthochdruck: Diastolischer Blutdruck (in Rückenlage oder im Stehen) ≥ 90 mm Hg und ≥ 10 mm Hg Erhöhung von Studienbeginn bei 3 konsekutiven Visiten. Def.2: Erhöhter diastolischer Blutdruck (in Rückenlage oder im Stehen): ≥ 105 mm Hg und ≥ 15 mm Hg Erhöhung von Studienbeginn. Def.3: Erhöhter systolischer Blutdruck (in Rückenlage oder im Stehen): ≥ 180 mm Hg und ≥ 20 mm Hg Erhöhung von Studienbeginn.

(Fortsetzung)

Tabelle 84 (Fortsetzung): Hypertonierate – nur Studien mit vorgegebener Definition (Venlafaxin)

Studie **N[a]**	**Patienten mit (andauernd) erhöhtem Blutdruck, als Gesamtrate angegeben N (%)**	**Patienten mit (andauernd) erhöhtem systolischen Blutdruck N (%)**	**Patienten mit (andauernd) erhöhtem diastolischen Blutdruck N (%)**	**Definition Hypertonie**
Kocsis 2007				
Genesungsphase A			In Rückenlage:	
Venlafaxin ER N = 132	k. A.	k. A.	k. A. (4)	Andauernder diastolischer (in Rückenlage bzw. im Stehen) Bluthochdruck wurde definiert als im Mittel ≥ 90 mm Hg und ≥ 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn bei mindestens 3 konsekutiven Visiten.
Placebo N = 135	k. A.	k. A.	k. A. (1)	
			Im Stehen:	
Venlafaxin ER N = 132	k. A.	k. A.	k. A. (5)	
Placebo N = 135	k. A.	k. A.	k. A. (2)	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Safety Population, wenn nicht anders spezifiziert
b: Wenn nicht anders definiert
c: Prozente berechnet
d: Alle randomisierten Patienten
e: Patienten in der Auswertung
f: Daten entstammen einem Kommentar zu einem anderen Artikel [119]. Es handelt sich hierbei um einen Patienten aus der Subgruppe ohne Bluthochdruck bei Studienbeginn (N = 29). Nach einer anderen Definition, die im kommentierten Artikel verwendet wurde (Bluthochdruck: sitzend oder liegend SBP ≥ 140 mm Hg oder DBP ≥ 90 mm Hg), hatte keiner der 8 Patienten mit normalem Blutdruck bei Studienbeginn mehr als 2 Bluthochdruck-Messungen während der Studie.
IR: immediate release, k. A.: keine Angaben, ER / XL / XR: extended release

Ergebnisse der Einzelstudien – Bluthochdruck

Tabelle 84 ermöglicht einen Überblick über die Daten der einzelnen Studien zum Parameter Bluthochdruck.

Bei der Interpretation der Ergebnisse zum Bluthochdruck ist zu beachten, dass die vorliegenden Studien nicht primär auf dessen Untersuchung ausgelegt waren. Lediglich eine Studie definierte Bluthochdruck als primären Zielparameter (0600A1-343-GMR-25304), wie obiger Tabelle zu entnehmen ist, lagen hier jedoch keine Daten zur vorgegebenen Blutdruckdefinition vor.

Dennoch ist mit dem Parameter „Bluthochdruckfälle anhand einer vorgegebenen Definition“ eine relative Standardisierung der Sachlage und damit eine höhere Ergebnissicherheit angestrebt worden. Die Evaluation dieser Ergebnisse ist trotzdem unter Beachtung der benannten Limitationen durchzuführen.

Insgesamt war die Ereignisrate relativ niedrig, sodass kein klarer Vorteil oder Nachteil einer Substanz herausgearbeitet werden konnte. Dies galt auch für solche Studien, die nicht in eine Meta-Analyse integriert werden konnten:

- Corya 2006, Venlafaxin vs. Fluoxetin mit therapieresistenten Patienten, systolisch in Rückenlage, diastolisch und systolisch im Stehen
- Kok 2007, Venlafaxin vs. Nortriptylin mit älteren Patienten, einzige Gesamtrate
- Kocsis 2007, Venlafaxin vs. Placebo, Rezidivprophylaxe, repräsentativ für beide Genesungsphasen der Studie, diastolisch in Rückenlage und im Stehen

Die anhand der vorliegenden Daten möglichen Meta-Analysen finden sich im Anhang (alle Gruppenunterschiede statistisch nicht signifikant bzw. sehr heterogen mit unklarem Gesamteffekt, Abbildung 210 bis Abbildung 218).

Es ergab sich somit kein Beleg für einen Schaden oder größeren bzw. geringeren Schaden von Venlafaxin gegenüber Placebo oder gegenüber den Komparatoren Fluoxetin, Nortriptylin und Bupropion bezüglich des Parameters Bluthochdruck.

5.3.2.10 Komplikationen von Begleiterkrankungen (z. B. vaskuläre Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit)

In den eingeschlossenen Studien für Venlafaxin waren keine Informationen vorhanden, die eine Bewertung des Zielparameters „Komplikationen von Begleiterkrankungen“ ermöglicht hätten.

5.3.3 Subgruppenanalysen – Venlafaxin

Im Folgenden werden die jeweiligen Subgruppen gemäß ihrer Definition im Berichtsplan und der jeweils gewählten Operationalisierung dargestellt und evaluiert.

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

- Geschlecht
- Schweregrad
- Behandlungsresistenz (Definition in den jeweiligen Studien)
- Versorgungssetting (stationär vs. ambulant)
- Vorliegen psychiatrischer und / oder somatischer Komorbidität
- Alter
- Dosis
- unterschiedliche begleitende antidepressive Behandlungen
- spezifische, im Vordergrund der Erkrankung stehende Einzelsymptomatik

Die Kriterien zur Operationalisierung wurden anhand ihrer Ergebnissicherheit und Vergleichbarkeit ausgewählt. Im Rahmen der jeweiligen Ergebnisdarstellung werden die Kriterien zur Operationalisierung pro Subgruppe erläutert.

Es erfolgte ausschließlich eine Untersuchung der antidepressiven Wirkung (Nutzen / Zusatznutzen) in Bezug auf die Subgruppen. Weiterhin wurde zur Interaktionsanalyse zumeist der Zielparameter Ansprechen als exemplarisch für diese antidepressive Wirkung herangezogen. Lediglich bei der Subgruppe Schweregrad wurde zusätzlich eine Analyse des Depressionsskalen-Gesamtscores durchgeführt. Bei manchen Subgruppen waren auch nur Daten zum Gesamtscore verfügbar (Geschlecht), dieses wurde jeweils erwähnt und führte zur Verwendung dieser Daten. Ansonsten wurde die Remission aufgrund der allgemein geringeren Datenbasis für Venlafaxin nicht in Interaktionstests untersucht. Des Weiteren wurde die Untersuchung von Subgruppeneffekten auf den Vergleich gegenüber Placebo bzw. gegenüber den Substanzklassen SSRI und TZA beschränkt. Nur in Einzelfällen wurde eine Betrachtung auf Einzelsubstanzebene durchgeführt.

5.3.3.1 Geschlecht

Zur Bewertung der Subgruppen zum Geschlecht wurden Studien herangezogen, welche nach Geschlecht stratifizierte Daten zu HAMD- bzw. MADRS-Gesamtscores lieferten. Neun Studien kündigten die Durchführung einer solchen Analyse an, jedoch nur 4 berichteten die Ergebnisse, wie in Tabelle 85 dargestellt ist. Es handelte sich hierbei um 2 aktiv- und placebokontrollierte Studien (2 x Bupropion als aktiver Komparator) sowie 2 aktivkontrollierte Studien gegenüber Escitalopram und Fluoxetin mit therapieresistenten Patienten.

In den relevanten Studien wurde die Symptomreduktion unter Verwendung der MADRS gemessen und Daten zur Veränderung der Gesamtscores am Endpunkt im Vergleich zum Beginn der Studie getrennt nach Geschlecht dargestellt. Eine Abnahme des MADRS-Scores im Vergleich zum Studienbeginn entspricht jeweils einer Verbesserung der depressiven Symptomatik.

Tabelle 85: Subgruppenanalyse: HAMD / MADRS Änderung nach Geschlecht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Skala**	**Wert bei Studien-beginn (SD)**	**Wert zum Studienende**[b] **(SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b] **(SD)**	**Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert**	
						vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**
Akutstudien							
lediglich placebokontrolliert							
Mendels 1993		HAMD21					
Frauen							
Venlafaxin 50–75 mg			k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Venlafaxin 150–200 mg			k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Placebo			k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Männer							
Venlafaxin 50–75 mg			k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Venlafaxin 150–200 mg			k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Placebo			k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Rudolph 1998		HAMD21					
Frauen							
Venlafaxin 75 mg			k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Venlafaxin 225 mg			k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Venlafaxin 375 mg			k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Placebo			k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Männer							
Venlafaxin 75 mg			k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Venlafaxin 225 mg			k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Venlafaxin 375 mg			k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Placebo			k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	

(Fortsetzung)

Tabelle 85 (Fortsetzung): Subgruppenanalyse: HAMD / MADRS Änderung nach Geschlecht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Skala**	**Wert bei Studien-beginn (SD)**	**Wert zum Studienende**[b] **(SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b] **(SD)**	**Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert**	
						vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**
Schweizer 1994		HAMD21					
Frauen							
Venlafaxin 75–225 mg	k. A.		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Placebo	k. A.		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Männer							
Venlafaxin 75–225 mg	k. A.		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Placebo	k. A.		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
0600A-303-US		*HAMD21*					
Frauen							
Venlafaxin 75–225 mg	*k. A.*		*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	
Placebo	*k. A.*		*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	
Männer							
Venlafaxin 75–225 mg	*k. A.*		*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	
Placebo	*k. A.*		*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	
lediglich aktivkontrolliert							
Bielski 2004		MADRS					
Frauen							
Venlafaxin XR 225mg	47[c]		k. A.	k. A.	-13,7		
Escitalopram 20mg	68[c]		k. A.	k. A.	-13,9		
Männer						k. A.; p = 0,052	
Venlafaxin XR 225mg	53[c]		k. A.	k. A.	-13,4		
Escitalopram 20mg	30[c]		k. A.	k. A.	-20,4		

(Fortsetzung)

Tabelle 85 (Fortsetzung): Subgruppenanalyse: HAMD / MADRS Änderung nach Geschlecht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Skala**	**Wert bei Studien-beginn (SD)**	**Wert zum Studienende**[b] **(SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b] **(SD)**	**Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert**	
						vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**
aktiv- und placebokontrolliert							
Cunningham 1994		HAMD21					
Frauen							
Venlafaxin max. 200 mg	45		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Trazodon max. 400 mg	53		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Placebo	51		k. A.	k. A.	k. A.		
Männer							
Venlafaxin max. 200 mg	27		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Trazodon max. 400 mg	24		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Placebo	25		k. A.	k. A.	k. A.		
AK130939		*MADRS*					
Frauen							
Venlafaxin XR 75–150 mg	*128*		*k. A.*	*k. A.*	*-17,7 (0,96)*[d]	*k. A.*	*k. A.*
Bupropion XL 150–300 mg	*127*		*k. A.*	*k. A.*	*-16,0 (1,01)*[d]	*k. A.*	
Placebo	*122*		*k. A.*	*k. A.*	*-14,3 (1,08)*[d]		
Männer							
Venlafaxin XR 75–150 mg	*61*		*k. A.*	*k. A.*	*-18,2 (1,37)*[d]	*k. A.*	*k. A.*
Bupropion XL 150–300 mg	*75*		*k. A.*	*k. A.*	*-15 (1,33)*[d]	*k. A.*	
Placebo	*62*		*k. A.*	*k. A.*	*-14,2 (1,25)*[d]		

(Fortsetzung)

Tabelle 85 (Fortsetzung): Subgruppenanalyse: HAMD / MADRS Änderung nach Geschlecht (Venlafaxin)

Kontrolle Studie	**N[a]**	**Skala**	**Wert bei Studien-beginn (SD)**	**Wert zum Studienende[b] (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn[b] (SD)**	**Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert**	
						vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**
WXL101497		*MADRS*					
Frauen							
Venlafaxin XR 75–150 mg	*125*		*k. A.*	*k. A.*	*-16.6 (0.82)[d]*	*k. A.*	*k. A.*
Bupropion XL 150–300 mg	*138*		*k. A.*	*k. A.*	*-15,8 (0,81)[d]*	*k. A.*	
Placebo	*142*		*k. A.*	*k. A.*	*-13,8 (0,77)[d]*		
Männer							
Venlafaxin XR 75–150 mg	*57*		*k. A.*	*k. A.*	*-19,1 (1,24)[d]*	*k. A.*	*k. A.*
Bupropion XL 150–300 mg	*49*		*k. A.*	*k. A.*	*-16,8 (1,35)[d]*	*k. A.*	
Placebo	*55*		*k. A.*	*k. A.*	*-13,2 (1,24)[d]*		
Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung							
Corya 2006							
Frauen							
Venlafaxin N = 59	*45*	*MADRS*	*29,98 (5,74)*	*17,16 (11,28)*	*-12,82 (9,27)*		*k. A.*
Fluoxetin N = 60	*40*		*31,73 (5,61)*	*20,08 (12,65)*	*-11,65 (10,64)*		
Männer							
Venlafaxin N = 59	*13*		*30,15 (2,54)*	*21,31 (11,32)*	*-8,85 (11,17)*		
Fluoxetin N = 60	*16*		*30,94 (7,71)*	*22,75 (8,98)*	*-8,19 (11,44)*		*k. A.*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung
c: Anzahl der Frauen und Männer in den Interventionsgruppen aus den angegebenen Prozenten in der Charakteristika-Tabelle berechnet.
d: SE
HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angabe, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus, XL / XR: extended release

Die vorhandenen Daten zum Depressionsskalen-Gesamtscore getrennt nach Geschlecht wurden zunächst mittels eines Interaktionstests untersucht. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse (zum Signifikanzniveau 0,2) für den Vergleich von Venlafaxin gegenüber Placebo, SSRI und Bupropion (p = 0,203; 0,91; 0,33). Hierbei konnte die Studie Bielski 2004 aufgrund lückenhafter Daten nicht berücksichtigt werden, der nicht statistisch signifikante p-Wert in dieser Studie unterstützt jedoch das Ergebnis der Meta-Regression.

Damit gab es keinen Hinweis auf eine relevante Interaktion zwischen Geschlecht und Behandlungseffekt. Da keine Interaktion bestand, wurden auch keine Meta-Analysen getrennt nach Geschlecht durchgeführt. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gilt damit für Männer und Frauen.

5.3.3.2 Schweregrad

Zur Untersuchung des Einflusses des Schweregrads der Erkrankung auf den Behandlungseffekt wurde mittels Meta-Regression der Zusammenhang zwischen Schweregrad und Behandlungseffekt untersucht. Als Maß für den Schweregrad der Erkrankung der Patienten in den einzelnen Studien wurde dabei der mittlere Score der in den Studien eingesetzten Depressionskalen zu Studienbeginn verwendet. Um unterschiedliche Skalen im Rahmen einer Meta-Regressionsanalyse berücksichtigen zu können, wurden die mittleren Werte der Depressionsskalen zu Studienbeginn als Prozent der maximal erreichbaren Skalenpunktzahl der verwendeten Skala dargestellt und gegen den jeweiligen Effekt für Ansprechen und Depressionsskalen-Gesamtscore aufgetragen (für die Meta-Regressionsanalysen mit stetigen Kovariablen siehe Abbildung 219 bis Abbildung 224 im Anhang).

Aus den vorhandenen Studien ergaben sich relevante Meta-Regressionspools für den Vergleich von Venlafaxin mit Placebo, SSRI und TZA in der „Kurzzeit“-Akuttherapie.

Im Vergleich von Venlafaxin und Placebo sowie der Substanzklasse TZA zeigte sich für keinen untersuchten Parameter (Ansprechen, Depressionsskalen-Gesamtscore; Placebo: p = 0,54; 0,74, TZA: p = 0,56; 0,59) eine Interaktion zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und dem Behandlungseffekt (zum Signifikanzniveau 0,2). In der Folge wurden hierzu keine Meta-Analysen mit Studienpools mit unterschiedlichem mittleren Schweregrad zu Studienbeginn durchgeführt.

Für den Vergleich von Venlafaxin und Placebo bzw. Bupropion wurden zusätzlich Daten herangezogen, welche in den eingeschlossenen Studien stratifiziert nach Schweregrad berichtet wurden (siehe Tabelle 114 im Anhang). Zwei placebo- und Bupropion-kontrollierte Studien lieferten Daten stratifiziert anhand eines MADRS-Werts von 30 Punkten. Auch hier ergab eine durchgeführte Meta-Regression zwischen den 2 Schweregradgruppen kein statistisch signifikantes Resultat (zum Signifikanzniveau 0,2) und damit keine Interaktion

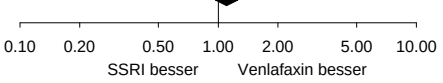
zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und dem Effekt von Venlafaxin im Vergleich zu Placebo bzw. Bupropion (p = 0,53 bzw. 0,75).

Lediglich im Vergleich von Venlafaxin und SSRI zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion (zum Signifikanzniveau 0,2) zwischen dem mittleren Schweregrad der Depression (anhand der Methodik des prozentualen Maximalscores) und dem Behandlungseffekt (p = 0,08). Allerdings galt dieses Ergebnis nur für den Parameter Ansprechen, die gleichartige Analyse für den Depressionsskalen-Gesamtscore erzielte keine statistische Signifikanz und wies keine Interaktion nach (p = 0,38).

Um dem potenziellen Effekt nachzugehen, wurden die Daten zur Ansprechrate der Studien im Vergleich von Venlafaxin und SSRI getrennt für einen Studienpool mit geringerem (≤50 % des maximal erreichbaren Scores) und höherem (>50 % des maximal erreichbaren Scores) mittleren Schweregrad zu Studienbeginn in Meta-Analysen evaluiert. Bei der Wahl der Grenze bezüglich des Schweregrades für die Subgruppen musste hierbei nicht, wie bei Duloxetin, auf eine Clusterbildung in der Meta-Regression zurückgegriffen werden, da mit dem Trennwert von 50 % des Maximalscores für die verwendeten Skalen genau oder näherungsweise der Übergang von einer mittelschweren in eine schwere Depression gewählt werden konnte.

Response (Schweregrad < 50%)
Venlafaxin vs. SSRI

Studie	Venlafaxin n/N	SSRI n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
Keller2007a (Akutstudie)	567/781	199/266		16.49	0.89	[0.65, 1.23]
McPartlin 1998	131/175	118/161		7.01	1.08	[0.67, 1.77]
Mehtonen 2000	49/75	41/72		3.77	1.42	[0.73, 2.77]
Montgomery 2004b	113/142	113/146		5.27	1.14	[0.65, 2.00]
Shelton 2006	49/76	45/82		4.08	1.49	[0.79, 2.83]
Sir 2005	56/79	56/79		3.55	1.00	[0.50, 1.99]
Tylee 1997	96/147	108/156		7.24	0.84	[0.52, 1.35]
0600A-332-US-GMR-21989	14/24	15/23		1.20	0.75	[0.23, 2.43]
Nemeroff 2007	51/96	45/100		5.29	1.39	[0.79, 2.43]
Rudolph 1999	54/95	52/103		5.32	1.29	[0.74, 2.26]
0600A1-372-US-GMR-32822	86/133	74/135		6.93	1.51	[0.92, 2.47]
0600C1-402-US-CSR-48579	174/287	167/288		15.08	1.12	[0.80, 1.56]
Schatzberg 2006	36/93	37/99		4.92	1.06	[0.59, 1.90]
Tzanakaki 2000	36/55	31/54		2.79	1.41	[0.65, 3.05]
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156	14/32	12/31		1.65	1.23	[0.45, 3.36]
0600B-671-UK	131/194	137/202		9.42	0.99	[0.65, 1.50]
Gesamt (95%-KI)	1657/2484	1250/1997		100.00	1.10	[0.97, 1.25]



Heterogenität: Q=8.13, df=15 (p=0.919), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=1.47 (p=0.140), tau²=0.000

Abbildung 151: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. SSRI, Erkrankungsschwere ≤50 % vom Maximalscore

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

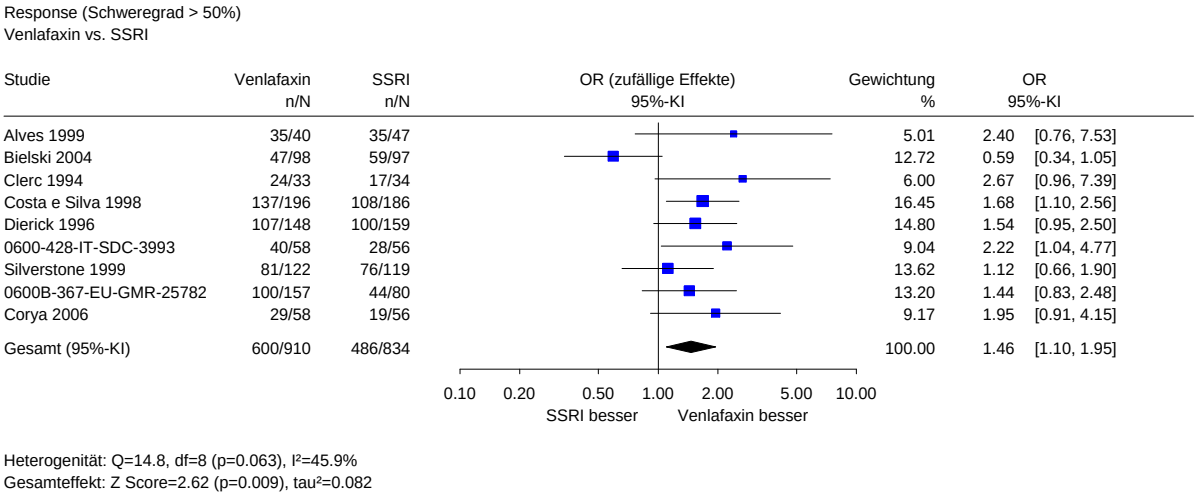


Abbildung 152: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. SSRI, Erkrankungsschwere >50 % vom Maximalscore

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

Für den Subpool der Studien mit prozentualer Erkrankungsschwere ≤50 % des Maximalscores ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Venlafaxin und SSRI für den Parameter Ansprechen (Abbildung 151). Im Gegensatz hierzu erbrachte die Analyse für den Subpool der schwerer erkrankten Studienpopulation mit >50 % des Maximalscores einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Venlafaxin gegenüber SSRI.

Die Interpretation der Relevanz dieses Ergebnisses ist jedoch im Kontext weiterer Resultate zu führen. Zunächst handelte es sich hier lediglich um den Parameter Ansprechen, eine Reproduktion der Interaktion wurde im Depressionsskalen-Gesamtscore nicht beobachtet. Des Weiteren handelte es sich bei der Unterteilung der Studien in Schweregradkategorien um eine Einteilung anhand von Mittelwerten über die gesamte Studienpopulation.

Aussagekräftigere Daten ließen sich in 2 SSRI-kontrollierten Studien extrahieren, waren jedoch aufgrund verschiedener Komparatoren nicht poolbar, um z. B. in einem Interaktionstest untersucht zu werden. Dennoch sollen die Einzelergebnisse hier Berücksichtigung finden (siehe Tabelle 114 im Anhang). Sir 2005 berichtete für die Subgruppe der Patienten mit einem HAMD ≥26 sowohl für den Gesamtscore als auch für Remission und Ansprechen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Venlafaxin und Sertralin. Schatzberg 2006 lieferte zwar nur sehr limitierte Daten für Patienten mit einem HAMD ≥ 21 und <21, auch hier zeigte sich aber in keiner der Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied in der Remission zwischen Venlafaxin, Fluoxetin und Placebo.

Die Datenlage bezüglich einer relevanten Interaktion im Sinne eines Zusatznutzens von Venlafaxin gegenüber SSRI ausschließlich bei Patienten mit höherer Erkrankungsschwere ist

somit nicht eindeutig. Es lag zwar eine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Schweregrad der Depression vor, und die Meta-Analysen in den Studienpools nach Schweregrad zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil für Venlafaxin ausschließlich innerhalb der Pools der schwerer erkrankten Patienten. Gleichzeitig ist die Aussagekraft dieser Analysen aber begrenzt, da die Unterteilung in die Schweregrad-Subgruppen nicht auf Basis individueller Patientendaten, sondern ausgehend von Mittelwerten der Studienpopulationen vorgenommen wurde. Die Ergebnisse werden deshalb nicht als Beleg, sondern als ein Hinweis darauf gewertet, dass der Zusatznutzen von Venlafaxin eher für Patienten mit höherem Schweregrad der Depression gilt als für Patienten mit niedrigerem Schweregrad.

Für den Vergleich von Venlafaxin und Placebo bzw. TZA und Bupropion ergab sich kein Hinweis auf eine relevante Interaktion zwischen Schweregrad und Behandlungseffekt. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gegenüber diesen Substanzen gilt damit für alle untersuchten Schweregrade.

5.3.3.3 Behandlungsresistenz

In vielen Venlafaxinstudien war irgendeine Form von Therapieresistenz ausgeschlossen, zumeist in Verbindung mit den untersuchten Substanzen. Dies erschwerte die Operationalisierung dieser Subgruppe insofern, als man relativ heterogene Patienten-populationen vorfand.

Es lagen in den eingeschlossenen Studien keine speziellen Subgruppenanalysen zum Vergleich von therapieresistenten und nicht therapieresistenten Patienten vor. Zwei Studien schlossen jedoch ausschließlich solche Patienten ein, die zuvor nicht auf eine medikamentöse Therapie mit einem SSRI ansprachen [92,93].

Die vorhandenen Daten zu Ansprechraten wurden zunächst mittels eines Interaktionstests (Meta-Regression) untersucht. Hierbei wurden diese beiden SSRI-kontrollierten Studien mit therapieresistenten Patienten einem Vergleich mit den anderen SSRI-Studien zugeführt. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Interaktionen (zum Signifikanzniveau 0,2; $p = 0{,}93$). Damit gab es hier keinen Hinweis auf eine relevante Interaktion zwischen vorbestehender Behandlungsresistenz und Behandlungseffekt. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gegenüber SSRI gilt damit für therapieresistente Patienten (gemäß den Einschlusskriterien der beiden Studien) und nicht explizit therapieresistente Populationen (gemäß den Einschlusskriterien der anderen Studien) gleichermaßen.

5.3.3.4 Versorgungssetting

Zur Bewertung der Subgruppen zum Versorgungssetting wurden Studien herangezogen, welche entweder nur ambulante oder nur stationäre bzw. teilstationäre Patienten behandelten.

Es lagen keine Subgruppenanalysen stratifiziert nach Behandlungssetting für Studien vor, welche sowohl ambulante als auch stationäre Patienten rekrutierten.

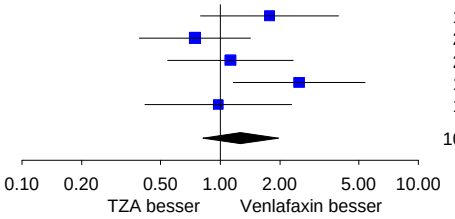
Insgesamt enthielt der Studienpool 3 Studien mit ausschließlich stationären Patienten. Es handelte sich hierbei um aktivkontrollierte Studien mit den Komparatoren Fluoxetin, Imipramin und Nortriptylin, sodass ein Vergleich zu den ambulanten Studien für den TZA-Pool durchführbar war. Für die einzelne Studie mit Fluoxetin als Komparator war ein Interaktionstest gegenüber ambulanten SSRI-Studien nicht sinnvoll durchführbar. Ihre Einzelergebnisse werden im Folgenden diskutiert:

Bezogen auf die Gesamt-Meta-Analysen und limitierte Studieneinzelergebnisse zum Gesamtscore stimmte das Einzelergebnis von Tzanakaki 2000 jeweils mit den Schlussfolgerungen zur Beleglage für die Gesamt-Meta-Analysen zu Remission und Gesamtscores weitgehend überein (jeweils SSRI- und Fluoxetinvergleich). Eine Ausnahme bildeten die Resultate für Ansprechraten im SSRI- und Fluoxetinvergleich. Die Gesamt-Meta-Analysen erbrachten hier einen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin anhand eines statistisch signifikanten Ergebnisses. Tzanakaki 2000 zeigte hingegen zwar numerische Vorteile für Venlafaxin, eine statistische Signifikanz ergab sich jedoch nicht. Insgesamt war das Studieneinzelergebnis von Tzanakaki aber in Übereinkunft mit den meisten Studien, die in diese Gesamt-Meta-Analysen einflossen. Aufgrund der numerisch überwiegenden Vorteile von Venlafaxin hatte sich jeweils eine statistische Signifikanz des Gesamtschätzers ergeben. Somit ist auch in diesem Fall nicht von gegenläufigen Resultaten zum Gesamteffekt für Tzanakaki 2000 auszugehen.

In der Meta-Regression zu Venlafaxin und TZA im Vergleich von ambulanten und stationären Patienten ergab sich für den Parameter Ansprechrate eine statistisch signifikante Interaktion (zum Signifikanzniveau 0,2; p = 0,08). Um diesem Effekt nachzugehen, wurden die Daten getrennt für einen Studienpool ambulanter und stationärer Patienten im Vergleich von Venlafaxin und TZA in Meta-Analysen evaluiert.

Response (Setting: ambulant)
Venlafaxin vs. TZA

Studie	Venlafaxin n/N	TZA n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
Samuelian 1998	30/52	20/46		18.57	1.77 [0.80, 3.95]
Sauer 2003	30/76	35/75		23.76	0.75 [0.39, 1.42]
0600-321-GMR-18105	42/64	39/62		20.81	1.13 [0.54, 2.33]
Lecrubier 1997	65/78	50/75		19.67	2.50 [1.16, 5.37]
Gentil 2000	43/57	44/58		17.19	0.98 [0.42, 2.29]
Gesamt (95%-KI)	210/327	188/316		100.00	1.27 [0.82, 1.96]



Heterogenität: Q=6.74, df=4 (p=0.150), I²=40.7%
Gesamteffekt: Z Score=1.06 (p=0.288), tau²=0.101

Abbildung 153: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. TZA, ambulant

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, TZA: tri- und tetrazyklischer Antidepressiva, vs.: versus

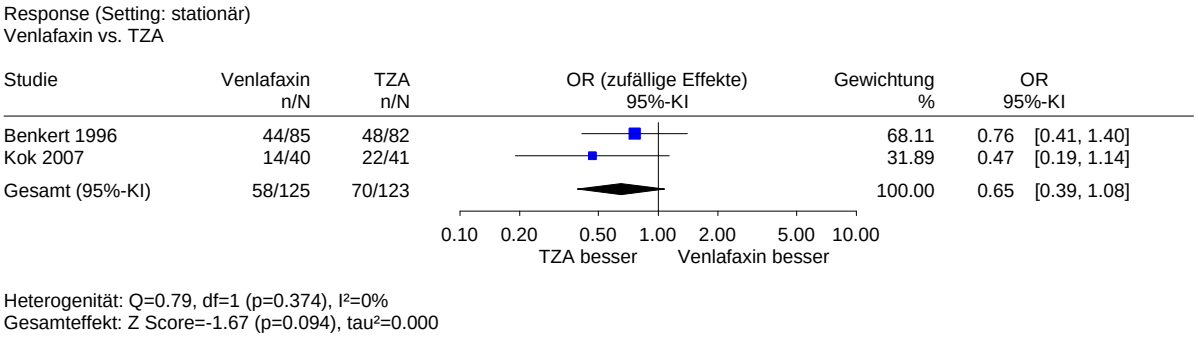


Abbildung 154: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. TZA, stationär

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, TZA: tri- und tetrazyklischer Antidepressiva, vs.: versus

Für beide Subpools der Studien (ambulant und stationär) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Venlafaxin und TZA für den Parameter Ansprechen (Abbildung 153 und Abbildung 154).

Zusammenfassend zeigte sich in der Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber TZA für ambulante und stationäre Patienten. Bezogen auf eine relevante stationäre Studie ließ sich kein klarer Unterschied in der antidepressiven Wirkung zu den übrigen SSRI- bzw. Fluoxetin-kontrollierten Studien eruieren.

5.3.3.5 Vorliegen psychiatrischer und / oder somatischer Komorbidität

Wie bei der Therapieresistenz waren in vielen Venlafaxinstudien verschiedene Formen von Komorbiditäten ausgeschlossen. Dies erschwerte auch hier die Operationalisierung von Subgruppen nach Komorbiditäten, als man von einer relativ heterogenen Patientenpopulation ausgehen musste. Um aber eine standardisierte Erfassung von Daten zu komorbiden Patienten als Bewertungsgrundlage zu haben, wurde für die Operationalisierung dieser Subgruppe vorausgesetzt, dass relevante Studien explizit einen Einschluss von Patienten beschrieben, die eine bestimmte Komorbidität anhand eines geeigneten Diagnosekriteriums (ICD-10, DSM) aufwiesen. In den eingeschlossenen Studien für Venlafaxin war eine Studie vorhanden, die ein derartiges Einschlusskriterium beinhaltete.

Bei De Vasconcelos Cunha 2007, einer placebokontrollierten Studie mit älteren Patienten, mussten die Teilnehmer neben der Diagnose MDD nach DSM-IV auch das Kriterium einer milden oder moderaten Demenz nach DSM-IV erfüllen. Ein Interaktionstest mit nur einer Studie in der zu untersuchenden Merkmalsgruppe ist nicht sinnvoll durchführbar, weshalb hier die Einzelstudie im Rahmen der Gesamt-Meta-Analysen betrachtet wird. Abbildung 73 und Abbildung 84 stellen die Resultate placebokontrollierter Studien für Ansprechraten und Depressionsskalen-Gesamtscores dar. Es fällt auf, dass die Ergebnisse der o. g. Studie für die

Ansprechraten sich vom sonstigen Trend unterscheiden (nicht statistisch signifikantes Resultat mit numerischem Vorteil für Placebo). Auch bei den Gesamtscores der Depressionskalen zeigt die Studie kein statistisch signifikantes Ergebnis bei jedoch numerischem Vorteil für Venlafaxin, auch dieses Ergebnis deckt sich nicht mit dem Gesamtbild der Meta-Analyse.

Eine genauere Betrachtung dieser Studie erschien somit angebracht. Wie bereits erwähnt, handelte es sich nicht nur um eine Patientenpopulation mit Demenz als Komorbidität, sondern auch um eine Population älterer Patienten. Wie unter 5.3.3.6 dargestellt, zeigte sich für die Subgruppe älterer Patienten (inklusive der Studie von De Vasconcelos Cunha 2007) ein geringerer antidepressiver Effekt als für die jüngere Population. Es war somit zu hinterfragen, ob die beschriebenen gegenläufigen Effektivitätsresultate der Studie auf die Demenz, das Alter oder beide Merkmale der Population zurückzuführen waren. In jedem Fall wurde der Effekt des Alters im Gegensatz zur Demenz in einer zweiten Studie und einer folgenden Meta-Analyse bestätigt.

Es blieb somit unklar, ob die Komorbidität Demenz einen Einfluss auf die antidepressive Wirkung hat.

5.3.3.6 Alter

Für eine Subgruppenanalyse nach Alter wurden Studien herangezogen, die ausschließlich eine bestimmte Altersgruppe untersuchten und somit als Gesamtstudie in die Analyse eingehen konnten. Außerdem konnten Subgruppenanalysen einzelner Studien eingehen, die eine Stratifizierung nach Alter in ältere und jüngere Patienten (älter oder jünger als 65 oder 60 Jahre) vornahmen. Bei dieser Altersgrenze von 60 bzw. 65 Jahren für ältere Patienten beinhaltete der Venlafaxin-Studienpool 14 Studien, die ausschließlich jüngere Patienten einschlossen (eine Studie zwischen 18 und 55 Jahren), und 7 Studien mit Patienten ≥ 60 bzw. 65 Jahre. Relevante Subgruppenanalysen einzelner Studien waren nicht vorhanden.

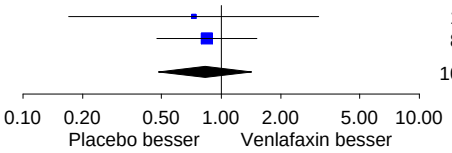
Aus den vorhandenen Studien ergaben sich relevante Meta-Regressionspools für den Vergleich von Venlafaxin mit Placebo, SSRI und TZA in der „Kurzzeit“-Akuttherapie.

Die Meta-Regressionen zu Venlafaxin und TZA sowie SSRI im Vergleich von älteren und jüngeren Patienten ergaben keine statistisch signifikanten Interaktionen (zum Signifikanzniveau 0,2) zwischen dem Alter und dem Behandlungseffekt für die Ansprechrate (TZA: $p = 0,36$; SSRI: $p = 0,71$).

Die Meta-Regression zu Venlafaxin und Placebo im Altersvergleich zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis (zum Signifikanzniveau 0,2; $p = 0,001$) für die Ansprechrate und damit eine Interaktion zwischen Alter und Behandlungseffekt. Dieser Effekt wurde getrennt für einen Studienpool älterer und jüngerer Patienten im Vergleich von Venlafaxin und Placebo in Meta-Analysen evaluiert.

Response (Alter > 60/65)
Venlafaxin vs. Placebo

Studie	Venlafaxin n/N	Placebo n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
De Vasconcelos Cunha 2007	8/14	11/17		13.80	0.73	[0.17, 3.11]
Schatzberg 2006	36/93	41/96		86.20	0.85	[0.47, 1.51]
Gesamt (95%-KI)	44/107	52/113		100.00	0.83	[0.48, 1.42]



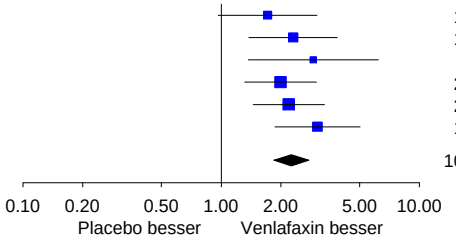
Heterogenität: Q=0.04, df=1 (p=0.848), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.68 (p=0.497), tau²=0.000

Abbildung 155: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Placebo, ältere Patienten

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Response (Alter 18 - 55/60/65)
Venlafaxin vs. Placebo

Studie	Venlafaxin n/N	Placebo n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
Mendels 1993	71/149	26/75		12.51	1.72	[0.97, 3.05]
Rudolph 1998	116/231	28/92		15.62	2.31	[1.38, 3.85]
Lecrubier 1997	65/78	48/76		7.21	2.92	[1.37, 6.21]
AK130939	124/189	90/184		23.73	1.99	[1.31, 3.02]
WXL101497	118/182	90/197		24.07	2.19	[1.45, 3.32]
0600A1-372-US-GMR-32822	86/133	52/139		16.86	3.06	[1.87, 5.02]
Gesamt (95%-KI)	580/962	334/763		100.00	2.26	[1.85, 2.77]



Heterogenität: Q=3.15, df=5 (p=0.677), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=7.88 (p=0.000), tau²=0.000

Abbildung 156: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Placebo, jüngere Patienten

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Für den Subpool der jüngeren Studienpopulation zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Placebo zugunsten von Venlafaxin für den Parameter Ansprechen (Abbildung 156). Im Gegensatz hierzu erbrachte die Analyse für den Subpool der älteren Studienpopulation keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Interessant ist hierbei das Resultat für ältere Patienten (siehe hierzu auch Diskussion, Abschnitt 6). Zwar basiert dieses Ergebnis lediglich auf 2 placebokontrollierten Studien, diese weisen jedoch einen homogenen Effekt auf. Betrachtet man Abbildung 73 (Gesamt-Analyse zum Ansprechen Venlafaxin vs. Placebo), so ist bereits hier zu erkennen, dass diese 2 Studien die einzigen sind, die keinen numerischen Vorteil für Venlafaxin gegenüber Placebo darlegen.

Zusammenfassend zeigte sich in der Akuttherapie der Depression ein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo bei jüngeren Patienten. Für die Therapie älterer Patienten ergab sich kein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo.

Für den Vergleich von Venlafaxin und SSRI bzw. TZA ergab sich kein Hinweis auf eine relevante Interaktion zwischen Alter und Behandlungseffekt. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gegenüber diesen Substanzen gilt damit für alle untersuchten Altersklassen.

5.3.3.7 Dosis

Der eingeschlossene Studienpool enthielt zahlreiche Variationen in Bezug auf die Dosis der Testpräparate (verschiedene Dosisstärken, flexible und fixe Dosierungsschemata). Die meisten Studien verwendeten allerdings flexible Dosierungsbereiche, welche in der Gesamtschau große Überschneidungen zeigten. Aufgrund dieser überwiegenden Ähnlichkeit, aber hauptsächlich auch wegen der homogenen Datenlage in den allgemeinen Meta-Analysen wurde von einer separaten Analyse der Dosisvariationen abgesehen. Es gab keinen Hinweis für eine maßgebliche Abweichung in Bezug auf die antidepressive Wirkung bei Dosisvariationen.

5.3.3.8 Begleitende antidepressive Behandlungen

Auch im Bereich begleitender antidepressiver Behandlungen waren in vielen Venlafaxin-studien einige Entitäten ausgeschlossen (z. B. verschiedene Formen von Psychotherapie). Dies erschwerte auch hier die Operationalisierung von Subgruppen.

Es lagen in den eingeschlossenen Studien keine speziellen Subgruppenanalysen zu begleitenden antidepressiven Behandlungen vor. Auch Studien mit einem expliziten Einschluss von Patienten, die eine bestimmte Zusatzbehandlung erhielten, waren nicht vorhanden. In den eingeschlossenen Studien für Venlafaxin waren somit keine Studien vorhanden, die eine Bewertung von Subgruppen mit verschiedenen antidepressiven Begleitbehandlungen ermöglicht hätten.

5.3.3.9 Spezifische, im Vordergrund der Erkrankung stehende Einzelsymptomatik

Zur Bewertung von Subgruppen mit relevanter Einzelsymptomatik wurde, ebenfalls aufgrund divergierender Ausschlusskriterien etc., ein konkreter Einschluss von Patienten mit einem definierten Einzelsymptom vorausgesetzt (z. B. anhand bestimmter Skalenwerte zu Einzelsymptomen). Hiernach ergab sich eine relevante aktiv- und placebokontrollierte Studie (Komparator Fluoxetin), welche explizit Patienten mit Angstsymptomen anhand von Covi-Scores bei Studienbeginn einschloss [85].

Es sei erwähnt, dass für Silverstone 1999 eine weitere Publikation vorlag [120], die eine Subgruppe von Patienten mit Major Depression und komorbider generalisierter Angststörung untersuchte. Da es sich aber um eine Post-hoc-Analyse handelte und Zweifel an der Vergleichbarkeit der Gruppen in Bezug auf die Symptomschwere bestanden, wurde diese Publikation aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Für die Resultate der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Publikation inklusive des Studienberichts erfolgte eine Subgruppenbetrachtung. Ein Interaktionstest mit nur einer Studie in der zu untersuchenden Merkmalsgruppe war auch hier nicht sinnvoll durchführbar, weshalb eine Evaluierung der Einzelstudie in den Gesamt-Meta-Analysen erfolgte. Zusammenfassend stimmte das Einzelergebnis von Silverstone 1999 jeweils mit den Schlussfolgerungen zur Beleglage für die Gesamt-Meta-Analysen zu Remission, Ansprechen und Gesamtscores weitgehend überein (jeweils im Placebo-, SSRI- und Fluoxetinvergleich). Eine Ausnahme bildeten die Resultate für Ansprechraten im SSRI- und Fluoxetinvergleich. Die Gesamt-Meta-Analysen erbrachten hier einen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin anhand eines statistisch signifikanten Ergebnisses. Silverstone 1999 zeigte hingegen zwar numerische Vorteile für Venlafaxin, eine statistische Signifikanz ergab sich jedoch nicht. Insgesamt war das Studieneinzelergebnis von Silverstone aber in Übereinkunft mit den meisten Studien, die in diese Gesamt-Meta-Analysen einflossen. Aufgrund der numerisch überwiegenden Vorteile von Venlafaxin hatte sich jeweils eine statistische Signifikanz des Gesamtschätzers ergeben. Somit ist auch in diesem Fall nicht von gegenläufigen Resultaten zum Gesamteffekt für Silverstone 1999 auszugehen.

Zusammenfassend ließ sich kein klarer Unterschied in der antidepressiven Wirkung zwischen der in einer Studie eingeschlossenen Population von Angstpatienten und den übrigen placebo- und SSRI- bzw. Fluoxetin-kontrollierten Studien eruieren.

Es sei darauf hingewiesen, dass das Kriterium des konkreten Einschlusses von Patienten mit einem definierten Skalenwert auch für einige der Studien mit älteren Patienten galt. Hier durfte häufig ein bestimmter MMSE-Score zu Studienbeginn nicht unterschritten werden. Dieses Vorgehen wurde gewählt, um eine Patientenpopulation ohne größere kognitive Einbußen zu rekrutieren. Ein expliziter Einschluss einer Patientengruppe mit einer relevanten Einzelsymptomatik lag somit nicht vor.

5.3.4 Sensitivitätsanalysen

Wie bereits unter 5.3.1.2.1 erwähnt, wurde die Studienqualität von 17 Studien als mit groben Mängeln behaftet eingeschätzt. Dies machte eine gesonderte Ergebnisbewertung notwendig.

Für die jeweiligen Zielparameter, welche Belege oder Hinweise auf eine Über- bzw. Unterlegenheit von Venlafaxin zeigten und welche unter Beteiligung von Studien mit groben Mängeln zustande kamen, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Wie auch Tabelle 88 zu entnehmen ist, handelte es sich hierbei um folgende Zielparameter und Vergleiche:

- Remission, Venlafaxin versus Placebo, Nutzenbeleg für Venlafaxin
- Ansprechen, Venlafaxin versus Placebo, Nutzenbeleg für Venlafaxin
- Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin versus Placebo, Nutzenbeleg für Venlafaxin
- Ansprechen, Venlafaxin versus SSRI und Fluoxetin, Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Venlafaxin versus SSRI und Fluoxetin, Beleg für einen größeren Schaden von Venlafaxin
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Venlafaxin versus TZA, Beleg für einen geringeren Schaden von Venlafaxin
- Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse, Venlafaxin versus SSRI und Fluoxetin, Beleg für einen größeren Schaden von Venlafaxin

Zur Überprüfung dieser Ergebnisse hinsichtlich der Studienqualität wurden Meta-Analysen allein auf Basis der Studien mit leichten oder keinen Mängeln durchgeführt. Diese Analysen sind im Anhang dargestellt (siehe Abbildung 225 bis Abbildung 234).

Die Ergebnisse des jeweils kompletten Studienpools für die o. g. Zielgrößen, wie sie auch der Beleglage (Tabelle 87 und Tabelle 88) zu entnehmen sind, wurden in allen Fällen auch anhand der Meta-Analysen ohne Hinzunahme von Studien mit groben Mängeln bestätigt. Damit sind die o. g. Schlussfolgerungen als robust hinsichtlich der Studienqualität anzusehen.

Ein zweites Kriterium zur Durchführung von Sensitivitätsanalysen war eine hohe Heterogenität der Ursprungsanalyse unter Beteiligung von Studien mit groben Mängeln. Dies betraf folgende Zielparameter und Vergleiche:

- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Venlafaxin versus Placebo
- Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse, Venlafaxin versus Placebo

Zur Überprüfung der Ergebnisse wurden Meta-Analysen allein auf Basis der Studien mit leichten oder keinen Mängeln durchgeführt. Diese Analysen finden sich im Anhang bzw. im entsprechenden Ergebnisteil (siehe Abbildung 209 und Abbildung 136).

Die Ergebnisse des jeweils kompletten Studienpools für die o. g. Zielgrößen wurden nur in einem der beiden Fälle auch anhand der Meta-Analysen ohne Studien mit groben Mängeln bestätigt (Ergebnis mit hoher Heterogenität). Es handelte sich um die Analyse der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse im Vergleich von Venlafaxin und Placebo, deren Schlussfolgerung damit als robust hinsichtlich der Studienqualität anzusehen war (Details siehe Kapitel 5.3.2.9.1).

Im Fall der Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse im Vergleich von Venlafaxin und Placebo erbrachte die Sensitivitätsanalyse ohne Studien mit groben Mängeln eine verminderte Heterogenität. Die Heterogenität im Gesamtpool war damit zumindest teilweise durch die Studienqualität erklärbar (Details siehe Kapitel 5.3.2.9.1).

5.3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse – Venlafaxin

Eine zusammenfassende Übersicht über die verfügbaren Daten der für die vorliegende vorläufige Nutzenbewertung patientenrelevanten Zielgrößen ist in Tabelle 86 dargestellt. Tabelle 87 und Tabelle 88 liefern einen Gesamtüberblick zur Beleglage für alle Zielgrößen.

Ergebnis der Recherche

Mittels ausführlicher Recherche in bibliografischen Datenbanken, der Suche in Literaturverzeichnissen relevanter Übersichtsartikel und HTA-Berichten, einer Recherche in öffentlich zugänglichen Studienregistern und Zulassungsdokumenten sowie Anfragen an die Hersteller wurden insgesamt 60 relevante Studien identifiziert, zu denen hinreichend transparente Informationen vorlagen und die deshalb in die Nutzenbewertung eingingen.

Design und Qualität der relevanten Studien

In 49 der in die Nutzenbewertung eingegangenen Studienphasen wurde die Wirksamkeit von Venlafaxin in der Akuttherapie bei Patienten ab 18 Jahren untersucht. Zusätzliche 7 Studien befassten sich mit der Akuttherapie bei älteren Patienten und weitere 2 Studien beinhalteten die Behandlung therapieresistenter Patienten. Drei Langzeitstudien konnten in diese Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Es handelte sich um eine Studie zur Rückfallprävention und 2 Studien zur Rezidivprophylaxe. Alle Studien waren randomisiert, doppelblind und aktiv- und / oder placebokontrolliert.

In der Summe war die Studien- bzw. Publikationsqualität der Mehrzahl der Studien eher mäßig: 17 von 58 Akutstudien hatten grobe Mängel. Lediglich 3 Akutstudien wurden mit der Einschätzung „keine Mängel“ bewertet. Die 3 Langzeitstudien wurden als mit leichten Mängeln behaftet bewertet.

Ergebnisse zu Therapiezielen Venlafaxin

Die Zusammenfassung konzentriert sich auf den Vergleich von Venlafaxin mit Placebo sowie mit den Substanzklassen SSRI und TZA. An dieser Stelle wird auf die Darstellung von Ergebnissen zu Einzelsubstanzvergleichen verzichtet, die nicht mit einer Über- oder Unterlegenheit einer Substanz einhergingen. Diese Resultate zu einzelnen Komparatoren können Tabelle 88 entnommen werden. Die Interpretation stetiger Zielgrößen (Ergebnisse von Skalen) beinhaltet neben der Bewertung der statistischen Signifikanz zusätzlich eine Beurteilung der Relevanz von Gruppenunterschieden (siehe 4.4).

Remission

Für die Zielgröße Remission zeigte sich in den Meta-Analysen ein statistisch signifikanter Vorteil von Venlafaxin gegenüber Placebo (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 1,97 [1,64; 2,35]). Im Vergleich von Venlafaxin zu aktiven Komparatoren der Substanzklassen SSRI und TZA wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Remissionsraten beobachtet (OR [95 %-KI] der Meta-Analysen: 1,12 [0,98; 1,28]; 0,99 [0,58; 1,71]). Im Vergleich von Bupropion und Venlafaxin ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Venlafaxin (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 1,39 [1,04; 1,84]).

Damit ergab sich für die Zielgröße Remission in der Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin. Der Vergleich von Venlafaxin mit den Substanzklassen SSRI und TZA erbrachte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin. Im Vergleich von Venlafaxin und Bupropion zeigte sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin.

Änderung der depressiven Symptomatik

Ansprechen (Response)

Für die Ansprechraten ergab sich, wie bei der Remission, ein statistisch signifikanter Vorteil von Venlafaxin gegenüber Placebo (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 2,04 [1,74; 2,38]). Ein statistisch signifikanter Vorteil von Venlafaxin wurde hierbei auch für den Vergleich zu SSRI und der Einzelsubstanz Fluoxetin beobachtet (OR [95 %-KI] der Meta-Analysen: 1,20 [1,07; 1,35]; 1,26 [1,07; 1,48]). Im Vergleich von Venlafaxin zu TZAs ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 1,04 [0,75; 1,45]). Der zweite Einzelsubstanzvergleich mit statistisch signifikantem Vorteil von Venlafaxin war der gegenüber Bupropion (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 1,43 [1,06; 1,91]).

Somit ergab sich für die Zielgröße Ansprechen in der Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin. Der Vergleich von Venlafaxin mit der Substanzklasse SSRI erbrachte einen Beleg für einen Zusatznutzen, welcher auch in der Einzelsubstanzanalyse gegenüber Fluoxetin beobachtet wurde. Der Vergleich von Venlafaxin mit der Substanzklasse TZA erbrachte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin. Im Vergleich von Venlafaxin und Bupropion zeigte sich hingegen ein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin.

Depressionsskalen (Veränderung des Gesamtscores)

Zusammenfassend zeigte sich für die Gesamtscores der Depressionsskalen in der Akuttherapie der Depression für den Vergleich von Venlafaxin und Placebo ein statistisch signifikanter Vorteil für Venlafaxin. Von einer Relevanz des beobachteten Effekts war auszugehen (Hedges g [95 %-KI] der Meta-Analyse: -0,40 [-0,47; -0,32]).

Der Vergleich von Venlafaxin und SSRIs ergab ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Venlafaxin (Hedges g [95 %-KI] der Meta-Analyse: -0,09 [-0,16; -0,02]). Die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Vergleich von Venlafaxin mit der Substanzklasse TZA zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,47 [-0,80; 1,74]).

Somit ergaben die Studien auf Basis des Parameters Gesamtscore von Depressionsskalen in der Akuttherapie der Depression einen Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin im Vergleich zu Placebo. Der Vergleich von Venlafaxin mit der Substanzklasse TZA erbrachte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin. Die Untersuchung gegenüber der Substanzklasse SSRI erbrachte ein Resultat, dessen Relevanz nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden konnte. Der Zusatznutzen blieb hierbei unklar.

Änderung von Einzelsymptomen und / oder Begleitsymptomen

Angst

Daten zum Einfluss auf eine Angstsymptomatik (gemessen anhand von HAMA, HADS, BSA und Covi) wurden in 18 Studien berichtet. Hierbei lag jedoch für eine Studie, welche separat zu betrachten war, kein Nutzen gegenüber Placebo für die Ansprechrate vor, weshalb nur die Studiendaten von 17 Studien in die Bewertung eingingen.

Die Meta-Analyse der HAMA ergab in der Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: -2,85 [-3,90; -1,80]). Eine Relevanz des Effekts war hierbei gegeben, sodass ein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin vorlag. In der Therapie zur Rezidivprophylaxe blieb der Nutzen im Vergleich von Venlafaxin und Placebo unklar, unter Berücksichtigung der nicht mit Sicherheit einzuschätzenden Relevanz des beobachteten Effekts (Mittelwerte zum Studienende [Standardfehler]: Venlafaxin 6,5 [0,6], Placebo 8,4 [0,7], $p = 0,03$). Der Vergleich mit der Substanzklasse SSRI zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied und somit keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,21 [-0,34; 0,76]).

Für die HADS-Angst-Subskala konnte für den Vergleich von Venlafaxin und Placebo in einer Studie die Relevanz des Effekts aufgrund fehlender Werte nicht eingeschätzt werden. Der Nutzen blieb daher unklar. Der Vergleich von Venlafaxin und TZA zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen und keinen Zusatznutzen von Venlafaxin (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,09 [-0,98; 1,16]).

Die Daten einer Studie zur BSA erbrachten einen nicht statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Venlafaxin, Imipramin und Placebo) für den Gesamtscore. Somit ergab sich für die BSA in der Akuttherapie der Depression kein Beleg für

einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo.

Für die Covi-Skala wurde für eine Studie eine statistisch signifikante Überlegenheit von Venlafaxin gegenüber Placebo berichtet, welche nicht anhand von Werten nachvollzogen werden konnte. Die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Nutzen blieb daher unklar.

Zusammenfassend zeigte sich für die Zielgröße Angstsymptomatik in der Akuttherapie der Depression im Vergleich von Placebo und Venlafaxin ein heterogenes Bild bezogen auf die verschiedenen Messinstrumente. Es ist jedoch zu beachten, dass bei 3 der 4 Skalen jeweils nur für eine Studie Daten zum Placebovergleich vorlagen und damit die Schlussfolgerung für diese Skala jeweils durch eine Studie bestimmt wurde. Zusätzlich war in 2 Fällen ein statistisch signifikantes Ergebnis berichtet, dessen Relevanz wegen fehlender Daten fraglich blieb. Die stärkste Evidenz für den Vergleich des Einflusses auf eine Angstsymptomatik gegenüber Placebo lieferte die Meta-Analyse der HAMA. Insgesamt ist somit für die Akuttherapie von einem Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo auszugehen. In der Therapie zur Rezidivprophylaxe hingegen blieb der Nutzen von Venlafaxin unklar. Ein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber den Substanzklassen SSRI und TZA in der Akuttherapie wurde nicht beobachtet.

Schmerz

Daten zum Einfluss von Venlafaxin auf eine Schmerzsymptomatik (gemessen anhand der VAS) wurden in einer Studie erhoben und berichtet. Da es sich hierbei um einen Einzelsubstanzvergleich handelte, in dem auch keine Über- oder Unterlegenheit von Venlafaxin gezeigt wurde, wird an dieser Stelle auf eine Darstellung der Ergebnisse verzichtet (siehe Tabelle 88).

Kognition

Daten zum Einfluss von Venlafaxin auf die Kognition (gemessen anhand von d2-Test, MMSE und CFQ) wurden in 4 Studien berichtet. Da es sich hierbei ebenfalls nur um Einzelsubstanzvergleiche handelte, die mit keiner Über- oder Unterlegenheit von Venlafaxin einhergingen, werden die Ergebnisse an dieser Stelle nicht dargestellt (siehe Tabelle 88).

Schlaf

Daten zum Einfluss von Venlafaxin auf den Schlaf (gemessen anhand des Clinical Interview-Sleep Section) wurden in einer Studie erhoben und berichtet. Auch hier handelte es sich um einen Einzelsubstanzvergleich, der nicht mit einer Über- oder Unterlegenheit von Venlafaxin verbunden war; auf eine Darstellung wird an dieser Stelle verzichtet (siehe Tabelle 88).

Energie

Daten zum Einfluss auf Energie und Motivation (gemessen anhand des MEI) wurden in 2 Studien erhoben und berichtet.

Die Meta-Analyse des MEI ergab im Vergleich von Venlafaxin und Placebo ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 7,19 [4,27; 10,12]). Die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Somit blieb der Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo anhand der Analyse der Daten zum Einfluss auf Energie und Motivation in der Akuttherapie der Depression unklar.

Rückfall / Rezidiv / Verschlechterung der Symptomatik

Für diese Nutzenbewertung konnten 3 Studien identifiziert werden, in denen über mindestens 6 Monate doppelblind und nach Randomisierung Rückfall- bzw. Rezidivraten evaluiert wurden. Alle 3 Studien waren sogenannte randomized withdrawal studies. Es handelte sich um eine Studie zur Beurteilung der Rückfallprävention. Die 2 weiteren Langzeitstudien untersuchten die Rezidivprophylaxe in der Genesungsphase der antidepressiven Therapie.

Mit einer Rückfallwahrscheinlichkeit von 28 % für Venlafaxin und 52 % ($p<0,001$) für Placebo war Venlafaxin dem Placebo in der Verhinderung von Rückfällen in der Auswertung dieser einen Rückfallpräventionsstudie statistisch signifikant überlegen. Bezüglich der Depressionsskalen wurde zum Ende der Studie ein statistisch signifikanter Unterschied in der Veränderung des HAMD-21-Scores zugunsten von Venlafaxin beobachtet, welches eine kleinere Veränderung und damit stabilere Werte über die Zeit zeigte. Bezogen auf die Mittelwertsdifferenz erbrachte dieses Ergebnis einen relevanten Effekt (Behandlungsunterschied für eine Studie, Venlafaxin vs. Placebo [95 %-KI]: -4,2 [-6,24; -2,16]).

Die Langzeitstudien zur Rezidivprophylaxe zeigten in Bezug auf die Rezidive im Vergleich von Venlafaxin und Placebo statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der aktiven Substanz (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse zur Rezidivdefinition 2: 0,27 [0,18; 0,40]). Das Resultat der Meta-Analyse zu Depressionsskalen für diese Studien hatte eine hohe Heterogenität (WMD [95 %-KI] der Einzelstudien: -1,60 [-3,54; 0,34]; -4,50 [-6,84; -2,16]). Bezogen auf die Resultate der Einzelstudien zeigte sich hierbei ein Effekt zugunsten von Venlafaxin, dessen Relevanz jedoch nicht mit Sicherheit einzuschätzen war.

Insgesamt zeigte sich anhand der Ergebnisse der einzigen eingeschlossenen Langzeitstudie zur Rückfallprävention ein Hinweis auf einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo.

Die Ergebnisse der 2 eingeschlossenen Langzeitstudien zur Rezidivprophylaxe ergaben einen Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo.

Mortalität

Hinsichtlich des Parameters Mortalität ergab sich kein Beleg für einen Schaden von Venlafaxin gegenüber Placebo. Auch ein größerer bzw. geringerer Schaden gegenüber den Substanzklassen SSRI und TZA wurde nicht belegt. Dieses Ergebnis ist unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten (keine primär auf Mortalität ausgerichteten Studien und sehr geringe Ereignisraten) zu interpretieren, weshalb an dieser Stelle auch keine Zahlenangaben zu Einzelergebnissen gemacht werden.

Suizidalität

Auch die Daten zur Zielgröße Suizidalität sind unter Berücksichtigung der limitierten Aussagekraft der Studien zu evaluieren, weshalb auch hier keine Zahlenangaben zu Einzelergebnissen gemacht werden. Es zeigte sich kein Beleg für einen Schaden von Venlafaxin gegenüber Placebo. Auch ein größerer bzw. geringerer Schaden gegenüber den aktiven Komparatorsubstanzklassen SSRI und TZA wurde nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zum Einfluss auf gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand SF-36, QLDS, Q-LES-Q und GLF) wurden in 9 Studien erhoben und berichtet.

Die Studie zur Rezidivprophylaxe berichtete einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Venlafaxin und Placebo für den Summenscore psychische Gesundheit des SF-36, dessen Relevanz jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden konnte (Mittelwerte zum Studienende [Standardfehler]: Venlafaxin 44,5 [1,3], Placebo 40,5 [1,3], p = 0,020). Für den SF-36 Summenscore körperliche Gesundheit ergab sich ein nicht statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich von Venlafaxin und Placebo (Mittelwerte zum Studienende [Standardfehler]: Venlafaxin 52,6 [0,8], Placebo 53,3 [0,8], p = 0,490). Damit blieb der Nutzen von Venlafaxin für den Summenscore psychische Gesundheit unklar, während für die körperliche Gesundheit in der Rezidivprophylaxe der Depression aus dem Vergleich zu Placebo kein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin beobachtet wurde.

Für die QLDS lieferten 2 relevante Studien Daten. Da es sich hierbei um Einzelsubstanzvergleiche handelte, in denen auch keine Über- oder Unterlegenheit von Venlafaxin gezeigt wurde, wird an dieser Stelle auf eine Darstellung der Ergebnisse verzichtet (siehe Tabelle 88).

Die Meta-Analysen des Q-LES-Q zeigten im Vergleich von Venlafaxin und Placebo ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin, dessen Relevanz jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden konnte (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 5,30 [2,58; 8,02]). Der Nutzen blieb daher unklar. Die Studie zur Rezidivprophylaxe berichtete einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Venlafaxin und Placebo, dessen Relevanz

jedoch ebenfalls nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden konnte (Mittelwerte zum Studienende [Standardfehler]: Venlafaxin 72,3 [1,3], Placebo 67,3 [1,3], p = 0,004). Daher blieb auch hier der Nutzen unklar. Der Vergleich von Venlafaxin mit der Substanzklasse SSRI ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied und damit keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin in der Akuttherapie (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: -0,47 [-1,94; 1,00]).

Für die GLF zeigten sich in einer Studie statistisch signifikant bessere Scores in der Venlafaxin-Gruppe zum Endpunkt im Vergleich zu Placebo (Mittelwerte zum Endpunkt [Standardabweichung]: Venlafaxin 55,7 [11,0], Placebo 50,9 [11,5], p = 0,002). Die Relevanz des Effekts konnte jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden, somit blieb der Nutzen unklar.

Zusammenfassend blieb der Nutzen von Venlafaxin für die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität sowohl in der Therapie zur Rezidivprophylaxe als auch in der Akuttherapie der Depression unklar.

Ein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber der Substanzklasse SSRI für die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Akuttherapie wurde nicht beobachtet.

Soziales Funktionsniveau einschließlich Arbeits- und Erwerbsfähigkeit

Daten zum Einfluss auf das soziale Funktionsniveau (gemessen anhand EWPS, SAS-SR und / oder SDS) wurden in 5 Studien erhoben und berichtet.

Für die EWPS lagen Daten zu einer Studie vor. Auch hier handelte es sich um einen Einzelsubstanzvergleich, der nicht mit einer Über- oder Unterlegenheit von Venlafaxin verbunden war; auf eine Darstellung wird an dieser Stelle verzichtet (siehe Tabelle 88).

Für die SAS-SR wurden zwar statistisch signifikante Vorteile von Venlafaxin gegenüber Placebo berichtet, aufgrund fehlender Werte blieb die Relevanz des Effekts jedoch unsicher. Für die Langzeittherapie zur Rezidivprophylaxe wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Venlafaxin und Placebo berichtet, dessen Relevanz jedoch auch nicht sicher einschätzbar war (Mittelwerte zum Studienende [Standardfehler]: Venlafaxin 1,86 [0,04], Placebo 2,01 [0,04], p = 0,006). Zusammenfassend blieb der Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo anhand der Daten zur SAS-SR für die Akuttherapie und die Rezidivprophylaxe unklar.

Für die SDS zeigte die Meta-Analyse im Vergleich von Venlafaxin und Placebo ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: -3,06 [-4,19; -1,93]). Von einer Relevanz des Effekts war hierbei auszugehen. Somit ergab sich für die SDS in der ambulanten Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo ein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin.

Zusammenfassend ergab sich hinsichtlich des Einflusses auf das soziale Funktionsniveau ein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo in der ambulanten Akuttherapie der Depression („Kurzzeit"-Akutstudien). Es ist zu beachten, dass der Beleg für einen Nutzen anhand der Daten zur SDS zustande kam, einer Skala, die zur Bewertung des allgemeinen sozialen Funktionsniveaus dient. Die Ergebnisse zur SAS-SR konnten wegen fehlender Daten nicht abschließend interpretiert werden. Der Nutzen blieb unklar. Auch für den Vergleich von Venlafaxin und Placebo in der Rezidivprophylaxe blieb der Nutzen unklar.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Im Bereich unerwünschter Arzneimittelwirkungen wurden zunächst die 3 Zielgrößen Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse untersucht.

Für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse und Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigten sich folgende Resultate: In der Akuttherapie der Depression ergab sich aus dem Vergleich zu Placebo kein Beleg für einen Schaden von Venlafaxin für die Gesamtraten (OR [95 %-KI] der Einzelstudien, hohe Heterogenität: von 0,66 [0,24; 1,82] bis 18,57 [1,95; 176,49]). Die Analyse der Abbruchraten erbrachte einen Beleg für einen Schaden von Venlafaxin (OR [95 %-KI] der Einzelstudien, hohe Heterogenität: von 0,47 [0,19; 1,16] bis 6,19 [0,73; 52,41]; OR [95 %-KI] der Analyse ohne Studien mit groben Mängeln: 2,47 [1,81; 3,37]). Für die Rückfallprävention und Rezidivprophylaxe ergab sich für beide Parameter kein Beleg für einen Schaden (keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Venlafaxin und Placebo; Rückfallprävention: 97 vs. 93 %, $p = 0{,}112$ und 11 vs. 11 %, $p = 0{,}796$; Rezidivprophylaxe: OR [95 %-KI] der Meta-Analysen: 1,20 [0,83; 1,73] und 0,51 [0,26; 1,01]). Der Vergleich von Venlafaxin mit der Substanzklasse SSRI erbrachte für beide Zielparameter einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Venlafaxin und damit einen Beleg für einen größeren Schaden (OR [95 %-KI] der Meta-Analysen: 1,31 [1,14; 1,50] und 1,38 [1,15; 1,66]), welcher auch in der Einzelsubstanzanalyse gegenüber Fluoxetin beobachtet wurde (OR [95 %-KI] der Meta-Analysen: 1,33 [1,14; 1,56] und 1,46 [1,17; 1,83]).

Der Vergleich von Venlafaxin mit der Substanzklasse TZA sowie mit weiteren Substanzen wies einige Unterschiede zwischen den beiden Zielgrößen auf, weshalb die Ergebnisse nun getrennt dargestellt werden:

Für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse erbrachte der TZA-Vergleich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin und einen Beleg für einen geringeren Schaden, welcher sich auch in den Analysen gegenüber den Einzelsubstanzen Amitriptylin und Clomipramin zeigte (OR [95 %-KI] der Meta-Analysen: 0,65 [0,47; 0,89]; 0,47 [0,24;

0,93] und 0,49 [0,24; 0,98]). Im Vergleich von Venlafaxin und Trazodon schließlich zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Venlafaxin bei älteren Patienten und damit ein Hinweis für einen geringeren Schaden von Venlafaxin (20 vs. 37 %, p = 0,049).

Für die Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigte sich im Vergleich von Venlafaxin mit der Substanzklasse TZA hingegen kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Venlafaxin anhand eines statistisch nicht signifikanten Unterschieds (RD [95 %-KI] der Meta-Analyse: -0,01 [-0,05; 0,02]). Ausschließlich der Vergleich von Maprotilin und Venlafaxin erbrachte einen statistisch signifikanten Vorteil von Venlafaxin und damit einen Hinweis auf einen geringeren Schaden (RD [95 %-KI] der Einzelstudie: -0,09 [-0,17; -0,01]).

Die Ergebnisse für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unterschieden sich insofern von den oben genannten Resultaten für die beiden anderen Parameter, als für keinen Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied erbracht wurde und damit kein Schaden bzw. größerer oder geringerer Schaden von Venlafaxin belegt wurde. Somit ergab sich in der Akuttherapie sowie der Rückfallprävention und Rezidivprophylaxe (hohe Heterogenität) der Depression aus dem Vergleich zu Placebo kein Beleg für einen Schaden von Venlafaxin (OR [95 %-KI] der Meta-Analysen / Einzelstudien: Akuttherapie: 1,27 [0,81; 2,00]; Rückfallprävention: 6 vs. 3 %, p = 0,171 und Rezidivprophylaxe von 0,51 [0,15; 1,74] bis 2,18 [0,84; 5,67]). Der Vergleich von Venlafaxin mit der Substanzklasse SSRI und TZA erbrachte keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden (OR bzw. RD [95 %-KI] der Meta-Analysen: 0,96 [0,68; 1,34] bzw. 0,00 [-0,03; 0,04]).

Sexuelle Dysfunktion

Daten zur sexuellen Dysfunktion (gemessen anhand des CSFQ) wurden in 2 Studien erhoben und berichtet.

Anhand von statistisch nicht signifikanten Unterschieden im CSFQ ergab sich in der Akuttherapie der Depression aus dem Vergleich zu Placebo kein Beleg für einen Schaden von Venlafaxin (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: -0,08 [-1,33; 1,17]). Somit zeigte sich für die Zielgröße sexuelle Dysfunktion in der Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Schaden von Venlafaxin.

Anzahl der Patienten mit Bluthochdruck

Anhand der Anzahl der Patienten mit Bluthochdruck ergab sich kein Beleg für einen Schaden von Venlafaxin gegenüber Placebo. Dieses Ergebnis ist unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten (keine primär auf Bluthochdruck ausgerichteten Studien und geringe Ereignisraten) zu interpretieren, weshalb an dieser Stelle auch keine Zahlenangaben zu Einzelergebnissen gemacht werden.

Komplikationen von Begleiterkrankungen (z. B. vaskuläre Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit)

In den eingeschlossenen Studien für Venlafaxin waren keine adäquaten Informationen vorhanden, die eine Bewertung des Zielparameters Komplikationen von Begleiterkrankungen ermöglicht hätten.

Subgruppenanalysen

Geschlecht

Ein Interaktionstest der vorhandenen Daten zum Depressionsskalen-Gesamtscore getrennt nach Geschlecht ergab kein statistisch signifikantes Ergebnis (zum Signifikanzniveau 0,2) für den Vergleich von Venlafaxin gegenüber Placebo, SSRI und Bupropion (p = 0,203; 0,91; 0,33). Da keine Interaktion bestand, wurden auch keine Meta-Analysen getrennt nach Geschlecht durchgeführt. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gilt damit für Männer und Frauen.

Schweregrad

Im Vergleich von Venlafaxin und Placebo sowie der Substanzklasse TZA zeigte sich für keinen untersuchten Parameter (Ansprechen, Depressionsskalen-Gesamtscore; Placebo: p = 0,54; 0,74, TZA: p = 0,56; 0,59) eine Interaktion zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und dem Behandlungseffekt (zum Signifikanzniveau 0,2). Zwei placebo- und Bupropion-kontrollierte Studien lieferten Daten stratifiziert anhand eines MADRS-Werts von 30 Punkten. Auch hier ergab eine durchgeführte Meta-Regression zwischen den 2 Schweregradgruppen im Vergleich von Venlafaxin und Placebo bzw. Bupropion kein statistisch signifikantes Resultat (zum Signifikanzniveau 0,2; p = 0,53 bzw. 0,75).

Ein Interaktionstest anhand der bei Studienbeginn vorliegenden Depressionsskalen-Gesamtscores erbrachte lediglich ein statistisch signifikantes Ergebnis (zum Signifikanzniveau 0,2) für Ansprechen im Vergleich von Venlafaxin und SSRI (p = 0,08). Aufgrund dieser Interaktion wurden weitere Meta-Analysen durchgeführt. Hierbei ergab sich für den Subpool der Studien mit prozentualer Erkrankungsschwere <50 % des Maximalscores kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsalternativen (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 1,10 [0,97; 1,25]). Für den Subpool der schwerer erkrankten Studienpopulation mit >50 % zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Venlafaxin (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 1,46 [1,10; 1,95]). Dieses Ergebnis stand der nicht beobachteten Interaktion für den Gesamtscore im Vergleich SSRI und Venlafaxin und den Ergebnissen zweier Studien, die für schwerer erkrankte Subpopulationen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Venlafaxin und Sertralin bzw. Fluoxetin beobachteten, gegenüber.

Die Datenlage bezüglich einer relevanten Interaktion zwischen Schweregrad und Behandlungseffekt im Sinne eines Zusatznutzens von Venlafaxin gegenüber SSRI ausschließlich bei Patienten mit höherer Erkrankungsschwere war somit nicht eindeutig. Die Ergebnisse wurden deshalb nicht als Beleg, sondern als ein Hinweis darauf gewertet, dass der Zusatznutzen von Venlafaxin eher für Patienten mit höherem Schweregrad der Depression gilt als für Patienten mit niedrigerem Schweregrad.

Für den Vergleich von Venlafaxin mit Placebo, TZA oder Bupropion ergab sich kein Hinweis auf eine relevante Interaktion zwischen Schweregrad und Behandlungseffekt. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gegenüber diesen Substanzen gilt damit für alle untersuchten Schweregrade.

