IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

IQWiG-Berichte – Jahr: 2009 Nr. 68

Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression

Abschlussbericht

Auftrag A05-20C
Version 1.0
Stand: 09.11.2009

Impressum

Herausgeber:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:
Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression

Auftraggeber:
Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:
22.02.2005

Interne Auftragsnummer:
A05-20C

Anschrift des Herausgebers:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Tel: +49 (0) 221/35685-0
Fax: +49 (0) 221/35685-1
Berichte@iqwig.de
www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

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 Kranken–versicherung „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. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang H dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige, an der Berichterstellung unmittelbar beteiligt:

- Martin Gerken, HTA Zentrum in der Universität Bremen
- Prof. Dr. Dr. Martin Härter, Institut für Medizinische Psychologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- Dr. Monika Lelgemann, MSc, HTA Zentrum in der Universität Bremen
- Dr. Hans Wille, Institut für Pharmakologie, Klinikum Bremen-Mitte gGmbH

Externes Review des Vorberichts:

- Prof. Dr. Klaus Lieb, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin Mainz

Kurzfassung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.02.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung von Antidepressiva bei Patienten mit Depression beauftragt. Die Auftragskonkretisierung durch den G-BA erfolgte mit Schreiben vom 30.10.2007.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

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

jeweils bei erwachsenen Patienten mit Depression hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

Methoden

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

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

unpublizierten Studien wurden dann vollständige Studienberichte bei den Herstellern angefordert.

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

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

Ergebnisse

<u>Reboxetin</u>

Der Hersteller von Reboxetin (Pfizer) stellte während der Erarbeitung des Vorberichts dieser Bewertung trotz mehrfacher Anfrage keine vollständige Übersicht aller von Pfizer gesponserten publizierten und unpublizierten Studien mit Reboxetin in der Indikation Depression zur Verfügung.

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

wurden 6 potenziell relevante Studien identifiziert, die nicht eingeschlossen werden konnten, weil keine Vollpublikation vorlag und der Hersteller von Reboxetin (Pfizer) zum Zeitpunkt der Erstellung des Vorberichts nicht bereit war, vollständige Informationen zu allen Studien mit Reboxetin zur Verfügung zu stellen. Wegen der unzureichenden Kooperation des Herstellers von Reboxetin blieb unklar, ob weitere unveröffentlichte Studien vorlagen.

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

Im Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht hat der Hersteller von Reboxetin (Pfizer) eine nach seiner Aussage vollständige Liste aller publizierten und unpublizierten Studien sowie die Studienberichte für alle Studien mit einer Ausnahme eingereicht. In den Unterlagen waren Studien enthalten, die in der vorangegangenen Recherche für den Vorbericht noch nicht identifiziert worden waren. Auf Basis der Rechercheergebnisse aus dem Vorbericht und der eingereichten Unterlagen wurden 17 relevante Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen (14 Kurzzeitakutstudien, 1 Langzeitakutstudie, 2 Rückfallpräventionsstudien).

Der überwiegende Teil der eingeschlossenen Studien verwendete ein flexibles Dosierungsschema. Reboxetin wurde in den meisten Studien mit 8 bis 10 mg dosiert. Die Dosierungen der Komparatoren blieben, bezogen auf die jeweils empfohlene maximale Tagesdosis, teilweise unterhalb der Dosierung von Reboxetin.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war in der überwiegenden Zahl der Fälle niedrig (16 von 17 Studien). Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial teilweise als hoch bewertet, insbesondere wegen inadäquater Intention-to-Treat-Auswertungen. Ein hohes Verzerrungspotenzial bestand in 4 von 13 Studien zur Remission, in 5 von 15 Studien zur Response und in 6 von 15 Studien zur mittleren Änderung der depressiven Symptomatik.

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

Tabelle 1: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien mit Reboxetin

Zielgröße	**Ergebnis der Meta-Analysen bzw. Einzelstudien Gruppenunterschied [95 %-KI], p-Wert**								
	RBX vs. Plc[a]	**RBX vs. SSRI[a,b]**	**SSRI – einzelne Wirkstoffe**				**RBX vs. TZA[a]**	**TZA – einz. Wirkstoffe**	
			RBX vs. FLU[a]	**RBX vs. PAR[a]**	**RBX vs. CIT[b,c]**	**RBX vs. CIT[c,d]**		**RBX vs. IMI[a]**	**RBX vs. DOT[c]**
Remission[e]	1,17 [0,91; 1,51] p=0,216	0,80 [0,67; 0,96] p=0,015	0,85 [0,62; 1,16] p=0,306	0,79 [0,59; 1,05] p=0,104	0,64 [0,26; 1,57] p=0,362	0,51 [0,32; 0,83] p=0,003[g]	-	Heterogene Ergebnisse	k.A.
Response[e]	S: 11,43 [3,10; 42,12] p<0,001[c] A: 1,05 [0,73; 1,50] p=0,796	0,80 [0,67; 0,95] p=0,010	0,82 [0,60; 1,12] p=0,212	0,79 [0,64; 0,99] p=0,040	0,67 [0,26; 1,70] p=0,53	0,60 [0,35; 1,03] p=0,058	Heterogene Ergebnisse	Heterogene Ergebnisse	0,60 [0,38; 0,96] p=0,04[g]
HAMD-Gesamt-score	S: −1,52 [−2,14; −0,90] p<0,001[c,f,g] A: −0,18 [−0,46; 0,09] p=0,193[c,f]	Heterogene Ergebnisse	−0,09 [−0,27; 0,10] p=0,375[f]	k.A. p=0,035[c] 0,24 [0,02; 0,46][f]	k.A.	1,9 [0,1; 3,6] p=0,034 0,22 [0,00; 0,44][f]	Heterogene Ergebnisse	−0,06 [−0,25; 0,12] p=0,486[f]	3,5 [1,7; 5,2] p<0,001 0,47 [0,23; 0,70] p<0,001[f,g]
SUE	0,00 [−0,01; 0,01] p=0,776[h]	0,00 [−0,01; 0,01] p=0,990[h]	0,00 [−0,02; 0,01] p=0,578[h]	0,00 [−0,01; 0,02] p=0,554[h]	k.A.	0,97 [0,24; 3,95] p=1,0[e]	Heterogene Ergebnisse	−0,02 [−0,05; 0,02] p=0,356[h]	2,64 [0,50; 13,84] p=0,24[e]
UE[e]	2,11 [1,54; 2,90] p<0,001	1,06 [0,82; 1,36] p=0,667	1,25 [0,89; 1,76]; p=0,192 M: 2,76 [1,28; 5,93]; p=0,010 F: 0,90 [0,51; 1,59]; p=0,724	0,90 [0,61;1,33] p=0,600	k.A.	1,57 [1,03; 2,38] p=0,04	1,31 [0,92; 1,86] p=0,137	1,12 [0,73; 1,73] p=0,591	1,76 [0,96; 3,24] p=0,07
Abbruch wegen UE[e]	2,21 [1,45; 3,37] p<0,001	Heterogene Ergebnisse	1,79 [1,06; 3,05] p=0,031	Heterogene Ergebnisse	k.A.	4,61 [2,15; 9,89] p<0,001	Heterogene Ergebnisse	0,69 [0,40; 1,21] p=0,199	2,03 [1,12; 3,68] p=0,02

(Fortsetzung)

Tabelle 1 (Fortsetzung): Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien mit Reboxetin

Detaillierte Angaben zu den Ergebnissen finden sich im Hauptteil des Berichts

a: Ergebnis einer Meta-Analyse (wenn nicht anders bezeichnet); b: ohne Langzeitakutstudie; c: Ergebnis(se) aus Einzelstudie(n); d: Langzeitakutstudie; e: Odds Ratio (wenn nicht anders bezeichnet); f: Cohen's d; g: kein Beleg für einen Nutzen bzw. Zusatznutzen wegen hohen Verzerrungspotenzials; h: Risikodifferenz

A: ambulant; CIT: Citalopram; DOT: Dothiepin; F: Frauen; FLU: Fluoxetin; HAMD: Hamilton Depression Scale; IMI: Imipramin; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; M: Männer; PAR: Paroxetin; Plc: Placebo; RBX: Reboxetin; S: stationär; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TZA: trizyklische Antidepressiva; UE: unerwünschte Ereignisse

Reboxetin in der Akuttherapie im Vergleich zu Placebo

Alle placebokontrollierten Studien zur Akutherapie untersuchten die Kurzzeitakuttherapie (6 bis 8 Wochen). Daten zur **Remission** standen bis auf eine Studie mit stationären, schwer depressiven Patienten aus allen placebokontrollierten Studien zur Verfügung. In diesen 7 Studien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Remissionsraten unter Reboxetin und Placebo. Ein Nutzen von Reboxetin bezüglich der Remission für die Kurzzeitakuttherapie ist damit nicht belegt.

Daten zur **Response** standen aus allen 8 placebokontrollierten Studien zur Verfügung. Die Meta-Analyse der Studien zeigte eine hohe Heterogenität. In einer Meta-Regressionsanalyse zur Untersuchung dieser Heterogenität stellte sich das Versorgungssetting als wahrscheinlicher Effektmodifikator heraus (p-Wert des entsprechenden Interaktionstests: 0,001). In der Studie mit stationär behandelten Patienten (N=52) war die Responserate unter Reboxetin statistisch signifikant höher als unter Placebo. Im Pool der restlichen 7 Studien bzw. im Pool der 2 Studien mit ambulant behandelten Patienten ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Somit ergibt sich für stationär behandelte Patienten ein Hinweis auf einen Nutzen von Reboxetin bezüglich der Response für die Kurzzeitakuttherapie, während ein Nutzen in ambulant behandelten Patienten nicht belegt ist.

Auch die **mittlere Änderung der depressiven Symptomatik** wurde wegen der hohen Heterogenität der Meta-Analyse separat in der Studie mit stationär und ambulant behandelten Patienten betrachtet. Aus dem statistisch signifikanten Effekt von Reboxetin in der Studie mit stationär behandelten Patienten wurde wegen des hohen Verzerrungspotenzials kein Beleg für einen Nutzen abgeleitet. Die Analyse der Studie mit ambulant behandelten Patienten ergab keinen Beleg für einen Nutzen von Reboxetin im Vergleich zu Placebo für die mittlere Änderung der depressiven Symptomatik in der Kurzzeitakuttherapie.

Daten zum Einfluss von Reboxetin auf das **soziale Funktionsniveau** wurden nur in 2 placebokontrollierten Studien erhoben. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Reboxetin (Gruppenunterschied 1,3 Punkte auf der SASS; $p = 0{,}010$). Die Effektgröße, gemessen in Standardabweichungen, lag mit 0,16 [0,04; 0,29] unterhalb eines kleinen Effekts. Die Relevanz des Effekts kann nicht sicher eingeschätzt werden, deshalb liegt kein Beleg für einen Nutzen von Reboxetin bezüglich der Zielgröße soziales Funktionsniveau für die Kurzzeitakuttherapie vor.

Der Effekt von Reboxetin auf die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** wurde nur in 2 Studien erhoben. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und Placebo. Es liegt damit für die Kurzzeitakuttherapie kein Beleg für einen Nutzen vor.

Es gab keine auswertbaren Daten zum Effekt von Reboxetin auf die **Einzel- und Begleitsymptome** der Depression im Vergleich zu Placebo.

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

Die Analyse **unerwünschter Ereignisse** (siehe Tabelle 1) zeigte eine statistisch signifikant höhere Rate an Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse und an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis unter Reboxetin als unter Placebo. Damit gibt es für die Kurzzeitakuttherapie Belege für einen Schaden von Reboxetin für diese Zielgrößen. Die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen Reboxetin und Placebo. Für diese Zielgröße ergibt sich daher kein Beleg für einen Schaden von Reboxetin für die Kurzzeitakuttherapie.

Reboxetin in der Akuttherapie im Vergleich zu anderen Antidepressiva

Die Mehrzahl der aktivkontrollierten Studien untersuchte die Kurzzeitakuttherapie (6 bis 12 Wochen). Zur Langzeitakuttherapie (24 Wochen) wurde eine Citalopram-kontrollierte Studie identifiziert.

Im Vergleich von Reboxetin mit den SSRI in den Kurzzeitakutstudien ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der SSRI sowohl in der **Remission**srate als auch in der **Response**rate (siehe Tabelle 1). Damit gibt es Belege für einen geringeren Nutzen von Reboxetin gegenüber den SSRI bezüglich der Remission und der Response in der Kurzzeitakuttherapie. Zusätzlich zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Responserate zugunsten von Paroxetin im Vergleich zu Reboxetin. Bezüglich der Response ist somit ein geringerer Nutzen von Reboxetin gegenüber Paroxetin für die Kurzzeitakuttherapie belegt. In der Langzeitakuttherapie ergab sich hinsichtlich der Remission ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für den Komparator Citalopram, was jedoch wegen eines hohen Verzerrungspotenzials für diese Zielgröße nicht zu einem Hinweis auf einen geringeren Nutzen führte.

Gegenüber den TZA bzw. den jeweiligen Einzelwirkstoffen ergaben sich keine Belege für einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen von Reboxetin für die Kurzzeitakuttherapie. Im Vergleich zu Dothiepin war die Responserate unter Reboxetin zwar statistisch signifikant niedriger, das Verzerrungspotenzial für diese Zielgröße war jedoch hoch, sodass sich hieraus kein Beleg für einen geringeren Nutzen von Reboxetin in der Kurzzeitakuttherapie ergab.

Bezüglich der **mittleren Änderung der depressiven Symptomatik,** gemessen mit der HAMD, trat in der Meta-Analyse der Studien zum Vergleich von Reboxetin und SSRI in der Kurzzeitakuttherapie eine hohe Heterogenität auf, die auf unterschiedliche Effekte der Einzelwirkstoffe zurückzuführen war. Auf eine Nutzenaussage gegenüber der Wirkstoffklasse der SSRI wurde deshalb verzichtet.

In der Meta-Analyse der 3 Fluoxetin-kontrollierten Studien ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied, während die Paroxetin-kontrollierte Studie (052) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Paroxetin zeigte (siehe Tabelle 1). Die Relevanz des Effekts konnte jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden, daher zeigt sich in der Kurzzeitakuttherapie kein Beleg für einen geringeren Nutzen von Reboxetin gegenüber Paroxetin hinsichtlich der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik. In der Langzeitakuttherapie ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Citalopram. Auch hier war die Relevanz des Effekts unsicher (siehe Tabelle 1). Es gibt deshalb keinen Beleg für einen geringeren Nutzen von Reboxetin im Vergleich zu Citalopram.

Auch die Meta-Analyse der TZA hinsichtlich dieser Zielgröße war heterogen, während mit den Einzelwirkstoffen keine heterogenen Ergebnisse beobachtet wurden. So ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und Imipramin. Ein Beleg für einen Zusatznutzen von Reboxetin liegt damit nicht vor. Der Unterschied zwischen Reboxetin und Dothiepin war statistisch signifikant zugunsten von Dothiepin (siehe Tabelle 1). Es ergab sich sogar ein Effekt relevanten Ausmaßes; allerdings war das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes hoch, sodass kein Beleg für einen geringeren Nutzen von Reboxetin gegenüber Dothiepin für die Kurzzeitakuttherapie ausgesprochen werden konnte.

Daten zum Einfluss von Reboxetin auf das **soziale Funktionsniveau** wurden für den Vergleich mit den SSRI in der Kurzzeitakuttherapie in 3 Studien erhoben. Die Meta-Analyse der 3 Studien zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. Auch im Vergleich zu den Einzelwirkstoffen Fluoxetin und Paroxetin zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Es gibt damit für die Kurzzeit-akuttherapie keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Reboxetin gegenüber den SSRI oder den Einzelwirkstoffen Fluoxetin oder Paroxetin bezüglich der Zielgröße soziales Funktionsniveau. Dasselbe Ergebnis zeigte sich für die einzige Dothiepin-kontrollierte Studie.

Auch in der Langzeitakuttherapie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und Citalopram. Ein Beleg für einen Zusatznutzen von Reboxetin liegt somit nicht vor.

Es gab keine auswertbaren Daten zum Effekt von Reboxetin auf die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** oder die **Einzel- und Begleitsymptome** der Depression im Vergleich zu aktiven Komparatoren.

Keine der Studien war hinsichtlich des Designs und der Studiendauer darauf ausgerichtet, **Suizidalität, Suizide** oder **Mortalität** zu untersuchen. Die Aussagekraft der Ergebnisse zu diesen Zielgrößen ist somit limitiert, die Daten liefern keine abschließende Klärung. Unter Beachtung der limitierten Aussagekraft ergaben sich für die genannten Zielgrößen keine Belege für einen größeren oder geringeren Schaden von Reboxetin im Vergleich zu aktiven Komparatoren.

Die Analysen der **unerwünschten Ereignisse** zeigten für einige Vergleiche und einige Zielgrößen statistisch signifikante Unterschiede zwischen Reboxetin und den anderen Antidepressiva (Tabelle 1). Unter Reboxetin traten in der Kurzzeitakuttherapie im Vergleich zu Fluoxetin und Dothiepin mehr Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse auf. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen größeren Schaden von Reboxetin im Vergleich zu Fluoxetin bzw. ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Reboxetin im Vergleich zu Dothiepin für die Kurzzeitakuttherapie. Aus den Subgruppenanalysen ergab sich zudem ein Beleg für einen größeren Schaden von Reboxetin gegenüber Fluoxetin bei männlichen Patienten hinsichtlich der Rate von Patienten, bei denen mindestens ein unerwünschtes Ereignis beobachtet wurde. Bei den Frauen ergab sich für diese Zielgröße kein Beleg für einen größeren Schaden. In der Langzeitakuttherapie ergaben sich Hinweise auf einen größeren Schaden von Reboxetin gegenüber Citalopram sowohl hinsichtlich der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse als auch hinsichtlich der Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen.

Reboxetin in der Rückfallprävention im Vergleich zu Placebo

In der Rückfallpräventionsstudie mit Patienten ohne weitere Einschränkung erlitten unter Reboxetin statistisch signifikant weniger Patienten einen **Rückfall** als unter Placebo (Reboxetin 21,8 %, Placebo 56,0 %, $p < 0{,}001$). Die Zunahme der depressiven Symptomatik, gemessen als **mittlere Änderung auf der HAMD**, war in der Rückfallpräventionsstudie unter Reboxetin statistisch signifikant und relevant kleiner als unter Placebo (Mittelwert zu Studienende: Mirtazapin 7,9, Placebo 13,9, $p < 0{,}001$; Cohen's d: −0,71 [−0,96; −0,46]). Damit gibt es einen Hinweis auf einen Nutzen von Reboxetin bezüglich der Rückfallprävention.

In der Studie mit Fluoxetin-resistenten Patienten, die auf Reboxetin angesprochen hatten, ergab sich für die Rückfallrate hingegen kein statistisch signifikanterUnterschied zwischen Reboxetin und Placebo. Für die mittlere Änderung auf der HAMD lagen keine ausreichenden Daten vor. Entsprechend gibt es keine Belege für einen diesbezüglichen Nutzen von Reboxetin.

Die Rückfallpräventionsstudien waren hinsichtlich des Designs und der Studiendauer nicht darauf ausgerichtet, **Suizidalität, Suizide** oder **Mortalität** zu untersuchen. Die Aussagekraft der Ergebnisse zu diesen Zielgrößen ist somit limitiert, die Daten liefern keine abschließende Klärung. Unter Beachtung der limitierten Aussagekraft ergaben sich für die genannten Zielgrößen keine Belege für einen Schaden von Reboxetin im Vergleich zu Placebo.

Die Gesamtrate der Patienten mit **unerwünschten Ereignissen**, mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und die Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse unterschieden sich in beiden Studien nicht zwischen den Behandlungsgruppen. Es gibt somit keinen Beleg für einen Schaden bezüglich dieser Endpunkte in der Rückfallprävention.

Die folgenden beiden Tabellen zeigen die „Landkarten der Beleglage“ für Reboxetin.

Landkarten der Beleglage für Reboxetin

Tabelle 2: Reboxetin – Landkarte der Beleglage für die Akutstudien

Zielgröße	RBX vs. Plc	RBX vs. SSRI[a]	RBX vs. FLU	RBX vs. PAR	RBX vs. CIT	RBX vs. CIT Langzeit	RBX vs. TZA	RBX vs. IMI	RBX vs. DOT
Remission	↔	R−	↔	↔	↔	↔		↔	
Response	S: (R+) A: ↔	R−	↔	R−	↔	↔	Keine Aussage[b]	↔	↔
Depressionsskala Gesamtscore	S: ↔ A: ↔	Keine Aussage[b]	↔	↔	k.A.	↔	Keine Aussage[b]	↔	↔
Soziales Funktionsniveau	↔	↔	↔	↔	k.A.	↔			↔
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔								
Mortalität	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	k.A.	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)
Suizidalität	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	k.A.	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)
Suizidversuche und Suizide	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	k.A.	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)
SUE	↔	↔	↔	↔	k.A.	↔	Keine Aussage[b]	↔	↔
UE	R−	↔	Alle: ↔ M: R− / F: ↔	↔	k.A.	(R−)	↔	↔	↔
Abbruch wegen UE	R−	Keine Aussage[b]	R−	↔	k.A.	(R−)	Keine Aussage[b]	↔	(R−)

R+ / R−: Beleg für eine Überlegenheit / Unterlegenheit von Reboxetin
(R+) / (R−): Hinweis auf eine Überlegenheit / Unterlegenheit von Reboxetin
↔: kein Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen
(↔): kein Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen bei unzureichender Datenlage
leere Zellen: keine Daten vorhanden
a: Befunde aus der einzigen Langzeitakutstudie nicht einbezogen
b: wegen Heterogenität keine Nutzenaussage im Vergleich zu der Wirkstoffklasse

A: ambulant behandelte Patienten; CIT: Citalopram; DOT: Dothiepin; F: Frauen; FLU: Fluoxetin; IMI: Imipramin; k.A.: keine Angaben; M: Männer; PAR: Paroxetin; Plc: Placebo; S: stationär behandelte Patienten; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TZA: trizyklisches Antidepressivum; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 3: Reboxetin – Landkarte der Beleglage für die Rückfallpräventionsstudie

Zielgröße	RBX vs. Plc Nicht auf Therapieresistenz hin eingeschränkte Population	RBX vs. Plc Fluoxetin-resistente Population
Rückfallrate Studienende	(R+)	↔
Depressionsskala Gesamtscore	(R+)	k.A.
Mortalität	(↔)	(↔) (keine Ereignisse)
Suizidalität	(↔)	(↔) (keine Ereignisse)
Suizidversuche und Suizide	(↔)	(↔) (keine Ereignisse)
Gesamtrate SUE	↔	↔
Gesamtrate UE	↔	↔
Abbruch wegen UE	↔	↔

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

k.A.: keine Angaben; Plc: Placebo; RBX: Reboxetin; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis

Mirtazapin

Die verschiedenen Schritte der Informationsbeschaffung identifizierten 27 Studien, die in die Bewertung eingeschlossen werden konnten. Davon waren 26 Studien Akutstudien (25 Kurzzeitaktustudien, eine Langzeitakutstudie), 1 Studie untersuchte Mirtazapin zur Rückfallprävention.

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

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war in den meisten Fällen niedrig (25 von 27 Studien). Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial teilweise als hoch bewertet, insbesondere wegen inadäquater Intention-to-Treat-Auswertungen. Ein hohes Verzerrungspotenzial bestand in 4 von 13 Studien zur Remission, in 7 von 24 Studien zur Response und in 7 von 26 Studien zur mittleren Änderung der depressiven Symptomatik.

Die wichtigsten Ergebnisse der Studien mit Mirtazapin sind in Tabelle 4 zusammenfassend dargestellt. Daten zu weiteren Endpunkten finden sich im folgenden Text. Im Anschluss an die Tabelle werden zuerst die Ergebnisse zum Vergleich von Mirtazapin und Placebo beschrieben. Dann folgt die Zusammenfassung der Ergebnisse der aktivkontrollierten Studien. Dabei werden die Daten nach den patientenrelevanten Endpunkten geordnet dargestellt. In Tabelle 5 und Tabelle 6 werden die Aussagen zur Nutzenbewertung in einer „Landkarte der Beleglage“ zusammengefasst.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Ergebnisse der Akutstudien mit Mirtazapin

Zielgröße	**Ergebnis der Meta-Analysen bzw. Einzelstudien Gruppenunterschied [95 %-KI], p-Wert**								
	MIR vs. Plc[a]	**MIR vs. SSRI[a,b]**	**SSRI – einzelne Wirkstoffe**				**MIR vs. VEN[c]**	**MIR vs. TRA[c]**	**MIR vs. AMI[c]**
			MIR vs. FLU[a]	**MIR vs. PAR[a,b]**	**MIR vs. FLUV[a]**	**MIR vs. SER[c]**			
Remission[d]	k.A. p=0,458[c]	1,18 [0,98; 1,43] p=0,076	1,25 [0,86; 1,83] p=0,241	1,25 [0,90; 1,73] p=0,175	1,17 [0,79; 1,73] p=0,433	k.A.; p=0,798[e] k.A.; p=0,079[f]	−0,4 [−11,9; 11,0] p=0,942[g]	k.A.	k.A.
Response[d]	1,87 [1,36; 2,58] p<0,001	1,10 [0,87; 1,38] p=0,430	1,17 [0,82; 1,67] p=0,388	heterogene Ergebnisse	heterogene Ergebnisse	k.A.; p=0,824[e] k.A.; p=0,891[f]	6,4 [−6,1; 18,9] p=0,317[g]	k.A. p=0,39	k.A. p=0,531
Depressions-skala, Gesamtscore (HAMD)	heterogene Ergebnisse	−0,06 [−0,19; 0,07] p=0,376[h]	−0,16 [−0,39; 0,07] p=0,182[h]	heterogene Ergebnisse	heterogene Ergebnisse	−0,65 [−2,26; 0,97] p=0,431[e,i] −0,60 [−2,48; 1,28] p=0,821[f,i]	−0,91 [−2,77; 0,96] p=0,338[i]	k.A. p=0,05	k.A. „n.s.“
SUE[d]	0,00 [−0,01; 0,02] p=0,561[j]	0,00 [−0,01; 0,01] p=0,983[j]	0,89 [0,28; 2,87] p=0,848	0,00 [−0,02; 0,02] p=0,659[j]	1,37 [0,17; 11,37] p=0,768	k.A.; p=0,480[e] k.A.; p=0,575[f]	k.A. p=0,015[k]	k.A.	k.A. p=0,558
UE[d]	heterogene Ergebnisse	1,00 [0,81; 1,22] p=0,972	1,28 [0,71; 2,31] p=0,416	1,06 [0,74;1,51] p=0,760	0,85 [0,54; 1,33] p=0,468	k.A.; p=0,548[e] k.A.; p=0,506[f]	k.A. p=0,904	k.A.	k.A.
Abbruch wegen UE[d]	2,75 [1,28; 5,93] p=0,010	heterogene Ergebnisse	1,81 [1,03; 3,18] p=0,039	0,64 [0,42; 0,99] p=0,046	1,66 [0,85; 3,23] p=0,137	k.A.; p=0,002[e,k] k.A.; p=0,041[f,k]	k.A. p=0,22	k.A.	k.A. p=1,0
Sexuelle Dysfunktion[l]	k.A. p=0,300[c]	0,06 [−0,11; 0,22] p=0,512[h]	k.A. p=0,854[c]	nicht erhoben	nicht erhoben	p=0,536/0,279[e,m] p=0,642/0,196[f,m]	p=0,967/0,305[m]	nicht erhoben	nicht erhoben

Detaillierte Angaben zu den Ergebnissen finden sich im Hauptteil des Berichts

a: Ergebnis einer Meta-Analyse (wenn nicht anders bezeichnet); b: ohne Langzeitakutstudie; c: Ergebnis(se) aus Einzelstudie(n); d: Odds Ratio (wenn nicht anders bezeichnet); e: Studie mit depressiven Patienten ohne weitere Einschränkung; f: Studie mit SSRI-resistenten depressiven Patienten; g: Gruppenunterschied in %; h: Cohen’s d; i: Gruppenunterschied für HAMD-Gesamtscore; j: Risikodifferenz; k: höhere Rate unter Mirtazapin; l: anhand CSFQ oder ASEX; m: Ergebnis für Frauen / Männer

AMI: Amitriptylin; ASEX: Arizona Sexual Experience Questionnaire; CSFQ: Changes in Sexual Function Questionnaire; FLU: Fluoxetin; FLUV: Fluvoxamin; HAMD: Hamilton Depression Scale; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MIR: Mirtazapin; n.s.: nicht signifikant; PAR: Paroxetin; SER: Sertralin; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TRA: Trazodon; UE: unerwünschte Ereignisse; VEN: Venlafaxin XR

Mirtazapin in der Akuttherapie im Vergleich zu Placebo

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

Die Rate der Patienten mit **Response** war in einer Meta-Analyse von Kurzzeitakutstudien unter Mirtazapin statistisch signifikant höher als unter Placebo. Somit ist der Nutzen von Mirtazapin bezüglich der Response für die Kurzzeitakuttherapie belegt. Keinen Beleg für einen Nutzen von Mirtazapin im Vergleich zu Placebo gibt es dagegen für die **mittlere Änderung der depressiven Symptomatik,** gemessen auf der HAMD.

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

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

Die Analyse **unerwünschter Ereignisse** (siehe Tabelle 4) zeigte eine statistisch signifikant höhere Rate an Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse unter Mirtazapin als unter Placebo. Damit gibt es in der Kurzzeitakuttherapie einen Beleg für einen Schaden von Mirtazapin für diese Zielgröße. Die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen Mirtazapin und Placebo, die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zeigte heterogene Ergebnisse, sodass der Effekt von Mirtazapin bezüglich dieser Zielgröße unklar bleibt. Für diese Zielgrößen ergeben sich daher keine Belege für einen Schaden von Mirtazapin in der Kurzzeitakuttherapie.

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

Mirtazapin in der Akuttherapie im Vergleich zu anderen Antidepressiva

Die Mehrzahl der aktivkontrollierten Studien untersuchte die Kurzzeitakuttherapie (6 bis 8 Wochen). Zur Langzeitakuttherapie (24 Wochen) wurde eine Paroxetin-kontrollierte Studie

identifiziert. Keine der aktivkontrollierten Studien und keine Meta-Analyse zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied in der **Remission**srate zwischen Mirtazapin und einem der aktiven Komparatoren. Damit gibt es in der Kurzzeitakuttherapie keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Mirtazapin bezüglich der Remission.

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

Diese Ergebnisse wurden auch in einer Sertralin-kontrollierten Kurzzeitakutstudie mit SSRI-resistenten Patienten (siehe Tabelle 4) sowie in der Paroxetin-kontrollierten Langzeitakutstudie über 24 Wochen bestätigt (Remission: $p = 0{,}10$; Response: $p = 0{,}31$; mittlere Änderung der Symptomatik: $p = 0{,}16$). Damit liegen auch für SSRI-resistente Patienten und für die Langzeitakuttherapie keine Belege für einen Zusatznutzen von Mirtazapin bezüglich der Remission, Response und der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik vor.