Behandlungsresistenz

Ein Interaktionstest anhand der vorhandenen Daten zu 2 Studien mit therapieresistenten Patienten gegenüber dem Rest der SSRI-kontrollierten Studien zeigte keinen statistisch signifikanten Wert (zum Signifikanzniveau 0,2) und damit keine relevante Interaktion zwischen der Therapieresistenz und dem Effekt für den Parameter Ansprechen ($p = 0,93$). Somit wurde keine weitere Untersuchung auf einen Nutzen / Zusatznutzen durchgeführt. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gegenüber SSRI galt damit für therapieresistente Patienten (gemäß den Einschlusskriterien der beiden Studien) und nicht explizit therapieresistente Populationen (gemäß den Einschlusskriterien der anderen Studien) gleichermaßen.

Versorgungssetting

Insgesamt enthielt der Studienpool 3 Studien mit ausschließlich stationären Patienten. Es handelte sich hierbei um aktivkontrollierte Studien mit den Komparatoren Fluoxetin, Imipramin und Nortriptylin, sodass ein Vergleich zu den ambulanten Studien für den TZA-Pool durchführbar war.

Für die einzelne Studie mit Fluoxetin als Komparator war eine sinnvolle Durchführung eines Interaktionstests gegenüber ambulanten SSRI-Studien nicht möglich. Insgesamt stimmte das Einzelergebnis der Studie weitgehend mit den Schlussfolgerungen zur Beleglage für die Gesamt-Meta-Analysen zu Remission, Ansprechen und Gesamtscores überein (jeweils im SSRI- und Fluoxetinvergleich).

Ein Interaktionstest zu Venlafaxin und TZA im Vergleich von ambulanten und stationären Patienten erbrachte eine statistisch signifikante Interaktion (zum Signifikanzniveau 0,2) zwischen Versorgungssetting und Behandlungseffekt für den Parameter Ansprechen ($p = 0,08$). Aufgrund dieser Interaktion wurden weitere Meta-Analysen durchgeführt. Für beide Subpools der Studien (ambulant und stationär) ergaben sich keine statistisch

signifikanten Unterschiede zwischen Venlafaxin und TZA für den Parameter Ansprechen (OR [95 %-KI] der Meta-Analysen: 1,27 [0,82; 1,96] und 0,65 [0,39; 1,08]).

Zusammenfassend zeigte sich in der Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber TZA für ambulante und stationäre Patienten. Bezogen auf eine relevante stationäre Studie ließ sich kein klarer Unterschied in der antidepressiven Wirkung zu den übrigen SSRI- bzw. Fluoxetin-kontrollierten Studien eruieren.

Vorliegen psychiatrischer und / oder somatischer Komorbidität

Im Nutzenbewertungspool lag eine Studie vor, welche explizit einen Einschluss von Patienten mit einer bestimmten Komorbidität anhand eines geeigneten Diagnosekriteriums (ICD-10, DSM) aufwies. Die Teilnehmer dieser placebokontrollierten Studie mit älteren Patienten mussten neben der Diagnose MDD nach DSM-IV auch das Kriterium einer milden oder moderaten Demenz nach DSM-IV erfüllen.

Ein Interaktionstest mit nur einer Studie war nicht sinnvoll durchführbar. Die Einzelergebnisse der Studie wichen vom jeweiligen Gesamtergebnis der Meta-Analysen zu Ansprechen und Gesamtscores ab. Da es sich bei dieser Studie neben einer dementen auch um eine Population älterer Patienten handelte, war nicht klar, ob die beschriebenen gegenläufigen Effektivitätsresultate der Studie auf die Demenz, das Alter oder beide Merkmale der Population zurückzuführen waren (siehe unten, Resultat für die Subgruppe Alter). Es blieb somit unklar, ob die Komorbidität Demenz einen Einfluss auf die antidepressive Wirkung hat.

Alter

Bei einer Altersgrenze von 60 bzw. 65 Jahren für ältere Patienten beinhaltete der Venlafaxin-Studienpool 14 Studien, die ausschließlich jüngere Patienten einschlossen (eine Studie zwischen 18 und 55 Jahren), und 7 Studien mit Patienten ≥ 60 bzw. 65 Jahre.

Die Meta-Regressionen zu Venlafaxin und TZA sowie SSRI im Vergleich von älteren und jüngeren Patienten ergaben keine statistisch signifikanten Interaktionen (zum Signifikanzniveau 0,2) für die Ansprechrate (TZA: $p = 0,36$; SSRI: $p = 0,71$). Im Vergleich zu Placebo ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion zwischen Alter und Behandlungseffekt ($p = 0,001$). Dieser Effekt wurde getrennt für einen Studienpool älterer und jüngerer Patienten im Vergleich von Venlafaxin und Placebo in Meta-Analysen evaluiert. Für den Subpool der jüngeren Studienpopulation zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Placebo zugunsten von Venlafaxin für den Parameter Ansprechen (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 2,26 [1,85; 2,77]). Im Gegensatz hierzu erbrachte die Analyse für den Subpool der älteren Studienpopulation keinen statistisch signifikanten Unterschied (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,83 [0,48; 1,42]).

Zusammenfassend zeigte sich in der Akuttherapie der Depression ein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo bei jüngeren Patienten. Für die Therapie älterer Patienten ergab sich kein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo.

Für den Vergleich von Venlafaxin und SSRI bzw. TZA ergab sich kein Hinweis auf eine relevante Interaktion zwischen Alter und Behandlungseffekt. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gegenüber diesen Substanzen gilt damit für alle untersuchten Altersklassen.

Spezifische, im Vordergrund der Erkrankung stehende Einzelsymptomatik

Eine Studie benannte einen konkreten Einschluss von Patienten mit einem definierten Einzelsymptom. Diese aktiv- und placebokontrollierte Studie (Komparator Fluoxetin) schloss explizit Patienten mit Angstsymptomen anhand von Covi-Scores bei Studienbeginn ein.

Ein Interaktionstest mit nur einer Studie in der zu untersuchenden Merkmalsgruppe war auch hier nicht sinnvoll durchführbar. Insgesamt stimmte das Einzelergebnis der Studie weitgehend mit den Schlussfolgerungen zur Beleglage für die Gesamt-Meta-Analysen zu Remission, Ansprechen und Gesamtscores überein (jeweils im Placebo-, SSRI- und Fluoxetinvergleich). Somit ließ sich kein klarer Unterschied in der antidepressiven Wirkung zwischen der in einer Studie eingeschlossenen Population von Angstpatienten und den übrigen placebo- und SSRI- bzw. Fluoxetin-kontrollierten Studien eruieren.

Tabelle 86: Übersicht der patientenrelevanten Daten zu Therapiezielen (Venlafaxin)

	Depression	Angst	Schmerz	Energie	Kognition	Schlaf	Somati-sierung	Lebens-qualität	soziales Funktionsniveau	UEs	sexuelle Dysfunktion
Akutstudien											
lediglich placebokontrolliert											
Cunningham 1997[b]	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Khan 1998[b]	● / ■	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Mendels 1993[b]	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Rudolph 1998	●	(●)	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Schweizer 1994[a,b]	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Thase 1997[b]	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-
0600C1-217-US-CSR-45150[b]	*(■)*	-	-	-	-	-	-	-	-	■	-
600A-303-US[a,b]	■	-	-	-	-	-	-	-	-	■	-
0600A1-343-GMR-25304[a]	■	-	-	-	-	-	-	-	-	■	-
0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642[a]	■	-	-	-	-	-	-	-	-	■	-
aktiv- und placebokontrolliert											
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor											
Fluoxetin											
Nemeroff 2007	●	-	-	-	-	-	-	●	-	●	-
Rudolph 1999	●	●	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Silverstone 1999	●	●	-	-	-	-	-	-	-	●	-
0600A1-372-US GMR-32822	■	-	-	-	-	-	-	-	-	■	-
GMA-016-CSR[c]	■	-	-	-	-	-	-	-	-	■	-

(Fortsetzung)

Tabelle 86 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Daten zu Therapiezielen (Venlafaxin)

	Depression	**Angst**	**Schmerz**	**Energie**	**Kognition**	**Schlaf**	**Somati-sierung**	**Lebens-qualität**	**soziales Funktionsniveau**	**UEs**	**sexuelle Dysfunktion**
Paroxetin											
0600B-367-EU GMR-25782	■	■	-	-	-	-	-	-	-	■	-
Sertralin											
0600C1-402-US-CA-CSR-48579	■	(■)	-	-	-	-	-	(■)	(■)	■	-
Vergleichssubstanz kombinierter 5-HT-NA-Rückaufnahmeinhibitor											
Imipramin											
Lecrubier 1997	●	●	-	-	-	-	-	-	●	●	-
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver DA-Rückaufnahmeinhibitor											
Bupropion											
AK130939	●	●	-	●	-	-	-	●	●	■	●
WXL101497	●	●	-	●	-	-	-	●	●	■	●
Vergleichssubstanz andere Wirkmechanismen											
Trazodon											
Cunningham 1994[b]	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-
lediglich aktivkontrolliert											
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor											
Clomipramin											
Samuelian 1998	●	■	-	-	-	-	-	-	-	●	-
0600A-326-GMR-20004	■	■	-	-	-	-	-	-	-	■	-

(Fortsetzung)

Tabelle 86 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Daten zu Therapiezielen (Venlafaxin)

	Depression	**Angst**	**Schmerz**	**Energie**	**Kognition**	**Schlaf**	**Somati-sierung**	**Lebens-qualität**	**soziales Funktionsniveau**	**UEs**	**sexuelle Dysfunktion**
Escitalopram											
Bielski 2004	●	●	-	-	-	-	-	●	-	●	-
Montgomery 2004b	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Fluoxetin											
Alves 1999	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Clerc 1994	●	■	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Costa e Silva 1998	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Dierick 1996	● / ■	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Keller 2007a *0600B-100469 GMA CSR 64337: Akutphase*	●	●	-	-	-	-	-	●	●	●	-
Tylee 1997	●	●	-	-	-	●	-	-	-	●	-
Tzanakaki 2000	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-
600A-332-US-GMR-21989	■	-	-	-	-	-	-	-	-	■	-
600A-654-AU	■	*(■)*	*(■)*	-	-	-	-	-	-	■	-
TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156	■	■	-	-	-	-	-	-	-	■	-
Fluvoxamin											
0600A1-347-FR-NE-CSR	*(■)*	-	-	-	-	-	-	-	-	■	-
Paroxetin											
McPartlin 1998[b]	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-
0600A1-349-NE-UK-CSR	*(■)*	-	-	-	-	-	-	-	-	■	-
0600-428-IT-SDC-3993	■	-	-	-	-	-	-	-	-	■	-

(Fortsetzung)

Tabelle 86 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Daten zu Therapiezielen (Venlafaxin)

	Depression	**Angst**	**Schmerz**	**Energie**	**Kognition**	**Schlaf**	**Somati-sierung**	**Lebens-qualität**	**soziales Funktionsniveau**	**UEs**	**sexuelle Dysfunktion**
Sertralin											
Mehtonen 2000	● / ■	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Shelton 2006	●	●	-	-	-	-	-	●	-	●	-
Sir 2005	●	●	●	-	-	-	-	●	●	●	-
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver NA-Rückaufnahmeinhibitor											
Maprotilin											
0600A-321-GMR-18105[b]	■	*(■)*	-	-	-	-	-	-	-	■	-
Vergleichssubstanz kombinierter 5-HT-NA-Rückaufnahmeinhibitor											
Amitriptylin											
Gentil 2000	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Sauer 2003	●	-	-	-	●	-	-	-	-	●	-
Zhang 2000	●	●	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Imipramin											
Benkert 1996	●	(●)	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Vergleichssubstanz Monoaminooxidasehemmer											
Moclobemid											
0600A1_351_GE-CSR_43127	*(■)*	-	-	-	-	-	-	-	-	■	-
Vergleichssubstanz andere Wirkmechanismen											
Mirtazapin											
Benkert 2006	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-

(Fortsetzung)

Tabelle 86 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Daten zu Therapiezielen (Venlafaxin)

	Depression	Angst	Schmerz	Energie	Kognition	Schlaf	Somati-sierung	Lebens-qualität	soziales Funktionsniveau	UEs	sexuelle Dysfunktion
spezielle Fragestellungen											
Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung											
Corya 2006	●	●	-	-	-	-	-	● / ■	-	●	■
lediglich aktivkontrolliert											
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor											
Citalopram											
0600B-671-UK	■	-	-	-	-	-	-	-	-	■	-
ältere Patienten											
lediglich placebokontrolliert											
De Vasconcelos Cunha 2007	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-
aktiv- und placebokontrolliert											
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor											
Fluoxetin											
Schatzberg 2006[c]	● / ■	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-
lediglich aktivkontrolliert											
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver 5-HT-Rückaufnahmeinhibitor											
Citalopram											
Allard 2004	●	-	-	-	■	-	-	-	-	●	-

(Fortsetzung)

Tabelle 86 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Daten zu Therapiezielen (Venlafaxin)

	Depression	Angst	Schmerz	Energie	Kognition	Schlaf	Somati-sierung	Lebens-qualität	soziales Funktionsniveau	UEs	sexuelle Dysfunktion
Vergleichssubstanz überwiegender oder selektiver NA-Rückaufnahmeinhibitor											
Nortriptylin											
Kok 2007	●	-	-	-	●	-	-	-	-	●	-
Vergleichssubstanz andere Wirkmechanismen											
Dosulepin											
Mahapatra 1997[b]	●	■	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Trick 2004	●	-	-	-	●	-	-	●	-	●	-
Trazodon											
Smeraldi 1998	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Rückfallprävention (Langzeittherapie)											
Simon 2004[b]	● / ■	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-
Rezidivprophylaxe (Langzeittherapie)											
Keller 2007b *0600B-100469 GMA CSR 64337: (Genesungsphase B)*	●	●	-	-	-	-	-	●	●	●	-
Kocsis 2007 *0600B-100469 GMA CSR 64337: (Genesungsphase A)*	●	●	-	-	-	-	-	●	●	●	-
Montgomery 2004a[b]	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-

(Fortsetzung)

Tabelle 86 (Fortsetzung): Übersicht der patientenrelevanten Daten zu Therapiezielen (Venlafaxin)

■*: Angaben stammen hauptsächlich aus Studienberichten der Hersteller.*
● / ■*: Daten aus Studienberichten und öffentlich zugänglichen Dokumenten zu verschiedenen Skalen vorhanden.*
(●): Daten erhoben aber nicht berichtet
●: Daten berichtet
a: Studie ist aktiv- und placebokontrolliert, die aktive Vergleichssubstanz wurde jedoch nach deutschem Zulassungsstatus überdosiert und wird in der vorliegenden Analyse nicht betrachtet.
b: In diesen Studien wurde die Erhebung von „Quality of life“(Qol)-Daten berichtet, jedoch nicht weiter spezifiziert (Benennung der relevanten Skalen).
c: In diesen Studien wurde die Erhebung von „Quality of life“(Qol)-Daten berichtet, jedoch miteinander in Konflikt stehende Informationen geliefert (Erwähnung verschiedener Sets von Skalen).
Qol: Quality of life, UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 87: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen – Substanzklassen (Venlafaxin)

Therapieschema / **Zielgröße**	**Venlafaxin vs. Placebo**		**Venlafaxin vs. SSRI**	**Venlafaxin vs. TZA**
	Kurzzeit-Akutstudien	Langzeitstudien Rückfallprävention / Rezidivprophylaxe	Kurzzeit-Akutstudien	Kurzzeit-Akutstudien
Remission	V+	n. r.	↔	↔
Ansprechen	V+	n. r.	V+	↔
Depressionsskalen-Gesamtscore	V+	Siehe Verschlechterung der Symptomatik unten	±?	↔
HAMA	V+	/ ±?	↔	
HADS	±?			↔
BSA	↔			
Covi	±?			
Angst gesamt	V+	/ ±?	↔	↔

(Fortsetzung)

Tabelle 87 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen – Substanzklassen (Venlafaxin)

Therapieschema / **Zielgröße**	**Venlafaxin vs. Placebo**		**Venlafaxin vs. SSRI**	**Venlafaxin vs. TZA**
	Kurzzeit-Akutstudien	Langzeitstudien Rückfallprävention / Rezidivprophylaxe	Kurzzeit-Akutstudien	Kurzzeit-Akutstudien
Schmerz gesamt (VAS)				
d2-Test				
MMSE				
CFQ				
Kognition gesamt				
Schlaf gesamt (Clinical Interview-Sleep Section)				
Energie gesamt (MEI)	±?			
Rückfall / Rezidiv	n. r.	(V+) / V+	n. r.	n. r.
Verschlechterung der Symptomatik (Depressionsskalen)	n. r.	(V+) / ±?	n. r.	n. r.
Gesamt	n. r.	(V+) / V+	n. r.	n. r.

(Fortsetzung)

Tabelle 87 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen – Substanzklassen (Venlafaxin)

Therapieschema / **Zielgröße**	**Venlafaxin vs. Placebo**		**Venlafaxin vs. SSRI**	**Venlafaxin vs. TZA**
	Kurzzeit-Akutstudien	Langzeitstudien Rückfallprävention / Rezidivprophylaxe	Kurzzeit-Akutstudien	Kurzzeit-Akutstudien
Mortalität	(↔)	(↔) / (↔)	(↔)	(↔)
Suizidalität / Suizide / versuchte Suizide	(↔)	/ (↔)	(↔)	(↔)
SF-36 Faktorenscore Psychische Gesundheit		/ ±?		
SF-36 Faktorenscore Körperliche Gesundheit		/ ↔		
QLDS				
Q-LES-Q	±?	/ ±?	↔	
GLF	±?			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gesamt	±?	/ ±?	↔	

(Fortsetzung)

Tabelle 87 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen – Substanzklassen (Venlafaxin)

Therapieschema / Zielgröße		Venlafaxin vs. Placebo		Venlafaxin vs. SSRI	Venlafaxin vs. TZA
		Kurzzeit-Akutstudien	Langzeitstudien Rückfallprävention / Rezidivprophylaxe	Kurzzeit-Akutstudien	Kurzzeit-Akutstudien
SAS-SR		±?	/ ±?		
EWPS					
SDS		V+			
Soziales Funktionsniveau gesamt		V+	/ ±?		
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	**Unerwünschte Ereignisse**	↔	↔ / ↔	V-	V+
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	↔	↔ / ↔	↔	↔
	Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	V-	↔ / ↔	V-	↔
	Sexuelle Dysfunktion	↔			
	Bluthochdruck	(↔)	/ (↔)		

(Fortsetzung)

Tabelle 87 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen – Substanzklassen (Venlafaxin)

n. r.: nicht relevant für diese Studie

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

±?: unklares Ergebnis hinsichtlich Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen; Einschätzung der Relevanz des Effekts unsicher / nicht möglich

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

*: Vorhandene Daten wurden nicht betrachtet, da kein Nutzennachweis im Subpool vorhanden war.

Leere Zellen: keine Daten vorhanden

V+ / V-: Beleg für eine Überlegenheit bzw. Unterlegenheit von Venlafaxin

(V+) / (V-): Hinweis auf eine Überlegenheit bzw. Unterlegenheit von Venlafaxin

BSA: Brief Scale for Anxiety, CFQ: Cognitive Failures Questionnaire, Covi: Covi-Skala, d2-Test: d2 Aufmerksamkeit / Konzentration, EWPS: Endicott Work Productivity Scale, GLF: General Life Functioning Scale, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, HAMA: Hamilton Anxiety Scale, MEI: Motivation and Energy Inventory, MMSE: Mini Mental State Examination, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, SAS-SR: Social Adjustment Scale-Self-Report, SDS: Sheehan Disability Scale, SF-36: Short-Form-36, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: tri- und tetrazyklische Antidepressiva, VAS: Visuelle Analog Skala, vs.: versus

Tabelle 88: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen – Einzelsubstanzen (Venlafaxin)

Therapieschema / Zielgröße	vs. SSRI						vs. TZA									
	Ven vs. Cit	**Ven vs. Esc**	**Ven vs. Flu**	**Ven vs. Fluv**	**Ven vs. Par**	**Ven vs. Ser**	**Ven vs. Ami**	**Ven vs. Clo**	**Ven vs. Dos**	**Ven vs. Imi**	**Ven vs. Mapr**	**Ven vs. Nor**	**Ven vs. Bup**	**Ven vs. Mirt**	**Ven vs. Mocl**	**Ven vs. Traz**
	Kurz/Lang	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz/Lang	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz
Remission	↔[a] / ↔[b]	↔	↔		↔	↔	↔		/ ↔[b]			↔[b]	V+	↔		
Ansprechen	↔[a] / ↔[b]	↔	V+		↔	↔	↔	↔	↔[b] / ↔[b]	↔	↔	↔[b]	V+	↔		↔
Depressionsskalen-Gesamtscore	↔[a] / ↔[b]	↔	±?		↔	↔	↔	↔	↔[b] / ↔[b]	↔	↔	↔[b]	±?	↔		↔ / ±?[b]
HAMA		↔	↔			↔	↔						↔			
HADS			↔					↔	↔[b] /							
BSA										↔						
Covi					*											
Angst gesamt		↔	↔		*	↔	↔	↔	↔[b] /	↔			↔			

(Fortsetzung)

Tabelle 88 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen – Einzelsubstanzen (Venlafaxin)

Therapieschema / Zielgröße	vs. SSRI						vs. TZA									
	Ven vs. Cit	**Ven vs. Esc**	**Ven vs. Flu**	**Ven vs. Fluv**	**Ven vs. Par**	**Ven vs. Ser**	**Ven vs. Ami**	**Ven vs. Clo**	**Ven vs. Dos**	**Ven vs. Imi**	**Ven vs. Mapr**	**Ven vs. Nor**	**Ven vs. Bup**	**Ven vs. Mirt**	**Ven vs. Mocl**	**Ven vs. Traz**
	Kurz/Lang	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz/Lang	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz
Schmerz gesamt (VAS)						↔										
d2-Test							↔									
MMSE	/ ↔[b]											↔[b]				
CFQ									/ ↔[b]							
Kognition gesamt	/ ↔[b]						↔		/ ↔[b]			↔[b]				
Schlaf gesamt (Clinical Interview-Sleep Section)			↔													
Energie gesamt (MEI)													↔			

(Fortsetzung)

Tabelle 88 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen – Einzelsubstanzen (Venlafaxin)

Therapieschema / **Zielgröße**	**vs. SSRI**						**vs. TZA**									
	Ven vs. Cit	**Ven vs. Esc**	**Ven vs. Flu**	**Ven vs. Fluv**	**Ven vs. Par**	**Ven vs. Ser**	**Ven vs. Ami**	**Ven vs. Clo**	**Ven vs. Dos**	**Ven vs. Imi**	**Ven vs. Mapr**	**Ven vs. Nor**	**Ven vs. Bup**	**Ven vs. Mirt**	**Ven vs. Mocl**	**Ven vs. Traz**
	Kurz/Lang	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz/Lang	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz
Rückfall / Rezidiv	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.
Verschlechterung der Symptomatik (Depressionsskalen)	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.
Gesamt	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.
Mortalität	/ (↔)[b]		(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)[b] /	(↔)	(↔)		(↔)	(↔)	(↔)	(↔)
Suizidalität / Suizide / versuchte Suizide	/ (↔)[b]		(↔)	(↔)		(↔)	(↔)	(↔)	(↔)[b] /		(↔)		(↔)		(↔)	(↔)
SF-36 Faktorenscore Psychische Gesundheit			↔						/ ↔[b,c]							
SF-36 Faktorenscore Körperliche Gesundheit			↔						/ ↔[b,c]							

(Fortsetzung)

Tabelle 88 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen – Einzelsubstanzen (Venlafaxin)

Therapieschema / Zielgröße	vs. SSRI						vs. TZA									
	Ven vs. Cit	**Ven vs. Esc**	**Ven vs. Flu**	**Ven vs. Fluv**	**Ven vs. Par**	**Ven vs. Ser**	**Ven vs. Ami**	**Ven vs. Clo**	**Ven vs. Dos**	**Ven vs. Imi**	**Ven vs. Mapr**	**Ven vs. Nor**	**Ven vs. Bup**	**Ven vs. Mirt**	**Ven vs. Mocl**	**Ven vs. Traz**
	Kurz/Lang	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz/Lang	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz
QLDS			↔[a]						/ ↔[b]							
Q-LES-Q		↔	↔			↔							↔			
GLF			±?													
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gesamt		↔	↔			↔			/ ↔[b]				↔			
SAS-SR			↔							±?						
EWPS						↔										
SDS													↔			
Soziales Funktionsniveau gesamt			↔			↔				±?			↔			

(Fortsetzung)

Tabelle 88 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen – Einzelsubstanzen (Venlafaxin)

Therapieschema / Zielgröße		vs. SSRI						vs. TZA									
		Ven vs. Cit	**Ven vs. Esc**	**Ven vs. Flu**	**Ven vs. Fluv**	**Ven vs. Par**	**Ven vs. Ser**	**Ven vs. Ami**	**Ven vs. Clo**	**Ven vs. Dos**	**Ven vs. Imi**	**Ven vs. Mapr**	**Ven vs. Nor**	**Ven vs. Bup**	**Ven vs. Mirt**	**Ven vs. Mocl**	**Ven vs. Traz**
		Kurz/Lang	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz/Lang	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz	Kurz
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	**Unerwünschte Ereignisse**	/ ↔[b]	↔	V-	↔	↔	↔	V+	V+	↔[b] /	↔	↔	↔[b]	↔		↔	(V+)[b]
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	/ ↔[b]		↔	↔	↔	↔		↔	↔[b] /	↔	↔	↔[b]	↔		↔	↔
	Therapie-abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	↔[a] / ↔[b]	↔	V-	↔	↔	↔	↔	↔	↔[b] / ↔[b]	↔	(V+)	↔[b]	↔	↔	↔	↔
	Sexuelle Dysfunktion													↔			
	Bluthochdruck			(↔)[b, a]									(↔)[b]	(↔)			

(Fortsetzung)

Tabelle 88 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen – Einzelsubstanzen (Venlafaxin)

a: Ergebnis einer Einzelstudie mit therapieresistenten Patienten.

b: Ergebnis einer Einzelstudie mit älteren Patienten.

c: Ergebnis einer Einzelstudie für 8 Subskalen.

n. r.: nicht relevant für diese Studie

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

±?: unklares Ergebnis hinsichtlich Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen; Einschätzung der Relevanz des Effekts unsicher / nicht möglich

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

*: Vorhandene Daten wurden nicht betrachtet, da kein Nutzennachweis im Subpool vorhanden war.

Leere Zellen: keine Daten vorhanden

V+ / V-: Beleg für eine Überlegenheit bzw. Unterlegenheit von Venlafaxin

(V+) / (V-): Hinweis auf eine Überlegenheit bzw. Unterlegenheit von Venlafaxin

BSA: Brief Scale for Anxiety, CFQ: Cognitive Failures Questionnaire, Covi: Covi-Skala, d2-Test: d2 Aufmerksamkeit / Konzentration, EWPS: Endicott Work Productivity Scale, GLF: General Life Functioning Scale, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, HAMA: Hamilton Anxiety Scale, MEI: Motivation and Energy Inventory, MMSE: Mini Mental State Examination, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, SAS-SR: Social Adjustment Scale-Self-Report, SDS: Sheehan Disability Scale, SF-36: Short-Form-36, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: tri- und tetrazyklische Antidepressiva, VAS: Visuelle Analog Skala, vs.: versus

Ami: Amitriptylin, Bup: Bupropion, Cit: Citalopram, Clo: Clomipramin, Dos: Dosulepin, Esc: Escitalopram, Flu: Fluoxetin, Fluv: Fluvoxamin, Imi: Imipramin, Kurz: Kurzzeit-Akutstudie, Lang: Langzeit-Akutstudie, Mapr: Maprotilin, Mirt: Mirtazapin, Mocl: Moclobemid, Nor: Nortryprilin, Par: Paroxetin, Ser: Sertralin

5.4 Direktvergleich Duloxetin / Venlafaxin

5.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien – Direktvergleich

5.4.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 89 bis Tabelle 91 sind Angaben zum Design der 2 eingeschlossenen Studien zum Direktvergleich zwischen Duloxetin und Venlafaxin sowie zum jeweils eingeschlossenen Patientenkollektiv aufgeführt.

Studiendesign

Die Designs der beiden in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien für den Direktvergleich von Duloxetin und Venlafaxin waren sehr ähnlich. Beide untersuchten die Wirkung von Duloxetin und Venlafaxin in der Akutphase der Depression. Hierbei beinhalteten beide Studien nach der Screeningphase eine jeweils 6-wöchige Behandlungsphase II und III, in der Duloxetin und Venlafaxin zunächst fix dosiert wurden (Phase II) und danach in ein flexibles Dosierungsschema übergingen (Phase III). An diese Behandlung schloss sich eine 3-wöchige Ausschleichphase an. Die Randomisierung wurde vor Beginn der Behandlungsphase II vorgenommen.

Primäres Ziel beider Studien war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf ein „globales Nutzen-Risiko-Maß“ am Ende der Studienphase II. Primäres Wirksamkeitsziel der Studien war die Analyse der Änderungen im HAMD-17-Gesamtscore. Sekundäre Ziele waren u.a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die Ansprechrate (HAMD-17) und die Remissionsrate (HAMD-17) sowie Effekte auf Angstsymptomatik, Schlaf, gesundheitsbezogene Lebensqualität, sexuelle Dysfunktion und soziales Funktionsniveau.

Beide Studien waren randomisiert, doppelblind und aktivkontrolliert.

Behandlungsschemata

In der Studie HMBU wurde Duloxetin 60 mg (Studienphase II) bzw. 60–120 mg (Studienphase III) mit Venlafaxin XR 150 bzw. 150–225 mg verglichen. Die Studie HMCQ verglich in Studienphase II Duloxetin 60 mg mit Venlafaxin 75 mg und Venlafaxin 150 mg. In Studienphase III wurden Duloxetin 60–120 mg und Venlafaxin 75–225 mg untersucht.

Bezüglich der Vergleichbarkeit der angewandten Dosierungen wurde für jede Studiendosierung der Prozentsatz bezogen auf die maximal in Deutschland zugelassene Tagesdosis berechnet. Hiernach waren beide Studien bezüglich der Dosierungen der Antidepressiva in Studienphase III nicht gut vergleichbar: Beide Studien erlaubten in dieser Phase eine variable Duloxetindosis bis zu 100 % der Maximaldosis, während Venlafaxin ebenfalls variabel lediglich bis zu 60 % der in Deutschland zugelassenen Maximaldosis dosiert werden konnte. Die Frage der Vergleichbarkeit von Dosierungen wird in den

entsprechenden Ergebniskapiteln diskutiert, insbesondere dort, wo sich ein potenzieller Einfluss auf die Effekte ergibt.

Studiendauer

Die Beobachtungszeiten unter doppelblinder Therapie betrugen jeweils 2-mal 6 Wochen (insgesamt 12 Wochen).

Studienpopulation

Die Zahl der eingeschlossenen Patienten lag in den Studien für Duloxetin bei 166 und 164, für Venlafaxin bei 166 und 340. Insgesamt wurden 836 Patienten im Rahmen der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien in die Behandlungsgruppen randomisiert. Beide Studien waren Multicenter-Studien, HMBU wurde in Europa, HMCQ in den USA und Kanada durchgeführt.

Die für die Patienten gewählten Ein- und Ausschlusskriterien unterschieden sich nicht maßgeblich: Die Studien wurden mit ambulanten Patienten, die mindestens 18 Jahre alt waren, durchgeführt. Die Diagnose der Depression wurde anhand des DSM-IV gestellt und es wurden nur Rezidivpatienten eingeschlossen. Die Patienten wurden anhand eines Mindestscores von ≥ 18 auf HAMD-17 ausgewählt.

Die relevanten Ausschlusskriterien bezogen sich auf vorangehende Therapieresistenz, Suizidalität, Psychotherapie sowie psychiatrische Komorbiditäten, insbesondere Angststörungen.

Charakteristika der Studienpopulation

Das Durchschnittsalter der Patienten lag, bezogen auf die einzelnen Studienarme, zwischen 41 und 45 Jahren. Etwa zwei Drittel der Studienteilnehmer waren Frauen. Die Durchschnitts-Scores im HAMD-17 zu Studienbeginn, bezogen auf die einzelnen Studienarme, lagen zwischen 22 und 23. Damit entsprach der durchschnittliche HAMD-17-Score nach gängiger Schweregradeinteilung einer mittelschweren Depression. Die Raten der Studienabbrecher ergaben prozentual höhere Werte für Duloxetin in beiden Studien. Die Charakteristika der Populationen zu Studienbeginn innerhalb der jeweiligen Studien erschienen relativ ausgeglichen.

Anmerkung zur Datenextraktion

Aufgrund des oben beschriebenen Designs der beiden Studien (2 6-wöchige Behandlungsphasen hintereinander) war eine Entscheidung notwendig, welcher Studienzeitpunkt durch die Datenextraktion abgebildet werden sollte. Da ein Großteil der Daten nach Phase III (kombiniert mit Phase II) verfügbar war, wurde dieser Zeitpunkt nach der kompletten 12-wöchigen Therapiephase primär extrahiert, jedoch zum Teil durch Daten

nach 6 Wochen (Ende der Phase II) ergänzt. Hierbei wurden die verschiedenen Zeitpunkte in den Tabellen kenntlich gemacht.

Tabelle 89: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Direktvergleich)

Studie (Bezeichnung)	**Studiendesign / Interventionen**	**Studien-dauer**	**Zahl der randomisierten Patienten**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Relevante Zielkriterien**[a]
HMBU (Studienphase II+III)	RCT, doppelblind, parallel, 2-phasig (ohne Screening und Taper – Phasen I und IV): – Fixe Dosierung (Studienphase II) 1. Duloxetin 60 mg 2. Venlafaxin XR 150 mg – Flexible Dosierung (Studienphase III) 1. Duloxetin 60–120 mg 2. Venlafaxin XR 150–225 mg	 Aktive Medikation: 6 W Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: 332 166 (Duloxetin) 166 (Venlafaxin XR 150)	*Europa, 35 Zentren,* 2003 bis 2004	**Primäre**: Einfluss auf ein „globales Nutzen-Risiko-Maß“ am Ende der Studienphase II, *HAMD-17 (Änderung)* **Sekundäre**: HAMD-17 (Ansprechen, Remission), CGI, Angst, Schlaf, Lebensqualität, Sexuelle Dysfunktion, Soziales Funktionsniveau, unerwünschte Ereignisse
HMCQ (Studienphase II+III)	RCT, doppelblind, parallel, 2-phasig (ohne Screening und Taper – Phasen I und IV): – Fixe Dosierung (Studienphase II) 1. Duloxetin 60 mg 2. Venlafaxin XR 75 mg 3. Venlafaxin XR 150 mg – Flexible Dosierung (Studienphase III) 1. Duloxetin 60–120 mg 2. Venlafaxin XR 75–225 mg	 Aktive Medikation: 6 W Aktive Medikation: 6 W	Gesamtzahl: 504 164 (Duloxetin) 169 (Venlafaxin XR 75) 171 (Venlafaxin XR 150)	*USA und Kanada, 32 Zentren,* 2003 bis 2004	**Primäre**: Einfluss auf ein „globales Nutzen-Risiko-Maß“ am Ende der Studienphase II, *HAMD-17 (Änderung)* **Sekundäre**: HAMD-17 (Ansprechen, Remission), CGI, Angst, Schlaf, Lebensqualität, sexuelle Dysfunktion, soziales Funktionsniveau, unerwünschte Ereignisse

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Hierbei wurde die dargestellte Operationalisierung der Depressionsskalen auf Remission, Änderung, Rückfall, Rezidiv und Verschlechterung; weitere Angaben z. T. auf Symptomkomplexe begrenzt. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten Parametern für diese Nutzenbewertung. Eine detaillierte Darstellung der verwendeten relevanten Skalen findet sich in den jeweiligen Kapiteln.
CGI: Clinical Global Impressions Scale, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, RCT: Randomized Controlled Trial / Randomisierte kontrollierte Studie, W: Wochen, XR: extended release

Tabelle 90: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Direktvergleich)

Studie	**Einschlusskriterien**[a]	**Ausschlusskriterien**[b]	**Studienmedikation** **Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis**[c]
HMBU	Ambulant, Alter ≥ 18 Diagnose: MDD nach DSM IV, *nur Rezidiv,* Score ≥ 18 auf HAMD-17 bei Visite 1.	*Therapieresistenz, Suizidalität, nicht stabile Psychotherapie, Achse I Störungen (inklusive Angststörungen), Angststörung als Primärdiagnose innerhalb des letzten Jahres*	Studienphase II 1. Duloxetin 60 mg / 50 % 2. Venlafaxin XR 150 mg / 40 % Studienphase III 1. Duloxetin 60–120 mg / 50–100 % 2. Venlafaxin XR 150–225 mg / 40-60 %
HMCQ	Ambulant, Alter ≥ 18 Diagnose: MDD nach DSM IV, *nur Rezidiv,* Score ≥ 18 auf HAMD-17 bei Visite 1.	*Therapieresistenz, Suizidalität, nicht stabile Psychotherapie, Achse I Störungen (inklusive Angststörungen), Angststörung als Primärdiagnose innerhalb des letzten Jahres*	Studienphase II 1. Duloxetin 60 mg / 50 % 2. Venlafaxin XR 75 mg / 20 % 3. Venlafaxin XR 150 mg / 40 % Studienphase III 1. Duloxetin 60–120 mg / 50–100 % 2. Venlafaxin XR 75–225 mg / 20–60 %

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Behandlungsart, Diagnose, Diagnosesystem und -kriterien, Symptomdauer, Altersbeschränkung und Informationen zu Rezidiv und / oder Ersterkrankung.
b: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Therapieresistenz, Suizidalität, Psychotherapie / nicht stabile Psychotherapie, Schmerz- und Angstsymptomatik.
c: Berechnet anhand der maximal in Deutschland zugelassenen Tagesdosis (Quelle: Relevante Fachinformationen).
DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, MDD: Major Depressive Disorder, XR: extended release

Tabelle 91: Charakterisierung der Studienpopulationen (Direktvergleich)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Alter [Jahre]**	**Geschlecht w [%]**	**HAMD-17 zu Studien-beginn Mittelwert (SD)**	**MADRS zu Studien-beginn**	**Studien-abbrecher N (%)**
HMBU						
Duloxetin 60 mg	*166*	45 (13)	72,3	23,10 (3,92)	*nicht*	48 (29)[b]
Venlafaxin XR 150 mg	*166*	43 (13)	68,7	23,10 (3,39)	*verwendet*	30 (18)[b]
HMCQ						
Duloxetin 60 mg	*164*	43 (13)	67,1	22,21 (3,41)	*nicht*	68 (41)[b]
Venlafaxin XR 75 mg	*169*	42 (12)	68,0	22,51 (3,06)	*verwendet*	47 (28)[b]
Venlafaxin XR 150 mg	*171*	41 (11)	62,0	22,24 (3,29)		56 (33)[b]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der randomisierten Patienten
b: Berechnet als Differenz zwischen randomisierten Patienten und Completers
SD: Standardabweichung, w: weiblich, XR: extended release

5.4.1.2 Studien- und Publikationsqualität

Die Tabelle 92 fasst Informationen zur Studien- bzw. Publikationsqualität der eingeschlossenen Studien zusammen.

Die Randomisierung und die Verdeckung der Zuweisung zu den Behandlungsgruppen (*allocation concealment*) waren in beiden Studien hinreichend beschrieben. Ebenso wurden die Verblindungsmethodik und die Fallzahlplanung adäquat beschrieben bzw. durchgeführt. Studienabbrecher und jeweilige Abbruchgründe wurden detailliert aufgeführt. Beide Studien berichteten von einer Intention-to-Treat(ITT)-Analyse und zeigten keine relevanten Dateninkonsistenzen.

In der Summe wurden die Studien als mängelfrei bewertet.

Tabelle 92: Studien- und Publikationsqualität (Direktvergleich)

Kontrolle Studie	**Randomisierung / Concealment adäquat**	**Beschreibung der Verblindungs-methodik[a]**	**Fallzahl-planung adäquat**	**Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt**	**Adäquate ITT-Analyse**	**Relevante Daten-inkonsistenz innerhalb der Publikation**	**Studien- und Publikations-qualität[b]**
HMBU (Studienphase II+III)	*ja / ja*	*ja*	*gemeinsam mit HMCQ*	ja / ja	ja	nein	keine Mängel
HMCQ (Studienphase II+III)	*ja / ja*	*ja*	*gemeinsam mit HMBU*	ja / ja	ja	nein	keine Mängel

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Beschreibung der Verblindung von Patient und Prüfarzt
b: „Leichte Mängel“ liegen dann vor, wenn davon ausgegangen wird, dass deren Behebung die Ergebnisse und damit die Gesamtaussage der Studie nicht wesentlich beeinflussen würde. Bei „groben Mängeln“ ist die Gesamtaussage der Studie infrage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde.
ITT: Intention-to-Treat

5.4.2 Ergebnisse zu Therapiezielen – Direktvergleich

Im Folgenden werden die jeweiligen Therapieziele gemäß ihrer Definition im Berichtsplan und der jeweils gewählten Operationalisierung (siehe hierzu auch Tabelle 3) dargestellt und evaluiert. Die jeweilige Ergebnisdarstellung konzentrierte sich hierbei (bis auf die Tabellen zur Remission und zum Ansprechen) auf die primäre Auswertungsstrategie der jeweiligen Studie.

Eine besondere Vorgehensweise ergab sich aus dem Design der beiden Studien zum Direktvergleich. Zwar hatten beide Studien eine jeweils 6-wöchige fixe und flexible Dosierungsphase (mit teilweiser Berichtung von Daten am Ende jeder Phase), für den vorliegenden Bericht wurden jedoch generell die Daten am Ende der zweiten Studienphase (Daten für die Gesamtheit der 12-wöchigen Therapie) extrahiert. Falls von diesem Vorgehen abgewichen werden musste, wurde dies in den entsprechenden Tabellen vermerkt.

Die beiden Studien, die in den Direktvergleich eingingen, hatten ein vergleichbares Design. Die Ergebnisse wurden deshalb jeweils in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Die folgenden Kapitel zeigen jeweils zunächst die Daten der Einzelstudien und anschließend die Meta-Analyse.

Depression

Zur Beurteilung der Therapieziele Remission, Änderung der depressiven Symptomatik sowie Rückfall / Rezidiv / Verschlechterung der Symptomatik wurde für die beiden Studien zum Direktvergleich die HAMD erhoben und berichtet.

5.4.2.1 Remission

Hamilton Depression (Rating) Scale (HAMD(-17))

Wie bereits oben erwähnt, wurden in beiden Studien HAMD-Daten erhoben. Hierbei wurde die Remissionsrate konsistent anhand des HAMD-17-Scores mit 17 Items gemessen. Für eine detaillierte Beschreibung der Skala siehe Anhang E.

Die jeweiligen Definitionen der Remission sind Tabelle 93 zu entnehmen. In beiden Studien wurde eine Remission angenommen, wenn zum Studienende der HAMD-17-Score maximal 7 betrug. Mit Remission wurde damit eine weitgehende Symptomfreiheit bezeichnet, die jeweils am Ende der Studie bzw. mit der letzten verfügbaren Messung vorlag.

Um einen vollständigen Überblick der Basisdaten zum Parameter Remission zu ermöglichen, sind in Tabelle 94 die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt, Abbildung 157 zeigt die Meta-Analyse.

Tabelle 93: Definitionen für Remission und Ansprechen (Direktvergleich)

Studie	Definition Remission[a]	Definition Ansprechen (response)[a]
HMBU	HAMD17 ≤ 7	50 % Reduktion in HAMD-17-Gesamtscore von Studienbeginn
HMCQ	HAMD17 ≤ 7	50 % Reduktion in HAMD-17-Gesamtscore von Studienbeginn

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Definitionen für die in der vorliegenden Nutzenbewertung verwendeten Parameter. Die Versionen der jeweiligen Skalen (z. B. HAMD) sind angegeben, soweit sie den vorliegenden Daten zu entnehmen waren.
HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale

Tabelle 94: Remissionsraten in der HAMD-17 (Direktvergleich; LOCF- und MMRM-Auswertung)

		LOCF-Auswertung			**MMRM-Auswertung**		
Kontrolle Studie	**N**[a]	**Remissions-rate**[b] **N (%)**	**Behandlungsunterschied p-Wert** **Aktiv-Kontrolle**	**Auswertung**[c]	**geschätzte Remissions-rate**[b] **(%)**	**Behandlungsunterschied p-Wert** **Aktiv-Kontrolle**	**Auswertung**[c]
HMBU							
Phase II + III							
Duloxetin 60–120 mg	159	70 *(44)*	0,265	*1*	*keine MMRM-Auswertung durchgeführt*		
Venlafaxin XR 150–225 mg	164	83 *(50,6)*					
HMCQ							
Phase II + III							
Duloxetin 60–120 mg	159	83 *(52,2)*		*1*	*keine MMRM-Auswertung durchgeführt*		
Venlafaxin XR 75–225 mg	166	76 *(45,8)*	0,268[d]				
Venlafaxin XR 150–225 mg	166	83 *(50)*	0,739[e]				

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in Auswertung
b: Wenn nicht anders angegeben: Daten zur HAMD-Remissionsdefinition aus Tabelle 93
c: 1 = primäre Auswertungsstrategie, 2 = nachgeordnete Auswertungsstrategie
d: Duloxetin vs. Venlafaxin 75–225 mg
e: Duloxetin vs. Venlafaxin 150–225 mg
HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, LOCF: Last Observation Carried Forward, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures, vs.: versus, XR: extended release

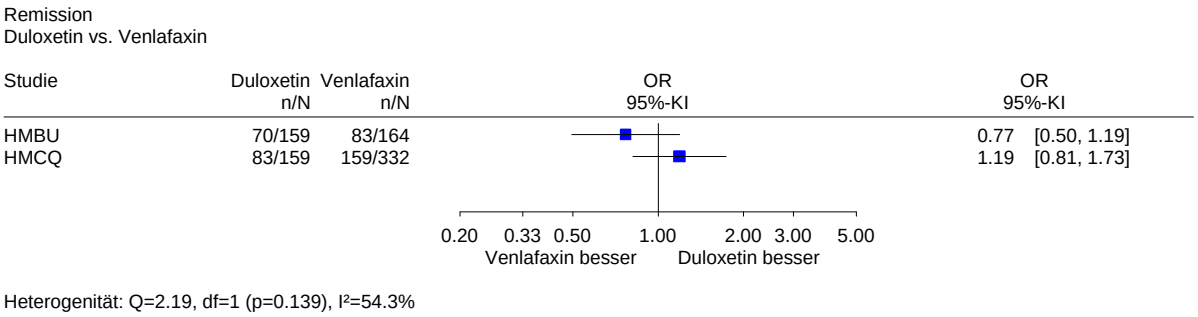


Abbildung 157: Meta-Analyse Remission, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Die Meta-Analyse zeigte ein sehr heterogenes Ergebnis, weshalb kein Gesamtschätzer abgebildet wurde. Die beiden Studien lieferten gegenläufige Ergebnisse, welche keine statistische Signifikanz erreichten. Der Effekt blieb damit unklar.

Somit ergab sich für die Zielgröße Remission in der ambulanten Akuttherapie der Depression im Vergleich von Duloxetin und Venlafaxin kein Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Substanzen.

5.4.2.2 Änderung der depressiven Symptomatik

Ansprechen (Response)

Hamilton Depression (Rating) Scale (HAMD)

Für beide Studien wurden Response-Daten auf Basis der HAMD berechnet. Eine Response (Ansprechen auf die Behandlung) wurde hierbei angenommen, wenn zum Studienende der HAMD-17-Score um mindestens 50 % verringert war (siehe Tabelle 93).

Die Daten der Einzelstudien zum Parameter Ansprechen sind Tabelle 95 zu entnehmen. Die zugehörige Meta-Analyse ist in Abbildung 158 dargestellt.

Tabelle 95: Ansprechraten in der HAMD-17 (Direktvergleich; LOCF- und MMRM-Auswertung)

		LOCF-Auswertung			**MMRM-Auswertung**		
Kontrolle Studie	**N**[a]	**Ansprechrate**[b] **N (%)**	**Behandlungsunterschied p-Wert** **Aktiv-Kontrolle**	**Auswertung**[c]	**geschätzte Ansprechrate**[b] **(%)**	**Behandlungsunterschied p-Wert** **Aktiv-Kontrolle**	**Auswertung**[c]
HMBU							
Phase II + III							
Duloxetin 60–120 mg	159	96 *(60,4)*	0,046	*1*	*k. A.*	*k. A.*	*2*
Venlafaxin XR 150–225 mg	164	117 *(71,3)*			*k. A.*		
HMCQ							
Phase II + III							
Duloxetin 60–120 mg	159	103 *(64,8)*		*1*	*k. A.*	*k. A.*	*2*
Venlafaxin XR 75–225 mg	166	113 *(68,1)*	0,558[d]		*k. A.*		
Venlafaxin XR 150–225 mg	166	111 *(66,9)*	0,726[e]				

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in Auswertung
b: Wenn nicht anders angegeben: Daten zur HAMD-Ansprechratendefinition aus Tabelle 93
c: 1 = primäre Auswertungsstrategie, 2 = nachgeordnete Auswertungsstrategie
d: Duloxetin vs. Venlafaxin 75–225 mg
e: Duloxetin vs. Venlafaxin 150–225 mg
HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, k. A.: keine Angaben, LOCF: Last Observation Carried Forward, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures, vs.: versus, XR: extended release

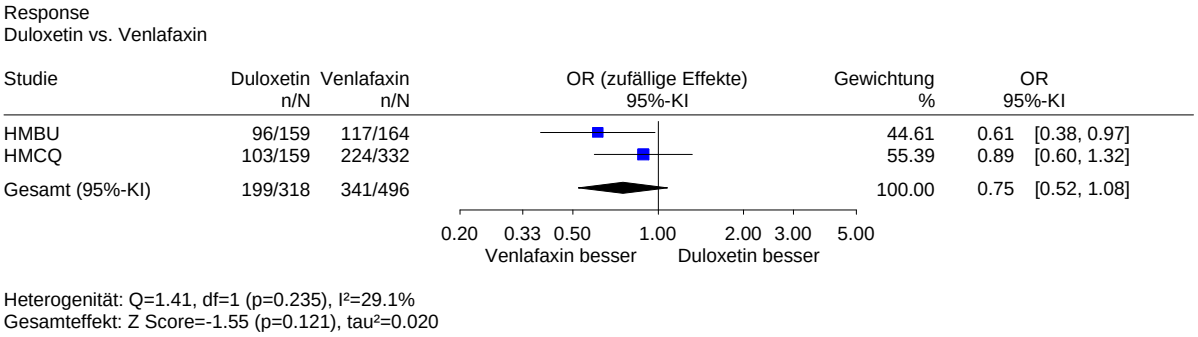


Abbildung 158: Meta-Analyse Ansprechen, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Die Meta-Analyse ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Substanzen bei mittlerer Heterogenität. In den Einzelstudien ergaben sich konsistent numerische Vorteile für Venlafaxin, die in einer Studie statistische Signifikanz erreichten. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass Venlafaxin in beiden Studien bezogen auf die zugelassene Höchstdosierung relativ niedriger dosiert war als Duloxetin. Zusammenfassend wurde für die Zielgröße Ansprechen in der ambulanten Akuttherapie der Depression im Vergleich von Duloxetin und Venlafaxin kein Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Substanzen erbracht.

Depressionsskalen (Veränderung des Gesamtscores)

Hamilton Depression (Rating) Scale (HAMD)

In beiden Studien zum Direktvergleich wurde die Symptomreduktion unter Verwendung der HAMD gemessen und Daten zur Veränderung der Gesamtscores am Studienende im Vergleich zum Beginn der Studie dargestellt. In beiden Studien stellte eine LOCF-Auswertung die primäre Auswertungsstrategie dar.

Im Folgenden werden für die Nutzenbewertung diese primären Analysen herangezogen (siehe Tabelle 96). Daten zu durchgeführten sekundären Analysen (jeweils MMRM) sind im Anhang dargestellt (siehe Tabelle 112). Eine Abnahme des HAMD-Scores im Vergleich zum Studienbeginn entspricht einer Verbesserung der depressiven Symptomatik.

Tabelle 96 zeigt die Ergebnisse der Einzelstudien. Die Meta-Analyse ist Abbildung 159 zu entnehmen.

Tabelle 96: HAMD-17 – Gesamtscore (Direktvergleich; primäre Auswertung)

Kontrolle Studie	**N[a]**	**Mittelwert bei Studien-beginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn[b] (SE)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert** **vs. Venlafaxin**	**Auswertung**
HMBU					
Phase II + III					
Duloxetin 60–120 mg	159	23,14 (3,85)	*-12,75[c]* (0,56)	1,55[c] (0,01, 3,09)*; 0,048*	*LOCF*
Venlafaxin XR 150–225 mg	164	23,13 (3,4)	*-14,3[c]* (0,54)		
HMCQ					
Phase II + III					
Duloxetin 60–120 mg	159	22,26 (3,42)	*-12,76[c]* (0,57)		*LOCF*
Venlafaxin XR 75–225 mg	166	22,5 (3,08)	*-13,31[c]* (0,55)	0,55[c] (-0,96; 2,06); 0,472[d]	
Venlafaxin XR 150–225 mg	166	22,25 (3,3)	*-13,3[c]* (0,55)	0,54[c] (-0,97; 2,05); 0,481[e]	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik
c: Adjustierte Werte (LS means)
d: Duloxetin vs. Venlafaxin 75–225 mg
e: Duloxetin vs. Venlafaxin 150–225 mg
HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, LS: Least square, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus, XR: extended release

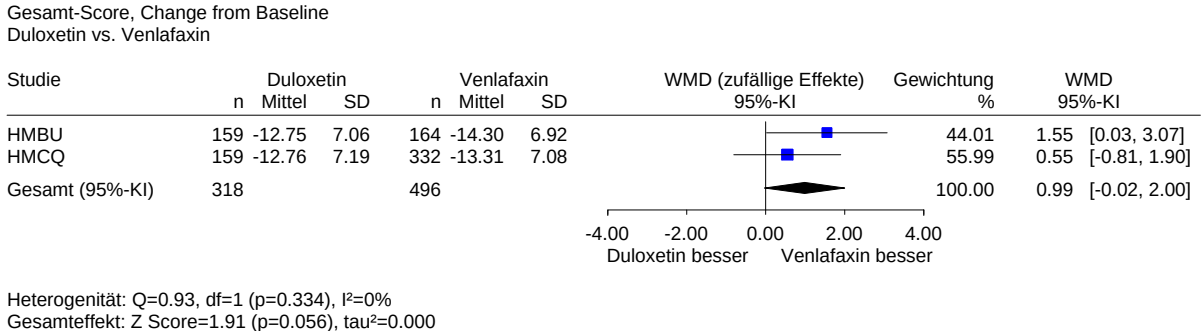


Abbildung 159: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Auch die Meta-Analyse des Depressionsskalen-Gesamtscores ergab, wie schon vorher die Analyse zu Ansprechraten, keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Duloxetin und Venlafaxin (Abbildung 159). Zusammenfassend resultierte auch hier in der ambulanten Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Substanzen.

5.4.2.3 Änderung von Einzelsymptomen und / oder Begleitsymptomen

Zur Beurteilung des Therapieziels Änderung von Einzelsymptomen und / oder Begleitsymptomen wurden für die beiden Studien zum Direktvergleich die Skalen HAMA (Angst) und PSQI (Schlaf) berücksichtigt. Weitere adäquate Skalen zu Einzelsymptomen wie Schmerz, Energie, Kognition, Somatisierung wurden in den beiden Studien nicht verwendet (zur Übersicht der adäquaten Skalen siehe z. B. Tabelle 58). Insgesamt war die Datenverfügbarkeit für diese beiden Skalen gut, es fehlten keine erhobenen Daten.

5.4.2.3.1 Angst

HAMA (Hamilton Anxiety Scale)

In beiden Studien zum Direktvergleich wurde ein Einfluss auf eine begleitende Angstsymptomatik anhand der HAMA gemessen und Daten berichtet. Für eine detaillierte Beschreibung der HAMA siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bedeutet eine Verbesserung der Symptomatik.

Die Daten der Einzelstudien werden in Tabelle 97 präsentiert, anschließend wird die Meta-Analyse dargestellt (Abbildung 160).

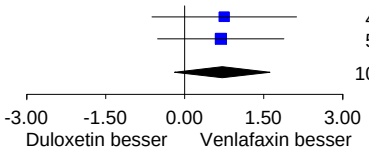
Tabelle 97: HAMA LOCF (Direktvergleich)

Kontrolle Studie	**N[a]**	**Mittelwert bei Studien-beginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn[b] (SE)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert vs. Venlafaxin**
HMBU				
Phase II + III				
Duloxetin 60–120 mg	153	19,58 (5,57)	-10,08[c] (0,5)	0,75[c] (-0,63; 2,12); 0,286
Venlafaxin XR 150–225 mg	156	18,81 (5,14)	-10,83[c] (0,49)	
HMCQ				
Phase II + III				
Duloxetin 60–120 mg	148	17,16 (5,53)	-8,97[c] (0,5)	
Venlafaxin XR 75–225 mg	153	17,47 (4,72)	-9,64[c] (0,5)	0,67[c] (-0,68; 2,01); 0,330[d]
Venlafaxin XR 150–225 mg	150	17,33 (5,38)	-9,67[c] (0,5)	0,70[c] (-0,65; 2,05); 0,310[e]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in der Auswertung.
b: Negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik
c: Adjustierte Werte (LS means)
d: Duloxetin vs. Venlafaxin 75–225 mg
e: Duloxetin vs. Venlafaxin 150–225 mg
HAMA: Hamilton Anxiety Scale, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, LS: Least square, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus, XR: extended release

HAMA, Change from Baseline
Duloxetin vs. Venlafaxin

Studie	Duloxetin n	Duloxetin Mittel	Duloxetin SD	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
HMBU	153	-10.08	6.18	156	-10.83	6.12		43.31	0.75 [-0.62, 2.12]
HMCQ	148	-8.97	6.08	303	-9.65	6.14		56.69	0.68 [-0.51, 1.88]
Gesamt (95%-KI)	301			459				100.00	0.71 [-0.19, 1.62]



Heterogenität: Q=0, df=1 (p=0.944), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=1.55 (p=0.122), tau²=0.000

Abbildung 160: Meta-Analyse HAMA-Gesamtscore, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich

HAMA: Hamilton Anxiety Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Die gepoolten Ergebnisse der HAMA im Vergleich von Duloxetin und Venlafaxin ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsalternativen (Abbildung 160). Damit wurde für den Einfluss auf eine Angstsymptomatik in der ambulanten Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Substanzen erbracht.

5.4.2.4 Schlaf

PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index)

Beide Studien zum Direktvergleich von Duloxetin und Venlafaxin untersuchten den Einfluss der Behandlung auf Schlaf anhand des PSQI. Für eine detaillierte Beschreibung der PSQI siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bedeutet eine Verbesserung der Symptomatik.

Tabelle 98 zeigt die Ergebnisse der Einzelstudien. Die Betrachtung der Meta-Analysen folgt der Tabelle (Abbildung 161).

Tabelle 98: PSQI LOCF (Direktvergleich)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Mittelwert bei Studien-beginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b] **(SE)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert** **vs. Venlafaxin**
HMBU				
Phase II + III				
Duloxetin 60–120 mg	132	11,54 (4,24)	-2,70[c] (0,40)	0,63[c] (-0,47; 1,73); 0,259
Venlafaxin XR 150–225 mg	135	11,21 (4,18)	-3,33[c] (0,39)	
HMCQ				
Phase II + III				
Duloxetin 60–120 mg	124	10,31 (4,32)	-2,77[c] (0,36)	
Venlafaxin XR 75–225 mg	136	10,26 (4,11)	-3,38[c] (0,35)	0,6[c] (-0,35; 1,55); 0,213[d]
Venlafaxin XR 150–225 mg	131	10,08 (3,96)	-3,26[c] (0,35)	0,49[c] (-0,47; 1,45); 0,318[e]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik
c: Adjustierte Werte (LS means)
d: Duloxetin vs. Venlafaxin 75–225 mg
e: Duloxetin vs. Venlafaxin 150–225 mg
KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, LS: Least square, PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus, XR: extended release

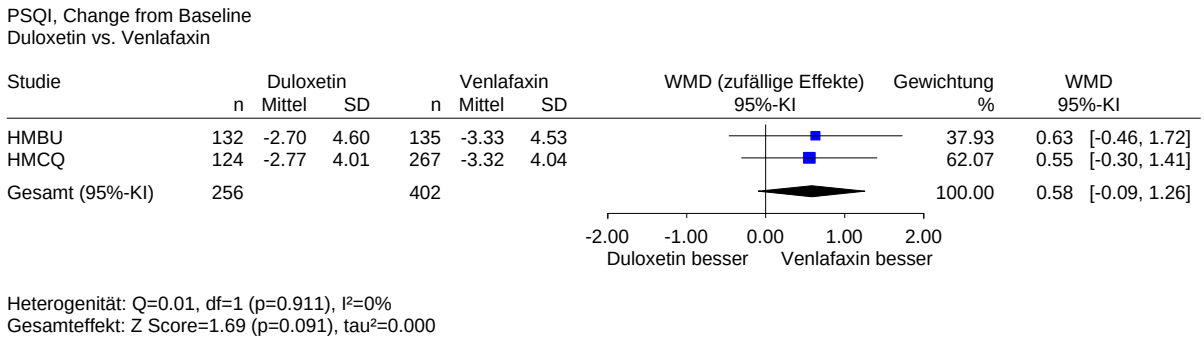


Abbildung 161: Meta-Analyse PSQI-Gesamtscore, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Im Vergleich von Duloxetin und Venlafaxin zeigte sich für den PSQI kein statistisch signifikanter Unterschied (Abbildung 161). Somit wurde für den Einfluss auf den Schlaf in der ambulanten Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Substanzen gezeigt.

5.4.2.5 Rückfall / Rezidiv / Verschlechterung der Symptomatik

Da es sich bei den beiden Studien für den Direktvergleich um Erhebungen zur Akuttherapie der Depression handelte, wurden keine Daten zu Rückfällen, Rezidiven oder einer Verschlechterung der depressiven Symptomatik bei initialen Respondern erhoben.

5.4.2.6 Mortalität

Im Folgenden werden die in den Studien dokumentierten Daten zu Todesfällen dargestellt. Daten zur Mortalität waren für beide Studien vorhanden.

Tabelle 99: Mortalität (Direktvergleich)

Studie **N**[a]	**Mortalität** **N (%)**
HMBU Studienphase II+III Duloxetin N = 166[b] Venlafaxin XR N = 166[b]	 0 (0) 0 (0)
HMCQ Studienphase II+III Duloxetin 60(-120) mg N = 164[b] Venlafaxin XR 75(-225) mg N = 169[b] Venlafaxin XR 150(- 225) mg N = 171[b]	 0 (0) 0 (0) 0 (0)
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. a: Safety Population, wenn nicht anders spezifiziert b: Alle randomisierten Patienten XR: extended release	

Tabelle 99 zeigt die Daten zur Mortalität. Für beide Studien wurden keine Todesfälle dokumentiert. Es ist zu beachten, dass die vorliegenden Studien in ihrer Größe und Dauer nicht primär auf die Untersuchung der Mortalität ausgelegt waren. Eine Interpretation dieser Ergebnisse ist somit in ihrer Aussagekraft limitiert und liefert keine abschließende Klärung bezüglich dieses Parameters. Die Meta-Analyse findet sich im Anhang (Gruppenunterschied statistisch nicht signifikant, Abbildung 235). Somit ergab sich in der ambulanten Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen größeren bzw. geringeren Schaden von Venlafaxin oder Duloxetin für den Parameter Mortalität.

5.4.2.7 Suizidalität / Suizide / versuchte Suizide

Zur Bewertung des Therapieziels der Verhinderung bzw. Verringerung des Auftretens von Suizidalität wurde für diese Nutzenbewertung die Operationalisierung über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gewählt. Hierbei wurden diejenigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berücksichtigt, welche anhand ihres Wortlauts Suizidalität als wahrscheinlich erscheinen ließen. Einfache Fälle von Überdosierung, ohne Absichtsangabe, wurden nicht aufgenommen. Insgesamt waren Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen für beide Studien vorhanden.

Tabelle 100: Suizidalität als SUE (Direktvergleich)

Studie **N**[a]	**SUEs zu Suizidalität** **N (%)**
HMBU Studienphase II+III Duloxetin N = 166[b] Venlafaxin XR N = 166[b]	 *1 (0,6)*[c, d]*: Suizidgedanken* 1 (0,6): Suizidgedanken
HMCQ Studienphase II+IIII Duloxetin 60(–120) mg N = 164[b] Venlafaxin XR 75(–225) mg N = 169[b] Venlafaxin XR 150(–225) mg N = 171[b]	 0 (0) 0 (0) 0 (0)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Safety Population, wenn nicht anders spezifiziert
b: Alle randomisierten Patienten
c: Prozente berechnet
d: Patient zog Einverständniserklärung vor dem Ereignis zurück (letzte Dosis 3 Tage vor dem Ereignis), wurde aber nach dem Ereignis in die Taperphase aufgenommen.
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, XR: extended release

Tabelle 100 stellt die Anzahl der relevanten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse inklusive der übersetzten Kodierung dar. Während für die Studie HMCQ kein Ereignis dokumentiert wurde, zeigte sich in der Studie HMBU jeweils ein Ereignis von Suizidgedanken für Venlafaxin und Duloxetin.

Die vorliegenden Studien waren nicht primär auf die Untersuchung der Suizidalität ausgelegt, weshalb die Analyse in diesem Bericht auch auf die relativ ergebnissichere Extraktion von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zum Thema beschränkt wurde. Eine Interpretation dieser Daten ist jedoch ebenfalls nur limitiert durchführbar und liefert keine abschließende Klärung bezüglich des Parameters Suizidalität (siehe hierzu auch die Erläuterung in der Diskussion, Abschnitt 6).

Insgesamt war die Ereignisrate sehr niedrig. Unter Beachtung der o. g. Limitationen der Auswertung konnte kein klarer Vor- oder Nachteil einer Substanz herausgearbeitet werden. Die Meta-Analyse findet sich im Anhang (Gruppenunterschied statistisch nicht signifikant,

Abbildung 236). Unter Berücksichtigung der limitierten Aussagekraft der Daten ergab sich somit in der ambulanten Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen größeren bzw. geringeren Schaden von Duloxetin oder Venlafaxin für den Parameter Suizidalität.

5.4.2.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur Beurteilung des Therapieziels Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden für die beiden Studien zum Direktvergleich die Skalen SF-36, EQ-5D und QLDS berücksichtigt (zur Übersicht der adäquaten Skalen siehe z. B. Tabelle 72). Insgesamt war die Datenverfügbarkeit für diese 3 Skalen gut, es fehlten keine erhobenen Daten.

SF-36 (Short-Form-36)

Beide Studien zum Direktvergleich untersuchten den Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36. Für eine detaillierte Beschreibung des Fragebogens siehe Anhang E. Eine Zunahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Tabelle 101 liefert einen Überblick über die Daten der Einzelstudien zum SF-36. Die Meta-Analysen sind Abbildung 162 und Abbildung 163 zu entnehmen.

Tabelle 101: SF-36 LOCF (Direktvergleich)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Wert zum Studien-beginn (SD)**	**Änderung verglichen zum Studien-beginn**[b] **(SE)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert** **vs. Venlafaxin**
HMBU Phase II + III				
Summenscore „Psychische Gesundheit“				
Duloxetin 60–120 mg Venlafaxin XR 150–225 mg	153 156	24,20 (8,87) 24,03 (8,23)	14,29[c] (1,06) 16,56[c] (1,02)	-2,27[c] (-5,17; 0,63); 0,125
Summenscore „Körperliche Gesundheit“				
Duloxetin 60–120 mg Venlafaxin XR 150–225 mg	153 156	45,15 (11,63) 44,88 (10,59)	1,62[c] (0,64) 4,15[c] (0,63)	-2,53[c] (-4,26; -0,81); 0,004
Subskala „Körperliche Schmerzen“				
Duloxetin 60–120 mg Venlafaxin XR 150–225 mg	154 157	52,52 (27,04) 52,97 (29,23)	10,34[c] (1,83) 17,08[c] (1,80)	-6,74[c] (-11,63; -1,84); 0,007
Subskala „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“				
Duloxetin 60–120 mg Venlafaxin XR 150–225 mg	154 157	49,10 (20,66) 45,57 (21,69)	11,59[c] (1,46) 16,72[c] (1,42)	-5,13[c] (-9,14; -1,13); 0,012
Subskala „Psychisches Wohlbefinden“				
Duloxetin 60–120 mg Venlafaxin XR 150–225 mg	154 156	32,34 (16,64) 32,03 (16,19)	23,49[c] (1,77) 28,83[c] (1,72)	-5,35[c] (-10,2; -0,50); 0,031
Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“				
Duloxetin 60–120 mg Venlafaxin XR 150–225 mg	154 156	69,58 (25,43) 70,17 (24,36)	7,22[c] (1,52) 12,79[c] (1,50)	-5,57[c] (-9,64; -1,49); 0,008
Subskala „Emotionale Rollenfunktion“				
Duloxetin 60–120 mg Venlafaxin XR 150–225 mg	153 157	16,78 (27,87) 15,50 (27,35)	36,27[c] (3,39) 37,69[c] (3,32)	-1,42[c] (-10,49; 7,65); 0,758
Subskala „Körperliche Rollenfunktion“				
Duloxetin 60–120 mg Venlafaxin XR 150–225 mg	154 157	35,77 (39,58) 34,39 (38,23)	21,66[c] (3,13) 26,79[c] (3,08)	-5,13[c] (-13,51; 3,26); 0,230
Subskala „Soziale Funktionsfähigkeit“				
Duloxetin 60–120 mg Venlafaxin XR 150–225 mg	154 157	35,23 (21,84) 34,87 (21,09)	25,48[c] (2,16) 30,91[c] (2,09)	-5,42[c] (-11,34; 0,49); 0,072
Subskala „Vitalität“				
Duloxetin 60–120 mg Venlafaxin XR 150–225 mg	154 156	22,86 (16,48) 23,60 (14,81)	19,87[c] (1,77) 26,71[c] (1,72)	-6,84[c] (-11,71; -1,97); 0,006

(Fortsetzung)

Tabelle 101 (Fortsetzung): SF-36 LOCF (Direktvergleich)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Wert zum Studien-beginn (SD)**	**Änderung verglichen zum Studienbeginn**[b] **(SE)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert** **vs. Venlafaxin**
HMCQ Phase II + III				
Summenscore „Körperliche Gesundheit“				
Duloxetin 60–120 mg	148	49,37 (10,22)	0,39[c] (0,59)	
Venlafaxin XR 75–225 mg	150	49,65 (10,84)	1,69[c] (0,59)	-1,3[c] (-2,89; 0,28); 0,107[d]
Venlafaxin XR 150–225 mg	149	50,37 (10,14)	2,09[c] (0,59)	-1,71[c] (-3,30; -0,11); 0,036[e]
Summenscore „Psychische Gesundheit“				
Duloxetin 60–120 mg	148	23,76 (9,31)	17,28[c] (1,07)	
Venlafaxin XR 75–225 mg	150	23,88 (8,81)	18,90[c] (1,07)	-1,63[c] (-4,51; 1,26); 0,268[d]
Venlafaxin XR 150–225 mg	149	23,56 (9,08)	18,12[c] (1,07)	-0,85[c] (-3,74; 2,05); 0,566[e]
Subskala „Körperliche Schmerzen“				
Duloxetin 60–120 mg	148	58,39 (24,33)	12,53[c] (1,74)	
Venlafaxin XR 75–225 mg	150	58,20 (24,65)	16,59[c] (1,73)	-4,06[c] (-8,73; 0,6);0,087[d]
Venlafaxin XR 150–225 mg	149	60,46 (23,54)	16,53[c] (1,73)	-4[c] (-8,68; 0,67);0,093[e]
Subskala „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“				
Duloxetin 60–120 mg	148	57,07 (19,72)	11,80[c] (1,33)	
Venlafaxin XR 75–225 mg	150	58,87 (21,91)	12,07[c] (1,33)	-0,27[c] (-3,86; 3,31); 0,882[d]
Venlafaxin XR 150–225 mg	149	58,38 (21,98)	11,76[c] (1,33)	0,04[c] (-3,56; 3,63); 0,985[e]
Subskala „Psychisches Wohlbefinden“				
Duloxetin 60–120 mg	148	35,35 (17,38)	29,06[c] (1,76)	
Venlafaxin XR 75–225 mg	150	35,21 (17,29)	30,77[c] (1,76)	-1,71[c] (-6,44; 3,03); 0,479[d]
Venlafaxin XR 150–225 mg	149	33,26 (16,29)	30,96[c] (1,76)	-1,90[c] (-6,65; 2,86); 0,434[e]
Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“				
Duloxetin 60–120 mg	148	76,34 (22,39)	7,74[c] (1,42)	
Venlafaxin XR 75–225 mg	150	75,01 (23,55)	10,16[c] (1,41)	-2,42[c] (-6,23; 1,38); 0,211[d]
Venlafaxin XR 150–225 mg	149	76,84 (22,73)	10,62[c] (1,41)	-2,88[c] (-6,70; 0,93); 0,138[e]
Subskala „Emotionale Rollenfunktion“				
Duloxetin 60–120 mg	148	15,31 (25,61)	40,17[c] (3,47)	
Venlafaxin XR 75–225 mg	150	17,11 (26,96)	49,51[c] (3,45)	-9,33[c] (-18,64; -0,03); 0,049[d]
Venlafaxin XR 150–225 mg	149	20,92 (30,70)	44,88[c] (3,46)	-4,71[c] (-14,06; 4,65); 0,324[e]
Subskala „Körperliche Rollenfunktion“				
Duloxetin 60–120 mg	148	49,83 (41,8)	13,81[c] (2,89)	
Venlafaxin XR 75–225 mg	150	54,0 (42,67)	23,88[c] (2,87)	-10,07[c] (-17,81; -2,32); 0,011[d]
Venlafaxin XR 150–225 mg	149	55,03 (42,11)	25,24[c] (2,87)	-11,43[c] (-19,2; -3,66); 0,004[e]

(Fortsetzung)

Tabelle 101 (Fortsetzung): SF-36 LOCF (Direktvergleich)

Kontrolle Studie	**N[a]**	**Wert zum Studien-beginn (SD)**	**Änderung verglichen zum Studienbeginn[b] (SE)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert vs. Venlafaxin**
Subskala „Soziale Funktionsfähigkeit“				
Duloxetin 60–120 mg	148	37,42 (22,80)	27,14[c] (2,09)	
Venlafaxin XR 75–225 mg	150	37,83 (21,86)	31,14[c] (2,08)	-4,0[c] (-9,60; 1,60); 0,161[d]
Venlafaxin XR 150–225 mg	149	37,25 (23,0)	33,72[c] (2,08)	-6,58[c] (-12,2; -0,97); 0,022[e]
Subskala „Vitalität“				
Duloxetin 60–120 mg	148	24,12 (17,66)	24,18[c] (1,94)	
Venlafaxin XR 75–225 mg	150	23,23 (17,45)	26,40[c] (1,93)	-2,22[c] (-7,43; 2,98); 0,402[e]
Venlafaxin XR 150–225 mg	149	24,06 (17,16)	23,80[c] (1,93)	0,38[c] (-4,84; 5,60); 0,886[d]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Positive Veränderungswerte bezeichnen eine Verbesserung der Lebensqualität
c: Adjustierte Werte (LS means)
d: Duloxetin vs. Venlafaxin 75–225 mg
e: Duloxetin vs. Venlafaxin 150–225 mg
KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, LS: Least Square, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, SF-36: Short-Form-36, vs.: versus, XR: extended release

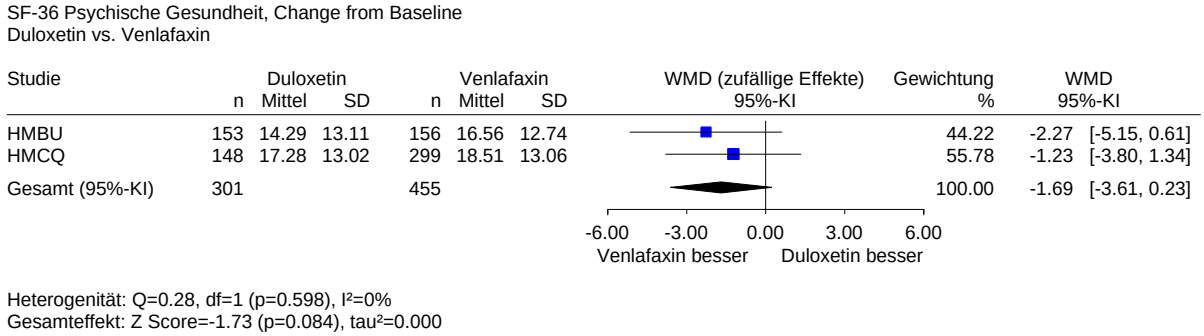
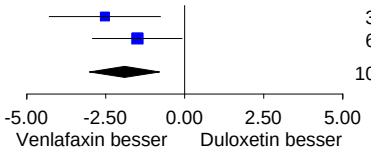


Abbildung 162: Meta-Analyse SF-36, Summenscore psychische Gesundheit, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SF-36: Short-Form-36, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

SF-36 Körperliche Gesundheit, Change from Baseline
Duloxetin vs. Venlafaxin

Studie	Duloxetin n	Duloxetin Mittel	Duloxetin SD	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
HMBU	153	1.62	7.92	156	4.15	7.87	39.28	-2.53	[-4.29, -0.77]
HMCQ	148	0.39	7.18	299	1.89	7.21	60.72	-1.50	[-2.92, -0.08]
Gesamt (95%-KI)	301			455			100.00	-1.90	[-3.01, -0.80]



Heterogenität: Q=0.8, df=1 (p=0.371), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-3.38 (p=0.001), tau²=0.000

Abbildung 163: Meta-Analyse SF-36, Summenscore körperliche Gesundheit, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SF-36: Short-Form-36, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Im Vergleich von Duloxetin und Venlafaxin zeigte sich für den Summenscore psychische Gesundheit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen (Abbildung 162). Für den Summenscore körperliche Gesundheit ergab sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Venlafaxin. Um die Relevanz dieses Effekts einzuschätzen, wurde auf eine Cohen's-d-Berechnung zurückgegriffen. Die Effektgröße bei den gepoolten Studien ergab mit -0,26 (95 %-KI [-0,41; -0,11]) Punkten ein Ergebnis, bei dem Teile des Konfidenzintervalls die für Cohen's d angenommene Relevanzgrenze für einen kleinen Effekt nicht erreichten (-0,2 Punkte; [58]). Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Zusammenfassend ergab sich für die Daten zum SF-36 in der ambulanten Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin oder Venlafaxin im Summenscore psychische Gesundheit. Der Zusatznutzen von Duloxetin oder Venlafaxin für den Summenscore körperliche Gesundheit blieb unklar.

EQ-5D (Euro-Qol Questionnaire-5 Dimension)

Ein Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D wurde in beiden Studien zum Direktvergleich untersucht. Für eine detaillierte Beschreibung des Fragebogens siehe Anhang E. Eine Zunahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Tabelle 102 zeigt die Daten der Einzelstudien zum EQ-5D. Die Darstellung der Meta-Analyse erfolgt in Abbildung 164.

Tabelle 102: EQ-5D LOCF (Direktvergleich)

Kontrolle Studie	**N[a]**	**Mittelwert bei Studien-beginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn[b] (SE)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert** **vs. Venlafaxin**
HMBU				
Phase II + III				
Duloxetin 60–120 mg	154	0,48 (0,32)	0,18[c] (0,02)	-0,06[c] (-0,12; -0,01); 0,020
Venlafaxin XR 150–225 mg	157	0,50 (0,30)	0,24[c] (0,02)	
HMCQ				
Phase II + III				
Duloxetin 60–120 mg	148	0,55 (0,28)	0,20[c] (0,02)	
Venlafaxin XR 75–225 mg	150	0,51 (0,27)	0,26[c] (0,02)	-0,06[c] (-0,11; -0,01); 0,030[d]
Venlafaxin XR 150–225 mg	149	0,53 (0,28)	0,25[c] (0,02)	-0,05[c] (-0,10; 0,00); 0,070[e]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in der Auswertung.
b: Positive Veränderungswerte bezeichnen eine Verbesserung der Lebensqualität
c: Adjustierte Werte (LS means)
d: Duloxetin vs. Venlafaxin 75–225 mg
e: Duloxetin vs. Venlafaxin 150–225 mg
EQ-5D: Euro-Qol Questionnaire-5 Dimension, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, LS: Least Square, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus, XR: extended release

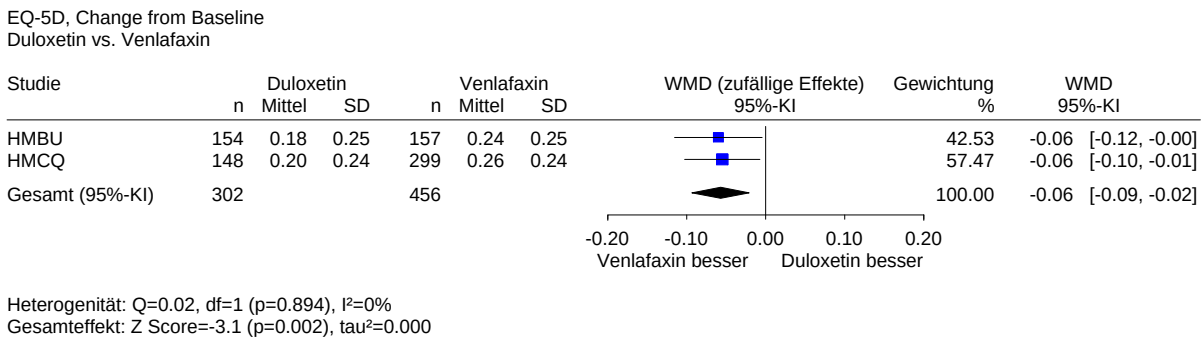


Abbildung 164: Meta-Analyse EQ-5D, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich

EQ-5D: Euro-Qol Questionnaire-5 Dimension , KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Der Vergleich von Venlafaxin und Duloxetin im EQ-5D erbrachte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin. Bezüglich der Relevanz dieses Einzelergebnisses fand sich kein Hinweis auf einen Richtwert in der Literatur. Daher wurde eine Cohen's-d-Berechnung durchgeführt. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag bei -0,23 (95 %-KI [-0,38; -0,09]). Damit befand sich der Schätzer im Bereich eines kleinen Effekts, welcher nach einer Interpretation des Cohen's d eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen umfasst [58]. Das Konfidenzintervall reichte hierbei mit der oberen Grenze oberhalb des Bereichs eines kleinen Effekts von -0,2. Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Zusammenfassend blieb der Zusatznutzen von Duloxetin oder Venlafaxin für die ambulante Akuttherapie der Depression im EQ-5D unklar.

QLDS (Quality of Life in Depression Scale)

Beide Studien zum Direktvergleich untersuchten den Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der QLDS. Für eine detaillierte Beschreibung des Fragebogens siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bezeichnet eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Tabelle 103 liefert einen Überblick über die Daten der Einzelstudien zur QLDS, Abbildung 165 zeigt die Meta-Analyse.

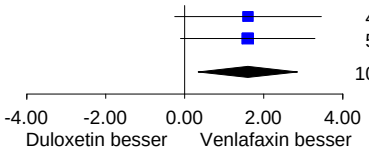
Tabelle 103: QLDS LOCF (Direktvergleich)

Kontrolle Studie	**N[a]**	**Mittelwert bei Studien-beginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn[b] (SE)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert** **vs. Venlafaxin**
HMBU Phase II + III				
Duloxetin 60–120 mg	150	19,11 (8,55)	-9,07[c] (0,69)	1,59[c] (-0,27; 3,46); 0,094
Venlafaxin XR 150–225 mg	157	19,87 (8,77)	-10,67[c] (0,65)	
HMCQ Phase II + III				
Duloxetin 60–120 mg	146	18,46 (8,29)	-9,56[c] (0,71)	
Venlafaxin XR 75–225 mg	150	18,81 (8,13)	-11,18[c] (0,7)	1,62[c] (-0,28; 3,52); 0,095[d]
Venlafaxin XR 150–225 mg	144	19,32 (7,89)	-11,13[c] (0,72)	1,57[c] (-0,36; 3,5); 0,111[e]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik
c: Adjustierte Werte (LS means)
d: Duloxetin vs. Venlafaxin 75–225 mg
e: Duloxetin vs. Venlafaxin 150–225 mg
KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, LS: Least Square, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus, XR: extended release

QLDS, Change from Baseline
Duloxetin vs. Venlafaxin

Studie	Duloxetin n	Duloxetin Mittel	Duloxetin SD	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
HMBU	150	-9.07	8.45	157	-10.67	8.14		45.66	1.60 [-0.26, 3.46]
HMCQ	146	-9.56	8.58	294	-11.16	8.59		54.34	1.60 [-0.11, 3.30]
Gesamt (95%-KI)	296			451				100.00	1.60 [0.34, 2.85]



Heterogenität: Q=0, df=1 (p=0.997), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=2.49 (p=0.013), tau²=0.000

Abbildung 165: Meta-Analyse QLDS, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Die Analyse der QLDS erbrachte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin gegenüber Duloxetin. Bezüglich der Relevanz dieses Einzelergebnisses wurde eine Cohen's-d-Berechnung durchgeführt. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag bei 0,19 (95 %-KI [0,04; 0,34]). Damit befanden sich Gesamtschätzer und Teile des Konfidenzintervalls unterhalb eines kleinen Effekts, welcher nach einer Interpretation des Cohen's d eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen umfasst [58]. Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Zusammenfassend blieb der Zusatznutzen von Duloxetin oder Venlafaxin für die ambulante Akuttherapie der Depression für die QLDS unklar.

Gesamtergebnis für gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zum Einfluss auf gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand SF-36, EQ-5D und QLDS) wurden in beiden Studien erhoben und berichtet.

Für den SF-36 zeigte sich im Vergleich von Duloxetin und Venlafaxin für den Summenscore psychische Gesundheit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. Im Summenscore körperliche Gesundheit ergab sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Venlafaxin, dessen Relevanz jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden konnte. Zusammenfassend ergab sich für die Daten zum SF-36 in der ambulanten Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin oder Venlafaxin im Summenscore psychische Gesundheit. Der Zusatznutzen von Duloxetin oder Venlafaxin für den Summenscore körperliche Gesundheit blieb unklar.

Der Vergleich von Venlafaxin und Duloxetin im EQ-5D erbrachte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin, dessen Relevanz jedoch ebenfalls nicht sicher einzustufen war. Zusammenfassend blieb der Zusatznutzen von Duloxetin oder Venlafaxin für die ambulante Akuttherapie der Depression im EQ-5D unklar.

Die Analyse der QLDS erbrachte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin gegenüber Duloxetin. Auch hier konnte die Relevanz des beobachteten Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Somit blieb der Zusatznutzen von Duloxetin oder Venlafaxin für die ambulante Akuttherapie der Depression für die QLDS unklar.

Zusammenfassend blieb der Zusatznutzen von Duloxetin oder Venlafaxin für die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität in der ambulanten Akuttherapie der Depression mehrheitlich unklar.

5.4.2.9 Soziales Funktionsniveau einschließlich Arbeits- und Erwerbsfähigkeit

Für das Therapieziel Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus wurde die Skala SDS berücksichtigt (zur Übersicht der adäquaten Skalen siehe z. B. Tabelle 77). Insgesamt war die Datenverfügbarkeit für diese Skala gut, die erhobenen Daten wurden berichtet.

SDS (Sheehan Disability Scale)

Ein Einfluss auf das soziale Funktionsniveau anhand der SDS wurde in beiden Studien zum Direktvergleich untersucht. Für eine detaillierte Beschreibung der SDS siehe Anhang E. Eine Abnahme des Scores bedeutet eine Verbesserung des Funktionsniveaus.

Die Daten der Einzelstudien werden in Tabelle 104 präsentiert, anschließend erfolgt die Betrachtung der Meta-Analyse (Abbildung 166).

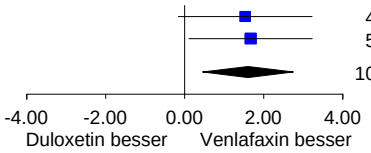
Tabelle 104: SDS LOCF (Direktvergleich)

Kontrolle Studie	**N[a]**	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn[b] (SE)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert** **vs. Venlafaxin**
HMBU Phase II + III				
Duloxetin 60–120 mg	154	18,56 (6,65)	-6,65[c] (0,62)	1,53[c] (-0,16; 3,22); 0,076
Venlafaxin XR 150–225 mg	157	19,58 (7,06)	-8,18[c] (0,60)	
HMCQ Phase II + III				
Duloxetin 60–120 mg	147	18,62 (6,23)	-8,37[c] (0,65)	
Venlafaxin XR 75–225 mg	150	19,56 (6,27)	-10,49[c] (0,65)	2,12[c] (0,37; 3,86); 0,018[d]
Venlafaxin XR 150–225 mg	149	19,30 (6,10)	-9,58[c] (0,65)	1,21[c] (-0,54; 2,96); 0,175[e]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik
c: Adjustierte Werte (LS means)
d: Duloxetin vs. Venlafaxin 75–225 mg
e: Duloxetin vs. Venlafaxin 150–225 mg
KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, LS: Least Square, SD: Standardabweichung, SDS: Sheehan Disability Scale, SE: Standardfehler, vs.: versus, XR: extended release

SDS, Change from Baseline
Duloxetin vs. Venlafaxin

Studie	Duloxetin n	Duloxetin Mittel	Duloxetin SD	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
HMBU	154	-6.65	7.69	157	-8.18	7.52		45.98	1.53 [-0.16, 3.22]
HMCQ	147	-8.37	7.88	299	-10.04	7.94		54.02	1.67 [0.11, 3.23]
Gesamt (95%-KI)	301			456				100.00	1.60 [0.46, 2.75]



Heterogenität: Q=0.01, df=1 (p=0.907), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=2.74 (p=0.006), tau²=0.000

Abbildung 166: Meta-Analyse SDS, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SDS: Sheehan Disability Scale, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Die Meta-Analyse im Vergleich von Duloxetin und Venlafaxin zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin. Die Berechnung des Cohen's d ergab eine Effektgröße gemessen in Standardabweichungen, die bei 0,21 (95 %-KI [0,06; 0,35]) lag. Damit befand sich der Schätzer im Bereich eines kleinen Effekts (0,2 bis 0,5 Standardabweichungen [58]). Die untere Grenze des Konfidenzintervalls hingegen erreichte dieses Niveau nicht. Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Zusammenfassend blieb der Zusatznutzen von Duloxetin oder Venlafaxin hinsichtlich des Einflusses auf das soziale Funktionsniveau in der ambulanten Akuttherapie der Depression unklar.

5.4.2.10 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Zur Beurteilung des Therapieziels Verringerung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden für den Direktvergleich unerwünschte Ereignisse und die Skala CSFQ zu sexueller Dysfunktion berücksichtigt. Insgesamt lag für die Daten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen eine gute Datenverfügbarkeit vor.

Für die vorliegende Auswertung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse in den Studien, die Raten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und die Studienabbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen herangezogen. Als weitere relevante Themenbereiche wurden sexuelle Dysfunktion und Bluthochdruck betrachtet. Die verschiedenen Parameter werden im Folgenden in eigenen Kapiteln dargestellt. Eine darüber hinausgehende Betrachtung unerwünschter Arzneimittelwirkungen erfolgte nicht.

5.4.2.10.1 Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Tabelle 105 stellt die Studieneinzelergebnisse zu Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und die Studienabbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen dar. Bei der Erfassung der Daten wurde davon ausgegangen, dass es sich um Patientenzahlen und nicht um Ereigniszahlen handelt, selbst wenn dies in den Quelldaten nicht immer explizit spezifiziert wurde. Die zusammenfassende Betrachtung der Meta-Analysen erfolgt danach (Abbildung 167 bis Abbildung 169).

Tabelle 105: Unerwünschte Ereignisse (Direktvergleich)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Gesamtrate unerwünschter Ereignisse N (%)**	**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse N (%)**	**Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse N (%)**
HMBU				
Phase II + III				
Duloxetin 60–120 mg	*166*	134 (80,7)	*0 (0)*	22 *(13,3)*
Venlafaxin XR 75–225 mg	*166*	144 (86,7)	*5 (3)*	14 *(8,4)*
HMCQ				
Phase II + III				
Duloxetin 60–120 mg	*164*	149 (90,9)	*1 (0,6)*	26 *(15,9)*
Venlafaxin XR 75–225 mg	*169*	154 (91,1)	*2 (1,2)*	14 *(8,3)*
Venlafaxin XR 150–225 mg	*171*	149 (87,1)	0 (0)	17 *(9,9)*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der randomisierten Patienten
XR: extended release

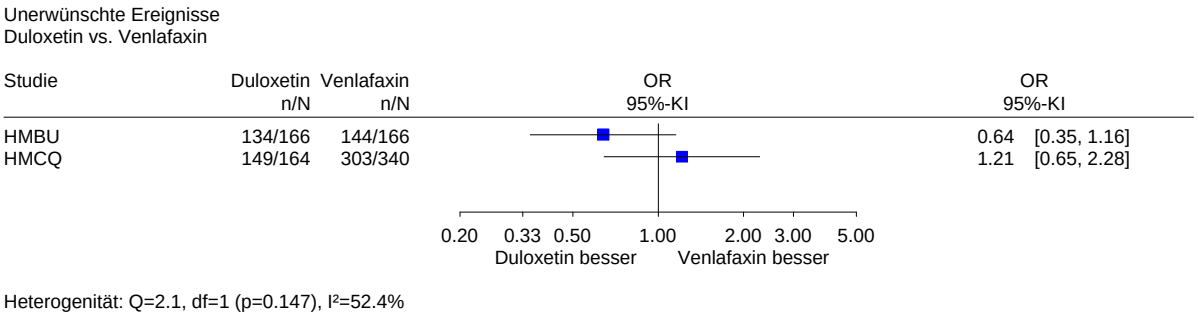


Abbildung 167: Meta-Analyse UEs, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

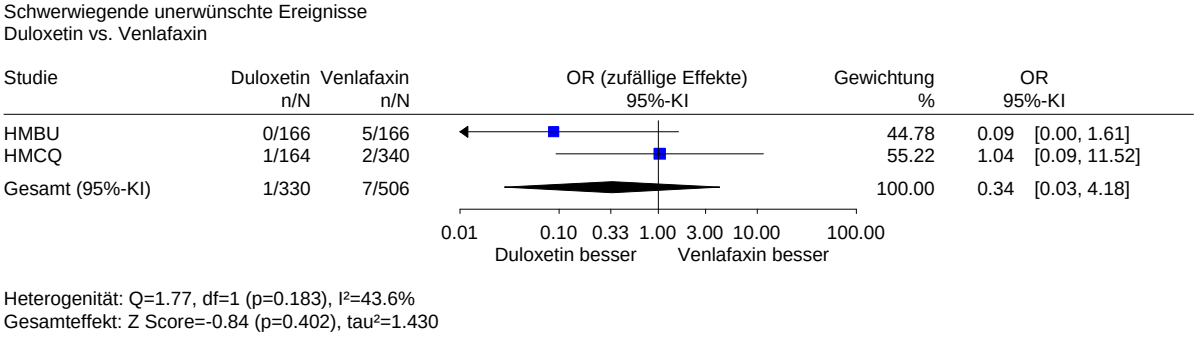


Abbildung 168: Meta-Analyse SUEs, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

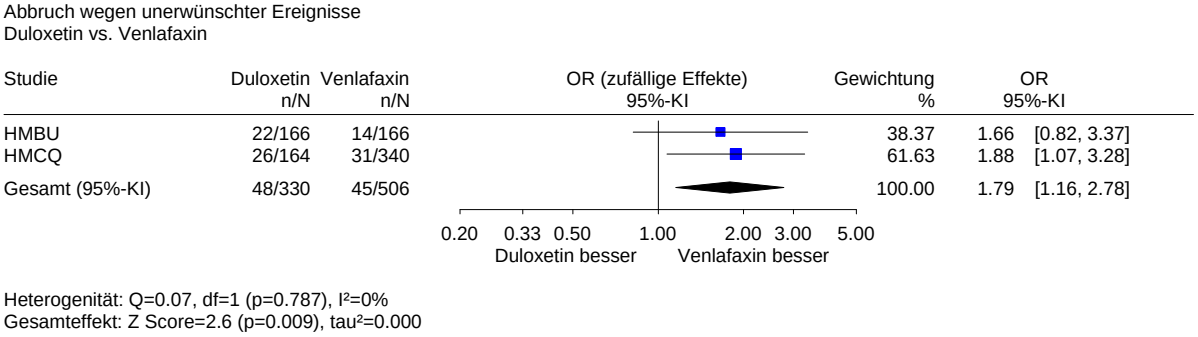


Abbildung 169: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Die Analyse zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse erbrachte ein sehr heterogenes Ergebnis, welches ohne Gesamtschätzer abgebildet wurde (Abbildung 167). Hierbei waren die Ergebnisse der Einzelstudien gegenläufig und erreichten keine statistische Signifikanz. Der Effekt blieb damit unklar.

Die Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse beider Studien zusammen zeigten eine mittlere Heterogenität (Abbildung 168). Die Analyse ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsalternativen.

Die Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse schließlich ergaben in der Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Venlafaxin gegenüber Duloxetin. Dieses Resultat basierte auf einer homogenen Datenlage. Es ist zu beachten, dass – zumindest für die flexibel dosierte Studienphase III – Venlafaxin, bezogen auf die zugelassene Höchstdosierung, gegenüber Duloxetin relativ niedriger dosiert war. Ein solcher relativer Dosisunterschied könnte in der hier zusammengefassten Darstellung beider Studienphasen (II+III) zu einer Überschätzung der Abbruchraten für Duloxetin (aufgrund

relativ höherer Dosierungen) führen. Dementgegen steht die Tatsache, dass auch die Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse, welche nach der Studienphase II ermittelt wurden, ein qualitativ identisches Bild lieferten. Auch hier ergaben sich durchweg höhere Abbruchraten für Duloxetin, welches in der hier vorangegangenen Studienphase mit 50 % der Maximaldosis und damit etwas vergleichbarer zu Venlafaxin dosiert war.

Zusammenfassend zeigte sich im Direktvergleich von Duloxetin und Venlafaxin in der ambulanten Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden einer der beiden Substanzen in Bezug auf die Gesamtraten unerwünschter und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse. Für die Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse ergab sich hingegen ein Beleg für einen geringeren Schaden von Venlafaxin gegenüber Duloxetin bzw. ein Beleg für einen größeren Schaden von Duloxetin gegenüber Venlafaxin.

5.4.2.10.2 Sexuelle Dysfunktion

Bei spontan berichteten sexuellen Funktionsstörungen ist von einer deutlichen Unterschätzung der wahren Häufigkeit auszugehen [75], weshalb eine systematische Erfassung notwendig ist. In beiden Studien zum Direktvergleich wurden systematisch Skalendaten zur sexuellen Dysfunktion erhoben. Hierbei wurde jeweils der Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ) verwendet. Für eine detaillierte Beschreibung des Fragebogens siehe Anhang E. Eine Zunahme des CSFQ-Scores bedeutet eine Verbesserung der Symptomatik.

Tabelle 106 stellt die Daten der einzelnen Studien dar, die Meta-Analyse ist Abbildung 170 zu entnehmen.

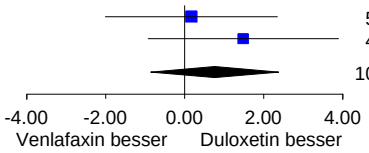
Tabelle 106: Sexuelle Dysfunktion – nur Studien mit vorhandenen Skalendaten (Direktvergleich)

Studie N[a]	**Skala**	**Gesamtscore Mittelwert bei Studienanfang (SD)**	**Gesamtscore Mittelwert bei Studienende (SD)**	**Änderung im Vergleich zu Studienanfang (SE)[b]**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert vs. Venlafaxin**
HMBU					
Studienphase II + III					
Frauen					
Duloxetin N = 50	*CSFQ*	38,28 (10,17)	41,88 (10,89)	3,01[c] (1,12)	1,83[c] (-0,96; 4,62); 0,195
Venlafaxin XR N = 74		37,81 (9,45)	39,99 (10,50)	1,17[c] (0,98)	
Männer					
Duloxetin N = 32		45,06 (7,05)	44,97 (8,92)	-0,99[c] (1,07)	-2,49[c] (-5,57; 0,59); 0,111
Venlafaxin XR N = 37		46,11 (7,76)	46,62 (8,22)	1,50[c] (1,09)	
HMCQ					
Studienphase II + III					
Frauen					
Duloxetin 60 mg N = 46	*CSFQ*	42,54 (10,60)	45,59 (11,03)	3,16[c] (1,31)	
Venlafaxin XR 75 mg N = 51		43,33 (9,43)	46,12 (9,69)	2,82[c] (1,23)	0,34[c] (-2,93; 3,61); 0,838[d]
Venlafaxin XR 150 mg N = 39		41,10 (10,38)	43,95 (10,85)	3,34[c] (1,38)	-0,18[c] (-3,75; 3,38); 0,919[e]
Männer					
Duloxetin 60 mg N = 35		51,57 (6,72)	52,40 (7,72)	0,74[c] (1,48)	
Venlafaxin XR 75 mg N = 36		50,56 (7,37)	48,56 (8,66)	-2,14[c] (1,58)	2,89[c] (-1,33; 7,10); 0,177[d]
Venlafaxin XR 150 mg N = 44		51,61 (7,67)	49,50 (9,75)	-2,03[c] (1,57)	2,77[c] (-1,39; 6,94); 0,190[e]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Patienten mit sexueller Aktivität bei Studienbeginn und Studienende
b: Positive Veränderungswerte bezeichnen eine Verbesserung der Symptomatik
c: Adjustierte Werte (LS means)
d: Duloxetin vs. Venlafaxin 75–225 mg
e: Duloxetin vs. Venlafaxin 150–225 mg
CSFQ: Changes in Sexual Functioning Questionnaire, KI: Konfidenzintervall, LS: Least Square, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus, XR: extended release

Sexuelle Dysfunktion (CSFQ), Change from Baseline
Duloxetin vs. Venlafaxin

Studie	Duloxetin n	Duloxetin Mittel	Duloxetin SD	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
HMBU	82	1.45	7.47	111	1.28	7.85		55.02	0.17 [-2.01, 2.35]
HMCQ	81	2.11	8.86	170	0.63	9.61		44.98	1.48 [-0.93, 3.89]
Gesamt (95%-KI)	163			281				100.00	0.76 [-0.86, 2.37]



Heterogenität: Q=0.63, df=1 (p=0.429), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.92 (p=0.357), tau²=0.000

Abbildung 170: Meta-Analyse CSFQ, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich

CSFQ: Changes in Sexual Functioning Questionnaire, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted Mean Difference

Der Vergleich von Venlafaxin und Duloxetin im CSFQ erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiealternativen.

Somit ergab sich hinsichtlich der Zielgröße sexuelle Dysfunktion kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Duloxetin oder Venlafaxin im Direktvergleich in der ambulanten Akuttherapie der Depression.

5.4.2.10.3 Anzahl der Patienten mit Bluthochdruck

Im Bereich kardiovaskulärer Parameter wurden in beiden Studien Blutdruckparameter, die Herzfrequenz und EKG-Auffälligkeiten berichtet. Beide Studien berichteten Ergebnisse zum Bluthochdruck, die anhand einer vorgegebenen Definition ermittelt wurden. Aus Gründen der Ergebnissicherheit wurden allein diese Ergebnisse zur Bewertung des potenziellen Schadens herangezogen.

Die übergreifende Definition beider Studien kann wie folgt zusammengefasst werden: Eine Hypertonie wurde definiert als im Sitzen gemessener systolischer Blutdruckwert von mindestens 140 mmHg bei einer Erhöhung im Vergleich zum Ausgangswert von mindestens 10 mm Hg oder einem diastolischen Blutdruckwert von mindestens 90 mm Hg bei einer Erhöhung im Vergleich zum Ausgangswert von mindestens 10 mm Hg. Diese Kriterien mussten bei 3 Visiten in Folge erfüllt sein (Tabelle 107).

Tabelle 107: Hypertonierate – nur Studien mit vorgegebener Definition (Direktvergleich)

Studie **N**[a]	**Patienten mit (andauernd) erhöhtem Blutdruck, als Gesamtrate angegeben N (%)**	**Patienten mit (andauernd) erhöhtem systolischen Blutdruck N (%)**	**Patienten mit (andauernd) erhöhtem diastolischen Blutdruck N (%)**	**Definition Hypertonie**
HMBU Studienphase II+IIII				*Ein Patient wurde als hypertensiv bezeichnet, wenn bei 3 konsekutiven Visiten der im Sitzen gemessene systolische Blutdruck ≥ 140 mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn oder wenn der im Sitzen gemessene diastolische Blutdruck ≥90 mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn war. Studienbeginn war in diesem Fall der höchste gemessene Wert vor Randomisierung.*
Duloxetin N = 160[b]	6 (3,8)	4 (2,5)	3 (1,9)	
Venlafaxin XR N = 163[b]	8 (4,9)	8 (4,9)	3 (1,8)	
HMCQ Studienphase II+IIII				Andauernder erhöhter Blutdruck war definiert als im Sitzen systolischer Blutdruck ≥ 140 mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn oder diastolischer Blutdruck ≥90 mm Hg und mindestens 10 mm Hg höher als bei Studienbeginn, jeweils bei 3 konsekutiven Visiten. Studienbeginn war in diesem Fall der höchste gemessene Wert vor Randomisierung.
Duloxetin 60(-120) mg N = 159[b]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Venlafaxin XR 75(-225) mg N = 166[b]	2 (1,2)	2 (1,2)	0 (0)	
Venlafaxin XR 150(- 225) mg N = 166[b]	0 (0)	0 (0).	0 (0)	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Safety Population, wenn nicht anders spezifiziert.
b: Patienten mit Werten bei Studienbeginn und Post-Studienbeginn-Werten.
XR: extended release

Tabelle 107 ermöglicht einen Überblick über die Daten der einzelnen Studien zum Parameter Bluthochdruck.

Bei der Interpretation der Ergebnisse zum Bluthochdruck ist wiederum zu beachten, dass die vorliegenden Studien nicht primär auf dessen Untersuchung ausgelegt waren. Dennoch ist mit dem Parameter „Bluthochdruckfälle anhand einer vorgegebenen Definition“ eine relative Standardisierung der Sachlage und damit eine höhere Ergebnissicherheit angestrebt worden. Die Evaluation dieser Ergebnisse ist dennoch unter Beachtung der benannten Limitationen durchzuführen.

Insgesamt war die Ereignisrate relativ niedrig, sodass kein klarer Vorteil oder Nachteil einer Substanz herausgearbeitet werden konnte. Die anhand der vorliegenden Daten mögliche Meta-Analyse findet sich im Anhang (Gruppenunterschied statistisch nicht signifikant, Abbildung 237).

Es ergab sich somit in der ambulanten Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen größeren bzw. geringeren Schaden von Duloxetin oder Venlafaxin im Direktvergleich bezüglich des Parameters Bluthochdruck.

5.4.2.11 Komplikationen von Begleiterkrankungen (z. B. vaskuläre Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit)

In den eingeschlossenen Studien für den Direktvergleich waren keine Informationen vorhanden, die eine Bewertung des Zielparameters „Komplikationen von Begleiterkrankungen“ ermöglicht hätten.

5.4.3 Subgruppenanalysen – Direktvergleich

Im Folgenden werden die jeweiligen Subgruppen gemäß ihrer Definition im Berichtsplan und der jeweils gewählten Operationalisierung dargestellt und evaluiert.

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

- Geschlecht
- Schweregrad
- Behandlungsresistenz (Definition in den jeweiligen Studien)
- Versorgungssetting (stationär vs. ambulant)
- Vorliegen psychiatrischer und / oder somatischer Komorbidität
- Alter
- Dosis
- unterschiedliche begleitende antidepressive Behandlungen
- spezifische, im Vordergrund der Erkrankung stehende Einzelsymptomatik

Die Kriterien zur Operationalisierung wurden anhand ihrer Ergebnissicherheit und Vergleichbarkeit ausgewählt. Im Rahmen der jeweiligen Ergebnisdarstellung werden die Kriterien zur Operationalisierung pro Subgruppe erläutert.

Es erfolgte ausschließlich eine Untersuchung der antidepressiven Wirkung (Zusatznutzen) in Bezug auf die Subgruppen.

5.4.3.1 Geschlecht

Zur Bewertung der Subgruppen zum Geschlecht sollten stratifizierte Daten zu HAMD bzw. MADRS-Gesamtscores berücksichtigt werden. Beide Studien zum Direktvergleich kündigten eine solche Subgruppenanalyse an, es waren jedoch keine Daten hierzu vorhanden. Eine Analyse dieser Subgruppen war somit für den Direktvergleich von Venlafaxin und Duloxetin nicht möglich.

5.4.3.2 Schweregrad

Zur Untersuchung des Einflusses des Schweregrads der Erkrankung auf den Behandlungseffekt sollte mittels Meta-Regression der Zusammenhang zwischen Schweregrad und Behandlungseffekt untersucht werden. Als Maß für den Schweregrad der Erkrankung der

Patienten in den einzelnen Studien sollte dabei der mittlere Score der in den Studien eingesetzten Depressionskalen zu Studienbeginn verwendet werden.

Eine Untersuchung des Einflusses des Schweregrads der Erkrankung war für die Studien zum Direktvergleich nicht sinnvoll, da die Werte der Depressionsskalen zu Studienbeginn für beide Studien sehr vergleichbar im Bereich einer mittelschweren Depression lagen. Ein Interaktionstest war somit obsolet, auch da auf Basis von lediglich 2 Studien ein solcher Test nicht sinnvoll durchführbar war. Des Weiteren wurden zwar für beide Studien Subgruppenanalysen stratifiziert nach Schweregrad angekündigt, es lagen jedoch keine Daten hierzu vor.

Somit war eine Analyse dieser Subgruppen für den Direktvergleich von Venlafaxin und Duloxetin nicht möglich.

5.4.3.3 Behandlungsresistenz

In beiden Studien des Direktvergleichs war sowohl eine Therapieresistenz in der aktuellen Episode als auch eine Therapieresistenz gegenüber SNRI in vorangegangenen Episoden ausgeschlossen. Somit war eine spezielle Betrachtung einer therapieresistenten Population nicht möglich.

5.4.3.4 Versorgungssetting

Das jeweilige Behandlungssetting der eingeschlossenen Studien ist in Tabelle 90 aufgeführt. Da beide Studien ausschließlich ambulante Patienten untersuchten, war eine Subgruppenanalyse nach Versorgungssetting nicht möglich. Die allgemeine meta-analytische Zusammenfassung der Studien erscheint angemessen, um den antidepressiven Effekt in ambulant behandelten Patienten abzuschätzen (siehe Kapitel 5.4.2.1 und 5.4.2.2).

5.4.3.5 Vorliegen psychiatrischer und / oder somatischer Komorbidität

Wie bei der Therapieresistenz waren in beiden Studien diverse Komorbiditäten ausgeschlossen. Um eine standardisierte Erfassung von Daten zu komorbiden Patienten als Bewertungsgrundlage zu haben, wurde für die Operationalisierung dieser Subgruppe vorausgesetzt, dass die Studien explizit einen Einschluss von Patienten beschrieben, die eine bestimmte Komorbidität anhand eines geeigneten Diagnosekriteriums (ICD-10, DSM) aufwiesen. In den eingeschlossenen Studien zum Direktvergleich waren keine Kriterien vorhanden, die eine derartige Bewertung ermöglicht hätten.

5.4.3.6 Alter

Für eine Subgruppenanalyse nach Alter wurden Studien herangezogen, die sich ausschließlich mit einer bestimmten Altersgruppe beschäftigten und somit als Gesamtstudie in die Analyse eingehen konnten. Außerdem konnten Subgruppenanalysen einzelner Studien eingehen, die

eine Stratifizierung nach Alter in ältere und jüngere Patienten (älter oder jünger als 65 oder 60 Jahre) vornahmen. Bei dieser Altersgrenze von 60 bzw. 65 Jahren für ältere Patienten beinhaltete der Direktvergleich-Studienpool weder eine Gesamtpopulation jüngerer oder älterer Patienten noch waren relevante Subgruppenanalysen vorhanden.

5.4.3.7 Dosis

Zwar enthielten beide Studien im Studienpool jeweils eine Phase mit fixer Dosierung, aus bereits genannten Gründen wurden aber für diesen Bericht primär die Daten nach 12 Wochen Therapie und damit nach der sich anschließenden flexiblen Dosierung betrachtet. Hierbei überlappten die Dosisbereiche derart, dass eine separate Betrachtung der verschiedenen flexiblen Dosierungsschemata nicht sinnvoll war (eine Studie erlaubte eine geringfügig niedrigere Venlafaxindosierung im flexiblen Dosisbereich).

5.4.3.8 Begleitende antidepressive Behandlungen

Auch im Bereich begleitender antidepressiver Behandlungen waren in beiden Studien einige Entitäten ausgeschlossen (z. B. nicht stabile Psychotherapie). Es lagen keine speziellen Subgruppenanalysen zu begleitenden antidepressiven Behandlungen vor. Auch erfolgte kein expliziter Einschluss von Patienten, die eine bestimmte Zusatzbehandlung erhielten. Somit war die Bewertung von Subgruppen nach begleitender antidepressiver Behandlung nicht möglich.

5.4.3.9 Spezifische, im Vordergrund der Erkrankung stehende Einzelsymptomatik

Zur Bewertung von Subgruppen mit relevanter Einzelsymptomatik wurde ein konkreter Einschluss von Patienten mit einem definierten Einzelsymptom vorausgesetzt (z. B. anhand bestimmter Skalenwerte zu Einzelsymptomen). Keine der beiden Studien zum Direktvergleich enthielt ein solches Einschlusskriterium, weshalb diese Bewertung nicht durchgeführt werden konnte.

5.4.4 Sensitivitätsanalysen

Für den Direktvergleich von Duloxetin und Venlafaxin wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Insbesondere erfolgte keine Sensitivitätsanalyse hinsichtlich Studienqualität, da die beiden eingeschlossenen Studien als mängelfrei bewertet wurden.

5.4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse – Direktvergleich

Eine zusammenfassende Übersicht über die verfügbaren Daten der für die vorliegende vorläufige Nutzenbewertung patientenrelevanten Zielgrößen ist in Tabelle 108 dargestellt. Tabelle 109 liefert einen Gesamtüberblick zur Beleglage für alle Zielgrößen.

Ergebnis der Recherche

Mittels ausführlicher Recherche in bibliografischen Datenbanken, der Suche in Literaturverzeichnissen relevanter Übersichtsartikel und HTA-Berichten, einer Recherche in öffentlich zugänglichen Studienregistern und Zulassungsdokumenten sowie Anfragen an die Hersteller wurden 2 relevante Studien identifiziert, zu denen hinreichend transparente Informationen vorlagen und die deshalb in die Nutzenbewertung eingingen.

Design und Qualität der relevanten Studien

Im vorliegenden Bericht wurden 2 randomisierte, doppelblinde Studien zum Direktvergleich von Duloxetin und Venlafaxin in die Bewertung eingeschlossen. Beide Studien dienten zur Nutzenbewertung in der Akuttherapie.

In der Summe wurden beide Studien als mängelfrei bewertet.

Ergebnisse zu Therapiezielen Direktvergleich

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu Therapiezielen für den Direktvergleich zwischen Duloxetin und Venlafaxin dargestellt. Die Interpretation stetiger Zielgrößen (Ergebnisse von Skalen) beinhaltet neben der Bewertung der statistischen Signifikanz zusätzlich eine Beurteilung der Relevanz von Gruppenunterschieden (siehe 4.4).

Remission

Für die Zielgröße Remission zeigte sich in den Meta-Analysen ein sehr heterogenes Ergebnis (OR [95 %-KI] der Einzelstudien: 0,77 [0,50; 1,19]; 1,19 [0,81; 1,73]). Damit ergab sich für die Zielgröße Remission in der ambulanten Akuttherapie der Depression im Vergleich von Duloxetin und Venlafaxin kein Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Substanzen.

Änderung der depressiven Symptomatik

Ansprechen (Response)

Die Analyse der Zielgröße Ansprechen ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Venlafaxin und Duloxetin (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,75 [0,52; 1,08]). Somit wurde für die ambulante Akuttherapie der Depression im Vergleich von Duloxetin und Venlafaxin kein Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Substanzen erbracht.

Depressionsskalen-Gesamtscore

Auch die Analyse des Depressionsskalen-Gesamtscores ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Duloxetin und Venlafaxin (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,99 [-0,02; 2,00]). Zusammenfassend resultierte so auch hier kein Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Substanzen für die ambulante Akuttherapie der Depression.

Änderung von Einzelsymptomen und / oder Begleitsymptomen

Angst

Die Ergebnisse der HAMA erbrachten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsalternativen (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,71 [-0,19; 1,62]). Damit wurde für den Einfluss auf eine Angstsymptomatik in der ambulanten Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Substanzen erbracht.

Schlaf

Im Vergleich von Duloxetin und Venlafaxin zeigte sich für den PSQI kein statistisch signifikanter Unterschied (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,58 [-0,09; 1,26]). Somit wurde für den Einfluss auf den Schlaf in der ambulanten Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Substanzen gezeigt.

Mortalität

Hinsichtlich des Parameters Mortalität ergab sich kein Beleg für einen größeren bzw. geringeren Schaden von Duloxetin oder Venlafaxin für die ambulante Akuttherapie der Depression. Dieses Ergebnis ist unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten (keine primär auf Mortalität ausgerichteten Studien, keine Ereignisse) zu interpretieren, weshalb an dieser Stelle auch keine Zahlenangaben zu Einzelergebnissen gemacht werden.

Suizidalität

Auch die Daten zur Zielgröße Suizidalität sind unter Berücksichtigung der limitierten Aussagekraft der Studien zu evaluieren, weshalb auch hier keine Zahlenangaben zu Einzelergebnissen gemacht werden. Es zeigte sich für die ambulante Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen größeren bzw. geringeren Schaden von Duloxetin oder Venlafaxin für diesen Parameter.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zum Einfluss auf gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand SF-36, EQ-5D und QLDS) wurden in beiden Studien erhoben und berichtet.

Für den SF-36 zeigte sich im Vergleich von Duloxetin und Venlafaxin für den Summenscore

psychische Gesundheit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: -1,69 [-3,61; 0,23]). Im Summenscore körperliche Gesundheit ergab sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Venlafaxin, dessen Relevanz jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden konnte (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: -1,90 [-3,01; -0,80]). Zusammenfassend ergab sich für die Daten zum SF-36 in der ambulanten Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin oder Venlafaxin im Summenscore psychische Gesundheit. Der Zusatznutzen von Duloxetin oder Venlafaxin für den Summenscore körperliche Gesundheit blieb unklar.

Der Vergleich von Venlafaxin und Duloxetin im EQ-5D erbrachte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin, dessen Relevanz jedoch ebenfalls nicht sicher einzustufen war (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: -0,06 [-0,09; -0,02]). Zusammenfassend blieb der Zusatznutzen von Duloxetin oder Venlafaxin für die ambulante Akuttherapie der Depression im EQ-5D unklar.

Die Analyse der QLDS erbrachte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin gegenüber Duloxetin (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 1,60 [0,34; 2,85]). Auch hier konnte die Relevanz des beobachteten Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Somit blieb der Zusatznutzen von Duloxetin oder Venlafaxin für die ambulante Akuttherapie der Depression für die QLDS unklar.

Zusammenfassend blieb der Zusatznutzen von Duloxetin oder Venlafaxin für die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität in der ambulanten Akuttherapie der Depression mehrheitlich unklar.

Soziales Funktionsniveau einschließlich Arbeits- und Erwerbsfähigkeit

Die Daten zur SDS in der ambulanten Akuttherapie der Depression ergaben aus dem Vergleich beider Substanzen ein statistisch signifikantes Resultat zugunsten von Venlafaxin, dessen Relevanz jedoch nicht sicher einzustufen war (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 1,60 [0,46; 2,75]). Zusammenfassend blieb der Zusatznutzen von Duloxetin oder Venlafaxin hinsichtlich des Einflusses auf das soziale Funktionsniveau in der ambulanten Akuttherapie der Depression unklar.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Im Bereich unerwünschter Arzneimittelwirkungen wurden zunächst die 3 Zielgrößen Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse untersucht.

Eine der 3 hierzu durchgeführten Meta-Analysen erbrachte heterogene Ergebnisse (Gesamtraten unerwünschter Ereignisse; OR [95 %-KI] der Einzelstudien: 0,64 [0,35; 1,16]; 1,21 [0,65; 2,28]). Die Analyse zur Zielgröße schwerwiegender unerwünschter Ereignisse erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsalternativen (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,34 [0,03; 4,18]), während für den Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin vorlag (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 1,79 [1,16; 2,78]).

Zusammenfassend zeigte sich im Direktvergleich von Duloxetin und Venlafaxin in der ambulanten Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden einer der beiden Substanzen in Bezug auf die Gesamtraten unerwünschter und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse. Für die Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse ergab sich hingegen ein Beleg für einen geringeren Schaden von Venlafaxin gegenüber Duloxetin bzw. ein Beleg für einen größeren Schaden von Duloxetin gegenüber Venlafaxin.

Sexuelle Dysfunktion

Die Daten zum CSFQ aus dem Vergleich beider Substanzen ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsalternativen (WMD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,76 [-0,86; 2,37]). Somit ergab sich hinsichtlich der Zielgröße sexuelle Dysfunktion kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Duloxetin oder Venlafaxin im Direktvergleich in der ambulanten Akuttherapie der Depression.

Anzahl der Patienten mit Bluthochdruck

Anhand der Anzahl der Patienten mit Bluthochdruck ergab sich in der ambulanten Akuttherapie der Depression kein Beleg für einen größeren bzw. geringeren Schaden von Duloxetin oder Venlafaxin im Direktvergleich. Dieses Ergebnis ist unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten (keine primär auf Bluthochdruck ausgerichteten Studien und geringe Ereignisraten) zu interpretieren, weshalb an dieser Stelle auch keine Zahlenangaben zu Einzelergebnissen gemacht werden.

Komplikationen von Begleiterkrankungen (z. B. vaskuläre Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit)

In den eingeschlossenen Studien für Duloxetin waren keine adäquaten Informationen vorhanden, die eine Bewertung des Zielparameters Komplikationen von Begleiterkrankungen ermöglicht hätten.

Tabelle 108: Übersicht der patientenrelevanten Daten zu Therapiezielen (Direktvergleich)

	Depression	**Angst**	**Schmerz**	**Energie**	**Kognition**	**Schlaf**	**Somati-sierung**	**Lebens-qualität**	**soziales Funktionsniveau**	**UEs**	**sexuelle Dysfunktion**
HMBU	●	●	-	-	-	●	-	●	●	●	●
HMCQ	●	●	-	-	-	●	-	●	●	●	●

■*: Die Angaben stammen hauptsächlich aus Studienberichten der Hersteller.*
(●): Daten erhoben aber nicht berichtet
●: Daten berichtet
UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 109: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Zielgrößen (Direktvergleich)

Therapieschema / Zielgröße		Duloxetin vs. Venlafaxin
		Kurzzeit-Akutstudien
Remission		↔
Ansprechen		↔
Depressionsskalen-Gesamtscore		↔
Angst gesamt (HAMA)		↔
Schlaf gesamt (PSQI)		↔
Mortalität		(↔)
Suizidalität / Suizide / versuchte Suizide		(↔)
SF-36 Summenscore Psychische / körperliche Gesundheit		↔ / ±?
EQ-5D		±?
QLDS		±?
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gesamt		±?
Soziales Funktionsniveau gesamt (SDS)		±?
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	**Unerwünschte Ereignisse**	↔
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	↔
	Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	V+ / D-
	Sexuelle Dysfunktion	↔
	Bluthochdruck	(↔)

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

±?: unklares Ergebnis hinsichtlich Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen; Einschätzung der Relevanz des Effekts unsicher / nicht möglich

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

Leere Zellen: keine Daten vorhanden

D+ / D-: Beleg für eine Überlegenheit bzw. Unterlegenheit von Duloxetin

(D+) / (D-): Hinweis auf eine Überlegenheit bzw. Unterlegenheit von Duloxetin

V+ / V-: Beleg für eine Überlegenheit bzw. Unterlegenheit von Venlafaxin

(V+) / (V-): Hinweis auf eine Überlegenheit bzw. Unterlegenheit von Venlafaxin

EQ-5D: Euroqol, HAMA: Hamilton Anxiety Scale, PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, SDS: Sheehan Disability Scale, SF-36: Short-Form-36, vs.: versus

5.5 Zusammenfassung

Die Zusammenfassungen der Ergebnisse erfolgen getrennt in den jeweiligen Abschnitten 5.2.5 für Duloxetin, 5.3.5 für Venlafaxin und 5.4.5 für den Direktvergleich beider Substanzen.

6 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Nutzenbewertung der selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Venlafaxin und Duloxetin bei der Behandlung von Patienten mit Depressionen hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele. Die Bewertung erfolgte für die Behandlung in der akuten Phase der Depression, für die Erhaltungstherapie (Rückfallprävention) und für die Rezidivprophylaxe im Vergleich zu einer Placebogabe, im Vergleich untereinander und zu anderen Antidepressiva.

Die Nutzenbewertung erfolgte für beide Substanzen separat und im Direktvergleich untereinander. Somit wurde die Bewertung in 3 getrennten Kapiteln durchgeführt. Die Anzahl jeweils relevanter Studien verteilte sich hierbei wie folgt:

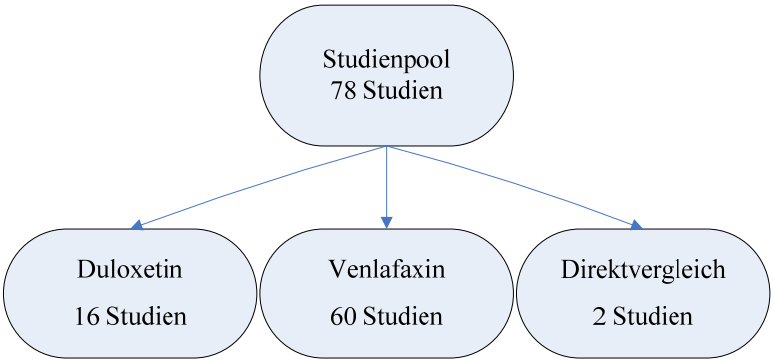


Abbildung 171: Studienpool der Nutzenbewertung, vereinfacht

6.1 Datenlage und Qualität

Insgesamt lagen für alle 3 Fragestellungen Studien vor, die ausreichende Informationen für die Bewertung lieferten.

Patientenpopulationen in den Studien

Es wurden nur Studien mit Erwachsenen in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da beide zu untersuchende Substanzen nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen zugelassen sind.

Für Duloxetin wurden etwa 5000 Patienten im Rahmen der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien in die Behandlungsgruppen randomisiert. Fünfzehn Studien untersuchten die Effekte der Antidepressiva in der Akutphase der Depression, eine Studie betrachtete die Rückfallprävention.

In die Studien, die in die Bewertung von Venlafaxin eingingen, wurden etwa 15 500 Patienten eingeschlossen. Die überwiegende Zahl der Studien prüfte die Akuttherapie der Depression, daneben lag 1 Studie zur Rückfallprävention und 2 Studien lagen zur Rezidivprophylaxe vor.

Für den Direktvergleich von Duloxetin und Venlafaxin standen Daten von etwa 800 Patienten zur Verfügung. Beide Studien führten den Vergleich von Duloxetin und Velafaxin in der Akutphase der Depression durch.

Schweregrad der Depression

Anhand der Durchschnittsscores des HAMD-17 bei Studienbeginn lag der Schweregrad der Depression bei den Patienten in den Akutstudien zu Duloxetin im Bereich einer mittelschweren Depression. Bei Venlafaxin waren die Studienteilnehmer in 10 der 26 Akuttherapiestudien ebenfalls mittelschwer an einer Depression erkrankt. Die Patienten der restlichen 16 Studien wiesen höhere mittlere Depressionsscores auf und hatten damit im Durchschnitt einen höheren Schweregrad der Depression. Bei der Betrachtung der MADRS-Scores zu Studienbeginn hatten die Studienteilnehmer von 3 der 49 Studien mit verfügbaren Daten im Durchschnitt eine schwere Depression. Alle weiteren Studienpopulationen zeigten eine mittelschwere Ausprägung zu Studienbeginn. Insgesamt wurden somit eher mittelschwer erkrankte Patienten in die Studien zur Akuttherapie mit Venlafaxin eingeschlossen. Auch für den Direktvergleich lagen die HAMD-17-Durchschnittsscores pro Studienarm zu Studienbeginn im Bereich einer mittelschweren Depression.

Dosierungen in den Studien

Bezüglich der Vergleichbarkeit der angewandten Dosierungen wurden die in den jeweiligen Studien verabreichten Dosierungen relativ zur maximal in Deutschland zugelassenen Tagesdosis bewertet. In 6 Duloxetin-Studien waren hierbei die Dosierungen der Duloxetin- und der Vergleichsgruppe nicht gut vergleichbar: Die relative Dosis war 2 x für Fluoxetin und 2 x für Paroxetin niedriger, die Dosierung war in diesen Studien damit zugunsten von Duloxetin. Zweimal wurde Escitalopram relativ höher dosiert, in diesen Studien war die Dosierung zuungunsten von Duloxetin. Bei Venlafaxin waren insgesamt 16 Studien betroffen: 15 x war die relative Dosis von Venlafaxin geringer, 1 x wurde die Vergleichssubstanz Fluoxetin relativ niedriger dosiert. Wie bereits unter 5.3.1.1 beschrieben wurden als Maximaldosis für Venlafaxin 375 mg angenommen, da dies laut aktueller Fachinformation für beide Formulierungen dem deutschen Zulassungsstatus entspricht. Das Dosierungsverhalten im klinischen Alltag weicht unter Umständen hiervon ab. Höhere Dosierungen als 225 mg werden ambulant kaum verwendet. Auch ist der Zulassungsstatus bezogen auf die Dosis in anderen Ländern ein anderer. Die beispielsweise von der FDA empfohlene maximale Dosierung von retardiertem Venlafaxin liegt bei 225 mg. Daher sind die dargestellten Ergebnisse zur Vergleichbarkeit von Venlafaxin-Dosierungen mit dieser Einschränkung zu interpretieren, sind jedoch im aktuellen Zulassungsstatus der Substanz begründet.

Beide Studien zum Direktvergleich waren ebenfalls bezüglich der Dosierungen der Antidepressiva nicht gut vergleichbar, da Venlafaxin, bezogen auf die zugelassene Höchstdosis, in der abschließenden Studienphase relativ niedriger dosiert wurde als Duloxetin.

Die Frage der Vergleichbarkeit von Dosierungen in einzelnen Studien wurde in den entsprechenden Ergebniskapiteln diskutiert, insbesondere dort, wo sich ein potenzieller Einfluss auf die Effekte ergab. In diesem Fall sind die relevanten Ergebnisse in die folgende Diskussion eingeflossen.

Studien- und Publikationsqualität

Innerhalb der Bewertung von Duloxetin war die Studien- bzw. Publikationsqualität der Mehrzahl der Studien gut. Einige Akutstudien hatten leichte Mängel, zumeist aufgrund unzureichender Beschreibung der Randomisierung und der Verdeckung der Zuweisung zu den Behandlungsgruppen sowie der Verblindungsmethodik. Für eine Studie [71] wurde die Studien- und Publikationsqualität als „grob mangelhaft“ eingestuft, da die Publikation im Vergleich zum Studienbericht relevante Differenzen zugunsten von Duloxetin für die Ergebnisse zum primären Endpunkt aufwies. Für Venlafaxin war die Studien- bzw. Publikationsqualität in der Mehrzahl der Studien eher mäßig: 17 von 58 Akutstudien hatten grobe Mängel. Lediglich 3 Akutstudien wurden mit der Einschätzung „keine Mängel“ bewertet. Die wichtigsten Gründe für die groben Mängel waren unklare Randomisierungsprozeduren und fehlende Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuweisung, fehlende Angaben zur Zahl der randomisierten Patienten und unklare ITT-Analysen bei fehlenden Informationen zum Umgang mit Studienabbrechern. Die 3 Langzeitstudien wurden als mit leichten Mängeln behaftet bewertet. Beide Studien zum Direktvergleich wurden als mängelfrei bewertet.

Zusammenfassend erschwerten die teilweise mangelnde Berichtsqualität der Studien und die nicht vollständig transparente Darstellung der Ergebnisse die Interpretation der Daten, insbesondere in Bezug auf Venlafaxin. Einige Daten zu prospektiv festgelegten Ergebnisparametern wurden nicht oder unzureichend berichtet, sodass eine vollständige Beurteilung einiger Studien nicht möglich war. Vielfach war die Darstellung des Umgangs mit Studienabbrechern unzureichend, obgleich in einigen Studien hohe (auch differenzielle) Studienabbruchraten vorhanden waren, sodass der Einfluss früher Studienabbrüche auf die Ergebnisse oft nicht abgeschätzt werden konnte. Die differenziellen Abbruchraten und unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile können darauf hinweisen, dass möglicherweise die Verblindung bei einer bedeutenden Zahl von Studienteilnehmern nicht aufrechterhalten werden konnte. Die genannten Mängel führten teilweise zu einer Abwertung der Qualitätsbewertung der betroffenen Studien.

Um den potenziellen Einfluss der unterschiedlichen methodischen Qualität der Studien auf das Ergebnis der Nutzenbewertung zu untersuchen, wurden bei Vorliegen von Belegen oder

Hinweisen auf eine Über- bzw. Unterlegenheit einer Substanz, welche unter Beteiligung von Studien mit groben Mängeln zustandekam, Sensitivitätsanalysen (Meta-Analysen ohne die Studien mit groben Mängeln) durchgeführt. In allen Fällen zeigten die Meta-Analysen ohne die mangelhaften Studien das gleiche Ergebnis wie der Gesamt-Studienpool. In diesen Fällen gab es damit keine Hinweise auf eine Verzerrung der Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung durch Studien schlechter Qualität.

Eine weitere Sensitivitätsanalyse bezüglich der Studienqualität wurde innerhalb des Vergleichs von Venlafaxin und Placebo für die Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse durchgeführt. In diesem Fall war die Meta-Analyse des gesamten Studienpools so heterogen, dass kein gemeinsamer Schätzer abgebildet wurde. In einer Analyse ohne die Studien mit groben Mängeln war die Heterogenität soweit vermindert, dass ein Gesamtschätzer berechnet werden konnte. Ein Teil der Heterogenität war also durch die unterschiedliche Studienqualität begründet.

Der Studienpool der Studien ohne grobe Mängel umfasste 18 Studien. Dem standen 5 Studien mit groben Mängeln gegenüber. Da ein Teil der Heterogenität durch die Studienqualität bedingt war, wurde die Meta-Analyse der Studien ohne grobe Mängel für die Bewertung der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse herangezogen. Diese Analyse belegte einen Schaden von Venlafaxin im Vergleich zu Placebo.

6.2 Verfügbarkeit relevanter Studien bzw. Daten

Bei der Nutzenbewertung von Arzneimitteln ist es das Ziel des IQWiG, die Bewertung auf einer möglichst vollständigen Datenbasis vorzunehmen und so zu einer validen Bewertung zu kommen.

Es ist bekannt, dass neben öffentlich zugänglichen Informationen zu Studien häufig zusätzlich nicht öffentlich verfügbare Studien existieren. Insbesondere für die medikamentöse antidepressive Therapie erscheint – bei insgesamt hoher Placebo-Response-Rate und vor allem bei leichter Depression teilweise nur geringer Überlegenheit im Vergleich zu Placebo [52,121] – eine breite Datenbasis zur Erreichung einer hohen Ergebnissicherheit essenziell. Neuere Untersuchungen zu Antidepressiva zeigten zum Teil deutliche Unterschiede in Effektgrößen beim Vergleich von Datensätzen der Zulassungsbehörden, die eine Reihe von unpublizierten Studien enthielten, und publizierter Literatur mit höheren Effektgrößen für die publizierten Daten [122].

Um dieses Verzerrungspotenzial zu minimieren und zu einer möglichst validen Aussage zu den Effekten der hier betrachteten Interventionen zu kommen, bemüht sich das IQWiG, mit den Herstellern der von der Bewertung betroffenen Wirkstoffe zu einer Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung bislang unveröffentlichter Studieninformationen zu kommen (siehe Abschnitt 5.1.4).

Für die vorliegende Bewertung wurde diese Vereinbarung von den Unternehmen Lilly (Duloxetin) und Wyeth (Venlafaxin) mit dem IQWiG abgeschlossen. Auf Basis der Vereinbarung stellten die Unternehmen vom IQWiG angefragte Informationen zu Studien mit ihren Präparaten zur Verfügung, sodass bislang unveröffentlichte Studieninformationen in die Bewertung einfließen konnten. Bezogen auf die Vollständigkeit der Übermittlung führten die Anfragen zu Studien mit Venlafaxin (Wyeth) zu einer Übermittlung von Unterlagen zur Mehrzahl der Studien. Zu einigen Studien wurden jedoch keine Daten zur Verfügung gestellt. Darüber hinaus waren die Informationen zu den einzelnen Studien selbst teilweise unvollständig. Die Vollständigkeit der Informationsübermittlung durch Wyeth wurde auch durch eine kürzlich veröffentlichte Meta-Analyse infrage gestellt [59]. In dieser Meta-Analyse wurden Wirksamkeitsdaten aus mindestens einer Studie verwendet, die dem IQWiG nicht genannt wurde (Studie 606). Darüber hinaus wurden Daten zum HAMD aus 2 Studien verwendet, die das IQWiG auch auf Nachfragen nicht erhalten hat (Studie 414) oder zu der dem IQWiG ausschließlich Daten zu unerwünschten Ereignissen übermittelt wurden (Studie 347). Es bleibt damit unklar, inwieweit der im vorliegenden Bericht verwendete Studien- und Datenpool zu Venlafaxin vollständig ist. Es gibt jedoch keine Hinweise, dass dem IQWiG relevante Mengen an Daten fehlen.

Im Verlauf des Projekts wurden auch die Hersteller von Komparatorsubstanzen, deren Studien über Registerberichte identifiziert wurden, kontaktiert. Es handelte sich hierbei um GlaxoSmithKline (Venlafaxin vs. Bupropion) bzw. Pfizer (Venlafaxin vs. Sertralin). Auf Basis einer bereits bestehenden Vereinbarung stellte GlaxoSmithKline vom IQWiG angefragte Informationen zu Studien mit ihren Präparaten zur Verfügung. Das Unternehmen Pfizer beantwortete die Anfrage zum Abschluss einer Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen nicht. In der Folge wurden keine Informationen zu einer speziell angefragten Studie und zu möglicherweise weiteren bei Pfizer vorliegenden Studien übermittelt.

Zusammenfassend kann für die vorliegende Nutzenbewertung von einer breiten Evidenzbasis anhand veröffentlichter und unveröffentlichter Daten ausgegangen werden. Diese Schlussfolgerung ist trotz der o. g. unvollständigen bzw. nicht erfolgten Übermittlung von Studieninformationen zulässig, da es keine Hinweise gibt, dass dem IQWiG relevante Mengen an Daten fehlen. Auch die unter 6.1 benannten Erschwernisse aufgrund fehlender Daten oder methodischer Unklarheiten erscheinen vor dem Hintergrund der breiten Datenbasis vernachlässigbar.

6.3 Besonderheiten der Nutzenbewertung bei Antidepressiva

Bei der Beurteilung des Nutzens antidepressiver Therapien muss die Spontanremissionsrate bei der Depression berücksichtigt werden. Epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass eine unbehandelte depressive Episode typischerweise im Durchschnitt 6 Monate dauert [123]. Eine prospektive Studie zeigte eine Dauer der Depression bei unipolarer rezidivierender

depressiver Störung von ca. 20 Wochen [124]. Es gibt derzeit keine guten Prädiktoren dafür, welche Patienten ein hohes Risiko für eine Chronifizierung der Depression und ein hohes Rückfallrisiko haben.

Es besteht weitgehend Einigkeit, dass ein sehr frühes Ansprechen auf eine medikamentöse antidepressive Behandlung innerhalb von weniger als 2 Wochen häufig einen Placebo-Effekt darstellt [125]. Bei länger dauernder Behandlung wurden in vielen Antidepressiva-Studien die Gruppenunterschiede zwischen Placebo und aktiver Substanz deutlicher. In den letzten Jahren konnte bei Antidepressiva-Studien in der Akutphase eine Zunahme des durchschnittlichen Ansprechens auf eine Placebobehandlung beobachtet werden. Eine Auswertung von placebokontrollierten Studien zeigte eine Korrelation des Ausmaßes der Placebo-Response mit dem Jahr der Publikation (r = +0,43) [49]. Gleichzeitig wurde eine geringere Verbindung zwischen dem Ausmaß des Ansprechens auf Antidepressiva und dem Jahr der Publikation beschrieben (r = +0,26). Dieser Trend wurde auf die Tendenz zurückgeführt, in neueren Studien mehr Teilnehmer mit leichten oder mittelschweren Formen einer Depression mit möglicherweise stärkerer Neigung zur Spontanremission oder zur Placebo-Response einzuschließen. Insgesamt scheint die Placebo-Response bei leichten Depressionen größer zu sein, und die Unterschiede zwischen Placebo und aktiver Substanz sind mit zunehmender Schwere der Depression ausgeprägter [126,127]. Vor dem Hintergrund der hohen Placebo-Response-Rate scheinen auch große Antidepressiva-Studien mit 100 Teilnehmern pro Studienarm eine zu geringe Power zu haben, um einen Unterschied zwischen Placebo und aktiver Substanz solide nachzuweisen. Der Nachweis eines Unterschiedes zwischen 2 Antidepressiva erscheint noch schwieriger und erfordert größere Stichproben [128].

Zusätzlich zum Placeboeffekt, der unter anderem die Erwartungen und Hoffnungen der Patienten bezüglich der Therapie widerspiegelt, kann auch die Erwartung der Behandler und Erfasser der Ergebnisparameter einen Einfluss auf die Wirksamkeitsbeurteilung haben. Aus diesem Grund ist die doppelte Verblindung der Studien von besonderer Bedeutung. Auch Studien mit aktiven Placebos, die das Nebenwirkungsprofil von Antidepressiva nachahmen, weisen auf die große Bedeutung der Aufrechterhaltung der Verblindung für die Wirksamkeitsbeurteilung hin [129].

Den hohen Placebo-Ansprechraten wird in vielen Studien mit einem sogenannten Placebo-Run-in-Design begegnet [130]. In diesem Design werden nach einer Run-in-Phase diejenigen Studienteilnehmer ausgeschlossen, die sich während einer einfach verblindeten Placebogabe über ein bis 2 Wochen um einen bestimmten Prozentsatz (meist 20 % oder 25 %) bezüglich eines Zielkriteriums verbessern. Dieses anfängliche medikamentenfreie Intervall soll ebenfalls der Vermeidung einer Auswirkung vorheriger psychotroper Medikation in die Studienphase hinein dienen [131]. Weiterhin soll die Symptomstabilität derjenigen Studienteilnehmer gewährleistet werden, die die Screeningkriterien erfüllen. Die Auswirkungen dieser Strategie sind allerdings unklar. So konnte in einer Analyse gezeigt werden, dass mittels dieser Strategie Placebo-Responder nicht konsistent aus der Stichprobe ermittelt werden können

[132]. Ein weiteres Problem dieser Methode ist die unzureichende Übereinstimmung mit dem eigentlichen Versorgungsalltag.

Die Nutzenbewertung von Antidepressiva basiert zumeist auf der Auswertung von Depressionsskalen. Auch hier ergeben sich Probleme, z. B. hinsichtlich der Bedeutung von Punktveränderungen des HAMD. Einerseits kann alleine die Verbesserung des Schlafs oder des Appetits ohne Beeinflussung anderer Symptome der Depression zu einer Verbesserung von einigen Punkten auf der HAMD-Skala führen. Andererseits können beispielsweise wenige HAMD-Punkte für einzelne Patienten durchaus relevant sein. Ein geringer mittlerer Gruppenunterschied zwischen Antidepressivum und Vergleichsbehandlung kann daher sowohl dadurch zustande kommen, dass ein Großteil der Patienten einen solchen geringen Effekt verspürt, oder aber dass bei einem kleinen Teil der Patienten ein sehr großer Effekt erreicht wurde.

Ein weiteres Problem in der Antidepressiva-Forschung ist die hohe Rate an Studienabbrüchen (Drop-out). Von fehlenden Daten wegen eines vorzeitigen Abbruchs einer Antidepressiva-Studie kann zum Teil bei mehr als 30 % der Studienteilnehmer in randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) ausgegangen werden [133-135]. Die Abbruchgründe und Abbruchraten können in den Placebo- und Antidepressivagruppen unterschiedlich sein, was in den Auswertungsstrategien berücksichtigt werden muss. Ein Standard der Auswertung ist derzeit die Intention-to-Treat-Analyse auf der Basis der LOCF(Last-Observation-Carried-Forward)-Methode, bei der die letzte Beobachtung (etwa ein Wert auf einer Depressionsskala) bis zum Studienende weitergetragen wird und damit fehlende Werte ersetzt werden. Ob die Effekte von Antidepressiva im Vergleich zu Placebo durch diese Auswertungsstrategie eher über- oder unterschätzt werden, kann nicht schlüssig beurteilt werden. Die LOCF-Methode hat allerdings Schwächen, da Studienabbrüche in verschiedenen Behandlungsgruppen und damit fehlende Daten nicht zufallsbedingt auftreten [136]. Eine weitere Auswertungsstrategie ist die sogenannte MMRM-Auswertung (likelihood-based mixed effects model repeated measures). Die MMRM-Auswertung soll eine Verzerrung aufgrund fehlender Daten bei frühzeitigem Abbruch der Studie stärker vermindern als die LOCF-Auswertung, wenn der Studienabbruch in den jeweiligen Behandlungsgruppen nicht zufällig erfolgt [55]. In einer Studie [56] wird darauf verwiesen, dass Experten in einem Konsensusprozess gemischte Modelle (z. B. MMRM) als Auswertungsstrategie empfehlen [57], da die Fortschreibung des letzten beobachteten Skalen-Wertes bei frühem Ausscheiden einiger Teilnehmer aus den Studien im Rahmen der LOCF-Auswertung zu einer Verfälschung führe, wenn die Abbruchraten zwischen den Studienarmen unterschiedlich seien. Die LOCF-Analyse wird allerdings von den Zulassungsbehörden wie der FDA (Food and Drug Administration) schon seit über 30 Jahren als Standard betrachtet [57].

Bezogen auf die Langzeittherapie ergibt sich ein besonderes Problem bei „withdrawal designs“. Hierbei wird zur Darstellung der rezidivprophylaktischen Wirksamkeit von Antidepressiva nach einer antidepressiven Behandlung entweder das Antidepressivum

fortgeführt oder abgesetzt. Das Problem ist, dass zwischen dem Wiederauftreten der Symptome und einer Neuerkrankung häufig nicht unterschieden werden kann [50]. Ebenfalls können Absetz- oder Entzugsphänomene als Wiederauftreten von Symptomen missgedeutet werden [137].

Die genannten Besonderheiten der Nutzenbewertung bei Antidepressiva wurden in der vorliegenden Arbeit auf unterschiedliche Weise entweder im Vorfeld oder bei der Beurteilung der Resultate berücksichtigt. Für einige Punkte wurden Einschlusskriterien formuliert (Studiendauer, Verblindung). Eine ausreichende Power zum Nachweis eines Therapieeffekts sowohl gegenüber Placebo als auch gegenüber aktiven Komparatoren wurde durch Meta-Analysen, soweit durchführbar, erreicht. Bezüglich des Umgangs mit Studienabbrechern und Ersetzungsverfahren wurde konsistent auf die primär definierte Auswertungsstrategie der Studien zurückgegriffen. Somit wurden sowohl LOCF- als auch MMRM-Daten verwendet. Keine der beiden Methoden wurde prioritär betrachtet. Das Problem der als Wiederauftreten von Symptomen missgedeuteten Absetz- oder Entzugsphänomene in Langzeitstudien wird weiter unten diskutiert.

Bewertung der Relevanz von intraindividuellen Unterschieden, Änderungen innerhalb einer Gruppe und Gruppenunterschieden

Eine Besonderheit der Nutzenbewertung betrifft die abschließende Bewertung stetiger Zielparameter, wie sie für diese Nutzenbewertung sowohl für den Nachweis einer antidepressiven Wirkung als auch für den Nachweis einer Wirkung auf Einzelsymptome oder gesundheitsbezogene Lebensqualität etc. vorlagen. Es handelte sich hierbei um Ergebnisse verschiedener Skalen, welche einer validen Abbildung spezifischer Symptombereiche dienten.

Die Scores dieser Skalen stellen ein Maß für die eigentlich interessierende Zielgröße (Depressivität, Symptom) dar. Jedoch ergibt sich nach der Feststellung eines statistisch signifikanten Gruppenunterschieds die Frage, ob der beobachtete Effekt auf der Skala so groß ist, dass er mit einer für den Patienten spürbaren Verbesserung hinsichtlich der interessierenden Zielgröße einhergeht (Relevanz).

Bei der Frage nach relevanten Unterschieden ist zu unterscheiden, ob es um die Ebene des einzelnen Patienten im Sinne einer (Vorher-nachher-)Veränderung (intraindividueller Unterschied) oder um die Ebene des Patientenkollektivs im Sinne eines mittleren Unterschieds zwischen 2 Gruppen geht.

Bezogen auf die individuelle Ebene sind in der Definition einiger Zielgrößen bereits Annahmen über die Relevanz für den einzelnen Patienten enthalten (z. B. wenn eine 50%ige Verringerung der Symptomatik als Response betrachtet wird, siehe Abschnitt unten zu dichotomen Zielparametern).

In Bezug auf die Gruppenebene gibt es jedoch insgesamt in der internationalen Literatur keine schlüssige Evidenz und keinen Konsens darüber, welcher Unterschied auf der Hamilton-Skala als relevant anzusehen ist [138]. Einen Vorschlag zu relevanten Unterschieden veröffentlichte 1994 Montgomery [139], eine detaillierte wissenschaftliche Auseinandersetzung hierzu blieb aber weitgehend aus. Andere Organisationen gehen mit diesem Problem in unterschiedlicher Weise um. So legte das britische NICE entsprechende Grenzen sowohl für die mittlere Symptomreduktion als auch für die relativen Risiken (ohne diese genauer zu begründen) fest, wobei unklar bleibt, ob diese Grenzen a priori bestimmt wurden [52]. In derzeitigen Review-Vorhaben der Cochrane Collaboration sind keine Relevanzunterschiede vorab definiert [140] [141], ebenso wurden sie offensichtlich im AHRQ-Bericht nicht explizit festgelegt [142].

In Anbetracht der dargestellten Diskussion erscheint die bisherige wissenschaftliche Aufarbeitung der Frage nach Relevanzgrenzen, insbesondere für stetige Zielgrößen im Gruppenunterschied, limitiert. Dennoch musste für diese Nutzenbewertung eine einheitliche und konsistente Vorgehensweise etabliert werden, da sehr viele Zielgrößen ausschließlich anhand solcher stetiger Parameter operationalisierbar waren.

Die Frage der Relevanz musste im Fall eines statistisch signifikanten Resultats dieser Zielgrößen einheitlich beantwortet und bewertet werden. Hierzu sollten aus der Literatur bekannte „Minimal Important Differences“ (MID) für den Gruppenunterschied berücksichtigt werden. Da für keine der eingesetzten Skalen eine verwendbare MID für den Gruppenunterschied vorlag, wurde eine Berechnung von Cohen’s d durchgeführt.