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

Der Effekt von Mirtazapin auf die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** wurde im Vergleich zu Paroxetin in der Kurzzeitakut- und in der Langzeitakuttherapie untersucht. In den 3 Studien zur Kurzzeitakuttherapie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mirtazapin und Paroxetin. In der Langzeitakutstudie wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Mirtazapin beobachtet (sowohl auf der QLDS als auch für den Summenscore der psychischen Gesundheit der SF-36). Die 95 %-Konfidenzintervalle für Cohen's d für den Gruppenunterschied reichten in beiden Fällen in den Bereich unterhalb eines kleinen Effekts hinein (Cohen's d −0,37 [−0,68; −0,06] bzw. 0,32 [0,01; 0,64]). Die Relevanz des Effekts kann daher nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Es liegt damit kein Beleg für einen Zusatznutzen in der Kurzzeit- und Langzeitakuttherapie vor.

Ergebnisse zu Einzel- und Begleitsymptomen zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Mirtazapin und Paroxetin bezüglich der **Angst**. Bezüglich der **Kognition** ergaben sich (jeweils bei älteren Patienten) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Mirtazapin und Amitriptylin bzw. zwischen Mirtazapin und Paroxetin. In den Studien zu Einzel- und Begleitsymptomen fehlte der Nachweis eines Nutzens bezüglich der antidepressiven Zielgrößen. Die Ergebnisse zu Einzel- und Begleitsymptomen

gehen deshalb nicht in die Nutzenbewertung ein, sondern werden hier nur ergänzend dargestellt.

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

Die Analysen der **unerwünschten Ereignisse** zeigten für einige Vergleiche und einige Zielgrößen statistisch signifikante Unterschiede zwischen Mirtazapin und den anderen Antidepressiva (Tabelle 4). Unter Mirtazapin traten in der Kurzzeitakuttherapie im Vergleich zu Fluoxetin mehr, im Vergleich zu Paroxetin weniger Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse auf. Daraus ergeben sich Belege für einen größeren Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu Fluoxetin und für einen geringeren Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu Paroxetin in der Kurzzeitakuttherapie. In der Langzeitakuttherapie ergab sich hingegen kein Beleg für einen geringeren (oder größeren) Schaden von Mirtazapin gegenüber Paroxetin hinsichtlich der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse. In den Sertralin-kontrollierten Studien brachen mehr Patienten unter Mirtazapin die Studie wegen unerwünschter Ereignisse ab als unter Sertralin (Studie mit depressiven Patienten ohne weitere Einschränkung: Mirtazapin 12 %, Sertralin 3 %; Studie mit SSRI-resistenten depressiven Patienten: Mirtazapin 19 %, Sertralin 9 %). Daraus ergab sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu Sertralin für diese beiden Patientenpopulationen. Ein weiterer statistisch signifikanter Unterschied ergab sich für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Vergleich von Mirtazapin und Venlafaxin XR. In der Studie betrug die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in der Mirtazapingruppe 5 %, unter Venlafaxin XR traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Aus diesem Ergebnis leitet sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu Venlafaxin XR für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Kurzzeitakuttherapie ab. Die weiteren aktiven Vergleiche zeigten bezüglich der unerwünschten Ereignisse keine Unterschiede zwischen Mirtazapin und den anderen untersuchten aktiven Wirkstoffen.

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

<u>Mirtazapin in der Rückfallprävention im Vergleich zu Placebo</u>

In der Rückfallpräventionsstudie erlitten unter Mirtazapin statistisch signifikant weniger Patienten einen Rückfall als unter Placebo (Mirtazapin 20 %, Placebo 44 %, p = 0,001). Die

Zunahme der depressiven Symptomatik, gemessen als mittlere Änderung auf der HAMD, war in der Rückfallpräventionsstudie unter Mirtazapin statistisch signifikant und relevant kleiner als unter Placebo (Mittelwert zu Studienende: Mirtazapin 6,1, Placebo 10,7, p = 0,01; Cohen's d: −0,57 [−0,89; −0,25]). Damit gibt es einen Hinweis auf einen Nutzen von Mirtazapin bezüglich der Rückfallprävention.

Ein positiver Einfluss von Mirtazapin auf die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** war jedoch nicht zu verzeichnen; es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied bzgl. des Q-LES-Q-Scores zur generellen Aktivität. Ein Nutzen von Mirtazapin bezüglich dieser Zielgröße in der Rückfallprävention ist also nicht belegt.

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

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

Landkarten der Beleglage für Mirtazapin

Tabelle 5: Mirtazapin – Landkarte der Beleglage für die Akutstudien

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

M+ / M−: Beleg für eine Überlegenheit / Unterlegenheit von Mirtazapin
(M+) / (M−): Hinweis auf eine Überlegenheit / Unterlegenheit von Mirtazapin
↔: kein Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen
(↔): kein Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen bei unzureichender Datenlage
leere Zellen: keine Daten vorhanden
a: in jeder Zeile 2 Angaben: oben: Kurzzeitakutstudien, unten: Studie nach akutem Herzinfarkt
b: Befunde aus der einzigen Langzeitakutstudie nicht einbezogen
c: in jeder Zeile 2 Angaben: oben: Kurzzeitakutstudien, unten: Langzeitakutstudie
d: in jeder Zeile 2 Angaben: oben: Patienten ohne weitere Einschränkung, unten: SSRI-resistente Patienten
e: wegen Heterogenität keine Nutzenaussage im Vergleich zu der Wirkstoffklasse der SSRI

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

Tabelle 6: Mirtazapin – Landkarte der Beleglage für die Rückfallpräventionsstudie

Zielgröße	MIR vs. Plc
Rückfallrate Studienende	(M+)
Depressionsskala Gesamtscore	(M+)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔
Mortalität	(↔) (keine Ereignisse)
Suizidalität	(↔) (keine Ereignisse)
Suizidversuche und Suizide	(↔) (keine Ereignisse)
SUE	↔
UE	↔
Abbruch wegen UE	(M−)

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

MIR: Mirtazapin; Plc: Placebo; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Bupropion XL

Insgesamt identifizierten die verschiedenen Rechercheschritte der Informationsbeschaffung 7 relevante Studien, die in die Bewertung eingeschlossen wurden.

Bei den Studien handelte es sich um 4 Studien zur Kurzzeitakuttherapie (Behandlungsdauer 8 bis 10 Wochen). 2 der Studien waren placebokontrolliert, 2 Studien waren placebo- und Venlafaxin-kontrolliert. 3 weitere placebokontrollierte Studien untersuchten Bupropion XL zur Prävention eines Rückfalls in eine „Winterdepression“ (Behandlungsdauer 12 bis 29 Wochen).

In 6 Studien wurde flexibel dosiert, 1 Studie setzte eine fixe Dosierung ein. Bupropion XL wurde zwischen 150 mg/Tag und 300 mg/Tag und Venlafaxin XR zwischen 75 mg/Tag und 150 mg/Tag dosiert. Dies entsprach 50 % bis 100 % der zugelassenen maximalen Tagesdosis bei Bupropion XL bzw. 20 % bis 40 % bei Venlafaxin XR.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war in allen 7 Studien niedrig. Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial zu allen Zielgrößen mit 2 Ausnahmen in allen Studien als niedrig eingestuft. Bezüglich des sozialen Funktionsniveaus wurde das Verzerrungspotenzial in 1 von 3 Studien als hoch eingeschätzt, ebenfalls mit hoch wurde das Verzerrungspotenzial in 1 von 3 Studien zur Untersuchung der sexuellen Dysfunktion bewertet (in beiden Fällen wegen inadäquater Intention-to-Treat-Auswertungen).

Tabelle 7 fasst die wichtigsten Ergebnisse der Studien mit Bupropion XL zusammen. Weitere Zielgrößen werden im folgenden Text präsentiert. Im Anschluss an die Tabelle werden zunächst die Ergebnisse des Vergleichs von Bupropion XL und Placebo sowie von Bupropion XL und Venlafaxin XR in der Kurzzeitakuttherapie beschrieben. Dann folgen die Resultate des Vergleichs von Bupropion XL und Placebo in Studien zur Prävention einer „Winterdepression“. In Tabelle 8 und Tabelle 9 werden die Aussagen zur Nutzenbewertung in einer „Landkarte der Beleglage“ zusammengefasst.

Tabelle 7: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien mit Bupropion XL

Endpunkt	**Ergebnis der Meta-Analysen Gruppenunterschied [95 %-KI], p-Wert**		
	Kurzzeitakuttherapie		**Prävention des Rückfalls in eine Winterdepression**
	Bupropion XL vs. Placebo	**Bupropion XL vs. Venlafaxin XR**	**Bupropion XL vs. Placebo**
Remission[a]	1,46 [1,18; 1,82] p=0,001	0,72 [0,54; 0,96] p=0,025	nicht relevant
Response[a]	1,48 [1,20; 1,82] p<0,001	0,70 [0,52; 0,94] p=0,018	nicht relevant
Depressionsskala Gesamtscore (MADRS)[b]	−1,70 [−2,72; −0,68] p=0,001 Cohen's d: −0,17 [−0,27; −0,07]	1,66 [0,24; 3,08] p=0,022 Cohen's d: 0,17 [0,03; 0,31]	nicht erhoben
Rückfall in eine „Winter-depression"[a]	nicht relevant	nicht relevant	0,48 [0,35; 0,65] p<0,001
Depressionsskala Gesamtscore (HAMD-24-SAD)[b]	nicht relevant	nicht relevant	−1,89 [−3,11; −0,67] p=0,002 Cohen's d: −0,19 [−0,31; −0,07]
Depressionsskala Gesamtscore (HAMD-17)[b]	nicht erhoben	nicht erhoben	−1,19 [−1,96; −0,42] p=0,002 Cohen's d: −0,19 [−0,31; −0,07]
SUE	0,39[a] [0,16; 0,94] p=0,037	0,51[a] [0,09; 2,94] p=0,449	0,00[c] [−0,01; 0,01] p=0,718
UE[a]	heterogene Ergebnisse	heterogene Ergebnisse	1,21 [0,86; 1,70] p=0,274
Abbruch wegen UE[a]	1,00 [0,61; 1,65] p=0,992	0,84 [0,44; 1,60] p=0,588	heterogene Ergebnisse
Sexuelle Dysfunktion (CSFQ)[b]	0,62 [−0,63; 1,87] p=0,329	0,71 [−0,54; 1,96] p=0,266	nicht erhoben
Sexuelle Dysfunktion (ASEX)[d]	−0,27 [−0,53; −0,01] p=0,045	nicht erhoben	nicht erhoben
Soziales Funktionsniveau (SDS)[b]	−2,11 [−3,02;−1,20] p<0,001 Cohen's d: −0,28 [−0,40; −0,16]	0,96 [−0,17; 2,08] p=0,097	nicht erhoben
Gesundheits-bezogene Lebensqualität (Q-LES-Q)[b]	4,03 [1,90; 6,15] p<0,001 Cohen's d: 0,22 [0,11; 0,34]	−0,72 [−3,95; 2,50] p=0,660	nicht erhoben
Angst (HAMA)[b]	−1,24 [−2,03; −0,46] p=0,002 Cohen's d: −0,17 [−0,28; −0,06]	1,17 [−0,06; 2,39] p=0,062	nicht erhoben
Motivation und Energie (MEI)[b]	5,55 [2,66; 8,44] p<0,001 Cohen's d: 0,27 [0,12; 0,41]	−2,08 [−5,01; 0,85] p=0,164	nicht erhoben
Schmerz (VAS)[b]	nicht erhoben	nicht erhoben	−0,03 [−0,60; 0,55] p=0,921

(Fortsetzung)

Tabelle 7 (Fortsetzung): Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien mit Bupropion XL

Detaillierte Angaben zu den Ergebnissen finden sich im Hauptteil des Berichts a: Odds Ratio (wenn nicht anders bezeichnet); b: gewichtete Mittelwertsdifferenz; c: Risikodifferenz; d: Cohen's d ASEX: Arizona Sexual Experience Scale; CSFQ: Changes in Sexual Funktion Questionnaire; HAMA: Hamilton Anxiety Scale; HAMD: Hamilton Depression Scale; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MADRS: Mongomery-Åsberg Depression Rating Scale; MEI: Motivation and Energy Inventory; Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire; SAD: Seasonal Affective Disorder; SDS: Sheehan Disability Scale; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; VAS: visuelle Analogskala; XL, XR: Extended release

Bupropion XL in der Kurzzeitakuttherapie

In den Studien zur Kurzzeitakuttherapie erreichte ein statistisch signifikant höherer Anteil von Patienten unter Bupropion XL eine **Remission** oder sprach auf die Therapie an (**Response**) als unter Placebo. Damit ist in der Kurzzeitakuttherapie ein Nutzen von Bupropion XL für die Remission und die Response gegenüber Placebo belegt. Die **mittlere Änderung der depressiven Symptomatik**, gemessen auf der MADRS, war unter Bupropion XL zwar statistisch signifikant größer als unter Placebo, die Relevanz des Unterschieds konnte aber nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Nutzen bezüglich der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik in der Kurzzeitakuttherapie ist damit nicht belegt. Dies gilt auch für die nach Schweregrad differenzierten Subgruppen. Es ergab sich zwar ein Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Schweregrad, die Meta-Analysen innerhalb der Subgruppen mit höherem bzw. niedrigerem Schweregrad der Depression erbrachten aber jeweils keinen Beleg für einen Nutzen von Bupropion bezüglich der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik in der Kurzzeitakuttherapie.

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

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

Unterschiede auf (siehe Tabelle 7). Daher ergab sich kein Beleg für einen Zusatznutzen in der Kurzzeitakuttherapie.

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

Die Unterschiede in der Rate **unerwünschter Ereignisse** und der Rate von Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse zwischen Bupropion XL und Placebo in der Kurzzeitakuttherapie waren nicht statistisch signifikant. Ein Schaden von Bupropion XL bezüglich dieser Zielgrößen ist damit nicht belegt. Der statistisch signifikante Vorteil von Bupropion XL gegenüber Placebo hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ergab den Beleg eines geringeren Schadens in der Kurzzeitakuttherapie. Dieser Befund kam durch eine Vielzahl von Fällen in der Placebogruppe zustande (10/18), die eine Verschlechterung der Grunderkrankung repräsentierten (SUE zu Suizidalität, Verschlechterung der Depression); insofern korrespondiert dieser Befund mit spezifischen Nutzenbelegen (z. B. Response). Zwischen Bupropion XL und Venlafaxin XR unterschieden sich die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und die Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse nicht statistisch signifikant. Bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zeigte der Vergleich von Bupropion XL und Venlafaxin XR heterogene Ergebnisse (eine Studie mit statistisch signifikantem Vorteil für Bupropion XL, eine Studie ohne Gruppenunterschied). Damit gibt es in der Kurzzeitakuttherapie keine Belege für einen größeren oder geringeren Schaden von Bupropion XL im Vergleich zu Venlafaxin XR. Bezüglich der **sexuellen Dysfunktion** waren die Gruppenunterschiede zwischen Bupropion XL und Placebo bzw. Venlafaxin XR nicht statistisch signifikant (CSFQ) bzw. statistisch signifikant, aber von unsicherer Relevanz (ASEX). Damit gibt es auch für diese Zielgröße in der Kurzzeitakuttherapie keinen Beleg für einen Schaden von Bupropion XL im Vergleich zu Placebo bzw. einen größeren oder geringeren Schaden im Vergleich zu Venlafaxin XR.

<u>Bupropion XL zur Prävention des Rückfalls in eine „Winterdepression“</u>

In den Studien zur Prävention eines **Rückfalls** in eine „Winterdepression“ wurden unter Bupropion XL statistisch signifikant geringere Rückfallraten beobachtet als unter Placebo. Ein Nutzen von Bupropion XL ist bezüglich der Prävention eines Rückfalls belegt. Auch die **mittleren Änderungen der depressiven Symptomatik** auf der HAMD-24-SAD und der HAMD-17 waren statistisch signifikant, die Relevanz der Gruppenunterschiede war aber nicht einschätzbar. Ein Nutzen von Bupropion XL bezüglich der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik ist damit in der Rückfallprävention nicht belegt (siehe Tabelle 7).

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

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

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

Landkarten der Beleglage für Bupropion XL

Tabelle 8: Bupropion XL – Landkarte der Beleglage für die Akutstudien

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

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

a: Definitionen: leicht / mittel depressiv: MADRS zu Studienbeginn ≤ 30; schwer depressiv: MADRS zu Studienbeginn > 30
b: Der geringere Schaden von Bupropion XL gegenüber Placebo geht auf SUE in der Placebogruppe zurück, die mit der Verschlechterung der Grunderkrankung einhergehen (SUE zu Suizidalität bzw. verschlechterter Depression). Insofern spiegelt dieser Unterschied auch einen Nutzenaspekt wider, der sich in den entsprechenden Zielgrößen (z. B. Response) auch gezeigt hat.

MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; XL, XR: Extended release

Tabelle 9: Bupropion XL – Landkarte der Beleglage für die Rückfallpräventionsstudien zur „Winterdepression“

Zielgröße	Bupropion XL vs. Placebo
Rückfallrate Studienende	B+
Depressionsskala Gesamtscore (HAMD-24-SAD)	↔
Depressionsskala Gesamtscore (HAMD-17)	↔
Schmerz	↔
Mortalität	(↔) (keine Ereignisse)
Suizidalität	(↔) (keine Ereignisse)
Suizidversuche und Suizide	(↔) (keine Ereignisse)
SUE	↔
UE	↔
Abbruch wegen UE	↔

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

HAMD-17: Hamilton Depression Rating Scale (17-Item Version); HAMD-24-SAD: HAMD (24-Item Version); SAD: Seasonal Affective Disorder; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; XL: Extended release

Fazit

Reboxetin

Reboxetin in der Akuttherapie

Für ambulant behandelte Patienten gibt es keinen Beleg für einen Nutzen von Reboxetin im Vergleich zu Placebo in der Kurzzeitakuttherapie für die Zielgrößen Remission, Ansprechen auf die Therapie (Response) und mittlere Änderung der antidepressiven Symptomatik auf der HAMD. Für stationär behandelte Patienten gibt es für die Kurzzeitakutherapie einen Hinweis auf einen Nutzen für die Zielgröße Response, ein Nutzen bezüglich der Remission oder der mittleren Änderung der antidepressiven Symptomatik ist jedoch nicht belegt.

Ein Nutzen von Reboxetin bezüglich der Zielgrößen soziales Funktionsniveau und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie bezüglich der Einzel- und Begleitsymptome der Depression ist in der Kurzzeitakuttherapie nicht belegt.

Es gibt einen Beleg für einen geringeren Nutzen von Reboxetin im Vergleich zu den SSRI für die Remission und die Response in der Kurzzeitakuttherapie. Der geringere Nutzen von Reboxetin ist auf Ebene der Einzelwirkstoffe für Paroxetin bezüglich der Response belegt. Weitere Belege für Unterschiede zwischen Reboxetin und anderen Antidepressiva im Hinblick auf die Nutzenendpunkte liegen in der Kurzzeit- und Langzeitakuttherapie nicht vor.

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

Es gibt einen Beleg für einen Schaden von Reboxetin im Vergleich zu Placebo in der Kurzzeitakuttherapie für die unerwünschten Ereignisse und für Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse, nicht jedoch für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse.

In der Kurzzeitakuttherapie ist ein größerer Schaden von Reboxetin verglichen mit Fluoxetin für die unerwünschten Ereignisse für Männer und für die Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse für Frauen und Männer belegt. Darüber hinaus gibt es einen Hinweis auf einen größeren Schaden von Reboxetin verglichen mit Dothiepin für die Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse. In der Langzeitakuttherapie gibt es einen Hinweis auf einen größeren Schaden von Reboxetin im Vergleich zu Citalopram (unerwünschte Ereignisse, Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse).

Reboxetin in der Rückfallprävention

Es gibt einen Hinweis auf einen Nutzen von Reboxetin im Vergleich zu Placebo bezüglich der Rückfallprävention (Rückfallrate und mittlere Änderung der depressiven Symptomatik). Für Fluoxetin-resistente Patienten ist ein Nutzen in der Rückfallprävention nicht belegt.

In der Rückfallprävention gibt es unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten für Suizidalität, Suizide oder Mortalität keine Belege für einen Schaden von Reboxetin im Vergleich zu Placebo. Auch für unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse ist ein Schaden von Reboxetin nicht belegt.

Mirtazapin

Mirtazapin in der Akuttherapie

Es gibt einen Beleg für einen Nutzen von Mirtazapin im Vergleich zu Placebo für die Response in der Kurzzeitakuttherapie. Ein Nutzen von Mirtazapin ist für die Remission der Depression und für die mittlere Änderung der depressiven Symptomatik, gemessen auf der HAMD, nicht belegt.

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

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

Es liegt ein Beleg für einen Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu Placebo für Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse in der Kurzzeitakuttherapie vor. Es gibt keinen Beleg, dass unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Mirtazapin häufiger auftreten als unter Placebo. Ein Schaden von Mirtazapin bezüglich sexueller Dysfunktion ist nicht belegt.

Im Vergleich zu anderen Antidepressiva sind ein größerer Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu Fluoxetin und ein geringerer Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu Paroxetin für Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse in der Kurzzeitakuttherapie belegt. Für die Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse gibt es darüber hinaus einen Hinweis auf einen größeren Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu Sertralin für depressive Patienten ohne weitere Einschränkung und für SSRI-resistente depressive Patienten.

Bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse gibt es einen Hinweis auf einen größeren Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu Venlafaxin XR in der Kurzzeitakuttherapie. Die weiteren aktiven Vergleiche zeigten bezüglich unerwünschter Ereignisse keine Belege für einen größeren oder geringeren Schaden von Mirtazapin. Ein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu anderen Antidepressiva bezüglich der sexuellen Dysfunktion liegt nicht vor.

Mirtazapin in der Rückfallprävention

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

Unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten ergaben sich für Suizidalität, Suizide oder Mortalität keine Belege für einen Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu Placebo. Es gibt einen Hinweis auf einen Schaden von Mirtazapin bezüglich der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse. Bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse oder schwerwiegender unerwünschter Ereignisse gibt es keinen Beleg für einen Schaden von Mirtazapin in der Rückfallprävention.

Bupropion XL

Bupropion XL in der Kurzzeitakuttherapie

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

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

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

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

Es gibt in der Kurzzeitakuttherapie keine Belege für einen Schaden von Bupropion XL im Vergleich zu Placebo oder für einen größeren oder geringeren Schaden im Vergleich zu Venlafaxin XR für unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse oder sexuelle Dysfunktion. Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich ein Beleg für einen geringeren Schaden von Bupropion XL verglichen mit Placebo (hervorgerufen durch Verschlechterungen der Grunderkrankung in der Placebogruppe). Im Vergleich zu Venlafaxin XR liegt kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Bupropion XL bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse vor.

Bupropion XL zur Prävention des Rückfalls in eine „Winterdepression“

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

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

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

Es gibt für den Einsatz von Bupropion XL zur Prävention des Rückfalls in eine „Winterdepression“ keinen Beleg für einen Schaden von Bupropion XL für unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse.

Abschließender Kommentar

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

Schlagwörter: Depression, Bupropion, Mirtazapin, Reboxetin, Dopamin-Wiederaufnahmehemmer, NARI, Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, NaSSA, noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum, systematische Übersicht, Publikationsbias

Inhaltsverzeichnis

Seite

Kurzfassung ..... **iii**

Tabellenverzeichnis ..... **xxxix**

Abbildungsverzeichnis ..... **xlviii**

Abkürzungsverzeichnis ..... **lvi**

1 Hintergrund **1**

2 Ziele der Untersuchung **7**

3 Projektablauf **8**

3.1 Verlauf des Projektes **8**

3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht **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 12

4.1.4 Studientypen 13

4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika 13

4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien 14

4.2 Informationsbeschaffung **15**

4.2.1 Literaturrecherche 15

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien 16

4.2.2.1 Schriftliche Anfrage bei Herstellern 16

4.2.2.2 Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern 16

4.2.2.3 Suche in öffentlich zugänglichen Zulassungsdokumenten 17

4.2.3 Identifizierung relevanter Studien 17

4.2.3.1 Selektion relevanter Publikationen aus den in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Literaturzitaten 17

4.2.3.2 Identifizierung von Studien in Literaturverzeichnissen von Sekundärpublikationen 19

4.2.3.3 Anfragen bei Unklarheiten bezüglich identifizierter Studien 19

4.2.4 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht 19

4.3 Informationsbewertung ... 19
4.3.1 Datenextraktion ... 19
4.3.2 Überprüfung der Datenkonsistenz ... 20
4.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studien- und Zielgrößenebene ... 20
4.4 Informationssynthese und -analyse ... 22
4.4.1 Charakterisierung der Studien ... 22
4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 23
4.4.3 Meta-Analysen ... 26
4.4.4 Sensitivitätsanalysen ... 28
4.4.5 Subgruppenanalysen ... 28
4.5 Projektspezifische Bewertungsmethoden und -kriterien ... 29
4.6 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan ... 30
4.6.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts ... 30
4.6.2 Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts ... 30
5 Ergebnisse ... 31
5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung ... 31
5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche ... 31
5.1.2 Studienregister ... 33
5.1.3 Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen ... 35
5.1.4 Anfrage an Hersteller ... 36
5.1.4.1 Reboxetin – Pfizer Deutschland GmbH ... 37
5.1.4.2 Mirtazapin – Essex Pharma GmbH (früher Organon GmbH) ... 38
5.1.4.3 Bupropion XL – GlaxoSmithKline GmbH ... 43
5.1.4.4 Bupropion XL – Lundbeck GmbH ... 45
5.1.5 Autorenanfragen ... 45
5.1.6 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht ... 46
5.1.6.1 Reboxetin – Pfizer Deutschland GmbH ... 47
5.1.6.2 Mirtazapin – Essex Pharma GmbH ... 49
5.1.7 Resultierender Studienpool ... 53
5.1.7.1 Reboxetin – Studienpool ... 53
5.1.7.2 Mirtazapin – Studienpool ... 57
5.1.7.3 Bupropion XL – Studienpool ... 62
5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien ... 65
5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 65

5.2.1.1 Reboxetin – Studiendesign und Studienpopulationen ... 65
5.2.1.2 Mirtazapin – Studiendesign und Studienpopulationen ... 80
5.2.1.3 Bupropion XL – Studiendesign und Studienpopulationen ... 100
5.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ... 110
5.2.2.1 Reboxetin ... 110
5.2.2.2 Mirtazapin ... 112
5.2.2.3 Bupropion XL ... 114
5.3 Ergebnisse zu den Therapiezielen ... 116
5.3.1 Reboxetin ... 116
5.3.1.1 Reboxetin – Akutstudien ... 118
5.3.1.1.1 Remission ... 119
5.3.1.1.2 Response ... 129
5.3.1.1.3 Mittlere Änderung der depressiven Symptomatik – kontinuierliche Daten ... 140
5.3.1.1.4 Soziales Funktionsniveau ... 152
5.3.1.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 158
5.3.1.1.6 Akutstudien – Einzel- und Begleitsymptome ... 161
5.3.1.1.7 Mortalität ... 163
5.3.1.1.8 Suizidalität / Suizidversuche / Suizide ... 166
5.3.1.1.9 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse / unerwünschte Ereignisse / Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse ... 170
5.3.1.2 Akutstudien – Sensitivitätsanalysen ... 192
5.3.1.2.1 Untersuchung von Heterogenität ... 192
5.3.1.2.2 Weitere Sensitivitätsanalysen ... 196
5.3.1.3 Akutstudien – Subgruppenanalysen ... 197
5.3.1.4 Reboxetin – Rückfallpräventionsstudien ... 204
5.3.1.4.1 Rückfallrate ... 205
5.3.1.4.2 Mittlere Änderung der depressiven Symptomatik – kontinuierliche Daten ... 207
5.3.1.4.3 Mortalität ... 208
5.3.1.4.4 Suizidalität / Suizidversuche / Suizide ... 210
5.3.1.4.5 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse / unerwünschte Ereignisse / Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse ... 212
5.3.1.5 Rückfallpräventionsstudien – Sensitivitätsanalysen ... 213
5.3.1.6 Rückfallpräventionsstudien – Subgruppenanalysen ... 213
5.3.1.7 Reboxetin – Zusammenfassung der Beleglage ... 215
5.3.2 Mirtazapin ... 226
5.3.2.1 Mirtazapin – Akutstudien ... 230
5.3.2.1.1 Remission ... 233
5.3.2.1.2 Response ... 241

5.3.2.1.3 Mittlere Änderung der depressiven Symptomatik – kontinuierliche Daten ... 255
5.3.2.1.4 Soziales Funktionsniveau ... 267
5.3.2.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 269
5.3.2.1.6 Akutstudien – Einzel- und Begleitsymptome ... 277
5.3.2.1.7 Mortalität ... 282
5.3.2.1.8 Suizidalität / Suizidversuche / Suizide ... 287
5.3.2.1.9 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse / unerwünschte Ereignisse / Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse ... 292
5.3.2.1.10 Sexuelle Dysfunktion ... 315
5.3.2.2 Akutstudien – Sensitivitätsanalysen ... 320
5.3.2.2.1 Untersuchung von Heterogenität ... 320
5.3.2.3 Akutstudien – Subgruppenanalysen ... 322
5.3.2.4 Mirtazapin – Studie zur Rückfallprävention ... 326
5.3.2.4.1 Rückfallraten ... 327
5.3.2.4.2 Mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscore ... 329
5.3.2.4.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 332
5.3.2.4.4 Mortalität ... 333
5.3.2.4.5 Suizidalität / Suizidversuche / Suizide ... 334
5.3.2.4.6 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse / unerwünschte Ereignisse / Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse ... 336
5.3.2.5 Rückfallpräventionsstudien – Sensitivitätsanalysen ... 337
5.3.2.6 Rückfallpräventionsstudien – Subgruppenanalysen ... 337
5.3.2.7 Mirtazapin – Zusammenfassung der Beleglage ... 337
5.3.3 Bupropion XL ... 348
5.3.3.1 Bupropion XL – Akutstudien ... 348
5.3.3.1.1 Remission ... 349
5.3.3.1.2 Response ... 352
5.3.3.1.3 Mittlere Änderung der depressiven Symptomatik – kontinuierliche Daten ... 355
5.3.3.1.4 Soziales Funktionsniveau ... 359
5.3.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 364
5.3.3.1.6 Akutstudien – Einzel- und Begleitsymptome ... 367
5.3.3.1.7 Mortalität ... 375
5.3.3.1.8 Suizidalität / Suizidversuche / Suizide ... 377
5.3.3.1.9 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse / unerwünschte Ereignisse / Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse ... 379
5.3.3.1.10 Sexuelle Dysfunktion ... 385
5.3.3.2 Akutstudien – Sensitivitätsanalysen ... 388
5.3.3.3 Akutstudien – Subgruppenanalysen ... 389
5.3.3.4 Rückfallpräventionsstudien – Verhinderung des Rückfalls einer „Winterdepression“ ... 395
5.3.3.4.1 Rate der Patienten mit Rückfall am Studienende ... 396