Für Cohen’s d wurde eine Relevanzgrenze von 0,2 angenommen, da nach einer Interpretation von Cohen’s d eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen als kleiner Effekt angesehen wird [58]. Bei der Interpretation der Effektstärken wurde das Konfidenzintervall von Cohen’s d zu dieser Relevanzgrenze in Relation gesetzt. Lag das Konfidenzintervall vollständig oberhalb der Relevanzgrenze wurde von einer relevanten Effektgröße ausgegangen und ein Nutzenbeleg oder -hinweis attestiert. Lag das Konfidenzintervall teilweise oder komplett unterhalb dieser Grenze, so konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit ausreichender Sicherheit eingeschätzt werden. Es blieb somit unklar, ob die Effektstärke eine so relevante Größenordnung erreichte, dass von einem Nutzen gesprochen werden konnte. Der Nutzen blieb in diesen Fällen unklar.

Bezüglich der abschließenden Bewertung von Zielparametern, die einen patientenrelevanten Endpunkt direkt abbildeten (z. B. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) oder die bereits mit einer Relevanzdefinition verknüpft waren (z. B. Response), wurde bei Vorliegen einer statistischen Signifikanz von einem Nutzenbeleg oder -hinweis ausgegangen. Dies galt sowohl für Nutzen- als auch für Schadensaspekte (Beleg für einen Schaden oder größeren / geringeren Schaden anhand statistischer Signifikanz).

Zusammenfassend wurde somit ein konsistentes Vorgehen für alle Zielparameter erreicht, anhand dessen die Schlussfolgerungen zur Beleglage getroffen wurden. Wie beschrieben

erschien die Überprüfung der Relevanz bei statistischer Signifikanz stetiger Zielparameter unabdingbar, die Angaben der Literatur erbrachten hierbei zwar keinen gefestigten Konsens, wurden aber im für die vorliegende Bewertung gewählten Vorgehen integriert und somit berücksichtigt. Insgesamt kann das Vorgehen auch als nicht zu restriktiv angesehen werden, da bereits ein kleiner Effekt im Cohen's d als Relevanzgrenze angenommen wurde. Es ist somit nicht davon auszugehen, dass ein wirklich überzeugend relevantes Resultat nicht als solches erkannt wurde.

6.4 Zusammenfassung der Beleglage und Interpretation relevanter Sachverhalte anhand der Literatur

6.4.1 Remission, Änderung der depressiven Symptomatik, Rückfall, Rezidiv

Akuttherapie

Der Nutzen durch antidepressive Wirkung in der Akuttherapie gemessen anhand der Zielgrößen Remission, Ansprechen und Depressionsskalen-Gesamtscore ist für Duloxetin und Venlafaxin im Placebovergleich belegt. Im Direktvergleich von Duloxetin und Venlafaxin zeigte sich für keine der beiden Substanzen ein relevanter Vorteil für diese Parameter. Ebenso ergaben sich für Duloxetin keine Vorteile gegenüber anderen Komparatoren. Die Bewertung von Venlafaxin hingegen resultierte für den Parameter Ansprechen im Vergleich zur Substanzklasse SSRI und zur Einzelsubstanz Fluoxetin in einem Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin, ein Ergebnis, welches im Vergleich von Duloxetin mit diesen Substanzen nicht erreicht wurde. Ebenfalls ein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin ergab sich im Vergleich zu Bupropion für Remission und Ansprechen. Für diesen Komparator lagen im Vergleich zu Duloxetin keine Daten vor. Für Venlafaxin stand eine deutlich höhere Anzahl von Komparatoren und Studiendesigns zur Verfügung. Die o. g. Ergebnisse gründen hierbei auf Studienpools, die zum Teil auch ältere oder therapieresistente Patienten beinhalteten. In den Ergebnissen zeigte sich jedoch trotz des Einschlusses dieser Studienpopulationen keine relevante Heterogenität.

Insbesondere in Bezug auf die antidepressive Wirkung beider Substanzen im Vergleich zu aktiven Komparatoren ergibt sich in der Literatur ein vielfältiges Bild:

Für Duloxetin beschreiben Mallinckrodt und Kollegen eine Meta-Analyse von 7 Studien im Vergleich von Duloxetin und SSRIs. Alle 7 Studien sind auch in der vorliegenden Nutzenbewertung enthalten. Die Autoren kommen anhand des HAMD-Scores zu einem statistisch signifikanten Vorteil von Duloxetin. Auch für die Remission wird insbesondere bei hohem Schweregrad der Erkrankung ein Vorteil benannt. Allerdings berichten die Autoren ebenfalls Ergebnisse nach einer Adjustierung der Werte für Dosisunterschiede der Substanzen (zuvor relativ höhere Dosierungen von Duloxetin). Nach dieser Dosisanpassung wurde kein statistisch signifikanter Unterschied für HAMD-Score oder Remission gegenüber den SSRIs beobachtet [143].

Eine Bestätigung der Ergebnisse dieser Nutzenbewertung findet sich in einer Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten von 6 Studien (alle Studien ebenfalls in der vorliegenden Nutzenbewertung enthalten). Thase und Kollegen berichten hier, dass es keinen Unterschied zwischen Duloxetin und den gepoolten SSRIs Fluoxetin und Paroxetin für die Remission gibt (für die Ergebnisse der Autoren zu verschiedenen Schweregraden der Depression siehe unten [144]).

Für Venlafaxin ergab sich eine partielle Bestätigung der hier eruierten Resultate in einer aktuellen Meta-Analyse individueller Patientendaten von Nemeroff und Kollegen. Die Autoren integrierten 34 Studien des Herstellers und fanden einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Fluoxetin für die Remission sowie numerische Vorteile gegenüber der Substanzklasse SSRIs. Dieses Resultat wurde durch Berücksichtigung weiterer, nicht vom Hersteller gesponserter Studien auch auf etwaige Selektionsbias überprüft [59].

Bezüglich des direkten Vergleichs von Duloxetin und Venlafaxin bzw. ihrer gemeinsamen Effektivität ist eine aktuelle Arbeit von Papakostas und Kollegen zu nennen. Die Autoren berichten in einer Meta-Analyse auf Basis einer umfassenden Literaturrecherche und von Herstellerdaten über Vorteile für eine gepoolte Gruppe neuerer serotonerg-noradrenerger antidepressiver Substanzen (Venlafaxin, Duloxetin, aber auch Milnacipran, Mirtazapin, Mianserin, Moclobemid) gegenüber SSRIs. Bei einer Unterteilung dieses Resultats auf Substanzebene sprechen die Autoren von einer geringeren Wirksamkeit von Duloxetin, die sie jedoch im Kontext der Dosierungsschemata und Zeitschiene der Studien sowie einer leichter erkrankten Studienpopulation relativieren [145].

Insgesamt finden sich in der aktuellen Literatur Hinweise, die die Schlussfolgerungen dieser Nutzenbewertung zur antidepressiven Wirkung in der Akuttherapie stützen. Zwar ist bei einigen Literaturstellen zu beachten, dass unter Umständen nur Daten einer Herstellerfirma eingingen, jedoch überprüften einige Autoren ihre Daten in Hinblick auf diesen Selektionsbias.

Langzeittherapie

Bezogen auf den antidepressiven Nutzen in der Langzeittherapie anhand der Zielgrößen Rückfall bzw. Rezidiv und Veränderung des Gesamtscores von Depressionsskalen konnte für beide Substanzen anhand der vorhandenen Studien nur der Vergleich zu Placebo untersucht werden.

Eine Duloxetin- und 3 Venlafaxinstudien hatten ein „randomized withdrawal“-Design. Hierbei untersuchte die Studie zu Duloxetin und eine der 3 Venlafaxinstudien die Therapie in der Erhaltungsphase und damit die Rückfallprävention. Zwei weitere Venlafaxinstudien beurteilten die Therapie zur Rezidivprophylaxe.

In der Rückfallpräventionsstudie zu Duloxetin, in der bezüglich der Rückfallraten nach

26 Wochen eine Überlegenheit der Duloxetin-Behandlung im Vergleich zur Placebo-Behandlung gezeigt werden konnte, zeigte sich unmittelbar nach der Rerandomisierung der Responder auch in der Duloxetin-Gruppe eine relevante Verschlechterung des HAMD-Scores, die geringer war als in der Placebogruppe, jedoch etwa 10 Wochen andauerte. Danach fiel der HAMD-Score wieder ab. Die Autoren haben für diese vorübergehende Verschlechterung der gemessenen Depressivität in der Duloxetin-Gruppe folgende mögliche Erklärungen: (1) die Unsicherheit der Patienten, die nicht wussten, ob sie auf Placebo umgestellt würden; (2) ein Untersucher-Bias durch eine mögliche Entblindung der Patienten (der Erfolg der Verblindung wurde nicht erhoben) und (3) Absetzphänomene nach Beendigung der antidepressiven Medikation, die als Verschlechterung der depressiven Symptome gewertet wurden. Die Verschlechterung der depressiven Symptome war in der Placebogruppe größer als in der Duloxetin-Gruppe – allerdings weist der oben genannte Befund auf die Bedeutung von Erwartungs- und Absetzeffekten in der Behandlung der Depression mit Antidepressiva hin, die durch die Studienmethodik schwer zu kontrollieren sind [68]. Da, wie auch unter 6.3 beschrieben, unklar bleibt, ob das Wiederauftreten von Symptomen innerhalb von 4–6 Monaten bei Respondern in der Akutphase einen Rückfall oder eine Wiedererkrankung darstellt, kann die eigentliche rückfall- oder wiedererkrankungsverhindernde oder -verzögernde Wirkung der Antidepressiva nur eingeschränkt beurteilt werden. Eine Schlussfolgerung, die aus diesen Studien gezogen werden kann, ist die, ob die Wirkung, die in der Akutphase erzielt werden konnte, bei einem bedeutenden Anteil der Patienten in der jeweils untersuchten Langzeitphase aufrechterhalten werden konnte, und ob es daher Sinn macht, die Behandlung nach der Akutphase fortzuführen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Patienten in der Placebogruppe Absetz- oder Entzugsphänomene als ein Wiederauftreten von Symptomen der Depression fehlinterpretiert wurden.

Unter Beachtung der o. g. Limitationen fand sich für die Studien zur Rückfallprävention im Vergleich beider Substanzen mit Placebo ein Hinweis auf einen Nutzen für die Langzeittherapie. In der Rezidivprophylaxe mit Venlafaxin wurde ein Nutzen gegenüber Placebo belegt. Trotz methodischer Beschränkungen der Langzeitstudien zu Duloxetin und Venlafaxin kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass bei Ansprechen auf beide Substanzen in der Akutphase die Fortführung der Medikation die Rückfall- und für Venlafaxin ebenfalls die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit erniedrigt.

6.4.2 Änderung von Einzelsymptomen / Begleitsymptomen

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde der antidepressive Nutzen der Substanzen Venlafaxin und Duloxetin nicht nur anhand der Parameter Gesamtscores von Depressionsskalen, Ansprechen oder Remission untersucht. Es erfolgte darüber hinaus eine Betrachtung relevanter Einzel- und / oder Begleitsymptome der Depression und deren Beeinflussung durch die Therapie.

Dabei wurden solche Symptome betrachtet, für die eine angemessene Operationalisierung anhand einer validen Skala verfügbar war. Als relevant wurden solche Symptombereiche angesehen, die in den derzeit gültigen Versionen der Klassifikationssysteme ICD-10 [2,47] oder DSM-IV-TR [48] als im Rahmen der Depression auftretende Symptome beschrieben wurden.

Die Einzelsymptome, für die für Duloxetin relevante Daten zur Verfügung standen, betrafen die Symptombereiche Angst, Schmerz, Kognition und somatische Symptome. Für Venlafaxin waren Daten zu Angst, Schmerz, Kognition, Schlaf und Energie verfügbar. Der Direktvergleich beider Substanzen lieferte Informationen zu Angst und Schlaf.

Für Duloxetin schlossen diese Untersuchungen jeweils den Vergleich zu Placebo, aber auch Vergleiche zu SSRIs und teilweise zu Einzelsubstanzen wie Paroxetin ein. Die meisten Resultate bezogen sich auf die Akuttherapie, während für somatische Symptome auch Daten zur Rückfallprävention vorlagen. Für Venlafaxin basierten die Erhebungen für die Angst sowohl auf dem Vergleich zu Placebo als auch zu SSRI, TZA und diversen Einzelsubstanzen der Akuttherapie. Auch für die Rezidivprophylaxe lagen Daten vor. Für alle weiteren Symptombereiche fanden sich lediglich Daten für einzelne Vergleichssubstanzen und Studienpopulationen (z. B. ältere Patienten). Die Details hierzu sind Tabelle 87 und Tabelle 88 zu entnehmen.

Zusammenfassend konnte bei beiden Substanzen für keinen der Symptombereiche, bis auf eine Ausnahme, ein relevanter Vorteil im Vergleich zu Placebo oder einem anderen Antidepressivum beobachtet werden. Lediglich für Venlafaxin zeigte sich für die Akuttherapie im Vergleich zu Placebo ein Nutzenbeleg im Bereich der Angstsymptomatik.

Dieses Ergebnis ist vor dem Hintergrund der Vielzahl berücksichtigter Symptome und Skalen sowie der aufwendigen Analyse der Daten sicherlich als ernüchternd zu bewerten. Insbesondere für Duloxetin finden sich in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse und Schlussfolgerungen, besonders für den Effekt auf eine Schmerzsymptomatik. Während Mallinckrodt und Kollegen in einer Meta-Analyse von 4 Studien, welche auch in dieser Nutzenbewertung enthalten sind, einen statistisch signifikanten Vorteil für Duloxetin (ausschließlich in der höheren Dosierung) gegenüber Placebo für einen mittels einer visuellen Analogskala (VAS) gemessenen Schmerz beobachteten [146], bestätigte sich dieses Ergebnis in einer Meta-Analyse von Spielmans nicht [147]. Im Vergleich zur Mallinckrodt et al.

schloss Spielmans eine weitere Studie ein und poolte die Ergebnisse der Studien über die Dosierungen hinweg.

Im Abgleich mit der Literatur besteht ein maßgeblicher Unterschied der in der vorliegenden Nutzenbewertung verwendeten Methodik in der Forderung nach Relevanz eines statistisch signifikanten Unterschieds (siehe Abschnitt 6.3). Viele Publikationen setzen einen statistisch signifikanten Effekt mit einem relevanten Effekt gleich und führen keine weitere Bewertung durch. Wie bereits unter 6.3 beschrieben, ergibt sich nach der Feststellung eines statistisch signifikanten Gruppenunterschieds jedoch zwangsläufig die Frage, ob der beobachtete Effekt auf der Skala so groß ist, dass er mit einer für den Patienten spürbaren Verbesserung hinsichtlich der interessierenden Zielgröße einhergeht (Relevanz). Daher wurden in dieser Nutzenbewertung statistisch signifikante Gruppenunterschiede, wie sie z. B. für die VAS bei Duloxetin gegenüber Placebo vorlagen, auf ihre Relevanz hin überprüft, was zu den unterschiedlichen Ergebnissen im Vergleich zu anderen publizierten Auswertungen geführt haben könnte. Ein weiterer Unterschied im Vergleich zur zitierten Literatur liegt in der breiteren Datenbasis, die dieser Nutzenbewertung für viele Einzelsymptome einschließlich der Schmerzsymptomatik zugrunde lag.

Bis auf den Einfluss auf eine begleitende Angstsymptomatik bei Venlafaxin gibt es damit bisher keine Belege für eine relevante Beeinflussung weiterer die Depression begleitender Symptome durch Duloxetin oder Venlafaxin. Dieses Ergebnis ist abzugrenzen von etwaigen Effekten, die diese Substanzen in Patientenpopulationen aufweisen, die primär an einer Angsterkrankung, an spezifischen Schmerzsyndromen oder anderen Grunderkrankungen leiden.

6.4.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und soziales Funktionsniveau

In den Studien mit Duloxetin zeigten die generischen Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu Placebo keinen Beleg für einen Nutzen bzw. blieb der Nutzen unklar. Auf Basis eines krankheitsspezifischen Fragebogens konnte allerdings für Duloxetin ein Beleg für einen Nutzen gegenüber Placebo in der Akuttherapie erbracht werden. Insgesamt kann von einem Nutzenbeleg gesprochen werden, da die verwendete Skala (QLDS) ein spezifisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei der Depression darstellt [148] und damit Änderungen wahrscheinlich sensitiver erfasst als generische Instrumente. Weitere Belege für einen Nutzen in der Rückfallprävention bzw. für einen Zusatznutzen in der Akuttherapie (untersucht wurde der Vergleich zu Fluoxetin, Paroxetin sowie Escitalopram) liegen nicht vor.

Für Venlafaxin wurde für keinen der untersuchten Parameter zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt beobachtet. Gleiches galt für den Direktvergleich beider Substanzen. Auch hier konnte kein Vorteil für Venlafaxin oder Duloxetin für den Parameter gesundheitsbezogene Lebensqualität gezeigt werden.

Bezogen auf Verbesserungen des sozialen Funktionsniveaus wurde für Duloxetin und Venlafaxin im Vergleich zu Placebo in der Akuttherapie ein Nutzen belegt. Für Duloxetin ergab sich darüber hinaus auch ein Hinweis auf einen Nutzen für die Langzeittherapie zur Rückfallprävention, ein Effekt, der sich für Venlafaxin in der Rezidivprophylaxe nicht beobachten ließ. Belege für einen Zusatznutzen im Vergleich zu anderen Antidepressiva wurden für das soziale Funktionsniveau nicht beobachtet.

6.4.4 Mortalität und Suizidalität

Zur Bewertung der Therapieziele der Verhinderung bzw. Verringerung des Auftretens von Suizidalität bzw. Mortalität wurde für diese Nutzenbewertung die Operationalisierung über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bzw. Todesfälle gewählt. Hierbei wurden für die Suizidalität diejenigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berücksichtigt, welche anhand ihres Wortlauts Suizidalität im Sinne von Suiziden, Suizidversuchen und suizidalem Denken etc. als wahrscheinlich erscheinen ließen. Einfache Fälle von Überdosierung ohne Absichtsangabe wurden nicht aufgenommen.

Anhand dieser Definition zeigte sich kein Hinweis oder Beleg für die Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Substanzen bei jedoch unzureichender Datenlage. Dies galt sowohl für die Vergleiche gegenüber Placebo in der Kurz- und Langzeittherapie als auch für die Vergleiche zu aktiven Komparatorsubstanzklassen und -substanzen und den Direktvergleich.

Die für diese Nutzenbewertung angenommene „unzureichende Datenlage“ basiert zunächst darauf, dass die vorliegenden Studien nicht primär auf die Untersuchung der Mortalität oder Suizidalität ausgelegt und aufgrund ihres Designs und der Zahl der eingeschlossenen Patienten auch nur begrenzt dazu geeignet waren. Eine Interpretation der Ergebnisse ist somit in ihrer Aussagekraft limitiert und liefert keine abschließende Klärung bezüglich dieser Parameter.

Um dem Umstand, dass die Studien nicht primär Suizidalität untersuchten und deshalb keine explizite Erfassung suizidaler Episoden vornahmen, zu begegnen, wurde für die Suizidalität in der vorliegenden Nutzenbewertung auf die relativ ergebnissichere Extraktion von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zum Thema zurückgegriffen.

Die Erfassung von Suizidalität ausschließlich über die Dokumentation unerwünschter Ereignisse im Rahmen von klinischen Studien weist jedoch ebenfalls Limitationen auf. Ein Hinweis auf die Komplexität des Themas ergibt sich aus den hierzu durchgeführten Analysen der Zulassungsbehörden. Zwar wurden auch hier Daten aus klinischen Studien verwendet, jedoch z. T. unter aufwendiger Reanalyse der individuellen Patientendaten. In einem Review der Food and Drug Administration (FDA) von 2004 zur Suizidalität bei Kindern wurde beispielsweise bei der Analyse der randomisierten, kontrollierten Studien zu Antidepressiva bei verschiedenen psychiatrischen Störungen folgende Auswertung zu unerwünschten

Ereignissen durchgeführt: Nach einer vorgegebenen Stichwortsuche in den Herstellerdatenbanken zu unerwünschten Ereignissen aus diesen Studien erfolgte eine Kategorisierung und Auswertung aller möglicherweise suizidbezogenen unerwünschten Ereignisse inklusive aller schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie Unfälle und Überdosierungen durch ein verblindetes, externes Expertengremium [149,150].

Zusammenfassend und unter Berücksichtigung der limitierten Aussagekraft der Daten ergab sich kein Beleg für einen Schaden oder größeren bzw. geringeren Schaden beider Substanzen gegenüber Placebo oder den Vergleichssubstanzen. Wegen der oben beschriebenen Limitationen ist dieses Ergebnis jedoch nicht als abschließende Klärung bezüglich der Zielgrößen zu verstehen.

6.4.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Zur Beurteilung des Therapieziels Verringerung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse in den Studien, die Raten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und die Studienabbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen herangezogen. Als weitere relevante Themenbereiche wurden sexuelle Dysfunktion und Bluthochdruck betrachtet.

Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Bezüglich der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigte sich für keine der beiden Substanzen ein Schaden gegenüber Placebo bzw. ein größerer oder geringerer Schaden gegenüber den Vergleichssubstanzen in der Akut- und Langzeittherapie. Auch im Direktvergleich wurde kein relevanter Unterschied zwischen Duloxetin und Venlafaxin offenbar.

Für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse erbrachten die Studien einen Beleg für einen Schaden von Duloxetin gegenüber Placebo in der Akuttherapie, nicht jedoch für Venlafaxin. In der Langzeittherapie zeigten sich für beide Substanzen keine relevanten Unterschiede gegenüber Placebo.

Der Vergleich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zwischen Duloxetin bzw. Venlafaxin und der Substanzklasse der SSRI resultierte in einem Beleg für einen größeren Schaden in der Akuttherapie für die beiden Substanzen, der sich für Venlafaxin auch im Einzelsubstanzvergleich gegenüber Fluoxetin bestätigte. Für Duloxetin blieben die weiteren Einzelsubstanzvergleiche (SSRI) ohne relevanten Unterschied. Für Venlafaxin lag im Vergleich zur Substanzklasse TZA und den Einzelsubstanzen Amitriptylin und Clomipramin ein Beleg für einen geringeren Schaden vor. Ebenfalls ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Venlafaxin ergab sich im Vergleich zu Trazodon. Vergleiche dieser Substanzen

gegenüber Duloxetin lagen nicht vor. Der Direktvergleich von Duloxetin und Venlafaxin zeigte auch hier keinen relevanten Unterschied zwischen den beiden Therapiealternativen.

Die Studienabbruchraten wegen unerwünschter Ereignisse zeigten für Duloxetin und Venlafaxin einen Beleg für einen Schaden gegenüber Placebo in der Akuttherapie. Auch hier ergab sich in der Langzeittherapie gegenüber Placebo für beide Substanzen kein relevanter Unterschied, der Vergleich zur Substanzklasse SSRI hingegen lieferte in beiden Fällen einen Beleg für einen größeren Schaden in der Akuttherapie. Wiederum wurde dies bei Venlafaxin auch im Einzelsubstanzvergleich gegenüber Fluoxetin bestätigt. Duloxetin erbrachte keine weiteren relevanten Unterschiede im Einzelsubstanzvergleich zu den SSRIs. Venlafaxin zeigte zwar keinen relevanten Unterschied zu TZAs und weiteren Einzelsubstanzen, der Vergleich zu Maprotilin erbrachte aber einen Hinweis auf einen geringeren Schaden.

Der Direktvergleich lieferte einen Beleg für einen geringeren Schaden von Venlafaxin gegenüber Duloxetin hinsichtlich der Abbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

Ein Abgleich mit der Literatur ist insofern schwierig, als die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen häufig nur sehr unzureichend oder gar nicht berichtet werden. Dies gilt insbesondere für gepoolte Analysen, die sich für einen Abgleich mit den hier beobachteten Resultaten am ehesten eignen. Dennoch werden zum Teil ähnliche Ergebnisse in der Literatur berichtet. Nemeroff und Kollegen integrierten 34 Venlafaxin-Studien des Herstellers in eine Meta-Analyse und fanden einen statistisch signifikanten Unterschied für die Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse gegenüber SSRIs [59]. Ein Unterschied zu Placebo hinsichtlich der Studienabbrecher wird für Duloxetin in einer Übersichtsarbeit von Frampton und Plosker beschrieben [151]. Zum gleichen Ergebnis kommen Mallinckrodt und Kollegen für eine Duloxetin-Dosis von 60 mg [146].

Insgesamt zeigten sich also für Venlafaxin Nachteile gegenüber Placebo und SSRIs wie Fluoxetin. Im Vergleich zu TZAs hatte Venlafaxin Vorteile. Duloxetin zeigte ebenfalls Nachteile gegenüber Placebo und SSRIs. Der Direktvergleich zwischen Duloxetin und Venlafaxin ergab einen Vorteil für Venlafaxin bezüglich der Rate der Studienabbrecher wegen unerwünschter Ereignisse. Die Abbruchrate wegen unerwünschter Ereignisse ist zwar eine relativ grobe Operationalisierung unerwünschter Arzneimittelwirkungen, wird jedoch durchaus als Parameter der relativen Arzneimittelverträglichkeit genutzt [152].

Ein weiterer wichtiger Sicherheitsaspekt ist die von der US-amerikanischen Food and Drug Administration und der britischen Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency beschriebene geringere Überdosierungssicherheit und höhere Toxizität bei Überdosierung von Venlafaxin im Vergleich zu SSRI [153]. Diese ist jedoch nicht Gegenstand dieses Berichts.

Sexuelle Dysfunktion und Anzahl der Patienten mit Bluthochdruck

Bei spontan berichteten sexuellen Funktionsstörungen ist von einer deutlichen Unterschätzung der wahren Häufigkeit auszugehen [75], weshalb eine systematische Erfassung notwendig ist. Daher wurde dieser Zielparameter für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich anhand von Skalendaten zur expliziten Erfassung sexueller Dysfunktion bewertet.

Im Bereich kardiovaskulärer Parameter wurden in den meisten Studien Blutdruckparameter, die Herzfrequenz und in einigen Studien EKG-Auffälligkeiten wie die korrigierte QT-Zeit berichtet. Auch hier sollte eine systematische Erfassung zur Einschätzung des Bluthochdruckrisikos erfolgen, weshalb nur eine Auswertung von solchen Bluthochdruckfällen durchgeführt wurde, die mit einer in den jeweiligen Studien vorgegebenen Definition erhoben wurden.

Bezüglich der Ergebnisse für beide Zielparameter kann kurz zusammengefasst werden, dass weder für Duloxetin noch für Venlafaxin ein Beleg für einen Schaden im Vergleich zu Placebo oder einen größeren bzw. geringeren Schaden im Vergleich zu einem aktiven Komparator erbracht wurde. Der Direktvergleich ergab keine Unterschiede zwischen Duloxetin und Venlafaxin. Die jeweils verfügbaren Daten gegenüber verschiedenen Komparatoren waren hierbei für Duloxetin zahlreicher vorhanden als für Venlafaxin.

Bei der Interpretation der Ergebnisse zum Bluthochdruck ist zu beachten, dass die vorliegenden Studien nicht primär auf dessen Untersuchung ausgelegt waren. Zwar ist mit dem Parameter „Bluthochdruckfälle anhand einer vorgegebenen Definition“ eine relative Standardisierung und damit eine höhere Ergebnissicherheit angestrebt worden, die Evaluation der Ergebnisse war trotzdem unter Beachtung der Limitationen der verfügbaren Studien durchzuführen. Dies führte bezogen auf die Beleglage zur Einschränkung „unzureichende Datenlage“, wonach die beobachteten Resultate nicht als abschließende Klärung bezüglich der Zielgrößen zu verstehen sind.

Die beschriebenen Ergebnisse zu sexueller Dysfunktion und Bluthochdruck stehen zum Teil im Widerspruch zu der Tatsache, dass medikamentöse antidepressive Therapie eigentlich mit unerwünschten Ereignissen in diesen Bereichen in Verbindung gebracht wird. Hierzu finden sich auch Hinweise in der Literatur [75,151,154]. Eine mögliche Ursache für diese Divergenz könnte in der für diese Nutzenbewertung durchgeführten, ausschließlichen Betrachtung von Skalen zu sexueller Dysfunktion und vordefinierten Bluthochdruckfällen liegen. Hiermit wurde nur ein kleiner Ausschnitt der potenziell signalgebenden Parameter betrachtet. Dies erfolgte jedoch aus Gründen der Ergebnissicherheit und in Ermangelung detaillierter einzelner Patientendaten z. B. zu unerwünschten Ereignissen.

6.4.6 Subgruppen

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Kriterien zur Operationalisierung von Subgruppen anhand ihrer Ergebnissicherheit und Vergleichbarkeit ausgewählt. Es erfolgte ausschließlich eine Untersuchung der antidepressiven Wirkung (Nutzen / Zusatznutzen) in Bezug auf die Subgruppen. Bei der Durchführung der Analysen wurde zunächst im Rahmen einer Meta-Regression ein Test auf Interaktion zwischen Kovariable und Effektstärke durchgeführt. Bei einem statistisch signifikanten Interaktionstest wurden getrennte Meta-Analysen für die betrachteten Subgruppen durchgeführt.

Im Folgenden werden nur besonders relevante Subgruppenresultate herausgehoben und diskutiert. Eine komplette Übersicht der Subgruppenergebnisse ist den jeweiligen Ergebniskapiteln zu entnehmen. Es ist vorab zu erwähnen, dass keine Subgruppenanalysen für den Direktvergleich durchgeführt werden konnten, weshalb hier auch keine Resultate zum Direktvergleich referenziert werden können.

Bewertung der Subgruppenergebnisse zum Schweregrad

Aktuelle Diskussionen haben die Effektivität medikamentöser antidepressiver Therapie im Vergleich zu Placebo insbesondere bei Patienten mit leichterem Anfangsschweregrad infrage gestellt [121].

Zur Untersuchung des Einflusses des Schweregrads der Erkrankung auf den Behandlungseffekt wurde mittels Meta-Regression der Zusammenhang zwischen Schweregrad und Behandlungseffekt untersucht. Als Maß für den Schweregrad der Erkrankung der Patienten in den einzelnen Studien wurde dabei der mittlere Score der in den Studien eingesetzten Depressionskalen zu Studienbeginn verwendet. Um unterschiedliche Skalen im Rahmen einer Meta-Regressionsanalyse berücksichtigen zu können, wurden die mittleren Werte der Depressionsskalen zu Studienbeginn als Prozent der maximal erreichbaren Skalenpunktzahl der verwendeten Skala dargestellt und gegen den jeweiligen Effekt für Ansprechen und Depressionsskalen-Gesamtscore aufgetragen. Zusätzlich wurden Daten herangezogen, welche in den eingeschlossenen Studien stratifiziert nach Schweregrad berichtet wurden.

Im Vergleich von Duloxetin und Placebo zeigte sich für keinen untersuchten Parameter (Remission, Ansprechen, Depressionsskalen-Gesamtscore) eine Interaktion zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und dem Behandlungseffekt. Auch stratifizierte Daten aus einzelnen Studien zeigten hier keine statistisch signifikante Interaktion. Im Vergleich von Venlafaxin und Placebo sowie der Substanzklasse TZA zeigte sich ebenfalls für keinen untersuchten Parameter (Ansprechen, Depressionsskalen-Gesamtscore) eine Interaktion zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und dem Behandlungseffekt. Eine Meta-Regression auf Basis stratifizierter Studiendaten im Vergleich von Venlafaxin und Placebo bzw. Bupropion ergab ebenfalls kein statistisch signifikantes Resultat.

Im Vergleich von Duloxetin bzw. Venlafaxin mit der Substanzklasse SSRI zeigte sich dagegen jeweils eine statistisch signifikante Interaktion zwischen dem mittleren Schweregrad der Depression der Studienpopulation und dem Behandlungseffekt für einzelne Parameter (Duloxetin: Remission und Ansprechen, Venlafaxin: Ansprechen). Die vorhandenen stratifizierten Studiendaten zu Duloxetin zeigten hier keine statistisch signifikante Interaktion.

Die Interaktionen wurden mithilfe von Meta-Analysen in den Subgruppen-Studienpools weiter untersucht. Für Duloxetin ergaben sich in den beiden Subpools nach Schweregrad für Remission und Ansprechen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Duloxetin und SSRI. Für Venlafaxin zeigte sich im Subpool der Studien mit geringerer prozentualer Erkrankungsschwere kein statistisch signifikanter Unterschied für das Ansprechen zwischen Venlafaxin und SSRI. Im Gegensatz hierzu erbrachte die Analyse des Ansprechens für den Subpool der schwerer erkrankten Studienpopulation einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Venlafaxin gegenüber SSRI.

Bei der Interpretation dieses Ergebnisses ist zu beachten, dass die durchschnittliche Erkrankungsschwere der Studienpopulationen für Duloxetin generell in einem sehr engen Bereich lag (34 bis 41 % des Maximalscores). Betrachtet man die „realen“ HAMD-Werte zu Studienbeginn, so lagen alle Studien mit ihren Mittelwerten zu Studienbeginn im Bereich einer mittelschweren Depression. Für Venlafaxin lagen zum Teil höhere Schweregrade bei Studienbeginn vor. Die Interpretation der Relevanz des statistisch signifikanten Ergebnisses für diese Substanz gegenüber SSRI bei schwerer Erkrankten ist jedoch im Kontext weiterer Resultate vorzunehmen. Zunächst handelte es sich hier lediglich um den Parameter Ansprechen, eine Reproduktion der Interaktion wurde im Depressionsskalen-Gesamtscore nicht beobachtet. Des Weiteren handelte es sich bei der Unterteilung der Studien in Schweregradkategorien um eine Einteilung anhand von Mittelwerten über die gesamte Studienpopulation. Aussagekräftigere Daten, stratifiziert nach Schweregrad, ließen sich in 2 SSRI-kontrollierten Studien extrahieren. Hier wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Venlafaxin und Sertralin sowie zwischen Venlafaxin, Fluoxetin und Placebo berichtet bei allerdings relativ niedrigen Patientenzahlen.

Die Datenlage bezüglich einer relevanten Interaktion im Sinne eines Zusatznutzens von Venlafaxin gegenüber SSRI ausschließlich bei Patienten mit höherer Erkrankungsschwere ist somit nicht eindeutig. Es lag zwar eine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Schweregrad der Depression vor und die Meta-Analysen in den Studienpools nach Schweregrad zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil für Venlafaxin ausschließlich innerhalb der Pools der schwerer erkrankten Patienten. Gleichzeitig ist die Aussagekraft dieser Analysen aber begrenzt, da die Unterteilung in die Schweregrad-Subgruppen nicht auf Basis individueller Patientendaten, sondern ausgehend von Mittelwerten der Studienpopulationen vorgenommen wurde. Die Ergebnisse werden deshalb nicht als Beleg, sondern als ein Hinweis darauf gewertet, dass der Zusatznutzen von

Venlafaxin eher für Patienten mit höherem Schweregrad der Depression gilt als für Patienten mit niedrigerem Schweregrad.

Für den Vergleich von Venlafaxin und Placebo bzw. TZA und Bupropion ergab sich kein Hinweis auf eine relevante Interaktion zwischen Schweregrad und Behandlungseffekt. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt für den Vergleich von Venlafaxin mit diesen Substanzen gilt damit für alle untersuchten Schweregrade.

Im Abgleich zur Literatur hat sich in der vorliegenden Nutzenbewertung die von einigen Autoren beobachtete Interaktion zwischen dem Schweregrad und der Effektstärke gegenüber Placebo nicht bestätigt [121,155]. Während Kirsch und Kollegen hierbei nur bei höherem Schweregrad einen relevanten antidepressiven Effekt beschreiben (zusammengefasste Daten zu Fluoxetin, Venlafaxin, Nefazodon und Paroxetin), berichten Shelton und Kollegen für den Vergleich von Duloxetin und Placebo zumindest statistisch signifikante Vorteile in relevanten Parametern für alle Schweregrade, bei jedoch steigenden Effektstärken mit höherem Schweregrad.

In Hinblick auf das hier beobachtete Resultat zwischen Venlafaxin und der Substanzklasse SSRI finden sich Ansätze in einer weiteren Publikation, in der Duloxetin statistisch signifikante Vorteile gegenüber SSRIs bei höherem Schweregrad aufwies. Dieser beschriebene Effekt lag jedoch nach Korrektur für einen relativen Dosisunterschied nicht mehr vor [143]. Thase und Kollegen berichten in einer Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten ein ähnliches Resultat (statistisch signifikanter Unterschied zwischen Duloxetin und den gepoolten SSRIs Fluoxetin und Paroxetin für die Remission bei höherem Schweregrad) [144].

Die o. g. Publikationen befassen sich mit Duloxetin. Das hier beobachtete Resultat für Venlafaxin bleibt zu diskutieren. Während ja schon, wie oben beschrieben, im Gesamtpool ein Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber den SSRIs im Ansprechen beobachtet wurde, so scheint dies u. U. hauptsächlich durch Patienten mit höherer Erkrankungsschwere getriggert zu sein. Anhand der bestehenden Datenlage ist dies jedoch nicht abschließend zu beurteilen und weitere Untersuchungen, auch anhand einer detaillierteren Datenlage, sind wünschenswert.

Bewertung der Subgruppenergebnisse zum Alter

Für eine Subgruppenanalyse nach Alter wurden Studien herangezogen, die sich ausschließlich mit einer bestimmten Altersgruppe beschäftigten und somit als Gesamtstudie in die Analyse eingehen konnten. Außerdem konnten Subgruppenanalysen einzelner Studien eingehen, die eine Stratifizierung nach Alter in ältere und jüngere Patienten (älter oder jünger als 65 oder 60 Jahre) vornahmen.

Im Duloxetin-Studienpool gab es 3 Studien, die ausschließlich jüngere Patienten einschlossen, und eine Studie mit Patienten ≥ 65 Jahre. Relevante Subgruppenanalysen einzelner Studien waren nicht vorhanden. Aufgrund der homogenen Datenlage in den allgemeinen Meta-Analysen (inklusive der o. g. Studien mit speziellen Altersdaten) wurde von einer separaten Analyse zum Alterseffekt abgesehen. Es gab keinen Hinweis für eine maßgebliche Abweichung in Bezug auf die antidepressive Wirkung bei älteren Patienten.

Für Venlafaxin enthielt der Studienpool 14 Studien, die ausschließlich jüngere Patienten einschlossen, und 7 Studien mit Patienten ≥ 60 bzw. 65 Jahre. Relevante Subgruppenanalysen einzelner Studien waren nicht vorhanden. Die Meta-Regressionen für den Vergleich von Venlafaxin und TZA sowie SSRI ergaben keine statistisch signifikanten Interaktionen zwischen Behandlungseffekt und Alter für die Ansprechrate. Für den Vergleich von Venlafaxin und Placebo zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion für die Ansprechrate. Eine Überprüfung dieses Effekts anhand von Meta-Analysen ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zu Placebo zugunsten von Venlafaxin für die jüngere Population, während für den Subpool der älteren Studienpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet wurde.

Dieses Ergebnis widerspricht beispielsweise einer Meta-Analyse von Pinquart und Kollegen die in einem Vergleich von Pharmako- und Psychotherapie bei älteren depressiven Patienten moderate bis große Effektstärken gegenüber Placebo attestierten [156]. Demgegenüber steht jedoch eine kürzlich veröffentlichte Meta-Analyse von Nelson und Kollegen. Die Autoren berichteten Daten zum Vergleich verschiedener Antidepressiva und Placebo in einer älteren Patientenpopulation. Sie schlussfolgerten, dass Antidepressiva der zweiten Generation eine Überlegenheit gegenüber Placebo in der Behandlung der Depression im Alter hätten, die Größe des Effekts sei jedoch relativ klein [157]. Im Vergleich zur vorliegenden Nutzenbewertung ist anzumerken, dass die beiden zitierten Resultate auf gepoolten Daten zu verschiedenen Medikamenten beruhen und eine Vergleichbarkeit damit limitiert ist.

Zusammenfassend zeigte sich in der Akuttherapie der Depression ein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo bei jüngeren Patienten. Für die Therapie älterer Patienten ergab sich kein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo. Für den Vergleich von Venlafaxin und SSRI bzw. TZA ergab sich kein Hinweis auf eine relevante Interaktion zwischen Alter und Behandlungseffekt. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt gegenüber diesen Substanzen gilt damit für alle untersuchten Altersklassen.

6.4.7 Offene Forschungsfragen

Wie unter 6.2 beschrieben kann sowohl für Duloxetin als auch für Venlafaxin innerhalb dieser Nutzenbewertung von einer breiten Datenbasis ausgegangen werden. Beide Substanzen sind in großen Studien hoher Qualität hinsichtlich verschiedener Endpunkte untersucht worden, sodass in vielen Themenbereichen des antidepressiven Nutzens valide Schlussfolgerungen möglich sind.

Dennoch werden anhand der diesem Bericht zugrunde liegenden ausführlichen Recherche auch Themenbereiche offenbar, zu denen noch keine oder nur wenige Daten vorliegen. Wünschenswert wären z. B. weitere Studien mit älteren Patienten sowie therapieresistenten Patienten mit Duloxetin. Die Datenbasis zu diesen Themen war für Venlafaxin besser. Zusätzlich fehlen Vergleiche von Duloxetin mit Substanzen, die nicht der Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) angehören. Für trizyklische Antidepressiva liegen beispielsweise keine Studien vor. Auch konnte keine Studie zur Untersuchung der Rezidivprophylaxe für Duloxetin eingeschlossen werden. Insgesamt erscheint die Evidenz zur Langzeittherapie für beide Substanzen noch optimierbar.

Weiterer Forschungsbedarf besteht in der Identifikation von solchen Patienten mit einer Depression, die von einer Behandlung mit Duloxetin oder Venlafaxin profitieren könnten. Hier ist insbesondere die Untersuchung differenzieller Wirkungen nach dem Schweregrad der Depression im Vergleich zu SSRIs zu nennen. Auch die Untersuchung unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist in vielen Bereichen unzureichend. Primäre Endpunkte zu arzneimittelsicherheitsrelevanten Themen anhand einer ergebnissicheren, validen Operationalisierung wären hier sicher wünschenswert. Dies wäre auch insofern von Relevanz, als gerade solche Effekte bei geringen Wirksamkeitsunterschieden zwischen Antidepressiva therapieentscheidend sind.

In etlichen Studien wurde die spezifische Wirksamkeit der Substanzen Venlafaxin und Duloxetin in Bezug auf Einzel- oder Begleitsymptome wie Schmerz, Angst etc. mittels Skalen evaluiert. Wie oben beschrieben, erbrachte die Untersuchung einer Fülle dieser Symptome für diese Nutzenbewertung ein sehr ernüchterndes Ergebnis. Lediglich für die Veränderung von Angstsymptomen konnte ein Vorteil von Venlafaxin gegenüber Placebo nachgewiesen werden. Für keinen weiteren aktiven Substanzvergleich und keinen weiteren Symptomkomplex zeigten sich relevante Unterschiede mit ausreichender Ergebnissicherheit.

Bei dieser Auswertung musste im vorliegenden Bericht meist auf die mittlere Veränderung von Scores der jeweiligen Skalen zurückgegriffen werden. Die durchschnittlichen Gruppenunterschiede müssen im Falle eines statistisch signifikanten Resultats immer noch in Bezug auf ihre Relevanz hin überprüft werden. Eine konsistente Darstellung der Responderraten für diese Skalen würde auch im Bereich der Einzel- und Begleitsymptome die Datenbasis erweitern.

Für die Auswahl der Antidepressiva erscheint daher auf der Basis der aktuellen Datenlage die differenzielle Wirksamkeit auf Einzel- und Begleitsymptome der Depression keine ausreichende Begründung zu sein.

7 Fazit

Direktvergleich von Duloxetin und Venlafaxin

Der Direktvergleich von Duloxetin und Venlafaxin ergab als einzigen relevanten Unterschied zwischen den Substanzen einen Beleg für einen größeren Schaden von Duloxetin bzw. für einen geringeren Schaden von Venlafaxin bezüglich der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse. Für weitere patientenrelevante Endpunkte sind Unterschiede zwischen Duloxetin und Venlafaxin aus dem Direktvergleich nicht belegt.

Vergleich von Duloxetin mit Placebo bzw. mit anderen Antidepressiva

Für Duloxetin lagen Daten zum Vergleich mit Placebo und der Substanzklasse SSRI inklusive dreier zugehöriger Einzelsubstanzen vor. Untersucht wurden die Akuttherapie und die Rückfallprävention.

Der Nutzen von Duloxetin im Vergleich zu Placebo bezüglich der Remission und der Änderung der depressiven Symptomatik ist in der Kurzzeit-Akuttherapie belegt. In der Langzeit-Akuttherapie blieb der Nutzen unklar. Für die Rückfallprävention gibt es einen Hinweis auf einen Nutzen von Duloxetin. Ein Zusatznutzen von Duloxetin im Vergleich zu anderen Antidepressiva ist für diese patientenrelevanten Endpunkte nicht belegt.

Der Nutzen von Duloxetin zur Behandlung von Angst, Schmerz und generellen somatischen Symptomen als Einzel- und Begleitsymptomen der Depression in der Kurzzeit-Akuttherapie blieb unklar. Ein Nutzen bezüglich Kognitionseinschränkungen sowie ein Zusatznutzen bezüglich der Einzel- und Begleitsymptome im Vergleich zu anderen Antidepressiva sind für Duloxetin nicht belegt.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gibt es einen Beleg für einen Nutzen von Duloxetin in der Kurzzeit-Akuttherapie. Der Nutzen in der Rückfallprävention blieb unklar. Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Duloxetin bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu anderen Antidepressiva.

Der Nutzen von Duloxetin bezüglich einer Verbesserung des allgemeinen sozialen Funktionsniveaus ist in der Kurzzeit-Akuttherapie belegt. In der Rückfallprävention liegt ein Hinweis auf einen Nutzen vor. Es blieb unklar, ob im Vergleich zu Escitalopram unter Duloxetin ein geringerer Nutzen für diesen Endpunkt vorlag. Im Vergleich zu anderen Antidepressiva gibt es keinen Beleg für unterschiedliche Effekte von Duloxetin. Ein Beleg für einen Nutzen von Duloxetin bezüglich des Aspekts Arbeits- und Erwerbsfähigkeit liegt nicht vor.

Für die Endpunkte Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse sind ein Schaden von Duloxetin im Vergleich zu Placebo sowie ein größerer Schaden im Vergleich zu SSRI in der Kurzzeit-Akuttherapie belegt. Für

schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gibt es keinen Beleg für einen Schaden bzw. größeren Schaden von Duloxetin. Ein Schaden von Duloxetin bezüglich einer sexuellen Dysfunktion blieb unklar, ein größerer oder kleinerer Schaden bezüglich dieses Endpunkts im Vergleich zu anderen Antidepressiva ist nicht belegt.

Für die Endpunkte Mortalität und Suizidalität ist aufgrund der eingeschränkten Datenlage keine abschließende Aussage möglich. Für die Bewertung des Einflusses von Duloxetin auf Komplikationen von ggf. die Depression begleitenden Erkrankungen lagen keine Daten vor.

Die Auswertung verschiedener Subgruppen zeigt keine relevanten Resultate für Duloxetin.

Vergleich von Venlafaxin mit Placebo bzw. mit anderen Antidepressiva

Für Venlafaxin waren Daten zum Vergleich mit Placebo, mit den Substanzklassen SSRI und TZA sowie mit Einzelsubstanzen dieser Klassen verfügbar. Außerdem wurden Studien mit den Komparatoren Bupropion, Mirtazapin, Moclobemid und Trazodon eingeschlossen. Die Studien untersuchten die Akuttherapie sowie die Rezidivprophylaxe und die Rückfallprävention.

Der Nutzen von Venlafaxin im Vergleich zu Placebo bezüglich der Remission und der Änderung der depressiven Symptomatik ist in der Kurzzeit-Akuttherapie belegt. Ebenfalls belegt ist der Nutzen von Venlafaxin in der Rezidivprophylaxe. Darüber hinaus gibt es einen Hinweis auf einen Nutzen von Venlafaxin in der Rückfallprävention. In der Kurzzeit-Akuttherapie gibt es einen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin im Vergleich zu SSRI (auf Ebene der Einzelsubstanz für Fluoxetin) für die Änderung der depressiven Symptomatik. Bezüglich der Remission ergibt sich hier kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber SSRI. Weiterhin ist ein Zusatznutzen von Venlafaxin für die Remission und die Änderung depressiver Symptomatik im Vergleich zu Bupropion belegt. Im Vergleich zu Trazodon bleibt unklar, ob ein Zusatznutzen bezüglich der Änderung der depressiven Symptomatik vorliegt. Im Vergleich zur Substanzklasse der TZA und zu weiteren einzelnen Wirkstoffen ist ein Zusatznutzen von Venlafaxin für die Remission oder die Änderung depressiver Symptomatik nicht belegt.

Die Auswertung verschiedener Subgruppen erbringt einen Hinweis darauf, dass für die Änderung der depressiven Symptomatik der Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber SSRI eher für Patienten mit höherem Schweregrad der Depression gilt als für Patienten mit niedrigerem Schweregrad. Für die Subgruppen älterer und jüngerer Patienten zeigt sich in der Akuttherapie der Depression bezüglich der Änderung der depressiven Symptomatik ein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo bei jüngeren Patienten. Für die Therapie älterer Patienten ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Venlafaxin gegenüber Placebo für die Änderung der depressiven Symptomatik.

Bezüglich der untersuchten Einzel- oder Begleitsymptome der Depression – Angst, Schmerz, Kognitionseinschränkungen, Schlafstörungen und Energieverlust – ist der Nutzen von Venlafaxin für die Behandlung von Angst in der Kurzzeit-Akuttherapie belegt. In der Rezidivprophylaxe bleibt der Nutzen für die Behandlung von Angstsymptomen unklar. Ebenfalls unklar bleibt der Nutzen von Venlafaxin für das Symptom Energieverlust in der Kurzzeit-Akuttherapie. Für alle anderen Symptomkomplexe gibt es keinen Beleg eines Nutzens von Venlafaxin. Ein Zusatznutzen von Venlafaxin im Vergleich zu anderen Antidepressiva für die Behandlung von Einzel- oder Begleitsymptomen der Depression ist nicht belegt.

Der Nutzen von Venlafaxin bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Kurzzeit-Akuttherapie und Rezidivprophylaxe bleibt unklar. Ein Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber anderen Antidepressiva ist nicht belegt.

Für den Endpunkt soziales Funktionsniveau ist ein Nutzen von Venlafaxin in der Kurzzeit-Akuttherapie belegt, in der Rezidivprophylaxe bleibt der Nutzen unklar. Ebenso unklar bleibt ein Zusatznutzen von Venlafaxin im Vergleich zu Imipramin. Im Vergleich zu anderen Antidepressiva gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Venlafaxin bezüglich des sozialen Funktionsniveaus. Ein Nutzen oder Zusatznutzen von Venlafaxin bezüglich der Arbeits- und Erwerbsfähigkeit ist nicht belegt.

Im Vergleich zu Placebo gibt es aus den eingeschlossenen Studien einen Beleg für einen Schaden von Venlafaxin für die Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse. Alle weiteren Parameter, mit denen unerwünschte Arzneimittelwirkungen evaluiert wurden erbringen keinen Beleg für einen Schaden. Im Vergleich zu SSRI (auf Ebene der Einzelsubstanzen für Fluoxetin) gibt es einen Beleg für einen größeren Schaden von Venlafaxin für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und die Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse, nicht jedoch für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Im Vergleich zur Substanzklasse der TZA ist ein geringerer Schaden von Venlafaxin für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse belegt (auf Ebene der Einzelsubstanzen für Amitriptylin und Clomipramin), nicht jedoch für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und die Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse. Für die Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse gibt es allerdings einen Hinweis für einen geringeren Schaden von Venlafaxin im Vergleich zu Maprotilin aus der Gruppe der TZA. Darüber hinaus gibt es für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse einen Hinweis auf einen geringeren Schaden von Venlafaxin im Vergleich zu Trazodon. Die weiteren Vergleiche von Venlafaxin mit anderen Antidepressiva erbrachten keine Belege für einen größeren oder geringeren Schaden von Venlafaxin. Ein Schaden von Venlafaxin im Vergleich zu Placebo oder ein größerer oder geringerer Schaden im Vergleich zu anderen Antidepressiva bezüglich sexueller Dysfunktion ist nicht belegt.

Für die Endpunkte Mortalität und Suizidalität ist aufgrund der eingeschränkten Datenlage auch für Venlafaxin keine abschließende Aussage möglich. Für die Bewertung des Einflusses von Venlafaxin auf Komplikationen von ggf. die Depression begleitenden Erkrankungen lagen keine Daten vor.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

8.1 Duloxetin

Kurzzeit-Studien (Akuttherapie)

Lediglich placebokontrolliert

Brannan 2005 (F1J-MC-HMCB)

Brannan SK, Mallinckrodt CH, Brown EB, Wohlreich MM, Watkin JG, Schatzberg AF. Duloxetine 60 mg once-daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder. J Psychiatr Res 2005; 39(1): 43-53.

Eli Lilly and Company. Duloxetine once-daily dosing versus placebo in patients with major depression and pain: summary ID 6353; study F1J-US-HMCB [Online]. In: ClinicalStudyResults. 27.03.2006 [Zugriff am 01.02.2007]. URL: http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_1038_0.pdf.

Eli Lilly and Company. Duloxetine once-daily dosing versus placebo in patients with major depression and pain: study F1J-US-HMCB [unveröffentlicht]. 2003.

Brecht 2007 (F1J-BI-HMDH)

Brecht S, Courtecuisse C, Debieuvre C, Croenlein J, Desaiah D, Raskin J et al. Efficacy and safety of duloxetine 60 mg once daily in the treatment of pain in patients with major depressive disorder and at least moderate pain of unknown etiology: a randomized controlled trial. J Clin Psychiatry 2007; 68(11): 1707-1716.

Eli Lilly and Company. A ten-week, randomized, double-blind study evaluating the efficacy of duloxetine 60 mg once daily versus placebo in outpatients with major depressive disorder and pain: study F1J-BI-HMDH; clinical study summary #8605 [Online]. In: ClinicalStudyResults. 04.06.2007 [Zugriff am 05.03.2008]. URL: http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_3498_0.pdf.

Eli Lilly and Company. A ten-week, randomized, double-blind study evaluating the efficacy of duloxetine 60 mg once daily versus placebo in outpatients with major depressive disorder and pain (EU-Pain enriched study): study number 1208.10; study F1J-BI-HMDH [unveröffentlicht]. 2006.

Detke 2002a (F1J-MC-HMBH-B)

Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, McNamara RK, Demitrack MA. Duloxetine 60 mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression. J Psychiatr Res 2002; 36(6): 383-390.

Eli Lilly and Company. Duloxetine once-daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression: study F1J-MC-HMBH, study group B; clinical study summary #4689 [Online]. In: ClinicalStudyResults. 23.11.2004 [Zugriff am 30.01.2006]. URL: http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_142_0.pdf.

Eli Lilly and Company. Duloxetine once-daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression: study F1J-MC-HMBH, study group B [unveröffentlicht]. 2001.

Detke 2002b (F1J-MC-HMBH-A)

Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, Hayes JR, Demitrack MA. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 2002; 63(4): 308-315.

Eli Lilly and Company. Duloxetine once-daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression: study F1J-MC-HMBH, study group A; clinical study summary #4689 [Online]. In: ClinicalStudyResults. 15.11.2004 [Zugriff am 30.01.2006]. URL: http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_141_0.pdf.

Eli Lilly and Company. Duloxetine once-daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression: study F1J-MC-HMBH, study group A [unveröffentlicht]. 2001.

Lediglich aktivkontrolliert

Khan 2007

Khan A, Bose A, Alexopoulos GS, Gommoll C, Li D, Gandhi C. Double-blind comparison of escitalopram and duloxetine in the acute treatment of major depressive disorder. Clin Drug Investig 2007; 27(7): 481-492.

Lee 2007 (F1J-AA-HMCV)

Lee P, Shu L, Xu X, Wang CY, Lee MS, Liu CY et al. Once-daily duloxetine 60 mg in the treatment of major depressive disorder: multicenter, double-blind, randomized, paroxetine-controlled, non-inferiority trial in China, Korea, Taiwan and Brazil. Psychiatry Clin Neurosci 2007; 61(3): 295-307.

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus paroxetine in the acute treatment of major depression: study F1J-AA-HMCV; clinical study summary #6937 [Online]. In:

ClinicalStudyResults. 10.08.2006 [Zugriff am 02.05.2007]. URL: http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_2402_0.pdf.

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus paroxetine in the acute treatment of major depression: study F1J-AA-HMCV [unveröffentlicht]. 2006.

Wade 2007

Wade A, Gembert K, Florea I. A comparative study of the efficacy of acute and continuation treatment with escitalopram versus duloxetine in patients with major depressive disorder. Curr Med Res Opin 2007; 23(7): 1605-1614.

aktiv- und placebokontrolliert

Detke 2004 (F1J-MC-HMAY-A)

Detke MJ, Wiltse CG, Mallinckrodt CH, McNamara RK, Demitrack MA, Bitter I. Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol 2004; 14(6): 457-470.

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus placebo and paroxetine in the treatment of major depression: study F1J-MC-HMAY, study group A; clinical study summary #4298 [Online]. In: ClinicalStudyResults. 23.06.2005 [Zugriff am 30.01.2006]. URL: http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_887_0.pdf.

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus placebo and paroxetine in the treatment of major depression: study F1J-MC-HMAY, study group A [unveröffentlicht]. 2003.

Goldstein 2002 (F1J-MC-HMAQ-A)

Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Lu Y, Demitrack MA. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind clinical trial. J Clin Psychiatry 2002; 63(3): 225-231.

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus placebo in the treatment of major depression: study F1J-MC-HMAQ, study group A; clinical study synopsis #3327 [Online]. In: ClinicalStudyResults. 16.11.2004 [Zugriff am 30.01.2006]. URL: http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_137_0.pdf.

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus placebo in the treatment of major depression: study F1J-MC-HMAQ, study group A [unveröffentlicht]. 2001.

Goldstein 2004 (F1J-MC-HMAT-B)

Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Wiltse C, Mallinckrodt C, Demitrack MA. Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. J Clin Psychopharmacol 2004; 24(4): 389-399.

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus placebo and paroxetine in the acute treatment of major depression: study F1J-MC-HMAT, study group B; clinical study summary #4091 [Online]. In: ClinicalStudyResults. 16.11.2004 [Zugriff am 30.01.2006]. URL: http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_139_0.pdf.

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus placebo and paroxetine in the acute treatment of major depression: study F1J-MC-HMAT, study group B [unveröffentlicht]. 2001.

HMAQ-B (F1J-MC-HMAQ-B)

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus placebo in the treatment of major depression: study F1J-MC-HMAQ, study group B; clinical study summary #3327 [Online]. In: ClinicalStudyResults. 16.11.2006 [Zugriff am 30.01.2006]. URL: http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_138_0.pdf.

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus placebo in the treatment of major depression: study F1J-MC-HMAQ, study group B [unveröffentlicht]. 2001.

HMAT-A (F1J-MC-HMAT-A)

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus placebo and paroxetine in the acute treatment of major depression: study F1J-MC-HMAT, study group A; clinical study summary #4091 [Online]. In: ClinicalStudyResults. 16.11.2006 [Zugriff am 30.01.2006]. URL: http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_170_0.pdf.

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus placebo and paroxetine in the acute treatment of major depression: study F1J-MC-HMAT, study group A [unveröffentlicht]. 2001.

Nierenberg 2007 (F1J-US-HMCR, Akutphase)

Nierenberg AA, Greist JH, Mallinckrodt CH, Prakash A, Sambunaris A, Tollefson GD et al. Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder: onset of antidepressant action, a non-inferiority study. Curr Med Res Opin 2007; 23(2): 401-416.

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depression: study F1J-US-HMCR; clinical study summary #7978

[Online]. In: ClinicalStudyResults. 12.02.2007 [Zugriff am 13.04.2007]. URL: http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_2182_0.pdf.

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depression: study F1J-US-HMCR [unveröffentlicht]. 2005.

Pigott 2007 (F1J-US-HMCR, Akut- und Extensionsphase)

Pigott TA, Prakash A, Arnold LM, Aaronson ST, Mallinckrodt CH, Wohlreich MM. Duloxetine versus escitalopram and placebo: an 8-month, double-blind trial in patients with major depressive disorder. Curr Med Res Opin 2007; 23(6): 1303-1318.

Clayton A, Kornstein S, Prakash A, Mallinckrodt C, Wohlreich M. Changes in sexual functioning associated with duloxetine, escitalopram, and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder. J Sex Med 2007; 4(4 Pt 1): 917-929.

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depression: study F1J-US-HMCR; clinical study summary #7978 [Online]. In: ClinicalStudyResults. 12.02.2007 [Zugriff am 13.04.2007]. URL: http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_2182_0.pdf.

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depression: study F1J-US-HMCR [unveröffentlicht]. 2005.

Perahia 2006b (F1J-MC-HMAY-B)

Perahia DGS, Wang F, Mallinckrodt CH, Walker DJ, Detke MJ. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. Eur Psychiatry 2006; 21(6): 367-378.

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus placebo and paroxetine in the treatment of major depression: study F1J-MC-HMAY, study group B; clinical study summary #4298 [Online]. In: ClinicalStudyResults. 27.07.2006 [Zugriff am 16.05.2006]. URL: http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_1618_0.pdf.

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus placebo and paroxetine in the treatment of major depression: study F1J-MC-HMAY, study group B [unveröffentlicht]. 2003.

Studien mit älteren Patienten

Raskin 2007 (F1J-MC-HMBV)

Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, Sheikh J, Xu J, Dinkel JJ et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Psychiatry 2007; 164(6): 900-909.

Wise TN, Wiltse CG, Iosifescu DV, Sheridan M, Xu JY, Raskin J. The safety and tolerability of duloxetine in depressed elderly patients with and without medical comorbidity. Int J Clin Pract 2007; 61(8): 1283-1293.

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus placebo in the treatment of elderly patients with major depressive disorder: study F1J-MC-HMBV; clinical study summary #6091 [Online]. In: ClinicalStudyResults. 02.08.2005 [Zugriff am 27.07.2007]. URL: http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_2651_0.pdf.

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus placebo in the treatment of elderly patients with major depressive disorder: study F1J-MC-HMBV [unveröffentlicht]. 2004.

Langzeitstudie (Rückfallprophylaxe)

Perahia 2006a (F1J-MC-HMBC)

Perahia DG, Gilaberte I, Wang F, Wiltse CG, Huckins SA, Clemens JW et al. Duloxetine in the prevention of relapse of major depressive disorder: double-blind placebo-controlled study. Br J Psychiatry 2006; 188(4): 346-353.

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus placebo in the prevention of relapse of major depressive disorder: study F1J-MC-HMBC; clinical study summary #4445 [Online]. In: ClinicalStudyResults. 12.07.2006 [Zugriff am 29.11.2006]. URL: http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_1504_0.pdf.

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus placebo in the prevention of relapse of major depressive disorder: study F1J-MC-HMBC [unveröffentlicht]. 2003.

8.2 Venlafaxin

Kurzzeit-Studien (Akuttherapie)

Lediglich placebokontrolliert

Cunningham 1997

Cunningham LA. Once-daily venlafaxine extended release (XR) and venlafaxine immediate release (IR) in outpatients with major depression. Ann Clin Psychiatry 1997; 9(3): 157-164.

Wyeth Pharma GmbH. A double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine ER in outpatients with major depression: study 0600B-208-US-GMR-26165 [unveröffentlicht].

Khan 1998

Khan A, Upton GV, Rudolph RL, Entsuah R, Leventer SM. The use of venlafaxine in the treatment of major depression and major depression associated with anxiety: a dose-response study. J Clin Psychopharmacol 1998; 18(1): 19-25.

Wyeth Pharma GmbH. Double-blind, placebo-controlled evaluation of three twice-daily doses of venlafaxine in patients with major depression: study 0600A1-342-US-GMR-24199 [unveröffentlicht].

Mendels 1993

Mendels J, Johnston R, Mattes J, Riesenberg R. Efficacy and safety of b.i.d. doses of venlafaxine in a dose-response study. Psychopharmacol Bull 1993; 29(2): 169-174.

Wyeth Pharma GmbH. Double-blind, placebo-controlled, parallel-group dosage-determination study of low doses of venlafaxine in depressed patients: study 0600A-313-US-GMR-19056 [unveröffentlicht].

Rudolph 1998

Rudolph RL, Fabre LF, Feighner JP, Rickels K, Entsuah R, Derivan AT. A randomized, placebo-controlled, dose-response trial of venlafaxine hydrochloride in the treatment of major depression. J Clin Psychiatry 1998; 59(3): 116-122.

Wyeth Pharma GmbH. Double-blind, placebo-controlled, parallel-group dosgae-determination study of venlafaxine tablets in depressed patients: study 0600A-203-US-GMR-16798 [unveröffentlicht].

Thase 1997

Thase ME. Efficacy and tolerability of once-daily venlafaxine extended release (XR) in outpatients with major depression. J Clin Psychiatry 1997; 58(9): 393-398.

Wyeth Pharma GmbH. Double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine ER in outpatients with major depression: study 0600B-209-US-GMR-27258 [unveröffentlicht].

0600C1-217-US-CSR-45150

Wyeth Pharma GmbH. Double-blind placebo controlled study of venlafaxine ER and venlafaxine oros in outpatients with major depression: study 0600C1-217-US-CSR-45150 [unveröffentlicht].

Lediglich aktivkontrolliert

Alves 1999

Alves C, Cachola I, Brandao J. Efficacy and tolerability of venlafaxine and fluoxetine in outpatients with major depression. Primary Care Psychiatry 1999; 5(2): 57-63.

Benkert 1996

Benkert O, Grunder G, Wetzel H, Hackett D. A randomized, double-blind comparison of a rapidly escalating dose of venlafaxine and imipramine in inpatients with major depression and melancholia. J Psychiatr Res 1996; 30(6): 441-451.

Wyeth Pharma GmbH. Randomized double-blind, comparative study of rapidly escalating doses of venlafaxine and imipramine in inpatients with major depression and melancholia: study 0600A-338-GE-CSR-44017 [unveröffentlicht].

Benkert 2006

Benkert O, Szegedi A, Philipp M, Kohnen R, Heinrich C, Heukels A et al. Mirtazapine orally disintegrating tablets versus venlafaxine extended release: a double-blind, randomized multicenter trial comparing the onset of antidepressant response in patients with major depressive disorder. J Clin Psychopharmacol 2006; 26(1): 75-78.

Bielski 2004

Bielski RJ, Ventura D, Chang CC. A double-blind comparison of escitalopram and venlafaxine extended release in the treatment of major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2004; 65(9): 1190-1196.

Clerc 1994

Clerc GE, Ruimy P, Verdeau-Pailles J. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia. Int Clin Psychopharmacol 1994; 9(3): 139-143.

Wyeth Pharma GmbH. A randomized, double-blind, parallel group comparison of venlafaxine and fluoxetine in inpatients with major depression and melancholia: study 0600A-340-FR-GMR-21339 [unveröffentlicht].

Costa e Silva 1998

Costa E, Silva J. Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in outpatients with major depression. J Clin Psychiatry 1998; 59(7): 352-357.

Dierick 1996

Dierick M, Ravizza L, Realini R, Martin A. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine for treatment of major depression in outpatients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1996; 20(1): 57-71.

Wyeth Pharma GmbH. A randomized, double-blind comparison of the efficacy and safety of venlafaxine versus fluoxetine in depressed outpatients: study 600A1-348-FR-GMR-23765 [unveröffentlicht].

Gentil 2000

Gentil V, Benedictis E, Kerr-Correa F, Moreno R, Busnello ED, De Campos JA et al. Double-blind comparison of venlafaxine and amitriptyline in outpatients with major depression with or without melancholia. J Psychopharmacol 2000; 14(1): 61-66.

Keller 2007a

Akutphase

Keller MB, Trivedi MH, Thase ME, Shelton RC, Kornstein SG, Nemeroff CB et al. The Prevention of Recurrent Episodes of Depression with Venlafaxine for Two Years (PREVENT) Study: outcomes from the acute and continuation phases. Biol Psychiatry 2007; 62(12): 1371-1379.

Methodik

Kornstein SG. Beyond remission: rationale and design of the prevention of recurrent episodes of depression with venlafaxine for two years (PREVENT) study. CNS Spectrums 2006; 11(12 Suppl 15): 28-34.

Wyeth Pharma GmbH. A acute and continuation phase study of the comparative efficacy of venlafaxine ER (Effexor XR) and fluoxetine (PROZAC) in achieving and sustaining remission (wellness) in patients with recurrent unipolar major depression; followed by long term randomized, placebo-controlled maintenance treatment study in patients treated initially with venlafaxine ER: study 0600B-100469-GMA-CSR-64337 [unveröffentlicht].

McPartlin 1998

McPartlin GM, Reynolds A, Anderson C, Casoy J. A comparison of once-daily venlafaxine XR and paroxetine in depressed outpatients treated in general practice. Primary Care Psychiatry 1998; 4(3): 127-132.

Mehtonen 2000

Mehtonen OP, Sogaard J, Roponen P, Behnke K. Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and sertraline in outpatients with major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2000; 61(2): 95-100.

Wyeth Pharma GmbH. Randomized double-blind comparison of the safety and efficacy of venlafaxine versus sertraline in the treatment of inpatients and outpatients with major depression: study 600A-631-DE-FI [unveröffentlicht].

Montgomery 2004b

Montgomery SA, Huusom AKT, Bothmer J. A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder. Neuropsychobiology 2004; 50(1): 57-64.

Samuelian 1998

Samuelian JC, Hackett D. A randomized, double-blind, parallel-group comparison of venlafaxine and clomipramine in outpatients with major depression. J Psychopharmacol 1998; 12(3): 273-278.

Wyeth Pharma GmbH. A randomized, double-blind, parallel group comparison of venlafaxine and clomipramine capsules in outpatients with major depression: study 0600A-315-GMR-18104 [unveröffentlicht].

Sauer 2003

Sauer H, Huppertz-Helmhold S, Dierkes W. Efficacy and safety of venlafaxine ER vs. amitriptyline ER in patients with major depression of moderate severity. Pharmacopsychiatry 2003; 36(5): 169-175.

Wyeth Pharma GmbH. Doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Venlafaxin ER versus Amitriptylin ER bei Patienten mit einer Depression mittleren Schweregrades: Studie 0600B-100439-10-95-Venla-GE-1 [unveröffentlicht].

Shelton 2006

Shelton RC, Haman KL, Rapaport MH, Kiev A, Smith WT, Hirschfeld RMA et al. A randomized, double-blind, active-control study of sertraline versus venlafaxine XR in major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2006; 67(11): 1674-1681.

Sir 2005

Sir A, D'Souza RF, Uguz S, George T, Vahip S, Hopwood M et al. Randomized trial of sertraline versus venlafaxine XR in major depression: efficacy and discontinuation symptoms. J Clin Psychiatry 2005; 66(10): 1312-1320.

Pfizer Inc. A multicenter randomized, double-blind, parallel-group study of sertraline versus venlafaxine XR in the acute treatment of outpatients with major depressive disorder: protocol A0501066 [Online]. In: ClinicalStudyResults. 15.05.2005 [Zugriff am 22.01.2008]. URL: http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_1991_0.pdf.

Tylee 1997

Tylee A, Beaumont G, Bowden MW, Reynolds A. A double-blind, randomized, 12-week comparison study of the safety and efficacy of venlafaxine and fluoxetine in moderate to severe major depression in general practice. Primary Care Psychiatry 1997; 3(1): 51-58.

Tzanakaki 2000

Tzanakaki M, Guazzelli M, Nimatoudis I, Zissis NP, Smeraldi E, Rizzo F. Increased remission rates with venlafaxine compared with fluoxetine in hospitalized patients with major depression and melancholia. Int Clin Psychopharmacol 2000; 15(1): 29-34.

Zhang 2000

Zhang JD, Feng RM, Ma C. A double blind comparison of venlafaxine and amitriptyline in treatment of depression. Guangzhou Medical Journal 2000; 31(3): 8-9.

0600A-321-GMR-18105

Wyeth Pharma GmbH. A randomized, double-blind, parallel group comparison of venlafaxine and maprotiline capsules in outpatients with major depression: study 0600A-321-GMR-18105 [unveröffentlicht].

0600-326-GMR-20004

Wyeth Pharma GmbH. A randomized double-blind parallel group comparison capsules in outpatients with major depression: study 0600A-326-GMR-20004 [unveröffentlicht].

0600-332-US-GMR-21989

Wyeth Pharma GmbH. A randomized double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in outpatients with major depression: study 600A-332-US-GMR-21989 [unveröffentlicht].

600A1-347-FR-NE-CSR

Wyeth Pharma GmbH. A double-blind, randomization study of the safety and efficacy of two regimes of venlafaxine compared with the regimen of fluvoxamine: study 0600A1-347-FR-NE-CSR-40558 [unveröffentlicht].

0600A1-349-NE-UK-CSR

Wyeth Pharma GmbH. A double-blind, randomized 8-week, comparative study of the safety and efficacy of venlafaxine and paroxetine: study 0600A1-349-NE-UK-CSR-40241 [unveröffentlicht].

0600A1_351_GE-CSR_43127

Wyeth Pharma GmbH. A double-blind randomized 6-week study of the safety and efficacy of Effexor (venlafaxine) compared with moclobemide in the treatment of major depression: study 0600A1-351-GE-CSR-43127 [unveröffentlicht].

0600-428-IT-SDC-3993

Wyeth Pharma GmbH. A randomized double-blind comparision of venlafaxine XR and paroxetine in outpatients with moderate to severe major depression: study 0600-428-IT-SDC-3993 [unveröffentlicht].

600A-654-AU

Wyeth Pharma GmbH. A double-blind, randomized 12-week study of the safety and efficacy of oral venlafaxine up to 75 mg bid compared with oral fluoxetine up to 20 mg bid in patients with moderate and severe major depression: study 600A-654-AU [unveröffentlicht].

TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156

Wyeth Pharma GmbH. A double-Blind, randomized 8-week study of the safety and efficacy of venlafaxine extended release (ER) compared to fluoxetine in patients with moderate to severe depression: study TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156 [unveröffentlicht].

aktiv- und placebokontrolliert

Cunningham 1994

Cunningham LA, Borison RL, Carman JS, Chouinard G, Crowder JE, Diamond BI et al. A comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression. J Clin Psychopharmacol 1994; 14(2): 99-106.

Wyeth Pharma GmbH. Randomized double-blind comparison of venlafaxine, trazodone and placebo capsules in outpatients with major depression: study 0600A-302-US-CA-GMR-20334 [unveröffentlicht].

Lecrubier 1997

Lecrubier Y, Bourin M, Moon CAL, Schifano F, Blanchard C, Danjou P et al. Efficacy of venlafaxine in depressive illness in general practice. Acta Psychiatr Scand 1997; 95(6): 485-493.

Wyeth Pharma GmbH. Randomized double-blind, comparative study of the safety and efficacy of venlafaxine, imipramine and placebo capsules in outpatients with mild to moderate depression: study 0600A1-346-UK-IT-FR-CSR-39785 [unveröffentlicht].

Nemeroff 2007

Nemeroff CB, Thase ME, Group ES. A double-blind, placebo-controlled comparison of venlafaxine and fluoxetine treatment in depressed outpatients. J Psychiatr Res 2007; 41(3-4): 351-359.

Wyeth Pharma GmbH. Double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine and fluoxetine in outpatients with major depression: study GMA-014-CSR [unveröffentlicht].

Rudolph 1999

Rudolph RL, Feiger AD. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of once-daily venlafaxine extended release (XR) and fluoxetine for the treatment of depression. J Affect Disord 1999; 56(2-3): 171-181.

Wyeth Pharma GmbH. A double-blind, randomized, placebo controlled, trial of once-daily venlafaxine ER and fluoxetine for the treatment of depression: study 0600A1-211-US-GMR-33319 [unveröffentlicht].

Schweizer 1994

Schweizer E, Feighner J, Mandos LA, Rickels K. Comparison of venlafaxine and imipramine in the acute treatment of major depression in outpatients. J Clin Psychiatry 1994; 55(3): 104-108.

Wyeth Pharma GmbH. Randomized double-blind comaprison of venlafaxine, imipramine and placebo capsules in outpatients with major depression: study 0600A-301-US-301-EXT-US-GMR-18062 [unveröffentlicht].

Silverstone 1999

Silverstone PH, Ravindran A. Once-daily venlafaxine extended release (XR) compared with fluoxetine in outpatients with depression and anxiety. J Clin Psychiatry 1999; 60(1): 22-28.

Wyeth Pharma GmbH. A randomised, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of venlafaxine extended release versus fluoxetine in depressed outpatients with concomitant anxiety: study 0600B1-360-CA-GMR-30410 [unveröffentlicht].

AK130939

GlaxoSmithKline. A multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo- and active-controlled, flexible dose study evaluating the efficacy, safety and tolerability of extended-release bupropion hydrochloride (150 mg – 300 mg once daily), extended-release venlafaxine hydrochloride (75 mg – 150 mg once daily) and placebo in subjects with major depressive disorder: study AK130939 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 06.02.2006 [Zugriff am 22.01.2008]. URL: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/bupropion/III_AK130939.pdf.

GlaxoSmithKline. A multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo- and active-controlled, flexible dose study evaluating the efficacy, safety and tolerability of extended-release bupropion hydrochloride (150 mg – 300 mg once daily), extended-release venlafaxine hydrochloride (75 mg – 150 mg once daily) and placebo in subjects with major depressive disorder: study AK130939 [unveröffentlicht]. 2005.

WXL101497

GlaxoSmithKline. A multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo- and active-controlled, flexible dose study evaluating the efficacy, safety and tolerability of extended-release bupropion hydrochloride (150 mg – 300 mg once daily), extended-release venlafaxine hydrochloride (75 mg – 150 mg once daily) and placebo in subjects with major depressive disorder: study WXL101497 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 06.02.2006 [Zugriff am 22.01.2008]. URL: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/bupropion/III_WXL101497.pdf.

GlaxoSmithKline. A multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo- and active-controlled, flexible dose study evaluating the efficacy, safety and tolerability of extended-release bupropion hydrochloride (150 mg – 300 mg once daily), extended-release venlafaxine hydrochloride (75 mg – 150 mg once daily) and placebo in subjects with major depressive disorder: study WXL101497 [unveröffentlicht]. 2005.

0600B-367-EU GMR-25782

Wyeth Pharma GmbH. A randomized double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study of efficacy and safety of venlafaxine extended release and paroxetine in depressed outpatients: study 0600B-367-EU GMR-25782 [unveröffentlicht].

600A_303_US

Wyeth Pharma GmbH. Randomized, double-blind comparison of venlafaxine (WY-45, 030), imipramine, and placebo capsules in outpatients with major depression: study 600A-303-US-303-EXT-GMR-20448 [unveröffentlicht].

0600A1-343-US-GMR-25304

Wyeth Pharma GmbH. A double-blind, randomized, controlled evaluation of the effects of venlafaxine on blood pressure of patients being treated for major depression: study 0600A1-343-US-GMR-25304 [unveröffentlicht].

0600A1-372-US-GMR-32822

Wyeth Pharma GmbH. A double-blind, placebo-controlled, parallel-group, comparative study of venlafaxine and fluoxetine in depressed outpatients to measure onset of clinical activity: study 0600A1-372-US-GMR-32822 [unveröffentlicht].

0600B1-384-US-EU-CA-CSR-41642

Wyeth Pharma GmbH. A double-blind, placebo-controlled, comparative study of extended release formulation of venlafaxine and imipramine on the time of onset of antidepressant

response in patients with severe major depression: study 0600B1-384-US-EU-CA-CSR-41642 [unveröffentlicht].

0600C1-402-US-CA-CSR-48579

Wyeth Pharma GmbH. A double-blind, placebo-controlled, comparative efficacy study of venlafaxine and sertraline in producing remission in outpatients with major depressive disorder: study 0600C1-402-US-CA-CSR-48579 [unveröffentlicht].

GMA-016-CSR

Wyeth Pharma GmbH. Double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine and fluoxetine in patients with major depression and melancholia: study GMA-016-CSR [unveröffentlicht].

Studien zur therapieresistenten Depression mit medikamentöser Vorbehandlung

Corya 2006

Corya SA, Williamson D, Sanger TM, Briggs SD, Case M, Tollefson G. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression. Depress Anxiety 2006; 23(6): 364-372.

Eli Lilly and Company. Olanzapine plus fluoxetine combination therapy in treatment-resistant depression: a dose ranging study; study F1D-MC-HGIE; clinical study summary #3641 [Online]. In: ClinicalStudyResults. 21.06.2006 [Zugriff am 22.01.2008]. URL: http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_2107_0.pdf.

Eli Lilly and Company. Olanzapine plus fluoxetine combination therapy in treatment-resistant depression: a dose ranging study: study F1D-MC-HGIE [unveröffentlicht]. 2002.

0600B-671-UK

Wyeth Pharma GmbH. A doube-blind, double-dummy, randomized study of the efficacy and safety of venlafaxine extended release (ER) compared to citalopram in depressed patients unresponsive to treatment with SSRI's: study 0600B-671-UK [unveröffentlicht].

Studien mit älteren Patienten

Allard 2004

Allard P, Gram L, Timdahl K, Behnke K, Hanson M, Sogaard J. Efficacy and tolerability of venlafaxine in geriatric outpatients with major depression: a double-blind, randomised 6-month comparative trial with citalopram. Int J Geriatr Psychiatry 2004; 19(12): 1123-1130.

Wyeth Pharma GmbH. A randomised double-blind comparison of efficacy and tolerability of venlafaxine vs. Citalopram in depressed geriatric outpatients: study 4229-SW [unveröffentlicht].

De Vasconcelos Cunha 2007

De Vasconcelos Cunha UG, Lopes Rocha F, Avila de Melo R, Alves Valle E, De Souza Neto JJ, Mendes Brega R et al. A placebo-controlled double-blind randomized study of venlafaxine in the treatment of depression in dementia. Dement Geriatr Cogn Disord 2007; 24(1): 36-41.

Kok 2007

Kok RM, Nolen WA, Heeren TJ. Venlafaxine versus nortriptyline in the treatment of elderly depressed inpatients: a randomised, double-blind, controlled trial. Int J Geriatr Psychiatry 2007; 22(12): 1247-1254.

Kok R, Nolen W, Heeren T. Cardiovascular changes associated with venlafaxine in the treatment of late-life depression. Am J Geriatr Psychiatry 2007; 15(8): 725.

Mahapatra 1997

Mahapatra SN, Hackett D. A randomised, double-blind, parallel-group comparison of venlafaxine and dothiepin in geriatric patients with major depression. Int J Clin Pract 1997; 51(4): 209-213.

Wyeth Pharma GmbH. A double-blind, parallel-group of venlafaxine and dothiepin capsules in geriatric patients with major depression: study 0600A-316-EU-GMR-20003 [unveröffentlicht].

Schatzberg 2006

Schatzberg A, Roose S. A double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine and fluoxetine in geriatric outpatients with major depression. Am J Geriatr Psychiatry 2006; 14(4): 361-370.

Wyeth Pharma GmbH. Double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine and fluoxetine in geriatric outpatients with major depression: final report: study GMA-015-CSR [unveröffentlicht].

Smeraldi 1997

Smeraldi E, Rizzo F, Crespi G. Double-blind, randomized study of venlafaxine, clomipramine and trazodone in geriatric patients with major depression. Primary Care Psychiatry 1998; 4(4): 189-195.

Trick 2004

Trick L, Stanley N, Rigney U, Hindmarch I. A double-blind, randomized, 26-week study comparing the cognitive and psychomotor effects and efficacy of 75 mg (37.5 mg b.i.d.) venlafaxine and 75 mg (25 mg mane, 50 mg nocte) dothiepin in elderly patients with moderate major depression being treated in general practice. J Psychopharmacol 2004; 18(2): 205-214.

Langzeitstudien (Rückfallprävention)

Simon 2004

Simon JS, Aguiar LM, Kunz NR, Lei D. Extended-release venlafaxine in relapse prevention for patients with major depressive disorder. J Psychiatr Res 2004; 38(3): 249-257.

Wyeth Pharma GmbH. An evaluation of venlafaxine ER in the prevention of relapse in outpatients with major depression: study 0600B1-370-US-12-9.1-CSR-36951 [unveröffentlicht].

Langzeitstudien (Rezidivprophylaxe)

Keller 2007b

Erhaltungsphase B

Keller MB, Trivedi MH, Thase ME, Shelton RC, Kornstein SG, Nemeroff CB et al. The Prevention of Recurrent Episodes of Depression with Venlafaxine for Two Years (PREVENT) Study: outcomes from the 2-year and combined maintenance phases. J Clin Psychiatry 2007; 68(8): 1246-1256.

Methodik

Kornstein SG. Beyond remission: rationale and design of the prevention of recurrent episodes of depression with venlafaxine for two years (PREVENT) study. CNS Spectrums 2006; 11(12 Suppl 15): 28-34.

Wyeth Pharma GmbH. A acute and continuation phase study of the comparative efficacy of venlafaxine ER (Effexor XR) and fluoxetine (PROZAC) in achieving and sustaining remission (wellness) in patients with recurrent unipolar major depression; followed by long term randomized, placebo-controlled maintenance treatment study in patients treated initially with venlafaxine ER: study 0600B-100469-GMA-CSR-64337 [unveröffentlicht].

Kocsis 2007

Erhaltungsphase A

Kocsis JH, Thase ME, Trivedi MH, Shelton RC, Kornstein SG, Nemeroff CB et al. Prevention of recurrent episodes of depression with venlafaxine ER in a 1-year maintenance phase from the PREVENT study. J Clin Psychiatry 2007; 68(7): 1014-1023.

Methodik

Kornstein SG. Beyond remission: rationale and design of the prevention of recurrent episodes of depression with venlafaxine for two years (PREVENT) study. CNS Spectrums 2006; 11(12 Suppl 15): 28-34.

Wyeth Pharma GmbH. A acute and continuation phase study of the comparative efficacy of venlafaxine ER (Effexor XR) and fluoxetine (PROZAC) in achieving and sustaining remission (wellness) in patients with recurrent unipolar major depression; followed by long term randomized, placebo-controlled maintenance treatment study in patients treated initially with venlafaxine ER: study 0600B-100469-GMA-CSR-64337 [unveröffentlicht].

Montgomery 2004a

Montgomery SA, Entsuah R, Hackett D, Kunz NR, Rudolph RL, Study G. Venlafaxine versus placebo in the preventive treatment of recurrent major depression. J Clin Psychiatry 2004; 65(3): 328-336.

Wyeth Pharma GmbH. Six-months, open-label evaluation of the safety and efficacy of venlafaxine followed by a randomized, double-blind, placebo-controlled, one-year evaluation of venlafaxine in the prophylactic treatment of recurrent major depression: study 0600A1-335-EU-US-CSR-32657 [unveröffentlicht].

8.3 Direktvergleich

F1J-MC-HMBU

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus venlafaxine extended release in the treatment of major depressive disorder: study F1J-MC-HMBU; clinical study summary [Online]. In: Lilly Clinical Trial Registry. 27.02.2008 [Zugriff am 20.06.2008]. URL: http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_3107_0.pdf.

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus venlafaxine extended release in the treatment of major depressive disorder: study F1J-MC-HMBU [unveröffentlicht]. 2004.

F1J-MC-HMCQ

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus venlafaxine extended release in the treatment of major depressive disorder: study F1J-MC-HMCQ; clinical study summary [Online]. In: Lilly Clinical Trial Registry. 14.03.2008 [Zugriff am 20.06.2008]. URL: http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_3108_0.pdf.

Eli Lilly and Company. Duloxetine versus venlafaxine extended release in the treatment of major depressive disorder: study F1J-MC-HMCQ [unveröffentlicht]. 2004.

9 Literatur

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. Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen: DSM-IV. Göttingen: Hogrefe; 1998.

4. Quitkin FM, Harrison W, Stewart JW, McGrath PJ, Tricamo E, Ocepek-Welikson K et al. Response to phenelzine and imipramine in placebo nonresponders with atypical depression: a new application of the crossover design. Arch Gen Psychiatry 1991; 48(4): 319-323.

5. 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.

6. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde. Rahmenkonzept Integrierte Versorgung Depression. Nervenarzt 2005; 76(1): 105-121.

7. Judd LL. The clinical course of unipolar major depressive disorders. Arch Gen Psychiatry 1997; 54(11): 989-991.

8. 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.

9. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. J Clin Psychiatry 1991; 52(Suppl): 28-34.

10. 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.

11. Fava M, Kendler KS. Major depressive disorder. Neuron 2000; 28(2): 335-341.

12. 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.

13. 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.

14. Ormel J, VonKorff M, Oldehinkel AJ, Simon G, Tiemens BG, Üstün TB. Onset of disability in depressed and non-depressed primary care patients. Psychol Med 1999; 29(4): 847-853.

15. Bostwick JM, Pankratz VS. Affective disorders and suicide risk: a reexamination. Am J Psychiatry 2000; 157(12): 1925-1932.

16. 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.

17. 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.

18. Wittchen HU, Pfister H, Schmidtkunz B, Winter S, Müller N. Zusatzsurvey "Psychische Störungen" (Bundesgesundheitssurvey 98): Häufigkeit, psychosoziale Beeinträchtigungen und Zusammenhänge mit körperlichen Erkrankungen; Anlagen (Anlagen zum Schlussbericht BMBFBW 01 EH 9701/8). München: Max-Planck-Institut für Psychiatrie, Klinische Psychologie und Epidemiologie; 2000.

19. Haerter M, Baumeister H. Psychische Komorbidität bei somatischen Erkrankungen: Prävalenz, Ätiologie und Diagnostik. In: Faller H (Ed). Psychotherapie bei somatischen Erkrankungen: Krankheitsmodelle und Therapiepraxis; störungsspezifisch und schulenübergreifend. Stuttgart: Thieme; 2005. S. 7-17.

20. Jacobi F, Wittchen HU, Holting C, Höfler M, Pfister H, Müller N et al. Prevalence, co-morbidity 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.

21. Wulsin LR, Vaillant GE, Wells VE. A systematic review of the mortality of depression. Psychosom Med 1999; 61(1): 6-17.

22. Brakemeier EL, Normann C, Berger M. Ätiopathogenese der unipolaren Depression: neurobiologische und psychosoziale Faktoren. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2008; 51(4): 379-391.

23. 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.

24. Delgado PL. How antidepressants help depression: mechanisms of action and clinical response. J Clin Psychiatry 2004; 65(Suppl 4): 25-30.

25. Goodwin FK, Bunney WE Jr. Depressions following reserpine: a reevaluation. Semin Psychiatry 1971; 3(4): 435-448.

26. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. Arch Gen Psychiatry 1997; 54(7): 597-606.

27. 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.

28. Chalon SA, Granier LA, Vandenhende FR, Bieck PR, Bymaster FP, Joliat MJ et al. Duloxetine increases serotonin and norepinephrine availability in healthy subjects: a double-blind, controlled study. Neuropsychopharmacology 2003; 28(9): 1685-1693.

29. Harvey AT, Rudolph RL, Preskorn SH. Evidence of the dual mechanisms of action of venlafaxine. Arch Gen Psychiatry 2000; 57(5): 503-509.

30. Nelson JC. A review of the efficacy of serotonergic and noradrenergic reuptake inhibitors for treatment of major depression. Biol Psychiatry 1999; 46(9): 1301-1308.

31. 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.

32. 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.

33. 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.

34. Thase ME. Relapse and recurrence in unipolar major depression: short-term and long-term approaches. J Clin Psychiatry 1990; 51(Suppl): 51-57.

35. Thase ME. Achieving remission and managing relapse in depression. J Clin Psychiatry 2003; 64(Suppl 18): 3-7.

36. Rush AJ, Kupfer DJ. Strategies and tactics in the treatment of depression. In: Gabbard GO (Ed). Treatment of psychiatric disorders. Washington: American Psychiatric Publishing; 2001. S. 1417-1439.

37. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). Am J Psychiatry 2000; 157(4 Suppl): 1-45.

38. Mann JJ. The medical management of depression. N Engl J Med 2005; 353(17): 1819-1834.

39. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960; 23: 56-62.

40. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. Br J Soc Clin Psychol 1967; 6(4): 278-296.

41. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry 1979; 134: 382-389.

42. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 1961; 4: 53-63.

43. Beck AT, Steer RA, Garbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: twenty-five years of evaluation. Clin Psychol Rev 1988; 8(1): 77-100.

44. Demyttenaere K, De Fruyt J. Getting what you ask for: on the selectivity of depression rating scales. Psychother Psychosom 2003; 72(2): 61-70.

45. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rockville: U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare; 1976.

46. Lohse MJ, Lorenzen A, Müller-Oerlinghausen B. Psychopharmaka. In: Schwabe U, Paffrath D (Ed). Arzneiverordnungs-Report 2005. Heidelberg: Springer; 2006. S. 820-864.

47. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Schulte-Markwort E. Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F); klinisch-diagnostische Leitlinien. Bern: Huber; 2005.

48. Saß H, Wittchen HU, Zaudig M, Houben I. Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen: Textrevision; DSM-IV-TR. Göttingen: Hogrefe; 2003.

49. 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.

50. 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.

51. 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.

52. National Institute for Clinical Excellence. 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.

53. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. Ann Intern Med 2001; 134(8): 663-694.

54. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [Online]. 19.08.2005 [Zugriff am 23.11.2006]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG-VFA-Mustervertrag.pdf.

55. Mallinckrodt CH, Clark WS, David SR. Accounting for dropout bias using mixed-effects models. J Biopharm Stat 2001; 11(1-2): 9-21.

56. Perahia DG, Wang F, Mallinckrodt CH, Walker DJ, Detke MJ. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. Eur Psychiatry 2006; 21(6): 367-378.

57. Lieberman JA, Greenhouse J, Hamer RM, Krishnan KR, Nemeroff CB, Sheehan DV et al. Comparing the effects of antidepressants: consensus guidelines for evaluating quantitative reviews of antidepressant efficacy. Neuropsychopharmacology 2005; 30(3): 445-460.

58. Fayers P, Hays R. Assessing quality of life in clinical trials: methods and practice. Oxford: Oxford University Press; 2005.

59. Nemeroff CB, Entsuah R, Benattia I, Demitrack M, Sloan DM, Thase ME. Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs. Biol Psychiatry 2008; 63(4): 424-434.

60. Eli Lilly and Company. Duloxetine versus placebo in the treatment of major depression: study F1J-MC-HMAQ, study group B; clinical study summary #3327 [Online]. In: Lilly Clinical Trial Registry. 16.11.2006 [Zugriff am 30.01.2006]. URL: http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_138_0.pdf.

61. Eli Lilly and Company. Duloxetine versus placebo in the treatment of major depression: study F1J-MC-HMAQ, study group A; clinical study synopsis #3327 [Online]. In: Lilly Clinical Trial Registry. 16.11.2004 [Zugriff am 30.01.2006]. URL: http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_137_0.pdf.

62. Khan A, Bose A, Alexopoulos GS, Gommoll C, Li D, Gandhi C. Double-blind comparison of escitalopram and duloxetine in the acute treatment of major depressive disorder. Clin Drug Invest 2007; 27(7): 481-492.

63. Wade A, Gembert K, Florea I. A comparative study of the efficacy of acute and continuation treatment with escitalopram versus duloxetine in patients with major depressive disorder. Curr Med Res Opin 2007; 23(7): 1605-1614.

64. Nierenberg AA, Greist JH, Mallinckrodt CH, Prakash A, Sambunaris A, Tollefson GD et al. Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder: onset of antidepressant action, a non-inferiority study. Curr Med Res Opin 2007; 23(2): 401-416.

65. Pigott TA, Prakash A, Arnold LM, Aaronson ST, Mallinckrodt CH, Wohlreich MM. Duloxetine versus escitalopram and placebo: an 8-month, double-blind trial in patients with major depressive disorder. Curr Med Res Opin 2007; 23(6): 1303-1318.

66. Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, Sheikh JI, Xu J, Dinkel JJ et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Psychiatry 2007; 164(6): 900-909.

67. Wise TN, Wiltse CG, Iosifescu DV, Sheridan M, Xu JY, Raskin J. The safety and tolerability of duloxetine in depressed elderly patients with and without medical comorbidity. Int J Clin Pract 2007; 61(8): 1283-1293.

68. Perahia DG, Gilaberte I, Wang F, Wiltse CG, Huckins SA, Clemens JW et al. Duloxetine in the prevention of relapse of major depressive disorder: double-blind placebo-controlled study. Br J Psychiatry 2006; 188(4): 346-353.

69. Brannan SK, Mallinckrodt CH, Brown EB, Wohlreich MM, Watkin JG, Schatzberg AF. Duloxetine 60 mg once-daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder. J Psychiatr Res 2005; 39(1): 43-53.

70. Brecht S, Courtecuisse C, Debieuvre C, Croenlein J, Desaiah D, Raskin J et al. Efficacy and safety of duloxetine 60 mg once daily in the treatment of pain in patients with major depressive disorder and at least moderate pain of unknown etiology: a randomized controlled trial. J Clin Psychiatry 2007; 68(11): 1707-1716.

71. Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Lu Y, Demitrack MA. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind clinical trial. J Clin Psychiatry 2002; 63(3): 225-231.

72. Detke MJ, Wiltse CG, Mallinckrodt CH, McNamara RK, Demitrack MA, Bitter I. Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol 2004; 14(6): 457-470.

73. Weyer G. Internationale Skalen für Psychiatrie. Göttingen: Beltz-Test; 2005.

74. Chan ISF. Exact tests of equivalence and efficacy with a non-zero lower bound for comparative studies. Stat Med 1403; 17(12): 1403-1413.

75. Haberfellner EM. A review of the assessment of antidepressant-induced sexual dysfunction used in randomized, controlled clinical trials. Pharmacopsychiatry 2007; 40(5): 173-182.

76. Clavet GJ, Clayton AH, McGarvey EL. Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ) [Online]. In: PROQOLID Patient-Reported Outcome and Quality Of Life Instruments Database. 12.2007 [Zugriff am 19.08.2008]. URL: http://www.proqolid.org/instruments/changes_in_sexual_functioning_questionnaire_csfq?fromSearch=yes.

77. Wyeth Pharma GmbH. A double-blind, randomized, controlled evaluation of the effects of venlafaxine on blood pressure of patients being treated for major depression: study 0600A1-343-US-GMR-25304 [unveröffentlicht].

78. Wyeth Pharma GmbH. A double-blind, placebo-controlled, comparative study of extended release formulation of venlafaxine and imipramine on the time of onset of antidepressant response in patients with severe major depression: study 0600B1-384-US-EU-CA CSR-41642 [unveröffentlicht].

79. Benkert O, Grunder G, Wetzel H, Hackett D. A randomized, double-blind comparison of a rapidly escalating dose of venlafaxine and imipramine in inpatients with major depression and melancholia. J Psychiatr Res 1996; 30(6): 441-451.

80. Wyeth Pharma GmbH. A double-blind, placebo-controlled, parallel-group, comparative study of venlafaxine and fluoxetine in depressed outpatients to measure onset of clinical activity: study 0600A1-372-US-GMR-32822 [unveröffentlicht].

81. Shelton RC, Haman KL, Rapaport MH, Kiev A, Smith WT, Hirschfeld RMA et al. A randomized, double-blind, active-control study of sertraline versus venlafaxine XR in major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2006; 67(11): 1674-1681.

82. Sir A, D'Souza RF, Uguz S, George T, Vahip S, Hopwood M et al. Randomized trial of sertraline versus venlafaxine XR in major depression: efficacy and discontinuation symptoms. J Clin Psychiatry 2005; 66(10): 1312-1320.

83. Wyeth Pharma GmbH. A randomized, double-blind, parallel group comparison of venlafaxine and maprotiline capsules in outpatients with major depression: study 0600A-321-GMR-18105 [unveröffentlicht].

84. Rudolph RL, Feiger AD. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of once-daily venlafaxine extended release (XR) and fluoxetine for the treatment of depression. J Affect Disord 1999; 56(2-3): 171-181.

85. Silverstone PH, Ravindran A. Once-daily venlafaxine extended release (XR) compared with fluoxetine in outpatients with depression and anxiety. J Clin Psychiatry 1999; 60(1): 22-28.

86. Simon JS, Aguiar LM, Kunz NR, Lei D. Extended-release venlafaxine in relapse prevention for patients with major depressive disorder. J Psychiatr Res 2004; 38(3): 249-257.

87. Keller MB, Trivedi MH, Thase ME, Shelton RC, Kornstein SG, Nemeroff CB et al. The Prevention of Recurrent Episodes of Depression with Venlafaxine for Two Years (PREVENT) Study: outcomes from the 2-year and combined maintenance phases. J Clin Psychiatry 2007; 68(8): 1246-1256.

88. Kocsis JH, Thase ME, Trivedi MH, Shelton RC, Kornstein SG, Nemeroff CB et al. Prevention of recurrent episodes of depression with venlafaxine ER in a 1-year maintenance phase from the PREVENT Study. J Clin Psychiatry 2007; 68(7): 1014-1023.

89. Montgomery SA, Entsuah R, Hackett D, Kunz NR, Rudolph RL. Venlafaxine versus placebo in the preventive treatment of recurrent major depression. J Clin Psychiatry 2004; 65(3): 328-336.

90. Samuelian JC, Hackett D. A randomized, double-blind, parallel-group comparison of venlafaxine and clomipramine in outpatients with major depression. J Psychopharmacol (Oxf) 1998; 12(3): 273-278.

91. Mendels J, Johnston R, Mattes J, Riesenberg R. Efficacy and safety of b.i.d. doses of venlafaxine in a dose-response study. Psychopharmacol Bull 1993; 29(2): 169-174.

92. Corya SA, Williamson D, Sanger TM, Briggs SD, Case M, Tollefson G. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression. Depress Anxiety 2006; 23(6): 364-372.

93. Wyeth Pharma GmbH. A double-blind, double-dummy, randomized study of the efficacy and safety of venlafaxine extended release (ER) compared to citalopram in depressed patients unresponsive to treatment with SSRI's: study 0600B-671-UK [unveröffentlicht].

94. Benkert O, Szegedi A, Philipp M, Kohnen R, Heinrich C, Heukels A et al. Mirtazapine orally disintegrating tablets versus venlafaxine extended release: a double-blind, randomized multicenter trial comparing the onset of antidepressant response in patients with major depressive disorder. J Clin Psychopharmacol 2006; 26(1): 75-78.

95. Bielski RJ, Ventura D, Chang CC. A double-blind comparison of escitalopram and venlafaxine extended release in the treatment of major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2004; 65(9): 1190-1196.

96. Gentil V, Benedictis E, Kerr-Correa F, Moreno R, Busnello ED, De Campos JA et al. Double-blind comparison of venlafaxine and amitriptyline in outpatients with major depression with or without melancholia. J Psychopharmacol (Oxf) 2000; 14(1): 61-66.

97. Montgomery SA, Huusom AKT, Bothmer J. A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder. Neuropsychobiology 2004; 50(1): 57-64.

98. Sauer H, Huppertz-Helmhold S, Dierkes W. Efficacy and safety of venlafaxine ER vs. amitriptyline ER in patients with major depression of moderate severity. Pharmacopsychiatry 2003; 36(5): 169-175.

99. Wyeth Pharma GmbH. A double-blind, randomized 8-week, comparative study of the safety and efficacy of venlafaxine and paroxetine: study 0600A1-349-NE-UK-CSR-40241 [unveröffentlicht].

100. Wyeth Pharma GmbH. A double-blind randomized 6-week study of the safety and efficacy of effexor (venlafaxine) compared with moclobemide in the treatment of major depression: study 0600A1-351-GE-CSR-43127 [unveröffentlicht].

101. Cunningham LA, Borison RL, Carman JS, Chouinard G, Crowder JE, Diamond BI et al. A comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression. J Clin Psychopharmacol 1994; 14(2): 99-106.

102. Lecrubier Y, Bourin M, Moon CAL, Schifano F, Blanchard C, Danjou P et al. Efficacy of venlafaxine in depressive illness in general practice. Acta Psychiatr Scand 1997; 95(6): 485-493.

103. GlaxoSmithKline. A multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo- and active-controlled, flexible dose study evaluating the efficacy, safety and tolerability of extended-release bupropion hydrochloride (150mg - 300mg once daily), extended-release venlafaxine hydrochloride (75mg - 150mg once daily) and placebo in subjects with major depressive disorder: study AK130939 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 06.02.2006 [Zugriff am 22.01.2008]. URL: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/bupropion/III_AK130939.pdf.

104. GlaxoSmithKline. A multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo- and active-controlled, flexible dose study evaluating the efficacy, safety and tolerability of extended-release bupropion hydrochloride (150mg - 300mg once daily), extended-release venlafaxine hydrochloride (75mg - 150mg once daily) and placebo in subjects with major depressive disorder: study WXL101497 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 06.02.2006 [Zugriff am 22.01.2008]. URL: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/bupropion/III_WXL101497.pdf.

105. Allard P, Gram L, Timdahl K, Behnke K, Hanson M, Sogaard J. Efficacy and tolerability of venlafaxine in geriatric outpatients with major depression: a double-blind, randomised 6-month comparative trial with citalopram. Int J Geriatr Psychiatry 2004; 19(12): 1123-1130.

106. Schatzberg AF, Roose S. A double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine and fluoxetine in geriatric outpatients with major depression. Am J Geriatr Psychiatry 2006; 14(4): 361-370.

107. Smeraldi E, Rizzo F, Crespi G. Double-blind, randomized study of venlafaxine, clomipramine and trazodone in geriatric patients with major depression. Primary Care Psychiatry 1998; 4(4): 189-195.

108. Trick L, Stanley N, Rigney U, Hindmarch I. A double-blind, randomized, 26-week study comparing the cognitive and psychomotor effects and efficacy of 75 mg (37.5 mg b.i.d.) venlafaxine and 75 mg (25 mg mane, 50 mg nocte) dothiepin in elderly patients with moderate major depression being treated in general practice. J Psychopharmacol (Oxf) 2004; 18(2): 205-214.

109. De Vasconcelos Cunha UG, Lopes Rocha F, Avila de Melo R, Alves Valle E, De Souza Neto JJ, Mendes Brega R et al. A placebo-controlled double-blind randomized study of venlafaxine in the treatment of depression in dementia. Dement Geriatr Cogn Disord 2007; 24(1): 36-41.

110. Keller MB, Trivedi MH, Thase ME, Shelton RC, Kornstein SG, Nemeroff CB et al. The Prevention of Recurrent Episodes of Depression with Venlafaxine for Two Years (PREVENT) Study: outcomes from the acute and continuation phases. Biol Psychiatry 2007; 62(12): 1371-1379.

111. Kok RM, Nolen WA, Heeren TJ. Venlafaxine versus nortriptyline in the treatment of elderly depressed inpatients: a randomised, double-blind, controlled trial. Int J Geriatr Psychiatry 2007; 22(12): 1247-1254.

112. Tzanakaki M, Guazzelli M, Nimatoudis I, Zissis NP, Smeraldi E, Rizzo F. Increased remission rates with venlafaxine compared with fluoxetine in hospitalized patients with major depression and melancholia. Int Clin Psychopharmacol 2000; 15(1): 29-34.

113. Clerc GE, Ruimy P, Verdeau-Pailles J. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia. Int Clin Psychopharmacol 1994; 9(3): 139-143.

114. Mehtonen OP, Sogaard J, Roponen P, Behnke K. Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and sertraline in outpatients with major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2000; 61(2): 95-100.

115. Wyeth Pharma GmbH. Double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine and fluoxetine in patients with major depression and melancholia: study GMA-016-CSR [unveröffentlicht].

116. Mahapatra SN, Hackett D. A randomised, double-blind, parallel-group comparison of venlafaxine and dothiepin in geriatric patients with major depression. Int J Clin Pract 1997; 51(4): 209-213.

117. Zhang JD, Feng RM, Ma C. A double blind comparison of venlafaxine and amitriptyline in treatment of depression. Guangzhou Medical Journal 2000; 31(3): 8-9.

118. Wyeth Pharma GmbH. A double-blind, randomized 8-week study of the safety and efficacy of venlafaxine extended release (ER) compared to fluoxetine in patients with moderate to severe depression: study TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156 [unveröffentlicht].

119. Johnson EM, Whyte E, Mulsant BH, Pollock BG, Weber E, Begley AE et al. Cardiovascular changes associated with venlafaxine in the treatment of late-life depression. Am J Geriatr Psychiatry 2006; 14(9): 796-802.

120. Silverstone PH, Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended release in patients with major depressive disorder and comorbid generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry 2001; 62(7): 523-529.

121. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the food and drug administration. PLoS Medicine [Online] 2008; 5(2): 0260-0268.

122. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. N Engl J Med 2008; 358(3): 252-260.

123. Angst J, Preisig M. Course of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients: results of a prospective study from 1959 to 1985. Schweiz Arch Neurol Psychiatr 1995; 146(1): 5-16.

124. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Shea MT, Warshaw M et al. Recovery from major depression: a 10-year prospective follow-up across multiple episodes. Arch Gen Psychiatry 1997; 54(11): 1001-1006.

125. Quitkin FM, Rabkin JD, Markowitz JM, Stewart JW, McGrath PJ, Harrison W. Use of pattern analysis to identify true drug response: a replication. Arch Gen Psychiatry 1987; 44(3): 259-264.

126. Angst J. Severity of depression and benzodiazepine co-medication in relationship to efficacy of antidepressants in acute trials: a meta-analysis of moclobemide trials. Hum Psychopharmacol 1993; 8(6): 401-406.

127. Khan A, Leventhal RM, Khan SR, Brown WA. Severity of depression and response to antidepressants and placebo: an analysis of the Food and Drug Administration database. J Clin Psychopharmacol 2002; 22(1): 40-45.

128. Montgomery SA. Alternatives to placebo-controlled trials in psychiatry. Eur Neuropsychopharmacol 1999; 9(3): 265-269.

129. Moncrieff J, Wessely S, Hardy R. Active placebos versus antidepressants for depression. Cochrane Database Syst Rev 2004; (1): CD003012.

130. Trivedi MH, Rush H. Does a placebo run-in or a placebo treatment cell affect the efficacy of antidepressant medications? Neuropsychopharmacology 1994; 11(1): 33-43.

131. Kramer M. Placebo run-in for antidepressant trials. Neuropsychopharmacology 1996; 15(1): 105.

132. Evans KR, Sills T, Wunderlich GR, McDonald HP. Worsening of depressive symptoms prior to randomization in clinical trials: a possible screen for placebo responders? J Psychiatr Res 2004; 38(4): 437-444.

133. Anderson IM, Tomenson BM. Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants: a meta-analysis. BMJ 1995; 310(6992): 1433-1438.

134. Hotopf M, Hardy R, Lewis G. Discontinuation rates of SSRIs and tricyclic antidepressants: a meta-analysis and investigation of heterogeneity. Br J Psychiatry 1997; 170(2): 120-127.

135. Montgomery SA, Henry J, McDonald G, Dinan T, Lader M, Hindmarch I et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of discontinuation rates. Int Clin Psychopharmacol 1994; 9(1): 47-53.

136. Leon AC. Measuring onset of antidepressant action in clinical trials: an overview of definitions and methodology. J Clin Psychiatry 2001; 62(Suppl 4): 12-16.

137. Moncrieff J. Are antidepressants overrated? A review of methodological problems in antidepressant trials. J Nerv Ment Dis 2001; 189(5): 288-295.

138. Moncrieff J, Kirsch I. Efficacy of antidepressants in adults. Br Med J 2005; 331(7509): 155-157.

139. Montgomery SA. Clinically relevant effect sizes in depression. Eur Neuropsychopharmacol 1994; 4(3): 283-284.

140. Cipriani A, Signoretti A, Furukawa TA, Churchill R, Tomelleri S, Omori IM et al. Venlafaxine versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev 2007; (2): CD006530.

141. Nose M, Cipriani A, Furukawa TA, Omori IM, Churchill R, McGuire HF et al. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev 2007; (2): CD006533.

142. Gartlehner G, Hansen RA, Thieda P, De Veaugh-Geiss AM, Gaynes BN, Krebs EE et al. Comparative effectiveness of second-generation antidepressants in the pharmacologic treatment of adult depression: AHRQ Publication no. 07-EHC007-EF [Online]. 01.2007 [Zugriff am 20.04.2007]. (Comparative Effectiveness Reviews; Band 7). URL: http://effectivehealthcare.ahrq.gov/repFiles/Antidepressants_Final_Report.pdf.

143. Mallinckrodt CH, Prakash A, Houston JP, Swindle R, Detke MJ, Fava M. Differential antidepressant symptom efficacy: placebo-controlled comparisons of duloxetine and SSRIs (fluoxetine, paroxetine, escitalopram). Neuropsychobiology 2007; 56(2-3): 73-85.

144. Thase ME, Pritchett YL, Ossanna MJ, Swindle RW, Xu J, Detke MJ. Efficacy of duloxetine and selective serotonin reuptake inhibitors: comparisons as assessed by remission rates in patients with major depressive disorder. J Clin Psychopharmacol 2007; 27(6): 672-676.

145. Papakostas GI, Thase ME, Fava M, Nelson JC, Shelton RC. Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents. Biol Psychiatry 2007; 62(11): 1217-1227.

146. Mallinckrodt CH, Prakash A, Andorn AC, Watkin JG, Wohlreich MM. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder: a closer look at efficacy and safety data across the approved dose range. J Psychiatr Res 2006; 40(4): 337-348.

147. Spielmans GI. Duloxetine does not relieve painful physical symptoms in depression: a meta-analysis. Psychother Psychosom 2008; 77(1): 12-16.

148. Galen Research. Quality of Life in Depression Scale (QLDS) [Online]. In: PROQOLID Patient-Reported Outcome and Quality Of Life Instruments Database. 07.2007 [Zugriff am 02.04.2008]. URL: http://www.proqolid.org/instruments/quality_of_life_in_depression_scale_qlds?fromSearch=yes.

149. Laughren TP. Memorandum: overview for December 13 meeting of Psychophamacologic Drugs Advisory Committee (PDAC) [Online]. 16.11.2006 [Zugriff am 08.12.2006]. URL: http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/AC/06/briefing/2006-4272b1-01-FDA.pdf.

150. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. Arch Gen Psychiatry 2006; 63(3): 332-339.

151. Frampton JE, Plosker GL. Duloxetine: a review of its use in the treatment of major depressive disorder. CNS Drugs 2007; 21(7): 581-609.

152. Montgomery SA, Henry J, McDonald G, Dinan T, Lader M, Hindmarch I et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of discontinuation rates. Int Clin Psychopharmacol 1994; 9(1): 47-53.

153. Cipriani A, Geddes JR, Barbui C. Venlafaxine for major depression: more evidence that risks outweigh benefits for most patients? BMJ 2007; 334(7587): 215-216.

154. Gartlehner G, Thieda P, Hansen RA, Gaynes BN, Deveaugh-Geiss A, Krebs EE et al. Comparative risk for harms of second-generation antidepressants: a systematic review and meta-analysis. Drug Saf 2008; 31(10): 851-865.

155. Shelton RC, Andorn AC, Mallinckrodt CH, Wohlreich MM, Raskin J, Watkin JG et al. Evidence for the efficacy of duloxetine in treating mild, moderate, and severe depression. Int Clin Psychopharmacol 2007; 22(6): 348-355.

156. Pinquart M, Duberstein PR, Lyness JM. Treatments for later-life depressive conditions: a meta-analytic comparison of pharmacotherapy and psychotherapy. Am J Psychiatry 2006; 163(9): 1493-1501.

157. Nelson JC, Delucchi K, Schneider LS. Efficacy of second generation antidepressants in late-life depression: a meta-analysis of the evidence. Am J Geriatr Psychiatry 2008; 16(7): 558-567.

158. Tyrer P, Owen RT, Cicchetti DV. The brief scale for anxiety: a subdivision of the comprehensive psychopathological rating scale. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1984; 47(9): 970-975.

159. Sajatovic M, Ramirez LF. Rating scales in mental health. Hudson: Lexi-Comp; 2003.

160. Rush AJ, First MB, Blacker D. Handbook of psychiatric measures. Washington: American Psychiatric Press; 2008.

161. Fehnel SE, Bann CM, Hogue SL, Kwong WJ, Mahajan SS. The development and psychometric evaluation of the Motivation and Energy Inventory (MEI). Qual Life Res 2004; 13(7): 1321-1336.

162. Bates ME, Lemay EP Jr. The d2 test of attention: construct validity and extensions in scoring techniques. J Int Neuropsychol Soc 2004; 10(3): 392-400.

163. Broadbent DE, Cooper PF, FitzGerald P, Parkes KR. The Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) and its correlates. Br J Clin Psychol 1982; 21(Pt 1): 1-16.

164. Paykel ES. The clinical interview for depression: development, reliability and validity. J Affect Disord 1985; 9(1): 85-96.

165. EuroQol Group. Euroqol EQ-5D (EQ-5D) [Online]. In: PROQOLID Patient-Reported Outcome and Quality Of Life Instruments Database. 08.2007 [Zugriff am 02.04.2008]. URL: http://www.proqolid.org/instruments/euroqol_eq_5d_eq_5d?fromSearch=yes.

166. Mazumdar S, Reynolds CF 3rd., Houck PR, Frank E, Dew MA, Kupfer DJ. Quality of life in elderly patients with recurrent major depression: a factor analysis of the General Life Functioning Scale. Psychiatry Res 1996; 63(2-3): 183-190.

167. Endicott J, Nee J. Endicott Work Productivity Scale (EWPS) [Online]. In: PROQOLID Patient-Reported Outcome and Quality Of Life Instruments Database. 10.2007 [Zugriff am 02.04.2008]. URL: http://www.proqolid.org/instruments/endicott_work_productivity_scale_ewps?fromSearch=yes.

168. Reilly M. Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI) [Online]. In: PROQOLID Patient-Reported Outcome and Quality Of Life Instruments Database. 06.2007 [Zugriff am 03.04.2008]. URL: http://www.proqolid.org/instruments/work_productivity_and_activity_impairment_questionnaire_wpai?fromSearch=yes.

169. Barsky AJ, Wyshak G, Klerman GL. Hypochondriasis: an evaluation of the DSM-III criteria in medical outpatients. Arch Gen Psychiatry 1986; 43(5): 493-500.

170. Berwick DM, Murphy JM, Goldman PA, Ware JE Jr., Barsky AJ, Weinstein MC. Performance of a five-item mental health screening test. Med Care 1991; 29(2): 169-176.

171. Kellner R. A symptom questionnaire. J Clin Psychiatry 1987; 48(7): 268-274.

Anhang A – Suchstrategien

Suchstrategie MEDLINE (einschließlich Pre-Medline)

(Suchmaske Ovid)

Primäre Suche am 02.01.2006

#	Search History
1	exp Neurotic Disorders/
2	exp Depressive Disorder/
3	exp Depression/
4	depress$.ab,hw,ot,sh,ti.
5	neurotic disorder$.ab,hw,ot,sh,ti.
6	seasonal affective disorder$.ab,hw,ot,sh,ti.
7	dysthymi$.ab,hw,ot,sh,ti.
8	melanchol$.ab,hw,ot,sh,ti.
9	or/1-8
10	(SNRI$ or SSNRI$).ab,hw,ot,sh,ti.
11	(Duloxetin$ or Cymbalta).ab,ot,mf,tn,sh,ti,hw.
12	(Venlafaxin$ or Dobupal or Effexor or efexor or Trevilor or Vandral).ab,ot,mf,tn,sh,ti,hw.
13	or/10-12
14	randomized controlled trial.pt.
15	controlled clinical trial.pt.
16	exp Randomized Controlled Trials/
17	random allocation.ab,hw,ot,sh,ti.
18	exp Random Allocation/
19	random$.ti.
20	exp Double-Blind Method/
21	exp Single-Blind Method/
22	((singl$ or doubl$ or tripl$ or trebl$) and (blind$ or mask$ or dummy$)).ab,hw,ot,sh,ti.
23	(random$ and (trial or study)).ab,hw,ot,sh,ti.

#	**Search History**
24	or/14-23
25	Meta Analysis/
26	exp Review Literature/
27	(metaanaly$ or (meta and analy$) or ((review$ or search$) and (medical database$ or medline or pubmed or embase or cochrane or systemat$))).ab,hw,ot,sh,ti,pt.
28	or/25-27
29	9 and 13 and 28
30	9 and 13 and 24

Für die Nachrecherche wurde die Suchsyntax nicht verändert. Die Nachrecherche fand am 09.01.2008 statt.

Suchstrategie EMBASE (ab 1980)

(Suchmaske Ovid)

Primäre Suche am 02.01.2006

#	**Search History**
1	exp Depression/
2	exp Neurosis/
3	depress$.ab,hw,ot,sh,ti.
4	neurotic disorder$.ab,hw,ot,sh,ti.
5	seasonal affective disorder$.ab,hw,ot,sh,ti.
6	dysthymi$.ab,hw,ot,sh,ti.
7	melanchol$.ab,hw,ot,sh,ti.
8	or/1-7
9	(SNRI$ or SSNRI$).ab,hw,ot,sh,ti.
10	"selective serotonin and noradrenalin uptake inhibitor"/
11	exp DULOXETINE OXALATE/ or exp DULOXETINE/
12	(Duloxetin$ or Cymbalta).ab,ot,mf,tn,sh,ti,hw.
13	exp VENLAFAXINE/
14	(Venlafaxin$ or Dobupal or Effexor or efexor or Trevilor or Vandral).ab,ot,mf,tn,sh,ti,hw.
15	or/9-14
16	randomized controlled trial.ab,hw,ot,sh,ti.
17	controlled clinical trial.ab,hw,ot,sh,ti.
18	Randomized Controlled Trial/
19	exp randomization/
20	random allocation.ab,hw,ot,sh,ti.
21	random$.ti.
22	Double Blind Procedure/
23	Single Blind Procedure/
24	((singl$ or doubl$ or tripl$ or trebl$) and (blind$ or mask$ or dummy$)).ab,hw,ot,sh,ti.

#	**Search History**
25	(random$ and (trial or study)).ab,hw,ot,sh,ti.
26	or/16-25
27	Meta Analysis/
28	Systematic Review/
29	(metaanaly$ or (meta and analy$) or ((review$ or search$) and (medical database$ or medline or pubmed or embase or cochrane or systemat$))).ab,hw,ot,sh,ti,pt.
30	or/27-29
31	8 and 15 and 30
32	8 and 15 and 26

Für die Nachrecherche wurde die Suchsyntax nicht verändert. Die Nachrecherche fand am 09.01.2008 statt.

Suchstrategie in PsycINFO

(Suchmaske Ovid)

Primäre Suche am 02.01.2006

#	**Search History**
1	exp Major Depression/
2	exp "Depression (Emotion)"/
3	exp Seasonal Affective Disorder/
4	depress$.ab,hw,ot,sh,ti.
5	neurotic disorder$.ab,hw,ot,sh,ti.
6	seasonal affective disorder$.ab,hw,ot,sh,ti.
7	dysthymi$.ab,hw,ot,sh,ti.
8	melanchol$.ab,hw,ot,sh,ti.
9	or/1-8
10	(SNRI$ or SSNRI$).ab,hw,ot,sh,ti.
11	(Duloxetin$ or Cymbalta).ab,ot,mf,tn,sh,ti,hw.
12	exp Venlafaxine/
13	(Venlafaxin$ or Dobupal or Effexor or efexor or Trevilor or Vandral).ab,ot,mf,tn,sh,ti,hw.
14	or/10-13
15	randomized controlled trial.ab,hw,ot,sh,ti.
16	controlled clinical trial.ab,hw,ot,sh,ti.
17	random allocation.ab,hw,ot,sh,ti.
18	random$.ti.
19	blind procedure.ab,hw,ot,sh,ti.
20	((singl$ or doubl$ or tripl$ or trebl$) and (blind$ or mask$ or dummy$)).ab,hw,ot,sh,ti.
21	(random$ and (trial or study)).ab,hw,ot,sh,ti.
22	or/15-21
23	Meta Analysis/
24	Literature Review/

#	**Search History**
25	(metaanaly$ or (meta and analy$) or ((review$ or search$) and (medical database$ or medline or pubmed or embase or cochrane or systemat$))).ab,hw,ot,sh,ti,pt.
26	or/23-25
27	9 and 14 and 26
28	9 and 14 and 22

Für die Nachrecherche wurde die Suchsyntax nicht verändert. Die Nachrecherche fand am 09.01.2008 statt.

Suchstrategie in PSYNDEX

Primäre Suche am 02.01.2006

Suchstrategie:

SSNRI$ or SNRI$ or Duloxetin$ or Cymbalta or Venlafaxin$ or Dobupal or Effexor or Efexor or Trevilor or Vandral

Für die Nachrecherche wurde die Suchsyntax nicht verändert. Die Nachrecherche fand am 09.01.2008 statt.

Suchstrategie in den Cochrane-Datenbanken CENTRAL, CDSR, DARE und HTA

Primäre Suche am 02.01.2006

#	**Search History**
1	MeSH descriptor Neurotic Disorders explode all trees in MeSH products
2	MeSH descriptor Depressive Disorder explode all trees in MeSH products
3	MeSH descriptor Depression explode all trees in MeSH products
4	depress* in All Fields in all products
5	neuroti* in All Fields in all products
6	"seasonal affective disorder*" in All Fields in all products
7	dysthym* in All Fields in all products
8	melancholi* in All Fields in all products
9	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8)
10	(SNRI* or SSNRI*) in All Fields in all products
11	(Duloxetin* or Cymbalta) in All Fields in all products
12	(Venlafaxin* or Dobupal or Effexor or Efexor or Trevilor or Vandral) in All Fields in all products
13	(#10 OR #11 OR #12)
14	(#9 AND #13)

Für die Nachrecherche wurde die Suchsyntax nicht verändert. Die Nachrecherche fand am 10.01.2008 statt.

Anhang B – Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen

Ausschlussgrund: keine relevante Vergleichsgruppe gemäß Berichtsplan (nicht E3)

1. Amsterdam JD, Hooper MB, Amchin J. Once- versus twice-daily venlafaxine therapy in major depression: a randomized, double-blind study. J Clin Psychiatry 1998; 59(5): 236-240.

2. Fava M, Detke MJ, Balestrieri M, Wang F, Raskin J, Perahia D. Management of depression relapse: re-initiation of duloxetine treatment or dose increase. J Psychiatr Res 2006; 40(4): 328-336.

3. Guelfi JD, Ansseau M, Timmerman L, Korsgaard S. Mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patients with melancholic features. J Clin Psychopharmacol 2001; 21(4): 425-431.

4. Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. J Clin Psychiatry 2007; 68(11): 1723-1732.

5. Shrivastava RK, Cohn C, Crowder J, Davidson J, Dunner D, Feighner J et al. Long-term safety and clinical acceptability of venlafaxine and imipramine in outpatients with major depression. J Clin Psychopharmacol 1994; 14(5): 322-329.

6. Thase ME, Clayton AH, Haight BR, Thompson AH, Modell JG, Johnston JA. A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability. J Clin Psychopharmacol 2006; 26(5): 482-488.

Ausschlussgrund: gepoolte Analysen und Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation (A3)

1. Brannan SK, Mallinckrodt CH, Detke MJ, Watkin JG, Tollefson GD. Onset of action for duloxetine 60 mg once daily: double-blind, placebo-controlled studies. J Psychiatr Res 2005; 39(2): 161-172.

2. Burt VK, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Detke MJ, Watkin JG, Stewart DE. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder in women ages 40 to 55 years. Psychosomatics 2005; 46(4): 345-354.

3. Davidson JRT, Meoni P, Haudiquet V, Cantillon M, Hackett D. Achieving remission with venlafaxine and fluoxetine in major depression: its relationship to anxiety symptoms. Depress Anxiety 2002; 16(1): 4-13.

4. Delgado PL, Brannan SK, Mallinckrodt CH, Tran PV, McNamara RK, Wang F et al. Sexual functioning assessed in 4 double-blind placebo- and paroxetine-controlled trials of duloxetine for major depressive disorder. J Clin Psychiatry2005; 66(6): 686-692.
5. Dunner DL, Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Lu Y, Detke MJ. Duloxetine in treatment of anxiety symptoms associated with depression. Depress Anxiety 2003; 18(2): 53-61.
6. Entsuah AR, Bradley MM, Littman GS. Cumulative mean change procedure: application to a comparative trial of venlafaxine, imipramine, and placebo in the treatment of major depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1994; 18(4): 695-706.
7. Entsuah R, Chitra R. A benefit-risk analysis of once-daily venlafaxine extended release (XR) and venlafaxine immediate release (IR) in outpatients with major depression. Psychopharmacol Bull 1997; 33(4): 671-676.
8. Entsuah R, Derivan A, Kikta D. Early onset of antidepressant action of venlafaxine: pattern analysis in intent-to-treat patients. Clin Ther 1998; 20(3): 517-526.
9. Entsuah R, Gorman JM. Global benefit-risk assessment of antidepressants: venlafaxine XR and fluoxetine. J Psychiatr Res 2002; 36(3): 111-118.
10. Entsuah R, Gao B. Global benefit-risk evaluation of antidepressant action: Comparison of pooled data for venlafaxine, SSRIs, and placebo. CNS Spectrums 2002; 7(12): 882-888.
11. Fava M, Mulroy R, Alpert J, Nierenberg AA, Rosenbaum JF. Emergence of adverse events following discontinuation of treatment with extended-release venlafaxine. Am J Psychiatry 1997; 154(12): 1760-1762.
12. Fava M, Mallinckrodt CH, Detke MJ, Watkin JG, Wohlreich MM. The effect of duloxetine on painful physical symptoms in depressed patients: do improvements in these symptoms result in higher remission rates? J Clin Psychiatry 2004; 65(4): 521-530.
13. Feighner JP, Entsuah AR, McPherson MK. Efficacy of once-daily venlafaxine extended release (XR) for symptoms of anxiety in depressed outpatients. J Affect Disord 1998; 47(1-3): 55-62.
14. Fernandez JL, Montgomery S, Francois C. Evaluation of the cost effectiveness of escitalopram versus venlafaxine XR in major depressive disorder. Pharmacoeconomics 2005; 23(2): 155-167.
15. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Hudson J, Iyengar S, Demitrack MA. Effects of duloxetine on painful physical symptoms associated with depression. Psychosomatics 2004; 45(1): 17-28.
16. Gorenstein C, Andrade L, Moreno RA, Artes R. Social adjustment in depressed patients treated with venlafaxine and amitriptyline. Int Clin Psychopharmacol 2002; 17(4): 171-175.

17. Greist J, McNamara RK, Mallinckrodt CH, Rayamajhi JN, Raskin J. Incidence and duration of antidepressant-induced nausea: duloxetine compared with paroxetine and fluoxetine. Clin Ther 2004; 26(9): 1446-1455.
18. Gründer G, Wetzel H, Schlösser R, Benkert O. Subchronic antidepressant treatment with venlafaxine or imipramine and effects on blood pressure and heart rate: assessment by automatic 24-hour monitoring. Pharmacopsychiatry 1996; 29(2): 72-78.
19. Hirschfeld RMA, Mallinckrodt C, Lee TC, Detke MJ. Time course of depression-symptom improvement during treatment with duloxetine. Depress Anxiety 2005; 21(4): 170-177.
20. Kelsey JE. Dose-response relationship with venlafaxine. J Clin Psychopharmacol 1996; 16(3 Suppl 2): 21-26.
21. Khan A, Khan SR, Leventhal RM, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: a replication analysis of the Food and Drug Administration Database. Int J Neuropsychopharmacol 2001; 4(2): 113-118.
22. Khan A, Fabre LF, Rudolph R. Venlafaxine in depressed outpatients. Psychopharmacol Bull 1991; 27(2): 141-144.
23. Lenderking WR, Tennen H, Nackley JF, Hale MS, Turner RR, Testa MA. The effects of venlafaxine on social activity level in depressed outpatients. J Clin Psychiatry 1999; 60(3): 157-163.
24. Mallick R, Chen J, Entsuah AR, Schatzberg AF. Depression-free days as a summary measure of the temporal pattern of response and remission in the treatment of major depression: a comparison of venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, and placebo. J Clin Psychiatry 2003; 64(3): 321-330.
25. Mallinckrodt CH, Watkin JG, Liu C, Wohlreich MM, Raskin J. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a comparison of efficacy in patients with and without melancholic features. BMC Psychiatry [Online] 2005; 5: 1. URL: http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-244X-5-1.pdf.
26. Nelson JC, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Detke MJ, Watkin JG, Kennedy JS. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder in older patients. Am J Geriatr Psychiatry 2005; 13(3): 227-235.
27. Pedersen RD, Pallay AG, Rudolph RL. Can improvement in well-being and functioning be distinguished from depression improvement in antidepressant clinical trials? Qual Life Res 2002; 11(1): 9-17.
28. Priest RG. Cost-effectiveness of venlafaxine for the treatment of major depression in hospitalized patients. Clin Ther 1996; 18(2): 347-358.

29. Schweizer E, Weise C, Clary C, Fox I, Rickels K. Placebo-controlled trial of venlafaxine for the treatment of major depression. J Clin Psychopharmacol 1991; 11(4): 233-236.
30. Silverstone PH, Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended release in patients with major depressive disorder and comorbid generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry 2001; 62(7): 523-529.
31. Stahl SM, Entsuah R, Rudolph RL. Comparative efficacy between venlafaxine and SSRIs: a pooled analysis of patients with depression. Biol Psychiatry 2002; 52(12): 1166-1174.
32. Thase ME, Entsuah R, Cantillon M, Kornstein SG. Relative antidepressant efficacy of venlafaxine and SSRIs: sex-age interactions. J Womens Health (Larchmt) 2005; 14(7): 609-616.
33. Thase ME, Tran PV, Wiltse C, Pangallo BA, Mallinckrodt C, Detke MJ. Cardiovascular profile of duloxetine, a dual reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine. J Clin Psychopharmacol 2005; 25(2): 132-140.
34. Trivedi MH, Wan GJ, Mallick R, Chen J, Casciano R, Geissler EC et al. Cost and effectiveness of venlafaxine extended-release and selective serotonin reuptake inhibitors in the acute phase of outpatient treatment for major depressive disorder. J Clin Psychopharmacol 2004; 24(5): 497-506.

Ausschlussgrund: inadäquate Studienpopulation (A2)

1. Ballus C, Quiros G, De Flores T, De la Torre J, Palao D, Rojo L et al. The efficacy and tolerability of venlafaxine and paroxetine in outpatients with depressive disorder or dysthymia. Int Clin Psychopharmacol 2000; 15(1): 43-48.
2. Zanardi R, Franchini L, Serretti A, Perez J, Smeraldi E. Venlafaxine versus fluvoxamine in the treatment of delusional depression: a pilot double-blind controlled study. J Clin Psychiatry 2000; 61(1): 26-29.

Ausschlussgrund: Ausschluss aufgrund des Diagnosekriteriums bzw. Ein- und Ausschlusskriterien (nicht E1)

1. Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. Pain 2005; 119(1-3): 5-15.
2. Chen ZM, Zhang JH, Li ZW, Zhang HM. Venlafaxine vs imipramine, sertraline in treating depression [Chinesisch]. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies 2001; 20(2): 109-111.
3. De Nayer A, Geerts S, Ruelens L, Schittecatte M, De Bleeker E, Van Eeckhoutte I et al. Venlafaxine compared with fluoxetine in outpatients with depression and concomitant anxiety. Int J Neuropsychopharmacol 2002; 5(2): 115-120.

4. Gu LF, Li HF, Shu L, Zhang HY, Hong Z, Zhang XB et al. Extended release venlafaxine in treatment of major depression: a double-blind, randomized, and controlled multicentre study [Chinesisch]. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies 2002; 21(2): 66-71.
5. Li Y, Zhang XN, Wu ZM. Comparative study on the effects of paroxetine and venlafaxine in treating depression [Chinesisch]. Zhongguo Linchuang Kangfu 2004; 8(21): 4174-4175.
6. Luo MH, Zhou SJ, Li K. A comparative study of venlafaxine and amitriptyline in treatment of depressive patient [Chinesisch]. Acta Academiae Medicinae Jiangxi 2002; 42(6): 30-32.
7. Nickel MK, Nickel C, Lahmann C, Mitterlehner FO, Tritt K, Leiberich PK et al. Changes in instrumental activities of daily living disability after treatment of depressive symptoms in elderly women with chronic musculoskeletal pain: a double-blind, placebo-controlled trial. Aging Clin Exp Res 2005; 17(4): 293-296.
8. Oslin DW, Ten Have TR, Streim JE, Datto CJ, Weintraub D, DiFilippo S et al. Probing the safety of medications in the frail elderly: evidence from a randomized clinical trial of sertraline and venlafaxine in depressed nursing home residents. J Clin Psychiatry 2003; 64(8): 875-882.
9. Wang AR, Zhang ZR. A comparative study of venlafaxine and imipramine in the treatment of patients with depression. Herald of Medicine 2002; 21: 163-164.
10. Wang J, Hu Y, Qi F. Comparison of event-related potential P300 in the geriatric depression treated with venlafaxine or fluoxetine. Shanghai Archives of Psychiatry 2006; 18(2): 94-97.
11. Yang C, Guo P, Guo H. A control study of venlafaxine and imipramine in the treatment of senile depression. Journal of Clinical Psychosomatic Diseases 2006; 12(3): 183-184.
12. Ye Q, Gu XY, Liu JF, Zhao YL. A clinical control study of venlafaxine and paroxetine in the treatment of depression in outpatients. Journal of Clinical Psychological Medicine 2002; 12: 84-85.
13. Yu J, Wang P, Zhang G, Hao Z. Controlled study of citalopram and venlafaxine in treatment of patients with senile depression. Journal of Clinical Psychological Medicine 2006; 16(2): 92-93.
14. Yu JB, Yu MS, Yang XP. The efficacy of venlafaxine for patients with cardiovascular disease associated with depression. Medical Journal of Qilu 2003; 18: 178-179.
15. Zhang SQ, Meng J, Zhang CH, Qiu HM. A controlled study of venlafaxine and imipramine on the patients with depressive disorder. Shandong Mental Medical Journal 2001; 14(1): 33-35.

16. Zhang Z. Comparison of therapeutic effects of venlafaxine and fluoxetine in the treatment of senile depression. Shanghai Archives of Psychiatry 2001; 14(2): 97-98.
17. Zhao FT, Xu SM, Zhang QH, Wang XL, Liu HH. Citalopiam versus venlafaxine for the improvement of post-stroke depression [Chinesisch]. Zhongguo Linchuang Kangfu 2005; 9(12): 12-13.
18. Zhao HY, Tian SL, Qiu HM. A comparative study of venlafaxine and amitriptyline in the treatment of depression. Shandong Journal of Psychological Medicine 2001; 14(3): 165-166.

Ausschlussgrund: Studie nicht doppelblind, nicht randomisiert (nicht E5)

1. All SSRIs can cause increased risk of suicide or self-harm in youths with depression. Australian Journal of Pharmacy 2007; 88(1049): 86.
2. Badyal DK, Khosla PP, Deswal RS, Matreja PS. Safety and efficacy of duloxetine versus venlafaxine in major depression in Indian patients. JK Science 2006; 8(4): 195-199.
3. Carandang C, Santor D, Gardner DM, Carrey N, Kutcher S. Data safety monitoring boards and other study methodologies that address subject safety in „high-risk“ therapeutic trials in youths. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007; 46(4): 489-492.
4. Diaz Martinez A, Benassinni O, Ontiveros A, Gonzalez S, Salin R, Basquedano G et al. A randomized, open-label comparison of venlafaxine and fluoxetine in depressed outpatients. Clin Ther 1998; 20(3): 467-476.
5. Dichter GS, Tomarken AJ, Freid CM, Addington S, Shelton RC. Do venlafaxine XR and paroxetine equally influence negative and positive affect? J Affect Disord 2005; 85(3): 333-339.
6. Gasto C, Navarro V, Marcos T, Portella MJ, Torra M, Rodamilans M. Single-blind comparison of venlafaxine and nortriptyline in elderly major depression. J Clin Psychopharmacol 2003; 23(1): 21-26.
7. Goldstein DJ. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder. Neuropsychiatr Dis Treat 2007; 3(2): 193-209.
8. Guay DRP. Geriatric pharmacotherapy updates. Am J Geriatr Pharmacother 2006; 4(3): 287-291.
9. Howland RH. Electroencephalography technology for predicting response to antidepressant medications. J Psychosoc Nurs Ment Health Serv 2006; 44(10): 11-14.
10. Hunter AM, Leuchter AF, Morgan ML, Cook IA. Changes in brain function (quantitative EEG cordance) during placebo lead-in and treatment outcomes in clinical trials for major depression. Am J Psychiatry 2006; 163(8): 1426-1432.

11. Hwang JP, Yang CH, Tsai SJ. Comparison study of venlafaxine and paroxetine for the treatment of depression in elderly Chinese inpatients. Int J Geriatr Psychiatry 2004; 19(2): 189-190.
12. Martin SD, Martin E, Rai SS, Richardson MA, Royall R. Brain blood flow changes in depressed patients treated with interpersonal psychotherapy or venlafaxine hydrochloride: preliminary findings. Arch Gen Psychiatry 2001; 58(7): 641-648.
13. McIntyre A, Gendron A, McIntyre A. Quetiapine adjunct to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine in patients with major depression, comorbid anxiety, and residual depressive symptoms: a randomized, placebo-controlled pilot study. Depress Anxiety 2007; 24(7): 487-494.
14. Millet B. Use of ISRS (serotonin uptake inhibitor) and IRSNA (serotonin noradrenaline reuptake inhibitor) in anxiety-depression. [Französisch]. Encephale 2007; 33(4 Pt 3): S699-S700.
15. Nakajima GA, Wenger NS. Quality indicators for the care of depression in vulnerable elders. J Am Geriatr Soc 2007; 55(Suppl 2): S302-S311.
16. Pan KY, Liu XY, Yang JZ, Zhu L, Wang XM, Yang SM. Cost-effectiveness analysis of depression treatment with paroxetine, venlafaxine and citalopram. [Chinesisch]. Zhongguo Linchuang Kangfu 2005; 9(28): 16-18.
17. Perahia DGS, Kajdasz DK, Walker DJ, Raskin J, Tylee A. Duloxetine 60 mg once daily in the treatment of milder major depressive disorder. Int J Clin Pract 2006; 60(5): 613-620.
18. Perahia DGS, Pritchett YL, Kajdasz DK, Bauer M, Jain R, Russell JM et al. A randomized, double-blind comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of patients with major depressive disorder. J Psychiatr Res 2008; 42(1): 22-34.
19. Qin S. The efficacy and tolerability of venlafaxine and fluoxetine in treatment of patients with first-episode depression [Chinesisch]. Medical Journal of Chinese People Health 2006; 18(7): 519-521.
20. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. N Engl J Med 2006; 354(12): 1231-1242.
21. Segal ZV, Kennedy S, Gemar M, Hood K, Pedersen R, Buis T. Cognitive reactivity to sad mood provocation and the prediction of depressive relapse. Arch Gen Psychiatry 2006; 63(7): 749-755.
22. Simon GE. How can we know whether antidepressants increase suicide risk? Am J Psychiatry 2006; 163(11): 1861-1863.
23. Spaeth M. Literature review: “Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S, Wernicke JF. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of

duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder" (Pain 2005; 119(1-3): 5-15). Journal of Musculoskeletal Pain 2006; 14(2): 55.

24. Thase ME, Friedman ES, Biggs MM, Wisniewski SR, Trivedi MH, Luther JF et al. Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: a STAR*D report. Am J Psychiatry 2007; 164(5): 739-752.
25. Trivedi MH, Katon WJ, Daly E, Clayton AH, Frank E. Recent advances in the treatment of depression in the presence of physical symptoms. J Clin Psychiatry 2006; 67(2): 310-321.
26. Wu YS, Chen YC, Lu RB. Venlafaxine vs. paroxetine in the acute phase of treatment for major depressive disorder among Han Chinese population in Taiwan. J Clin Pharm Ther 2007; 32(4): 353-363.
27. Yazicioglu B, Akkaya C, Sarandol A, Akgoz S, Saygin Eker S, Kirli S. A comparison of the efficacy and tolerability of reboxetine and sertraline versus venlafaxine in major depressive disorder: a randomized, open-labeled clinical trial. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2006; 30(7): 1271-1276.

Ausschlussgrund: zu kurze Studiendauer (nicht E6)

1. Davidson J, Watkins L, Owens M, Krulewicz S, Connor K, Carpenter D et al. Effects of paroxetine and venlafaxine XR on heart rate variability in depression. J Clin Psychopharmacol 2005; 25(5): 480-484.
2. Guelfi JD, White C, Hackett D, Guichoux JY, Magni G. Effectiveness of venlafaxine in patients hospitalized for major depression and melancholia. J Clin Psychiatry 1995; 56(10): 450-458.
3. Luthringer R, Toussaint M, Schaltenbrand N, Bailey P, Danjou PH, Hackett D et al. A double-blind, placebo-controlled evaluation of the effects of orally administered venlafaxine on sleep in inpatients with major depression. Psychopharmacol Bull 1996; 32(4): 637-646.
4. Minot R, Luthringer R, Toussaint M, Schattenbrand N, Granier LA, Magni G et al. Neurophysiological, longitudinal, placebo-controlled study of venlafaxine in depressed patients. Clin Neuropharmacol 1992; 15(Suppl 1 Pt B): 322.
5. Poirier M-F, Boyer P. Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression. Double-blind, randomised comparison. Br J Psychiatry 1999; 175(1): 12-16.

Ausschlussgrund: keine adäquate Intervention (nicht E2)

1. De Jonghe F, Hendriksen M, Van Aalst G, Kool S, Peen J, Van R et al. Psychotherapy alone and combined with pharmacotherapy in the treatment of depression. Br J Psychiatry 2004; 185(1): 37-45.

Ausschlussgrund: Sprachkriterium (nicht E7)

1. Du Y, Wu R, Zhang P. Comparative study of efficacy and compliance of venlafaxine and amitriptyline in the treatment of depression [Chinesisch]. Hebei Medical Journal 2006; 28(8): 692-693.
2. Li HZ, Mu JL, Zhang YL. Venlafaxine extended release and lithium salt for major depressive disorder in nonresponders to selective serotonin reuptake inhibitors [Chinesisch]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation 2006; 10(30): 4-6.
3. Su H, Jiang K, Lou F, Xu Y, Song L, Chen X et al. The cognition function comparison study between venlafaxine and fluoxetine hydrochloride in first-episode major depression treatment [Chinesisch]. Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases 2006; 32(1): 32-38.
4. Sun P, Song L, Sun F. Comparative study of fluoxetine vs venlafaxine in treatment of depressive patients who cured by fluoxetine but had no obvious effect [Chinesisch]. Medical Journal of Chinese People Health 2006; 28(7): 545-546.
5. Wang D, Li Y, Lu Aet a. A control study of neurostan and venlafaxine in mild depression [Chinesisch]. China Journal of Health Psychology 2006; 14(5): 545-546.
6. Xia Y. Controlled study of venlafaxine versus clomipramine in treatment of patients with senile depression [Chinesisch]. Journal of Clinical Psychological Medicine 2006; 16(2): 86-87.
7. Yu H. Comparative study of citalopram and venlafaxine in the treatment of depression [Chinesisch]. Journal of Clinical Psychological Medicine 2006; 16(1): 36-37.
8. Zhang H, Cheng J, Wang GH. Comparison of citalopram and venlafaxine for depressive disorder. [Chinesisch]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation 2005; 9(36): 4-6.

Ausschlussgrund: Abstract-Publikationen, für die kein Volltext vorlag (A4)

1. Aarnell G, Borjesson A, Eder DN, Olausson B, Hetta J. Treatment resistant major depression: a comparison of fluoxetine/olanzapine combination therapy with venlafaxine. Int J Neuropsychopharmacol 2002; 5(Suppl 1): S141.
2. Benkert O, Hackett D, Realini R, White C, De Wilde J. A randomized, double-blind comparison of a rapidly escalating dose of venlafaxine and imipramine in inpatients with major depression and melancholia. Neuropsychopharmacology 1994; 10(35 Pt 2): 165S.
3. Blier P. Effectiveness of the dual serotonin norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine in depressed patients [Online]. In: ISRCTN Register. 29.09.2006 [Zugriff am 10.01.2008]. URL: http://www.controlled-trials.com/ISRCTN87057460.
4. Clayton A, Thase ME, Haight BR, Johnson M, Harriett AE, Richard NE. A comparison of bupropion XL with venlafaxine XR for the treatment of MDD: an evaluation of the relative effects on sexual functioning, efficacy, safety, and tolerability. In: National

Institutes for Mental Health (Ed). Large clinical trials and evidence-based practice: abstracts; oral and poster presentations; 46th Annual NCDEU (New Clinical Drug Evaluation Unit) Meeting; 12.-15.06.2006; Boca Raton, USA. 2006 [Zugriff am 12.08.2008]. S. 240. URL: http://www.nimh.nih.gov/research-funding/scientific-meetings/recurring-meetings/ncdeu/past/ncdeufinalupdate7-3-06.pdf.

5. Danjou P. A randomised, double-blind, comparison of venlafaxine and fluoxetine in inpatients with major depression and melancholia. Neuropsychopharmacology 1994; 10(35 Pt 2): 222S.
6. DeBrota DJ, Manner DH, Bieck PR, Lachno R, Padich RA. Impact of duloxetine treatment on plasma norepinephrine and dihydroxyphenylethylene glycol in depressed patients. 46th Annual NCDEU (New Clinical Drug Evaluation Unit) Meeting; 12.-15.06.2006; Boca Raton, USA.
7. De Nayer A, De Clercq M, Mignon A. Symptom relief obtained with venlafaxine versus fluoxetine in depressed patients with concomitant anxiety. Eur Neuropsychopharmacol 2000; 10(Suppl 3): S242.
8. Derivan AT, Rudolph RL. Fixed dose placebo-controlled study of venlafaxine in depressed patient. Psychopharmacology (Berl) 1988; 96: 144.
9. Detke M, Goldstein D, Lu Y, Mallinckrodt C, Demitrack MA. Duloxetine improves the painful physical symptoms associated with depression. Int J Neuropsychopharmacol 2002; 5(Suppl 1): S205.
10. Eli Lilly and Company. A ten-week, randomized, double-blind study evaluating the efficacy of duloxetine 60 mg once daily versus placebo in outpatients with major depressive disorder and pain: study F1J-BI-HMDH; clinical study summary #8605 [Online]. In: ClinicalStudyResults. 04.06.2007 [Zugriff am 05.03.2008]. URL: http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_3498_0.pdf.
11. Eli Lilly and Company. Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depression: study F1J-US-HMCR; clinical study summary #7978 [Online]. In: ClinicalStudyResults. 12.02.2007 [Zugriff am 13.04.2007]. URL: http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_2182_0.pdf.
12. Entsuah AR, Kunz NR. Superiority of venlafaxine xr over placebo in producing remission of major depressive disorder. Int J Neuropsychopharmacol 2002; 5(Suppl 1): S208.
13. Entsuah R. Benefit-risk analysis between venlafaxine XR and venlafaxine. 150th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 17.-22.05.1997; San Diego, USA.
14. Entsuah R. Remission rates with different dosages of venlafaxine vs ssris and placebo in major depressive disorder. Int J Neuropsychopharmacol 2000; 3(Suppl 1): S195.
15. Geerts S, Lacante P, Mignon A. Venlafaxine versus fluoxetine in the treatment of depressed patients with concomitant anxiety. Eur Neuropsychopharmacol 1999; 9: S224.