5.3.3.4.2 Mittlere Änderung der depressiven Symptomatik – kontinuierliche Daten ... 399
5.3.3.4.3 Rückfallpräventionsstudien zur „Winterdepression“ – Einzel- und Begleitsymptome ... 404
5.3.3.4.4 Mortalität ... 407
5.3.3.4.5 Suizidalität / Suizidversuche / Suizide ... 408
5.3.3.4.6 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse / unerwünschte Ereignisse / Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse ... 409
5.3.3.5 Rückfallpräventionsstudien zur „Winterdepression“ – Sensitivitätsanalysen ... 413
5.3.3.6 Rückfallpräventionsstudien zur „Winterdepression – Subgruppenanalysen ... 416
5.3.3.7 Bupropion XL – Zusammenfassung der Beleglage ... 417
6 Diskussion ... 425
6.1 Publikationsbias ... 425
6.1.1 Publikationsbias bei der Bewertung von Reboxetin im Vorbericht ... 426
6.1.2 Publikationsbias bei der Bewertung von Mirtazapin im Vorbericht ... 427
6.1.3 Publikationsbias bei der Bewertung von Bupropion XL im Vorbericht ... 429
6.1.4 Datenlage nach dem Anhörungsverfahren ... 429
6.1.5 Relevanz des Publikationsbias für die Bewertungen des IQWiG ... 431
6.2 Bewertung der Relevanz von Effekten ... 432
6.3 Ergebnisse anderer systematischer Übersichten ... 439
6.4 Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht ... 442
6.4.1 Bewertung des Verzerrungspotenzials ... 443
6.4.2 SSRI als Wirkstoffklasse ... 444
6.4.3 Kombinationstherapie ... 445
6.4.4 Pharmakologie und Wirkprofil der Prüfsubstanzen ... 446
6.4.5 Zusatznutzen durch Zulassung erwiesen ... 447
6.5 Dosierung ... 448
6.5.1 Dosiseffekte vs. Placebo ... 448
6.5.2 Fairer Vergleich mit aktiven Komparatoren ... 449
6.5.2.1 Reboxetin ... 449
6.5.2.2 Mirtazapin ... 450
6.5.2.3 Bupropion XL ... 450
6.6 Widerspruch zwischen Akut- und Rückfallpräventionsbehandlung mit Reboxetin? ... 450
6.7 Bewertung des Schadens von Bupropion XL ... 451

7 Fazit ... 452

8 Liste der relevanten Studien ... 456

8.1 Liste der eingeschlossenen Studien ... 456

8.1.1 Reboxetin ... 456

8.1.2 Mirtazapin ... 460

8.1.3 Bupropion XL ... 467

8.2 Liste der ausgeschlossenen, potenziell relevanten Studien ... 470

8.2.1 Reboxetin ... 470

8.2.2 Mirtazapin ... 470

8.2.3 Bupropion XL ... 470

9 Literatur ... 471

Anhang A: Suchstrategien ... 494

Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen ... 503

Anhang C: Liste der gescreenten Sekundärpublikationen ... 564

Anhang D: Bislang unveröffentlichte Informationen pharmazeutischer Unternehmen ... 568

Anhang D.1: Kurzbeschreibungen bislang unveröffentlichter Studien ... 568

Anhang D.2: Liste der für Szegedi 2009 gescreenten Studien ... 593

Anhang D.3: Weitere Daten und Analysen ... 614

Anhang E: Meta-Analysen zur Zielgröße Mortalität und zu den Zielgrößen zur Suizidalität ... 632

Anhang F: Charakterisierung der potenziell relevanten Studien ... 650

Anhang G: Ergebnisparameter und Messinstrumente ... 651

Anhang H: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und des externen Reviewers ... 654

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien mit Reboxetin vi

Tabelle 2: Reboxetin – Landkarte der Beleglage für die Akutstudien xii

Tabelle 3: Reboxetin – Landkarte der Beleglage für die Rückfallpräventionsstudie xiii

Tabelle 4: Zusammenfassung der Ergebnisse der Akutstudien mit Mirtazapin xv

Tabelle 5: Mirtazapin – Landkarte der Beleglage für die Akutstudien xx

Tabelle 6: Mirtazapin – Landkarte der Beleglage für die Rückfallpräventionsstudie xxi

Tabelle 7: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien mit Bupropion XL xxiii

Tabelle 8: Bupropion XL – Landkarte der Beleglage für die Akutstudien xxvii

Tabelle 9: Bupropion XL – Landkarte der Beleglage für die Rückfallpräventionsstudien zur „Winterdepression“ xxviii

Tabelle 10: Wirkstoffe, Originalhersteller, Dosierung 7

Tabelle 11: Übersicht der Einschlusskriterien 14

Tabelle 12: Übersicht der Ausschlusskriterien 15

Tabelle 13: Reboxetin – Operationalisierung von Zielgrößen 24

Tabelle 14: Mirtazapin – Operationalisierung von Zielgrößen 25

Tabelle 15: Bupropion XL – Operationalisierung von Zielgrößen 26

Tabelle 16: Mirtazapin – unter www.controlled-trials.com identifizierte Studien 34

Tabelle 17: Bupropion XL – Unter www.gsk-clinicalstudyregister.com identifizierte Studien 34

Tabelle 18: Bupropion XL – unter www.clinicaltrials.gov identifizierte Studien 35

Tabelle 19: Mirtazapin – Studien, die auf Basis der Information in den Studienübersichten von Essex Pharma eingeschlossen werden konnten 40

Tabelle 20: Mirtazapin – Studien, die auf Basis der Information in den Studienübersichten von Essex Pharma potenziell relevant waren 41

Tabelle 21: Mirtazapin – weitere potenziell von Essex Pharma gesponserte Studien 42

Tabelle 22: Bupropion XL – in Herstellerunterlagen identifizierte Studien 44

Tabelle 23: Reboxetin – von Pfizer im Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht eingereichte Studien 48

Tabelle 24: Mirtazapin – von Essex im Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht eingereichte Studien 51

Tabelle 25: Reboxetin – Studienpool ... 55
Tabelle 26: Reboxetin – potenziell relevante, ausgeschlossene Studie ... 56
Tabelle 27: Mirtazapin – eingeschlossene Studien ... 59
Tabelle 28: Mirtazapin – potenziell relevante, ausgeschlossene Studien ... 61
Tabelle 29: Bupropion XL – eingeschlossene Studien ... 64
Tabelle 30: Bupropion XL – potenziell relevante, ausgeschlossene Studien ... 65
Tabelle 31: Reboxetin – eingeschlossene Studien: Übersicht ... 68
Tabelle 32: Reboxetin – relevante Ein- und Ausschlusskriterien der Studien ... 73
Tabelle 33: Reboxetin – Charakteristika der Studienpopulationen ... 78
Tabelle 34: Mirtazapin – eingeschlossene Studien: Übersicht ... 83
Tabelle 35: Mirtazapin – relevante Ein- und Ausschlusskriterien der Studien ... 90
Tabelle 36: Mirtazapin – Charakteristika der Studienpopulationen ... 97
Tabelle 37: Bupropion XL – eingeschlossene Studien: Übersicht ... 102
Tabelle 38: Bupropion XL – relevante Ein- und Ausschlusskriterien der Studien ... 105
Tabelle 39: Bupropion XL – Charakteristika der Studienpopulationen: Kurzzeitakutstudien ... 107
Tabelle 40: Bupropion XL – Charakteristika der Studienpopulationen: Präventionsstudien zur „Winterdepression“ ... 108
Tabelle 41: Reboxetin – Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 111
Tabelle 42: Mirtazapin – Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 113
Tabelle 43: Bupropion XL – Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 115
Tabelle 44: Reboxetin – Matrix der berichteten Zielgrößen in den Akutstudien ... 117
Tabelle 45: Reboxetin – Matrix der berichteten Zielgrößen in den Rückfallpräventionsstudien ... 118
Tabelle 46: Reboxetin – Definitionen für Remission und Response ... 119
Tabelle 47: Reboxetin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Remission ... 120
Tabelle 48: Reboxetin – Remissionsraten ... 127
Tabelle 49: Reboxetin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Response ... 129
Tabelle 50: Reboxetin – Responseraten ... 139

Tabelle 51: Reboxetin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores 141

Tabelle 52: Reboxetin – mittlere Änderungen der depressiven Symptomatik auf der HAMD (-21, sofern nicht anders vermerkt) 150

Tabelle 53: Reboxetin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße soziales Funktionsniveau 153

Tabelle 54: Reboxetin – mittlere Änderungen des sozialen Funktionsniveaus auf der SASS 157

Tabelle 55: Reboxetin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität 159

Tabelle 56: Reboxetin – mittlere Änderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf der SF-36 160

Tabelle 57: Reboxetin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Motivation und Energie 162

Tabelle 58: Reboxetin – mittlere Änderungen des Gesamtscores auf der Chalder Fatigue Scale 162

Tabelle 59: Reboxetin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Mortalität 163

Tabelle 60: Reboxetin – Mortalitätsraten 165

Tabelle 61: Reboxetin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgrößen zur Suizidalität 167

Tabelle 62: Reboxetin – Ergebnisse zur Suizidalität 169

Tabelle 63: Reboxetin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgrößen zu den UE 171

Tabelle 64: Reboxetin – Ergebnisse zu SUE, UE und Abbrüchen wegen UE 191

Tabelle 65: Reboxetin – Meta-Regressionsanalysen zu Sensitivitätsanalysen 194

Tabelle 66: Reboxetin – Meta-Regressionsanalysen zu Subgruppen Geschlecht, Schweregrad und Alter 203

Tabelle 67: Reboxetin – Gesamtraten UE nach Geschlecht 204

Tabelle 68: Reboxetin – Definitionen für Remission und Rückfall 205

Tabelle 69: Reboxetin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Rückfallrate 205

Tabelle 70: Reboxetin – Ergebnisse zu den Rückfallraten 206

Tabelle 71: Reboxetin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores 207

Tabelle 72: Reboxetin – mittlere Änderungen der depressiven Symptomatik auf der HAMD (-21, sofern nicht anders vermerkt) 208

Tabelle 73: Reboxetin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Mortalität 209

Tabelle 74: Reboxetin – Mortalitätsraten 210

Tabelle 75: Reboxetin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgrößen zur Suizidalität 211

Tabelle 76: Reboxetin – Ergebnisse zur Suizidalität 212

Tabelle 77: Reboxetin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgrößen zu den UE 212

Tabelle 78: Reboxetin – Ergebnisse zu SUE, UE und Abbrüchen wegen UE 213

Tabelle 79: Reboxetin – Meta-Regressionsanalysen zur Subgruppe Alter 215

Tabelle 80: Reboxetin – Gesamtraten UE nach Alter 215

Tabelle 81: Reboxetin – Matrix der berichteten Zielgrößen in den Akutstudien 216

Tabelle 82: Reboxetin – Matrix der berichteten Zielgrößen in den Rückfallpräventionsstudien 217

Tabelle 83: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien mit Reboxetin 218

Tabelle 84: Reboxetin – Landkarte der Beleglage für die Akutstudien 224

Tabelle 85: Reboxetin – Landkarte der Beleglage für die Rückfallpräventionsstudie 225

Tabelle 86: Mirtazapin – Matrix der berichteten Zielgrößen in den Akutstudien 227

Tabelle 87: Mirtazapin – Matrix der berichteten Zielgrößen in den Rückfallpräventionsstudien 229

Tabelle 88: Mirtazapin – Definitionen für Remission und Response 231

Tabelle 89: Mirtazapin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Remission 233

Tabelle 90: Mirtazapin – Remissionsraten 239

Tabelle 91: Mirtazapin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Response 243

Tabelle 92: Mirtazapin – Responseraten HAMD 252

Tabelle 93: Mirtazapin – Responseraten CGI-I 255

Tabelle 94: Mirtazapin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße mittlere Änderung der depressiven Symptomatik 256

Tabelle 95: Mirtazapin – mittlere Änderungen der depressiven Symptomatik auf der HAMD (–17, sofern nicht anders vermerkt) 264

Tabelle 96: Mirtazapin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße soziales Funktionsniveau 268

Tabelle 97: Mirtazapin – soziales Funktionsniveau (SASS) 269

Tabelle 98: Mirtazapin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Gesundheitsbezogene Lebensqualität 270

Tabelle 99: Mirtazapin – gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) 273

Tabelle 100: Mirtazapin – gesundheitsbezogene Lebensqualität (Q-LES-Q)[a] 276

Tabelle 101: Mirtazapin – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS) 277

Tabelle 102: Mirtazapin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Angst 278

Tabelle 103: Mirtazapin – Ergebnisse Angst (HAMA) 278

Tabelle 104: Mirtazapin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Kognition 279

Tabelle 105: Mirtazapin – Ergebnisse Kognition (BCRS) 280

Tabelle 106: Mirtazapin – Ergebnisse Kognition (MMSE) 280

Tabelle 107: Mirtazapin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Schlaf 281

Tabelle 108: Mirtazapin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Mortalität 283

Tabelle 109: Mirtazapin – Ergebnisse zur Mortalität 285

Tabelle 110: Mirtazapin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zur Suizidalität 288

Tabelle 111: Mirtazapin – Ergebnisse zur Suizidalität 290

Tabelle 112: Mirtazapin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die unerwünschten Ereignisse 294

Tabelle 113: Mirtazapin – Ergebnisse zu SUE, UE und Abbrüchen wegen UE 312

Tabelle 114: Mirtazapin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Sexuelle Dysfunktion 315

Tabelle 115: Mirtazapin – Ergebnisse zur sexuellen Dysfunktion 319

Tabelle 116: Mirtzapin – Meta-Regressionsanalysen zu Sensitivitätsanalysen 321

Tabelle 117: Mirtazapin – Meta-Regressionsanalysen zu Subgruppen Alter und Schweregrad 326

Tabelle 118: Mirtazapin – Definitionen Rückfall 327

Tabelle 119: Mirtazapin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Rückfallrate 328

Tabelle 120: Mirtazapin – Ergebnisse Rückfallraten 329

Tabelle 121: Mirtazapin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße mittlere Änderung des Gesamtscores auf der HAMD 329

Tabelle 122: Mirtazapin – Ergebnisse mittlere Änderung des Gesamtscores auf der HAMD 331

Tabelle 123: Mirtazapin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität (Q-LES-Q) 332

Tabelle 124: Mirtazapin – Ergebnisse mittlere Änderung des Gesamtscores auf dem Q-LES-Q 333

Tabelle 125: Mirtazapin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Mortalität 333

Tabelle 126: Mirtazapin – Ergebnisse zur Mortalität 334

Tabelle 127: Mirtazapin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgrößen zur Suizidalität 334

Tabelle 128: Mirtazapin – Ergebnisse zur Suizidalität 335

Tabelle 129: Mirtazapin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgrößen zu UE 336

Tabelle 130: Mirtazapin – Ergebnisse zu SUE, UE und Abbrüchen wegen UE 337

Tabelle 131: Mirtazapin – Matrix der berichteten Zielgrößen in den Akutstudien 338

Tabelle 132: Mirtazapin – Matrix der berichteten Zielgrößen in der Rückfallpräventionsstudie 340

Tabelle 133: Zusammenfassung der Ergebnisse der Akutstudien mit Mirtazapin 341

Tabelle 134: Mirtazapin – Landkarte der Beleglage für die Akutstudien 346

Tabelle 135: Mirtazapin – Landkarte der Beleglage für die Rückfallpräventionsstudie 347

Tabelle 136: Bupropion XL – Matrix der berichteten Zielgrößen in den Akutstudien 348

Tabelle 137: Bupropion XL – Definitionen für Remission, Response und Rückfall 349

Tabelle 138: Bupropion XL – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Remission ... 350

Tabelle 139: Bupropion XL – Remissionsraten MADRS ... 352

Tabelle 140: Bupropion XL – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Response ... 353

Tabelle 141: Bupropion XL – Responseraten MADRS ... 355

Tabelle 142: Bupropion XL – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße mittlere Änderung der depressiven Symptomatik ... 356

Tabelle 143: Bupropion XL – Mittlere Veränderung der MADRS ... 359

Tabelle 144: Bupropion XL – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Soziales Funktionsniveau ... 360

Tabelle 145: Bupropion XL – soziales Funktionsniveau (SDS) ... 363

Tabelle 146: Bupropion XL – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 364

Tabelle 147: Bupropion XL – gesundheitsbezogene Lebensqualität (Q-LES-Q)[a] ... 367

Tabelle 148: Bupropion XL – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Angst ... 368

Tabelle 149: Bupropion XL – Angst (HAMA) ... 371

Tabelle 150: Bupropion XL – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Motivation und Energie ... 372

Tabelle 151: Bupropion XL – Motivation und Energie (MEI) ... 375

Tabelle 152: Bupropion XL – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Mortalität ... 376

Tabelle 153: Bupropion XL – Mortalität in den eingeschlossenen Studien ... 377

Tabelle 154: Bupropion XL – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zur Suizidalität ... 378

Tabelle 155: Bupropion XL – Suizidalität, Suizidversuche / Suizide in den eingeschlossenen Studien ... 379

Tabelle 156: Bupropion XL – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zu UE ... 380

Tabelle 157: Bupropion XL – unerwünschte Ereignisse in den eingeschlossenen Studien ... 385

Tabelle 158: Bupropion XL – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Sexuelle Dysfunktion ... 386

Tabelle 159: Bupropion XL – sexuelle Dysfunktion ... 388

Tabelle 160: Meta-Regressionsanalysen zu den Subgruppen differenziert innerhalb der Studien ... 390

Tabelle 161: Bupropion XL – Veränderung der MADRS nach Baseline Schweregrad ... 393

Tabelle 162: Meta-Regressionsanalysen zu den Subgruppen zwischen Studien ... 394

Tabelle 163: Matrix der berichteten Zielgrößen in den Rückfallpräventionsstudien zur „Winterdepression“ ... 395

Tabelle 164: Bupropion XL – Definition für Rückfall ... 396

Tabelle 165: Bupropion XL – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Rückfallrate am Studienende ... 397

Tabelle 166: Bupropion XL – Rückfallraten; Rückfallpräventionsstudien (ohne ausgeschlossene Zentren) ... 398

Tabelle 167: Bupropion XL – Rückfallraten; Rückfallpräventionsstudien (mit ausgeschlossenen Zentren) ... 399

Tabelle 168: Bupropion XL – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße mittlere Änderung der depressiven Symptomatik ... 400

Tabelle 169: Bupropion XL – Veränderung des HAMD-24-SAD ... 403

Tabelle 170: Bupropion XL – Veränderung des HAMD-17 ... 404

Tabelle 171: Bupropion XL – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Schmerz ... 405

Tabelle 172: Bupropion XL – VAS- Item „Overall Assessment of Pain” ... 406

Tabelle 173: Bupropion XL – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Mortalität ... 407

Tabelle 174: Bupropion XL – Mortalität in den eingeschlossenen Studien ... 408

Tabelle 175: Bupropion XL – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zur Suizidalität ... 408

Tabelle 176: Bupropion XL – Suizidalität Suizidversuche / Suizide in den eingeschlossenen Studien ... 409

Tabelle 177: Bupropion XL – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zu den UE ... 410

Tabelle 178: Bupropion XL – unerwünschte Ereignisse in den eingeschlossenen Studien ... 413

Tabelle 179: Meta-Regressionsanalysen zu den Subgruppen ... 416

Tabelle 180: Bupropion XL – Matrix der berichteten Zielgrößen in den Akutstudien ... 417

Tabelle 181: Bupropion XL – Matrix der berichteten Zielgrößen in den Rückfallpräventionsstudien zur „Winterdepression“ ... 418

Tabelle 182: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien mit Bupropion XL 419

Tabelle 183: Bupropion XL – Landkarte der Beleglage für die Akutstudien 423

Tabelle 184: Bupropion XL – Landkarte der Beleglage für die Rückfallpräventionsstudien zur „Winterdepression“ 424

Tabelle 185: Mirtazapin – Liste der für Szegedi 2009 gescreenten Studien 593

Tabelle 186: Reboxetin – Komedikationen während der Studie 614

Tabelle 187: Reboxetin – Remissionsraten in der MADRS 617

Tabelle 188: Reboxetin – Responseraten in der MADRS 618

Tabelle 189: Reboxetin – Schweregradsubgruppen bzgl. Zielgröße mittlere Änderung HAMD 619

Tabelle 190: Reboxetin – Alterssubgruppen bzgl. Zielgröße Gesamtrate UE 621

Tabelle 191: Reboxetin – Geschlechtssubgruppen bzgl. Zielgröße Gesamtrate UE (Rückfallprävention) 622

Tabelle 192: Mirtazapin – Komedikationen während der Studie 623

Tabelle 193: Mirtazapin – Schweregradsubgruppen bzgl. Zielgröße mittlere Änderung des Gesamtscores HAMD 625

Tabelle 194: Mirtazapin – Subgruppe der schwer depressiven Patienten bzgl. Zielgröße Response 626

Tabelle 195: Mirtazapin – Subgruppen nach Geschlecht bzgl. Zielgröße Response 626

Tabelle 196: Bupropion XL – Komedikationen während der Studie 627

Tabelle 197: Bupropion XL – Veränderung des MADRS nach Alter 628

Tabelle 198: Bupropion XL – Veränderung des MADRS nach Geschlecht 630

Tabelle 199: Bupropion XL – Rate der depressionsfreien Patienten nach Geschlecht 631

Tabelle 200: Charakterisierung der potenziell relevanten Studien 650

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematischer Phasenverlauf der Depression (adaptiert nach [42]) 5
Abbildung 2: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening 33
Abbildung 3: Studienpool zur Bewertung von Reboxetin 54
Abbildung 4: Studienpool zur Bewertung von Mirtazapin 58
Abbildung 5: Studienpool zur Bewertung von Bupropion XL 63
Abbildung 6: Meta-Analyse zur Remission: Reboxetin gegenüber Placebo 122
Abbildung 7: Meta-Analyse zur Remission: Reboxetin gegenüber SSRI 123
Abbildung 8: Meta-Analyse zur Remission: Reboxetin gegenüber Fluoxetin 124
Abbildung 9: Meta-Analyse zur Remission: Reboxetin gegenüber Paroxetin 125
Abbildung 10: Meta-Analyse zur Remission: Reboxetin gegenüber Imipramin 126
Abbildung 11: Meta-Analyse zur Response: Reboxetin gegenüber Placebo 131
Abbildung 12: Meta-Analyse zur Response: Reboxetin gegenüber Placebo: stationäre Patienten (oben), ambulante Patienten (unten) 132
Abbildung 13: Meta-Analyse zur Response: Reboxetin gegenüber Placebo: Studien ohne diejenige Studie mit ausschließlich stationären Patienten 133
Abbildung 14: Meta-Analyse zur Response: Reboxetin gegenüber den SSRI 134
Abbildung 15: Meta-Analyse zur Response: Reboxetin gegenüber Fluoxetin 135
Abbildung 16: Meta-Analyse zur Response: Reboxetin gegenüber Paroxetin 136
Abbildung 17: Meta-Analyse zur Response: Reboxetin gegenüber den TZA 137
Abbildung 18: Meta-Analyse zur Response: Reboxetin gegenüber Imipramin 138
Abbildung 19: Meta-Analyse zur mittleren Änderung des HAMD-Gesamtscores: Reboxetin gegenüber Placebo 143
Abbildung 20: Meta-Analyse zur mittleren Änderung des HAMD-Gesamtscores: Reboxetin gegenüber Placebo ohne Studie 091 144
Abbildung 21: Meta-Analyse zur mittleren Änderung des HAMD-Gesamtscores: Reboxetin gegenüber den SSRI 145
Abbildung 22: Meta-Analyse zur mittleren Änderung des HAMD-Gesamtscores: Reboxetin gegenüber Fluoxetin 146
Abbildung 23: Meta-Analyse zur mittleren Änderung des HAMD-Gesamtscores: Reboxetin gegenüber den TZA 147

Abbildung 24: Meta-Analyse zur mittleren Änderung des HAMD-Gesamtscores: Reboxetin gegenüber Imipramin 148

Abbildung 25: Meta-Analyse zur mittleren Änderung des SASS-Gesamtscores: Reboxetin gegenüber Placebo. Oben: gewichtete Mittelwertsdifferenz; unten: Cohen's d 154

Abbildung 26: Meta-Analyse zur mittleren Änderung des SASS-Gesamtscores: Reboxetin gegenüber den SSRI 155

Abbildung 27: Meta-Analyse zur mittleren Änderung des SASS-Gesamtscores: Reboxetin gegenüber Fluoxetin 156

Abbildung 28: Meta-Analyse zur Response im Pool der Studien, in denen Daten zum Symptomkomplex „Motivation und Energie" erhoben wurden: Reboxetin gegenüber Placebo 161

Abbildung 29: Meta-Analyse zur Gesamtrate SUE: Reboxetin gegenüber Placebo 172

Abbildung 30: Meta-Analyse zur Gesamtrate SUE: Reboxetin gegenüber SSRI 173

Abbildung 31: Meta-Analyse zur Gesamtrate SUE: Reboxetin gegenüber Fluoxetin 174

Abbildung 32: Meta-Analyse zur Gesamtrate SUE: Reboxetin gegenüber Paroxetin 175

Abbildung 33: Meta-Analyse zur Gesamtrate SUE: Reboxetin gegenüber TZA 176

Abbildung 34: Meta-Analyse zur Gesamtrate SUE: Reboxetin gegenüber Imipramin 177

Abbildung 35: Meta-Analyse zur Gesamtrate UE: Reboxetin gegenüber Placebo 178

Abbildung 36: Meta-Analyse zur Gesamtrate UE: Reboxetin gegenüber den SSRI 179

Abbildung 37: Meta-Analyse zur Gesamtrate UE: Reboxetin gegenüber Fluoxetin 180

Abbildung 38: Meta-Analyse zur Gesamtrate UE: Reboxetin gegenüber Paroxetin 181

Abbildung 39: Meta-Analyse zur Gesamtrate UE: Reboxetin gegenüber den TZA 182

Abbildung 40: Meta-Analyse zur Gesamtrate UE: Reboxetin gegenüber Imipramin 183

Abbildung 41: Meta-Analyse zur Gesamtrate an Studienabbrechern wegen UE: Reboxetin gegenüber Placebo 184

Abbildung 42: Meta-Analyse zur Gesamtrate an Studienabbrechern wegen UE: Reboxetin gegenüber den SSRI 185

Abbildung 43: Meta-Analyse zur Gesamtrate an Studienabbrechern wegen UE: Reboxetin gegenüber Fluoxetin 186

Abbildung 44: Meta-Analyse zur Gesamtrate an Studienabbrechern wegen UE: Reboxetin gegenüber Paroxetin 187

Abbildung 45: Meta-Analyse zur Gesamtrate an Studienabbrechern wegen UE: Reboxetin gegenüber den TZA 188

Abbildung 46: Meta-Analyse zur Gesamtrate an Studienabbrechern wegen UE: Reboxetin gegenüber Imipramin 189

Abbildung 47: Meta-Analyse zur Remission (MADRS primär): Reboxetin gegenüber Paroxetin 196

Abbildung 48: Meta-Analyse zur Gesamtrate UE nach Geschlecht: Reboxetin gegenüber Placebo: Frauen (oben) gegenüber Männern (unten) 199

Abbildung 49: Meta-Analyse zur Gesamtrate UE nach Geschlecht: Reboxetin gegenüber den SSRI: Frauen (oben) gegenüber Männern (unten) 200

Abbildung 50: Meta-Analyse zur Gesamtrate UE nach Geschlecht: Reboxetin gegenüber Fluoxetin: Frauen (oben) gegenüber Männern (unten) 201

Abbildung 51: Meta-Analyse zur Altersabhängigkeit der Gesamtrate UE: Reboxetin gegenüber Placebo 214

Abbildung 52: Meta-Analyse zur Remission: Mirtazapin gegenüber SSRI 235

Abbildung 53: Meta-Analyse zur Remission: Mirtazapin gegenüber Fluoxetin 235

Abbildung 54: Meta-Analyse zur Remission: Mirtazapin gegenüber Paroxetin 236

Abbildung 55: Meta-Analyse zur Remission: Mirtazapin gegenüber Fluvoxamin 237

Abbildung 56: Meta-Analyse zur Response: Mirtazapin gegenüber Placebo 245

Abbildung 57: Meta-Analyse zur Response: Mirtazapin gegenüber SSRI 246

Abbildung 58: Meta-Analyse zur Response: Mirtazapin gegenüber Fluoxetin 247

Abbildung 59: Meta-Analyse zur Response: Mirtazapin gegenüber Paroxetin 248

Abbildung 60: Meta-Analyse zur Response: Mirtazapin gegenüber Paroxetin in Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial (oben) vs. der einen Studie mit hohem Verzerrungspotenzial (unten) 248

Abbildung 61: Meta-Analyse zur Response: Mirtazapin gegenüber Fluvoxamin 249

Abbildung 62: Meta-Analyse zur mittleren Änderung der HAMD: Mirtazapin gegenüber Placebo 258

Abbildung 63: Meta-Analyse zur mittleren Änderung des HAMD: Mirtazapin gegenüber SSRI 259

Abbildung 64: Meta-Analyse zur mittleren Änderung der HAMD: Mirtazapin gegenüber Fluoxetin 260

Abbildung 65: Meta-Analyse zur mittleren Änderung der HAMD: Mirtazapin gegenüber Paroxetin 261

Abbildung 66: Meta-Analyse zur mittleren Änderung der HAMD: Mirtazapin gegenüber Fluvoxamin 262

Abbildung 67: Meta-Analyse zur mittleren Änderung der SF-36 Summenscores: Mirtazapin gegenüber Paroxetin 271

Abbildung 68: Meta-Analyse zur Response: Mirtazapin gegenüber Placebo (2 Studien) 282

Abbildung 69: Meta-Analyse zur Gesamtrate SUE: Mirtazapin gegenüber Placebo 295

Abbildung 70: Meta-Analyse zur Gesamtrate SUE: Mirtazapin gegenüber SSRI 296

Abbildung 71: Meta-Analyse zur Gesamtrate SUE: Mirtazapin gegenüber Fluoxetin 297

Abbildung 72: Meta-Analyse zur Gesamtrate SUE: Mirtazapin gegenüber Paroxetin 298

Abbildung 73: Meta-Analyse zur Gesamtrate SUE: Mirtazapin gegenüber Fluvoxamin 298

Abbildung 74: Meta-Analyse zur Gesamtrate UE: Mirtazapin gegenüber Placebo 301

Abbildung 75: Meta-Analyse zur Gesamtrate UE: Mirtazapin gegenüber SSRI 302

Abbildung 76: Meta-Analyse zur Gesamtrate UE: Mirtazapin gegenüber Fluoxetin 303

Abbildung 77: Meta-Analyse zur Gesamtrate UE: Mirtazapin gegenüber Paroxetin 304

Abbildung 78: Meta-Analyse zur Gesamtrate UE: Mirtazapin gegenüber Fluvoxamin 304