16. GlaxoSmithKline. A twelve-week, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, active controlled, escalating dose study to compare the effects on sexual functioning of bupropion hydrochloride extended-release (Wellbutrin XL, 150-450 mg/day) and extended-eelease Venlafaxine (Effexor XR, 75-225 mg/day) in subjects with major depressive disorder: study WELL100368 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 14.06.2007 [Zugriff am 10.01.2008]. URL: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/bupropion/IV_100368.pdf.
17. Goldstein D, Lu Y, Mallinckrodt C, Detke M, Demitrack MA. Duloxetine reduces symptoms of anxiety associated with depression. Int J Neuropsychopharmacol 2002; 5(Suppl 1): S206.
18. Goldstein DJ, Lu Y, Detke M, Wiltse C, Mallinckrodt C, Demitrack MA. Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. Eur Neuropsychopharmacol 2002; 12(Suppl 3): S214.
19. Gorenstein C, Andrade L, Moreno RA, Lafer B, Moreno DH, Artes R et al. Changes in social functioning of depressive patients after treatment with venlafaxine and amitryptiline. Int J Neuropsychopharmacol 2000; 3(Suppl 1): S236.
20. Guelfi JD, Van Heensbeck I, Ansseau M, Korsgaard S, Timmerman L. Efficacy and tolerability of mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patients with melancholia. Int J Neuropsychopharmacol 2000; 3(Suppl 1): S245.
21. Keller M, Yan B, Dunner DL, Ferguson JM, Friedman ES, Gelenberg A et al. Preventing recurrence of depression: a placebo-controlled trial of venlafaxine XR in patients with recurrent unipolar major depression. 46th Annual NCDEU (New Clinical Drug Evaluation Unit) Meeting; 12.-15.06.2006; Boca Raton, USA.
22. Keller M, Yan B, Dunner DL, Ferguson JM, Friedman ES, Gelenberg A et al. Two-year maintenance treatment study to assess recurrence prevention with venlafaxine XR in patients with recurrent unipolar major depression. 46th Annual NCDEU (New Clinical Drug Evaluation Unit) Meeting; 12.-15.06.2006; Boca Raton, USA..
23. Kerr-Correa F, Ruschell S, Schestatsky S, Fleck M, Duailibi K, Castro J et al. A double-blind study of efficacy and tolerability of venlafaxine and clomipramine in outpatients with major depression. Int J Neuropsychopharmacol 2000; 3(Suppl 1): S183.
24. Kumar S, Oakley-Browne M, Zanardi R, Rossini D, Serretti A. Problems with ensuring a double blind. J Clin Psychiatry 2001; 62(4): 295-296.
25. Kunz N, Entsuah R, Lei D, Rudolph R. Venlafaxine extended release is superior to placebo in relapse prevention for patients with major depressive disorder. Int J Neuropsychopharmacol 2000; 3(Suppl 1): S193.
26. Lecrubier Y, Mahe V, Hackett D, Haudiquet V. Social adjustment of patients with depression is improved with effective treatment: a venlafaxine study in general practice. Eur Neuropsychopharmacol 2000; 10(Suppl 3): S230.

27. Michelson D. Comparing the efficacy and safety of fluoxetine and venlafaxine in outpatient depression. J Clin Psychiatry1999; 60(5): 338-339.

28. Nemeroff CB, Cantillon M. Venlafaxine demonstrates excellent response frequency in trial with fluoxetine and placebo in depressed outpatients. Int J Neuropsychopharmacol 2000; 3(Suppl 1): 191.

29. Paton C. Venlafaxine versus fluoxetine. J Clin Psychiatry1999; 60(10): 708.

30. Poirier MF, Boyer P. Venlafaxine and paroxetin in treatment-resistant depression: double-blind, randomised comparison; erratum. Br J Psychiatry 1999; 175(1): 394.

31. Preud'homme X, De Nayer A, De Clercq M, Mignon A. Symptom relief obtained with venlafaxine versus fluoxetine in major depressed patients with concomitant anxiety. Int J Neuropsychopharmacol 2000; 3(Suppl 1): S233.

32. Rajagopalan M, Lecrubier Y. Comparison of venlafaxine and imipramine in depressive illness. Acta Psychiatr Scand 1998; 97(5): 384-385.

33. Rudolph R, Derivan A. Six week comparison of venlafaxine, trazodone and placebo in major depression. Clin Neuropharmacol 1992; 15(Suppl 1 Pt B): 208.

34. Samuelian JC, Tatossian A, Hackett D. A randomized, double-blind, parallel-group comparison of venlafaxine and clomipramine in outpatients with major depression. Clin Neuropharmacol 1992; 15(Suppl 1 Pt B): 324.

35. Schatzberg AF, Cantillon M. Antidepressant early response and remission of venlafaxine (effexor) and fluoxetine (prozac) in geriatric outpatients. Int J Neuropsychopharmacol 2000; 3(Suppl 1): S191.

36. Silverstone P, Hackett D, Salinas E. Differential efficacy of venlafaxine ER and fluoxetine in patients with major depressive disorder and co-morbid generalized anxiety disorder. Eur Neuropsychopharmacol 2000; 10(Suppl 3): S230-S231.

37. Simon JS, Aguiar LM, Kunz NR, Lei D. Corrigendum: „Extended-release venlafaxine in relapse prevention for patients with major depressive disorder“ (J Psychiatric Res 2004; 38(3): 249–257). J Psychiatr Res 2004; 38(4): 451.

38. Trivedi MH, Grannemann B, Musgnung J, Jiang Q, Tummala R, Thase ME. Predicting remission in depressed outpatients treated with venlafaxine extended release (XR) or selective serotonin reuptake inhibitors: analysis of symptom-improvement patterns. In: National Institutes for Mental Health (Ed). Large clinical trials and evidence-based practice: abstracts; oral and poster presentations; 46th Annual NCDEU (New Clinical Drug Evaluation Unit) Meeting; 12.-15.06.2006; Boca Raton, USA. 2006 [Zugriff am 12.08.2008]. S. 242. URL: http://www.nimh.nih.gov/research-funding/scientific-meetings/recurring-meetings/ncdeu/past/ncdeufinalupdate7-3-06.pdf.

39. Wan G, Evans D, Nemeroff C, Thase ME, Panish JM, Cantillon M. Social activity level, general life and cognitive functioning with venlafaxine versus fluoxetine in inpatients with melancholic depression. Int J Neuropsychopharmacol 2002; 5(Suppl 1): S208.

40. Wan G, Kalin N, Nemeroff C, Panish J, Cantillon M. General life functioning with venlafaxine versus fluoxetine in outpatients with major depression. Int J Neuropsychopharmacol 2002; 5(Suppl 1): S209.

41. Wang SY, Niu JH. Controlled study of venlafaxine and maprotiline on depression. International Chinese Neurous and Mental Medical Journal 2003; 4: 167-168.

42. Wiltse C, Wang F, Detke M, Rotz B, Pritchett Y. Evaluating the maintenance effect of duloxetine in patients with major depressive disorder. In: National Institutes for Mental Health (Ed). Large clinical trials and evidence-based practice: abstracts; oral and poster presentations; 46th Annual NCDEU (New Clinical Drug Evaluation Unit) Meeting; 12.-15.06.2006; Boca Raton, USA. 2006 [Zugriff am 12.08.2008]. S. 148. URL: http://www.nimh.nih.gov/research-funding/scientific-meetings/recurring-meetings/ncdeu/past/ncdeufinalupdate7-3-06.pdf.

43. Wise TN, Sheridan MJ. Venlafaxine versus sertraline for major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2000; 61(11): 873-874.

44. Wu Y. Controlled study of mirtazapine vs. venlafaxine in the treatment of depression. Journal of Clinical Psychosomatic Diseases 2006; 12(2): 111-112.

45. Wyeth. Phase III multi-center, double-blind, comparative study of Effexor XR for the treatment of depression: study 0600B1-816 [Online]. In: ClinicalTrials. 22.05.2007. [Zugriff am 10.01.2008]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00225511.

46. Zanardi R, Rossini D, Serretti A. „Problems with ensuring a double blind“: reply. J Clin Psychiatry 2001; 62(4): 296.

Anhang C – Liste der gescreenten systematischen Übersichten

1. Adli M, Baethge C, Heinz A, Langlitz N, Bauer M. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed: a systematic review. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2005; 255(6): 387-400.

2. Anderson IM, Tomenson BM. The efficacy of selective serotonin re-uptake inhibitors in depression: a meta-analysis of studies against tricyclic antidepressants. J Psychopharmacol 1994; 8(4): 238-249.

3. Anderson IM. Meta-analytical studies on new antidepressants. Br Med Bull 2001; 57(1): 161-178.

4. Arroll B, Macgillivray S, Ogston S, Reid I, Sullivan F, Williams B et al. Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared with placebo for treatment of depression in primary care: a meta-analysis. Ann Fam Med 2005; 3(5): 449-456.

5. Barrett B, Byford S, Knapp M. Evidence of cost-effective treatments for depression: a systematic review. J Affect Disord 2005; 84(1): 1-13.

6. Berlim MT, Turecki G. What is the meaning of treatment resistant/refractory major depression (TRD): a systematic review of current randomized trials. Eur Neuropsychopharmacol 2007; 17(11): 696-707.

7. Bersani G, Marconi D, Moscariello MM. Current biological treatments of postpartum depression. [Italienisch]. Rivista di Psichiatria 2006; 41(3): 150-157.

8. Brambilla P, Cipriani A, Hotopf M, Barbui C. Side-effect profile of fluoxetine in comparison with other SSRIs, tricyclic and newer antidepressants: a meta-analysis of clinical trial data. Pharmacopsychiatry 2005; 38(2): 69-77.

9. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Duloxetine for major depressive disorder and stress urinary incontinence [Online] 09.2004 [Zugriff am 12.08.2008];. URL: http://cadth.ca/media/pdf/108_No61_duloxetine_edrug_e.pdf.

10. Cipriani A, Brambilla P, Furukawa T, Geddes J, Gregis M , Hotopf M , Malvini L, Barbui C. Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. Cochrane Database Syst Rev 2005; (4): CD004185.

11. Cipriani A, Barbui C, Brambilla P, Furukawa TA, Hotopf M, Geddes JR. Are all antidepressants really the same: the case of fluoxetine: a systematic review. J Clin Psychiatry 2006; 67(6): 850-864.

12. Dugan SE, Fuller MA. Duloxetine: a dual reuptake inhibitor. Ann Pharmacother 2004; 38(12): 2078-2085.

13. Dunner DL. Venlafaxine in the treatment of unresolved symptoms of depression following antidepressant therapy. Primary Psychiatry 2007; 14(3): 39-49.

14. Eckert L, Falissard B. Using meta-regression in performing indirect-comparisons: comparing escitalopram with venlafaxine XR. Curr Med Res Opin 2006; 22(11): 2313-2321.

15. Eckert L, Lancon C. Duloxetine compared with fluoxetine and venlafaxine: use of meta-regression analysis for indirect comparisons. BMC Psychiatry [Online] 2006; 6: 30. URL: http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-244X-6-30.pdf.

16. Einarson TR, Addis A, Iskedjian M. Pharmacoeconomic analysis of venlafaxine in the treatment of major depressive disorder. Pharmacoeconomics 1997; 12(2 Pt 2): 286-296.

17. Einarson TR, Addis A, Mittmann N, Iskedjian M. Meta-analysis of venlafaxine, SSRIs and TCAs in the treatment of major depressive disorder. Can J Clin Pharmacol 1998; 5(4): 205-216.

18. Einarson TR, Arikian SR, Casciano J, Doyle JJ. Comparison of extended-release venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, and tricyclic antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Ther 1999; 21(2): 296-308.

19. Einarson TR. Evidence based review of escitalopram in treating major depressive disorder in primary care. Int Clin Psychopharmacol 2004; 19(5): 305-310.

20. Ellis P, Hickie I, Bushnell J, Hirini P, Stevens S, Smith DAR. Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of depression. Aust N Z J Psychiatry 2004; 38(6): 389-407.

21. Feighner JP. Cardiovascular safety in depressed patients: focus on venlafaxine. J Clin Psychiatry 1995; 56(12): 574-579.

22. Geddes JR, Freemantle N, Mason J, Eccles MP, Boynton J. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) versus other antidepressants for depression. Cochrane Database Syst Rev 1999; (4): CD001851.

23. Gregorian RS Jr., Golden KA, Bahce A, Goodman C, Kwong WJ, Khan ZM et al. Antidepressant-induced sexual dysfunction. Ann Pharmacother 2002; 36(10): 1577-1589.

24. Gupta RK, Tiller JW, Burrows GD. Dual action antidepressants and some important considerations. Aust N Z J Psychiatry 2003; 37(2): 190-195.

25. Gutierrez MA, Stimmel GL, Aiso JY. Venlafaxine: a 2003 update. Clin Ther 2003; 25(8): 2138-2154.

26. Hansen RA, Gartlehner G, Lohr KN, Gaynes BN, Carey TS. Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. Ann Intern Med 2005; 143(6): 415-426.

27. Himelhoch S, Medoff DR. Efficacy of antidepressant medication among HIV-positive individuals with depression: a systematic review and meta-analysis. Aids Patient Care STDS 2005; 19(12): 813-822.

28. Hirschfeld RMA. Efficacy of SSRIs and newer antidepressants in severe depression: Comparison with TCAs. J Clin Psychiatry1999; 60(5): 326-335.

29. Hunziker ME, Suehs BT, Bettinger TL, Crismon ML. Duloxetine hydrochloride: a new dual-acting medication for the treatment of major depressive disorder. Clin Ther 2005; 27(8): 1126-1143.

30. Katona C, Livingston G. How well do antidepressants work in older people: a systematic review of Number Needed to Treat. J Affect Disord 2002; 69(1-3): 47-52.

31. Khawaja IS, Feinstein RE. Cardiovascular effects of selective serotonin reuptake inhibitors and other novel antidepressants. Heart Dis 2003; 5(2): 153-160.

32. Machado M, Iskedjian M, Ruiz I, Einarson TR. Remission, dropouts, and adverse drug reaction rates in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head trials. Curr Med Res Opin 2006; 22(9): 1825-1837.

33. Margolese HC, Assalian P. Sexual side effects of antidepressants: a review. J Sex Marital Ther 1996; 22(3): 209-217.

34. Mayers AG, Baldwin DS. Antidepressants and their effect on sleep. Hum 2005; 20(8): 533-559.

35. Morton WA, Sonne SC, Verga MA. Venlafaxine: a structurally unique and novel antidepressant. Ann Pharmacother 1995; 29(4): 387-395.

36. Mottram P, Wilson K, Strobl J. Antidepressants for depressed elderly. Cochrane Database Syst Rev 2006; (1): CD003491.

37. Mulrow CD, Williams JW Jr., Trivedi M, Chiquette E, Aguilar C, Cornell JE et al. Evidence report on: treatment of depression; newer pharmacotherapies. Psychopharmacol Bull 1998; 34: 409-795.

38. Mulrow CD, Williams JW Jr., Chiquette E, Aguilar C, Hitchcock-Noel P, Lee S et al. Efficacy of newer medications for treating depression in primary care patients. Am J Med 2000; 108(1): 54-64.

39. Papakostas GI, Perlis RH, Scalia MJ, Petersen TJ, Fava M. A meta-analysis of early sustained response rates between antidepressants and placebo for the treatment of major depressive disorder. J Clin Psychopharmacol 2006; 26(1): 56-60.

40. Papakostas GI, Thase ME, Fava M, Nelson JC, Shelton RC. Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder: a meta-analysis of studies of newer agents. Biol Psychiatry 2007; 62(11): 1217-1227.

41. Petrovic M, De Paepe P, Van Bortel L. Pharmacotherapy of depression in old age. Acta Clin Belg 2005; 60(3): 150-156.

42. Ruhe HG, Huyser J, Swinkels JA, Schene AH. Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: a systematic review. J Clin Psychiatry 2006; 67(12): 1836-1855.

43. Smith D, Dempster C, Glanville J, Freemantle N, Anderson I. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. Br J Psychiatry 2002; 180: 396-404.

44. Spielmans GI. Duloxetine does not relieve painful physical symptoms in depression: a meta-analysis. Psychother Psychosom 2008; 77: 12-16.

45. Tarolla E, Brugnoli R, Pancheri P. Duloxetine: clinical efficacy, safety and tolerability in treatment of major depressive disorder [Italienisch]. Italian Journal of Psychopathology 2007; 13(2): 258-278.

46. Tourigny-Rivard MF. Pharmacotherapy of affective disorders in old age. Can J Psychiatry 1997; 42(Suppl 1): S10-S18.

47. University of Newcastle upon Tyne, University of York. The choice of antidepressants for depression in primary care: North of England Evidence Based Guideline Development Project [Online]. 1998 [Zugriff am 19.01.2006]. URL: http://www.nelh.nhs.uk/guidelinesdb/html/AFAntidepressants.HTM

48. Vis PMJ, Van Baardewijk M, Einarson TR. Duloxetine and venlafaxine-XR in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. Ann Pharmacother 2005; 39(11): 1798-1807.

49. Wellington K, Perry CM. Venlafaxine extended-release: a review of its use in the management of major depression. CNS Drugs 2001; 15(8): 643-669.

50. Werneke U, Northey S, Bhugra D. Antidepressants and sexual dysfunction. Acta Psychiatr Scand 2006; 114(6): 384-397.

51. Wijkstra J, Lijmer J, Balk F, Geddes J, Nolen WA. Pharmacological treatment for psychotic depression. Cochrane Database Syst Rev 2005; (4): CD004044.

52. Wijkstra J, Lijmer J, Balk FJ, Geddes JR, Nolen WA. Pharmacological treatment for unipolar psychotic depression: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry 2006; 188: 410-415.

53. Williams JW Jr., Mulrow CD, Chiquette E, Noel PH, Aguilar C, Cornell J. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. Ann Intern Med 2000; 132(9): 743-756.

54. Zimmerman M, Thongy T. How often do SSRIs and other new-generation antidepressants lose their effect during continuation treatment: evidence suggesting the rate of true tachyphylaxis during continuation treatment is low. J Clin Psychiatry 2007; 68(8): 1271-1276.

Anhang D – bislang unveröffentlichte Informationen pharmazeutischer Unternehmen

D.1: Kurzbeschreibungen bislang unveröffentlichter Studien

Duloxetin

Kurzbeschreibung der Studie HMAQ-B

Die Studie F1J-MC-HMAQ-B (Kurzbezeichnung: HMAQ-B) war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, 3-armige Phase-II-Studie in der Duloxetin 40–120 mg/d mit Fluoxetin 20 mg/d und Placebo bei Patienten mit Major Depression verglichen wurde.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf den HAMD-17-Gesamtscore. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf den MADRS-Gesamtscore, die Ansprechrate (HAMD-17) sowie Remissionsrate (HAMD-17), den CGI, Effekte auf Angstsymptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, sexuelle Dysfunktion und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen mittels einer zentralen, automatisierten Telefonrandomisierung (Interactive Voice Response System, IVRS) zugeteilt. In den vorliegenden Unterlagen wurde nicht beschrieben, dass die Studienmedikationen äußerlich identisch waren.

Die Studie bestand aus einer doppelblinden flexiblen (2-10 Tage) Placebo-lead-in-Phase, einer 8-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten und einer einwöchigen Placebo-lead-out Phase. Die Randomisierung wurde vor Beginn der Lead-in-Phase vorgenommen. Die Duloxetin-Gruppe begann mit einer Anfangsdosis von 40 mg/d, welche innerhalb von 3 Wochen auf 120 mg/d gesteigert werden konnte. Visiten am Studienzentrum fanden wöchentlich während der Behandlungsphase sowie in der Lead-out-Phase und nach Studienende statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt (keine Definition angegeben) bzw. wurde das primäre Zielkriterium basierend auf einer „qualifizierten“ Subpopulation ausgewertet. Diese war definiert als alle randomisierten Patienten, welche einen HAMD-17-Gesamtscore ≥14 bei Visite 3, eine Verringerung des HAMD-17-Gesamtscores von ≤30 % von Visite 2 zu Visite 3 und mindestens einen HAMD-17-Gesamtscore nach Visite 3 hatten.

Die wichtigsten Einschlusskriterien sowie Angaben zur Methodik der statistischen Analyse einschließlich der Fallzahlplanung können dem Bericht in der Studienergebnisdatenbank des Herstellers entnommen werden, http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-

study_138_0.pdf. Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren Therapieresistenz, Suizidalität und nicht stabile Psychotherapie genannt.

Zusätzlich zu der a priori geplanten LOCF-Analyse wurde eine Likelihood-based Mixed-models-repeated-measures(MMRM)-Analyse durchgeführt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zu Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie F1J-MC-HMAT-A

Die Studie F1J-MC-HMAT-A (Kurzbezeichnung: HMAT-A) war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, 3-armige Phase-III-Studie, in der Duloxetin 40 mg/d und 80 mg/d mit Paroxetin 20 mg/d und Placebo bei Patienten mit Major Depression verglichen wurde. Die Duloxetin-40-mg-Behandlungsgruppe ist jedoch in Bezug auf den Zulassungsstatus unterdosiert und damit für die Bewertung im Bericht nicht relevant.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf den HAMD-17-Gesamtscore. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf den MADRS-Gesamtscore, die Ansprechrate (HAMD-17) sowie Remissionsrate (HAMD-17), den CGI, Effekte auf Angst- und Schmerzsymptomatik, Somatisierung, gesundheitsbezogene Lebensqualität, sexuelle Dysfunktion und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen mittels einer zentralen, automatisierten Telefonrandomisierung (Interactive Voice Response System, IVRS) zugeteilt. Neu in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde die Behandlungsnummer (und damit die Behandlung) fortlaufend zugewiesen. In den vorliegenden Unterlagen wurde nicht beschrieben, dass die Studienmedikationen äußerlich identisch waren.

Die Studie bestand aus einer doppelblinden flexiblen (2–10 Tage) Placebo-lead-in-Phase, einer 10-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten und einer 2-wöchigen Placebo-lead-out-Phase. Die Randomisierung wurde vor Beginn der Lead-in-Phase vorgenommen. Visiten am Studienzentrum fanden in den ersten 3 Wochen wöchentlich, danach in jeder zweiten Woche sowie nach Studienende statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die Auswertung wurde auf Basis der „All randomized“-Population durchgeführt. Diese war definiert als alle randomisierten Patienten, welche einen Wert zu Studienbeginn und mindestens einen Wert nach Studienbeginn für den HAMD-17-Gesamtscore hatten.

Die wichtigsten Einschlusskriterien sowie Angaben zur Methodik der statistischen Analyse einschließlich der Fallzahlplanung können dem Bericht in der Studienergebnisdatenbank des

Herstellers entnommen werden: http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_170_0.pdf. Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren Therapieresistenz, Suizidalität und nicht stabile Psychotherapie genannt.

Zusätzlich zu der a priori geplanten LOCF-Analyse wurde eine Likelihood-based Mixed-models-repeated-measures(MMRM)-Analyse durchgeführt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zu Nutzenbewertung.

Venlafaxin

Kurzbeschreibung der Studie 0600C1-217-US-CSR-45150

Die Studie 0600C1-217-US-CSR-45150 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, 3-armige Studie, in der Venlafaxin 75–225 mg/d in den Darreichungsformen XR (*extended release*, retardierte Form) und OROS (*oral controlled release*) untereinander und mit Placebo bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression verglichen wurde. Die Venlafaxin-OROS-Behandlungsgruppe ist in Bezug auf den Zulassungsstatus für die Bewertung im Bericht nicht relevant.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf die HAMD-21 und MADRS-Scorewerte sowie den CGI. Sekundäre Zielparameter waren u. a. die Ansprechraten auf HAMD-21, MADRS, CGI und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von 120 Patienten pro aktivem Behandlungsarm und 100 Patienten im Placeboarm berücksichtigt eine statistisch signifikante HAMD-Differenz ≥ 4 Punkte zu Placebo und eine statistisch signifikante Differenz in der Inzidenz der unerwünschten Ereignisse (40 % vs. 25 %) zwischen den Venlafaxin- Armen, mit einer Standardabweichung von 8 Punkten und einer Quote von 5–10 % der Patienten, die nicht für die ITT-Auswertung geeignet sind.

In den Herstellerunterlagen gibt es keine weiteren Angaben zur Randomisierung. Die Medikation wurde in identisch aussehenden Kapseln / Tabletten verabreicht.

Die Studie bestand aus einer 7-tägigen (+ / -3) einfach verblindeten Placebo-run-in-Phase, und einer 8-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Nach Ende der Behandlungsphase folgte eine 2-wöchige Ausschleichphase. Die Randomisierung wurde am Ende der Run-in-Phase vorgenommen. Visiten am Studienzentrum fanden zum Beginn und am Ende der Run-in-Phase sowie nach 1, 7, 14, 21, 28, 42 und 56 Tagen nach Randomisierung statt. Während der Behandlungsphase erhielten die Patienten eine Anfangsdosis von 75 mg/d Venlafaxin in beiden Darreichungsformen mit der Möglichkeit der Dosiserhöhung bis zu 225 mg/d bei inadäquatem Ansprechen oder

Placebo. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: ambulant, Alter ≥ 18, Diagnose: MDD nach DSM-IV, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Score ≥ 20 auf HAMD-21 (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung ≤ 20 % auf der HAMD zwischen Screening und Studienbeginn. Als relevantes studienspezifisches Ausschlusskriterium war Suizidalität genannt.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Diese war definiert als alle Patienten die randomisiert wurden, mindestens eine Messung zu Studienbeginn und eine Messung nach Studienbeginn (während der Therapie oder innerhalb von 3 Tagen nach Beendigung der Therapie) mindestens eines der primären Zielparameter und mindestens eine Dosis Medikation bekommen hatten. Für den primären Wirksamkeitsnachweis (HAMD und MADRS-Endwerte) wurde eine 2-fache Kovarianzanalyse mit Behandlung und Prüfarzt als Faktoren durchgeführt. Die anderen Effizienzparameter und die QoL wurden mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test analysiert und im Fall eines statistisch signifikanten Unterschieds zwischen den Behandlungen wurde weiter das Fisher's-Verfahren mit multiplen Vergleichen verwendet. Die fehlenden Werte wurden nach dem LOCF-Prinzip ersetzt.

Für diese Studie liegen lediglich die Daten zu unerwünschten Ereignissen vor, Daten zur Wirksamkeit wurden nicht übermittelt. Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie 600A-303-US(-303-EXT-GMR-20448)

Die Studie 600A-303-US(-303-EXT-GMR-20448) war eine randomisierte, doppelblinde, 3-armige Studie, in der Venlafaxin 75–225 mg/d mit Imipramin 75–225 mg/d und Placebo bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression verglichen wurde. Die Studie bestand aus einer 6-wöchigen Akuttherapie und einer sich anschließenden, bis zu 12 Monate langen Erhaltungsphase der Responder. Diese Erhaltungsphase fand jedoch ohne Rerandomisierung der Responder statt und ist damit für die Bewertung im Bericht nicht relevant. Ebenso ist die Imipramin-Behandlungsgruppe in Bezug auf den Zulassungsstatus überdosiert und damit für die Bewertung im Bericht nicht relevant.

Zielkriterien der Studie waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testinterventionen auf die MADRS, HAMD-21-Scorewerte sowie Ansprechraten für HAMD-21, MADRS, CGI und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von 60 Patienten pro Behandlungsarm berücksichtigt eine statistisch signifikante HAMD-Differenz von 5 Punkten mit einer Standardabweichung von 8 Punkten mit einer Power von mindestens 90 %.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einem computergenerierten verdeckten Randomisierungsschema zugeteilt. Die Medikation wurde in identisch aussehenden Kapseln verabreicht.

Die Studie bestand aus einer 7-tägigen (+ / -3) einfach verblindeten Placebo-run-in-Phase und einer 6-wöchigen Akuttherapiephase, in der die Patienten die Testintervention erhielten. Die Randomisierung wurde am Ende der Run-in-Phase vorgenommen. Visiten am Studienzentrum fanden zum Beginn und am Ende der Run-in-Phase sowie nach 1, 8, 15, 22, 29 und 43 Tagen nach Randomisierung statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: ambulant, Alter ≥ 18, Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Score ≥ 20 auf HAMD-21 (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung ≤ 20 % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn. Ausschlusskriterien wurden nicht angegeben.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT Population durchgeführt. Diese war definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Messung zu Studienbeginn und eine Messung nach Studienbeginn (während der Therapie oder innerhalb von 3 Tagen nach Beendigung der Therapie) mindestens eines der primären Zielparameter und mindestens eine Dosis Medikation bekommen hatten. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für die Wirksamkeitsanalyse wurden eine parametrische einfache ANCOVA mit Behandlung als Faktor und der Wert zu Studienbeginn als Kovariate verwendet. Die Ansprechraten wurden mittels eines Chi-Quadrat-Tests analysiert. Gruppenvergleiche wurden mittels Fisher's Exakttest analysiert. Die fehlenden Werte werden nach dem LOCF-Prinzip ersetzt. Für die Skalen mit Gesamtscore wurde dieser im Fall fehlender Daten durch Multiplizieren des Mittelwerts der vorhandenen Items mit der Itemzahl berechnet.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie 0600A1-343-GMR-25304

Die Studie 0600A1-343-GMR-25304 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, vierarmige Phase-III-Studie, in der Venlafaxin in 150 mg/d und 225 mg/d Dosierung, Imipramin 225 mg/d und Placebo bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression untersucht wurde. Die Imipramin-Behandlungsgruppe ist jedoch in Bezug auf den Zulassungsstatus überdosiert und damit für die Bewertung im Bericht nicht relevant.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf den Blutdruck (verschiedene Operationalisierungen). Sekundäre Zielparameter waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf HAMD- und MADRS-Scorewerte, die CGI-

Ansprechrate und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von 45 Patienten pro Behandlungsarm berücksichtigt eine statistisch signifikante Differenz im diastolischen Blutdruck von 5 mmHg zwischen Venlafaxin und Placebo, mit einer Varianz von 88,3 mm Hg und einer Korrelation von 0,61 zwischen Studienbeginn und Therapieende mit 80 % Power.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer vom Sponsor zur Verfügung gestellten Liste zugeteilt, stratifiziert nach diastolischem Blutdruck. Den Patienten mit Durchschnittsblutdruck < 90 mm Hg wurde die Behandlungsnummer (und damit die Behandlung) in aufsteigender Reihenfolge fortlaufend, beginnend mit der niedrigsten Nummer, zugewiesen. Den Patienten mit Durchschnittsblutdruck ≥ 90 mm Hg wurde die Behandlungsnummer (und damit die Behandlung) in absteigender Reihenfolge fortlaufend, beginnend mit der höchsten Nummer, zugewiesen. Hiermit sollte eine gleichmäßige Verteilung von Patienten mit erhöhtem Blutdruck erfolgen.

Die Studie bestand aus einer 7 bis 14-tägigen einfach verblindeten Placebo-run-in-Phase, einer 14-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten, und einer 7-tägigen Ausschleichphase. Die Randomisierung wurde zum Beginn der Behandlungsphase vorgenommen. Visiten am Studienzentrum fanden zum Beginn und am Ende der Run-in-Phase sowie wöchentlich bis Woche 6 und dann 2-wöchig bis zum Studienende statt. Während der Behandlungsphase erhielten die Patienten eine Anfangsdosis von 75 mg/d Venlafaxin bzw. 75 mg/d Imipramin oder Placebo, die Dosis wurde bis zum Tag 8 bzw. 15 wöchentlich erhöht. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: ambulant, Alter ≥ 18, Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R, Score ≥ 18 auf HAMD (bei Screening und Studienbeginn). Als relevantes studienspezifisches Ausschlusskriterium war Suizidalität genannt.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Diese war definiert als alle Patienten die randomisiert wurden, mindestens eine Messung zu Studienbeginn und eine Messung nach Studienbeginn (während der Therapie oder innerhalb von 3 Tagen nach Beendigung der Therapie) mindestens eines der primären Zielparameter und mindestens eine Dosis Medikation bekommen hatten. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Die HAMD- und MADRS-Scorewerte wurden mit einem Modell der Einfachklassifikation mit Studienbeginn als Kovariate und der Behandlung als Faktor analysiert. Die fehlenden Werte wurden nach dem LOCF-Prinzip ersetzt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie 0600B1-384-US-EU-CA-CSR-41642

Die Studie 0600B1-384-US-EU-CA-CSR-41642 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, 3-armige Studie, in der Venlafaxin ER 225–375 mg/d, Imipramin 150–200 mg/d und Placebo bei der Behandlung von Patienten mit schwerer Major Depression verglichen wurden. Die Imipramin-Behandlungsgruppe ist jedoch in Bezug auf den Zulassungsstatus überdosiert und damit für die Bewertung im Bericht nicht relevant.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf das nachhaltige Ansprechen im HAMD. Sekundäre Zielparameter waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf HAMD- und MADRS-Scorewerte, die Ansprechraten (HAMD, MADRS, CGI) und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von 180 Patienten in jeder aktiven Behandlungsgruppe berücksichtigt eine statistisch signifikante Differenz von 31 % in der Venlafaxin-Gruppe und 17 % in der Imipramin Gruppe in der nachhaltigen Ansprechrate mit einer Drop-Out-Rate von 15 % in den ersten 2 Behandlungswochen mit mindestens 85 % Power. Diese Fallzahl ist dann auch ausreichend, um eine signifikante Differenz von 4 Punkten auf den HAMD-Endscores zwischen den aktiven Behandlungsgruppen und Placebo, mit einer Standardabweichung von 8 bei 90 % Power zu entdecken.

Die Randomisierung erfolgte teilweise mithilfe eines CORE-Systems (Computerized Randomization / Enrollment System). Das Allocation Concealment erfolgte teilweise mittels geschlossener Umschläge inklusive Randomisierungsnummer für diejenigen Zentren, die nicht das CORE-System benutzten. Die Medikation wurde in identisch aussehenden Kapseln verabreicht.

Die Studie bestand aus einer 7-tägigen (+ / -4) einfach verblindeten Placebo-run-in-Phase, einer 6-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten und einer bis zu 3 Wochen langen Ausschleichphase. Die Randomisierung wurde am Ende der Run-In Phase vorgenommen. Visiten am Studienzentrum fanden zum Beginn und am Ende der Run-in-Phase sowie in der ersten Behandlungswoche 3-mal, in der zweiten Behandlungswoche 2-mal, in der dritten und vierten Behandlungswoche einmal, an Tag 42 nach Randomisierung und am Ende der Ausschleichphase statt. Während der Behandlungsphase wurde die Dosierung schnell erhöht (innerhalb von 5 Tagen) von der Anfangdosis von 150 mg/d Venlafaxin bzw. 50 mg/d Imipramin zu der flexiblen Dosis von 225–375 mg/d Venlafaxin bzw. 150–200 mg/d Imipramin. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: ambulant, Alter ≥ 18, Diagnose: schwere Major Depression nach DSM-IV, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Score ≥ 27 auf MADRS (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung ≤15 % auf MADRS zwischen

Screening und Studienbeginn. Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren Therapieresistenz, Panikstörung, Suizidalität und nicht stabile Psychotherapie genannt.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Eine Definition dieser Population wurde nicht angegeben. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den primären Wirksamkeitsnachweis (MADRS, HAM-D und CGI) wurde eine ANCOVA mit Behandlung, Zentrum und deren Interaktion als Faktoren und dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate durchgeführt. Weiterhin wurden 2-fache Varianzanalysen mit Gruppe, Zentrum und deren Interaktion angewendet. Der Gruppenvergleich wurde mittels Fisher´s-Exakttest analysiert. Die fehlenden Werte wurden nach dem LOCF-Prinzip ersetzt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie 0600A-321-GMR-18105

Die Studie 0600A-321-GMR-18105 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, 2-armige Studie, in der Venlafaxin 25–150 mg/d mit Maprotilin 25–150 mg/d bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression verglichen wurde.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf die HAMD-21- und MADRS-Gesamtscores, Ansprechraten (HAMD-21, MADRS, CGI) und u. a. der Effekt auf Angstsymptomatik und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von 60 Patienten pro Behandlungsarm führt mit einer Power von 80 % zu einem signifikanten Gruppenunterschied in der Inzidenz von anticholinergischen Symptomen unter der Annahme, dass bei 20 % der Venlafaxin Patienten und 45 % der Maprotilin-Patienten solche Symptome auftreten.

Die Patienten wurden nach einem verdeckten Randomisierungsschema den Behandlungsgruppen zugeteilt. Die Medikation wurde in identisch aussehenden Kapseln verabreicht.

Die Studie bestand aus einer 7-tägigen (+ / -3) einfach verblindeten Placebo-run-in-Phase, einer 6-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten, und einer 3-tägigen Ausschleichphase. Die Randomisierung wurde am Ende der Run-in-Phase vorgenommen. In der ersten Behandlungswoche wurden die Anfangsdosierungen von 25 mg/d Venlafaxin oder 25 mg/d Maprotilin bis zu 100 mg/d in beiden Gruppen titriert. Bis Tag 15 konnte die Dosierung bis auf 150 mg/d in beiden Gruppen erhöht werden. Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und am Ende der Run-in-Phase sowie nach 1, 8, 15, 22, 29 und 43 Tagen nach Randomisierung und einmal nach Studienende statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: ambulant, Alter ≥ 18, Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Verbesserung ≤20 % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn. Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren Suizidalität und Psychotherapie genannt.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Eine Definition dieser Population wurde nicht angegeben. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den primären Wirksamkeitsnachweis (HAMD- und MADRS-Endwerte sowie CGI) wurde eine 2-fache ANCOVA mit der Behandlung-Prüfarzt-Interaktion als Faktoren und dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate durchgeführt. Die Ansprechraten wurden mittels Fisher's-Exakttest analysiert. Die fehlenden Werte wurden nach dem LOCF- Prinzip ersetzt. Für die Skalen mit Gesamtscore wurde dieser im Fall fehlender Daten durch Multiplizieren des Mittelwerts der vorhandenen Items mit der Itemzahl berechnet.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie 0600A-326-GMR-20004

Die Studie 0600A-326-GMR-20004 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, 2-armige Studie, in der Venlafaxin (bis 225 mg/d) mit Clompiramin (bis 225 mg/d) bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression verglichen wurde.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf den HAMD- und MADRS-Gesamtscore sowie CGI. Sekundäre Ziele waren u. a. der Effekt auf Angstsymptomatik, die Ansprechraten in HAMD, MADRS und CGI und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von 60 Patienten pro Behandlungsarm führt mit einer Power von 90 % zu einem signifikanten Gruppenunterschied in der Inzidenz von anticholinergischen Symptomen unter der Annahme, dass bei 20 % der Venlafaxin-Patienten und 50 % der Clomipramin-Patienten solche Symptome auftreten.

Die Patienten wurden gemäß einem vom Sponsor zur Verfügung gestellten Randomisierungsschema den Behandlungsgruppen zugeteilt. Die Medikation wurde in identisch aussehenden Kapseln verabreicht.

Die Studie bestand aus einer 7-tägigen (+ / -3) einfach verblindeten Placebo-run-in-Phase, einer 6-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten, und einer 3-tägigen Ausschleichphase. Die Randomisierung wurde am Ende der Run-in-Phase vorgenommen. Das Dosierungsschema ist nicht beschrieben. Visiten am Studienzentrum fanden zum Beginn und am Ende der Run-in-Phase sowie nach 1, 8, 15, 22, 29 und 43 Tagen nach Randomisierung und einmal nach Studienende statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: ambulant, Alter ≥ 18, Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Score ≥ 24 auf MADRS (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung ≤20 % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn. Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren Suizidalität und Psychotherapie genannt.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Eine Definition dieser Population wurde nicht angegeben. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den primären Wirksamkeitsnachweis (HAMD- und MADRS-Endwerte) wurde eine 2-fache ANCOVA mit Behandlung, Prüfarzt und der Behandlung-Prüfarzt-Interaktion als Faktoren und dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate durchgeführt. Die Ansprechraten und die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse wurden mittels Fisher's-Exakttest analysiert. Die fehlenden Werte wurden nach dem LOCF-Prinzip ersetzt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie 0600A-332-US-GMR-21989

Die Studie 0600A-332-US-GMR-21989 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, 2-armige Studie, in der Venlafaxin 150–225 mg/d im Vergleich zu Fluoxetin 20–40 mg/d bei der Behandlung von Patienten mit schwerer Major Depression verglichen wurde.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf den HAMD- und MADRS-Gesamtscore. Sekundäre Ziele waren u. a. die Ansprechraten (HAMD, MADRS, CGI) und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von 20 Patienten pro Behandlungsarm berücksichtigt eine statistisch signifikante HAMD-Differenz von 6 Punkten zu Fluoxetin mit einer Standardabweichung von 6,5 Punkten.

Die Patienten wurden gemäß einer vom Sponsor zur Verfügung gestellten computergenerierten Liste in die beiden Behandlungsgruppen randomisiert. Die Medikation wurde in identisch aussehenden Kapseln verabreicht.

Die Studie bestand aus einer 7-tägigen (+ / -3) einfach verblindeten Placebo-run-in-Phase, einer 6-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten, und einer 6-tägigen Ausschleichphase. Die Randomisierung wurde am Ende der Run-in-Phase vorgenommen. Die Venlafaxin-Dosis wurde in den ersten 10 Tagen von 25 bis 125 mg/d hoch dosiert mit der Möglichkeit der Dosiserhöhung bis zu 225 mg/d. Die Fluoxetin-Dosis konnte nach 21 Tagen von 20 bis 40mg/d hoch dosiert werden. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: ambulant, Alter ≥ 18, Diagnose: schwere Major Depression nach DSM-IV, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Score ≥ 20 auf HAMD bei Screening und Studienbeginn, Verbesserung ≤20 % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn. Ausschlusskriterien wurden nicht angegeben.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Diese war definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Messung zu Studienbeginn und eine Messung nach Studienbeginn (während der Therapie oder innerhalb von 3 Tagen nach Beendigung der Therapie) mindestens eines der primären Zielparameter und mindestens eine Dosis Medikation bekommen hatten. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den primären Wirksamkeitsnachweis (HAMD- und MADRS-Endwerte sowie CGI) und den Gruppenvergleich wurde eine einfache ANCOVA mit der Behandlung als Faktor durchgeführt. Die fehlenden Werte wurden nach dem LOCF-Prinzip ersetzt. Für die Skalen mit Gesamtscore wurde dieser im Fall fehlender Daten durch Multiplizieren des Mittelwerts der vorhandenen Items mit der Itemzahl berechnet. In der Safety-Analyse wurde für die Gruppenunterschiede ein Fisher Exact Test verwendet.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie 0600A1-347-FR-NE-CSR

Die Studie 0600A1-347-FR-NE-CSR war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, 3-armige Studie, in der Duloxetin in den Dosierungen 150 mg/d (bid Dosisschema) und 150 mg/d (tid Dosisschema) mit Fluvoxamin 200 mg/d (bid Dosisschema) bei Patienten mit Major Depression verglichen wurde.

Die Studie bestand aus einer einwöchigen einfach verblindeten Placebo-Run-in-Phase und einer 6-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Die Randomisierung wurde am Ende der Run-in-Phase durchgeführt. In der ersten Behandlungswoche bekamen die Patienten Venlafaxin 75 mg/d (bid Dosisschema) in der ersten Gruppe, Venlafaxin 75 mg/d (tid Dosisschema) in der zweiten Gruppe oder Fluvoxamin 100 mg/d (bid Dosisschema). In der zweiten Woche wurden die Dosen verdoppelt und bis zum Ende der Studie fix gehalten.

Die verfügbaren Einschlusskriterien der Studie waren: ambulant, Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R. Ausschlusskriterien wurden nicht angegeben.

In den Herstellerunterlagen wurden keine Angaben zu den Zielkriterien, Randomisierung und Allocation Concealment, statistischen Verfahren, Fallzahlplanung und weiteren Ein–/Ausschlusskriterien gemacht. Es wurden lediglich die Daten zu Studienbeginn und Informationen zu unerwünschten Ereignissen übermittelt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie 0600A1-349-NE-UK-CSR

Die Studie 0600A1-349-NE-UK-CSR war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, 2-armige Studie, in der Duloxetin 75-150 mg/d mit Paroxetin 20–40 mg/d bei Patienten mit Major Depression verglichen wurde.

Die Studie bestand aus einer einwöchigen einfach verblindeten Placebo-run-in-Phase, einer 8-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten, und einer 6-tägigen Ausschleichphase. Die Randomisierung wurde am Ende der Run-in-Phase durchgeführt. In der ersten Behandlungswoche bekamen die Patienten Venlafaxin 75 mg/d oder Paroxetin 20 mg/d, die Dosierung konnte bis zum Tag 22 bis zu 150 mg/d bzw. 40 mg/d erhöht werden.

Die verfügbaren Einschlusskriterien der Studie waren: ambulant, Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R. Ausschlusskriterien wurden nicht angegeben.

In den Herstellerunterlagen wurden keine Angaben zu den Zielkriterien, Randomisierung und Allocation Concealment, statistischen Verfahren, Fallzahlplanung und weiteren Ein–/Ausschlusskriterien gemacht. Es wurden lediglich die Daten zu Studienbeginn und Informationen zu unerwünschten Ereignissen übermittelt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie 0600A1-351-GE-CSR

Die Studie 0600A1-351-GE-CSR war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, 2-armige Studie, in der Venlafaxin 75–150 mg/d mit Moclobemid 300–450 mg/d bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression verglichen wurde.

Die Studie bestand aus einer einwöchigen einfach verblindeten Placebo-run-in-Phase, einer 6-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testintervention erhielten, und einer Ausschleichphase. Die Randomisierung wurde am Ende der Run-in-Phase vorgenommen. In der ersten Behandlungswoche bekamen die Patienten Venlafaxin 75 mg/d oder Moclobemid 300 mg/d. Danach wurde die Dosis auf 150 bzw. 450 mg/d gesteigert mit der Möglichkeit die Dosierung wieder auf 75 mg/d bzw. 300 mg/d zu reduzieren.

Die verfügbaren Einschlusskriterien der Studie waren: ambulant, Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R. Ausschlusskriterien wurden nicht angegeben.

In den Herstellerunterlagen wurden keine Angaben zu den Zielkriterien, Randomisierung und Allocation Concealment, statistischen Verfahren, Fallzahlplanung und weiteren Ein–/Ausschlusskriterien gemacht. Es wurden lediglich die Daten zu Studienbeginn und Informationen zu unerwünschten Ereignissen übermittelt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie 0600-428-IT-SDC-3993

Die Studie 0600-428-IT-SDC-3993 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, 2-armige Studie, in der Venlafaxin XR 75 mg/d mit Paroxetin 20 mg/d bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression verglichen wurde.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf den HAMD-17- und MADRS-Gesamtscore. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die Ansprechraten (HAMD, MADRS), die Remission (HAMD, CGI) und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen.

In den Herstellerunterlagen wurden keine Angaben zu Randomisierung, Allocation Concealment oder Fallzahlplanung gemacht.

Die Studie bestand aus einer 8-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Ein Behandlungsschema oder ein Studienflowchart wurden nicht übermittelt.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: ambulant, Diagnose: MDD nach DSM-IV, mindestens 2 Wochen Symptomdauer. Ausschlusskriterien wurden nicht angegeben.

Die Auswertungspopulation wurde nicht genannt. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den primären Wirksamkeitsnachweis (finale Gesamtscores auf HAMD und MADRS) wurde eine ANOVA für multiple Messungen verwendet. Die Änderungen in HAMD und MADRS zu Studienbeginn wurden mittels einer univariaten ANOVA (mit dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate) analysiert. Die fehlenden Werte werden nach dem LOCF-Prinzip ersetzt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie 600A-654-AU

Die Studie 600A-654-AU war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, 2-armige Studie, in der Venlafaxin 75–150 mg/d mit Fluoxetin 20–40 mg/d bei Patienten mit Major Depression nach DSM-IV verglichen wurde.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf die HAMD-21- und MADRS-Gesamtscores sowie CGI. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die Ansprechraten (HAMD-21, MADRS, CGI), der Effekt auf Angst- und Schmerzsymptomatik und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von 264 Patienten insgesamt berücksichtigt bei einer Power von 90 % eine statistisch signifikante MADRS-Differenz ≥4 Punkte zwischen Behandlungsgruppen, mit einer Standardabweichung von 10 Punkten und einer Drop-out-Rate von 34 %.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einem vom Sponsor erstellten Blockrandomisierungsschema zugeteilt. Die Fluoxetin-Patienten erhielten zusätzlich eine Placebokapsel, um die 2-mal tägliche Vergabe von Venlafaxin auszugleichen.

Die Studie bestand aus einer 12-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten, und einer 3-tägigen Ausschleichphase. Die Randomisierung wurde am Anfang der Behandlung vorgenommen. Während der Behandlungsphase erhielten die Patienten Venlafaxin (37,5 mg 2 x täglich) oder Fluoxetin (20 mg 1 x täglich). Nach Tag 28 konnte die Dosis auf 150 mg/d bzw. 40 mg/d verdoppelt werden. Visiten am Studienzentrum fanden bei Studienbeginn sowie nach 1, 7, 14, 28, 35, 56 und 84 Tagen nach Randomisierung und einmal nach Studienende statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: ambulant, Alter 18-70, Diagnose: MDD nach DSM-IV, mindestens 2 Wochen Symptomdauer, Score ≥ 20 auf MADRS (bei Studienbeginn). Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren Suizidalität und Therapieresistenz genannt.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Diese war definiert als alle Patienten die randomisiert wurden, mindestens eine Messung nach Studienbeginn (während der Therapie oder innerhalb von 3 Tagen nach Beendigung der Therapie) mindestens eines der primären Zielparameter und mindestens eine Dosis Medikation bekommen hatten. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für die primären und sekundären Wirksamkeitsnachweise (finale Gesamtscores auf HAMD, MADRS, HAMA und VAS) wurde eine Kovarianzanalyse mit Behandlung, Zentrum und ihrer Interaktion als Faktoren und dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate verwendet. Die Ansprechraten und die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen wurden mittels Fisher's-Exakttest analysiert. Die fehlenden Werte wurden nach dem LOCF-Prinzip ersetzt. Für die Skalen mit Gesamtscore wurde dieser im Fall fehlender Daten durch Multiplizieren des Mittelwerts der vorhandenen Items mit der Itemzahl berechnet.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156

Die Studie TAI-VENXR002-SDC-TRIAL-4156 war eine monozentrische, randomisierte, doppelblinde, 2-armige Studie, in der Venlafaxin ER 75 mg/d mit Fluoxetin 20 mg/d bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression verglichen wurde.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf den HAMD-21-Gesamtscore. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf den MADRS-Gesamtscore, die Ansprechraten (HAMD-21, MADRS, CGI), der Effekt auf Angstsymptomatik und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die Fallzahlplanung wurde nicht beschrieben.

Es wurden keine Angaben zur Randomisierungsprozedur gemacht. Die Medikation wurde in vergleichbaren Tabletten verabreicht.

Die Studie bestand aus einer 8-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Die Randomisierung wurde am Anfang der Behandlung vorgenommen. Während der Behandlungsphase erhielten die Patienten Venlafaxin oder Fluoxetin in fester Dosierung. Visiten am Studienzentrum fanden zum Studienbeginn sowie nach 7, 14, 28, 42 und 56 Tagen nach Randomisierung statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: Alter ≥ 18, Diagnose: MDD nach DSM-IV, mindestens 2 Wochen Symptomdauer, Score ≥ 18 auf HAMD-21 (bei Studienbeginn). Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren Suizidalität und nicht stabile Psychotherapie genannt.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Eine Definition dieser Population wurde nicht angegeben. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für die primären und sekundären Wirksamkeitsnachweise (Änderung von Studienbeginn in HAMD, MADRS und HAMA) wurde ein gepaarter t-Test verwendet. Die Gruppendifferenzen der Mittelwerte und der mittleren Reduktionen in HAMD, MADRS und HAMA wurden mittels einer 2-fachen ANOVA oder einer ANCOVA mit der Behandlung als Faktor und dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate analysiert. Die Ansprechraten wurden mittels Fisher's-Exakttest oder Mantel-Haenszel-Test analysiert. Die Safety-Analyse wurde deskriptiv für alle behandelten Patienten durchgeführt. Die fehlenden Werte wurden nach dem LOCF-Prinzip ersetzt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie AK130939

Die Studie AK130939 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, double-dummy, 3-armige Studie, in der Venlafaxin XR 75–150 mg/d mit Bupropion XL 150–300 mg/d und Placebo bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression verglichen wurde.

Primäres Zielkriterium der Studie war die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf den MADRS-Gesamtscore. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die Ansprechrate (MADRS, CGI), Remissionsrate (MADRS), Effekte auf Angstsymptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, soziales Funktionsniveau, sexuelle Dysfunktion, Energie und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einem vom Sponsor zur Verfügung gestellten verdeckten Block-Randomisierungsschema (generiert mittels RandAll System) in einer 1:1:1-Anteilung zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte telefonisch mittels Clinphone System. Die Verblindung erfolgte mittels Double-dummy-Technik (matching Placebo-Kapseln / Tabletten für jede aktive Medikationsform).

Die Studie bestand aus einer 2-wöchigen Screening-Phase, einer 8-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testintervention erhielten, einer bis zu einer Woche langen Ausschleichphase und einer bis zu 3 Wochen langen Follow-up-Phase. Die Randomisierung wurde am Anfang der Behandlungsphase vorgenommen. Während der Behandlungsphase bekamen die Patienten Venlafaxin XR 75 mg/d Anfangsdosis oder Bupropion XL 150 mg/d Anfangsdosis (bzw. Placebo) für die ersten 4 Wochen, dann konnte die Dosis bis zu 150 mg/d Venlafaxin XR bzw. 300 mg/d Bupropion XL (bzw. Placebo) erhöht werden. Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und Ende der Screeningphase sowie am Ende der Wochen 1, 2, 4, 6 und 8 nach Randomisierung, am Ende der Ausschleichphase sowie in der Follow-up-Phase statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Diese war definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, eine Messung zu Studienbeginn und eine Messung nach Studienbeginn für das primäre Zielkriterium hatten.

Die wichtigsten Einschlusskriterien sowie Angaben zur Methodik der statistischen Analyse einschließlich der Fallzahlplanung können dem Bericht in der Studienergebnisdatenbank des Herstellers entnommen werden: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/bupropion/III_AK130939.pdf. Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren Suizidalität, nicht stabile Psychotherapie und Therapieresistenz genannt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie WXL101497

Die Studie WXL101497 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, double-dummy, 3-armige Studie, in der Venlafaxin XR 75–150 mg/d mit Bupropion XL 150–300 mg/d und Placebo bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression verglichen wurde.

Primäres Zielkriterium der Studie war die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf den MADRS-Gesamtscore. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die Ansprechrate (MADRS, CGI), Remissionsrate (MADRS), Effekte auf Angstsymptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, soziales Funktionsniveau, sexuelle Dysfunktion, Energie und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einem vom Sponsor zur Verfügung gestellten verdeckten Block-Randomisierungsschema (generiert mittels RandAll System) in einer 1:1:1-Anteilung zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte telefonisch mittels Clinphone System. Die Verblindung erfolgte mittels Double-dummy-Technik (matching Placebo-Kapseln / Tabletten für jede aktive Medikationsform).

Die Studie bestand aus einer 2-wöchigen Screening-Phase, einer 8-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testintervention erhielten, einer bis zu einer Woche langen Ausschleichphase und einer bis zu 3 Wochen langen Follow-up-Phase. Die Randomisierung wurde am Anfang der Behandlungsphase vorgenommen. Während der Behandlungsphase bekamen die Patienten Venlafaxin XR 75 mg/d Anfangsdosis oder Bupropion XL 150 mg/d Anfangsdosis (bzw. Placebo) für die ersten 4 Wochen, dann konnte die Dosis bis zu 150 mg/d Venlafaxin XR bzw. 300 mg/d Bupropion XL (bzw. Placebo) erhöht werden. Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und Ende der Screeningphase sowie am Ende der Wochen 1, 2, 4, 5, 6 und 8 nach Randomisierung, am Ende der Ausschleichphase sowie in der Follow-up-Phase statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Diese war definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, eine Messung zu Studienbeginn und eine Messung nach Studienbeginn für das primäre Zielkriterium hatten.

Die wichtigsten Einschlusskriterien sowie Angaben zur Methodik der statistischen Analyse einschließlich der Fallzahlplanung können dem Bericht in der Studienergebnisdatenbank des Herstellers – http://ctr.gsk.co.uk/Summary/bupropion/III_WXL101497.pdf – entnommen

werden. Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren Suizidalität, nicht stabile Psychotherapie und Therapieresistenz genannt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie 0600B-367-EU-GMR-25782

Die Studie 0600B-367-US-GMR-32822 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, double-dummy, vierarmige Studie, in der Venlafaxin ER in den fixen Dosierungen 75mg/d und 150mg/d mit Paroxetin 20mg/d und Placebo bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression verglichen wurde.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf den HAMD-21- und MADRS-Gesamtscore. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die Ansprechraten (HAMD-21, MADRS, CGI), die Remissionsraten (HAMD-21), Effekte auf Angstsymptomatik und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einem vom Sponsor computergenerierten verdeckten Randomisierungsschemas zugeteilt. Die Verblindung erfolgte mittels Double-dummy-Technik (matching Placebo-Kapseln für jede aktive Medikationsform). Die geplante Fallzahl von insgesamt 352 Patienten (336 Patienten in der ITT bzw. 84 per Behandlungsgruppe) berücksichtigt eine statistisch signifikante Differenz von 4 Punkten auf HAMD zwischen 2 Gruppen.

Die Studie bestand aus einer 7-tägigen (+ / -3) einfach verblindeten Placebo-run-in-Phase, einer 8-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten, und einer 3-tägigen Ausschleichphase. Die Randomisierung wurde am Ende der Run-in-Phase vorgenommen. Visiten am Studienzentrum fanden zum Beginn und am Ende der Run-in-Phase sowie nach 1, 2, 4, 6 und 8 Wochen nach Randomisierung und einmal nach Studienende statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: ambulant, Alter ≥ 18, Diagnose: Major Depression nach DSM-III-R, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Score ≥ 20 auf HAMD (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung ≤20 % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn. Als relevantes studienspezifisches Ausschlusskriterium war Suizidalität genannt.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Diese war definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Messung zu Studienbeginn und eine Messung nach Studienbeginn (während der Therapie oder innerhalb von 3 Tagen nach

Beendigung der Therapie) mindestens eines der primären Zielparameter und mindestens eine Dosis Medikation bekommen hatten. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den primären Wirksamkeitsnachweis (finale Gesamtscores auf HAMD, MADRS und CGI) wurden eine parametrische 2-fache ANCOVA mit Behandlung, Zentrum (Prüfarzt) und deren Interaktion als Faktoren und dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate verwendet. Die adjustierten Änderungen in HAMD und MADRS zu Studienbeginn wurden mittels eines gepaarten t-Tests analysiert. Die fehlenden Werte werden nach dem LOCF-Prinzip ersetzt. Für die Skalen mit Gesamtscore wurde dieser im Fall fehlender Daten durch Multiplizieren des Mittelwerts der vorhandenen Items mit der Itemzahl berechnet.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie 0600A1-372-US-GMR-32822

Die Studie 0600A1-372-US-GMR-32822 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, 3-armige Studie, in der Venlafaxin 200–375mg/d mit Fluoxetin 40–80 mg/d und Placebo bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression verglichen wurde.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf die Zeit bis zum nachhaltigen Ansprechen auf HAMD. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf den HAMD- und MADRS-Gesamtscore, die Ansprechraten (HAMD, MADRS, CGI) und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von 145 Patienten in jeder Behandlungsgruppe berücksichtigt eine statistisch signifikante Differenz von 10 % in der nachhaltigen Ansprechrate in der ersten Behandlungswoche (mit einer Hazard Ratio von 1,58) und einer Drop-out-Rate von 20 %.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einem vom Sponsor computergenerierten verdeckten Randomisierungsschema zugeteilt. Die Medikation wurde in identisch aussehenden Kapseln verabreicht.

Die Studie bestand aus einer 7-tägigen (+ / -4) einfach verblindeten Placebo-run-in-Phase, einer 6-wöchigen Behandlungsphase in der die Patienten die Testinterventionen erhielten, und einer bis zu 3 Wochen langen Ausschleichphase. Die Randomisierung wurde am Ende der Run-in-Phase vorgenommen. Während der Behandlungsphase erhielten die Patienten Venlafaxin 75 mg/d, Fluoxetin 20 mg/d (Anfangsdosen) oder Placebo. Die Dosierung konnte schrittweise innerhalb der ersten 8 Behandlungstage bis auf 375 mg/d bzw. 80 mg/d oder Placebo erhöht werden. Visiten am Studienzentrum fanden zum Beginn und am Ende der Run-in-Phase sowie in den Zeitintervallen 1–3, 3–5, 6–7, 8–10, 11–14, 15–21, 22–28, 42 Tage nach Randomisierung und einmal nach Studienende statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: ambulant, Alter 18–65, Diagnose: MDD nach DSM-IV, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Score ≥26 auf MADRS (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung ≤15 % auf MADRS zwischen Screening und Studienbeginn. Als relevantes studienspezifisches Ausschlusskriterium war Suizidalität genannt.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Diese war definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Messung zu Studienbeginn und eine Messung nach Studienbeginn (während der Therapie oder innerhalb von 3 Tagen nach Beendigung der Therapie) mindestens eines der primären Zielparameter und mindestens eine Dosis Medikation bekommen hatten. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den Vergleich der finalen Gesamtscores auf HAMD und MADRS wurde eine parametrische 2-fache ANCOVA mit Behandlung und Zentrum als Faktoren und dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate verwendet. Ein multipler Vergleich mittels Fisher-F-Test wurde bei jeder Evaluationsperiode durchgeführt. Die fehlenden Werte werden nach dem LOCF-Prinzip ersetzt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie 0600C1-402-US-CA-CSR-48579

Die Studie 0600C1-402-US-CA-CSR-48579 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, 3-armige Studie, in der Venlafaxin ER 75–300mg/d, mit Sertralin 50–200mg/d und Placebo bei Patienten mit Major Depression verglichen wurden.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf den HAMD-17-Gesamtscore und die Remissionsrate (HAMD-17). Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf den HAMD-21- und MADRS-Gesamtscore, die Ansprechraten (HAMD-21, MADRS, CGI), die Remissionsraten (MADRS, CGI), Effekte auf Angstsymptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, soziales Funktionsniveau und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von 278 Patienten in jeder aktiven Behandlungsgruppe und 100 Patienten in der Placebogruppe berücksichtigt eine statistisch signifikante Differenz von 10 % in der Remissionsrate zwischen den aktiven Vergleichsgruppen und 20 % zwischen Venlafaxin und Placebo und eine Gesamtquote von 5 % Patienten die nicht für die ITT-Auswertung geeignet sind. Um die 90 % Power zu erreichen, werden die Ergebnisse dieser Studie mit denen einer zweiten Studie gepoolt.

Die Randomisierung erfolgte zentral telefonisch und computergestützt (Computerized Randomization / Enrollment System, CORE) gemäß einem vom Sponsor erstellten Randomisierungsschema. Es wurde nicht angegeben, ob die Medikation identisch aussah.

Die Studie bestand aus einer 7-tägigen (+ / -4) Auswaschphase, einer 10-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten, und einer bis zu 3 Wochen langen Ausschleichphase. Die Randomisierung wurde am Ende der Auswaschphase vorgenommen. Während der Behandlungsphase erhielten die Patienten Venlafaxin 37,5 mg/d, Sertralin 50 mg/d (Anfangsdosen) oder Placebo. Die Dosierung konnte schrittweise in den ersten 43 Tagen bis 300 mg/d Venlafaxin, 200 mg/d Sertralin oder Placebo erhöht werden. Visiten am Studienzentrum fanden zum Beginn und am Ende der Auswaschphase sowie nach 7, 14, 21, 28, 42, 56 und 70 Tagen nach Randomisierung und einmal nach Studienende statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: ambulant, Alter ≥ 18, Diagnose: MDD nach DSM-IV, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Score ≥20 auf HAMD-21 (bei Screening und Studienbeginn),Verbesserung ≤ 20 % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn. Als relevantes studienspezifisches Ausschlusskriterium war Suizidalität genannt.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Diese war definiert als alle Patienten, die mindestens eine Messung zu Studienbeginn und eine Messung nach Studienbeginn (während der doppelblinden Therapie oder innerhalb von 3 Tagen nach Beendigung der Therapie) mindestens eines primären Zielparameters hatten. Beschreibung der relevanten Testverfahren: für den primären Wirksamkeitsnachweis (Vergleich der Remissionsraten auf HAMD) wurde der Fisher's-Test verwendet. Dasselbe Verfahren wird auch für den Vergleich der Remissionsraten auf MADRS und CGI und für die Ansprechraten verwendet. Die HAMD- und MADRS-Gesamtscores und auch die anderen sekundären Parameter (HAM-A, GLF, HAD, WPAI and SASS) werden mittels einer parametrischen 2-fachen ANCOVA mit Behandlung, Zentrum und der Zentrum-Behandlung-Interaktion als Faktoren und dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate analysiert. Die fehlenden Werte werden primär nach dem LOCF-Prinzip ersetzt. Auch andere Imputationsmethoden wie das mixed effect model, ETRANK-Methoden, generalized estimating equations (GEE), oder Multiple-imputations-Methoden wurden verwendet.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie GMA-016-CSR

Die Studie GMA-016-CSR war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, 3-armige Studie, in der Venlafaxin 375 mg/d mit Fluoxetin 80 mg/d und Placebo bei der Behandlung von stationären und ambulanten Patienten mit Major Depression nach DSM-IV mit melancholischen Symptomen verglichen wurde.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf den HAMD-21- und MADRS-Gesamtscore sowie CGI. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die Ansprechraten (HAMD-21, MADRS, CGI), die Remissionsraten (HAMD-17) und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von 100 Patienten pro Behandlungsarm berücksichtigt eine statistisch signifikante HAMD-Differenz ≥ 4 Punkte zu Placebo, mit einer Standardabweichung von 8 Punkten und einer Quote von 5-10 % der Patienten, die nicht für die ITT-Auswertung geeignet sind.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer verdeckten Blocksequenzierung (jeweils 6 Patienten) zugeteilt. Die Randomisierungsinstanz wurde nicht beschrieben. Die Medikation wurde in identisch aussehenden Kapseln verabreicht.

Die Studie bestand aus einer bis zu 4 Tage dauernden Placebo-Run-in-Phase, einer 6-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten, und einer bis zu 2 Wochen langen Ausschleichphase. Die Randomisierung wurde zum Beginn der Behandlungsphase vorgenommen. Während der Behandlungsphase erhielten die Patienten eine Anfangsdosis von 75 mg/d Venlafaxin, 20 mg/d Fluoxetin oder Placebo, die Dosis wurde schrittweise bis zum Tag 16 bis zu 375 mg/d Venlafaxin bzw. 80 mg/d Fluoxetin erhöht. Visiten am Studienzentrum fanden zum Beginn und am Ende der Run-in-Phase sowie nach 1, 4, 8, 12, 16, 21, 28 und 42 Tagen nach Randomisierung und am Studienende statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: stationär oder ambulant, Alter ≥ 18, Diagnose: Major Depression mit melancholischen Symptomen nach DSM-IV, mindestens 1 Monat Symptomdauer, Score ≥24 auf HAMD-21 (bei Screening und Studienbeginn), Verbesserung ≤20 % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn. Als relevantes studienspezifisches Ausschlusskriterium war Suizidalität genannt.

Die Auswertungspopulation wurde nicht angegeben. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den primären Wirksamkeitsnachweis (Vergleich der HAMD-, MADRS- und CGI-Werte nach 6 Wochen) zwischen den Behandlungsgruppen wurde ein ANCOVA-Modell mit Behandlung und Prüfarzt als Hauptfaktoren und dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate verwendet. Dasselbe Verfahren wurde für die Analyse der Quality of Life Scores verwendet. Für die Ansprechrate wurde ein Log-rank-Test verwendet, die Remissionsrate wurde mittels Chi-Quadrat-Test analysiert. Die fehlenden Werte wurden nach dem LOCF-Prinzip ersetzt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie 0600B-671-UK

Die Studie 0600B-671-UK war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, double-dummy, 2-armige Studie, in der Venlafaxin ER 75–300 mg/d mit Citalopram 20–60 mg/d bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression verglichen wurde.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf den HAMD21Gesamtscore. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf den MADRS-Gesamtscore, die Ansprechraten (HAMD-21, MADRS, CGI) und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von 450 Patienten insgesamt (190 Completers in jeder Behandlungsgruppe) berücksichtigt eine statistisch signifikante HAMD-Differenz ≥ 1 Punkte (≤ 2 Punkte für Äquivalenz) zwischen Behandlungsgruppen mit einer Standardabweichung von 8 Punkten.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einem vom Sponsor erstellten Blockrandomisierungsschema zugeteilt. Die Medikation wurde in identisch aussehenden Kapseln (inklusive eines zusätzlichen Placebo Double-Dummy) verabreicht.

Die Studie bestand aus einer 4 bis 7-tägigen optionalen Placebo-Run-in-Phase, einer 12-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten, und einer bis zu 6 Tage langen Ausschleichphase. Die Randomisierung wurde am Ende der Run-in-Phase (oder bei Screening für die Patienten, die nicht an der Run-in-Phase teilgenommen hatten) vorgenommen. Während der Behandlungsphase konnte die Dosierung schrittweise bis auf Venlafaxin 300 mg/d bzw. Citalopram 60 mg/d erhöht werden (Dosierungsschema unklar). Visiten am Studienzentrum fanden zum Beginn und am Ende der Run-in-Phase bzw. bei Screening sowie nach 1, 7, 14, 28, 42, 56, 70 und 84 Tagen nach Randomisierung und am Studienende statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: ambulant und stationär, Alter 18–65, Diagnose: MDD nach DSM-IV, Score ≥20 auf HAMD-21, Verbesserung ≤20 % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn, Therapieresistenz zu SSRIs. Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren Therapieresistenz zur Studienmedikation und Suizidalität angegeben.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Diese war definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine HAMD-Messung nach Studienbeginn (während der doppelblinden Therapie oder innerhalb von 3 Tagen nach Beendigung der Therapie) und mindestens eine Dosis Medikation bekommen hatten. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den primären Wirksamkeitsnachweis (finaler HAMD-Gesamtscore) wurde eine Kovarianzanalyse mit der Behandlung, Zentrum und ihrer Interaktion als Faktoren und dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate verwendet. Für die stetigen Sekundärparameter wurde eine Kovarianzanalyse, für die ordinalen und binären

Parameter eine Cochran-Mantel-Haenszel Prozedur verwendet. Für die Skalen mit Gesamtscore wurden die fehlenden Antworten durch einen Mittelwert der vorhandenen Items ersetzt. Der Umgang mit fehlenden Werten bei frühzeitigem Abbruch wurde nicht beschrieben.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Direktvergleich

Kurzbeschreibung der Studie HMBU

Die Studie F1J-MC-HMBU (Kurzbezeichnung: HMBU) war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, 2-armige Phase-IIIb-Studie, in der Duloxetin 60 (Studienphase II) bzw. 60–120 mg/d (Studienphase III) mit Venlafaxin XR 150 bzw. 150–225 mg/d bei Patienten mit Major Depression verglichen wurde.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf ein „globales Nutzen-Risiko-Maß“ am Ende der Studienphase II. Primäres Wirksamkeitsziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf den HAMD-17-Gesamtscore. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die Ansprechrate (HAMD-17) sowie Remissionsrate (HAMD-17), den CGI, Effekte auf Angstsymptomatik, Schlaf, gesundheitsbezogene Lebensqualität, sexuelle Dysfunktion, soziales Funktionsniveau und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die benötigte Fallzahl von 320 Patienten für die kombinierte Behandlungsgruppe der Studien HMBU und HMCQ wurde berechnet mit $\alpha = 5\,\%$ und einer Power von mindestens 80 %, wobei ein erwarteter Gruppenunterschied von 0.74 Punkten im globalen Nutzen-Risiko-Maß am Ende der Studienphase II, eine Standardabweichung von 3,16 sowie eine Drop-out-Rate von 10 % angenommen wurden.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen mittels einer zentralen, automatisierten Telefonrandomisierung (Interactive Voice Response System, IVRS) in einer 1:1-Ratio zugeteilt. Die Medikation wurde in identisch aussehenden Kapseln verabreicht.

Die Studie bestand nach der Screeningphase aus einer jeweils 6-wöchigen Behandlungsphase II und III, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten, und einer 3-wöchigen Ausschleichphase. Die Randomisierung wurde vor Beginn der Behandlungsphase II vorgenommen. Die Duloxetin Gruppe begann mit einer Dosis von 60 mg/d für Studienphase II, welche innerhalb von Studienphase III auf 120 mg/d gesteigert werden konnte. Die Venlafaxin XR Gruppe begann mit einer Dosis von 75 mg/d für die ersten 2 Behandlungswochen, welche dann für den Rest von Studienphase II auf 150 mg/d gesteigert wurde und innerhalb von Studienphase III auf 225 mg/d gesteigert werden konnte. Visiten am Studienzentrum fanden viermal wöchentlich und einmal 2-wöchentlich während der

Studienphase II, danach 2-wöchentlich sowie in der Ausschleichphase wöchentlich statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: ambulant, Alter ≥ 18, Diagnose: MDD nach DSM IV, nur Rezidiv, Score ≥ 18 auf HAMD-17 bei Visite 1. Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren Therapieresistenz, Suizidalität, nicht stabile Psychotherapie, Achse-I-Störungen (inklusive Angststörungen) und Angststörung als Primärdiagnose innerhalb des letzten Jahres genannt. Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den Wirksamkeitsnachweis der kontinuierlichen Variablen wurde eine ANOVA mit Behandlung, Zentrum (Prüfarzt) und deren Interaktion bzw. eine ANCOVA mit Behandlung, Zentrum (Prüfarzt), deren Interaktion und dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate verwendet. Die Evaluation erfolgte auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0.05 bzw. 0.10 für Interaktionseffekte. Die Safetydaten wurden mittels ANOVA oder ANCOVA und Fisher's-Exakttest analysiert. Für den Nicht-Unterlegenheitstest wurde die Veränderung von Studienbeginn zu Endpunkt im HAMD17-Gesamtscore mittels ANCOVA untersucht. Es wurde außerdem eine Mixed-model-repeated-measures(MMRM)-Analyse durchgeführt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zu Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie HMCQ

Die Studie F1J-MC-HMCQ (Kurzbezeichnung: HMCQ) war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, 3-/2-armige Phase-IIIb-Studie, in der Duloxetin 60 (Studienphase II) bzw. 60–120 mg/d (Studienphase III) mit Venlafaxin XR 75 und 150 bzw. 75–225 mg/d bei Patienten mit Major Depression verglichen wurde.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf ein „globales Nutzen-Risiko-Maß" am Ende der Studienphase II. Primäres Wirksamkeitsziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf den HAMD-17-Gesamtscore. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die Ansprechrate (HAMD-17) sowie Remissionsrate (HAMD-17), den CGI, Effekte auf Angstsymptomatik, Schlaf, gesundheitsbezogene Lebensqualität, sexuelle Dysfunktion, soziales Funktionsniveau und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die benötigte Fallzahl von 320 Patienten für die kombinierte Behandlungsgruppe der Studien HMBU und HMCQ wurde berechnet mit $\alpha = 5\,\%$ und einer Power von mindestens 80 %, wobei ein erwarteter Gruppenunterschied von 0.74 Punkten im globalen Nutzen-Risiko-Maß am Ende der Studienphase II, eine Standardabweichung von 3,16 sowie eine Drop-out-Rate von 10 % angenommen wurden.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen mittels einer zentralen, automatisierten Telefonrandomisierung (Interactive Voice Response System, IVRS) in einer 1:1:1-Ratio zugeteilt. Die Medikation wurde in identisch aussehenden Kapseln verabreicht.