Abbildung 79: Meta-Analyse zu Abbrüchen wegen UE: Mirtazapin gegenüber Placebo 306

Abbildung 80: Meta-Analyse zu Abbrüchen wegen UE: Mirtazapin gegenüber SSRI 307

Abbildung 81: Meta-Analyse zu Abbrüchen wegen UE: Mirtazapin gegenüber Fluoxetin 308

Abbildung 82: Meta-Analyse zu Abbrüchen wegen UE: Mirtazapin gegenüber Paroxetin 309

Abbildung 83: Meta-Analyse zu Abbrüchen wegen UE: Mirtazapin gegenüber Fluvoxamin 309

Abbildung 84: Meta-Analyse zur mittleren Änderung des CSFQ: Mirtazapin gegenüber den SSRI (nach Geschlecht getrennte Daten aus E-1690 gepoolt) 317

Abbildung 85: Meta-Analyse zur Remission: Bupropion XL gegenüber Placebo 351

Abbildung 86: Meta-Analyse zur Remission: Bupropion XL gegenüber Venlafaxin XR 351

Abbildung 87: Meta-Analyse zur Response: Bupropion XL gegenüber Placebo 354

Abbildung 88: Meta-Analyse zur Response: Bupropion XL gegenüber Venlafaxin XR 354

Abbildung 89: Meta-Analyse zur mittleren Änderung auf der MADRS: Bupropion XL gegenüber Placebo. Oben: gewichtetes Mittel der MADRS-Skalenwerte, unten: standardisierte Mittelwertdifferenz (Cohen's d) 357

Abbildung 90: Meta-Analyse zur mittleren Änderung auf der MADRS: Bupropion XL gegenüber Venlafaxin XR. Oben: gewichtetes Mittel der MADRS-Skalenwerte, unten: standardisierte Mittelwertdifferenz (Cohen's d) 358

Abbildung 91: Meta-Analyse zur mittleren Änderung der SDS: Bupropion XL gegenüber Placebo. Oben: gewichtetes Mittel der SDS-Skalenwerte, unten: standardisierte Mittelwertsdifferenz (Cohen's d) ... 361

Abbildung 92: Meta-Analyse zur mittleren Änderung auf SDS: Bupropion XL gegenüber Venlafaxin XR ... 362

Abbildung 93: Meta-Analyse zur mittleren Änderung auf dem Q-LES-Q: Bupropion XL gegenüber Placebo. Oben: gewichtetes Mittel der Q-LES-Q-Skalenwerte, unten: standardisierte Mittelwertdifferenz (Cohen's d) ... 365

Abbildung 94: Meta-Analyse zur mittleren Änderung auf dem Q-LES-Q: Bupropion XL gegenüber Venlafaxin XR ... 366

Abbildung 95: Meta-Analyse zur mittleren Änderung auf der HAMA: Bupropion XL gegenüber Placebo. Oben: gewichtetes Mittel der HAMA-Skalenwerte, unten: standardisierte Mittelwertdifferenz (Cohen's d) ... 369

Abbildung 96: Meta-Analyse zur mittleren Änderung auf der HAMA: Bupropion XL gegenüber Venlafaxin XR ... 370

Abbildung 97: Meta-Analyse zur mittleren Änderung auf MEI: Bupropion XL gegenüber Placebo. Oben: gewichtetes Mittel der MEI-Skalenwerte, unten: standardisierte Mittelwertdifferenz (Cohen's d) ... 373

Abbildung 98: Meta-Analyse zur mittleren Änderung auf MEI: Bupropion XL gegenüber Venlafaxin XR ... 374

Abbildung 99: Meta-Analyse der SUE-Raten: Bupropion XL gegenüber Placebo ... 381

Abbildung 100: Meta-Analyse der SUE-Raten: Bupropion XL gegenüber Venlafaxin XR ... 381

Abbildung 101: Meta-Analyse der UE-Raten: Bupropion XL gegenüber Placebo ... 382

Abbildung 102: Meta-Analyse der UE-Raten: Bupropion XL gegenüber Venlafaxin XR ... 383

Abbildung 103: Meta-Analyse der Abbruchraten wegen UE: Bupropion XL gegenüber Placebo ... 383

Abbildung 104: Meta-Analyse der Abbruchraten wegen UE: Bupropion XL gegenüber Venlafaxin XR ... 384

Abbildung 105: Meta-Analyse der sexuellen Dysfunktion anhand des CSFQ: Bupropion XL gegenüber Placebo ... 387

Abbildung 106: Meta-Analyse der sexuellen Dysfunktion anhand des CSFQ: Bupropion XL gegenüber Venlafaxin XR ... 387

Abbildung 107: Subgruppen Schweregrad: Meta-Analyse zur mittleren Änderung der MADRS, oben leicht bis mittelgradig Depressive, Mitte und unten schwer

Depressive (Mitte: WMD, unten Cohen's d): Bupropion XL gegenüber Placebo ... 392

Abbildung 108: Meta-Analyse der Rückfallraten: Bupropion XL gegenüber Placebo ... 398

Abbildung 109: Meta-Analyse der mittleren Änderung auf der HAMD-24-SAD: Bupropion XL gegenüber Placebo; oben das gewichtete Mittel, unten Cohen's d ... 401

Abbildung 110: Meta-Analyse der mittleren Änderung auf der HAMD-17: Bupropion XL gegenüber Placebo; oben das gewichtete Mittel, unten Cohen's d ... 402

Abbildung 111: Meta-Analyse der mittleren Änderung auf der modifizierten Schmerz VAS: Bupropion XL gegenüber Placebo ... 406

Abbildung 112: Meta-Analyse zu SUE-Raten: Bupropion XL gegenüber Placebo ... 411

Abbildung 113: Meta-Analyse zu Gesamtraten an UEs: Bupropion XL gegenüber Placebo ... 411

Abbildung 114: Meta-Analyse zu Abbruchraten wegen UEs: Bupropion XL gegenüber Placebo ... 412

Abbildung 115: Meta-Analyse zur Sensitivitätsanalyse zur Verhinderung eines Rückfalls in die „Winterdepression": Bupropion XL gegenüber Placebo. ... 415

Abbildung 116: Meta-Analyse zur Remission, primär MADRS: Reboxetin gegenüber Placebo ... 615

Abbildung 117: Meta-Analyse zur Remission, primär MADRS: Reboxetin gegenüber SSRI ... 615

Abbildung 118: Meta-Analyse zur Response, primär MADRS: Reboxetin gegenüber Placebo ... 616

Abbildung 119: Meta-Analyse zur Response, primär MADRS: Reboxetin gegenüber SSRI ... 616

Abbildung 120: Meta-Analyse zur Mortalität: Reboxetin gegenüber Placebo ... 632

Abbildung 121: Meta-Analyse zur Mortalität: Reboxetin gegenüber SSRI ... 632

Abbildung 122: Meta-Analyse zur Mortalität: Reboxetin gegenüber TZA ... 633

Abbildung 123: Meta-Analyse zur Mortalität: Reboxetin gegenüber Imipramin ... 633

Abbildung 124: Meta-Analyse zur Suizidalität: Reboxetin gegenüber Placebo ... 634

Abbildung 125: Meta-Analyse zur Suizidalität: Reboxetin gegenüber SSRI ... 634

Abbildung 126: Meta-Analyse zur Suizidalität: Reboxetin gegenüber Fluoxetin ... 635

Abbildung 127: Meta-Analyse zur Suizidalität: Reboxetin gegenüber Paroxetin ... 635

Abbildung 128: Meta-Analyse zur Suizidalität: Reboxetin gegenüber TZA ... 635

Abbildung 129: Meta-Analyse zur Suizidalität: Reboxetin gegenüber Imipramin 636
Abbildung 130: Meta-Analyse zur Suizidversuchen und Suiziden: Reboxetin gegenüber Placebo 636
Abbildung 131: Meta-Analyse zur Suizidversuchen und Suiziden: Reboxetin gegenüber SSRI 637
Abbildung 132: Meta-Analyse zur Suizidversuchen und Suiziden: Reboxetin gegenüber Fluoxetin 637
Abbildung 133: Meta-Analyse zur Suizidversuchen und Suiziden: Reboxetin gegenüber Paroxetin 638
Abbildung 134: Meta-Analyse zur Suizidversuchen und Suiziden: Reboxetin gegenüber TZA 638
Abbildung 135: Meta-Analyse zur Suizidversuchen und Suiziden: Reboxetin gegenüber Imipramin 639
Abbildung 136: Meta-Analyse zur Mortalität: Mirtazapin gegenüber Placebo 640
Abbildung 137: Meta-Analyse zur Mortalität: Mirtazapin gegenüber SSRI 640
Abbildung 138: Meta-Analyse zur Mortalität: Mirtazapin gegenüber Paroxetin 641
Abbildung 139: Meta-Analyse zur Mortalität: Mirtazapin gegenüber Fluvoxamin 641
Abbildung 140: Meta-Analyse zur Suizidalität: Mirtazapin gegenüber Placebo 642
Abbildung 141: Meta-Analyse zur Suizidalität: Mirtazapin gegenüber SSRI 642
Abbildung 142: Meta-Analyse zur Suizidalität: Mirtazapin gegenüber Fluoxetin 643
Abbildung 143: Meta-Analyse zur Suizidalität: Mirtazapin gegenüber Paroxetin 643
Abbildung 144: Meta-Analyse zur Suizidalität: Mirtazapin gegenüber Fluvoxamin 644
Abbildung 145: Meta-Analyse zur Suizidversuchen und Suiziden: Mirtazapin gegenüber Placebo 644
Abbildung 146: Meta-Analyse zur Suizidversuchen und Suiziden: Mirtazapin gegenüber SSRI 645
Abbildung 147: Meta-Analyse zur Suizidversuchen und Suiziden: Mirtazapin gegenüber Fluoxetin 645
Abbildung 148: Meta-Analyse zur Suizidversuchen und Suiziden: Mirtazapin gegenüber Paroxetin 646
Abbildung 149: Meta-Analyse zur Suizidversuchen und Suiziden: Mirtazapin gegenüber Fluvoxamin 646
Abbildung 150: Meta-Analyse zur Risikodifferenz der Mortalität: Bupropion XL gegenüber Placebo. 647

Abbildung 151: Meta-Analyse zur Risikodifferenz der Mortalität: Bupropion XL gegenüber Venlafaxin XR. 647

Abbildung 152: Meta-Analyse zur Risikodifferenz der Suizidalität: Bupropion XL gegenüber Placebo 648

Abbildung 153: Meta-Analyse zur Risikodifferenz der Suizidalität: Bupropion XL gegenüber Venlafaxin XR. 648

Abbildung 154: Meta-Analyse zur Risikodifferenz der Suizidversuche/Suizide: Bupropion XL gegenüber Placebo 649

Abbildung 155: Meta-Analyse zur Risikodifferenz der Suizidversuche/Suizide: Bupropion XL gegenüber Venlafaxin XR. 649

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMI	Amitryptilin
ANOVA	Analysis of Variance(Varianzanalyse)
ASEX	Arizona Sexual Experiences Scale
BCRS	Brief Cognitive Rating Scale
BID	zweimal täglich
BUP	Bupropion
BUP XL	Bupropion extended release
CER	Clinical Expert Report
CGI	Clinical Global Impression
CGI-I	Clinical Global Impression – Improvement
CGI-S	Clinical Global Impression – Severity
CIT	Citalopram
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSFQ	Changes in Sexual Funktioning Questionnaire
CTD	Common Technical Document
d	day
DOT	Dothiepin (Dosulepin)
DOX	Doxepin
DSM	Diagnostic and Statistical Manual
DSST	Digit Symbol Substitution Test
EMEA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESC	Escitalopram
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FDA	Food and Drug Administration
FLU	Fluoxetin
FLUV	Fluvoxamin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GSK	GlaxoSmithKline
HAMD	Hamilton Depression Scale

Abkürzung	Bedeutung
HTA	Health Technology Assessment
ICD	International Classification of Diseases
IMI	Imipramin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-To-Treat
K	Kapsel
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
LS	Least Squares
m	männlich
MADRS	Mongomery Asberg Depression Rating Scale
MAO	Monoaminooxidase
max.	maximal
MDD	Major Depressive Disorder
MEI	Motivation and Energy Inventory
MFI	Multidimensional Fatigue Inventory
METD	Maximale empfohlene Tagesdosis
MID	Minimal Important Differences
MIR	Mirtazapin
MMRM	Mixed Model Repeated Measures
MMSE	Mini-Mental State Examination
MW	Mittelwert
NARI	Noradrenaline-Reuptake-Inhibitor
NaSSA	Noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum
n. g.	nicht genannt
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
n. s.	Nicht signifikant
OCD	Obsessive Compulsive Disorder
OR	Odds Ratio
PAR	Paroxetin
Plc	Placebo
PP	Per Protokoll

Abkürzung	Bedeutung
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
PTSD	Posttraumatic Stress Disorder
PVT	Performance vigilance Test
QLDS	Quality of Life in Depression Scale
Q-LES-Q	Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire
RBX	Reboxetin
RCT	Randomised Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risiko Differenz
RDC	Research Diagnostic Criteria
RR	Relatives Risiko
S	Schmelztablette
SAD	Seasonal Affective Disorder
SASS	Social Adaptation Self-evaluation Scale
SD	Standardabweichung
SDS	Sheehan Disability Scale
SE	Standardfehler
SER	Sertralin
SF-36	Short Form 36
SID	einmal täglich
SNRI	Selective Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
SSS	Stanford sleepiness Scale
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T	Tablette
TRA	Trazodon
TZA	trizyklische Antidepressiva
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VEN	Venlafaxin
VEN XR	Venlafaxin extended release
vs.	versus
w	weiblich

Abkürzung	**Bedeutung**
WMD	weighted mean difference (gewichtete Mittelwertdifferenz)
XL	Extended Release
XR	Extended Release
Zung-SDS	Zung Self-Rating Depression Scale

1 Hintergrund

Störungsbild

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

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

Dennoch müssen sowohl die Kategorisierungen als auch die als relevant erachteten Symptome zur Diagnosestellung als recht gut übereinstimmend zwischen den Systemen ICD-10 und DSM-IV-TR angesehen werden – trotz der unterschiedlichen Ausgangspunkte der

beiden Systeme DSM und ICD. Die Vereinheitlichung verdankt sich dem weitgehend durchgesetzten Anwenden expliziter und operational definierter Diagnosekriterien ausgehend von den Research Diagnostic Criteria (RDC) der frühen 1970er, deren Ansatz zunächst im DSM aufgenommen wurde (DSM-III, 1980). Die ICD hat diesen Ansatz erst mit Erscheinen der ICD-10 im Jahre 1992 umgesetzt [2,3].

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

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

Prävalenz

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

Intervention

Zur Ätiologie und Pathogenese depressiver Störungen gibt es bisher unterschiedliche Hypothesen. Die Modelle zur Pathophysiologie basieren im Wesentlichen auf Untersuchungen zur Pharmakologie von Antidepressiva, welche die Übertragung von Serotonin, Noradrenalin und / oder Dopamin beeinflussen. Es gibt empirische Belege, dass

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

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

Vergleichsinterventionen

Für die medikamentöse antidepressive Therapie stehen die o. g. Wirkstoffgruppen mit unterschiedlichen pharmakologischen Wirkmechanismen zur Verfügung, insbesondere SSRI, die in den 1980er Jahren eingeführt wurden, sowie TZA und Monoaminooxidasehemmer, die seit den 1950er Jahren zur Depressionsbehandlung eingesetzt werden. Neueren Datums sind die SNRI Venlafaxin und Duloxetin. Als pflanzlicher Wirkstoff wird auch Johanniskraut zur Behandlung leichter und mittelgradiger depressiver Störungen eingesetzt.

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

Weitere Behandlungen

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

Beurteilung der Wirksamkeit

Für die Beurteilung der Wirksamkeit von Antidepressiva ist es sinnvoll, einheitliche Bezeichnungen zur Definition und zum möglichen Verlauf der Depression zu verwenden. In einem Konsensusverfahren US-amerikanischer Experten konnte eine Einigung auf folgende

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

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

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

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 Fremdbeurteilungsskalen Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) und Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). Diese Skalen bilden jeweils etwas unterschiedliche Aspekte der Erkrankung ab [43] und werden von der EMEA als Skalen zur Messung der Wirksamkeit empfohlen [37], sind aber in psychometrischer Hinsicht nicht unumstritten [44-46].

Andere Symptome, die nicht Kriteriumssymptome der Diagnosesysteme ICD-10 oder DSM-IV-TR sind, können häufig sogar relativ prävalente Symptome der Depression sein. Im Zusammenhang dieses Projektes werden diese Symptome (z. B. Schmerz, Angst) als Begleitsymptome und nicht als Komorbidität aufgefasst, da sie in ICD-10 oder DSM-IV-TR als im Rahmen der Depression auftretende Symptome beschrieben werden. Aus dem Störungsbild der Erkrankung bzw. aus den mit ihr verbundenen Symptomen und der dargestellten Operationalisierung ergeben sich die in 4.1.3 aufgeführten patientenrelevanten Therapieziele.

2 Ziele der Untersuchung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Bupropion, Mirtazapin oder Reboxetin bei der Behandlung der akuten Phase der Depression[1], bei der Erhaltungstherapie (Rückfallprävention) und bei der Rezidivprophylaxe im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo und

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Bupropion, Mirtazapin oder Reboxetin bei der Behandlung der akuten Phase der Depression[1], bei der Erhaltungstherapie (Rückfallprävention) und bei der Rezidivprophylaxe im Vergleich untereinander und / oder zu einer Behandlung mit anderen Antidepressiva

jeweils bei erwachsenen Patienten mit Depression[1] hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

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

Tabelle 10: Wirkstoffe, Originalhersteller, Dosierung

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

a: gemäß deutscher Zulassung (Stand: 18.02.2009)
SID = einmal täglich, BID = zweimal täglich

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

3 Projektablauf

3.1 Verlauf des Projektes

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 Absatz 2 SGB V hat mit Schreiben vom 22.02.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung von Antidepressiva bei Depressionen beauftragt. Die Auftragskonkretisierung durch den G-BA erfolgte mit Schreiben vom 30.10.2007, in dem u. a. festgelegt wurde, dass unter „anders und neu“ die Wirkstoffe Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin zu verstehen sind.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden, die an der Erstellung des Berichtsplans, an der Informationsbewertung sowie an der Erstellung des Vorberichts beteiligt waren.

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

Während der Überarbeitung des Berichtsplans (vorläufige Version 0.1 vom 12.12.2007) infolge des Stellungnahmeverfahrens wurde am 20.05.2008 ein Amendment 1.0 (Version vom 07.05.2008) zum Berichtsplan (vorläufige Version 0.1) veröffentlicht, zu dem bis zum 17.06.2008 wiederum Stellungnahmen eingereicht werden konnten. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Amendment 1 zum Berichtsplan wurden am 19.08.2008 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert.

Die Stellungnahmen zum Berichtsplan und zum Amendment 1 und die Dokumentation beider Erörterungen sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“) im Internet veröffentlicht.

Gleichzeitig wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 26.09.2008) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht, wurde in der Version 1.0 vom 29.05.2009 am 10.06.2009 im Internet publiziert. Zu diesem Vorbericht konnten bis einschließlich 09.07.2009 Stellungnahmen von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen, abgegeben werden. Unklare Aspekte aus den Stellungnahmen wurden dann am 29.07.2009 in einer wissenschaftlichen Erörterung hinsichtlich ihrer Relevanz für den Abschlussbericht mit den Stellungnehmenden diskutiert. Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA im Internet

veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht

Es wurden kleinere redaktionelle Änderungen vorgenommen, die sich zum Teil aus den Stellungnahmen zum Vorbericht und aus generellen Anpassungen zwischen Vor- und Abschlussbericht ergaben.

Darüber hinaus ergaben sich durch die Anhörung im Abschlussbericht folgende Änderungen im Vergleich zum Vorbericht:

- Durch die Stellungnahme des Herstellers von Reboxetin (siehe Abschnitt 5.1.6.1), die im Wesentlichen die Übermittlung einer großen Menge von Studienberichten umfasste, ergaben sich eine Aktualisierung des Reboxetin-Studienpools und eine erhebliche Erweiterung der verfügbaren Daten. Dies führte dazu, dass wesentlich mehr Daten sinnvoll auswertbar wurden. Daher wurden alle verfügbaren Daten zu Nutzen- und Schadenaspekten von Reboxetin extrahiert, dargestellt, soweit möglich meta-analytisch zusammengefasst und bewertet (Abschnitt 5.3.1 des vorliegenden Berichtes).

- Durch die Stellungnahme des Herstellers von Mirtazapin (siehe Abschnitt 5.1.6.2) wurden neue Daten verfügbar, die a) zu einer Bewertung potenziell relevanter Studien führten, die alle ausgeschlossen werden konnten, und b) zu Aktualisierungen bestehender Teile führten (im Wesentlichen Verzerrungspotenzialbewertung, Response und mittlere Änderung des Gesamtscores für den Placebovergleich von Mirtazapin und einige neue Subgruppen). Der Studienpool selbst änderte sich nicht.

- In einem systematischen Review wurde eine weitere relevante Bupropion-XL-Studie identifiziert (SCT-MD-35), die zu einer Aktualisierung des Placebovergleichs von Bupropion XL in der Akuttherapie führte (bzgl. Remission, Response, mittlerer Änderung des MADRS-Gesamtscores und der Zielgrößen zu unerwünschten Ereignissen).

- Für alle eingeschlossenen Studien wurde die Information zur erlaubten und ausgeschlossenen Begleitmedikation tabellarisch aufgeführt (siehe Anhang D.3).

- Das Verzerrungspotenzial für die Zielgröße soziales Funktionsniveau in der Studie WXL101497 wurde von „hoch“ auf „niedrig“ geändert.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

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

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

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

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

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

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

Für Mirtazapin wurden Daten aus der Tablettenformulierung aufgrund von Bio-Äquivalenzstudien als äquivalent zur Schmelztablettenformulierung angesehen [48]. Die nur in der stationären Versorgung relevante intravenöse Darreichungsform wurde nicht berücksichtigt.

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

Als Vergleichsinterventionen wurden eine Placebobehandlung oder andere, chemisch definierte Wirkstoffe (inkl. der je anderen Prüfwirkstoffe) sowie Johanniskraut betrachtet. Auch die Vergleichsinterventionen wurden nur im Rahmen der in Deutschland für die Behandlung von Depressionen geltenden Zulassung betrachtet.

Für die Einschlusskriterien E2 und E3 stellte sich im Laufe der Bearbeitung heraus, dass aufgrund der Vielfalt der vorgefundenen Dosierungsschemata eine genauere Operationalisierung hinsichtlich der Dosierungen der Prüf- bzw. Kontrollinterventionen vorzunehmen war, die folgendermaßen aussah:

Studien mit fester Dosierung (fixed dose) wurden als entsprechend der Zulassung interpretiert, wenn die Dosierung innerhalb des in der Fachinformation empfohlenen Dosisbereichs lag, d. h. z. B. eine Studie mit fester 6-mg/d-Reboxetindosierung wurde ausgeschlossen, während eine feste Dosierung zwischen 8 mg/d und 12 mg/d als entsprechend der Zulassung interpretiert wurde.

Studien mit flexibler Dosierung (flexible dosing) und einem Dosisbereich, bei dem die untere Dosis *unterhalb* der in der Fachinformation empfohlenen unteren Dosis lag, wurden als entsprechend der Zulassung interpretiert, wenn die Dosis am *Studienende* innerhalb des in der Fachinformation empfohlenen Dosisbereichs lag. Dies gilt sowohl für die schnelle, responseunabhängige als auch die langsame, responseabhängige Auftitrierung. D. h. z. B. eine Studie mit flexibler Dosierung zwischen 4 mg/d und 8 mg/d Reboxetin, in der die Startdosis für alle Patienten 4 mg/d betrug, wurde eingeschlossen, unabhängig davon, ob nur Non-Responder oder alle auf 8 mg/d auftitriert wurden. Studien mit flexibler Dosierung und *Überschreitung* der Maximaldosis wurden als zulassungsgemäß interpretiert, wenn weniger als 20 % der eingeschlossenen Patienten am Studienende mit einer höheren Dosis als der in der Fachinformation empfohlenen höchsten Dosis behandelt wurden.

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

4.1.3 Zielgrößen

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

- (Voll-)Remission (z. B. Unterschreiten einer absoluten Schwelle der depressiven Symptomatik gemessen anhand geeigneter Depressionsskalen; nur Akutstudien)
- Änderung der depressiven Symptomatik (z. B. Response als ≥ 50 % Reduktion der depressiven Symptomatik oder mittlere Veränderung der Symptomatik zwischen Studienbeginn und -ende, gemessen anhand geeigneter Depressionsskalen; nur Akutstudien)2
- Änderung von Einzelsymptomen und/oder Begleitsymptomen (gemessen anhand geeigneter Skalen)
- Rückfall/Rezidiv/Verschlechterung der Symptomatik (z. B. gemessen anhand geeigneter Depressionsskalen; nur Rückfallpräventionsstudien und Studien zur Rezidivprophylaxe)
- Mortalität
- Suizidalität
- Suizidversuche und Suizide
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, insbesondere schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Komplikationsrate begleitender Krankheiten
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Soziales Funktionsniveau einschließlich Arbeits- und Erwerbsfähigkeit

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

[2] Die Änderung der depressiven Symptomatik wurde explizit durch 2 Zielgrößen beschrieben. Zum einen wurden Responderanalysen wie in den Studien definiert (zumeist ≥ 50 % Verbesserung des Gesamtscores einer Depressionsskala) ausgewertet. Zum anderen wurde die mittlere Änderung des Gesamtscores der Depressionsskala betrachtet. Im ersten Fall werden also Anteile von Patienten zwischen den Behandlungsgruppen verglichen, im zweiten Fall Mittelwerte (allgemeiner: zentrale Lagemaße eines quantitativen Merkmals)

4.1.4 Studientypen

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

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

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

4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

Studiendauer

Von der europäischen Arzneimittelbehörde EMEA wird eine Studiendauer für Akutstudien zur Beurteilung von Antidepressiva bei Depressionen von etwa 6 Wochen empfohlen [37]. Für Studien zur Rückfallprävention empfiehlt die EMEA eine Nachbeobachtungszeit von bis zu 6 Monaten und für den Nachweis der Rezidivprophylaxe Studien von mindestens einem Jahr [37]. Um dieser Empfehlung gerecht zu werden, wurde im vorliegenden Bericht für die Nutzenbewertung generell eine Mindestbehandlungsdauer für Akutstudien von 6 Wochen festgelegt, da innerhalb dieses Zeitraumes ein Ansprechen auf die Therapie erwartet werden kann.

Für die Beurteilung der langfristigen Wirksamkeit 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 sind diese Personen nicht mit der ursprünglichen Patientenpopulation vergleichbar [49]. Für die zu berücksichtigenden Studien zur Rückfallprävention bzw. Rezidivprophylaxe mit Randomisierung der Responder vor der Langzeitphase wurden gemäß der EMEA-Richtlinie [37] folgende Mindestbehandlungsdauern festgelegt: Rückfallprävention: 6 Monate (inkl. Akutphase); Rezidivprophylaxe: 12 Monate (nach der Erhaltungsphase).

Messung von subjektiven Zielgrößen zum Nutzen

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

Kriterium für die Validität eines Messinstruments war in der Regel die Möglichkeit, dem verwendeten Instrument eine Publikation zuzuordnen, die das der Instrumententwicklung zugrunde liegende Konzept beschreibt und akzeptable Angaben zur Reliabilität und Validität vorlegt. Es wurden keine einzelnen Items aus globalen Skalen wie z. B. HAMD oder MADRS betrachtet.

4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung wurden alle Studien einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien und keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllten.

Tabelle 11: Übersicht der Einschlusskriterien

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit einer Depression wie unter 4.1.1 definiert
E2	Intervention durch Bupropion, Mirtazapin oder Reboxetin wie unter 4.1.2 definiert
E3	Vergleichsbehandlung mit Placebo, anderen, chemisch definierten Antidepressiva (inkl. der je anderen Prüfwirkstoffe) und / oder Johanniskraut wie unter 4.1.2 definiert
E4	Ergebnisse zu mindestens einer der in 4.1.3 formulierten Zielgrößen
E5	Randomisierte, kontrollierte Studien mit Verblindung von Patient und Behandler wie unter 4.1.4 definiert
E6a	Behandlungsdauer ≥ 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 oder Französisch. Andere Sprachen, wenn englischer Titel oder Abstract, aus denen die Relevanz der Studie hervorgeht, vorhanden sind

Tabelle 12: Übersicht der Ausschlusskriterien

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

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Literaturrecherche

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

- Bibliografische Datenbanken (MEDLINE; EMBASE; BIOSIS; Cochrane Central Register of Controlled Trials [Clinical Trials]; PsycINFO)
- Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte, Meta-Analysen)

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Suche erfolgte in 2 Schritten:

Die Erstrecherche erfolgte am 13.12.2007, die Nachrecherche am 17.02.2009.

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 (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments) vorgenommen (Erstrecherche und Nachrecherche wie oben).

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Ziel des IQWiG ist es, die Nutzenbewertung auf einer möglichst vollständigen Datenbasis vorzunehmen. Deshalb wurden zusätzlich zur Suche in bibliografischen Datenbanken die in den folgenden Kapiteln beschriebenen Schritte zur Identifizierung publizierter und unpublizierter Studien unternommen.

4.2.2.1 Schriftliche Anfrage bei Herstellern

Für die Nutzenbewertung von Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin wurde eine Anfrage an folgende Hersteller gerichtet:

- GlaxoSmithKline GmbH und Co KG, München, Deutschland (Bupropion)
- Organon GmbH, Oberschleißheim, Deutschland (Mirtazapin)
- Pfizer Deutschland GmbH, Karlsruhe, Deutschland (Reboxetin)

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 [51].

4.2.2.2 Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern

Es wurden folgende Studienregister durchsucht:

- ClinicalTrials.gov[3]
- ControlledTrials.com
- Australian New Zealand Clinical Trials Registry
- Nederlands Trial Register
- UMIN Clinical Trials Registry
- PhRMA Clinical Study Results Database[3]
- UK Clinical Research Network Study Portfolio

[3] dient nach Auskunft der Pfizer-Internetseite als Register für von Pfizer gesponserte Studien

- Clinical Trials Database (CMR International)
- GlaxoSmithKline Studienregister
- Organon Studienregister[4]
- IFPMA Clinical Trials Portal

Die Erstrecherche wurde zwischen dem 04. und 07.01.2008 durchgeführt. Die Nachrecherche erfolgte am 10.02.2009.

4.2.2.3 Suche in öffentlich zugänglichen Zulassungsdokumenten

Es wurde in Drugs@FDA (http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/; letzter Zugriff am 06.02.2009) und auf der EMEA-Homepage (http://www.emea.europa.eu; letzter Zugriff am 06.02.2009) nach öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen gesucht.

4.2.3 Identifizierung relevanter Studien

4.2.3.1 Selektion relevanter Publikationen aus den in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Literaturzitaten

Die Selektion wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen. Diskrepanzen im Selektionsprozess zwischen den Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst.

[4] bei der Nachrecherche Verweis auf die Internetseiten von ScheringPlough; dort Verweis auf clinicaltrials.gov und clinicalstudyresults.org

Im Selektionsprozess wurden die Suchergebnisse zunächst 3 Kategorien zugeordnet:

1. Dokumente zum Thema

Dies sind Dokumente, die folgende minimale Einschlusskriterien erfüllen:

a) Depression (ohne bipolare Störung oder Dysthymie)

b) Intervention mit Bupropion, Mirtazapin oder Reboxetin

c) Humanstudie (Beobachtung am Menschen, abgeschlossene Studie)

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

3. Dokumente, die nicht themenrelevant sind, da sie nicht die minimalen Einschlusskriterien erfüllen bzw. keine Sekundärpublikationen zur vorliegenden Fragestellung sind

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

Im ersten Selektionsschritt wurden auf Basis des Titels und, sofern vorhanden, Abstracts alle sicher nicht themenrelevanten Dokumente (also Dokumente zu 3.) gemäß den minimalen Einschlusskriterien aussortiert. Im zweiten Selektionsschritt wurden aus den Dokumenten zum Thema (Dokumenten zu 1.) ebenfalls auf Basis des Titels und ggf. Abstracts alle Zitate aussortiert, die gemäß den vollständigen Ein- und Ausschlusskriterien sicher als nicht für die Bewertung relevante Dokumente zum Thema klassifiziert werden konnten. Alle verbleibenden Dokumente wurden im dritten Selektionsschritt im Volltext gesichtet und abschließend einer der oben genannten 3 Kategorien zugeordnet. Innerhalb der Dokumente zum Thema (also Dokumente zu 1.) wurden Dokumente dem für die Bewertung relevanten Studienpool oder dem Pool der begründet auszuschließenden Publikationen zugeordnet.

Dokumente, die hinschtlich ihres Einschlusses gemäß den Einschlusskriterien der vorliegenden Bewertung nicht abschließend beurteilt werden konnten, wurden ggf. unter Zuhilfenahme der von den Herstellern zur Verfügung gestellten Unterlagen bewertet und in die entsprechende Kategorie eingeordnet. So konnten z. B. einige vollpublizierte Studien mit Mirtazapin erst durch Berücksichtigung der entsprechenden Studienberichte hinsichtlich der Erfüllung des Einschlusskriteriums zur zulassungsgemäßen Dosierung abschließend beurteilt werden.

Ausgeschlossene Studien zu 1. werden mit Ausschlussgrund dokumentiert (s. Anhang B); nicht themenrelevante Dokumente (zu 3.) werden nicht dokumentiert.

4.2.3.2 Identifizierung von Studien in Literaturverzeichnissen von Sekundärpublikationen

Die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen wurden nach weiteren Primärpublikationen durchsucht. Die Volltexte der aus den Übersichtsarbeiten identifizierten Publikationen wurden von einem Reviewer bezüglich ihrer Relevanz bewertet. Ein zweiter Reviewer nahm eine Kontrolle der Bewertungen des ersten Reviewers vor. Diskrepanzen wurden im Konsens gelöst.

4.2.3.3 Anfragen bei Unklarheiten bezüglich identifizierter Studien

Für herstellergesponserte Studien war in allen Fällen, in denen Unklarheiten hinsichtlich einer identifizierten Studie auftraten, vorgesehen, die Hersteller anzusprechen. Es war nicht geplant, in diesen Fällen Autoren von Publikationen zu kontaktieren.

Für alle anderen Studien war vorgesehen, Unklarheiten durch Autorenanfragen zu lösen.

4.2.4 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgte eine schriftliche Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen konnten. Relevante Informationen aus dieser Anhörung konnten in die Nutzenbewertung einfließen (siehe 5.1.6).

4.3 Informationsbewertung

Die Dokumentation der Studiencharakteristika und -ergebnisse sowie deren Bewertung erfolgten anhand von standardisierten Extraktionsbögen.

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

Die Bewertung erfolgte in 3 Schritten:

- Extraktion der Daten
- Bewertung der Datenkonsistenz innerhalb und zwischen den Informationsquellen
- Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

4.3.1 Datenextraktion

Bei Vorhandensein verschiedener Quellen (Studienbericht, sofern nach 4.2.2.1 verfügbar, Publikation) wurde zunächst festgelegt, welche Quelle die primäre Grundlage zur Extraktion

war. Bei Vorhandensein eines Studienberichtes war das der Studienbericht. Fehlende Informationen wurden ggf. aus einer Publikation ergänzt.

Die Extraktion der Daten wurde anhand von standardisierten Datenextraktionstabellen vorgenommen. Ein Reviewer führte die Datenextraktion durch. Ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern, ggf. unter Hinzuziehung einer dritten Person, gelöst.

4.3.2 Überprüfung der Datenkonsistenz

An die Datenextraktion schloss sich ggf. ein Abgleich mit Informationen, die durch die in Abschnitt 4.2.2 beschriebene Suche nach weiteren Studieninformationen (Anfragen an die Hersteller, sonstige Quellen) gewonnen wurden, an. Sofern sich hieraus (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb eines Dokumentes selbst) Diskrepanzen ergeben, die auf die Ergebnisse bzw. die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wird dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil des Berichts dargestellt.

4.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studien- und Zielgrößenebene

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt, bewertet. Dazu wurden folgende, endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Patientenfluss
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstiges

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips

- Statistische Auswertung
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstiges

Das Verzerrungspotenzial wurde mit „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn davon ausgegangen werden konnte, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt waren. Bei einem hohen Verzerrungspotenzial war eine mögliche relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen. Unter einer relevanten Verzerrung ist hier zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung mit „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für die Zielgröße in der Regel auch mit „hoch“ bewertet und in diesem Fall auf eine weitere endpunktbezogene Bewertung verzichtet. Ansonsten fanden die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt in „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage. In den Fällen, in denen ein Hinweis auf oder Beleg für einen Nutzen oder Schaden allein durch eine Einstufung des Verzerrungspotentials der relevanten Studie(n) als hoch in Frage gestellt wurde, wurden soweit möglich Worst-Case-Analysen durchgeführt. In diesen Analysen wurde geprüft, ob sich die Grundaussage der Ergebnisse unter den Annahmen der Worst-Case-Analyse änderte. War das der Fall, blieb die Bewertung des Verzerrungsprotenzials als hoch erhalten, änderte sich die Grundaussage nicht, wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Für die Bewertung der Einhaltung des ITT-Prinzips wurde ein Abgleich zwischen den Populationen der behandelten Patienten und den jeweils berichteten Auswertungspopulationen vorgenommen (die fehlenden Werte in der Auswertung wurden im Vergleich zu den behandelten und nicht zu den randomisierten Patienten betrachtet, da die Definition der Population für die ITT-Auswertung in den Studien in der Regel den Einschluss der behandelten Patienten vorsah und bei den doppelblinden Studien durch dieses Vorgehen keine Verzerrung zu erwarten war). Wenn mehr als 30 % der behandelten Patienten nicht in die Auswertung eingingen, wurden die Ergebnisse des jeweiligen Endpunktes nicht dargestellt. Wenn mehr als 15 % der Patientendaten der Auswertungspopulation fehlten oder wenn die Differenz der zwischen den Behandlungsarmen in der Auswertungspopulation fehlenden Patientendaten mehr als 5 % betrug, wurden die Studien als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

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.

Relevanz von Effekten

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 Responder-Auswertungen, 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 [52] (nach Cohen [53]). 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. Damit gab es keinen Beleg für (und auch keinen Hinweis auf) einen Nutzen (siehe auch die Diskussion in Abschnitt 6.2).

4.4.1 Charakterisierung der Studien

Im Bericht werden die Studien anhand von Designcharakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten Patienten, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, relevante Zielkriterien) beschrieben. Darüber hinaus wird die krankheitsspezifische Therapie

in den eingeschlossenen Studien, d. h. die Testintervention und die Vergleichsintervention, dargestellt. Die Studienpopulationen werden durch die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien, demografische Daten (Alter, Geschlecht), durch Charakteristika der Erkrankung (Schweregrad der Erkrankung) und durch die Zahl der Studienabbrecher beschrieben. Die Studienpopulationen in den einzelnen Studien sowie die Behandlungsgruppen innerhalb der einzelnen Studien werden deskriptiv verglichen. Unterschiede bezüglich der Studienpopulationen oder Behandlungsgruppen werden im Bericht beschrieben.

4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der jeweiligen Behandlungsgruppen zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben. Dazu wurden zunächst die in den Studien berichteten jeweiligen Endpunkte den im Berichtsplan definierten patientenrelevanten Zielgrößen (siehe 4.1.3) zugeordnet. Endpunkte aus Studien, die keiner vordefinierten Zielgröße gemäß Abschnitt 4.1.3 zugeordnet werden konnten, waren als nicht patientenrelevant anzusehen und wurden daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Nach dieser Auswahl wurden folgende Zielgrößen berücksichtigt:

Tabelle 13: Reboxetin – Operationalisierung von Zielgrößen

Zielgrößen der Nutzenbewertung	**Operationalisierung der Zielgrößen**
Remission	▪ Siehe Tabelle 46
Änderung der depressiven Symptomatik	▪ Response: Siehe Tabelle 46 ▪ HAMD-Score[a]
Änderung von Einzelsymptomen und/oder Begleitsymptomen	*Ergebnisse von Skalen zur Messung von Energie* ▪ MFI-Score[a] (nur Akutstudien) ▪ Chalder-Fatigue-Scale-Score[a] (nur Akutstudien)
Rückfall/Rezidiv	▪ Siehe Tabelle 68 (nur Rückfallpräventionsstudien)
Mortalität	▪ Mortalitätsrate
Suizidalität, Suizide, versuchte Suizide	▪ Anzahl der SUE zur Suizidalität (inkl. suizidaler Gedanken) und Suiziden/Suizidversuchen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	*Ergebnisse von Skalen zu gesundheitsbezogener Lebensqualität* ▪ SF-36-Summen-Scores[a] (nur Akutstudien)
Soziales Funktionsniveau einschließlich Arbeits- und Erwerbsfähigkeit	*Ergebnisse von Skalen zu sozialem Funktionsniveau* ▪ SASS-Score[a] (nur Akutstudien)
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	▪ Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ▪ Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ▪ Rate Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

a: Mittlere Änderung auf der Skala

HAMD: Hamilton Depression Rating Scale; MFI: Multidimensional Fatigue Inventory; SASS: Social Adaptation Self-evaluation Scale; SF-36: Short Form 36; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 14: Mirtazapin – Operationalisierung von Zielgrößen

Zielgrößen der Nutzenbewertung	**Operationalisierung der Zielgrößen**
Remission	▪ Siehe Tabelle 88
Änderung der depressiven Symptomatik	▪ Response: Siehe Tabelle 88 ▪ HAMD-Score[a]
Änderung von Einzelsymptomen und/oder Begleitsymptomen	*Ergebnisse von Skalen zur Messung von Angst* ▪ HAMA-Score[a] (nur Akutstudien) *Ergebnisse von Skalen zur Messung von Schlaf* ▪ PSQI-Score[a] (nur Akutstudien ▪ SSS-Score[a] (nur Akutstudien) ▪ DSST-Score[a] (nur Akutstudien) ▪ ESS-Score[a] (nur Akutstudien) ▪ PVT-Score[a] (nur Akutstudien) ▪ St.Mary-Sleep-Questionnaire-Score[a] (nur Akutstudien) *Ergebnisse von Skalen zur Messung von Kognition* ▪ BCRS-Score[a] (nur Akutstudien) ▪ MMSE-Score[a] (nur Akutstudien)
Rückfall/Rezidiv	▪ Siehe Tabelle 118 (nur Rückfallpräventionsstudie)
Mortalität	▪ Mortalitätsrate
Suizidalität, Suizide, versuchte Suizide	▪ Anzahl der SUE zur Suizidalität (inkl. suizidaler Gedanken) und Suiziden/Suizidversuchen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	*Ergebnisse von Skalen zu gesundheitsbezogener Lebensqualität* ▪ QLDS-Score[a] (nur Akutstudien) ▪ Q-LES-Q[a] ▪ SF-36-Summen-Scores[a] (nur Akutstudien)
Soziales Funktionsniveau einschließlich Arbeits- und Erwerbsfähigkeit	*Ergebnisse von Skalen zu sozialem Funktionsniveau* ▪ SASS-Score[a] (nur Akutstudien)
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	▪ Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ▪ Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ▪ Rate Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse *Ergebnisse von Skalen zur Messung von sexueller Dysfunktion* ▪ CSFQ-Score[a] ▪ ASEX-Score[a]

a: Mittlere Änderung auf der Skala

ASEX: Arizona Sexual Experience Questionnaire; BCRS: Brief Cognitive Rating Scale; CSFQ: Changes in Sexual Functioning Questionnaire; DSST: Digit Symbol substitution Test; ESS: Epworth sleepiness Scale; HAMA: Hamilton Anxiety Scale; HAMD: Hamilton Depression Rating Scale; MMSE: Mini Mental State Examination; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; PVT: Performance vigilance Test; Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire; QLDS: Quality of Life in Depression Scale; SASS: Social Adaptation Self-evaluation Scale; SF-36: Short Form 36; SSS: Stanford Sleepiness Scale; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 15: Bupropion XL – Operationalisierung von Zielgrößen

Zielgrößen der Nutzenbewertung	**Operationalisierung der Zielgrößen**
Remission	▪ Siehe Tabelle 137
Änderung der depressiven Symptomatik	▪ Response: siehe Tabelle 137 ▪ MADRS-Score[a] (Akutstudien) HAMD-24-SAD- und HAMD-17-Score[a] (Rückfallpräventionsstudien zur „Winterdepression“)
Änderung von Einzelsymptomen und/oder Begleitsymptomen	*Ergebnisse von Skalen zur Messung von Angst* ▪ HAMA-Score[a] (nur Akutstudien) *Ergebnisse von Skalen zur Messung von Schmerz* ▪ Schmerz-VAS-Score[a] (nur Rückfallpräventionsstudien) *Ergebnisse von Skalen zur Messung von Energie* ▪ MEI-Score[a] (nur Akutstudien)
Rückfall/Rezidiv	▪ Siehe Tabelle 137 (nur Rückfallpräventionsstudien)
Mortalität	▪ Mortalitätsrate
Suizidalität, Suizide, versuchte Suizide	▪ Anzahl der SUE zur Suizidalität (inkl. suizidaler Gedanken) und Suiziden/Suizidversuchen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	*Ergebnisse von Skalen zu gesundheitsbezogener Lebensqualität* ▪ Q-LES-Q-Score[a] (nur Akutstudien)
Soziales Funktionsniveau einschließlich Arbeits- und Erwerbsfähigkeit	*Ergebnisse von Skalen zu sozialem Funktionsniveau* ▪ SDS-Score[a] (nur Akutstudien)
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	▪ Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ▪ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ▪ Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse *Ergebnisse von Skalen zur Messung von sexueller Dysfunktion* ▪ CSFQ-Score[a] (nur Akutstudien ▪ ASEX-Score[a] (nur Akutstudien)
a: Mittlere Änderung auf der Skala ASEX: Arizona Sexual Experience Questionnaire; CSFQ: Changes in Sexual Functioning Questionnaire; HAMA: Hamilton Anxiety Scale; HAMD-17: Hamilton Depression Rating Scale – 17-item Version; HAMD-SAD: 24-item Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale, Seasonal Affective Disorder version; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MEI: Motivation and Energy Inventory; Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire; SDS: Sheehan Disability Scale; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analog Skala	

4.4.3 Meta-Analysen

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen ließ, erfolgten quantitative Zusammenfassungen der Einzelergebnisse im Sinne von Meta-Analysen gemäß den Methoden des IQWiG. Für die statistische Auswertung wurden primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen verwendet, so wie sie in den Dokumenten beschrieben waren. 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.

Für kontinuierliche Variablen wurde bei Daten aus denselben Messinstrumenten die gewichtete Mittelwertdifferenz als Effektmaß verwendet. Zusätzlich wurde im Falle statistischer Signifikanz die standardisierte Mittelwertdifferenz (Cohen's d) zur Bewertung der Relevanz des Effektes eingesetzt. Bei binären Variablen wurden Meta-Analysen primär mit der Odds Ratio als Effektmaß durchgeführt. Trat in 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. Wurde in keiner der beiden Behandlungsgruppen ein Ereignis beobachtet, so wurde im Rahmen von Meta-Analysen die Risikodifferenz als Effektschätzer verwendet.

Die Darstellung der Ergebnisse der Meta-Analyse erfolgt mittels eines Forest-Plots, in dem die Effektschätzer der einzelnen Studien und des Gesamteffekts inklusive Konfidenzintervallen grafisch aufgetragen sind.

Zur Untersuchung der Heterogenität zwischen den Studien wurde primär das I^2-Maß verwendet, das eine grobe Einschätzung des Ausmaßes der Heterogenität zulässt. Gegebenenfalls wurden potenziell Heterogenität erzeugende Faktoren im Rahmen von Sensitivitäts- bzw. Subgruppenanalysen näher untersucht. Der erste Schritt hierbei ist die Durchführung eines Interaktionstests mit Hilfe der Q-Statistik im Rahmen einer Meta-Analyse bzw. mittels Meta-Regressionsanalysen. Notwendige Bedingung für die Ableitung eines Beleges für unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen ist das Vorliegen einer signifikanten Interaktion ($p < 0,05$). P-Werte zwischen 0,05 und 0,2 werden als ein Hinweis auf eine vorhandene Interaktion interpretiert. Liegt die Möglichkeit nicht kontrollierbarer Verzerrungen (z. B. ökologischer Bias bei aggregierten Daten) vor, rechtfertigt auch ein p-Wert kleiner 0,05 allenfalls den Schluss auf einen Hinweis für eine Interaktion.

Beinhaltete eine Studie im Pool mehr als einen Dosisarm zu einem Wirkstoff, 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.

Studien mit Patienten unterschiedlicher Alterskohorten wurden zunächst in einem Pool zusammengefasst. Im Falle des Auftretens von Heterogenität wurde das Alter als möglicher Effektmodifikator im Rahmen von Sensititvitätsanalysen untersucht.

Bei fehlenden Angaben zur Streuung von Schätzern wurden – bei Angaben eines auf einem parametrischen Verfahren basierenden p-Wertes – die Standardfehler aus dem p-Wert unter der Annahme eines zugrunde liegenden t-Tests zurückgerechnet.

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

4.4.4 Sensitivitätsanalysen

Sensitivitätsanalysen waren – soweit sinnvoll und durchführbar – geplant für:

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

4.4.5 Subgruppenanalysen

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

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

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

Falls bei einer eventuell durchgeführten Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität beobachtet wurde ($I^2 > 50$ % [54]), wurde geprüft, ob eine Subgruppenanalyse für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale sinnvoll war.

4.5 Projektspezifische Bewertungsmethoden und -kriterien

Einbeziehung von Einzel- oder Begleitsymptomen

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

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

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

Eine Nutzenbewertung hinsichtlich Komorbiditäten wurde nicht vorgenommen.

Aspekte zu den Wirkstoffen

Eine Zusammenfassung von Daten verschiedener Komparatoren aus einer Wirkstoffklasse (z. B. SSRI) war zur Erhöhung der Power vorgesehen, sofern keine Hinweise auf eine durch die verschiedenen Wirkstoffe einer Klasse bedingte Heterogenität vorlagen. Diese Betrachtung erfolgte auf Zielgrößenebene. Schlussfolgerungen wurden bei Abwesenheit von Hinweisen auf Heterogenität auch in Bezug auf die Wirkstoffklasse gezogen.

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

4.6 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan

4.6.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts

- Im Lauf der Bearbeitung des Projekts ergab sich keine Änderung des Vorgehens im Vergleich zu der im Berichtsplan dargestellten Methodik.

Es ergab sich die Notwendigkeit, eine Spezifizierung hinsichtlich der Interpretation der Frage, ob flexible Dosierungen der Zulassung entsprachen, vorzunehmen. Diese ist in Abschnitt 4.1.2 beschrieben.

Das Vorgehen bei der Untersuchung von Heterogenität in Meta-Analysen wurde detaillierter dargestellt (Abschnitt 4.4.3).

4.6.2 Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts

Es ergaben sich keine methodischen Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichtes.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Informationsbeschaffung, also der Suche nach publizierten und nicht publizierten Studien sowie nach zusätzlichen Informationen aus verschiedenen Quellen zu solchen Studien, dargestellt. In der zusammenfassenden Darstellung des Studienpools werden die verschiedenen Quellen der betreffenden Studien explizit vermerkt (siehe

Tabelle 25 bis Tabelle 29 in Abschnitt 5.1.7).

5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Die Recherche in bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von 1751 Duplikaten insgesamt 2596 Treffer. Von diesen wurden 1822 Zitate von beiden Reviewern übereinstimmend als nicht themenrelevant eingestuft.

Von den 774 verbleibenden Dokumenten waren 713 Dokumente zum Thema (Publikationen von Originalstudien mit Bupropion, Mirtazapin oder Reboxetin bei Patienten mit Depression). Weitere 45 Publikationen waren relevante Sekundärpublikationen, die nach Hinweisen auf zusätzliche relevante Studien durchsucht wurden. Zu 16 der 774 Zitate konnte der Volltext nicht beschafft werden.

Von den 713 Dokumenten zum Thema wurden 47 von beiden Reviewern übereinstimmend als relevante Vollpublikationen bewertet. Von diesen 47 Publikationen waren 13 zu Reboxetin (zu insgesamt 10 Studien), 31 zu Mirtazapin (zu insgesamt 16 Studien) und 3 zu Bupropion XL (zu 5 Studien, da 1 Publikation separat über 3 Studien berichtete). Drei weitere Publikationen wiesen auf potenziell relevante Studien hin, waren jedoch hinsichtlich des Einschlusses nicht abschließend beurteilbar (s. u.). 663 Dokumente zum Thema waren für die Bewertung nicht relevant. Die Zitate dieser 663 Dokumente finden sich mit der Angabe des jeweiligen Ausschussgrundes in Anhang B**.**

In den 45 Sekundärpublikationen wurden 4 weitere relevante Studien identifiziert, 3 zu Reboxetin (Studien 015, 032, 046) und eine zu Bupropion XL (Studie SCT-MD 35). Es handelte sich jeweils um unpublizierte Studien, deren Studienberichte von den jeweiligen Sponsoren zur Verfügung gestellt wurden. Die Studienberichte zu den 3 Reboxetinstudien wurden im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht von der Firma Pfizer zur Verfügung gestellt (siehe Abschnitt 5.1.6.1). Der Studienbericht zur Bupropion XL-Studie SCT-MD-35 wurde vom Sponsor Forest Research Institute (über den europäischen Partner Lundbeck) zur Verfügung gestellt. Alle 4 Studien wurden in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die Zitate der 45 Sekundärpublikationen sind in Anhang C aufgeführt.

Hinweise auf potenziell relevante Studien, die nicht abschließend beurteilbar waren

Ingesamt wurden 3 potenziell relevante Studien identifiziert, die hinsichtlich des Einschlusses in die Bewertung nicht abschließend beurteilbar waren und die man aufgrund der zur Verfügung stehenden Informationen keinen anderweitig publizierten Studien zuordnen konnte. Dies betraf 1 Vollpublikation und 2 Abstractpublikationen aus dem Pool „Dokumente zum Thema“.

Bei der Vollpublikation handelte es sich um eine chinesische Publikation zu Mirtazapin (Huang 2007 [55]), bei der trotz Übersetzung nicht beurteilbar war, ob die Studie einzuschließen war. In diese Studie waren auch bipolare Patienten eingeschlossen und es fehlte die Information, wie groß der Anteil bipolarer Patienten tatsächlich war. Eine entsprechende Autorenanfrage wurde bis zur Fertigstellung des vorliegenden Berichts nicht beantwortet (siehe Abschnitt 5.1.5).

Von den 2 Abstractpublikationen berichtete eines zu einer Studie mit Reboxetin (Schwartz 2002 [56]) und eines über eine Studie mit Mirtazapin (Iglesias 2004 [57]).

Zusammenfassung des Ergebnisses

Zusammengefasst wurden in der bibliografischen Recherche 14 Studien zu Reboxetin (13 eingeschlossene und 1 potenziell relevante), 18 Studien zu Mirtazapin (16 eingeschlossene und 2 potenziell relevante) und 6 Studien zu Bupropion XL (alle eingeschlossen) identifiziert.

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

Abbildung 2: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening

Anmerkung: Da die Ausschlusskriterien A2 und A3 des Berichtsplanes (Schwellenwerte für den Einschluss von Patienten mit anderer Indikation) lediglich eine Untergruppe des Einschlusskriteriums E1 darstellen, wurden Dokumente, die diese Ausschlusskriterien erfüllten, dem Pool E1 zugeordnet.

5.1.2 Studienregister

Von den Herstellern von Bupropion (GSK), Mirtazapin (Essex Pharma, früher Organon) und Reboxetin (Pfizer) führten zum Zeitpunkt der Erstrecherche die Firmen GSK und Organon ein Studienregister. Pfizer unterhielt kein eigenes Studienregister, sondern verwies auf ClinicalTrials.gov bzw. die PhRMA Clinical Study Results Database. Zum Zeitpunkt der Nachrecherche enthielt das Organon-Studienregister einen Verweis auf die Internetseiten von ScheringPlough, dort wiederum wurde auf ClinicTrials.gov verwiesen.

Die Recherche in den in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Studienregistern identifizierte in der Studienergebnisdatenbank von GSK, unter ClinicalTrials.gov und unter Controlledtrials.com potenziell relevante Studien. In den anderen Studienregistern wurden keine Studien zu Bupropion XL, Mirtazapin oder Reboxetin gefunden.

Reboxetin

Zu Reboxetin fanden sich keine Registereinträge zu relevanten oder potenziell relevanten Studien.

Mirtazapin

Die Registersuche ergab für Mirtazapin 2 potenziell relevante Studien unter Controlledtrials.com (http://www.controlled-trials.com/, letzter Zugriff 10.02.2009).

Tabelle 16: Mirtazapin – unter www.controlled-trials.com identifizierte Studien

Protokollnummer	Publikationsstatus
ISRCTN44468346[a] [58]	unpubliziert
ISRCTN88882979 [59]	unpubliziert
a: Organon International Inc. (USA) (jetzt Essex Pharma) als Studiensponsor angegeben	

Die Informationen, die zu diesen Studien vorlagen, reichten für eine Berücksichtigung in der Nutzenbewertung nicht aus. Da Essex Pharma als Sponsor der ersten Studie angegeben war, wurde eine Anfrage nach Studieninformationen an Essex Pharma gestellt (siehe Abschnitt 5.1.4.2). Essex Pharma stellte keine Informationen zu der Studie zur Verfügung. Bezüglich der zweiten Studie wurde der Sponsor Department of Health (UK) angeschrieben, der mitteilte, dass die Studie verlängert worden und mit dem Ende der Rekrutierung erst im Dezember 2009 zu rechnen sei (siehe Abschnitt 5.1.5).

Bupropion XL

In der Studienergebnisdatenbank von GSK wurden folgende relevante Studien für die Bewertung von Bupropion XL identifiziert (http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/; letzter Zugriff 10.02.2009)

Tabelle 17: Bupropion XL – Unter www.gsk-clinicalstudyregister.com identifizierte Studien

Protokollnummer	Publikationsstatus
AK130930 [60]	Vollpublikation: Modell et al. 2005 [61]
AK130936 [62]	Vollpublikation: Modell et al. 2005 [61]
AK130939 [63]	unpubliziert
AK130940 [64]	Vollpublikation: Hewett et al. 2009 [65]
WELL100006 [66]	Vollpublikation: Modell et al. 2005 [61]
WXL101497 [67]	Vollpublikation: Hewett et al. 2008 [68]

Drei dieser Studien (AK130930, AK130940, WELL100006) wurden auch im Register ClinicalTrials.gov (http://www.clinicaltrials.gov/; letzer Zugriff 10.02.2009) gefunden. In ClinicalTrials.gov wurde darüber hinaus eine zusätzliche Studie zu Bupropion XL identifiziert.

Tabelle 18: Bupropion XL – unter www.clinicaltrials.gov identifizierte Studien

Protokollnummer	**Publikationsstatus**
AK130930 [69]	Vollpublikation: Modell et al. 2005 [61]
AK130940 [70]	Vollpublikation: Hewett et al. 2009 [65]
WELL100006 [71]	Vollpublikation: Modell et al. 2005 [61]
NCT00296933[a] [72]	unpubliziert
a: GSK als Co-Sponsor angegeben	

Die zu Bupropion XL in den Registern identifizierten 5 Studien, die eine Vollpublikation aufwiesen, wurden ebenfalls in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert. Zu der von GSK gesponserten unpublizierten Studien AK130939 stellte GSK einen Studienbericht zur Verfügung (siehe 5.1.4.3). Diese 6 Studien gingen daher in die Nutzenbewertung ein.

Die Informationen, die zu Studie NCT00296933 vorlagen, reichten für eine Berücksichtigung in der Nutzenbewertung nicht aus. Da GSK als Co-Sponsor der Studie angegeben war, wurde eine Anfrage nach Studieninformationen an GSK gestellt (siehe Abschnitt 5.1.4.3); GSK verwies jedoch auf den Hauptsponsor (University Health Network Toronto). University Health Network Toronto bestätigte, dass die Behandlung der Patienten in der Studie abgeschlossen sei und teilte seine grundsätzliche Bereitschaft zur Überlassung von Daten mit, stellte aber innerhalb der gesetzten Frist keinen CONSORT-gemäßen Studienbericht zur Verfügung (siehe Abschnitt 5.1.5).

5.1.3 Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen

Die Internetseiten der EMEA und der FDA wurden nach öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen (EPAR bzw. Medical und Statistical Reviews) zu Bupropion XL, Mirtazapin und Reboxetin durchsucht.

Reboxetin

Die Recherche auf den Internetseiten der EMEA und der FDA identifizierte keine öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen für Reboxetin.

Mirtazapin

Die Recherche ergab folgende öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen:

- FDA Application 021208 (Remeron SolTab, Mirtazapine): Medical Review (vom 23.12.2000)

In diesem Medical Review wurden keine individuellen Studien genannt.

Bupropion XL

Auf den Internetseiten der Zulassungsbehörden wurden folgende öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen identifiziert:

- FDA Application 021515 (Wellbutrin XL, Bupropion Hydrochloride): Medical Review (vom 15.08.2003)

In diesem Medical Review wurden zwei Studien benannt, die den Ein- / Ausschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung entsprachen. Es handelte sich um die Studien AK130930 und AK130936. Diese Studien wurden auch durch die bibliografische Literaturrecherche (Modell et al. 2005 [61]) und durch die Anfrage bei GSK identifiziert (s. Abschnitt 5.1.4.3).