Die Studie bestand nach der Screeningphase aus einer jeweils 6-wöchigen Behandlungsphase II und III, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten, und einer 3-wöchigen Ausschleichphase. Die Randomisierung wurde vor Beginn der Behandlungsphase II vorgenommen. Die Duloxetin Gruppe begann mit einer Dosis von 60 mg/d für Studienphase II, welche innerhalb von Studienphase III auf 120 mg/d gesteigert werden konnte. Die Venlafaxin-XR-Gruppen begannen mit einer Dosis von 75 mg/d für die ersten 2 Behandlungswochen, welche dann für den Rest von Studienphase II für die der höheren Dosisgruppe zugeteilten Patienten auf 150 mg/d gesteigert wurde. Innerhalb von Studienphase III konnte die Dosis für alle Venlafaxin-Patienten auf 225 mg/d gesteigert werden. Visiten am Studienzentrum fanden viermal wöchentlich und einmal 2-wöchentlich während der Studienphase II, danach 2-wöchentlich sowie in der Ausschleichphase wöchentlich statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: ambulant, Alter ≥ 18, Diagnose: MDD nach DSM IV, nur Rezidiv, Score ≥ 18 auf HAMD-17 bei Visite 1. Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren Therapieresistenz, Suizidalität, nicht stabile Psychotherapie, Achse-I-Störungen (inklusive Angststörungen) und Angststörung als Primärdiagnose innerhalb des letzten Jahres genannt. Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den Wirksamkeitsnachweis der kontinuierlichen Variablen wurde eine ANOVA mit Behandlung, Zentrum (Prüfarzt) und deren Interaktion bzw. eine ANCOVA mit Behandlung, Zentrum (Prüfarzt), deren Interaktion und dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate verwendet. Die Evaluation erfolgte auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0.05 bzw. 0.10 für Interaktionseffekte. Die Safetydaten wurden mittels ANOVA oder ANCOVA und Fisher's-Exakttest analysiert. Für den Nicht-Unterlegenheitstest wurde die Veränderung von Studienbeginn zu Endpunkt im HAMD17-Gesamtscore mittels ANCOVA untersucht. Es wurde außerdem eine Mixed-model-repeated-measures(MMRM)-Analyse durchgeführt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zu Nutzenbewertung.

Anhang E – Ergebnisparameter und Messinstrumente

Ergebnisparameter und Messinstrumente, die in den ausgewerteten Studien verwendet und für diesen Bericht berücksichtigt wurden.

Zielgröße / Instrument	Erläuterung / Kommentar
Depression	
HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale (auch als HDRS oder HDS abgekürzt)	Depressions-Fremdbeurteilungsskala Die ursprüngliche Skala besteht aus 17 Items und wurde zur Messung des Schweregrades einer Depression bei Patienten mit einer feststehenden Diagnose einer Depression entwickelt. Die aktuell am meisten verwendete Version ist die 21-Item-Version, auf der 11 Items mit 2-Punkt- (3-stufig) und 10 Items mit 4-Punkt-Skalen (5-stufig) kodiert werden. Es sind aber mindestens 11 publizierte Versionen bekannt, deren Itemspannweite zwischen 14 und 36 liegt. Sie ist kein diagnostisches Instrument. Die Skala kommt im Rahmen eines halbstrukturierten klinischen Interviews zur Anwendung. Sie ist derzeit noch Standard in der Beurteilung der Wirkung von Antidepressiva in Studien. Die multidimensionale Skala ist ausführlich psychometrisch untersucht. Sie wird als reliabel und valide beschrieben. [73]
MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale	Depressions-Fremdbeurteilungsskala Die MADRS wurde aus der 65-Item-Comprehensive Psychopathological Rating Scale (CPRS) entwickelt, primär mit dem Ziel Veränderungen unter Behandlung präzise abzubilden. Die Skala umfasst 10 Items, die jeweils mit 6-Punkt-Skalen (7-stufig) kodiert werden. Sie wurde als unidimensionale Skala entwickelt und erfasst die Kernsymptome der Depression. Sie ist kein diagnostisches Instrument. Die Skala kommt im Rahmen eines halbstrukturierten klinischen Interviews zur Anwendung. Sie wird hauptsächlich in der Beurteilung der Wirkung von Antidepressiva in Studien angewendet. Es gibt Hinweise auf eine mehrdimensionale Struktur der Skala. Sie wird als reliabel und valide beschrieben. [73]
CGI: Clinical Global Impressions	Fremdbeurteilungsskala zum klinischen Globalurteil Die Clinical Global Impressions Skalen bestehen aus 3 Items, die den Erfolg psychopharmakologischer Behandlungen durch ein globales Urteil eines Klinikers erfassen sollen. Item 1 erfasst den Schweregrad der Krankheit, Item 2 erfasst die Zustandsänderung seit Beginn der Studie, Item 3 dient der Abschätzung des therapeutischen Effekts, bereinigt um unerwünschte Wirkungen der Behandlung. In Bezug auf die zahlreichen modifizierten Versionen sind verschiedene Anpassungen u. a. zur Präzisierung von Item 2 und zur Anwendung in bestimmten Indikationen zu nennen. Insgesamt erscheinen Angaben zur Reliabilität und Validität vielfältig. [73]
Angst	
HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale	Selbstbeurteilungsskala zu Angst und Depressivität Die Hospital Anxiety and Depression Scale wurde spezifisch für somatisch erkrankte Patienten zur Erkennung und Screening von Depression und Angst entwickelt. Die zweidimensionale Skala umfasst 14 Selbstbeschreibungsaussagen, die jeweils auf einer 3-Punkt-Skala (4-stufig) beantwortet werden (jeweils 7 zu Depressivität bzw. Angst). Sie ist kein diagnostisches Instrument. Die Skala wird als reliabel und valide beschrieben. [73]
HAMA: Hamilton Anxiety (Rating) Scale (auch als HARS oder HAS abgekürzt)	Angst-Fremdbeurteilungs-Skala Die Skala besteht aus 14 Items, die jeweils mit 4-Punkt-Skalen (5-stufig) kodiert werden. Sie ist kein diagnostisches Instrument. Die Skala kommt im Rahmen eines halbstrukturierten klinischen Interviews zur Anwendung. Die HAMA misst gesamte Angst, ängstliche Erregung, psychischen Stress und somatische Ängstlichkeit (somatische Beschwerden bei Angstsymptomen). Sie wird

Zielgröße / Instrument	Erläuterung / Kommentar
	verwendet, um den Schweregrad der Angst zu messen. Die Skala wird als reliabel und valide beschrieben. [73]
BSA: Brief Scale for Anxiety	Interview-Skala Die Brief Scale for Anxiety ist eine Modifikation der Comprehensive Psychopathological Rating Scale zur Erfassung ängstlicher Symptome. Sie umfasst 10 Items, die auf einer 7-Punkt-Skala erfasst werden und bildet die wichtigsten Symptome der Angst ab. Limitierte psychometrische Daten sind vorhanden. [158]
COVI: Covi Anxiety Scale	Angst-Fremdbeurteilungs-Skala Die Covi Anxiety Scale ist eine dreidimensionale Skala, die aus 3 Items besteht, welche jeweils auf einer 5-Punkt-Skala beantwortet werden. Sie misst den Schweregrad von Angstsymptomen. Die 3 Dimensionen umfassen: verbale Angaben (Patient fühlt sich nervös etc.), Verhalten (Patient sieht verängstigt aus etc.) und somatische Symptome (Zittern, Schwitzen etc.). Limitierte psychometrische Daten sind vorhanden. [159]
Schmerz	
VAS: Visuelle Analog-Skala	Selbstbeurteilungsskala zu Schmerz Die Schmerz-Version der Visuellen Analog-Skala (VAS) misst das Ausmaß / die Intensität des Schmerzes (gelegentlich auch andere Ausprägungen von Schmerz, wie Schmerzentlastung, -leiden) in der Einschätzung eines Patienten auf einem Kontinuum zwischen 0 (kein Schmerz) und 100 (extremer Schmerz). Sie wird vom Patienten auf einer visualisierten horizontalen Linie aufgetragen. Die Skala wurde an unterschiedlichen Patientenkollektiven validiert. [160]
BPI: Brief Pain Inventory	Selbstbeurteilungsskala zu Schmerz Der Brief Pain Inventory wurde initial entwickelt, um Schmerzsymptome bei Krebspatienten zu erfassen. Der BPI misst sowohl die Intensität des Schmerzes als auch die Reaktion und Auswirkung auf das Leben des Betroffenen. Er zielt auch auf die Vorstellungen des Patienten bezüglich Möglichkeiten der Erleichterung, Schmerzqualität und -ursachen. Die Reliabilität und Validität des BPI wurde in verschiedenen Kulturen nachgewiesen. [160]
Energie	
MEI: Motivation and Energy Inventory	Selbstbeurteilungsskala zu Motivation und Energie Der Motivation and Energy Inventory wurde entwickelt um mentale, physische Energie und soziale Motivation zu messen. Die 3 Komponenten werden anhand von 30 Items, die 5, 6 oder 7-stufig kodiert werden, gemessen. Die Skala wird als reliabel und valide beschrieben. [161]
Kognition	
MMSE: Mini-Mental State Examination	Interviewskala zu Kognition Die Mini-Mental State Examination ist ein Screening-Instrument um die kognitive Funktion eines Patienten einzuschätzen, nicht um Demenz zu diagnostizieren. Die Anforderungen der 11-Item-Version können in 7 Kategorien eingeteilt werden: Örtliche und zeitliche Orientierung, Erfassungsgabe, Aufmerksamkeit und Konzentration, Erinnerung, Sprache und visuelle Konstruktion. Es werden verschiedene Punkte vergeben, der Score wird summiert, je höher, desto besser die kognitive Funktion. Daten zu Gütekriterien sind zahlreich, die Skala wird als reliabel und valide beschrieben. [160]
d2-Test Aufmerksamkeit / Konzentration	Performancetest zu Konzentration und Aufmerksamkeit Der Test d2 (Aufmerksamkeits-Belastungs-Test) ist ein psychologischer Test mit Papier und Bleistift zur Bewertung der Aufmerksamkeit (Konzentration). Der Test besteht aus den Buchstaben d und p, welche in 14 Reihen zu je 47 Zeichen angeordnet

Zielgröße / Instrument	Erläuterung / Kommentar
	sind und oben und / oder unten mit 1 bis 4 Strichen markiert sind. Die Aufgabe des Probanden besteht darin, in jeder Reihe innerhalb von 20 Sekunden möglichst viele der mit 2 Strichen markierten d durchzustreichen und dabei weder Auslassungs- noch Verwechslungsfehler zu produzieren. Für die Auswertung des Tests gibt es verschiedene Messwerte: Gesamtzahl aller bearbeiteten Zeichen, Fehlerrohwert (zu Unrecht nicht durchgestrichene Zeichen und zu Unrecht durchgestrichene Zeichen), Fehlerprozentwert, Gesamtleistung (fehlerkorrigierte Leistungsmenge), Konzentrationsleistungswert etc. Die Skala wird als reliabel und valide beschrieben. [162]
CFQ: Cognitive Failures Questionnaire	Selbstbeurteilungsskala zu kognitiven Fehlern Der Cognitive Failures Questionnaire besteht aus 25 Items, die auf einer 4-Punkte-Skala (5-stufig) kodiert werden. Der Fragebogen enthält dabei Fragen zu alltäglichen kognitiven Fehlern (Vergessen von Namen, Einkäufen, Verlegen der Zeitung etc.). Die Skala wird als reliabel und valide beschrieben. [163]
Schlaf	
Clinical Interview-Sleep Section	Interviewskala mit Unterfaktor zu Schlaf Die Gesamtskala stellt eine Interviewskala für Depression und gemischte neurotische Störungen dar. Sie enthält 36 Items, die, bis auf einen (4-Punkt), auf einer 7-Punkt-Skala kodiert werden. Zwei Subscores sind beschrieben: Depression und Ängstlichkeit, jedoch werden auch die Einzelitems als separate Endpunkte beschrieben sowie eine 6-Faktoren-Aufteilung genannt: Depression, Ängstlichkeit, Appetitveränderungen, Insomnia, Selbstmitleid und Feindseeligkeit, Agitation. Der Faktor Insomnia umfasst: Ein- und Durchschlafstörungen, verzögerten Schlaf und erhöhten Schlaf. Separate Gütekriterien für diesen Faktor (seine Unterfaktoren) sind berichtet. [164]
PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index	Selbstbeurteilungsskala zur Schlafqualität Der Pittsburgh Sleep Quality Index wurde als Skala zur Erfassung der Schlafqualität im letzten Monat (primär bei Schlafgestörten) sowie zur Differenzierung zwischen gut und schlecht Schlafenden entwickelt. Er besteht aus 19 Items (+5 Items die von einem Bettnachbar beantwortet werden können), die zum Großteil auf einer 4-Punkte-Likert-Skala kodiert werden und 7 Dimensionen der Schlafqualität abbilden. Die Skala wird als reliabel und valide beschrieben. [160]
Sexuelle Dysfunktion	
ASEX: Arizona Sexual Experiences Scale	Selbst- oder Fremdbeurteilungsskala zu sexueller Dysfunktion Die Arizona Sexual Experiences Scale wurde zur Erfassung sexueller Dysfunktion bei psychiatrischen Patienten, besonders zur Evaluation medikamenteninduzierter Veränderungen, entwickelt. Sie umfasst 5 Items, die auf einer Likert-Skala mit 6 Ausprägungen beantwortet werden. Die 5 Faktoren (Sexualtrieb, Erregung, Erektionsfähigkeit / Lubrikation, Orgasmusfähigkeit, Befriedigung durch den Orgasmus) sollen die Kernelemente sexueller Funktionsfähigkeit abbilden. Die Fragen sind mit einer Ausnahme (Frage 3, in der Erektions- bzw. vaginale Störungen erfasst werden) für Männer und Frauen gleich. Die Reliabilität und Validität werden beschrieben. [160]
CSFQ: Changes in Sexual Functioning Questionnaire	Interviewskala zu sexueller Dysfunktion Der Changes in Sexual Functioning Questionnaire wurde zur Erfassung sexueller Funktionsänderungen bei depressiven Patienten bzw. durch antidepressive Behandlung entwickelt. Es handelt sich um ein 35-Item-Interview, die Kodierung erfolgt dabei auf 5-Punkt-Likert-Skalen. Eine 14-Item-geschlechtsspezifische-Selbstbeurteilungsversion existiert ebenfalls. Die Skala besteht aus 5 Faktoren (Häufigkeit sexuellen Verlangens, sexuelles Interesse, sexuelles Vergnügen, sexuelle Erregung, Orgasmus) und wird als reliabel und valide beschrieben. [160]

Zielgröße / Instrument	Erläuterung / Kommentar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
SF-36: Short Form 36	Selbstbeurteilungsskala zu Lebensqualität Aus 35 der insgesamt 36 Items der Skala werden die 8 Skalen „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Rollenfunktion“, „Körperliche Schmerzen“, „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, „Vitalität“, „Soziale Funktionsfähigkeit“, „Emotionale Rollenfunktion“ und „Psychisches Wohlbefinden“ gebildet. Ein Item „Veränderung des Gesundheitszustandes im Vergleich zum letzten Jahr“ wird separat gewertet. Zusätzlich können 2 Faktorenscores („körperliche Gesundheit, „psychische Gesundheit“) gebildet werden. Als Unterformen des SF-36 sind SF-12 und SF-6D sowie Fassungen als Interviewform oder zur Fremdbeurteilung zu nennen. Es wird eine zweidimensionale Struktur (psychische und körperliche Komponente) beschrieben. Die Reliabilität und Validität sind beschrieben. Hierbei liegt der Schwerpunkt der inhaltlichen Validität auf dem Konstrukt der subjektiven Gesundheit. [73]
EQ-5D: EuroQOL	Selbstbeurteilungsskala zu Lebensqualität Der EuroQOL umfasst 5 Faktoren: Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Aktivitäten, Schmerz / Unbehagen, Ängstlichkeit / Depression, die jeweils auf einer 3-Punkte-Likert-Skala kodiert werden. Außerdem enthält der Fragebogen eine Visuelle Analog Skala zum Gesundheitsstatus. Daten zu Gütekriterien sind vorhanden.[165]
QLDS: Quality of Life in Depression Scale	Selbstbeurteilungsskala zu Lebensqualität Die Quality of Life in Depression Scale wurde spezifisch als ein Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei der Depression entwickelt. Sie umfasst 34 Items, die jeweils mit „trifft zu / trifft nicht zu“ beantwortet werden. Die Skala wird als reliabel und valide beschrieben. [148]
Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire	Selbstbeurteilungsskala zu Lebensqualität Der Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire misst das Ausmaß der Zufriedenheit und Freude in verschiedenen Lebens- und Funktionsbereichen. Die Langform umfasst 60 Items (die Kurzform 16), welche auf einer 5-Punkte-Likert-Skala kodiert werden. Sie besteht aus 5 Subskalen (Physische Gesundheit, Subjektive Gefühle, Freizeitaktivität, Soziale Beziehungen, Generelle Aktivität). Reliabilität und Validität sind beschrieben. [160]
GLF: General Life Functioning Scale	Die General Life Functioning Scale wurde für den Gebrauch im Rahmen des „National Institute of Mental Health Treatment of Depression“-Forschungsprojekts entwickelt. Die Skala soll die positiven Aspekte der Lebensqualität erfassen („Wohlbefinden“, „Coping“). Sie besteht aus 13 Items. Die Skala wird als reliabel und valide beschrieben. [166]
Soziales Funktionsniveau	
EWPS: Endicott Work Productivity Scale	Selbstbeurteilungsskala zu subjektiver Arbeitsproduktivität Die Endicott Work Productivity Scale wurde für psychiatrische Patienten entwickelt. Sie soll den Grad der Beeinträchtigung messen, den eine medizinische Diagnose (z. B. Depression) auf die Arbeitsfunktion hat. Sie besteht aus 25 Items die auf 4-Punkt-Skalen (5-stufig) kodiert werden. Es liegen Daten zu Reliabilität und Validität vor. [167]
SAS: Social Adjustment Scale (auch SARS, Social Adjustment Rating Scale; SAS-SR: Social Adjustment	Interviewskala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus Die Social Adjustment Scale bezieht sich in ihrer Messung auf die letzten 2 Monate, die Self-Report-Version auf die letzten 2 Wochen. Die Skala berücksichtigt hierbei entweder die instrumentale oder expressive Rollenfunktion in 6 verschiedenen Lebensbereichen (Arbeit, Freizeit- u. soziale Aktivitäten, Familienbeziehungen, Rolle als Ehepartner (Sexualität), Elternrolle, Rolle als Familienmitglied). Die Skala umfasst 48-Items, die auf 5(bzw. 7)-Punkt-Ordinal-Skalen kodiert werden. Die Skala wird als

Zielgröße / Instrument	Erläuterung / Kommentar
Scale Self-Report)	reliabel und valide beschrieben. [160]
WPAI: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire	Fremd- oder Selbstbeurteilungsskala zu Arbeitsproduktivität Der Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire misst Arbeits- und Aktivitätsbeeinträchtigung. Einige verschiedene Versionen sind erhältlich (z. B. je nach Administrationssetting), die zwischen 4 und 7 Fragenkomplexe mit Freitextfeldern oder visuellen Analogskalen enthalten. Die 2 Faktoren Arbeit und alltägliche Aktivitäten werden abgedeckt. Daten zu Gütekriterien liegen vor. [168]
SDS: Sheehan Disability Scale	Selbstbeurteilungsskala zu persönlicher Beeinträchtigung Die Sheehan Disability Scale wurde als behandlungssensitiver Ausgangsparameter entwickelt. Die Skala enthält 3 Fragen, welche die Beeinträchtigungen in 3 Domänen – Arbeit und Schule, Familienleben und Aufgaben zu Hause, soziales Leben – erfassen. Sie kann auch als Fremdbeurteilungsskala eingesetzt werden. Die Scores werden anhand von mit Ankerpunkten versehenen visuellen 10-Punkt-Analogskalen gemessen (10 als höchste Beeinträchtigungsstufe). Es liegen Daten zu Reliabilität und Validität vor. [160]
Somatisierung	
SSI : Somatic Symptom Inventory (SSI-26 und SSI-28)	Selbstbeurteilungsskala zur Somatisierung Der Somatic Symptom Inventory wurde in der 26-Item-Version von Barsky entwickelt, um Somatisierungssymptome abzubilden. Er besteht aus 26 Items und misst körperliche Symptome und subjektive Gesundheit. Antworten für die Items sind in 5 Ausprägungen möglich: 1 = überhaupt nicht, 2 = etwas, 3 = mäßig, 4 = deutlich, 5 = sehr stark. Angegeben wird der Durchschnittswert aller Items. Später wurde auch die 28-Item-Version verwendet. Es liegen vereinzelt Daten zu Gütekriterien vor. [169,170]
SQ-SS: Symptom Questionnaire Somatic Subscale	Selbstbeurteilungsskala zu verschiedenen Symptomkomplexen (Messung von Leiden und Feindseeligkeit) Der Symptom Questionnaire (SQ) ist eine 92-Item-Skala mit Ja / Nein-Antworten. Sie wird in die 4 Skalen Angst, Depression, Feindseligkeit und Somatisierung unterteilt und hat darunter weitere Subskalen. Die Skala wird als reliabel und valide beschrieben. [171]

Anhang F – weitere Analysen

Tabelle 110: HAMD-17 – Gesamtscore (Duloxetin; sekundäre Auswertung)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Wert bei Studienbeginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b] **(SD)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert**		**Auswertung**
				vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**	
Akutstudien						
lediglich placebokontrolliert						
Brannan 2005						
Duloxetin 60 mg	141	23,4 (3,5)[c]	n. g.	n. g.		LOCF
Placebo	141	22,4 (3,4)[c]	n. g.			
Detke 2002a						
Duloxetin 60 mg	123	20,3 (3,3)	*-8,90 (6,76)*	*-1,73*[d] *(-3,45; -0,02)*; 0,048		LOCF
Placebo	136	20,5 (3,4)	*-7,24 (7,79)*			
Detke 2002b						
Duloxetin 60 mg	121	21,5 (4,1)	*-9,25 (7,27)*	*-3,8*[d] *(-5,55; -2,05)*; <0,001		LOCF
Placebo	115	21,1 (3,7)	*-5,16 (6,91)*			
lediglich aktivkontrolliert						
Khan 2007						
Duloxetin 60 mg				unklar, ob MMRM-Auswertung durchgeführt	–	
Escitalopram 10–20 mg						
Lee 2007						
Duloxetin 60 mg	238	21,1 (4,1)	-14,19 (n. g.)		n. g. (n. g.); 0,218	MMRM
Paroxetin 20 mg	240	21,2 (4,0)	-13,52 (n. g.)			

(Fortsetzung)

Tabelle 110 (Fortsetzung): HAMD-17 – Gesamtscore (Duloxetin; sekundäre Auswertung)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Wert bei Studienbeginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b] **(SD)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert**		**Auswertung**
				vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**	
lediglich aktivkontrolliert (Fortsetzung)						
Wade 2007						
Duloxetin 60 mg				keine MMRM-Auswertung durchgeführt		–
Escitalopram 20 mg						
aktiv- und placebokontrolliert						
Detke 2004						
Duloxetin 80 mg	93	19,9 (3,5)	-10,28 (5,78)	-2,15[d] (-3,73; -0,58); 0,007	0,61 (-1,00; 2;22); 0,458	LOCF
Duloxetin 120 mg	93	20,2 (3,4)	-11,32 (6,29)	-2,99[d] (-4,56; -1,41); <0,001	-0;22 (-1,83; 1,38); 0,784	
Paroxetin 20 mg	85	20,3 (4,1)	-11,06 (5,93)	-2,76[d] (-4,37; -1,15); 0,001		
Placebo	93	19,9 (3,6)	-8,11 (5,26)			
Goldstein 2002						
Duloxetin 40–120 mg	68	18,5 (4,1)	-9,73[d] (0,83)[e]	*n. g. (-5,44; -0,8);* 0,009[f]	*n. g. (-4,85; 0,89); 0,174*	MMRM
Fluoxetin 20 mg	33	17,9 (4,3)	-7,75[d] (1,20)[e]	*n. g. (-4,03;1,76);* 0,439		
Placebo	66	19,4 (4,6)	-6,61[d] (0,83)[e]			
Goldstein 2004						
Duloxetin 80 mg	86	18,1 (4,5)	-7,72 (7,67)	-3,11[d] (-5,15; -1,06); 0,003	-1,60[d] *(-3,66; 0,47)*; 0,129	LOCF
Paroxetin 20 mg	84	17,7 (5,1)	-6,06 (8,12)	-1,51[d] (-3,56; 0,55); 0,150		
Placebo	88	17,2 (5,1)	-4,16 (6,42)			
HMAQ-B						
Duloxetin 40–120 mg	81	17,9 (5,2)	-8,00[d] (0,75)[e]	*n. g. (-3,08; 1,27);* 0,415	*n. g. (-3,07; 2,33); 0,788*	MMRM
Fluoxetin 20 mg	37	20,0 (4,6)	-7,63[d] (1,15)[e]	*n. g. (-3,31; 2,24);* 0,705		
Placebo	72	18,3 (5,6)	-7,10[d] (0,82)[e]			

(Fortsetzung)

Tabelle 110 (Fortsetzung): HAMD-17 – Gesamtscore (Duloxetin; sekundäre Auswertung)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Wert bei Studienbeginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b] **(SD)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert**		**Auswertung**
				vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**	
aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)						
HMAT-A						
Duloxetin 80 mg	81	17,4 (5,2)	-5,54 (6,7)	*-1,46 (-3,38; 0,47);* 0,138	*0,37 (-1,57; 2,31); 0,707*	LOCF
Paroxetin 20 mg	87	18,0 (5,9)	-6,20 (7,0)	*-1,83 (-3,72; 0,06);* 0,058		
Placebo	89	17,8 (4,7)	-4,28 (6,9)			
Nierenberg 2007						
Duloxetin 60 mg	273	17,6 (4,8)	n. g.	n. g. (n. g.); n. g.	n. g. (n. g.); n. g.	LOCF
Escitalopram 10 mg	274	17,8 (5,1)	n. g.	n. g. (n. g.); n. g.		
Placebo	137	17,7 (5,2)	n. g.			
Pigott 2007						–
Duloxetin 60–120 mg	273	17,6 (4,8)		keine LOCF-Auswertung durchgeführt		
Escitalopram 10–20 mg	274	17,8 (5,1)				
Placebo	137	17,7 (5,2)				
Perahia 2006b						
Duloxetin 80 mg	93	21,3 (3,0)	-11,06[d] (0,59)[e]	-0,93[d] (-2,53; 0,67); 0,253	-0,45[d] (-2,08; 1,18); 0,586	LOCF
Duloxetin 120 mg	102	21,4 (4,5)	-11,64[d] (0,55)[e]	-1,52[d] (-3,06; 0,02); 0,054	-1,04[d] (-2,60; 0,53); 0,194	
Paroxetin 20 mg	97	21,0 (3,4)	-10,61[d] (0,58)[e]	-0,48[d] (-2,07; 1,11); 0,552		
Placebo	99	20,6 (3,7)	-10,13[d] (0,56)[e]			
ältere Patienten						
Raskin 2007 / Wise 2007						
Duloxetin 60 mg	201	18,8 (4,8)	-7,07[d] (0,47)[e]	n. g. (-4,67; -1,59); <0,001		MMRM
Placebo	102	18,9 (4,5)	-3,94[d] (0,64)[e]			

(Fortsetzung)

Tabelle 110 (Fortsetzung): HAMD-17 – Gesamtscore (Duloxetin; sekundäre Auswertung)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Wert bei Studienbeginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b] **(SD)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert**		**Auswertung**
				vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**	
Langzeitstudie (Rückfallprävention)						
Perahia 2006a						
Duloxetin 60 mg	132	4,8 (2,4)	3,04[d] (0,67)[e]	-4,86 (-6,62; -3,11); < 0,001		LOCF
Placebo	137	4,6 (2,4)	7,90[d] (0,65)[e]			

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik; Rohwerte
c: Angaben beziehen sich auf die randomisierten Patienten, da für die ausgewerteten Patienten keine Angaben zu Studienbeginn vorliegen.
d: Adjustierte Werte (LS means)
e: SE
f: In der Publikation Goldstein 2002 wurden lediglich p-Werte zum Vergleich Duloxetin Placebo für die sekundäre, hier dargestellte, Auswertungsstrategie des primären Endpunkts berichtet (statistisch signifikanter Vorteil für Duloxetin). Der Studienbericht / Studienregisterbericht beschrieb dagegen auch die in Tabelle 17 angegebenen statistisch nicht signifikanten Daten für die primäre Auswertungsstrategie.
HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures, n. g.: nicht genannt / berichtet, SD: Standardabweichung, vs.: versus

Tabelle 111: MADRS – Gesamtscore (Duloxetin; sekundäre Auswertung)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Wert bei Studienbeginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b] **(SD)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert**		**Auswertung**
				vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**	
Akutstudien						
lediglich placebokontrolliert						
Brecht 2007 HMDH						
Duloxetin 60 mg	*156*	29,9 (4,5)[c]	*-15,47*[d] *(10,12)*[e]	*-4,54*[d] *(-6,68; -2,39); <0,001*		LOCF
Placebo	*159*	29,2 (4,5)[c]	*-10,93*[d] *(10,09)*[e]			
lediglich aktivkontrolliert						
Khan 2007						
Duloxetin 60 mg	126	31,6 (3,8)	n. g.		-1,06 (-3,31; 1,19)[f]; 0,36	MMRM
Escitalopram 10–20 mg	136	31,0 (3,7)	n. g.			
Wade 2007						
Duloxetin 60 mg				keine MMRM-Auswertung durchgeführt		MMRM
Escitalopram 20 mg						
aktiv- und placebokontrolliert						
Detke 2004						
Duloxetin 80 mg	93	21,7 (5,5)	-11,20 (7,11)	-3,04[f] (-4,91; -1,17); 0,002	1,72[f] (-0,20; 3,64); 0,079	LOCF
Duloxetin 120 mg	93	22,1 (6,1)	-13,31 (8,14)	-4,88[f] (-6,75; -3,01); <0,001	-0,13[f] (-2,04; 1,79); 0,898	
Paroxetin 20 mg	85	22,3 (6,2)	-13,22 (7,44)	-4,75[f] (-6,67; -2,84); <0,001		
Placebo	93	21,5 (5,6)	-8,13 (6,22)			

(Fortsetzung)

Tabelle 111 (Fortsetzung): MADRS – Gesamtscore (Duloxetin; sekundäre Auswertung)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Wert bei Studienbeginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b] **(SD)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert**		**Auswertung**
				vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**	
aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)						
Goldstein 2002						
Duloxetin 40–120 mg	68	22,9 (6,2)	-12,91[f] (1,19)[g]	*n. g. (-6,72; -0,04);* 0,047	*n. g. (-5.24,2.95); 0,581*	MMRM
Fluoxetin 20 mg	33	22,6 (6,9)	-11,76[f] (1,72)[g]	*n. g. (-6,39; 1,91);* 0,288		
Placebo	66	25,1 (6,2)	-9,53[f] (1,19)[g]			
Goldstein 2004						
Duloxetin 80 mg	86	22,6 (6,2)	-8,99 (10,08)	*-3,25[f] (-6,16; -0,34)*; 0,029	*-0,83[f] (-3,78; 2,11); 0,578*	LOCF
Paroxetin 20 mg	84	23,1 (7,5)	-8,51 (11,91)	*-2,42[f] (-5,35; 0,51)*; 0,105		
Placebo	88	22,7 (8,0)	-5,75 (9,19)			
HMAQ-B						
Duloxetin 40–120 mg	81	23,8 (7,0)	-10,88[f] (1,02)[g]	*n. g. (-3,87; 2,03);* 0,539	*n. g. (-3,14; 4,19); 0,778*	MMRM
Fluoxetin 20 mg	37	25,7 (7,0)	-11,40[f] (1,56)[g]	*n. g. (-5,21; 2,32);* 0,450		
Placebo	72	24,0 (7,4)	-9,96[f] (1,12)[g]			
HMAT-A						
Duloxetin 80 mg	81	21,0 (7,5)	-7,48 (9,38)	*-1,93 (-4,60; 0,75);* 0,157	*0,28 (-2,42; 2,97); 0,840*	LOCF
Paroxetin 20 mg	87	22,4 (8,3)	-8,48 (10,09)	*-2,20 (-4,83; 0,42);* 0,099		
Placebo	89	22,1 (6,2)	-6,20 (9,20)			
Perahia 2006b						
Duloxetin 80 mg	93	24,7 (4,9)	*-13,86[f] (0,76)[g]*	-1,40[f] (-3,45; 0,65); 0,180	-0,58[f] (-2,68; 1,51); 0,583	LOCF
Duloxetin 120 mg	102	24,7 (6,5)	*-14,41[f] (0,7)[g]*	-1,96[f] (-3,93; 0,02); 0,052	-1,14[f] (-3,15; 0,88); 0,268	
Paroxetin 20 mg	97	24,5 (5,2)	*-13,27[f] (0,75)[g]*	-0,82[f] (-2,85; 1,22); 0,431		
Placebo	99	24,1 (5,9)	*-12,45[f] (0,72)[g]*			

(Fortsetzung)

Tabelle 111 (Fortsetzung): MADRS – Gesamtscore (Duloxetin; sekundäre Auswertung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik; Rohwerte, wenn nicht anders angegeben
c: Angaben beziehen sich auf die randomisierten Patienten, da für die ausgewerteten Patienten keine Angaben zu Studienbeginn vorliegen.
d: Adjustierte Werte
e: Standardabweichung aus Standardfehler berechnet
f: Adjustierte Werte (LS means)
g: Standardfehler
KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, LS: Least Square, MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures, n. g.: nicht genannt / berichtet, SD: Standardabweichung, vs.: versus

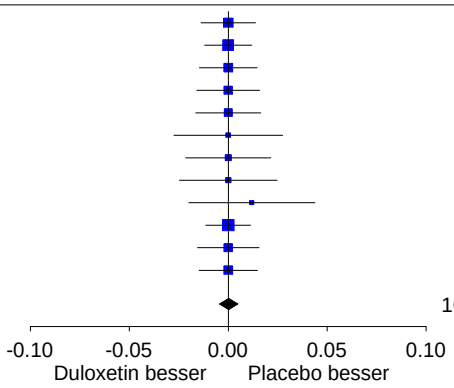
Tabelle 112: HAMD-17 – Gesamtscore (Direktvergleich; sekundäre Auswertung)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Mittelwert bei Studien-beginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studien-beginn**[b] **(SE)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert** **vs. Venlafaxin**	**Auswertung**
HMBU					
Phase II + III					
Duloxetin 60 mg	159	23,14 (3,85)	-14,34[c] (0,51)	k. A. (-0,49; 2,26); 0,204	MMRM
Venlafaxin XR 75–150 mg	163	23,13 (3,4)	-15,23[c] (0,48)		
HMCQ					
Phase II + III					
Duloxetin 60 mg	158	22,26 (3,42)	-14,67[c] (0,55)		MMRM
Venlafaxin XR 75–225mg	166	22,5 (3,08)	-14,84[c] (0,51)	k. A. (-1,28; 1,63);0,816[d]	
Venlafaxin XR 150–225 mg	166	22,25 (3,3)	-14,67[c] (0,52)	k. A. (-1,46; 1,47); 0,997[e]	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik
c: Adjustierte Werte (LS means)
d: Duloxetin vs. Venlafaxin 75–225 mg
e: Duloxetin vs. Venlafaxin 150–225 mg
HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LS: Least Square, MMRM: likelihood-based mixed effects model repeated measures, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus, XR: extended release

Mortalität
Duloxetin vs. Placebo

Studie	Duloxetin n/N	Placebo n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
Brannan 2005	0/141	0/141	11.08	0.00	[-0.01, 0.01]
Brecht 2007	0/162	0/165	14.86	0.00	[-0.01, 0.01]
Detke 2002a	0/128	0/139	9.89	0.00	[-0.01, 0.01]
Detke 2002b	0/123	0/122	8.39	0.00	[-0.02, 0.02]
Detke 2004	0/188	0/93	7.80	0.00	[-0.02, 0.02]
Goldstein 2002	0/70	0/70	2.78	0.00	[-0.03, 0.03]
Goldstein 2004	0/91	0/89	4.56	0.00	[-0.02, 0.02]
HMAQ-B	0/82	0/75	3.46	0.00	[-0.02, 0.02]
HMAT-A	1/84	0/90	2.07	0.01	[-0.02, 0.04]
Nierenberg 2007	0/273	0/137	16.69	0.00	[-0.01, 0.01]
Perahia 2006b	0/196	0/99	8.75	0.00	[-0.02, 0.02]
Raskin 2007	0/207	0/104	9.66	0.00	[-0.01, 0.01]
Gesamt (95%-KI)	1/1745	0/1324	100.00	0.00	[-0.00, 0.00]



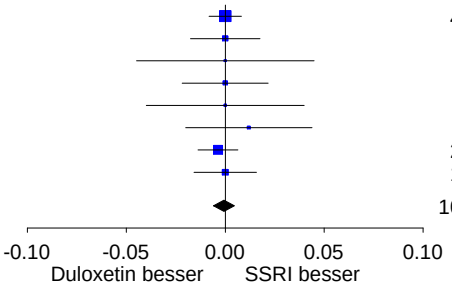
Heterogenität: Q=0.55, df=11 (p=1.000), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.1 (p=0.917), tau²=0.000

Abbildung 172: Meta-Analyse Mortalität, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Mortalität
Duloxetin vs. SSRI

Studie	Duloxetin n/N	SSRI n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
Lee 2007	0/237	0/239	41.06	0.00	[-0.01, 0.01]
Detke 2004	0/188	0/86	9.01	0.00	[-0.02, 0.02]
Goldstein 2002	0/70	0/33	1.37	0.00	[-0.04, 0.04]
Goldstein 2004	0/91	0/87	5.83	0.00	[-0.02, 0.02]
HMAQ-B	0/82	0/37	1.73	0.00	[-0.04, 0.04]
HMAT-A	1/84	0/89	2.70	0.01	[-0.02, 0.04]
Nierenberg 2007	0/273	1/274	27.20	-0.00	[-0.01, 0.01]
Perahia 2006b	0/196	0/97	11.10	0.00	[-0.02, 0.02]
Gesamt (95%-KI)	1/1221	1/942	100.00	-0.00	[-0.01, 0.00]



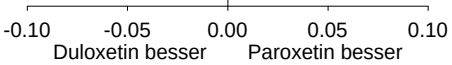
Heterogenität: Q=1.03, df=7 (p=0.994), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.25 (p=0.802), tau²=0.000

Abbildung 173: Meta-Analyse Mortalität, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

Mortalität
Duloxetin vs. Paroxetin

Studie	Duloxetin n/N	Paroxetin n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
Lee 2007	0/237	0/239		58.91	0.00 [-0.01, 0.01]
Detke 2004	0/188	0/86		12.92	0.00 [-0.02, 0.02]
Goldstein 2004	0/91	0/87		8.37	0.00 [-0.02, 0.02]
HMAT-A	1/84	0/89		3.88	0.01 [-0.02, 0.04]
Perahia 2006b	0/196	0/97		15.92	0.00 [-0.02, 0.02]
Gesamt (95%-KI)	1/796	0/598		100.00	0.00 [-0.01, 0.01]



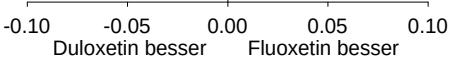
Heterogenität: Q=0.62, df=4 (p=0.961), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.14 (p=0.887), tau²=0.000

Abbildung 174: Meta-Analyse Mortalität, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Mortalität
Duloxetin vs. Fluoxetin

Studie	Duloxetin n/N	Fluoxetin n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
Goldstein 2002	0/70	0/33		44.10	0.00 [-0.04, 0.04]
HMAQ-B	0/82	0/37		55.90	0.00 [-0.04, 0.04]
Gesamt (95%-KI)	0/152	0/70		100.00	0.00 [-0.03, 0.03]



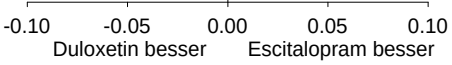
Heterogenität: Q=0, df=1 (p=1.000), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0 (p=1.000), tau²=0.000

Abbildung 175: Meta-Analyse Mortalität, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Mortalität
Duloxetin vs. Escitalopram (Langzeitakutstudien)

Studie	Duloxetin n/N	Escitalopram n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
Wade 2007	1/151	0/143		23.00	0.01 [-0.01, 0.03]
Pigott 2007	0/273	1/274		77.00	-0.00 [-0.01, 0.01]
Gesamt (95%-KI)	1/424	1/417		100.00	-0.00 [-0.01, 0.01]



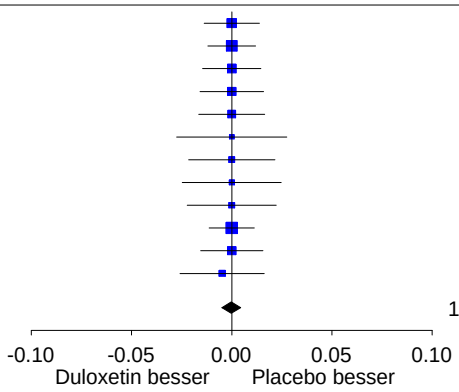
Heterogenität: Q=0.98, df=1 (p=0.321), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.29 (p=0.775), tau²=0.000

Abbildung 176: Meta-Analyse Mortalität, Duloxetin vs. Escitalopram, Langzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Suizidalität
Duloxetin vs. Placebo

Studie	Duloxetin n/N	Placebo n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD	95%-KI
Brannan 2005	0/141	0/141		11.39	0.00	[-0.01, 0.01]
Brecht 2007	0/162	0/165		15.28	0.00	[-0.01, 0.01]
Detke 2002a	0/128	0/139		10.17	0.00	[-0.01, 0.01]
Detke 2002b	0/123	0/122		8.62	0.00	[-0.02, 0.02]
Detke 2004	0/188	0/93		8.01	0.00	[-0.02, 0.02]
Goldstein 2002	0/70	0/70		2.86	0.00	[-0.03, 0.03]
Goldstein 2004	0/91	0/89		4.69	0.00	[-0.02, 0.02]
HMAQ-B	0/82	0/75		3.56	0.00	[-0.02, 0.02]
HMAT-A	0/84	0/90		4.37	0.00	[-0.02, 0.02]
Nierenberg 2007	0/273	0/137		17.16	0.00	[-0.01, 0.01]
Perahia 2006b	0/196	0/99		8.99	0.00	[-0.02, 0.02]
Raskin 2007	1/207	1/104		4.90	-0.00	[-0.03, 0.02]
Gesamt (95%-KI)	1/1745	1/1324		100.00	-0.00	[-0.00, 0.00]



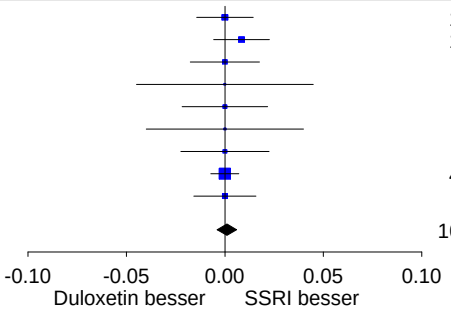
Heterogenität: Q=0.2, df=11 (p=1.000), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.1 (p=0.921), tau²=0.000

Abbildung 177: Meta-Analyse Suizidalität, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Suizidalität
Duloxetin vs. SSRI

Studie	Duloxetin n/N	SSRI n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD	95%-KI
Khan 2007	0/133	0/137		11.50	0.00	[-0.01, 0.01]
Lee 2007	2/237	0/239		11.85	0.01	[-0.01, 0.02]
Detke 2004	0/188	0/86		7.78	0.00	[-0.02, 0.02]
Goldstein 2002	0/70	0/33		1.18	0.00	[-0.04, 0.04]
Goldstein 2004	0/91	0/87		5.04	0.00	[-0.02, 0.02]
HMAQ-B	0/82	0/37		1.50	0.00	[-0.04, 0.04]
HMAT-A	0/84	0/89		4.76	0.00	[-0.02, 0.02]
Nierenberg 2007	0/273	0/274		46.80	0.00	[-0.01, 0.01]
Perahia 2006b	0/196	0/97		9.59	0.00	[-0.02, 0.02]
Gesamt (95%-KI)	2/1354	0/1079		100.00	0.00	[-0.00, 0.01]



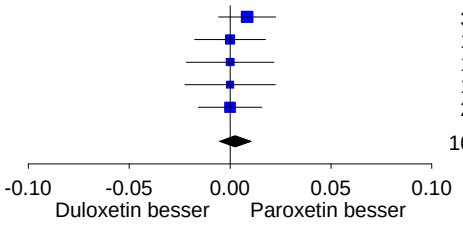
Heterogenität: Q=1.27, df=8 (p=0.996), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.4 (p=0.689), tau²=0.000

Abbildung 178: Meta-Analyse Suizidalität, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

Suizidalität
Duloxetin vs. Paroxetin

Studie	Duloxetin n/N	Paroxetin n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
Lee 2007	2/237	0/239		30.36	0.01 [-0.01, 0.02]
Detke 2004	0/188	0/86		19.95	0.00 [-0.02, 0.02]
Goldstein 2004	0/91	0/87		12.92	0.00 [-0.02, 0.02]
HMAT-A	0/84	0/89		12.20	0.00 [-0.02, 0.02]
Perahia 2006b	0/196	0/97		24.57	0.00 [-0.02, 0.02]
Gesamt (95%-KI)	2/796	0/598		100.00	0.00 [-0.01, 0.01]



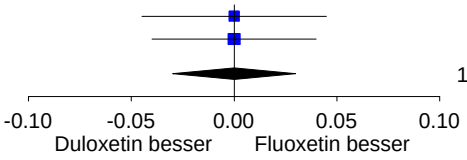
Heterogenität: Q=0.95, df=4 (p=0.917), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.64 (p=0.522), tau²=0.000

Abbildung 179: Meta-Analyse Suizidalität, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Suizidalität
Duloxetin vs. Fluoxetin

Studie	Duloxetin n/N	Fluoxetin n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
Goldstein 2002	0/70	0/33		44.10	0.00 [-0.04, 0.04]
HMAQ-B	0/82	0/37		55.90	0.00 [-0.04, 0.04]
Gesamt (95%-KI)	0/152	0/70		100.00	0.00 [-0.03, 0.03]



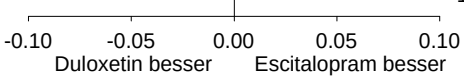
Heterogenität: Q=0, df=1 (p=1.000), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0 (p=1.000), tau²=0.000

Abbildung 180: Meta-Analyse Suizidalität, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Suizidalität
Duloxetin vs. Escitalopram

Studie	Duloxetin n/N	Escitalopram n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
Khan 2007	0/133	0/137		19.73	0.00 [-0.01, 0.01]
Nierenberg 2007	0/273	0/274		80.27	0.00 [-0.01, 0.01]
Gesamt (95%-KI)	0/406	0/411		100.00	0.00 [-0.01, 0.01]



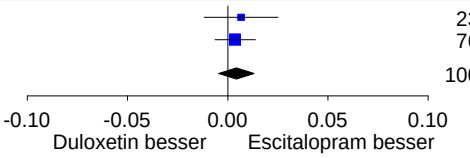
Heterogenität: Q=0, df=1 (p=1.000), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0 (p=1.000), tau²=0.000

Abbildung 181: Meta-Analyse Suizidalität, Duloxetin vs. Escitalopram, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Suizidalität
Duloxetin vs. Escitalopram (Langzeitakutstudien)

Studie	Duloxetin n/N	Escitalopram n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
Wade 2007	1/151	0/143		23.06	0.01 [-0.01, 0.03]
Pigott 2007	1/273	0/274		76.94	0.00 [-0.01, 0.01]
Gesamt (95%-KI)	2/424	0/417		100.00	0.00 [-0.00, 0.01]



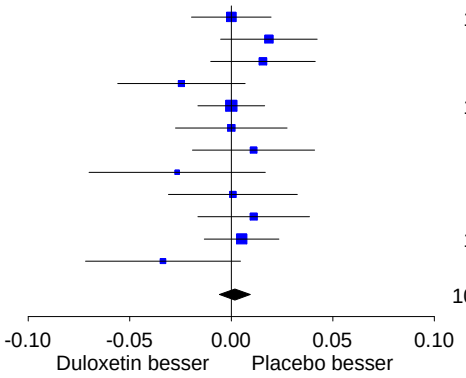
Heterogenität: Q=0.08, df=1 (p=0.776), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.96 (p=0.338), tau²=0.000

Abbildung 182: Meta-Analyse Suizidalität, Duloxetin vs. Escitalopram, Langzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Duloxetin vs. Placebo

Studie	Duloxetin n/N	Placebo n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
Brannan 2005	1/141	1/141		13.01	-0.00 [-0.02, 0.02]
Brecht 2007	3/162	0/165		9.23	0.02 [-0.01, 0.04]
Detke 2002a	2/128	0/139		7.97	0.02 [-0.01, 0.04]
Detke 2002b	0/123	3/122		5.50	-0.02 [-0.06, 0.01]
Detke 2004	0/188	0/93		17.52	0.00 [-0.02, 0.02]
Goldstein 2002	0/70	0/70		7.06	0.00 [-0.03, 0.03]
Goldstein 2004	1/91	0/89		5.97	0.01 [-0.02, 0.04]
HMAQ-B	0/82	2/75		2.96	-0.03 [-0.07, 0.02]
HMAT-A	1/84	1/90		5.40	0.00 [-0.03, 0.03]
Nierenberg 2007	7/273	2/137		7.08	0.01 [-0.02, 0.04]
Perahia 2006b	1/196	0/99		14.49	0.01 [-0.01, 0.02]
Raskin 2007	1/207	4/104		3.80	-0.03 [-0.07, 0.00]
Gesamt (95%-KI)	17/1745	13/1324		100.00	0.00 [-0.01, 0.01]



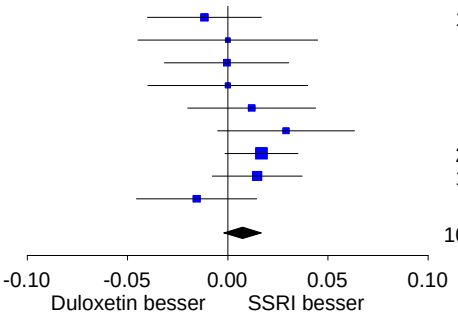
Heterogenität: Q=12.02, df=11 (p=0.362), I²=8.5%
Gesamteffekt: Z Score=0.45 (p=0.652), tau²=0.000

Abbildung 183: Meta-Analyse SUEs, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, RD: Risikodifferenz, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Duloxetin vs. SSRI

Studie	Duloxetin n/N	SSRI n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD	95%-KI
Detke 2004	0/188	1/86		10.96	-0.01	[-0.04, 0.02]
Goldstein 2002	0/70	0/33		4.36	0.00	[-0.04, 0.04]
Goldstein 2004	1/91	1/87		9.15	-0.00	[-0.03, 0.03]
HMAQ-B	0/82	0/37		5.53	0.00	[-0.04, 0.04]
HMAT-A	1/84	0/89		8.62	0.01	[-0.02, 0.04]
Khan 2007	5/138	1/140		7.53	0.03	[-0.01, 0.06]
Lee 2007	4/238	0/240		26.63	0.02	[-0.00, 0.03]
Nierenberg 2007	7/273	3/274		17.45	0.01	[-0.01, 0.04]
Perahia 2006b	1/196	2/97		9.77	-0.02	[-0.05, 0.01]
Gesamt (95%-KI)	19/1360	8/1083		100.00	0.01	[-0.00, 0.02]



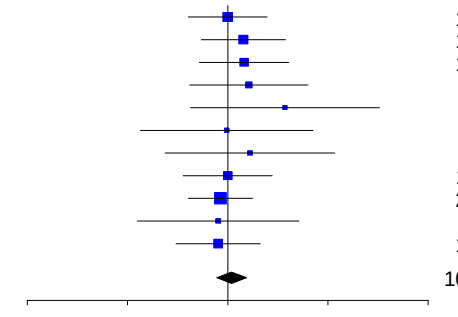
Heterogenität: Q=7.51, df=8 (p=0.483), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=1.55 (p=0.122), tau²=0.000

Abbildung 184: Meta-Analyse SUEs, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, RD: Risikodifferenz, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Blutdruck
Duloxetin vs. Placebo

Studie	Duloxetin n/N	Placebo n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD	95%-KI
Brannan 2005	1/141	1/141		14.14	-0.00	[-0.02, 0.02]
Detke 2002a	1/128	0/139		12.34	0.01	[-0.01, 0.03]
Detke 2002b	1/123	0/122		10.92	0.01	[-0.01, 0.03]
Detke 2004	4/188	1/93		6.27	0.01	[-0.02, 0.04]
Goldstein 2002	2/70	0/70		2.45	0.03	[-0.02, 0.08]
Goldstein 2004	2/91	2/89		2.92	-0.00	[-0.04, 0.04]
HMAQ-B	2/82	1/75		3.03	0.01	[-0.03, 0.05]
HMAT-A	0/84	0/90		10.96	0.00	[-0.02, 0.02]
Nierenberg 2007	1/273	1/137		21.32	-0.00	[-0.02, 0.01]
Perahia 2006b	5/196	3/99		3.33	-0.00	[-0.05, 0.04]
Raskin 2007	1/207	1/104		12.30	-0.00	[-0.03, 0.02]
Gesamt (95%-KI)	20/1583	10/1159		100.00	0.00	[-0.01, 0.01]



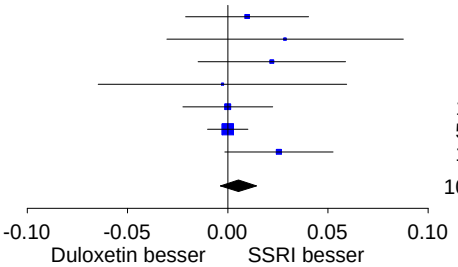
Heterogenität: Q=3.44, df=10 (p=0.969), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.53 (p=0.597), tau²=0.000

Abbildung 185: Meta-Analyse Bluthochdruck, Duloxetin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Blutdruck
Duloxetin vs. SSRI

Studie	Duloxetin n/N	SSRI n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
Detke 2004	4/188	1/86		8.25	0.01 [-0.02, 0.04]
Goldstein 2002	2/70	0/33		2.30	0.03 [-0.03, 0.09]
Goldstein 2004	2/91	0/87		5.81	0.02 [-0.01, 0.06]
HMAQ-B	2/82	1/37		2.08	-0.00 [-0.06, 0.06]
HMAT-A	0/84	0/89		14.93	0.00 [-0.02, 0.02]
Nierenberg 2007	1/273	1/274		56.13	0.00 [-0.01, 0.01]
Perahia 2006b	5/196	0/97		10.51	0.03 [-0.00, 0.05]
Gesamt (95%-KI)	16/984	3/703		100.00	0.01 [-0.00, 0.01]



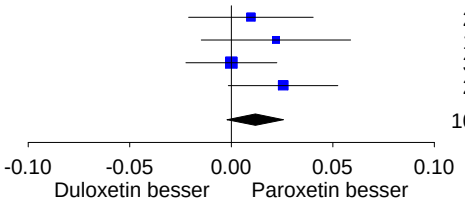
Heterogenität: Q=6.37, df=6 (p=0.383), I²=5.8%
Gesamteffekt: Z Score=1.16 (p=0.246), tau²=0.000

Abbildung 186: Meta-Analyse Bluthochdruck, Duloxetin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

Blutdruck
Duloxetin vs. Paroxetin

Studie	Duloxetin n/N	Paroxetin n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
Detke 2004	4/188	1/86		20.57	0.01 [-0.02, 0.04]
Goldstein 2004	2/91	0/87		14.30	0.02 [-0.01, 0.06]
HMAT-A	0/84	0/89		38.61	0.00 [-0.02, 0.02]
Perahia 2006b	5/196	0/97		26.52	0.03 [-0.00, 0.05]
Gesamt (95%-KI)	11/559	1/359		100.00	0.01 [-0.00, 0.03]



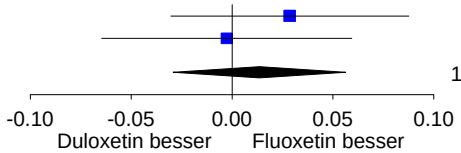
Heterogenität: Q=2.55, df=3 (p=0.466), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=1.67 (p=0.095), tau²=0.000

Abbildung 187: Meta-Analyse Bluthochdruck, Duloxetin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Blutdruck
Duloxetin vs. Fluoxetin

Studie	Duloxetin n/N	Fluoxetin n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
Goldstein 2002	2/70	0/33		52.53	0.03 [-0.03, 0.09]
HMAQ-B	2/82	1/37		47.47	-0.00 [-0.06, 0.06]
Gesamt (95%-KI)	4/152	1/70		100.00	0.01 [-0.03, 0.06]



Heterogenität: Q=0.5, df=1 (p=0.478), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.62 (p=0.534), tau²=0.000

Abbildung 188: Meta-Analyse Bluthochdruck, Duloxetin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

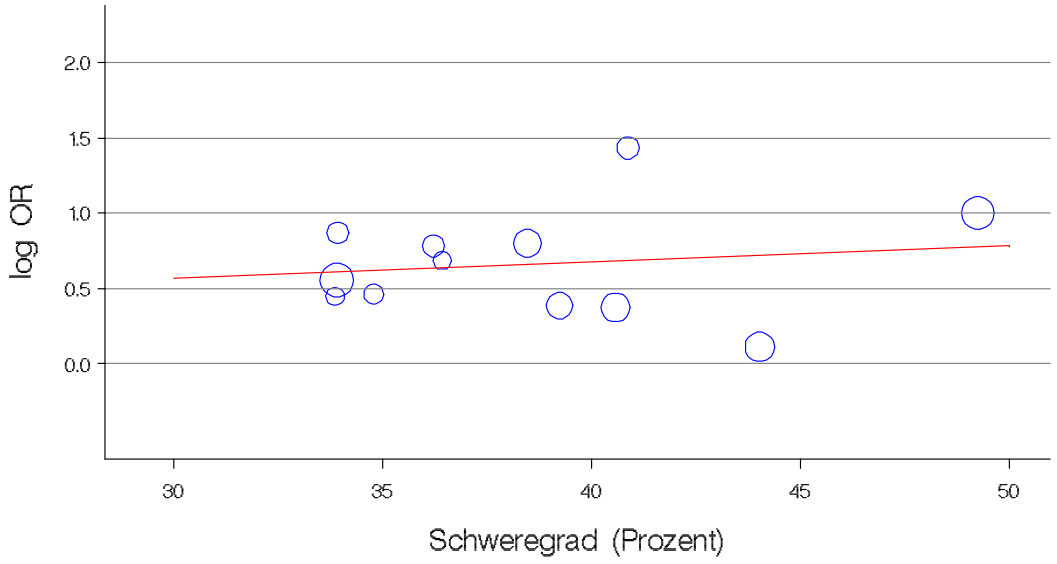


Abbildung 189: Meta-Regression Schweregrad, Duloxetin vs. Placebo, Remission (Steigungsparameter: 0,0103; p = 0,65 (Interaktionstest))

OR: Odds Ratio

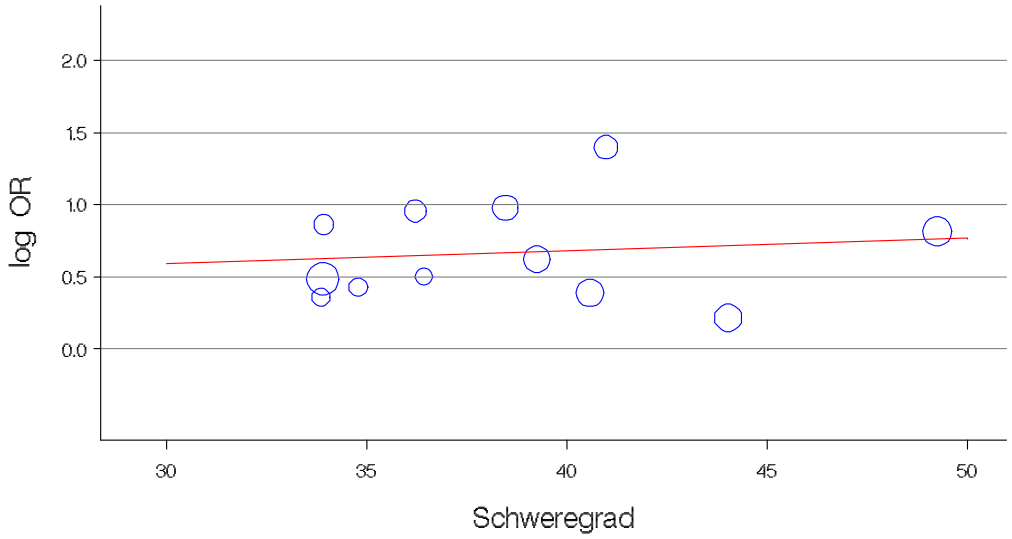


Abbildung 190: Meta-Regression Schweregrad, Duloxetin vs. Placebo, Ansprechen (Steigungsparameter: 0,0075; p = 0,74 (Interaktionstest))

OR: Odds Ratio

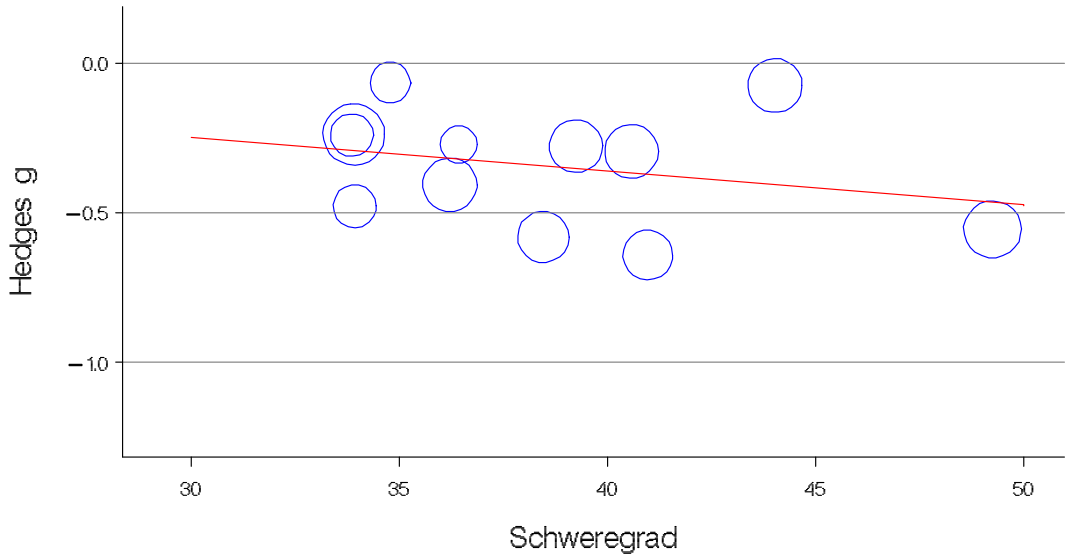


Abbildung 191: Meta-Regression Schweregrad, Duloxetin vs. Placebo, Gesamtscore (Steigungsparameter: -0,0110; p = 0,36 (Interaktionstest))

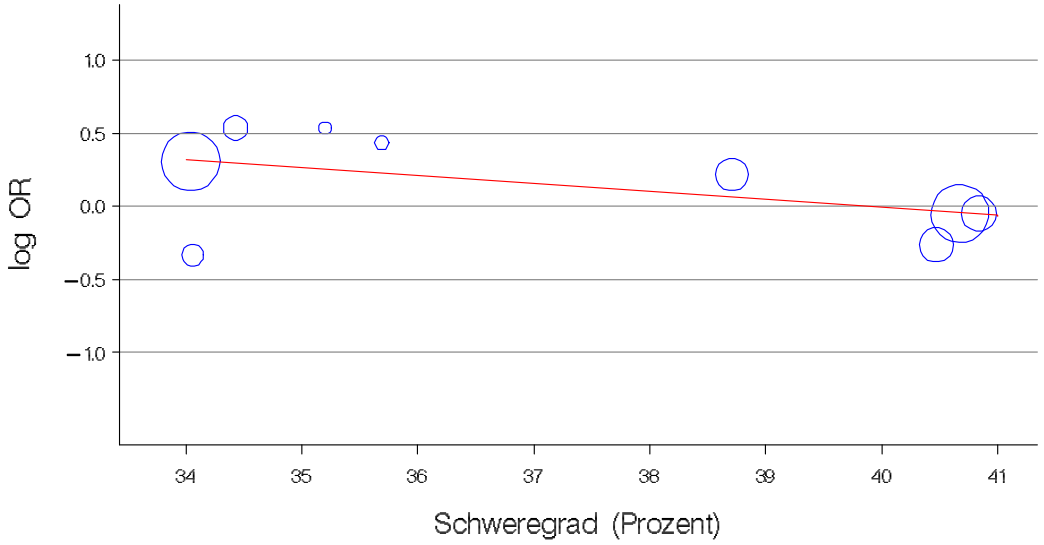


Abbildung 192: Meta-Regression Schweregrad, Duloxetin vs. SSRI, Remission (Steigungsparameter: -0,0513; p = 0,07 (Interaktionstest))

OR: Odds Ratio, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

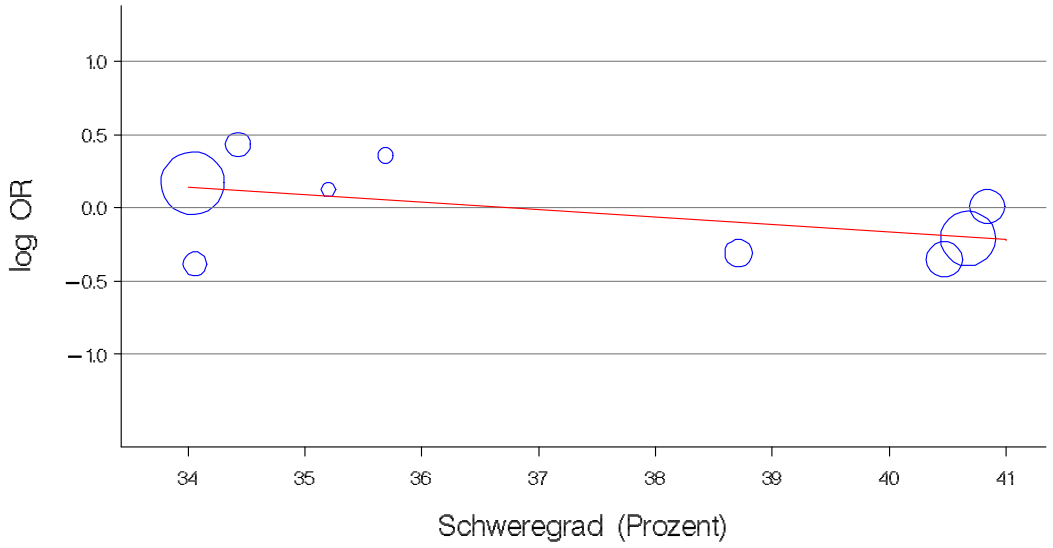


Abbildung 193: Meta-Regression Schweregrad, Duloxetin vs. SSRI, Ansprechen (Steigungsparameter: -0,0542; p = 0,06 (Interaktionstest))

OR: Odds Ratio, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

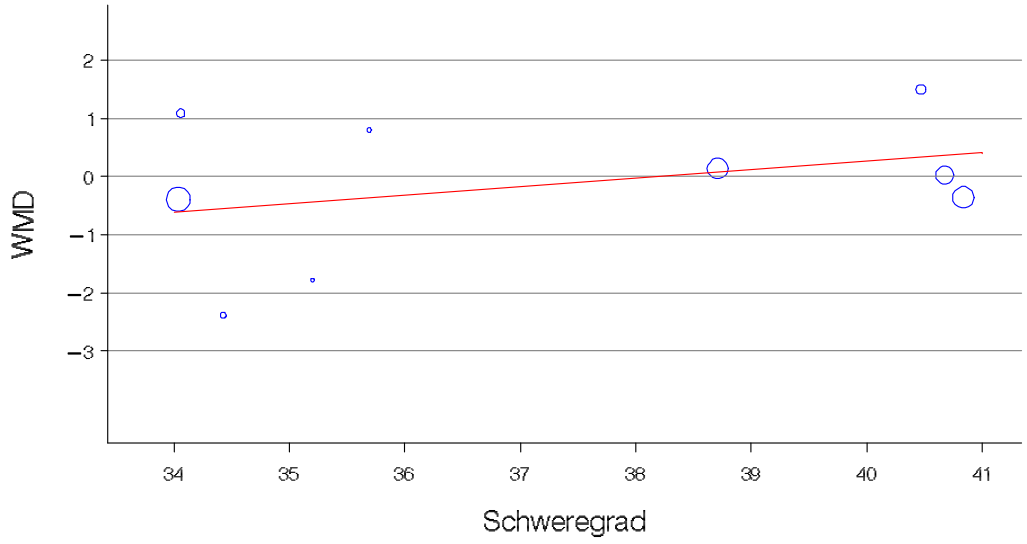
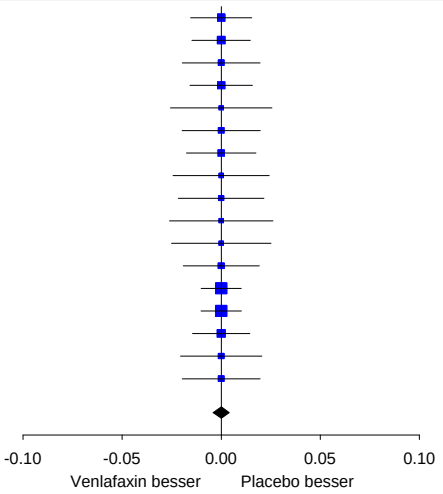


Abbildung 194: Meta-Regression Schweregrad, Duloxetin vs. SSRI, Gesamtscore (Steigungsparameter: 0,0788; p = 0,38 (Interaktionstest))

SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, WMD: Weighted mean difference

Mortalität
Venlafaxin vs. Placebo

Studie	Venlafaxin n/N	Placebo n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD	95%-KI
Cunningham 1997	0/193	0/100		6.81	0.00	[-0.02, 0.02]
Khan 1998	0/286	0/98		7.43	0.00	[-0.01, 0.01]
Mendels 1993	0/155	0/78		4.22	0.00	[-0.02, 0.02]
Rudolph 1998	0/266	0/92		6.55	0.00	[-0.02, 0.02]
Schweizer 1994	0/73	0/78		2.48	0.00	[-0.03, 0.03]
Thase 1997	0/95	0/102		4.19	0.00	[-0.02, 0.02]
0600C1-217-US-CSR-45150	0/132	0/97		5.28	0.00	[-0.02, 0.02]
0600A-303-US	0/79	0/80		2.75	0.00	[-0.02, 0.02]
0600A1-343-GMR-25304	0/139	0/71		3.48	0.00	[-0.02, 0.02]
Cunningham 1994	0/72	0/76		2.39	0.00	[-0.03, 0.03]
Lecrubier 1997	0/78	0/76		2.58	0.00	[-0.03, 0.03]
Nemeroff 2007	0/100	0/102		4.41	0.00	[-0.02, 0.02]
AK 130939	0/198	0/187		15.82	0.00	[-0.01, 0.01]
WXL 101497	0/187	0/197		15.74	0.00	[-0.01, 0.01]
0600C1-402-US-CA-CSR-48579	0/295	0/100		7.75	0.00	[-0.01, 0.01]
GMA-016-CSR	0/94	0/95		3.87	0.00	[-0.02, 0.02]
Schatzberg 2006	0/102	0/96		4.23	0.00	[-0.02, 0.02]
Gesamt (95%-KI)	0/2544	0/1725		100.00	0.00	[-0.00, 0.00]



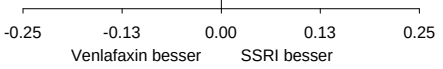
Heterogenität: Q=0, df=16 (p=1.000), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0 (p=1.000), tau²=0.000

Abbildung 195: Meta-Analyse Mortalität, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Mortalität
Venlafaxin vs. SSRI

Studie	Venlafaxin n/N	SSRI n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD	95%-KI
Clerk 1994	1/34	0/34		0.38	0.03	[-0.05, 0.11]
Dierick 1996	0/153	1/161		7.60	-0.01	[-0.02, 0.01]
Keller 2007a	1/820	1/275		40.27	-0.00	[-0.01, 0.01]
0600A1-347-FR-NE-CSR	1/63	0/29		0.65	0.02	[-0.04, 0.07]
0600A1-349-NE-UK-CSR	0/82	0/85		4.24	0.00	[-0.02, 0.02]
0600-428-IT-SDC-3993	1/57	0/55		1.00	0.02	[-0.03, 0.07]
Nemeroff 2007	0/100	0/102		6.17	0.00	[-0.02, 0.02]
0600C1-402-US-CA-CSR-48579	0/295	1/293		25.71	-0.00	[-0.01, 0.01]
GMA-016-CSR	0/94	0/99		5.63	0.00	[-0.02, 0.02]
Corya 2006	0/59	0/60		2.18	0.00	[-0.03, 0.03]
Schatzberg 2006	0/102	0/100		6.17	0.00	[-0.02, 0.02]
Gesamt (95%-KI)	4/1859	3/1293		100.00	-0.00	[-0.01, 0.00]



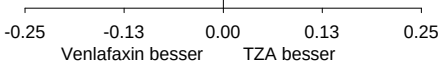
Heterogenität: Q=2.53, df=10 (p=0.990), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.8 (p=0.426), tau²=0.000

Abbildung 196: Meta-Analyse Mortalität, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

Mortalität
Venlafaxin vs. TZA

Studie	Venlafaxin n/N	TZA n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD	95%-KI
Samuelian 1998	0/52	0/50		13.67	0.00	[-0.04, 0.04]
Sauer 2003	0/79	0/77		31.47	0.00	[-0.02, 0.02]
0600A-321-GMR-18105	0/64	0/65		21.67	0.00	[-0.03, 0.03]
Lecrubier 1997	0/78	0/75		30.27	0.00	[-0.03, 0.03]
Mahapatra 1997	1/44	3/48		2.91	-0.04	[-0.12, 0.04]
Gesamt (95%-KI)	1/317	3/315		100.00	-0.00	[-0.02, 0.01]



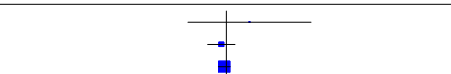
Heterogenität: Q=1.3, df=4 (p=0.861), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.16 (p=0.870), tau²=0.000

Abbildung 197: Meta-Analyse Mortalität, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population –wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, TZA: tri- und tetrazyklische Antidepressiva, vs.: versus

Mortalität
Venlafaxin vs. Fluoxetin

Studie	Venlafaxin n/N	Fluoxetin n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD	95%-KI
Clerk 1994	1/34	0/34		0.55	0.03	[-0.05, 0.11]
Dierick 1996	0/153	1/161		11.12	-0.01	[-0.02, 0.01]
Keller 2007a	1/820	1/275		58.88	-0.00	[-0.01, 0.01]
Nemeroff 2007	0/100	0/102		9.02	0.00	[-0.02, 0.02]
GMA-016-CSR	0/94	0/99		8.23	0.00	[-0.02, 0.02]
Corya 2006	0/59	0/60		3.18	0.00	[-0.03, 0.03]
Schatzberg 2006	0/102	0/100		9.02	0.00	[-0.02, 0.02]
Gesamt (95%-KI)	2/1362	2/831		100.00	-0.00	[-0.01, 0.00]



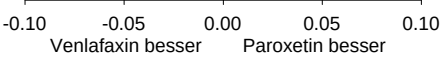
Heterogenität: Q=1.07, df=6 (p=0.983), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.66 (p=0.506), tau²=0.000

Abbildung 198: Meta-Analyse Mortalität, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Mortalität
Venlafaxin vs. Paroxetin