5.1.4 Anfrage an Hersteller

Im Verlauf des Projekts wurden die Hersteller der in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe Bupropion XL, Mirtazapin und Reboxetin angeschrieben und um Informationen zu Studien mit ihren Präparaten gebeten. Für die Übermittlung von Informationen durch die Hersteller ist ein zweistufiger Prozess vorgesehen. In einer ersten 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 zweiten 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.

5.1.4.1 Reboxetin – Pfizer Deutschland GmbH

Im Oktober 2007 wurde Pfizer um den Abschluss der Vereinbarung zur Übermittlung von Studieninformationen und um eine vollständige Übersicht der publizierten und unpublizierten Studien zu Reboxetin gebeten. Pfizer stimmte dem Abschluss der Vereinbarung zu und übersandte nach deren Unterzeichnung im Dezember 2007 Teile der Zulassungsunterlagen (Tabular Listings) von Reboxetin aus dem Jahr 1996. Zusätzlich ergänzte Pfizer im Dezember 2007 eine Liste publizierter Studien, die das Unternehmen auf eine erste Anfrage hin bereits im Jahr 2005 zur Verfügung gestellt hatte, um eine weitere publizierte Studie. Im Januar 2008 übermittelte Pfizer den Clinical Expert Report von Reboxetin aus dem Jahr 1996 und ergänzte die Liste der publizierten Studien um die Angabe, welche der publizierten Studien im Zulassungsdossier enthalten sind.

Die Liste der Studien war auf publizierte Studien beschränkt und enthielt damit entgegen der Anfrage und entgegen der Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen [51] keine vollständige Auflistung aller publizierten und unpublizierten Studien. Da in der Liste der Studien die unpublizierten Studien fehlten, war diese Datenübermittlung aus Sicht des IQWiG unvollständig. Das IQWiG forderte das Unternehmen deshalb im Januar 2008 und im Juni 2008 erneut auf, eine vollständige Liste aller bei Pfizer vorhandenen publizierten und unpublizierten Studien zu dem zu bewertenden Präparat (randomisierte kontrollierte Studien mit Reboxetin in der Indikation Depression) für die Nutzenbewertung zur Verfügung zu stellen. Pfizer bestätigte im Januar 2008 noch einmal, dass die zur Verfügung gestellten Unterlagen den Expert Report und eine Liste der publizierten klinischen Prüfungen mit Reboxetin umfassten. Im Juni 2008 teilte Pfizer mit, aus der mit dem IQWiG geschlossenen Vereinbarung keine über die gelieferten Unterlagen hinausgehende Verpflichtung zur Überlassung von Daten erkennen zu können.

Da die Datenübermittlung der Stufe 1 gemäß der Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen nicht vollständig war, fragte das IQWiG keine Unterlagen der Stufe 2 von Pfizer an.

Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass Pfizer dem IQWiG entgegen der Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen auch nach mehrfacher Aufforderung für den Vorbericht der Bewertung von Reboxetin (Version 1.0 vom 29.05.2009) keine vollständige Übersicht aller publizierten und unpublizierten randomisierten kontrollierten Studien mit Reboxetin in der Indikation Depression zur Verfügung gestellt hatte. Der Umfang unpublizierter Daten aus Studien mit Reboxetin ließ sich deshalb zum Zeitpunkt der Erstellung des Vorberichts nicht abschließend beurteilen. Außerdem konnten wegen der mangelnden Kooperation von Pfizer keine unpublizierten Daten zu Reboxetin in den Vorbericht einfließen.

Abschnitt 5.1.6.1 des Vorberichts (Version 1.0 vom 29.05.2009) beschrieb den Studienpool für Reboxetin, der mithilfe der verschiedenen Rechercheschritte ermittelt wurde. Die Übersicht macht deutlich, dass wegen der fehlenden Kooperation von Pfizer für einen überwiegenden Teil der potenziell relevanten Studien bzw. Patienten keine ausreichenden Daten vorlagen. Die Auswertung der verfügbaren, limitierten Daten wäre potenziell hochgradig verzerrt gewesen und damit keine valide Entscheidungsgrundlage für den Gemeinsamen Bundesausschuss. Auf Basis der verfügbaren Daten konnte deshalb kein Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Reboxetin festgestellt werden, unabhängig davon, ob diese Daten einen Effekt von Reboxetin gezeigt hätten oder nicht (siehe Abschnitte 5.1.6.1 und 6.1 des Vorberichtes [Version 1.0 vom 29.05.2009]).

Im Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht hat Pfizer umfangreiche Unterlagen zu Studien mit Reboxetin eingereicht. Diese Unterlagen sind in Abschnitt 5.1.6.1 des vorliegenden Abschlussberichtes („Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht“) beschrieben. Abschnitt 3.2 (Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts – Reboxetin) fasst die Änderungen, die sich durch diese Unterlagen ergeben haben, zusammen. Die Bewertung von Reboxetin, die die eingereichten Daten einschließt, findet sich in Abschnitt 5.3.1.

Die eingereichten Unterlagen selbst sind in der Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen veröffentlicht.

5.1.4.2 Mirtazapin – Essex Pharma GmbH (früher Organon GmbH)

Im Oktober 2007 wurde Essex Pharma um den Abschluss der Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen und um eine vollständige Übersicht der publizierten und unpublizierten Studien zu Mirtazapin gebeten. Essex Pharma stimmte dem Abschluss der Vereinbarung zu und übersandte nach deren Unterzeichnung (Dezember 2007) im Januar 2008 Teile der Zulassungsunterlagen (Clinical Expert Report) von Mirtazapin aus dem Jahr 1993 sowie eine Liste mit von Essex Pharma gesponserten Studien mit Mirtazapin. Die Liste der Studien wurde auf Anfrage des IQWiG von Essex Pharma mehrfach nachgebessert. Im Juni 2008 lag eine Liste publizierter und unpublizierter randomisierter kontrollierter Studien mit Mirtazapin in der Indikation Depression vor, die nach Angaben von Essex Pharma alle dem Unternehmen zur Verfügung stehenden Informationen enthielt.

Aus den Studienübersichten wurden 20 Studien identifiziert, die den Ein- / Ausschlusskriterien der Nutzenbewertung entsprachen. Für 13 dieser 20 Studien lagen Vollpublikationen vor, die auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurden. Für 3 Studien standen Abstracts zur Verfügung, 4 Studien waren gänzlich unpubliziert.

Zu allen 20 Studien wurden gemäß Stufe 2 der Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen die vollständigen Studienberichte bei Essex Pharma angefragt (20 Berichte). Nicht zu allen Studien übermittelte Essex Pharma jedoch die

angefragten Informationen. Tabelle 19 zeigt die eingeschlossenen Studien und das Ergebnis der Anforderung der Studienberichte.

Kurzbeschreibungen von eingeschlossenen Studien, zu denen ausschließlich unpublizierte Studienberichte vorlagen, finden sich in Anhang D.1.

Tabelle 19: Mirtazapin – Studien, die auf Basis der Information in den Studienübersichten von Essex Pharma eingeschlossen werden konnten

Protokollnummer / Studienbezeichnung	**Publikationsstatus**	**Studienbericht erhalten**
Kurzzeitakutstudien – aktiv- und placebokontrolliert		
003-022	Vollpublikation: Bremner 1995 [73]	ja
003-024	Vollpublikation: Smith 1990 [74]	ja
003-048	unpubliziert	ja
Kurzzeitakutstudien – placebokontrolliert		
003-002	Vollpublikation: Claghorn 1987 [75]	ja
003-003	unpubliziert	ja
003-008	unpubliziert	ja
003-042	unpubliziert	ja
Kurzzeitakutstudien – aktivkontrolliert		
22521	Vollpublikation: Hong 2003 [76]	ja
9902	Übersicht Papakostas 2007 [77], Abstractpublikation: Schoemaker 2002 [78]	ja
C-1763	Vollpublikation: Benkert 2006 [79]	ja
E-1559	Vollpublikation: Benkert 2000 [80]	ja
E-1639	Abstractpublikation: Debonnel 2000 [81]	ja
E-1690	Vollpublikation: Behnke 2003 [82]	ja
Winokur 2003	Vollpublikation: Winokur 2003 [83]	nein
Kurzzeitakutstudie mit SSRI-resistenten Patienten – aktivkontrolliert		
003-900	Abstractpublikation: Thase 2000 [84]	ja
Kurzzeitakutstudie Ältere – aktiv- und placebokontrolliert		
003-023	Vollpublikation: Halikas 1995 [85]	ja
Kurzzeitakutstudie Ältere – aktivkontrolliert		
88013	Vollpublikation: Hoyberg 1996 [86]	ja
Schatzberg 2002	Vollpublikation: Schatzberg 2002 [87]	nein
Langzeitakutstudien – aktivkontrolliert		
Wade 2003	Vollpublikation: Wade 2003 [88]	nein
Rückfallprävention – placebokontrolliert		
003-041	Vollpublikation: Thase 2001 [89]	ja

Über die eingeschlossenen Studien hinaus wurden in den Unterlagen von Essex Pharma weitere 11 potenziell relevante Studien identifiziert, für die auf Basis der vorliegenden Information nicht abschließend über den Einschluss in die Nutzenbewertung entschieden werden konnte (siehe Tabelle 20).

Von diesen 11 Studien wiesen 5 eine Vollpublikation auf, deren Information aber für eine abschließende Entscheidung über den Einschluss in die Bewertung nicht ausreichte. 6 Studien waren gänzlich unpubliziert oder lediglich innerhalb gepoolter Analysen erwähnt.

Für diese 11 Studien wurden ebenfalls die Studienberichte bei Essex Pharma angefragt. Mithilfe der Berichte sollte auch über den Einschluss der Studien entschieden werden. Auch hier stellte Essex Pharma nicht alle angefragten Unterlagen zur Verfügung. Tabelle 20 zeigt die potenziell relevanten Studien und das Ergebnis der Anforderung der Studienberichte.

Tabelle 20: Mirtazapin – Studien, die auf Basis der Information in den Studienübersichten von Essex Pharma potenziell relevant waren

Protokollnummer	**Publikationsstatus**	**Studienbericht erhalten**
Kurzzeitakutstudien		
84023[a]	Vollpublikation: Vartiainen 1994 [90]	ja
85003	Vollpublikation: Marttila 1995 [91]	nein
85031[b]	Vollpublikation: Moffaert 1995 [92]	ja
E-1562[b]	Vollpublikation: Leinonen 1999 [93]	ja
E-1620[b]	Vollpublikation: Versiani 2005 [94]	ja
22532[a]	unpubliziert (Übersicht Papakostas 2007 [77])	ja
36801	unpubliziert	nein
85146[b]	unpubliziert (gepoolte Analyse Zivikov 1995 [95])	ja
003-020[a]	unpubliziert (gepoolte Analyse Bech 2001 [96])	ja
003-021[a]	unpubliziert (gepoolte Analyse Bech 2001 [96])	ja
E-1569[a]	unpubliziert (Übersicht Papakostas 2007 [77])	ja
a: auf Basis des Studienberichts eingeschlossen b: auf Basis des Studienberichts ausgeschlossen		

Im Lauf des Projekts wurden in der bibliografischen Literaturrecherche und in der Recherche in Studienregistern 2 weitere Studien identifiziert, die möglicherweise von Essex Pharma gesponsert wurden. Zu diesen Studien wurde in den Studienlisten von Essex Pharma keine Information zur Verfügung gestellt. Essex Pharma wurde um Informationen zu diesen Studien und um Übermittlung der Studienberichte für diese 2 Studien gebeten. Tabelle 21 zeigt die potenziell von Essex Pharma gesponserten Studien und das Ergebnis der Anforderung der Studienberichte.

Tabelle 21: Mirtazapin – weitere potenziell von Essex Pharma gesponserte Studien

Protokollnummer / Studienbezeichnung	**Publikationsstatus**	**Studienbericht erhalten**
ISRCTN44468346[a] [58]	unpubliziert	nein
Iglesias 2004[b]	Abstractpublikation: Iglesias 2004 [57]	nein
a: identifiziert in controlledtrials.com; Organon International Inc. (USA) (jetzt Essex Pharma) als Studiensponsor angegeben b: identifiziert durch bibliografische Literaturrecherche, Mitarbeiterin von Organon (jetzt Essex Pharma) als Kontakt angegeben		

Zusammengefasst übermittelte Essex Pharma 26 der 33 angefragten Studienberichte. Damit stand für 26 Studien bislang unveröffentlichte Studieninformation für den Vorbericht (Version 1.0 vom 29.05.2009) zur Verfügung. Eine Übersicht der Studien, zu denen Berichte übermittelt wurden, geben Tabelle 19, Tabelle 20 und Tabelle 21.

Von den 20 sicher einzuschließenden Studien (Tabelle 19) wurden für 17 Studien Studienberichte übermittelt. Für 10 publizierte Studien, die auch ohne die Studienberichte bereits eingeschlossen werden konnten, ging aus den Berichten zusätzlich unpublizierte Information in den Vorbericht (Version 1.0 vom 29.05.2009) ein. 3 Studien, für die jeweils nur eine Abstractpublikation bzw. die Erwähnung in einer gepoolten Analyse vorlag, und 4 vollständig unpublizierte Studien konnten durch die Übermittlung der Studienberichte in den Vorbericht (Version 1.0 vom 29.05.2009) eingehen.

Von den potenziell relevanten von Essex Pharma gesponserten Studien (Tabelle 20) wurden 4 aufgrund der zusätzlichen Information in den Studienberichten aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen (85031, E-1562, E-1620, 85146). In allen Fällen erhielten zu viele Patienten Dosierungen oberhalb der zugelassenen Dosis. Die Information aus den Studienberichten ging in das Screening der Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche ein (siehe Abschnitt 5.1.1). 5 potenziell relevante Studien konnten auf Basis der zusätzlichen Information in den Vorbericht (Version 1.0 vom 29.05.2009) eingeschlossen werden. Das betraf sowohl publizierte als auch unpublizierte Studien (siehe Tabelle 20).

Zu 7 Studien wurden die angefragten Studienberichte nicht zur Verfügung gestellt. Zu Studie 36801 (im Expert Report als laufende Studie ohne konkrete Angaben zum Studiendesign genannt) liegen bei Essex Pharma nach Angaben des Unternehmens keine Unterlagen vor. Zu Studie 85003 wurde nicht der angefragte Bericht der Akutphase geliefert, sondern der Bericht zur Studie 85003-1, einer Extensionsstudie von 85003. Diese Daten konnten gemäß den Ein- / Ausschlusskriterien nicht in die Bewertung eingehen. Zu den Studien Schatzberg 2002, Wade 2003 und Winokur 2003 wurden ohne Angabe von Gründen keine Studienberichte geliefert. Ebenfalls ohne Angabe von Gründen wurden die Berichte zu den in Tabelle 21 beschriebenen Studien nicht übermittelt.

Die Bearbeitung der Berichte ergab darüber hinaus, dass in der Mehrzahl der Fälle nicht der vollständige Bericht inkl. der Appendizes mit den vollständigen Auswertungen übermittelt wurde. Vielmehr wurden Teilberichte zur Verfügung gestellt, die für 7 Studien nur Auswertungen von eingeschränkten Patientenpopulationen enthielten („efficacy-evaluable"-Populationen). Aus den vorliegenden Berichten ging hervor, dass in den Appendizes der Berichte Auswertungen der vollständigen Patientenpopulationen (ITT-Auswertungen) zur Verfügung stehen. Das Fehlen der Appendizes der Studienberichte bedeutet damit, dass die Datenübermittlung durch Essex Pharma unvollständig war und dass Daten zu den Studien fehlen. Aufgrund des Fehlens von Daten ist eine Verzerrung der Ergebnisse im Vorbericht (Version 1.0 vom 29.05.2009) möglich.

Eine weitere Frage bezüglich der Vollständigkeit der Datenübermittlung durch Essex Pharma entstand durch die systematische Übersicht Szegedi 2009 [97], in der über 145 klinische Studien mit depressiven Patienten mit Mirtazapin in der Studiendatenbank von Organon (jetzt Essex Pharma) berichtet wird. Aus der Publikation bleibt unklar, ob Studien aus diesem Studienpool für die vorliegende Bewertung relevant sind. Aufgrund der großen Diskrepanz zwischen der Zahl der Studien in der von Essex Pharma übermittelten Studienliste und dem Studienpool der Publikation Szegedi 2009 entsteht jedoch eine weitere Unsicherheit bezüglich der Vollständigkeit der Daten, die in den Vorbericht (Version 1.0 vom 29.05.2009) eingegangen sind.

Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass die Datenübermittlung durch Essex Pharma unvollständig war. Die Ergebnisse der Bewertung von Mirtazapin im Vorbericht (Version 1.0 vom 29.05.2009) waren deshalb potenziell verzerrt und mussten wegen der unvollständigen Datenübermittlung generell unter einen Vorbehalt gestellt werden.

Im Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht hat Essex Pharma weitere Unterlagen zu Studien mit Mirtazapin eingereicht. Diese Unterlagen sind in Abschnitt 5.1.6.2 beschrieben. Abschnitt 3.2 fasst die Änderungen, die sich durch diese Unterlagen ergeben haben, zusammen. Die Bewertung von Mirtazapin, die die eingereichten Daten einschließt, findet sich in Abschnitt 5.3.2.

Die eingereichten Unterlagen selbst sind in der Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen veröffentlicht.

5.1.4.3 Bupropion XL – GlaxoSmithKline GmbH

GSK hat im Oktober 2005 eine generelle Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen im Rahmen von Nutzenbewertungen mit dem IQWiG abgeschlossen. Diese generelle Vereinbarung deckt auch das vorliegende Projekt ab.

Im Oktober 2007 wurden bei GSK Studienübersichten gemäß der Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen angefragt. Im Dezember 2007

übermittelte GSK der Anfrage entsprechend Teile der Zulassungsunterlagen (Clinical Overview, Sektion 2.5, Tabular Listings aus Sektion 2.7.3 aus dem CTD) von Bupropion aus dem Jahr 2006 und eine Studienliste, wie sie auch dem Studienregister von GSK entnommen werden kann.

Aus den Studienübersichten wurden 6 Studien identifiziert, die den Ein- / Ausschlusskriterien der Nutzenbewertung entsprachen (Tabelle 29).

Zu 2 dieser Studien (AK130939 und WXL101497) lagen dem IQWiG aus dem Projekt A05-20A bereits Studienberichte vor. Diese Berichte wurden auch in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt. Zu den weiteren 4 Studien wurden im Mai 2008 gemäß Stufe 2 der Vereinbarung die Studienberichte angefragt und von GSK im Juni 2008 vollständig übersandt.

Tabelle 22: Bupropion XL – in Herstellerunterlagen identifizierte Studien

Protokollnummer	**Publikationsstatus**	**Studienbericht erhalten**
AK130930	Vollpublikation: Modell 2005 [61]	ja
AK130936	Vollpublikation: Modell 2005 [61]	ja
AK130939	unpubliziert	ja
AK130940	Vollpublikation: Hewett et al. 2009 [65]	ja
WELL100006	Vollpublikation: Modell et al. 2005 [61]	ja
WXL101497	Vollpublikation: Hewett et al. 2008 [68]	ja

Über die in Unterlagen von GSK identifizierten Studien hinaus wurde im Studienregister ClinicalTrials.gov eine Studie mit Bupropion XL identifiziert, für die GSK als Kosponsor angegeben war. Auf Anfrage gab GSK an, dass das University Health Network, Toronto Sponsor der Studie sei, und stellte eine öffentlich verfügbare Abstractpublikation der Studie zur Verfügung. Nach Angabe von GSK liegen keine weiteren Informationen zu dieser Studie bei GSK vor. Durch Kontaktaufnahme mit dem University Health Network, Toronto konnten weitere Informationen zu der Studie gewonnen werden (siehe Abschnitt 5.1.5).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass GSK dem IQWiG alle angefragten Informationen zur Verfügung gestellt hat. Die Durchsicht der von GSK zur Verfügung gestellten Unterlagen sowie die Recherche in den weiteren Quellen ergaben keinen Anhalt dafür, dass die Datenübermittlung unvollständig war.

Die Kurzbeschreibung der eingeschlossenen Studie, zu der ausschließlich ein unpublizierter Studienbericht vorlag, findet sich in Anhang D.1.

5.1.4.4 Bupropion XL – Lundbeck GmbH

In der systematischen Übersicht von Cipriani et al. [98] wurde die potenziell relevante Studie SCT-MD-35 identifiziert (siehe Abschnitt 5.1.1), die durch die Firma Forest gesponsert wurde. Die Firma Forest ist in Deutschland nicht vertreten, sodass an Forest nicht direkt herangetreten werden konnte.

Bupropion XL war in der Studie SCT-MD-35 Kontrollwirkstoff, der eigentliche Prüfwirkstoff war Escitalopram. Forest ist der US-amerikanische Lizenznehmer für den Vertrieb von Escitalopram in den USA. Lizenzgeber ist die Firma Lundbeck. Daher trat das IQWiG im Juli 2009 an die Firma Lundbeck heran mit der Nachfrage um die Zusendung des Studienberichtes der unpublizierten Studie SCT-MD-35 unter den Bedingungen der Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen.

Die Firma Lundbeck unterzeichnete die Vereinbarung und übersandte dem IQWiG den Studienbericht.

Die Kurzbeschreibung der eingeschlossenen Studie, zu der ausschließlich ein unpublizierter Studienbericht vorlag, findet sich in Anhang D.1.

5.1.5 Autorenanfragen

Bezüglich folgender 5 potenziell relevanter Studien wurden Autorenanfragen zur Klärung ihrer Einschließbarkeit gestellt:

ISRCTN44468346 [58] ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit erwachsenen (18 bis 65 Jahre) depressiven Patienten (nach DSM-IV), die mit Fluoxetin plus Mirtazapin vs. Fluoxetin plus Placebo über 6 Wochen behandelt wurden. Im Register war als Sponsor Organon genannt.

In seiner Stellungnahme zum Vorbericht vom 09.07.2009 schreibt Essex, dass die Studie von ihnen lediglich durch eine „uneingeschränkte wissenschaftliche Unterstützung (grant)" finanziert worden sei und dass kein Zugang zu den Daten bestehe.

Nach der wissenschaftlichen Erörterung zum Vorbericht am 29.07.2009 wurde am 30.07.2009 eine Autorenanfrage gestellt. Die Anfrage führte bis zur Fertigstellung dieses Berichtes nicht zur Übermittlung eines auswertbaren Dokumentes.

Iglesias 2004 [57] ist eine randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Studie an 20 depressiven Patienten (nach DSM-IV) mit Parkinsonerkrankung, die mit 30 mg/d fixer Dosis Mirtazapin über 8 Wochen behandelt wurden. Im Abstract war als Kontaktperson eine Angestellte von Organon genannt.

In seiner Stellungnahme zum Vorbericht vom 09.07.2009 schreibt Essex, dass die Studie von ihnen lediglich durch eine „uneingeschränkte wissenschaftliche Unterstützung (grant)" finanziert worden sei und dass kein Zugang zu den Daten bestehe.

Nach der wissenschaftlichen Erörterung zum Vorbericht am 29.07.2009 wurde am 30.07.2009 eine Autorenanfrage gestellt, die bis zur Fertigstellung dieses Berichtes unbeantwortet blieb.

Huang 2007 [55] ist eine randomisierte, doppelblinde, Paroxetin-kontrollierte Studie mit Mirtazapin mit 90 unipolar oder bipolar depressiven Frauen (nach ICD-10) im Alter von 45 bis 55 Jahren, die mit 30 mg/d Mirtazapin bzw. 20 mg/d Paroxetin über 8 Wochen behandelt wurden.

Da der Anteil bipolarer Frauen nicht berichtet wurde, war eine abschließende Beurteilung der Studie ohne weitere Information nicht möglich. Am 27.03.2009 wurde eine Anfrage an den Autor Xue-Jun Huang gestellt, die bis zur Fertigstellung des vorliegenden Berichts nicht beantwortet wurde.

NCT00296933 [72] ist eine randomisierte, doppelblinde, Escitalopram-kontrollierte Studie mit Bupropion XL mit 39 unipolar depressiven Patienten (nach DSM-IV) im Alter von 18 bis 60 Jahren, die mit 150 mg/d bis 300 mg/d Bupropion XL bzw. 10 mg/d bis 20 mg/d Escitalopram über 8 Wochen behandelt wurden.

Da der im Registerbericht genannte Kosponsor GSK auf Anfrage auf den Hauptsponsor verwies, wurde am 27.03.2009 das University Health Network, Toronto (Sidney Kennedy, Beverley Bouffard) angefragt, ob bis zum 10.04.2009 ein CONSORT-gemäßer Studienbericht zur Verfügung gestellt werden könne. Der Sponsor teilte mit, dass er an einem Bericht arbeite, dass eine finale Version bis zum Ende der Frist aber nicht zur Verfügung gestellt werden könne. Er kündigte an, den Studienbericht nach Fertigstellung einzureichen, was bis zur Fertigstellung dieses Berichtes nicht geschah.

ISRCTN88882979 [59] ist eine randomisierte, doppelblinde, placebo- und Sertralin-kontrollierte Effectiveness-Studie mit Mirtazapin mit 507 (Ziel) depressiven Patienten mit milder bis moderater Demenz, die mit 15 mg/d bis 45 mg/d Mirtazapin bzw. 50 mg/d bis 150 mg/d Sertralin bzw. Placebo über 39 Wochen behandelt wurden.

Am 18.03.2009 wurde beim Sponsor Department of Health (UK; Sube Banerjee) nachgefragt, ob zur weiteren Beurteilung ein CONSORT-gemäßer Studienbericht zur Verfügung gestellt werden könne. Dieser teilte mit, dass die Studie verlängert worden und mit dem Ende der Rekrutierung im Dezember 2009 zu rechnen sei.

5.1.6 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht

Im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht wurden sowohl von Pfizer als auch von Essex Pharma umfangreiche Studienunterlagen eingereicht. Die Unterlagen wurden bezüglich

relevanter, neu einzuschließender Studien und bezüglich ergänzender Informationen zu bereits eingeschlossenen Studien geprüft.

5.1.6.1 Reboxetin – Pfizer Deutschland GmbH

Pfizer reichte als Teil der Stellungnahme zum Vorbericht Studienberichte, ein narratives Review (Hajos 2004 [28]) sowie eine systematische Übersicht (Cipriani 2009 [98]) und ein Kongressposter (Schwartz 2002 [56]) ein. Die folgende Tabelle 23 beschreibt die eingegangenen Studienunterlagen.

Zusätzlich zu den eingereichten Studienberichten stellte Pfizer eine Studienliste zur Verfügung, die laut Pfizer alle publizierten und unpublizierten verblindeten randomisierten klinischen Prüfungen mit Reboxetin bei Patienten mit Depression enthält.

Die Studienunterlagen und die Liste der Studien wurden als Teil der Stellungnahmen im Rahmen der Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Auf Basis der eingereichten Dokumente konnten die im Vorbericht identifizierten Publikationen den jeweiligen Studien zugeordnet werden. So ging aus den Unterlagen hervor, dass es sich bei der Studie Clayton 2003 [99] um die Studie 050, bei der Studie Langworth 2006 [100] um die Studie 043, bei der Studie Baldwin 2006 [101] um die Studie 052 und bei der Studie Ferguson 2003 [102] um die Studie 047 handelt.

Kurzbeschreibungen von eingeschlossenen Studien, zu denen ausschließlich unpublizierte Studienberichte vorlagen, finden sich in Anhang D.1.

Tabelle 23: Reboxetin – von Pfizer im Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht eingereichte Studien

Protokoll-nummer / Studien-bezeichnung	**Zitierte / übermittelte Unterlagen / Publikationen**	**Einschluss in die Nutzenbewertung**
008	Keine Vollpublikation, Studienbericht verfügbar	Kein Einschluss (Studiendauer < 6 W)
009[a]	Keine Vollpublikation, Studienbericht verfügbar	Kein Einschluss (Studiendauer < 6 W)
013	Versiani 1999 [103], Studienbericht verfügbar	Einschluss
014	Andreoli 2002 [104], kein Studienbericht verfügbar; Addendum zum Studienbericht mit Auswertungen zu Endpunkten auf Selbstbeurteilungsskalen verfügbar	Einschluss
015	Keine Vollpublikation; Studienbericht verfügbar	Einschluss
016	Massana 1999 [105], Studienbericht verfügbar	Einschluss
017	Berzewski 1997 [106], Studienbericht verfügbar	Einschluss
022	Keine Vollpublikation; Studienbericht verfügbar	Einschluss
2020/032	Keine Vollpublikation; Studienbericht verfügbar	Einschluss
032[b]	Keine Vollpublikation, Studienbericht verfügbar	Kein Einschluss (Studie abgebrochen)
034[c]	Keine Vollpublikation,; Studienbericht verfügbar	Einschluss
035	Katona 1999 [107], Studienbericht verfügbar	Kein Einschluss (Dosis nicht zulassungskonform)
037	Keine Vollpublikation, Studienbericht verfügbar	Kein Einschluss (offene Studie)
043	Langworth 2006 [100], Studienbericht verfügbar	Einschluss
045	Keine Vollpublikation; Studienbericht verfügbar	Einschluss
046	Keine Vollpublikation; Studienbericht verfügbar	Einschluss
047	Ferguson 2003[d] [102]; Studienbericht verfügbar	Einschluss
049	Keine Vollpublikation; Studienbericht verfügbar	Einschluss
050	Clayton 2003[e] [99], Studienbericht verfügbar	Einschluss
052	Baldwin 2006[f] [101], Studienbericht verfügbar	Einschluss
071	Keine Vollpublikation; Studienbericht verfügbar	Kein Einschluss (unkontrollierte Studie)
083	Keine Vollpublikation; Studienbericht verfügbar	Kein Einschluss (unkontrollierte Studie)
091	Versiani 2000 [108], Studienbericht verfügbar	Einschluss
096	Keine Vollpublikation; Studienbericht verfügbar	Kein Einschluss (unkontrollierte Studie)
Schwartz 2002[g]	Keine Vollpublikation; kein Studienbericht verfügbar	Kein Einschluss (keine Volltextpublikation)

(Fortsetzung)

Tabelle 23 (Fortsetzung): Reboxetin – von Pfizer im Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht eingereichte Studien

a: Laut Studienbericht ungeplant vorzeitig abgebrochen wegen schlechter Rekrutierung, geplant waren 80 Patienten b: Laut Studienbericht ungeplant vorzeitig abgebrochen wegen fehlender Response, geplant waren 70 Patienten c: Laut Studienbericht nach geplanter Interimanalyse abgebrochen wegen fehlender Unterschiede in der Rückfallrate d: Daten einer Teilpopulation (ausschließlich Daten von Patienten bei denen kognitive Zielgrößen erhoben wurden, N=74) e: Nicht auswertbar bezüglich des Nutzens; ausschließlich Daten zu unerwünschten Ereignissen zur sexuellen Dysfunktion berichtet f: Daten einer Teilpopulation (ausschließlich Daten von Patienten aus Großbritannien; N=70) g: Ausschließlich Posterpublikation eingereicht, Studie liegt Pfizer nach eigener Aussage nur in dieser Form vor W: Wochen

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass es nach der Einreichung der Unterlagen im Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht inklusive einer nach Aussagen des Herstellers vollständigen Liste der doppelblinden randomisierten kontrollierten Studien mit Reboxetin bei Patienten mit Depression keinen Nachweis gibt, dass die Studienunterlagen zu Reboxetin, die für die Nutzenbewertung zur Verfügung stehen, in relevantem Ausmaß unvollständig sind.

5.1.6.2 Mirtazapin – Essex Pharma GmbH

Essex reichte als Teil der Stellungnahme zum Vorbericht Studienberichte und Appendizes zu Studienberichten ein. Die folgende Tabelle 24 beschreibt die eingegangenen Studienunterlagen. Es wurde keine weitere, neu einzuschließende Studie identifiziert. In einem Fall konnte eine potenziell relevante Studie, die auch als Vollpublikation verfügbar war (Studie 85003; Marttila 1995 [91]), mit Hilfe des Studienberichtes bewertet werden. Sie wurde wegen des zu großen Anteils nicht zulassungsgemäß dosierter Patienten ausgeschlossen.

Zusätzlich klärte Essex auf, dass es sich bei der Studie Wade 2003 [88] um die Studie E-1721 und bei der Studie Schatzberg 2002 [87] um die Studie 003-901 handelt.

Des Weiteren stellte Essex klar, dass es sich bei den Studien ISRCTN44468346 [58] (in der Registerrecherche identifiziert; siehe Abschnitt 5.1.2) und Iglesias 2004 [57] (als Abstract identifiziert; siehe Abschnitt 5.1.1) nicht um von Essex gesponsorte Studien handelt, sondern um wissenschaftliche Unterstützungen, sodass die Daten bei den Autoren liegen würden. Eine Autorenanfrage wurde gestellt (siehe Abschnitt 5.1.5).

Zudem wurde eine Liste der 145 Studien eingereicht, die in der systematischen Übersichtsarbeit Szegedi 2009 [97] den Ausgangspool der Selektion darstellte. Diese Zahl von 145 Studien ließ aufgrund der großen Diskrepanz zu der im Vorbericht (Version 1.0 vom

29.05.2009) erfassten Studienzahl hinsichtlich der Vollständigkeit der Datenübermittlung Zweifel aufkommen (siehe Abschnitt 5.1.4.2).

Aus der Liste der 145 Studien bezüglich des Studienpools in Szegedi 2009 [97] ging hervor, dass auch hier keine relevanten Datenmengen vorlagen, die nicht anderweitig schon eingereicht worden wären. Die Diskrepanz in den Studienzahlen zwischen dem Vorbericht (Version 1.0 vom 29.05.2009) und der Publikation Szegedi 2009 [97] ergab sich daraus, dass sowohl Phase-I-Studien mit gesunden Probanden als auch offene oder unkontrollierte Studien in dem Ausgangspool der 145 Studien in Szegedi 2009 [97] enthalten waren. Einige Studien in anderen Erkrankungen als der Depression waren weitere Gründe für die große Studienmenge in Szegedi 2009 [97] (siehe Tabelle 185 in Anhang D.2).

Tabelle 24: Mirtazapin – von Essex im Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht eingereichte Studien

Protokoll-nummer / Studien-bezeichnung	**Zitierte / übermittelte Unterlagen / Publikationen**	**Einschluss in die Nutzenbewertung**
Neue Studienberichte		
003-045	Keine Vollpublikation, Studienbericht plus Appendix verfügbar	Kein Einschluss (Population nicht Erwachsene)
003-901	Schatzberg 2002 [87], Studienbericht plus Appendix verfügbar	Einschluss
22507	Keine Vollpublikation, Studienbericht plus Appendix verfügbar	Kein Einschluss (Dosis nicht zulassungskonform)
81025	Keine Vollpublikation, Studienbericht plus Appendix verfügbar	Kein Einschluss (unkontrollierte Studie)
81068	Keine Vollpublikation, Studienbericht plus Appendix verfügbar	Kein Einschluss (unkontrollierte Studie)
83047	Zivkov 1995 [109], Studienbericht plus Appendix verfügbar	Kein Einschluss (Dosis nicht zulassungskonform)
84062	Keine Vollpublikation, Studienbericht plus Appendix verfügbar	Kein Einschluss (ungeplant abgebrochen)
84072	Richou 1995 [110], Studienbericht plus Appendix verfügbar	Kein Einschluss (Dosis nicht zulassungskonform)
85002	Keine Vollpublikation, Studienbericht plus Appendix verfügbar	Kein Einschluss (ungeeignete Kontrollgruppe)
85003	Marttila 1995 [91], Studienbericht plus Appendix verfügbar	Kein Einschluss (Dosis nicht zulassungskonform)
85004	Keine Vollpublikation, Studienbericht plus Appendix verfügbar	Kein Einschluss (Dosis nicht zulassungskonform)
85027	Khan 1995 [111], Studienbericht plus Appendix verfügbar	Kein Einschluss (Studiendauer < 6 W)
85042	Mullin 1996 [112], Studienbericht plus Appendix verfügbar	Kein Einschluss (Studiendauer < 6 W)
E-1527	Wheatley 1998 [113], Studienbericht plus Appendix verfügbar	Kein Einschluss (Dosis nicht zulassungskonform)
E-1563	Keine Vollpublikation, Studienbericht plus Appendix verfügbar	Kein Einschluss (Dosis nicht zulassungskonform)
E-1621	Guelfi 2001 [114], Studienbericht plus Appendix verfügbar	Kein Einschluss (Dosis nicht zulassungskonform)
E-1720	Keine Vollpublikation, Studienbericht plus Appendix verfügbar	Kein Einschluss (ungeplant abgebrochen)

(Fortsetzung)

Tabelle 24 (Fortsetzung): Mirtazapin – von Essex im Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht eingereichte Studien

Protokoll-nummer / Studien-bezeichnung	**Zitierte / übermittelte Unterlagen / Publikationen**	**Einschluss in die Nutzenbewertung**
Neu eingereichte Studienberichtsunerlagen ohne Studienbericht		
E-1721	Wade 2003 [88], lediglich Appendix des Studienberichts verfügbar	Einschluss
Ergänzungen zu bereits eingereichten Studienberichten		
003-002	Claghorn 1987 [75], Appendix verfügbar	Einschluss
003-003	Keine Vollpublikation, Appendix verfügbar	Einschluss
003-008	Keine Vollpublikation, Appendix verfügbar	Einschluss
003-020	Keine Vollpublikation, Appendix verfügbar	Einschluss
003-021	Keine Vollpublikation, Appendix verfügbar	Einschluss
003-022	Bremner 1995 [73], Appendix verfügbar	Einschluss
003-023	Halikas 1995 [85], Appendix verfügbar	Einschluss
003-024	Smith 1990 [74], Appendix verfügbar	Einschluss
003-041	Thase 2001 [89], Appendix verfügbar	Einschluss
003-042	Keine Vollpublikation, Appendix verfügbar	Einschluss
003-048	Keine Vollpublikation, Appendix verfügbar	Einschluss
003-900	Keine Vollpublikation, Appendix verfügbar	Einschluss
9902	Keine Vollpublikation, Appendix verfügbar	Einschluss
22521	Hong 2003 [76], Appendix verfügbar	Einschluss
22532	Keine Vollpublikation, Appendix verfügbar	Einschluss
84023	Vartiainen 1994 [90], Appendix verfügbar	Einschluss
85031	Moffaert 1995 [92], Appendix verfügbar	Kein Einschluss (Dosis nicht zulassungskonform)
85146	Keine Vollpublikation, Appendix verfügbar	Kein Einschluss (Dosis nicht zulassungskonform)
88013	Hoyberg 1996 [86], Appendix verfügbar	Einschluss
C-1763	Benkert 2006 [79], Appendix verfügbar	Einschluss
E-1562	Leinonen 1999 [93], Appendix verfügbar	Kein Einschluss (Dosis nicht zulassungskonform)
E-1620	Versiani 2005 [94], Appendix verfügbar	Kein Einschluss (Dosis nicht zulassungskonform)
E-1639	Keine Vollpublikation, Appendix verfügbar	Einschluss
E-1690	Behnke 2003 [82], Appendix verfügbar	Einschluss
W: Wochen		

5.1.7 Resultierender Studienpool

Die Ergebnisse der oben beschriebenen Suchschritte und des Stellungnahmeverfahrens zum Vorbericht wurden zusammengeführt, um den Studienpool für die Nutzenbewertung von Reboxetin (Tabelle 25), Mirtazapin (Tabelle 27) und Bupropion XL (Tabelle 29) zu bilden.

5.1.7.1 Reboxetin – Studienpool

Die folgende Tabelle 25 beschreibt die Studien, die nach der Einreichung von Studienunterlagen im Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht (siehe Abschnitt 5.1.6.1) in die Bewertung von Reboxetin eingeschlossen wurden. Tabelle 26 benennt eine weitere potenziell relevante Studie, die wegen unvollständiger Information ausgeschlossen werden musste.

Kurzbeschreibungen von Studien, zu denen ausschließlich unpublizierte Studienberichte vorlagen, finden sich in Anhang D.1.

Abbildung 3 zeigt den Studienpool zur Bewertung von Reboxetin und die Ergebnisse der einzelnen Schritte der Informationsbeschaffung.

Abbildung 3: Studienpool zur Bewertung von Reboxetin

Der in die Bewertung eingeschlossene Studienpool wurde aus den Ergebnissen aller Schritte der Informationsbeschaffung gebildet. Die Ergebnisse der einzelnen Teilschritte der Informationsbeschaffung überlappen sich dabei.

Tabelle 25: Reboxetin – Studienpool

Studien-bezeich-nung	Interventions-gruppen	N	Vollpublikation / Studienbericht	Identifiziert durch
Kurzzeitakutstudien				
Aktiv- und placebokontrolliert				
014	RBX vs. FLU vs. Plc	381	Andreoli 2002 [104] (und [115,116]), lediglich Addendum zum Studienbericht verfügbar [117]	Bibliogr. Rech., Stellungnahme von Pfizer zum Vorbericht
015	RBX vs. IMI vs. Plc	339	Keine, Studienbericht verfügbar [118]	Bibliogr. Rech.: gepoolte Analyse Ferguson 2002 [119], Stellungnahme von Pfizer zum Vorbericht
046	RBX vs. PAR vs. Plc	787	Keine, Studienbericht verfügbar [120]	Bibliogr. Rech.: systematische Übersicht Papakostas 2008 [121], Stellungnahme von Pfizer zum Vorbericht
047	RBX vs. PAR vs. Plc	774	Ferguson 2003[a] [102], Studienbericht verfügbar [122]	Bibliogr. Rech.: systematische Übersicht Papakostas 2008 [121], Stellungnahme von Pfizer zum Vorbericht
050	RBX vs. FLU vs. Plc	450	Clayton 2003[b] [99], Studienbericht verfügbar [123]	Bibliogr. Rech., Stellungnahme von Pfizer zum Vorbericht
Placebokontrolliert				
045	RBX vs. Plc	176[c]	Keine, Studienbericht verfügbar [124]	Stellungnahme von Pfizer zum Vorbericht: eingereichtes narratives Review Hajos 2004 [28]
049	RBX vs. Plc	212	Keine, Studienbericht verfügbar [125]	Stellungnahme von Pfizer zum Vorbericht: eingereichtes narratives Review Hajos 2004 [28]
091	RBX vs. Plc	56	Versiani 2000 [108] (und [126]), Studienbericht verfügbar [127]	Bibliogr. Rech., Stellungnahme von Pfizer zum Vorbericht
Aktivkontrolliert				
016	RBX vs. FLU	168	Massana 1999 [105], Studienbericht verfügbar [128]	Bibliogr. Rech., Stellungnahme von Pfizer zum Vorbericht
017	RBX vs. IMI	256	Berzewski 1997 [106], Studienbericht verfügbar [129]	Bibliogr. Rech., Stellungnahme von Pfizer zum Vorbericht
022	RBX vs. DOT	299	Keine, Studienbericht verfügbar [130]	Stellungnahme von Pfizer zum Vorbericht
032	RBX vs. FLU	85	Keine, Studienbericht verfügbar [131]	Bibliogr. Rech.: systematische Übersicht Papakostas 2008 [121], Stellungnahme von Pfizer zum Vorbericht

(Fortsetzung)

Tabelle 25 (Fortsetzung): Reboxetin – Studienpool

Studien-bezeich-nung	Interventions-gruppen	N	Vollpublikation / Studienbericht	Identifiziert durch
052	RBX vs. PAR	325	Baldwin 2006[d] [101], Studienbericht verfügbar [132]	Bibliogr. Rech., Stellungnahme von Pfizer zum Vorbericht
Berlanga 2006[e]	RBX vs. CIT	101	Berlanga 2006 [133]	Bibliogr. Rech.
Langzeitakutstudie – aktivkontrolliert				
043	RBX vs. CIT	359	Langworth 2006 [100], Studienbericht verfügbar [134]	Bibliogr. Rech., Stellungnahme von Pfizer zum Vorbericht
Rückfallpräventionsstudien – placebokontrolliert				
013	RBX vs. Plc	286	Versiani 1999 [103], Studienbericht verfügbar [135]	Bibliogr. Rech., Stellungnahme von Pfizer zum Vorbericht
034	RBX vs. Plc	47	Keine, Studienbericht verfügbar [136]	Stellungnahme von Pfizer zum Vorbericht

a: Daten einer Teilpopulation (ausschließlich Daten von Patienten, bei denen kognitive Zielgrößen erhoben wurden, N=74)

b: nicht auswertbar bezüglich des Nutzens; ausschließlich Daten zu unerwünschten Ereignissen zur sexuellen Dysfunktion berichtet

c: nur 8-mg-RBX- und Placeboarm

d: Daten einer Teilpopulation (ausschließlich Daten von Patienten aus Großbritannien; N=70)

e: Studie nicht von Pfizer gesponsert

CIT: Citalopram; DOT: Dothiepin; FLU: Fluoxetin; IMI: Imipramin; N: Zahl randomisierter Patienten; PAR: Paroxetin; Plc: Placebo; RBX: Reboxetin; vs.: versus

Tabelle 26: Reboxetin – potenziell relevante, ausgeschlossene Studie

Studien-bezeichnung	Interventions-gruppen	N	Vollpublikation / Studienbericht	Identifiziert durch
Potenziell relevante Studien[a,b]				
Schwartz 2002	RBX vs. VEN	167	Keine, Studienbericht nicht geliefert	Bibliogr. Rech.: Konferenzabstract Schwartz 2002 [56]

a: Eine Charakterisierung der Studien findet sich in Anhang F.

b: nicht auswertbar wegen Fehlens einer Vollpublikation oder eines Studienberichts

N: Zahl randomisierter Patienten; RBX: Reboxetin; VEN: Venlafaxin; vs.: versus

In die Bewertung von Reboxetin wurden 17 Studien eingeschlossen, 14 Kurzzeitakutstudien, 1 Langzeitakutstudie und 2 Rückfallpräventionsstudien. Für 7 der eingeschlossenen Studien

lagen keine Vollpublikationen vor, die Bewertung war ausschließlich auf Basis der Studienberichte möglich. Die publizierte Information für 9 weitere Studien konnte durch Daten aus Studienberichten ergänzt werden. Für 1 Studie stand ausschließlich die Vollpublikation zur Verfügung.

Von den 18 potenziell relevanten Studien lagen für 17 Studien ausreichend detaillierte Berichte vor. Die Studie Schwartz 2002 [56] stand ausschließlich als Posterpräsentation zur Verfügung und musste deshalb wegen fehlender Vollpublikation ausgeschlossen werden. Die Studie vergleicht Reboxetin mit Venlafaxin; dieser Vergleich wurde in keiner der eingeschlossenen Studien betrachtet. Die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien werden deshalb durch das Fehlen der Studie Schwartz 2002 [56] nicht verzerrt. Es kann jedoch wegen der fehlenden Vollpublikation zu Schwartz 2002 [56] keine Aussage zum Vergleich von Reboxetin und Venlafaxin gemacht werden.

Eine Verzerrung der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zu Reboxetin durch weitere unpublizierte Daten erscheint unwahrscheinlich. Eine Auswertung der vorliegenden Daten wurde deshalb im Gegensatz zum Vorbericht, Version 1.0 vom 29.05.2009, vorgenommen.

5.1.7.2 Mirtazapin – Studienpool

Die folgende Tabelle 27 zeigt die 27 Studien, die in die Bewertung von Mirtazapin eingeschlossen wurden. Tabelle 28 listet weitere potenziell relevante Studien auf, die wegen unzureichender Information ausgeschlossen werden mussten.

Kurzbeschreibungen von Studien, zu denen ausschließlich unpublizierte Studienberichte vorlagen, finden sich in Anhang D.1.

Abbildung 4 zeigt den Studienpool zur Bewertung von Mirtazapin und die Ergebnisse der einzelnen Schritte der Informationsbeschaffung.

Abbildung 4: Studienpool zur Bewertung von Mirtazapin

Der in die Bewertung eingeschlossene Studienpool wurde aus den Ergebnissen aller Schritte der Informationsbeschaffung gebildet. Die Ergebnisse der einzelnen Teilschritte der Informationsbeschaffung überlappen sich dabei.

Tabelle 27: Mirtazapin – eingeschlossene Studien

Studien-bezeichnung	Interventions-gruppen	N	Vollpublikation / Studienbericht	Identifiziert durch
Kurzzeitakutstudien – aktiv- und placebokontrolliert				
003-020	MIR vs. AMI[a] vs. Plc	130	Keine, Studienbericht verfügbar [137]	Bibliogr. Rech.: gepoolte Analyse Bech 2001 [96], Herstellerliste
003-021	MIR vs. AMI[a] vs. Plc	150	Keine, Studienbericht verfügbar [138]	Bibliogr. Rech.: gepoolte Analyse Bech 2001 [96], Herstellerliste
003-022	MIR vs. AMI[a] vs. Plc	150	Bremner 1995 [73] (und [139]), Studienbericht verfügbar [140]	Bibliogr. Rech. + CER
003-024	MIR vs. AMI[a] vs. Plc	150	Smith 1990 [74], Studienbericht verfügbar [141]	Bibliogr. Rech. + CER
003-048	MIR vs. FLU vs. Plc	492	Keine, Studienbericht verfügbar [142]	Herstellerliste
Kurzzeitakutstudien – placebokontrolliert				
003-002	MIR vs. Plc	90	Claghorn 1987 [75] (und [143]), Studienbericht verfügbar [144]	Bibliogr. Rech. + CER
003-003	MIR vs. Plc	90	Keine, Studienbericht verfügbar [145]	Herstellerliste
003-008	MIR[b] vs. Plc	150	Keine, Studienbericht verfügbar [146]	Herstellerliste
003-042	MIR vs. Plc	280	Keine, Studienbericht verfügbar [147]	Herstellerliste
84023	MIR vs. Plc	114	Vartiainen 1994 [90], Studienbericht verfügbar [148]	Bibliogr. Rech. + CER
Kurzzeitakutstudien – aktivkontrolliert				
22521	MIR vs. FLU	133	Hong 2003 [76], Studienbericht verfügbar [149]	Bibliogr. Rech. + Herstellerliste
22532	MIR vs. FLUV	209	Keine, Studienbericht verfügbar [150]	Bibliogr. Rech.: Konferenz-abstract Schoemaker 2002 [78], Übersicht Papakostas 2007 [77] + Herstellerliste
9902	MIR vs. FLUV	203	Keine, Studienbericht verfügbar[151]	Bibliogr. Rech.: Übersicht Papakostas 2007 [77] + Herstellerliste
C-1763	MIR vs. VEN	275	Benkert 2006 [79], Studienbericht verfügbar [152]	Bibliogr. Rech. + Herstellerliste

(Fortsetzung)

Tabelle 27 (Fortsetzung): Mirtazapin – eingeschlossene Studien

Studien-bezeichnung	Interventions-gruppen	N	Vollpublikation / Studienbericht	Identifiziert durch
E-1559	MIR vs. PAR	275	Benkert 2000 [80] (und [153-157]), Studienbericht verfügbar [158]	Bibliogr. Rech. + Herstellerliste
E-1569	MIR vs. PAR	148	Keine, Studienbericht verfügbar [159]	Bibliogr. Rech.: Übersicht Papakostas 2007 [77] + Herstellerliste
E-1639	MIR vs. PAR vs. MIR / PAR	62	Keine, Studienbericht verfügbar [160]	Bibliogr. Rech.: Konferenzabstract Debonnel 2000 [81] + Herstellerliste
E-1690	MIR vs. SER	346	Behnke 2003 [82], Studienbericht verfügbar [161]	Bibliogr. Rech. + Herstellerliste
Amini 2005[c]	MIR vs. FLU	36	Amini 2005 [162], kein Studienbericht verfügbar[c]	Bibliogr. Rech.
Winokur 2003[c]	MIR vs. FLU	19	Winokur 2003 [83], kein Studienbericht verfügbar[c]	Bibliogr. Rech. + Herstellerliste
Kurzzeitakutstudie – aktivkontrolliert, SSRI-resistente Patienten				
003-900	MIR vs. SER	250	Keine, Studienbericht verfügbar [163]	Herstellerliste
Kurzzeitakutstudien Ältere – aktiv- und placebokontrolliert				
003-023	MIR vs. TRA vs. Plc	150	Halikas 1995 [85], Studienbericht verfügbar [164]	Bibliogr. Rech. + CER
88013	MIR vs. AMI	115	Hoyberg 1996 [86], Studienbericht verfügbar [165]	Bibliogr. Rech. + CER
003-901	MIR vs. PAR	255	Schatzberg 2002 [87] (und [166-168]), Studienbericht verfügbar [169]	Bibliogr. Rech. + Herstellerliste
Langzeitakutstudie nach akutem Herzinfarkt – placebokontrolliert				
Honig 2007[c]	MIR vs. Plc	91	Honig 2007 [170] (und [171-173]), kein Studienbericht verfügbar[c]	Bibliogr. Rech.
Langzeitakutstudie – aktivkontrolliert				
E-1721	MIR vs. PAR	197	Wade 2003 [88] (und [174]), nur Studienberichtsappendix verfügbar [175]	Bibliogr. Rech. + Herstellerliste
Rückfallprävention – placebokontrolliert				
003-041	MIR vs. Plc	161	Thase 2001 [89] (und [176]), Studienbericht verfügbar [177]	Bibliogr. Rech. + Herstellerliste

(Fortsetzung)

Tabelle 27 (Fortsetzung): Mirtazapin – eingeschlossene Studien

a: nur Mirtazapin- und Placeboarme, Amitriptylinarm außerhalb der Zulassung dosiert

b: nur Mirtazapinarme mit 15mg/d und 30mg/d; 5-mg/d-Arm und 60-mg/d-Arm (je N=30) außerhalb der Zulassung dosiert

c: Studie nicht herstellergesponsert

AMI: Amitriptylin; CER: Clinical Expert Report; CIT: Citalopram; DOX: Doxepin; FLU: Fluoxetin; FLUV: Fluvoxamin; MDD: Major Depressive Disorder; MIR: Mirtazapin; N: Zahl der randomisierten Patienten; PAR: Paroxetin; Plc: Placebo; SER: Sertralin; TRA: Trazodon; VEN: Venlfaxin; vs.: versus

Tabelle 28: Mirtazapin – potenziell relevante, ausgeschlossene Studien

Studien-bezeichnung	Interventions-gruppen	N	Vollpublikation / Studienbericht	Identifiziert durch
Potenziell relevante Studien[a]				
Kurzzeitakutstudien				
ISRCTN44468346	MIR+FLU vs. Plc+FLU	?	Keine, Studienbericht nicht geliefert	Studienregister-Recherche: Controlled-Trials.com [58]
Kurzzeitakutstudien – Frauen in Menopause				
Huang 2007[b]	MIR vs. PAR	90	Huang 2007 [55], Autorenanfrage blieb unbeantwortet	Bibliogr. Rech.
Kurzzeitakutstudien mit gleichzeitig an Parkinson'scher Krankheit erkrankten Patienten				
Iglesias 2004	MIR vs. Plc	20	Keine, Studienbericht nicht geliefert	Bibliogr. Rech.: Konferenzabstract Iglesias 2004 [57]

a: Eine Charakterisierung der Studien findet sich in Anhang F.

b: Einschluss nicht abschließend beurteilbar: Anteil bipolarer Patienten unklar

FLU: Fluoxetin; MIR: Mirtazapin; N: Zahl der randomisierten Patienten; PAR: Paroxetin; Plc: Placebo; vs.: versus

In die Bewertung von Mirtazapin wurden 27 Studien eingeschlossen (Tabelle 27), 26 Akutstudien und 1 Studie zur Rückfallprävention. Für 11 der Studien lag keine Vollpublikation vor, die Bewertung konnte aber auf Basis eines Studienberichts erfolgen. In 12 Fällen wurde die Vollpublikation durch einen Studienbericht ergänzt; für 1 Studie lag lediglich der Appendix des Studienberichtes vor. 3 Studien wurden ausschließlich auf Basis der Vollpublikation bewertet. Diese 3 Studien waren die einzigen, die nicht von Essex gesponsert waren. Für alle von Essex gesponserten Studien lagen also Studienberichte bzw. Studienberichtsappendizes vor.

Über die 27 eingeschlossenen Studien hinaus wurden 3 potenziell relevante Studien identifiziert, für die aufgrund fehlender Informationen nicht endgültig über den Einschluss entschieden werden konnte bzw. die wegen des Fehlens einer Vollpublikation bzw. eines Studienberichts nicht eingeschlossen werden konnten (siehe Tabelle 28).

In der Studie ISRCTN44468346 wurde eine Fragestellung untersucht, die in diesem Bericht nicht betrachtet wird; es wäre lediglich ein zusätzlicher Aspekt hinzugekommen.

Bei der Studie Huang 2007 war nicht klar, wie viele bipolare Patienten eingeschlossen worden waren, sodass unklar blieb, ob diese Studie überhaupt in die Nutzenbewertung eingeschlossen worden wäre. Für den Vergleich mit Paroxetin wären im Falle des Einschlusses maximal 45 Patienten zu den ca. 340 Patienten des jeweiligen Arms hinzugekommen. Diese fehlenden Daten haben vermutlich einen geringen Einfluss auf das vorliegende Ergebnis.

Die Studie Iglesias 2004 untersuchte den Effekt von Mirtazapin wiederum in einer im Bericht nicht betrachteten Fragestellung – bei insgesamt lediglich 20 Patienten.

Eine relevante Verzerrung der Ergebnisse dieses Berichtes ist durch diese Studien nicht zu erwarten.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass es nach der Einreichung der Unterlagen im Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht inklusive der vollständigen Liste der in der systematischen Übersicht Szegedi 2009 [97] eingegangenen Studien keinen Nachweis gibt, dass die Studienunterlagen zu Mirtazapin, die für die Nutzenbewertung zur Verfügung stehen, in relevantem Ausmaß unvollständig sind.

Eine Verzerrung der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zu Mirtazapin durch weitere unpublizierte Daten erscheint unwahrscheinlich. Die Nutzenbewertung erfolgt daher im Gegensatz zum Vorbericht, Version 1.0 vom 29.05.2009, ohne Vorbehalt.

5.1.7.3 Bupropion XL – Studienpool

Die folgende Tabelle 29 zeigt die Studien, die in die Bewertung von Bupropion XL eingeschlossen wurden.

Kurzbeschreibungen von Studien, zu denen ausschließlich unpublizierte Studienberichte vorlagen, finden sich in Anhang D.1.

Abbildung 5 zeigt den Studienpool zur Bewertung von Bupropion XL und die Ergebnisse der einzelnen Schritte der Informationsbeschaffung.

Abbildung 5: Studienpool zur Bewertung von Bupropion XL

Der in die Bewertung eingeschlossene Studienpool wurde aus den Ergebnissen aller Schritte der Informationsbeschaffung gebildet. Die Ergebnisse der einzelnen Teilschritte der Informationsbeschaffung überlappen sich dabei.

Tabelle 29: Bupropion XL – eingeschlossene Studien

Studien-bezeichnung	Interventions-gruppen	N	Vollpublikation / Studienbericht	Identifiziert durch
Kurzzeitakutstudien – placebo- und aktivkontrolliert				
AK130939	BUP XL vs. VEN XR vs. Plc	591	Keine; Studienbericht verfügbar [178]	Herstellerunterlagen / CTR GlaxoSmithKline [63]
WXL101497	BUP XL vs. VEN XR vs. Plc	576	Hewett 2008 [68], Studienbericht verfügbar [179]	Bibliogr. Recherche / Herstellerunterlagen / CTR GlaxoSmithKline [67]
Kurzzeitakutstudie – placebokontrolliert				
SCT-MD-35[a,b]	BUP XL vs. Plc	273[b]	Keine; Studienbericht verfügbar	Bibliogr. Recherche: systematisches Review Cipriani 2009 [98]
Kurzzeitakutstudie Ältere – placebokontrolliert				
AK130940	BUP XL vs. Plc	420	Hewett 2009 [65], Studienbericht verfügbar [180]	Bibliogr. Recherche / Herstellerunterlagen / CTR GlaxoSmithKline [64]
Präventionsstudien zur „Winterdepression“ – placebokontrolliert				
AK130930	BUP XL vs. Plc	277	Modell 2005 [61], Studienberichte verfügbar [181]	Bibliogr. Recherche / Herstellerunterlagen / CTR GlaxoSmithKline [60]
AK130936	BUP XL vs. Plc	311	Modell 2005 [61], Studienberichte verfügbar [182]	Bibliogr. Recherche/ Herstellerunterlagen / CTR GlaxoSmithKline [62]
100006	BUP XL vs. Plc	473	Modell 2005 [61], Studienberichte verfügbar [183]	Bibliogr. Recherche/ Herstellerunterlagen / CTR GlaxoSmithKline [66]

a: einzige nicht von GSK gesponserte Studie; Sponsor: Forest Research Institute.
b: nur BUP-XL- und Placeboarm, da Escitalopram- und Escitalopram- / Bupropionarm nicht zulassungsgemäß dosiert

BUP XL: Bupropion extended release; CTR: Clinical Trial Registry; N: Zahl der randomisierten Patienten; Plc: Placebo; VEN XR: Venlafaxin extended release; vs.: versus

Tabelle 30: Bupropion XL – potenziell relevante, ausgeschlossene Studien

Studien-bezeichnung	Interven-tionsgruppen	N	Vollpublikation / Studienbericht	Identifiziert durch
Potenziell relevante Studien[a]				
Kurzzeitakutstudien				
NCT00296933	BUP XL vs. ESC	39	Keine, Autorenanfrage blieb unbeantwortet	Studienregister-Recherche: ClinicalTrials.gov
a: Eine Charakterisierung der Studien findet sich in Anhang F. BUP XL: Bupropion extended release; ESC: Escitalopram; vs.: versus				

Insgesamt wurden 7 relevante Studien zu Bupropion XL eingeschlossen. Zu 5 dieser Studien lag eine Vollpublikation vor, 2 Studien waren unpubliziert. Zu allen Studien wurde der Studienbericht von den Herstellern zur Verfügung gestellt; damit konnten auch die beiden unpublizierten Studien in die Bewertung einfließen, und die Vollpublikationen konnten durch weitere Daten ergänzt werden. Alle 6 von GSK gesponserten Studien waren im Studienregister des Herstellers gelistet. Es gibt keine Hinweise auf weitere potenziell relevante abgeschlossene Studien.