Studie	Venlafaxin n/N	Paroxetin n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD	95%-KI
0600A1-349-NE-UK-CSR	0/82	0/85		80.96	0.00	[-0.02, 0.02]
0600-428-IT-SDC-3993	1/57	0/55		19.04	0.02	[-0.03, 0.07]
Gesamt (95%-KI)	1/139	0/140		100.00	0.00	[-0.02, 0.02]



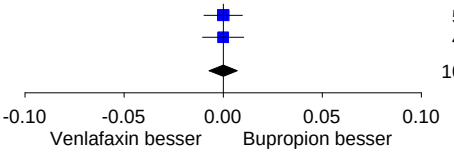
Heterogenität: Q=0.53, df=1 (p=0.469), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.31 (p=0.757), tau²=0.000

Abbildung 199: Meta-Analyse Mortalität, Venlafaxin vs. Paroxetin, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Mortalität
Venlafaxin vs. Bupropion

Studie	Venlafaxin n/N	Bupropion n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
AK 130939	0/198	0/203		53.45	0.00 [-0.01, 0.01]
WXL 101497	0/187	0/187		46.55	0.00 [-0.01, 0.01]
Gesamt (95%-KI)	0/385	0/390		100.00	0.00 [-0.01, 0.01]



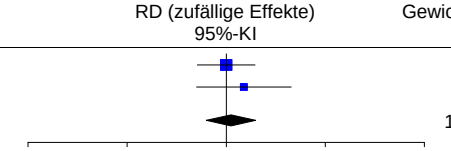
Heterogenität: Q=0, df=1 (p=1.000), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0 (p=1.000), tau²=0.000

Abbildung 200: Meta-Analyse Mortalität, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Mortalität
Venlafaxin vs. Placebo (Rezidivprophylaxe, Langzeittherapie)

Studie	Venlafaxin n/N	Placebo n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
Kocsis 2007	0/132	0/135		72.91	0.00 [-0.01, 0.01]
Montgomery 2004a	1/112	0/123		27.09	0.01 [-0.01, 0.03]
Gesamt (95%-KI)	1/244	0/258		100.00	0.00 [-0.01, 0.01]



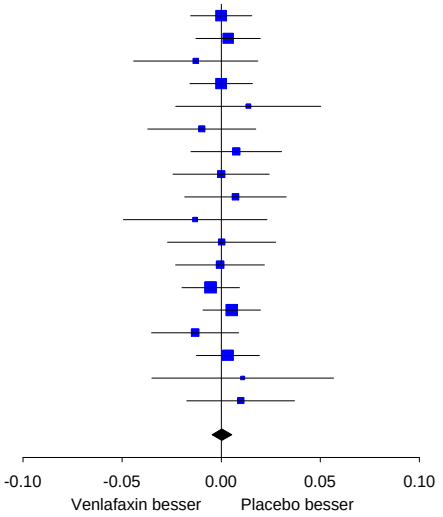
Heterogenität: Q=0.46, df=1 (p=0.497), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.38 (p=0.705), tau²=0.000

Abbildung 201: Meta-Analyse Mortalität, Venlafaxin vs. Placebo, Rezidivprophylaxe, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Suizidalität
Venlafaxin vs. Placebo

Studie	Venlafaxin n/N	Placebo n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
Cunningham 1997	0/193	0/100		10.06	0.00 [-0.02, 0.02]
Khan 1998	1/286	0/98		9.06	0.00 [-0.01, 0.02]
Mendels 1993	0/155	1/78		2.43	-0.01 [-0.04, 0.02]
Rudolph 1998	0/266	0/92		9.67	0.00 [-0.02, 0.02]
Schweizer 1994	1/73	0/78		1.79	0.01 [-0.02, 0.05]
Thase 1997	0/95	1/102		3.23	-0.01 [-0.04, 0.02]
0600C1-217-US-CSR-45150	1/132	0/97		4.60	0.01 [-0.02, 0.03]
0600A-303-US	0/79	0/80		4.07	0.00 [-0.02, 0.02]
0600A1-343-GMR-25304	1/139	0/71		3.64	0.01 [-0.02, 0.03]
Cunningham 1994	0/72	1/76		1.83	-0.01 [-0.05, 0.02]
Nemeroff 2007	1/100	1/102		3.21	0.00 [-0.03, 0.03]
Silverstone 1999	1/128	1/119		4.78	-0.00 [-0.02, 0.02]
AK 130939	0/198	1/187		11.41	-0.01 [-0.02, 0.01]
WXL 101497	1/187	0/197		11.38	0.01 [-0.01, 0.02]
0600A1-372-US-GMR-32822	0/156	2/152		4.98	-0.01 [-0.04, 0.01]
0600C1-402-US-CA-CSR-48579	1/295	0/100		9.48	0.00 [-0.01, 0.02]
GMA-016-CSR	3/94	2/95		1.14	0.01 [-0.03, 0.06]
Schatzberg 2006	1/102	0/96		3.25	0.01 [-0.02, 0.04]
Gesamt (95%-KI)	12/2750	10/1920		100.00	0.00 [-0.00, 0.01]



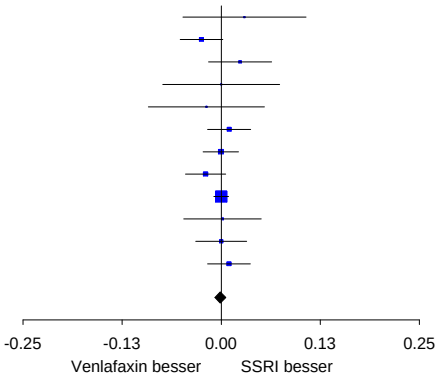
Heterogenität: Q=6.29, df=17 (p=0.991), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.16 (p=0.876), tau²=0.000

Abbildung 202: Meta-Analyse Suizidalität, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Suizidalität
Venlafaxin vs. SSRI

Studie	Venlafaxin n/N	SSRI n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
Clerk 1994	1/34	0/34		0.77	0.03 [-0.05, 0.11]
Dierick 1996	0/153	4/161		6.43	-0.02 [-0.05, 0.00]
Sir 2005	2/84	0/79		2.92	0.02 [-0.02, 0.06]
0600A-332-US-GMR-21989	0/27	0/24		0.86	0.00 [-0.07, 0.07]
0600A1-347-FR-NE-CSR	1/63	1/29		0.87	-0.02 [-0.09, 0.05]
Nemeroff 2007	1/100	0/102		6.30	0.01 [-0.02, 0.04]
Silverstone 1999	1/128	1/121		9.41	-0.00 [-0.02, 0.02]
0600A1-372-US-GMR-32822	0/156	3/152		7.26	-0.02 [-0.05, 0.01]
0600C1-402-US-CA-CSR-48579	1/295	1/293		52.37	-0.00 [-0.01, 0.01]
GMA-016-CSR	3/94	3/99		1.93	0.00 [-0.05, 0.05]
Corya 2006	0/59	0/60		4.46	0.00 [-0.03, 0.03]
Schatzberg 2006	1/102	0/100		6.42	0.01 [-0.02, 0.04]
Gesamt (95%-KI)	11/1295	13/1254		100.00	-0.00 [-0.01, 0.01]



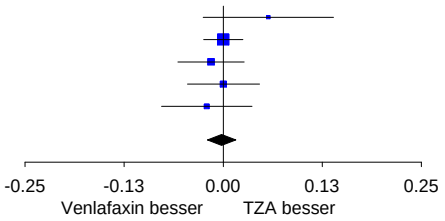
Heterogenität: Q=8.68, df=11 (p=0.651), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.3 (p=0.764), tau²=0.000

Abbildung 203: Meta-Analyse Suizidalität, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

Suizidalität
Venlafaxin vs. TZA

Studie	Venlafaxin n/N	TZA n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD	95%-KI
Samuelian 1998	4/52	1/50		4.71	0.06	[-0.03, 0.14]
Sauer 2003	0/79	0/77		51.94	0.00	[-0.02, 0.02]
0600A-321-GMR-18105	0/64	1/65		18.23	-0.02	[-0.06, 0.03]
0600A-326-GMR-20004	1/60	1/61		15.39	0.00	[-0.05, 0.05]
Mahapatra 1997	0/44	1/48		9.74	-0.02	[-0.08, 0.04]
Gesamt (95%-KI)	5/299	4/301		100.00	-0.00	[-0.02, 0.02]



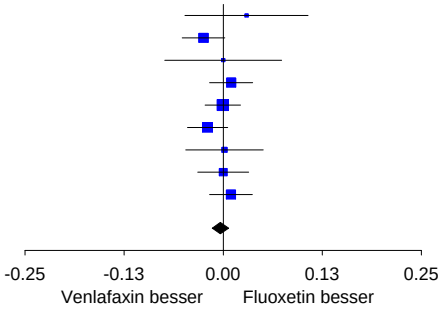
Heterogenität: Q=3.12, df=4 (p=0.538), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.22 (p=0.824), tau²=0.000

Abbildung 204: Meta-Analyse Suizidalität, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, TZA: tri- und tetrazyklische Antidepressiva, vs.: versus

Suizidalität
Venlafaxin vs. Fluoxetin

Studie	Venlafaxin n/N	Fluoxetin n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD	95%-KI
Clerk 1994	1/34	0/34		1.75	0.03	[-0.05, 0.11]
Dierick 1996	0/153	4/161		14.68	-0.02	[-0.05, 0.00]
0600A-332-US-GMR-21989	0/27	0/24		1.95	0.00	[-0.07, 0.07]
Nemeroff 2007	1/100	0/102		14.37	0.01	[-0.02, 0.04]
Silverstone 1999	1/128	1/121		21.47	-0.00	[-0.02, 0.02]
0600A1-372-US-GMR-32822	0/156	3/152		16.56	-0.02	[-0.05, 0.01]
GMA-016-CSR	3/94	3/99		4.40	0.00	[-0.05, 0.05]
Corya 2006	0/59	0/60		10.17	0.00	[-0.03, 0.03]
Schatzberg 2006	1/102	0/100		14.65	0.01	[-0.02, 0.04]
Gesamt (95%-KI)	7/853	11/853		100.00	-0.00	[-0.01, 0.01]

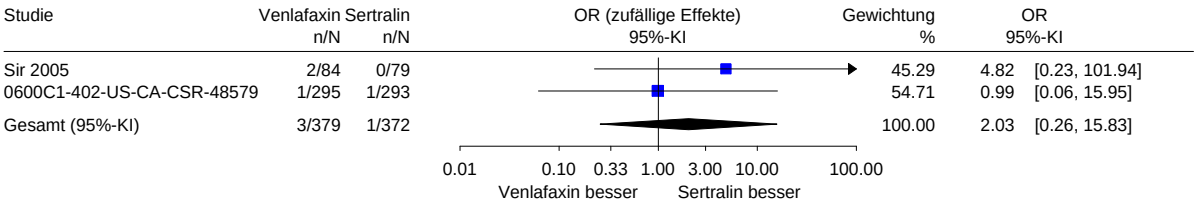


Heterogenität: Q=6.67, df=8 (p=0.573), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.68 (p=0.498), tau²=0.000

Abbildung 205: Meta-Analyse Suizidalität, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Suizidalität
Venlafaxin vs. Sertralin

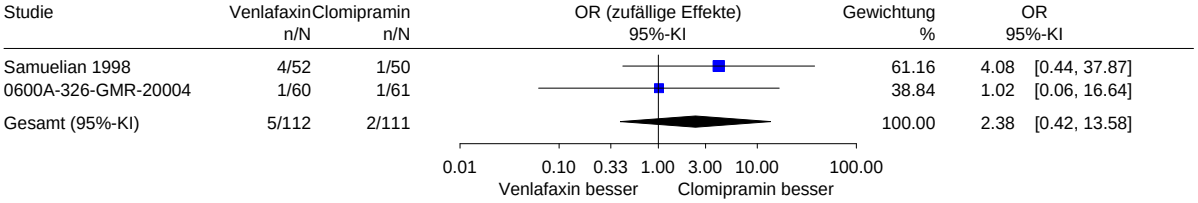


Heterogenität: Q=0.57, df=1 (p=0.449), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.68 (p=0.499), tau²=0.000

Abbildung 206: Meta-Analyse Suizidalität, Venlafaxin vs. Sertralin, Kurzzeit-Akutstudien, OR

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Suizidalität
Venlafaxin vs. Clomipramin

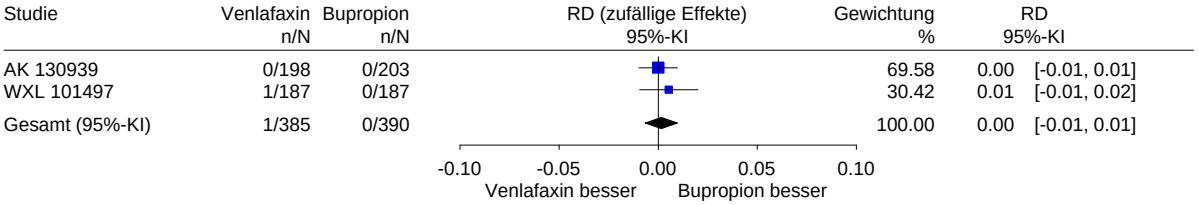


Heterogenität: Q=0.59, df=1 (p=0.444), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.98 (p=0.329), tau²=0.000

Abbildung 207: Meta-Analyse Suizidalität, Venlafaxin vs. Clomipramin, Kurzzeit-Akutstudien, OR

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Suizidalität
Venlafaxin vs. Bupropion



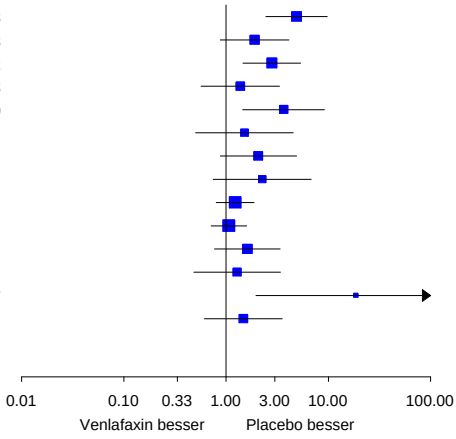
Heterogenität: Q=0.4, df=1 (p=0.526), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.39 (p=0.696), tau²=0.000

Abbildung 208: Meta-Analyse Suizidalität, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Unerwünschte Ereignisse (leichte Mängel)
Venlafaxin vs. Placebo

Studie	Venlafaxin n/N	Placebo n/N	OR 95%-KI	OR 95%-KI
Khan 1998	270/286	76/98	4.88	[2.44, 9.76]
Mendels 1993	139/155	64/78	1.90	[0.87, 4.13]
Rudolph 1998	242/266	72/92	2.80	[1.46, 5.36]
Schweizer 1994	63/73	64/78	1.38	[0.57, 3.33]
600A-303-US	72/79	59/80	3.66	[1.46, 9.21]
0600A1-343-GMR-25304	131/139	65/71	1.51	[0.50, 4.54]
Nemeroff 2007	93/102	85/102	2.07	[0.87, 4.88]
Silverstone 1999	123/128	109/119	2.26	[0.75, 6.81]
AK130939	137/198	121/187	1.23	[0.80, 1.87]
WXL101497	93/187	95/197	1.06	[0.71, 1.59]
0600C1-402-US-CA-CSR-48579	272/295	88/100	1.61	[0.77, 3.37]
GMA-016-CSR	87/95	85/95	1.28	[0.48, 3.40]
De Vasconcelos Cunha 2007	13/14	7/17	18.57	[1.95, 176.49]
Schatzberg 2006	94/104	83/96	1.47	[0.61, 3.53]



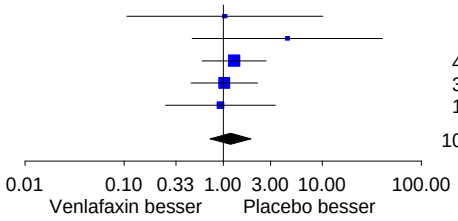
Heterogenität: Q=27, df=13 (p=0.012), I²=51.9%

Abbildung 209: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Hypertonierate (erhöhter diastolischer Blutdruck, Def. 1)
Venlafaxin vs. Placebo

Studie	Venlafaxin n/N	Placebo n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
Rudolph 1998	3/266	1/92	4.28	1.04	[0.11, 10.10]
Thase 1997	4/95	1/102	4.54	4.44	[0.49, 40.45]
AK130939	17/167	14/173	40.29	1.29	[0.61, 2.70]
WXL101497	14/175	14/179	37.19	1.02	[0.47, 2.22]
Schatzberg 2006	5/102	5/96	13.70	0.94	[0.26, 3.35]
Gesamt (95%-KI)	43/805	35/642	100.00	1.19	[0.74, 1.90]



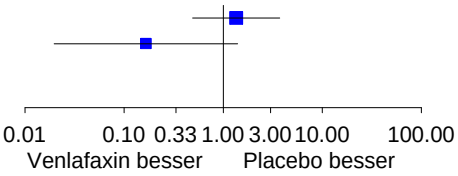
Heterogenität: Q=1.71, df=4 (p=0.790), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.71 (p=0.476), tau²=0.000

Abbildung 210: Meta-Analyse Bluthochdruck, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien, diastolisch, Definition 1

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Hypertonierate (erhöhter systolischer Blutdruck, Def. 1)
Venlafaxin vs. Placebo

Studie	Venlafaxin n/N	Placebo n/N	OR 95%-KI	OR 95%-KI
AK130939	9/167	7/173		1.35 [0.49, 3.71]
WXL101497	1/175	6/179		0.17 [0.02, 1.39]



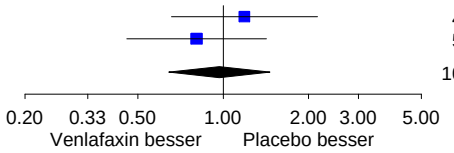
Heterogenität: Q=3.16, df=1 (p=0.076), I²=68.3%

Abbildung 211: Meta-Analyse Bluthochdruck, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien, systolisch, Definition 1

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Hypertonierate (erhöhter diastolischer Blutdruck, Def. 2)
Venlafaxin vs. Placebo

Studie	Venlafaxin n/N	Placebo n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
AK130939	28/195	23/186		47.78	1.19 [0.66, 2.15]
WXL101497	25/185	32/197		52.22	0.81 [0.46, 1.42]
Gesamt (95%-KI)	53/380	55/383		100.00	0.97 [0.64, 1.46]



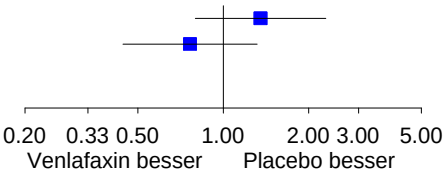
Heterogenität: Q=0.86, df=1 (p=0.353), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.15 (p=0.884), tau²=0.000

Abbildung 212: Meta-Analyse Bluthochdruck, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien, diastolisch, Definition 2

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Hypertonierate (erhöhter systolischer Blutdruck, Def. 2)
Venlafaxin vs. Placebo

Studie	Venlafaxin n/N	Placebo n/N	OR 95%-KI	OR 95%-KI
AK130939	39/195	29/186		1.35 [0.80, 2.30]
WXL101497	27/185	36/197		0.76 [0.44, 1.32]



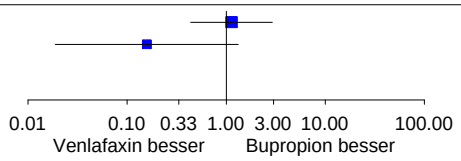
Heterogenität: Q=2.17, df=1 (p=0.140), I²=54%

Abbildung 213: Meta-Analyse Bluthochdruck, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien, systolisch, Definition 2

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Hypertonierate (erhöhter systolischer Blutdruck, Def. 1)
Venlafaxin vs. Bupropion

Studie	Venlafaxin n/N	Bupropion n/N	OR 95%-KI	OR 95%-KI
AK130939	9/167	9/188		1.13 [0.44, 2.92]
WXL101497	1/175	6/171		0.16 [0.02, 1.33]



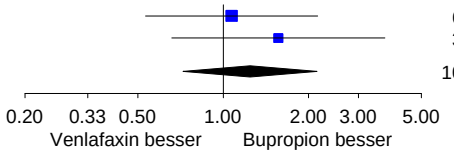
Heterogenität: Q=2.84, df=1 (p=0.092), I²=64.8%

Abbildung 214: Meta-Analyse Bluthochdruck, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien, systolisch, Definition 1

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Hypertonierate (erhöhter diastolischer Blutdruck, Def. 1)
Venlafaxin vs. Bupropion

Studie	Venlafaxin n/N	Bupropion n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
AK130939	17/167	18/188		60.56	1.07 [0.53, 2.15]
WXL101497	14/175	9/171		39.44	1.57 [0.66, 3.72]
Gesamt (95%-KI)	31/342	27/359		100.00	1.24 [0.72, 2.14]



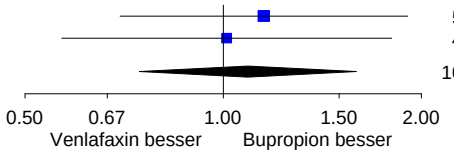
Heterogenität: Q=0.45, df=1 (p=0.503), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.79 (p=0.432), tau²=0.000

Abbildung 215: Meta-Analyse Bluthochdruck, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien, diastolisch, Definition 1

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Hypertonierate (erhöhter systolischer Blutdruck, Def. 2)
Venlafaxin vs. Bupropion

Studie	Venlafaxin n/N	Bupropion n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
AK130939	39/195	36/202		56.82	1.15 [0.70, 1.91]
WXL101497	27/185	27/187		43.18	1.01 [0.57, 1.80]
Gesamt (95%-KI)	66/380	63/389		100.00	1.09 [0.75, 1.59]

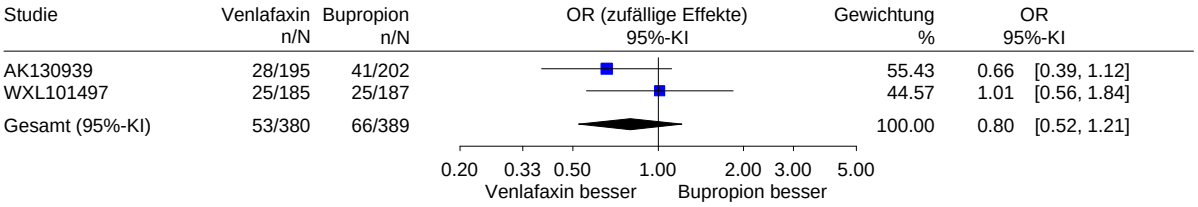


Heterogenität: Q=0.11, df=1 (p=0.740), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.45 (p=0.656), tau²=0.000

Abbildung 216: Meta-Analyse Bluthochdruck, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien, systolisch, Definition 2

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Hypertonierate (erhöhter diastolischer Blutdruck, Def. 2)
Venlafaxin vs. Bupropion

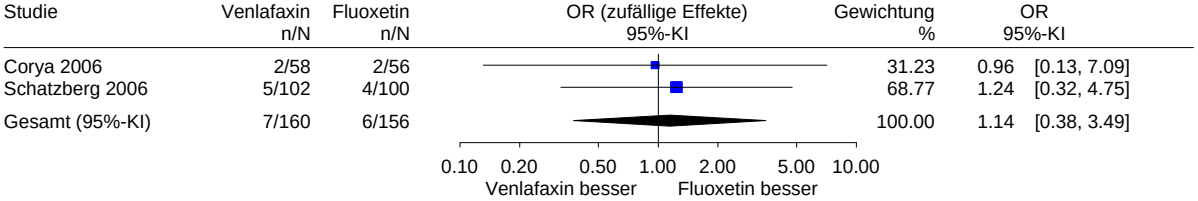


Heterogenität: Q=1.12, df=1 (p=0.289), I²=11.1%
Gesamteffekt: Z Score=-1.06 (p=0.290), tau²=0.010

Abbildung 217: Meta-Analyse Bluthochdruck, Venlafaxin vs. Bupropion, Kurzzeit-Akutstudien, diastolisch, Definition 2

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Hypertonierate (erhöhter diastolischer Blutdruck)
Venlafaxin vs. Fluoxetin



Heterogenität: Q=0.04, df=1 (p=0.839), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.24 (p=0.812), tau²=0.000

Abbildung 218: Meta-Analyse Bluthochdruck, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien, diastolisch

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, OR: Odds Ratio, vs.: versus

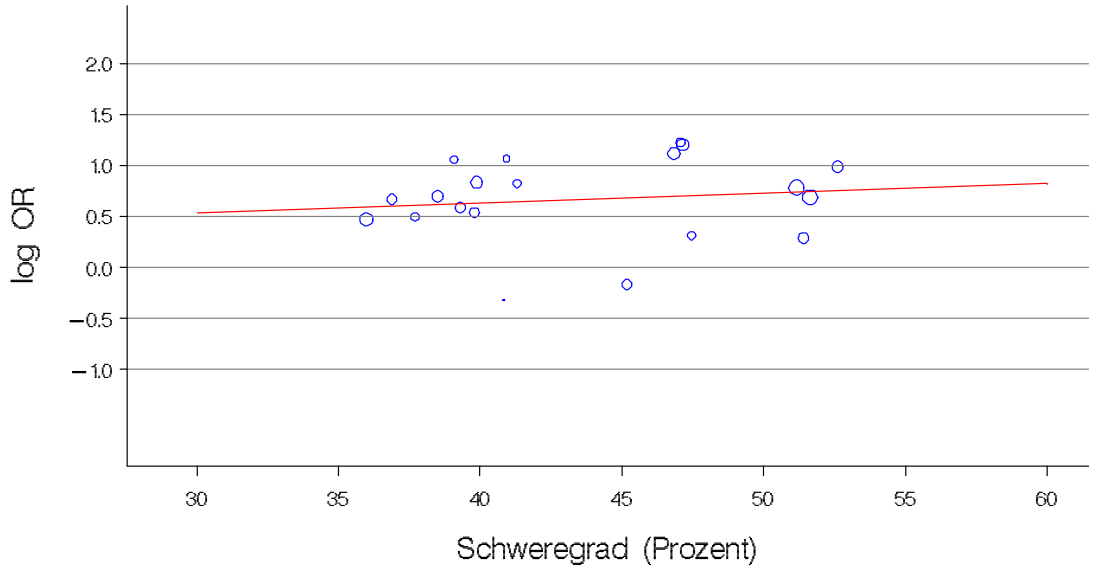


Abbildung 219: Meta-Regression Schweregrad, Venlafaxin vs. Placebo, Ansprechen (Steigungsparameter: 0,0086; p = 0,54 (Interaktionstest))

OR: Odds Ratio

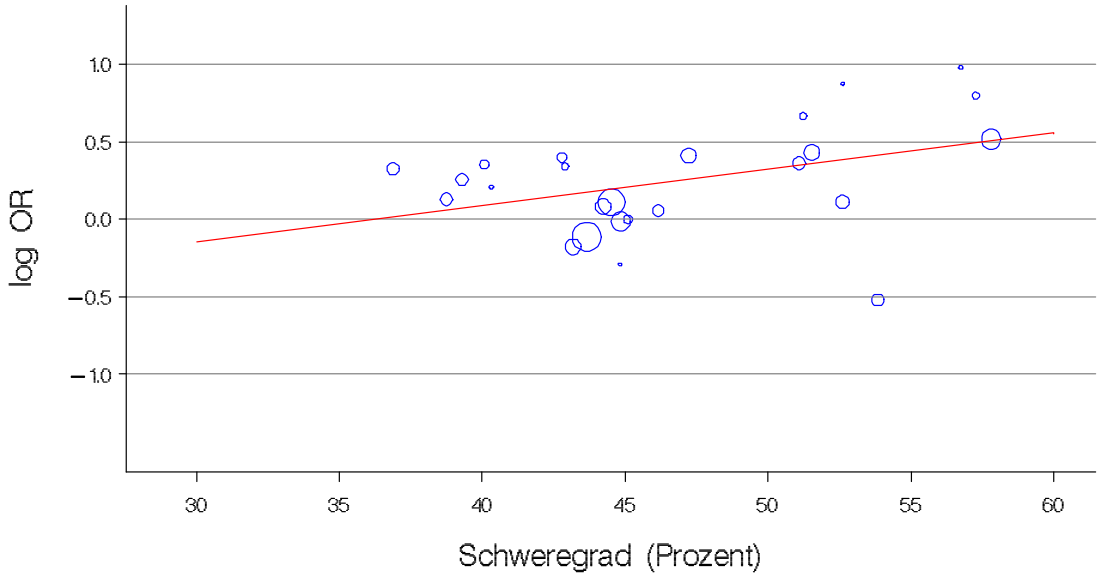


Abbildung 220: Meta-Regression Schweregrad, Venlafaxin vs. SSRI, Ansprechen (Steigungsparameter: 0,1793; p = 0,08 (Interaktionstest))

OR: Odds Ratio, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

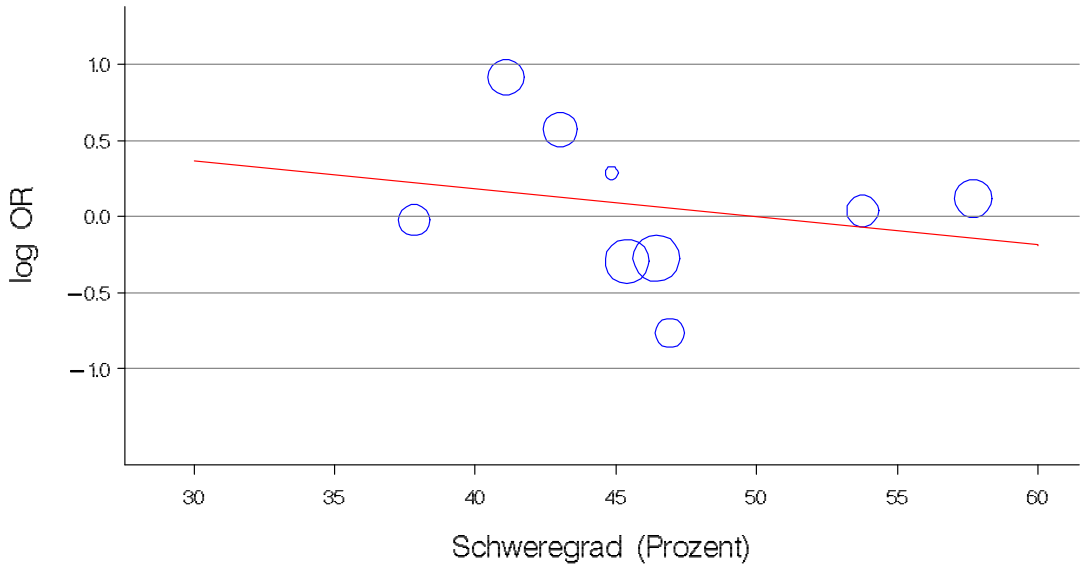


Abbildung 221: Meta-Regression Schweregrad, Venlafaxin vs. TZA, Ansprechen (Steigungsparameter: -0,0173; p = 0,56 (Interaktionstest))

OR: Odds Ratio, TZA: tri- und tetrazyklische Antidepressiva

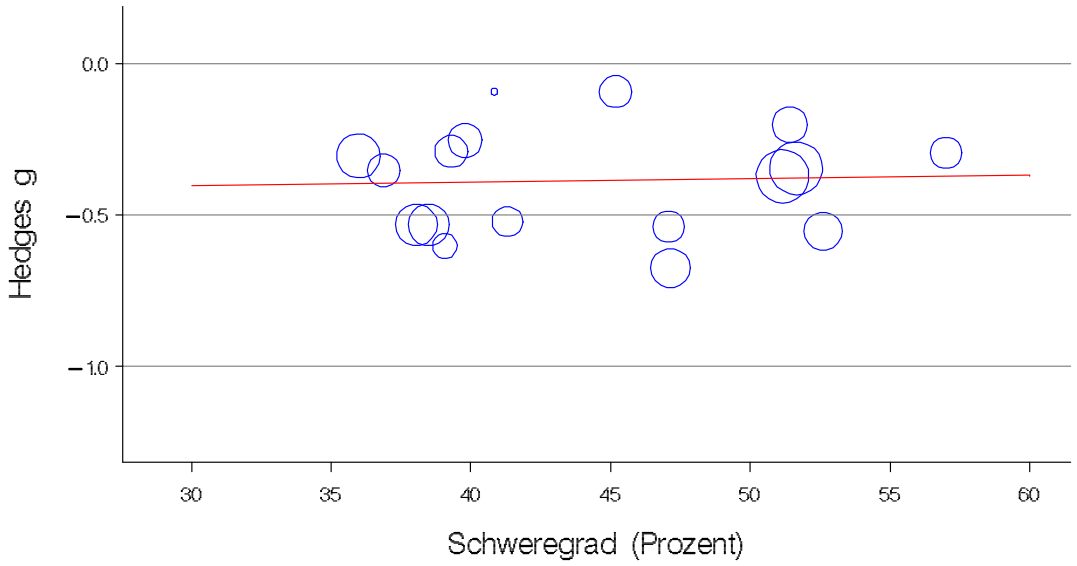


Abbildung 222: Meta-Regression Schweregrad, Venlafaxin vs. Placebo, Depressionsskalen-Gesamtscore (Steigungsparameter: -0,0101; p = 0,74 (Interaktionstest))

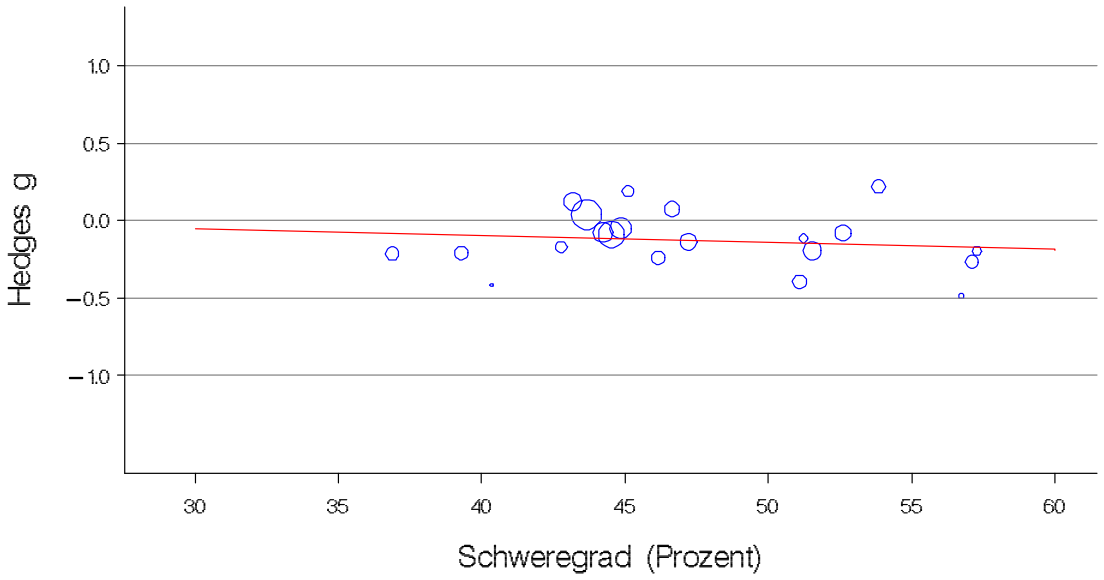


Abbildung 223: Meta-Regression Schweregrad, Venlafaxin vs. SSRI, Depressionsskalen-Gesamtscore (Steigungsparameter: -0,0058; p = 0,38 (Interaktionstest))

SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

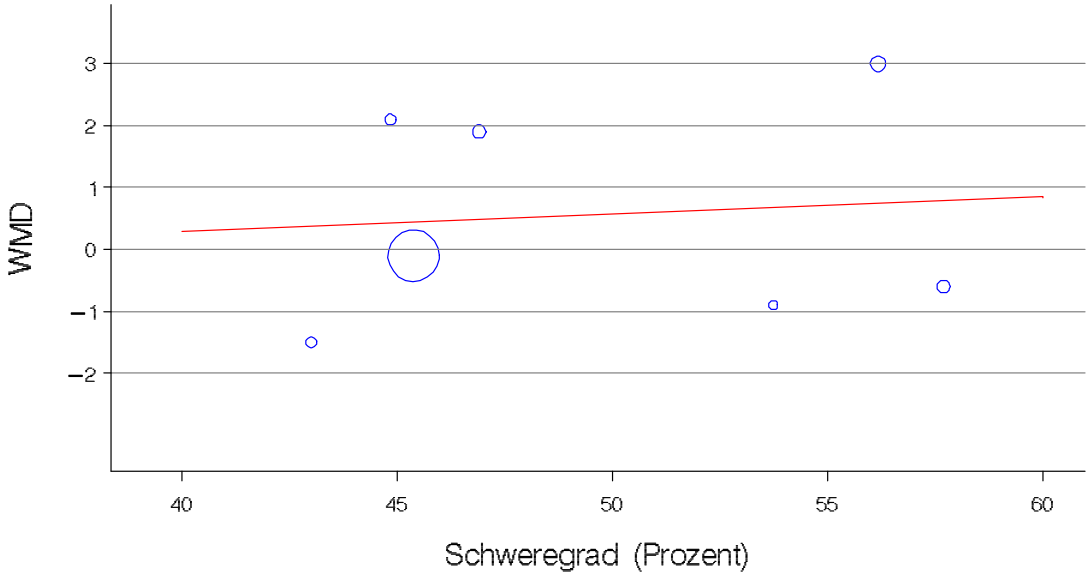
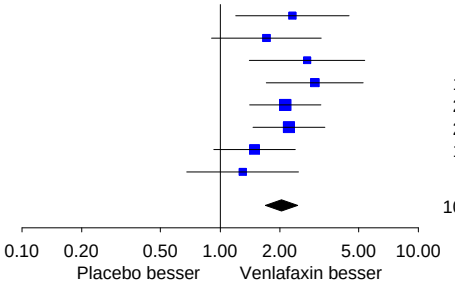


Abbildung 224: Meta-Regression Schweregrad, Venlafaxin vs. TZA, Depressionsskalen-Gesamtscore (Steigungsparameter: 0,0679; p = 0,59 (Interaktionstest))

TZA: tri- und tetrazyklische Antidepressiva, WMD: Weighted Mean Difference

Remission
Venlafaxin vs. Placebo

Studie	Venlafaxin n/N	Placebo n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
Thase 1997	32/91	19/100		8.05	2.31	[1.20, 4.47]
Nemeroff 2007	31/96	22/101		8.62	1.71	[0.91, 3.24]
Rudolph 1999	35/95	17/97		7.82	2.75	[1.41, 5.36]
Silverstone 1999	56/122	26/118		11.07	3.00	[1.71, 5.27]
AK130939	106/189	69/184		20.41	2.13	[1.41, 3.22]
WXL101497	93/182	63/197		20.11	2.22	[1.46, 3.37]
0600C1-402-US-CSR-48579	130/287	35/98		15.58	1.49	[0.93, 2.39]
Schatzberg 2006	27/93	23/96		8.34	1.30	[0.68, 2.48]
Gesamt (95%-KI)	510/1155	274/991		100.00	2.04	[1.69, 2.46]



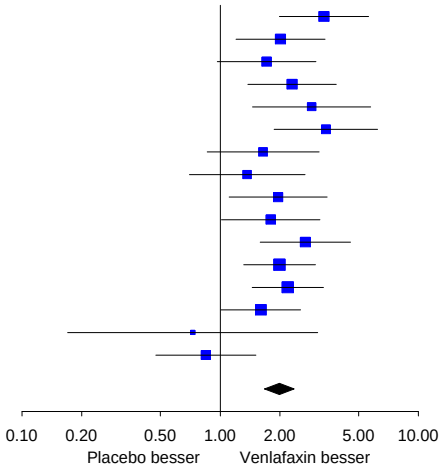
Heterogenität: Q=6.75, df=7 (p=0.455), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=7.47 (p=0.000), tau²=0.000

Abbildung 225: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Response
Venlafaxin vs. Placebo

Studie	Venlafaxin n/N	Placebo n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
Cunningham 1997	110/179	32/99		6.97	3.34	[1.99, 5.60]
Khan 1998	111/253	26/93		6.99	2.01	[1.20, 3.38]
Mendels 1993	71/149	26/75		6.09	1.72	[0.97, 3.05]
Rudolph 1998	116/231	28/92		7.04	2.31	[1.38, 3.85]
Schweizer 1994	42/64	31/78		4.71	2.89	[1.46, 5.75]
Thase 1997	53/91	29/100		5.73	3.41	[1.87, 6.22]
600A-303-US	37/70	32/79		5.12	1.65	[0.86, 3.15]
Cunningham 1994	31/65	30/75		4.88	1.37	[0.70, 2.68]
Nemeroff 2007	51/96	37/101		6.15	1.96	[1.11, 3.47]
Rudolph 1999	54/95	41/97		6.12	1.80	[1.02, 3.19]
Silverstone 1999	81/122	50/118		6.87	2.69	[1.59, 4.54]
AK130939	124/189	90/184		8.97	1.99	[1.31, 3.02]
WXL101497	118/182	90/197		9.03	2.19	[1.45, 3.32]
0600C1-402-US-CSR-48579	174/287	48/98		8.01	1.60	[1.01, 2.54]
De Vasconcelos Cunha 2007	8/14	11/17		1.31	0.73	[0.17, 3.11]
Schatzberg 2006	36/93	41/96		5.99	0.85	[0.47, 1.51]
Gesamt (95%-KI)	1217/2180	642/1599		100.00	1.99	[1.67, 2.36]



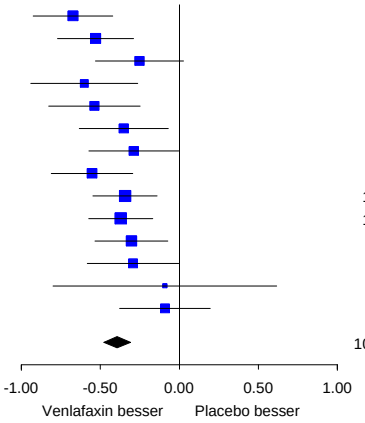
Heterogenität: Q=22.75, df=15 (p=0.090), I²=34.1%
Gesamteffekt: Z Score=7.83 (p=0.000), tau²=0.041

Abbildung 226: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Gesamt-Score, Change from Baseline und Endpunkt
Venlafaxin vs. Placebo

Studie	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	Placebo n	Placebo Mittel	Placebo SD	Gewichtung %	Hedges g 95%-KI
Cunningham 1997	179	10.81	7.45	99	15.80	7.26	7.91	-0.67 [-0.93, -0.42]
Khan 1998	253	-11.40	7.91	93	-7.23	7.62	8.41	-0.53 [-0.77, -0.29]
Mendels 1993	149	-11.39	7.37	75	-9.49	7.72	6.83	-0.25 [-0.53, 0.03]
Schweizer 1994	64	-13.90	7.10	78	-9.40	7.70	5.04	-0.60 [-0.94, -0.26]
Thase 1997	91	12.40	8.20	100	16.80	8.10	6.45	-0.54 [-0.83, -0.25]
Nemeroff 2007	96	12.30	7.30	101	14.90	7.40	6.72	-0.35 [-0.63, -0.07]
Rudolph 1999	95	-12.90	8.19	97	-10.60	7.68	6.61	-0.29 [-0.57, -0.00]
Silverstone 1999	122	11.30	8.73	118	16.10	8.58	7.64	-0.55 [-0.81, -0.29]
AK 130939	193	-17.00	11.11	186	-13.20	10.91	10.53	-0.34 [-0.55, -0.14]
WXL 101497	185	-17.10	9.52	197	-13.50	9.82	10.56	-0.37 [-0.57, -0.17]
0600C1-402-US-CA-CSR-48579	287	-12.80	7.28	98	-10.50	8.32	8.95	-0.30 [-0.53, -0.07]
GMA-016-CSR	91	15.60	9.83	95	18.40	9.16	6.45	-0.29 [-0.58, -0.00]
De Vasconcelos Cunha 2007	14	11.40	8.20	17	12.20	8.70	1.34	-0.09 [-0.80, 0.62]
Schatzberg 2006	93	16.20	10.90	95	17.20	10.82	6.56	-0.09 [-0.38, 0.19]
Gesamt (95%-KI)	1912			1449			100.00	-0.39 [-0.48, -0.31]



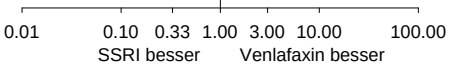
Heterogenität: Q=17.76, df=13 (p=0.167), I²=26.8%
Gesamteffekt: Z Score=-9.19 (p=0.000), tau²=0.007

Abbildung 227: Meta-Analyse Depressionsskalen-Gesamtscore, Venlafaxin vs. Placebo, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

Response
Venlafaxin vs. SSRI

Studie	Venlafaxin n/N	SSRI n/N	Gewichtung %	OR 95%-KI
Alves 1999	35/40	35/47	1.24	2.40 [0.76, 7.53]
Clerc 1994	24/33	17/34	1.55	2.67 [0.96, 7.39]
Costa e Silva 1998	137/196	108/186	7.99	1.68 [1.10, 2.56]
Dierick 1996	107/148	100/159	6.31	1.54 [0.95, 2.50]
Keller2007a (Akutstudie)	567/781	199/266	12.68	0.89 [0.65, 1.23]
McPartlin 1998	131/175	118/161	6.18	1.08 [0.67, 1.77]
Montgomery 2004b	113/142	113/146	4.78	1.14 [0.65, 2.00]
Shelton 2006	49/76	45/82	3.77	1.49 [0.79, 2.83]
Sir 2005	56/79	56/79	3.30	1.00 [0.50, 1.99]
Tylee 1997	96/147	108/156	6.36	0.84 [0.52, 1.35]
0600A-332-US-GMR-21989	14/24	15/23	1.16	0.75 [0.23, 2.43]
0600-428-IT-SDC-3993	40/58	28/56	2.70	2.22 [1.04, 4.77]
Nemeroff 2007	51/96	45/100	4.79	1.39 [0.79, 2.43]
Rudolph 1999	54/95	52/103	4.82	1.29 [0.74, 2.26]
Silverstone 1999	81/122	76/119	5.33	1.12 [0.66, 1.90]
0600C1-402-US-CSR-48579	174/287	167/288	11.82	1.12 [0.80, 1.56]
Corya 2006	29/58	19/56	2.75	1.95 [0.91, 4.15]
Schatzberg 2006	36/93	37/99	4.48	1.06 [0.59, 1.90]
0600B-671-UK	131/194	137/202	8.01	0.99 [0.65, 1.50]
Gesamt (95%-KI)	1925/2844	1475/2362	100.00	1.20 [1.05, 1.36]



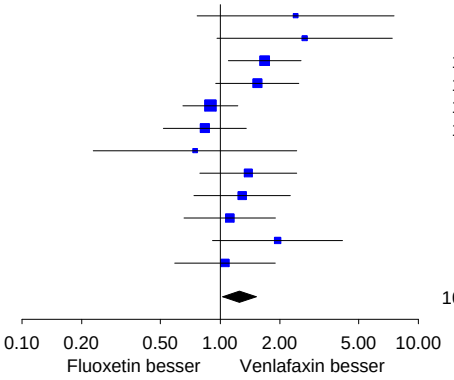
Heterogenität: Q=19.86, df=18 (p=0.341), I²=9.4%
Gesamteffekt: Z Score=2.74 (p=0.006), tau²=0.008

Abbildung 228: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

Response
Venlafaxin vs. Fluoxetin

Studie	Venlafaxin n/N	Fluoxetin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
Alves 1999	35/40	35/47		2.66	2.40	[0.76, 7.53]
Clerc 1994	24/33	17/34		3.28	2.67	[0.96, 7.39]
Costa e Silva 1998	137/196	108/186		12.64	1.68	[1.10, 2.56]
Dierick 1996	107/148	100/159		10.69	1.54	[0.95, 2.50]
Keller2007a (Akutstudie)	567/781	199/266		16.94	0.89	[0.65, 1.23]
Tylee 1997	96/147	108/156		10.75	0.84	[0.52, 1.35]
0600A-332-US-GMR-21989	14/24	15/23		2.51	0.75	[0.23, 2.43]
Nemeroff 2007	51/96	45/100		8.68	1.39	[0.79, 2.43]
Rudolph 1999	54/95	52/103		8.71	1.29	[0.74, 2.26]
Silverstone 1999	81/122	76/119		9.42	1.12	[0.66, 1.90]
Corya 2006	29/58	19/56		5.49	1.95	[0.91, 4.15]
Schatzberg 2006	36/93	37/99		8.23	1.06	[0.59, 1.90]
Gesamt (95%-KI)	1231/1833	811/1348		100.00	1.25	[1.03, 1.52]



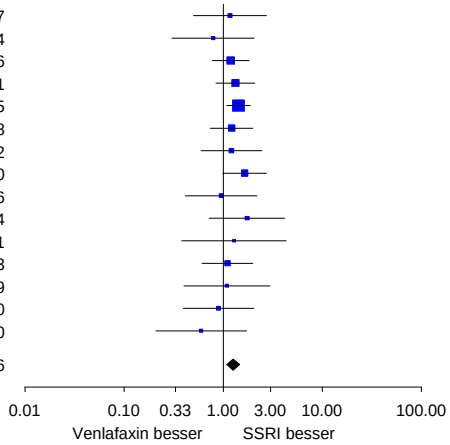
Heterogenität: Q=15.46, df=11 (p=0.162), I²=28.8%
Gesamteffekt: Z Score=2.24 (p=0.025), tau²=0.032

Abbildung 229: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ansprechen, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Unerwünschte Ereignisse
Venlafaxin vs. SSRI

Studie	Venlafaxin n/N	SSRI n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
Alves 1999	22/40	24/47		3.06	1.17	[0.50, 2.73]
Clerc 1994	15/34	17/34		2.40	0.79	[0.30, 2.05]
Costa e Silva 1998	135/196	121/186		11.99	1.19	[0.78, 1.82]
Dierick 1996	96/153	90/161		10.71	1.33	[0.85, 2.09]
Keller 2007a (Akutphase)	504/821	145/275		28.85	1.43	[1.08, 1.88]
Montgomery 2004b	103/145	99/148		8.89	1.21	[0.74, 1.99]
Shelton 2006	59/78	59/82		4.38	1.21	[0.60, 2.45]
Tylee 1997	138/171	122/170		8.55	1.65	[0.99, 2.73]
0600-428-IT-SDC-3993	15/58	15/56		3.14	0.95	[0.41, 2.19]
Nemeroff 2007	93/102	89/104		2.85	1.74	[0.73, 4.18]
Silverstone 1999	123/128	115/121		1.48	1.28	[0.38, 4.32]
0600C1-402-US-CA-CSR-48579	272/295	268/293		6.26	1.10	[0.61, 1.99]
GMA-016-CSR	87/95	90/99		2.20	1.09	[0.40, 2.95]
Corya 2006	43/59	45/60		3.26	0.90	[0.39, 2.03]
Schatzberg 2006	94/104	94/100		1.98	0.60	[0.21, 1.72]
Gesamt (95%-KI)	1799/2479	1393/1936		100.00	1.26	[1.09, 1.46]



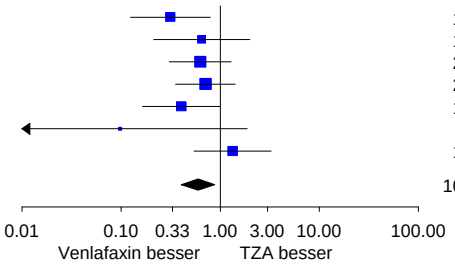
Heterogenität: Q=6.76, df=14 (p=0.944), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=3.09 (p=0.002), tau²=0.000

Abbildung 230: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

Unerwünschte Ereignisse
Venlafaxin vs. TZA

Studie	Venlafaxin n/N	TZA n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
Gentil 2000	38/57	51/59		14.29	0.31	[0.12, 0.79]
Samuelian 1998	43/52	44/50		10.48	0.65	[0.21, 1.99]
Sauer 2003	56/80	63/80		21.13	0.63	[0.31, 1.29]
0600A-321-GMR-18105	30/64	36/65		22.23	0.71	[0.36, 1.42]
0600A-326-GMR-20004	42/60	52/61		15.05	0.40	[0.16, 0.99]
Kok 2007	36/40	41/41		1.70	0.10	[0.01, 1.88]
Mahapatra 1997	32/44	32/48		15.12	1.33	[0.55, 3.26]
Gesamt (95%-KI)	277/397	319/404		100.00	0.60	[0.40, 0.88]



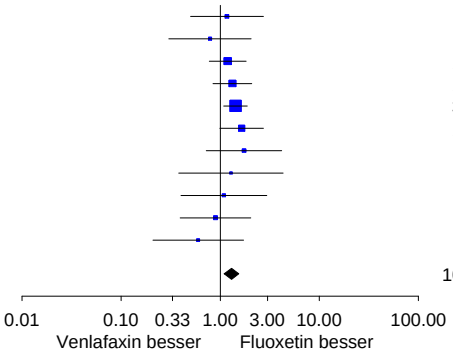
Heterogenität: Q=7.42, df=6 (p=0.284), I²=19.2%
Gesamteffekt: Z Score=-2.6 (p=0.009), tau²=0.052

Abbildung 231: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. TZA, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, TZA: Tri- und tetrazyklische Antidepressiva, vs.: versus

Unerwünschte Ereignisse
Venlafaxin vs. Fluoxetin

Studie	Venlafaxin n/N	Fluoxetin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
Alves 1999	22/40	24/47		3.95	1.17	[0.50, 2.73]
Clerc 1994	15/34	17/34		3.11	0.79	[0.30, 2.05]
Costa e Silva 1998	135/196	121/186		15.51	1.19	[0.78, 1.82]
Dierick 1996	96/153	90/161		13.85	1.33	[0.85, 2.09]
Keller 2007a (Akutphase)	504/821	145/275		37.31	1.43	[1.08, 1.88]
Tylee 1997	138/171	122/170		11.05	1.65	[0.99, 2.73]
Nemeroff 2007	93/102	89/104		3.68	1.74	[0.73, 4.18]
Silverstone 1999	123/128	115/121		1.92	1.28	[0.38, 4.32]
GMA-016-CSR	87/95	90/99		2.84	1.09	[0.40, 2.95]
Corya 2006	43/59	45/60		4.21	0.90	[0.39, 2.03]
Schatzberg 2006	94/104	94/100		2.56	0.60	[0.21, 1.72]
Gesamt (95%-KI)	1350/1903	952/1357		100.00	1.30	[1.10, 1.54]



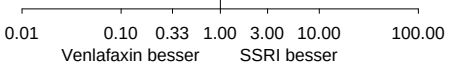
Heterogenität: Q=5.97, df=10 (p=0.818), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=3.06 (p=0.002), tau²=0.000

Abbildung 232: Meta-Analyse UEs, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
Venlafaxin vs. SSRI

Studie	Venlafaxin n/N	SSRI n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
Alves 1999	3/40	1/47		0.65	3.73	[0.37, 37.36]
Clerc 1994	3/34	7/34		1.64	0.37	[0.09, 1.59]
Costa e Silva 1998	14/196	7/186		3.96	1.97	[0.78, 4.99]
Dierick 1996	21/153	14/161		6.70	1.67	[0.82, 3.42]
Keller 2007a (Akutphase)	72/821	22/275		13.82	1.11	[0.67, 1.82]
McPartlin 1998	22/183	29/178		9.62	0.70	[0.39, 1.28]
Montgomery 2004b	16/145	12/148		5.55	1.41	[0.64, 3.09]
Shelton 2006	3/78	1/82		0.66	3.24	[0.33, 31.83]
Sir 2005	5/84	3/79		1.60	1.60	[0.37, 6.94]
Tylee 1997	36/171	24/170		10.67	1.62	[0.92, 2.86]
0600A-332-US-GMR-21989	8/27	2/24		1.24	4.63	[0.87, 24.52]
0600-428-IT-SDC-3993	2/58	3/56		1.03	0.63	[0.10, 3.93]
Nemeroff 2007	12/102	7/104		3.61	1.85	[0.70, 4.90]
Rudolph 1999	6/100	9/103		2.99	0.67	[0.23, 1.95]
Silverstone 1999	17/128	13/121		5.80	1.27	[0.59, 2.75]
0600C1-402-US-CA-CSR-48579	36/295	36/293		14.11	0.99	[0.61, 1.62]
GMA-016-CSR	10/95	9/99		3.82	1.18	[0.46, 3.04]
Corya 2006	1/59	3/60		0.65	0.33	[0.03, 3.24]
0600B-671-UK	10/200	9/206		4.03	1.15	[0.46, 2.90]
Schatzberg 2006	28/104	19/100		7.85	1.57	[0.81, 3.04]
Gesamt (95%-KI)	325/3073	230/2526		100.00	1.22	[1.01, 1.46]



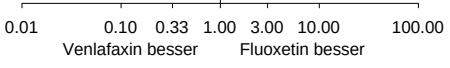
Heterogenität: Q=18, df=19 (p=0.522), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=2.08 (p=0.038), tau²=0.000

Abbildung 233: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. SSRI, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, vs.: versus

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
Venlafaxin vs. Fluoxetin

Studie	Venlafaxin n/N	Fluoxetin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
Alves 1999	3/40	1/47		1.02	3.73	[0.37, 37.36]
Clerc 1994	3/34	7/34		2.58	0.37	[0.09, 1.59]
Costa e Silva 1998	14/196	7/186		6.25	1.97	[0.78, 4.99]
Dierick 1996	21/153	14/161		10.56	1.67	[0.82, 3.42]
Keller 2007a (Akutphase)	72/821	22/275		21.81	1.11	[0.67, 1.82]
Tylee 1997	36/171	24/170		16.84	1.62	[0.92, 2.86]
0600A-332-US-GMR-21989	8/27	2/24		1.95	4.63	[0.87, 24.52]
Nemeroff 2007	12/102	7/104		5.69	1.85	[0.70, 4.90]
Rudolph 1999	6/100	9/103		4.71	0.67	[0.23, 1.95]
Silverstone 1999	17/128	13/121		9.15	1.27	[0.59, 2.75]
GMA-016-CSR	10/95	9/99		6.02	1.18	[0.46, 3.04]
Corya 2006	1/59	3/60		1.03	0.33	[0.03, 3.24]
Schatzberg 2006	28/104	19/100		12.38	1.57	[0.81, 3.04]
Gesamt (95%-KI)	231/2030	137/1484		100.00	1.36	[1.08, 1.72]



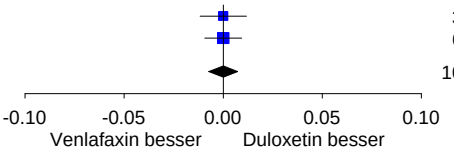
Heterogenität: Q=11.69, df=12 (p=0.470), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=2.61 (p=0.009), tau²=0.000

Abbildung 234: Meta-Analyse Abbruch wegen UEs, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Kurzzeit-Akutstudien ohne grobe Mängel

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Mortalität
Duloxetin vs. Venlafaxin

Studie	Duloxetin n/N	Venlafaxin n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
HMBU	0/166	0/166		38.74	0.00 [-0.01, 0.01]
HMCQ	0/164	0/340		61.26	0.00 [-0.01, 0.01]
Gesamt (95%-KI)	0/330	0/506		100.00	0.00 [-0.01, 0.01]



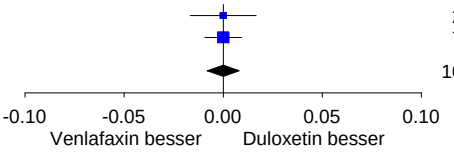
Heterogenität: Q=0, df=1 (p=1.000), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0 (p=1.000), tau²=0.000

Abbildung 235: Meta-Analyse Mortalität, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Suizidalität
Duloxetin vs. Venlafaxin

Studie	Duloxetin n/N	Venlafaxin n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
HMBU	1/166	1/166		23.86	0.00 [-0.02, 0.02]
HMCQ	0/164	0/340		76.14	0.00 [-0.01, 0.01]
Gesamt (95%-KI)	1/330	1/506		100.00	0.00 [-0.01, 0.01]



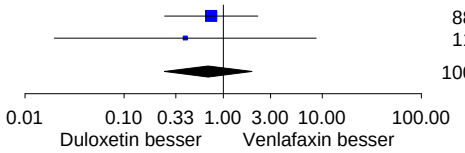
Heterogenität: Q=0, df=1 (p=1.000), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0 (p=1.000), tau²=0.000

Abbildung 236: Meta-Analyse Suizidalität, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich, RD

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Hypertonierate
Duloxetin vs. Venlafaxin

Studie	Duloxetin n/N	Venlafaxin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
HMBU	6/160	8/163		88.78	0.75 [0.26, 2.23]
HMCQ	0/159	2/332		11.22	0.41 [0.02, 8.68]
Gesamt (95%-KI)	6/319	10/495		100.00	0.71 [0.25, 1.96]



Heterogenität: Q=0.13, df=1 (p=0.715), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.67 (p=0.503), tau²=0.000

Abbildung 237: Meta-Analyse Bluthochdruck, Duloxetin vs. Venlafaxin, Direktvergleich, OR

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Safety Population – wenn angegeben, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Tabelle 113: HAMD-17 – Gesamtscore nach Schweregrad (Duloxetin; primäre Auswertung; Studien mit angekündigter Analyse)

Kontrolle Studie Cut-off	**N**[a]	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b] **(SD)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert**		**Auswertung**
				vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**	
Kurzzeit-Studien (Akuttherapie)						
lediglich placebokontrolliert						
Detke 2002a						
≥ 19						
Duloxetin 60 mg	*82*	*22,10 (2,46)*	*-9,66 (6,90)*	*k. A.; 0,377*		*LOCF*
Placebo	*88*	*22,33 (2,82)*	*-8,47 (8,12)*			
< 19						
Duloxetin 60 mg	*41*	*16,63 (0,99)*	*-7,39 (6,30)*	*k. A.; 0,020*		
Placebo	*48*	*17,13 (0,98)*	*-5,00 (6,65)*			
Detke 2002b						
≥ 19						
Duloxetin 60 mg	*91*	*23,09 (3,41)*	*-10,14 (7,67)*	*k. A.; < 0,001*		*LOCF*
Placebo	*81*	*22,95 (2,69)*	*-5,94 (7,23)*			
< 19						
Duloxetin 60 mg	*30*	*16,67 (1,12)*	*-6,53 (5,12)*	*k. A.; 0,042*		
Placebo	*34*	*16,65 (1,15)*	*-3,29 (5,74)*			
aktiv- und placebokontrolliert						
Detke 2004 (Akutphase)						
≥ 19						
Duloxetin 80 mg	*62*	*21,76 (2,67)*	*-11,00 (6,32)*	*k. A.; 0,025*	*k. A.; 0,296*	*LOCF*
Duloxetin 120 mg	*59*	*22,17 (2,46)*	*-12,31 (6,87)*	*k. A.; 0,001*	*k. A.; 0,991*	
Paroxetin 20 mg	*56*	*22,48 (3,09)*	*-12,16 (5,68)*	*k. A.; 0,001*		
Placebo	*62*	*21,90 (2,17)*	*-8,56 (5,32)*			
< 19						
Duloxetin 80 mg	*31*	*16,13 (1,43)*	*-8,84 (4,26)*	*k. A.; 0,413*	*k. A.; 0,661*	
Duloxetin 120 mg	*34*	*16,71 (1,49)*	*-9,62 (4,76)*	*k. A.; 0,269*	*k. A.; 0,869*	
Paroxetin 20 mg	*29*	*15,97 (1,92)*	*-8,93 (5,92)*	*k. A.; 0,222*		
Placebo	*31*	*15,77 (1,96)*	*-7,19 (5,10)*			

(Fortsetzung)

Tabelle 113 (Fortsetzung): HAMD-17 – Gesamtscore nach Schweregrad (Duloxetin; primäre Auswertung; Studien mit angekündigter Analyse)

Kontrolle Studie Cut-off	**N**[a]	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b] **(SD)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert**		**Auswertung**
				vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**	
aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)						
Goldstein 2002						
≥ 19						
Duloxetin 40–120 mg	*37*	*21,51 (2,22)*	*-9,30 (7,49)*	*k. A.; 0,121*	*k. A.; 0,348*	*LOCF*
Fluoxetin 20 mg	*13*	*22,15 (2,41)*	*-7,77 (8,94)*	*k. A.; 0,860*		
Placebo	*39*	*22,62 (2,58)*	*-6,72 (6,07)*			
< 19						
Duloxetin 40–120 mg	*31*	*14,84 (2,42)*	*-6,16 (5,99)*	*k. A.; 0,325*	*k. A.; 0,525*	
Fluoxetin 20 mg	*20*	*15,10 (2,65)*	*-5,00 (6,51)*	*k. A.; 0,785*		
Placebo	*27*	*14,85 (2,43)*	*-5,15 (6,23)*			
Goldstein 2004						
≥ 19						
Duloxetin 80 mg	*39*	*21,92 (2,79)*	*-9,74 (8,07)*	*k. A.; 0,002*	*k. A.; 0,765*	*LOCF*
Paroxetin 20 mg	*33*	*22,91 (2,58)*	*-7,70 (8,03)*	*k. A.; 0,006*		
Placebo	*36*	*22,06 (2,87)*	*-3,08 (5,86)*			
< 19						
Duloxetin 80 mg	*47*	*14,85 (2,87)*	*-6,04 (6,97)*	*k. A.; 0,692*	*k. A.; 0,513*	
Paroxetin 20 mg	*51*	*14,25 (3,06)*	*-5,00 (8,08)*	*k. A.; 0,790*		
Placebo	*52*	*13,83 (3,26)*	*-4,90 (6,74)*			

(Fortsetzung)

Tabelle 113 (Fortsetzung): HAMD-17 – Gesamtscore nach Schweregrad (Duloxetin; primäre Auswertung; Studien mit angekündigter Analyse)

Kontrolle Studie Cut-off	**N**[a]	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b] **(SD)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert**		**Auswertung**
				vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**	
aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)						
HMAQ-B						
≥ 19						
Duloxetin 40–120 mg	*34*	*22,71 (3,49)*	*-6,82 (8,13)*	*k. A.; 0,501*	*k. A.; 0,852*	*LOCF*
Fluoxetin 20 mg	*23*	*22,96 (2,72)*	*-6,61 (7,45)*	*k. A.; 0,427*		
Placebo	*36*	*22,64 (3,34)*	*-8,14 (7,07)*			
< 19						
Duloxetin 40–120 mg	*47*	*14,38 (3,05)*	*-5,83 (6,35)*	*k. A.; 0,202*	*k. A.; 0,550*	
Fluoxetin 20 mg	*14*	*15,21 (2,29)*	*-7,79 (5,24)*	*k. A.; 0,149*		
Placebo	*36*	*14,00 (3,82)*	*-3,44 (6,94)*			
HMAT-A						
≥ 19						
Duloxetin 80 mg	*35*	*22,17 (2,73)*	*-8,11 (7,81)*	*k. A.; 0,229*	*k. A.; 0,136*	*LOCF*
Paroxetin 20 mg	*42*	*22,90 (2,55)*	*-7,21 (7,16)*	*k. A.; 0,742*		
Placebo	*43*	*21,63 (2,62)*	*-5,93 (6,08)*			
< 19						
Duloxetin 80 mg	*46*	*13,85 (3,33)*	*-3,59 (4,92)*	*k. A.; 0,337*	*k. A.; 0,068*	
Paroxetin 20 mg	*45*	*13,36 (4,02)*	*-5,24 (6,74)*	*k. A.; 0,007*		
Placebo	*46*	*14,20 (3,19)*	*-2,74 (7,31)*			

(Fortsetzung)

Tabelle 113 (Fortsetzung): HAMD-17 – Gesamtscore nach Schweregrad (Duloxetin; primäre Auswertung; Studien mit angekündigter Analyse)

Kontrolle Studie Cut-off	**N**[a]	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b] **(SD)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert**		**Auswertung**
				vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**	
aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)						
Nierenberg 2007 (Akutphase)[c]						
Duloxetin 60 mg	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	
Escitalopram 10 mg	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*		
Placebo	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*			
Pigott 2007 ((Akut-) und Extensionsphase)[c]						
Duloxetin 60–120 mg	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	
Escitalopram 10–20 mg	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*		
Placebo	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	.		
Perahia 2006b						
≥ 19						
Duloxetin 80 mg	*78*	*22,06 (2,56)*	*-12,10 (6,15)*	*k. A.; 0,109*	*k. A.; 0,990*	*LOCF*
Duloxetin 120 mg	*85*	*22,54 (3,66)*	*-12,19 (6,03)*	*k. A.; 0,067*	*k. A.; 0,844*	
Paroxetin 20 mg	*78*	*22,18 (2,27)*	*-11,76 (6,55)*	*k. A.; 0,107*		
Placebo	*73*	*22,08 (2,97)*	*-10,81 (5,80)*			
< 19						
Duloxetin 80 mg	*15*	*17,33 (1,23)*	*-8,60 (4,14)*	*k. A.; 0,992*	*k. A.; 0,550*	
Duloxetin 120 mg	*17*	*15,59 (3,54)*	*-9,35 (3,52)*	*k. A.; 0,442*	*k. A.; 0,190*	
Paroxetin 20 mg	*19*	*16,32 (3,13)*	*-7,05 (7,66)*	*k. A.; 0,490*		
Placebo	*26*	*16,35 (1,98)*	*-7,69 (5,03)*			

(Fortsetzung)

Tabelle 113 (Fortsetzung): HAMD-17 – Gesamtscore nach Schweregrad (Duloxetin; primäre Auswertung; Studien mit angekündigter Analyse)

Kontrolle Studie Cut-off	**N**[a]	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b] **(SD)**	**Behandlungsunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert**		**Auswertung**
				vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**	
ältere Patienten						
Raskin 2007 Wise 2007 ≥ 24						
Duloxetin 60 mg	*29*	*26,28 (2,83)*	*-11,79 (7,78)*	*k. A.; 0,004*		*LOCF*
Placebo	*16*	*26,06 (1,69)*	*-5,06 (6,42)*			
< 24						
Duloxetin 60 mg	*172*	*17,49 (3,84)*	*-5,66 (6,52)*	*k. A.; 0,014*		
Placebo	*86*	*17,62 (3,53)*	*-3,60 (5,73)*			
Langzeitstudie (Rückfallprävention)						
Perahia 2006a (Extensionsphase) ≥ 19 (25)						
Duloxetin 60 mg	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*n. s.*	*LOCF*
Placebo	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*		
< 19 (25)						
Duloxetin 60 mg	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*n. s.*	
Placebo	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik
c: Cut-off im Studienprotokoll nicht genannt
HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, k. A.: keine Angaben, n. s.: nicht signifikant, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus

Tabelle 114: Depressionsendpunkte nach Schweregrad (Venlafaxin; Studien mit angekündigter Analyse)

Kontrolle Studie Cut-Off	**N**[a]	**Wert bei Studienbeginn (SD)**	**Wert zum Studienende**[b] **(SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b,c] **(SE)**	**Behandlungsunterschied für Venlafaxin Differenz (95 %-KI); p-Wert**	
					vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**
Veränderung des Gesamtscores in den Depressionsskalen						
Kurzzeitstudien (Akuttherapie)						
lediglich aktivkontrolliert						
Sir 2005						
HAMD ≥ 26						
Venlafaxin 75–225 mg	46	k. A.	k. A.	-15,4 (1,60)		2,3 (-1,5; 6,2); 0,24
Sertraline 50–150 mg	38	k. A.	k. A.	-17,8 (1,66)		
aktiv- und placebokontrolliert						
AK130939						
MADRS ≤ 30						
Venlafaxin XR 75–150 mg	*96*	*k. A.*	*k. A.*	*-15,4 (1,0)*	*k. A.*	*k. A.*
Bupropion XL 150–300 mg	*104*	*k. A.*	*k. A.*	*-12,3 (1,0)*	*k. A.*	
Placebo	*81*	*k. A.*	*k. A.*	*-11,3 (1,1)*		
MADRS > 30						
Venlafaxin XR 75–150 mg	*93*	*k. A.*	*k. A.*	*-20,5 (1,2)*	*k. A.*	*k. A.*
Bupropion XL 150–300 mg	*98*	*k. A.*	*k. A.*	*-19,2 (1,2)*	*k. A.*	
Placebo	*103*	*k. A.*	*k. A.*	*-16,6 (1,2)*		
WXL101497						
MADRS ≤ 30						
Venlafaxin XR 75–150 mg	*101*	*k. A.*	*k. A.*	*-16,3 (0,81)*	*k. A.*	*k. A.*
Bupropion XL 150–300 mg	*105*	*k. A.*	*k. A.*	*-16,1 (0,81)*	*k. A.*	
Placebo	*106*	*k. A.*	*k. A.*	*-13,2 (0,84)*		
MADRS > 30						
Venlafaxin XR 75–150 mg	*81*	*k. A.*	*k. A.*	*-18,9 (1,15)*	*k. A.*	*k. A.*
Bupropion XL 150–300 mg	*82*	*k. A.*	*k. A.*	*-16,1 (1,20)*	*k. A.*	
Placebo	*91*	*k. A.*	*k. A.*	*-14,1 (1,02)*		

(Fortsetzung)

Tabelle 114 (Fortsetzung): Depressionsendpunkte nach Schweregrad (Venlafaxin; Studien mit angekündigter Analyse)

Remission / Ansprechraten					
	N[a]	**Remissionsrate N (%)[b,d]**	**Ansprechrate N (%)[b,d]**	**Behandlungsunterschied[b] p-Wert**	
				vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**
Kurzzeitstudien (Akuttherapie)					
lediglich aktivkontrolliert					
Sir 2005					
HAMD ≥ 26					
Venlafaxin 75–225 mg	42	k. A. (52,4 %)	k. A. (71,4 %)		p-Wert Remission = 0,27
Sertraline 50–150 mg	38	k. A. (63,2 %)	k. A. (71,1 %)		p-Wert Response = 0,82
ältere Patienten					
Schatzberg 2006[e]					
HAMD ≥ 21					
Venlafaxin IR 75–225 mg	k. A.[f]	k. A. (26 %)	k. A.	Overall p-Wert: 0,168	
Fluoxetin 20–60 mg	k. A.	k. A. (13 %)	k. A.		
Placebo	k. A.	k. A. (20 %)	k. A.		
HAMD < 21					
Venlafaxin IR 75–225 mg	k. A.	k. A. (33 %)	k. A.	Overall p-Wert: 0,870	
Fluoxetin 20–60 mg	k. A.	k. A. (33 %)	k. A.		
Placebo	k. A.	k. A. (29 %)	k. A.		

Rezidivrate, Langzeitstudie (Rezidivprophylaxe)						
Kontrolle Studie Cut-off	**N[a]**	**Zeitraum**	**Rezidivrate[d,g]**	**Geschätzte Rezidivwahrscheinlichkeit[h]**	**Behandlungsunterschied p-Werte[i]**	
					vs. Placebo	**vs. aktiven Komparator**
Montgomery 2004a						
CGI ≤ 2						
Venlafaxin IR 100–200 mg	89	12 Monate	k. A.	21 %	< 0,001	
Placebo	79		k. A.	55 %		

(Fortsetzung)

Tabelle 114 (Fortsetzung): Depressionsendpunkte nach Schweregrad (Venlafaxin; Studien mit angekündigter Analyse)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: Wenn nicht anders angegeben: LOCF-Auswertung
c: Negative Änderung im Lauf der Studie: Verbesserung der Symptomatik
d: Wenn nicht anders angegeben: Daten zu Definitionen aus Tabelle 49
e: Aus Post-hoc-Analyse
f: Keine Subgruppenaufteilung angegeben, Gesamtzahl Patienten in der HAMD- Auswertung: Venlafaxin: 93, Fluoxetin: 99, Placebo: 96.
g: Anzahl der Patienten mit Rückfall bzw. Rezidiv (%)
h: Kaplan-Meier-Schätzer in %
i: log-rank-Test
CGI: Clinical Global Impressions Scale, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, IR: immediate release, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale, k. A.: keine Angaben, n. s.: nicht signifikant, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, vs.: versus, XL / XR: extended release