Ein verzerrender Effekt der potenziell relevanten, ausgeschlossenen Studie kann ausgeschlossen werden, da sie eine Fragestellung untersucht, die im vorliegenden Abschlussbericht nicht betrachtet wird.

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

5.2.1.1 Reboxetin – Studiendesign und Studienpopulationen

In den folgenden beiden Tabellen sind Angaben zum Design der 17 eingeschlossenen Reboxetinstudien (Tabelle 31) sowie zum jeweils eingeschlossenen Patientenkollektiv (Tabelle 32) aufgeführt.

Alle Studien waren doppelblinde RCT mit parallelen Gruppen (2-armig oder 3-armig, zum Teil placebokontrolliert). Eine „Dose-Range“-Studie mit 3 Reboxetin- und einem Placeboarm wurde ebenfalls eingeschlossen, wobei nur der zulassungsgemäß dosierte 8-mg/d-Arm und der Placeboarm in die Auswertung eingingen. Als aktive Komparatoren kamen überwiegend SSRI (Fluoxetin, Citalopram, Paroxetin), aber auch die TZA Imipramin und Dothiepin (Dosulepin) zum Einsatz.

In 2 Studien wurde die empfohlene Minimaldosis von 8 mg/d Reboxetin nicht in allen Patienten angewendet: In der Studie Berlanga 2006 wurde mit 4 mg/d begonnen und flexibel

nur nach Nichtansprechen auf 8 mg/d erhöht; in der Studie 013 konnten Patienten in der Erhaltungsphase bei Unverträglichkeit von 8 mg/d auf 4 mg/d heruntertitriert werden, nachdem in der offenen Akutphase alle Patienten 8 mg/d erhalten hatten.

Die Dosierungen für Reboxetin lagen zwischen 33 % und 83 % der maximalen empfohlenen Tagesdosis (METD) von 12 mg/d, bei 25 % bis 50 % der METD von 80 mg/d für Fluoxetin, bei 40 % bis 80 % der METD von 50 mg/d bei Paroxetin, bei 33 % bis 67 % der METD von 60 mg/d bei Citalopram und bei 100 % bis 133 % für Imipramin (ambulant, METD 150 mg/d) bzw. 50 % bis 67 % (stationär, METD 300 mg/d).

In den Studien 015 und 017 war die höchste Dosis des Komparators Imipramin mit 200 mg/d außerhalb der deutschen Zulassung für ambulante Patienten (maximal 150 mg/d). Der Publikation zu 017 [106] bzw. dem Studienbericht zu 015 war zu entnehmen, dass nur ein kleiner Teil der Patienten (17,5 % bzw. 16 %) aufgrund von Nichtansprechen auf mehr als 150 mg/d hochtitriert wurde. Der Anteil davon betroffener ambulanter Patienten dürfte nochmals kleiner sein, da in den Studien ambulante und stationär behandelte Patienten eingeschlossen wurden. Da der maximale Anteil der Patienten, der oberhalb der maximal zugelassenen Dosierung dosiert wurde, unter 20 % lag, blieben die Studien (bzw. der Imipraminarm von 015) eingeschlossen.

Die Rückfallpräventionsstudie 034 an Fluoxetin-resistenten Patienten war nach einer prospektiv geplanten Interimanalyse abgebrochen worden, da angesichts des fehlenden Unterschiedes zwischen Reboxetin und Placebo zum Zeitpunkt der Interimanalyse die Power für ein signifikantes Testergebnis unter den ursprünglich im Rahmen der Fallzahlplanung getroffenen Annahmen mit den verbleibenden Patienten als so gering eingestuft wurde, dass eine Fortsetzung der Studie nicht für sinnvoll erachtet wurde. Da die Interimanalyse prospektiv geplant war, ging die Studie trotz des Abbruchs in die Nutzenbewertung ein.

Auch die Studie 091 wurde nach einer prospektiv geplanten Interimanalyse abgebrochen, nachdem wegen schlechter Rekrutierung Prüfzentren geschlossen worden waren und das letzte verbleibende seine vorgesehene Patientenzahl erreicht hatte. Daher wurde die Interimanalyse nach 56 statt nach den im Protokoll vorgesehenen 60 Patienten durchgeführt. Da die Nullhypothese auf dem 0,005-Niveau abgelehnt werden konnte, wurde die Studie vorzeitig abgebrochen. Geplant waren ursprünglich 150 Patienten.

In der Studie 043 (Langworth 2006) [100] wurden in Dänemark Patienten ab dem Alter von 16 Jahren eingeschlossen. Aus dem Studienbericht geht hervor, dass nur 1 Patient unter 18 Jahren von insgesamt 359 Patienten in diese Studie eingeschlossen wurde. Daher wurde diese Studie nicht ausgeschlossen.

Patienten mit suizidalen Tendenzen oder mit psychotischen Merkmalen waren fast immer ausgeschlossen. Andere psychiatrische Komorbiditäten aus dem Depressionskreis (Zyklothymie, Dysthymie, bipolare Erkrankung) waren ebenfalls häufig explizit

ausgeschlossen, während z. B. Angststörungen nicht erwähnt waren. Screeningresponder hingegen waren bis auf die Studie 091 nicht ausgeschlossen; zumeist waren nur Schwellen bei Studieneinschluss oder bei Screening und Studieneinschluss gesetzt (häufig HAMD-21 ≥ 22).

Auffällig ist der relativ große Anteil stationär behandelter Patienten. Leider lagen für die großen Studien 046, 047 und 052 trotz des Vorhandenseins eines Studienberichtes keine Angaben dafür vor.

In Anhang D in Tabelle 186 sind die jeweils während der Studien erlaubten psychotropen Begleitmedikationen und die weiteren ausgeschlossenen Komedikationen beschrieben.

Tabelle 31: Reboxetin – eingeschlossene Studien: Übersicht

Studie	Studiendesign / Interventionen	Studien-dauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien[a]
Kurzzeitakutstudien					
Aktiv- und placebokontrolliert					
014	RCT, doppelblind, parallel 1. RBX 8-10mg/d (67-83 % METD) 2. FLU 20-40mg/d (25-50 % METD) 3. Plc	8 Wochen	Gesamtzahl: 381 1. RBX: 126 2. FLU: 127 3. Plc: 128	33 Zentren in Europa, Brasilien Durchführung: k.A. (vor Dez. 1995)	**Primäre**: HAMD-21 (mittlere Änderung) **Sekundäre**: HAMD-21 (Response, Remission), MADRS, soziales Funktionsniveau, unerwünschte Ereignisse
015	*RCT, doppelblind, parallel* *1. RBX 8-10 mg/d (67-83 % METD)* *2. IMI 150-200 mg/d (100-133 % METD für ambulante Patienten bzw. 50-67 % für stationäre Patienten)* *3. Plc*	*6 Wochen*	*Gesamtzahl: 339* *1. RBX: 112* *2. IMI: 115* *3. Plc: 112*	*34 Zentren in Australien, Frankreich, Deutschland, Großbritannien, Italien und Kanada* *Durchführung: Jan. 1991-Nov. 1992*	***Primäre**: HAMD-21 (mittlere Änderung)* ***Sekundäre**: HAMD-21 (Response, Remission), MADRS (Änderung), unerwünschte Ereignisse*
046	*RCT, doppelblind, parallel* *1. RBX 8-10 mg/d (67-83 % METD)* *2. PAR 20-40 mg/d (40-80 % METD)* *3. Plc*	*8 Wochen*	*Gesamtzahl: 787* *1. RBX: 265* *2. PAR: 265* *3. Plc: 257*	*94 Zentren in USA und Kanada* *Durchführung: Mai 2000 bis Okt. 2000*	***Primäre**: MADRS (mittlere Änderung)* ***Sekundäre**: HAMD-21 (mittlere Änderung, Response, Remission), MADRS (Response, Remission), Lebensqualität (2 Domänen der SF-36), soziales Funktionsniveau, Energie, unerwünschte Ereignisse*

(Fortsetzung)

Tabelle 31 (Fortsetzung): Reboxetin – eingeschlossene Studien: Übersicht

Studie	Studiendesign / Interventionen	Studien-dauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien[a]
047	*RCT, doppelblind, parallel* *1. RBX 8-10 mg/d (67-83 % METD)* *2. PAR 20-40 mg/d (40-80 % METD)* *3. Plc*	*8 Wochen*	*Gesamtzahl: 774* *1. RBX: 258* *2. PAR: 262* *3. Plc: 254*	*68 Zentren in USA* *Durchführung: Mai 2000 bis Sep. 2000*	***Primäre**: MADRS (mittlere Änderung)* ***Sekundäre**: HAMD-21 (mittlere Änderung, Response, Remission), MADRS (Response, Remission), Lebensqualität (2 Domänen der SF-36), soziales Funktionsniveau, Energie, unerwünschte Ereignisse*
050	RCT, doppelblind, parallel 1. RBX 8-10 mg/d (67-83 % METD) 2. FLU 20-40 mg/d (25-50 % METD) 3. Plc	8 Wochen	Gesamtzahl: 450 1. RBX: 150 2. FLU: 150 3. Plc: 150	*24 Zentren in USA* *Durchführung: Apr. 1998 bis Mai 1999*	**Primäre**: HAMD-*21* (mittlere Änderung) **Sekundäre**: HAMD-*21 (*Response*, Remission), MADRS (mittlere Änderung), soziales Funktionsniveau, Lebensqualität,* sexuelle Dysfunktion, unerwünschte Ereignisse
Placebokontrolliert					
045	*RCT, doppelblind, parallel* *1. RBX 2 mg[b]* *2. RBX 4 mg[b]* *3. RBX 8 mg* *4. Plc*	*6 Wochen*	*Gesamt: 350* *1. RBX: 87* *2. RBX: 87* *3. RBX: 89* *4. Plc: 87*	*48 Zentren in Westeuropa und Russland* *Durchführung: Juli 1997 bis Juli 1999*	***Primäre**: HAMD-21 (mittlere Änderung)* ***Sekundäre**: HAMD-21 (Response, Remission), MADRS (mittlere Änderung), unerwünschte Ereignisse*
049	*RCT, doppelblind, parallel* *1. RBX 8-10 mg/d (67-83 % METD)* *2. Plc*	*6 Wochen*	*Gesamt: 212* *1. RBX: 107* *2. Plc: 105*	*9 Zentren USA* *Durchführung: Aug. 1997 bis Juni 1998*	***Primäre**: HAMD-21 (mittlere Änderung)* ***Sekundäre**: HAMD-21 (Response, Remission), MADRS (mittlere Änderung), unerwünschte Ereignisse*

(Fortsetzung)

Tabelle 31 (Fortsetzung): Reboxetin – eingeschlossene Studien: Übersicht

Studie	Studiendesign / Interventionen	Studien-dauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien[a]
Aktivkontrolliert					
016	RCT, doppelblind, parallel 1. RBX 8-10 mg/d (67-83 % METD) 2. FLU 20-40 mg/d (25-50 % METD)	8 Wochen	Gesamtzahl: 168 1. RBX: 79 2. FLU: 89	16 Zentren in Deutschland, Spanien, Argentinien, Australien Durchführung: Apr. 1991 bis Mai 1993	**Primäre**: HAMD-21 (mittlere Änderung) **Sekundäre**: HAMD-21 (Response, Remission), MADRS (mittlere Änderung), soziales Funktionsniveau, unerwünschte Ereignisse
017	RCT, doppelblind, parallel 1. RBX 8-10 mg/d (67-83 % METD) 2. IMI 150-200 mg/d (100-133 % METD für ambulante Patienten bzw. 50-67 % für stationäre Patienten)	6 Wochen	Gesamtzahl: 256 1. RBX: 130 2. IMI: 126	22 Zentren in Deutschland, Belgien, Südafrika Durchführung: Dez. 1990 bis Sep. 1992	**Primäre**: HAMD-21 (mittlere Änderung) **Sekundäre**: HAMD-21 (Response, Remission), MADRS (mittlere Änderung), unerwünschte Ereignisse
022	*RCT, doppelblind, parallel* *1. RBX 8 mg/d (67 % METD)* *2. DOT 150 mg/d (67 % METD)*	*12 Wochen*	*Gesamtzahl: 299* *1. RBX: 147* *2. DOT: 152*	*39 Zentren in UK* *Durchführung: Apr. 1999 bis Dez. 1999*	***Primäre**: HAMD-17 (mittlere Änderung)* ***Sekundäre**: HAMD-17 (Response), soziales Funktionsniveau, Energie, unerwünschte Ereignisse*
032	*RCT, doppelblind, parallel* *1. RBX 8-10 mg/d (67-83 % METD)* *2. FLU 20-40 mg/d (25-50 % METD)*	*8 Wochen*	*Gesamtzahl: 85* *1. RBX: 43* *2. FLU: 42*	*5 Zentren in Taiwan* *Durchführung: Aug. 2000 bis Juli 2001*	***Primäre**: HAMD-21 (mittlere Änderung)* ***Sekundäre**: HAMD-21 (Response, Remission), soziales Funktionsniveau, unerwünschte Ereignisse*

(Fortsetzung)

Tabelle 31 (Fortsetzung): Reboxetin – eingeschlossene Studien: Übersicht

Studie	Studiendesign / Interventionen	Studien-dauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien[a]
052	RCT, doppelblind, parallel 1. RBX 8-10 mg/d (67-83 % METD) 2. PAR 20-40 mg/d (40-80 % METD)	8 Wochen	*Gesamtzahl: 325* *1. RBX: 159* *2. PAR: 166*	*41 Zentren in Westeuropa* *Durchführung: Juni 1999 bis Nov. 2000*	**Primäre**: *HAMD-17 (mittlere Änderung, Response, Remission)* **Sekundäre**: *MADRS (Response, Remission), soziales Funktionsniveau, Lebensqualität,* sexuelle Dysfunktion, unerwünschte Ereignisse
Berlanga 2006	RCT, doppelblind, parallel 1. RBX 4-8 mg/d (33-67 % METD) 2. CIT 20-40 mg/d (33-67 % METD)	8 Wochen	Gesamtzahl: 101 1. RBX: 46 2. CIT: 55	1 Zentrum in Mexiko Durchführung: März 2001-Sep. 2003	**Primäre**: k.A. **Sekundäre**: HAMD-21 (mittlere Änderung, Response, Remission)
Kurzzeitakutstudie in schwer depressiven stationären Patienten – placebokontrolliert					
091	RCT, doppelblind, parallel 1. RBX 10 mg/d (83 % METD) 2. Plc	6 Wochen	Gesamtzahl: 56 1. RBX: 28 2. Plc: 28	3 Zentren in Brasilien, Kanada[c] Durchführung: Dez. *1989 bis Nov. 1990*	**Primäre**: HAMD-21 (mittlere Änderung) **Sekundäre**: HAMD-21 (Response), unerwünschte Ereignisse
Langzeitakutstudie – aktivkontrolliert					
043	RCT, doppelblind, parallel 1. RBX 8-10 mg/d (67-83 % METD) 2. CIT 20-40 mg/d (33-67 % METD)	24 Wochen	Gesamtzahl: 359 1. RBX: *183* 2. CIT: *176*	23 Zentren in Skandinavien *Durchführung: Sep. 1999 bis März 2001*	**Primäre**: HAMD-21 (mittlere Änderung) **Sekundäre**: HAMD-21 (Response, Remission), MADRS (mittlere Änderung), soziales Funktionsniveau, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 31 (Fortsetzung): Reboxetin – eingeschlossene Studien: Übersicht

Studie	Studiendesign / Interventionen	Studien-dauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien[a]
Rückfallpräventionsstudien – placebokontrolliert					
013	RCT, doppelblind, parallel 1. RBX 8-4 mg/d (67-33 % METD) 2. Plc	46 Wochen (Doppelblind phase)	Gesamtzahl: 286 1. RBX: 145 2. Plc: 141	*9* Zentren in Europa und Brasilien *Durchführung: Mai 1990 bis März 1993*	**Primäre**: Zeit bis Rückfall (HAMD-21), Rückfallrate (HAMD-21) **Sekundäre**: HAMD-21 (mittlere Änderung, Remission), MADRS (mittlere Änderung), unerwünschte Ereignisse
034	*RCT, doppelblind, parallel* *1. RBX 8-10 mg/d (67-83 % METD)* *2. Plc*	*24 Wochen (Doppelblind phase)*	*Gesamtzahl: 47* *1. RBX: 24* *2. Plc: 22*	*28 Zentren in USA* *Durchführung: Juni 1999 bis Juni 2000*	***Primäre**: Rückfallrate (HAMD-25)* ***Sekundäre**: Zeit bis Rückfall (HAMD-25), HAMD-25 (mittlere Änderung, Remission), MADRS (mittlere Änderung), soziales Funktionsniveau, Lebensqualität, sexuelle Dysfunktion, unerwünschte Ereignisse*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Unterlagen der Hersteller.
a: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Hierbei wurde die dargestellte Operationalisierung der Depressionsoutcomes auf Remission, Response, mittlere Änderung, Rückfall und Rezidiv begrenzt; Angaben zu weiteren Outcomes sind z. T. auf Symptomkomplexe begrenzt. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten Parametern für diese Nutzenbewertung.
b: Aufgrund der zulassungswidrigen Dosis wurden die RBX-Arme mit 2mg/d und 4mg/d in der Auswertung nicht berücksichtigt.
c: Aus dem vom Hersteller gelieferten Addendum zum Studienbericht geht hervor, dass 44 der 56 Patienten aus dem einzigen brasilianischen Zentrum stammten.

CIT: Citalopram; DOT: Dothiepin; FLU: Fluoxetin; HAMD: Hamilton Depression Scale; IMI: Imipramin; k.A.: keine Angaben; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; METD: maximale empfohlene Tagesdosis; PAR: Paroxetin; Plc: Placebo; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RBX: Reboxetin; VEN: Venlafaxin

Tabelle 32: Reboxetin – relevante Ein- und Ausschlusskriterien der Studien

Studie	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]
Kurzzeitakutstudien		
Aktiv- und placebokontrolliert		
014	MDD nach DSM-IIIR, Score ≥ 22 auf HAMD-21, 1-4 Monate Symptomdauer Setting: Ambulant / Stationär Alter 18-65 Jahre	Therapieresistenz, erhöhtes Suizidrisiko, MDD mit psychotischen Merkmalen, Substanzmissbrauch
015	*MDD nach DSM-IIIR, Score ≥ 22 auf HAMD-21(im kanadischen Zentrum HAMD-17 ≥ 22), 1-4 Monate Symptomdauer* *Setting: Ambulant / Stationär* *Alter 18-65 Jahre*	*MDD mit psychotischen Merkmalen, Zyklothymie / Dysthymie, Substanzmissbrauch, Mini Mental State Score < 22, erhöhtes Suizidrisiko* *Im kanadischen Zentrum: HAMD-Reduktion von mindestens einem Punkt nach der Wash-out-Phase*
046	*MDD nach DSM-IV, Score ≥ 20 auf HAMD-17* *Setting: k.A.* *Alter 18-65 Jahre*	*MDD mit psychotischen Merkmalen, Zyklothymie, bipolare Störung, Schizophrenie, Störungen im Zusammenhang mit psychotropen Substanzen, andere psychotische Störungen, Therapieresistenz, erhöhtes Suizidrisiko*
047	*MDD nach DSM-IV, Score ≥ 20 auf HAMD-17* *Setting: k.A.* *Alter 18-65 Jahre*	*MDD mit psychotischen Merkmalen, Zyklothymie, bipolare Störung, Schizophrenie, Störungen im Zusammenhang mit psychotropen Substanzen, andere psychotische Störungen, Therapieresistenz, erhöhtes Suizidrisiko*
050	MDD nach DSM-IV, Score ≥ 22 auf HAMD-21 *(bei Screening und Baseline)* Setting: Ambulant Alter 18-65 Jahre	*MDD mit psychotischen Merkmalen, Zyklothymie / Dysthymie, bipolare Störung, Schizophrenie, Therapieresistenz, Störungen im Zusammenhang mit psychotropen Substanzen, erhöhtes Suizidrisiko, Geschichte von Achse-IV-Störungen mit erhöhter Placebo-Response-Wahrscheinlichkeit*

(Fortsetzung)

Tabelle 32 (Fortsetzung): Reboxetin – relevante Ein- und Ausschlusskriterien der Studien

Studie	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]
Placebokontrolliert		
045	*MDD nach DSM-IIIR, Score ≥ 22 und < 35 auf HAMD-21 bei Screening und Baseline* *Setting: Ambulant / Stationär* *Alter 18-65 Jahre*	*MDD mit psychotischen Merkmalen, Zyklothymie / Dysthymie, bipolare Störung, Schizophrenie, Therapieresistenz, Substanzmissbrauch, erhöhtes Suizidrisiko, hochdosierte Benzodiazepine*
049	*MDD nach DSM-IV, Score ≥ 22 auf HAMD-21* *Setting: Ambulant* *Alter 18-65 Jahre*	*MDD mit psychotischen Merkmalen, Zyklothymie / Dysthymie, bipolare Störung, Therapieresistenz, Schizophrenie, Störungen im Zusammenhang mit psychotropen Substanzen, andere psychotische Störungen, Geschichte von Achse-IV-Störungen mit erhöhter Placebo-Response-Wahrscheinlichkeit, erhöhtes Suizidrisiko*
Aktivkontrolliert		
016	MDD nach DSM-IIIR, Score ≥ 22 auf HAMD-21, 1-8 Monate Symptomdauer Setting: Ambulant / Stationär Alter 18-65 Jahre	MDD mit psychotischen Merkmalen, Zyklothymie / Dysthymie, Therapieresistenz, erhöhtes Suizidrisiko, Substanzmissbrauch
017	MDD nach DSM-IIIR, Score ≥ 22 auf HAMD-21, 1-4 Monate Symptomdauer Setting: Ambulant / Stationär Alter 18-65 Jahre	*MDD mit psychotischen Merkmalen, Zyklothymie / Dysthymie,* erhöhtes Suizidrisiko, Substanzmissbrauch
022	*MDD nach DSM-IV, Score ≥ 18 auf HAMD-17* *Setting: Ambulant* *Alter 18-65 Jahre*	*Therapieresistenz vs. Kontrollwirkstoff, psychotische Erkrankung, Substanz- oder Alkoholmissbrauch*
032	*MDD nach DSM-IV, Score ≥ 22 auf HAMD-21 bei Screening und Baseline* *Setting: Ambulant / stationär* *Alter 18-65 Jahre*	*MDD mit psychotischen Merkmalen, Zyklothymie, bipolare Störung, Schizophrenie, Störungen im Zusammenhang mit psychotropen Substanzen, andere psychotische Störungen, Therapieresistenz, erhöhtes Suizidrisiko*

(Fortsetzung)

Tabelle 32 (Fortsetzung): Reboxetin – relevante Ein- und Ausschlusskriterien der Studien

Studie	**Einschlusskriterien**[a]	**Ausschlusskriterien**[b]
052	MDD nach DSM-IV, *HAMD-21-Score zwischen 22 und 35 bei Screening und Baseline* Setting: k.A. Alter: *18-65 Jahre*	*MDD mit psychotischen Merkmalen*, *Störungen im Zusammenhang mit psychotropen Substanzen, Zyklothymie / Dysthymie, bipolare Störung, Schizophrenie, andere psychotische Störungen, Therapieresistenz vs. Prüf- oder Kontrollwirkstoff, erhöhtes Suizidrisiko*
Berlanga 2006	MDD nach DSM-IV, Score ≥ 18 auf HAMD-21 Setting: Ambulant Alter 18-40 Jahre	Psychotische Symptome, Substanzmissbrauch, Geschichte manischer, gemischter oder hypomanischer Phasen, schwere Persönlichkeitsstörung
Kurzzeitakutstudie in schwer depressiven stationären Patienten – placebokontrolliert		
091	MDD nach DSM-IIIR, Score ≥ 20 auf HAMD-21 Setting: Stationär Alter 18-65 Jahre	Placeboresponder (≥20% Verbesserung auf HAMD), erhöhtes Suizidrisiko, psychotische Störungen, Schizophrenie, schizophreniforme Störungen, wahnhafte Störung, Substanzmissbrauch
Langzeitakutstudie – aktivkontrolliert		
043	MDD nach DSM-IV, Score ≥ 22 auf HAMD-21 (bei Screening und Baseline) Setting: Ambulant Alter *18-70 (in Dänemark 16-71) Jahre*	MDD mit psychotischen Merkmalen, Therapieresistenz, *erhöhtes Suizidrisiko, Zyklothymie / Dysthymie, bipolare Störung, Schizophrenie, Störungen im Zusammenhang mit psychotropen Substanzen, andere psychotische Störungen, erhöhtes Suizidrisiko*

(Fortsetzung)

Tabelle 32 (Fortsetzung): Reboxetin – relevante Ein- und Ausschlusskriterien der Studien

Studie	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]
Rückfallpräventionsstudien		
013	Offene 6-Wochen-Akutbehandlung: Rekurrente MDD nach DSM-IIIR, Score ≥ 18 auf HAMD-21 Setting: Ambulant / Stationär Alter 18-65 Jahre Doppelblinde randomisierte Phase: Response nach Akutbehandlung mit 8mg/d Reboxetin (≥50% Verbesserung HAMD-21)	Psychotische Symptome, chronische Depression, erste Episode einer MDD, *Substanzmissbrauch*
034	*Offene 8-Wochen-Akutbehandlung:* *Non-Response vs. 6-12 Wochen Fluoxetinbehandlung(≥3 Wochen mit ≥40mg/d) in der aktuellen Episode (CGI-I 3-7 für die letzten 2 Wochen Behandlung und MDD ohne psychotische Merkmale nach DSM-IV und HAMD-25 > 8), Fluoxetineinnahme bei Einschluss* *Setting:Ambulant* *Alter 18-65 Jahre* *Doppelblinde randomisierte Phase:* *Response nach Akutbehandlung mit 8-10mg/d Reboxetin (≥ 50% Verbesserung HAMD-25 und CGI-I 1-2)*	*MDD mit psychotischen Merkmalen, Zyklothymie, bipolare Störung, Schizophrenie, andere psychotische Störung, Störung im Zusammenhang mit psychotropen Substanzen, erhöhtes Suizidrisiko*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Unterlagen der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie

a: extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Behandlungsart, Diagnose, Diagnosesystem und -kriterien, Symptomdauer, Altersbeschränkung
b: extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Responder während der Screeningphase, Therapieresistenz, Suizidalität und wichtige weitere psychiatrische Diagnosen

CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement; DSM: Diagnostic and Statistical Manual; HAMD: Hamilton Depression Scale; k.A.: keine Angaben; MDD: Major Depressive Disorder

Tabelle 33 zeigt die Charakteristika der Studienpopulationen der Studien zur Bewertung von Reboxetin.

In den Akutstudien entsprach der mittlere Schweregrad der Erkrankung in den meisten Fällen einer moderaten Depression (nach [184]). Das mittlere Alter in den Behandlungsgruppen lag zwischen 36 und 47 Jahren. In allen Studien bis auf die Studie 091 mit schwer depressiven stationären Patienten wurden mehr Frauen als Männer eingeschlossen. Die genannten Charakteristika der Studienpopulationen waren zwischen den Studienarmen der einzelnen Studien vergleichbar.

Bei den Rückfallpräventionsstudien lag das mittlere Alter zwischen 42 und 47 Jahren und war jeweils ähnlich in beiden Armen. Auch hier lag der Anteil an Frauen bei über 50 %.

Die Raten von Studienabbrüchen in den Akutstudien waren sehr unterschiedlich zwischen den Studien, aber auch häufig unterschiedlich zwischen den Studienarmen. In den Langzeitstudien waren sie insgesamt höher als in den Kurzzeitstudien. In der Studie 034 waren die Abbruchraten deshalb so immens hoch, da aufgrund der vorzeitigen Beendung der Studie alle Patienten aus der Studie herausgenommen wurden. Es hatten zum Zeitpunkt des Abbruchs nur 2 Placebopatienten die gesamte Beobachtungsdauer von 24 Wochen durchlaufen. Da die vorzeitige Beendung der Studie auf eine prospektiv geplante Interimanalyse zurückging, wurden die Daten bei der Nutzenbewertung trotzdem berücksichtigt.

Tabelle 33: Reboxetin – Charakteristika der Studienpopulationen

Studie	N[a]	Alter [Jahre] (SD)[a]	Geschlecht w (%)[a]	HAMD-21 zu Studienbeginn (SD)[a]	MADRS zu Studienbeginn (SD)[a]	Studienabbrecher n (%)[a]
Kurzzeitakutstudien						
Aktiv- und placebokontrolliert						
014						
Reboxetin	126	40,0 (12,0)	85 (67)	26,8 (3,4)	16,8 (3,1)[b]	38 (30,2)
Fluoxetin	127	40,2 (11,5)	83 (65)	26,9 (3,6)	16,8 (3,1)[b]	30 (23,6)
Placebo	128	44,1 (12,1)	69 (54)	27,4 (3,6)	17,3 (2,8)[b]	52 (40,6)
015						
Reboxetin	*112*	*45,9 (12,7)[c]*	*70 (62,5)*	*27,5 (5,1)[d]*	*16,4 (3,9)[b,d]*	*23 (20,5)*
Imipramin	*115*	*43,5 (11,1)[c]*	*77 (67,0)*	*26,9 (4,7)[d]*	*16,7 (3,4)[b,d]*	*38 (33,0)*
Placebo	*112*	*43,3 (11,7)[c]*	*54 (48,2)*	*27,1 (5,3)[d]*	*16,3 (3,5)[b,d]*	*26 (23,2)*
046						
Reboxetin	*265*	*39,9 (11,1)[c]*	*186 (70,5)[c]*	*23,0 (5,5)[c]*	*28,7 (6,4)[c]*	*67 (25,3)*
Paroxetin	*265*	*39,8 (11,8)[c]*	*181 (69,1)[c]*	*22,8 (5,4)[c]*	*28,9 (6,1)[c]*	*58 (21,9)*
Placebo	*257*	*39,0 (11,6)[c]*	*177 (69,7)[c]*	*23,0 (5,2)[c]*	*28,9 (6,3)[c]*	*40 (15,6)*
047						
Reboxetin	*258*	*39,3 (11,6)[c]*	*191 (74,0)[c]*	*24,2 (4,9)[c]*	*29,8 (6,1)[c]*	*69 (26,7)*
Paroxetin	*262*	*39,8 (10,8)[c]*	*187 (71,9)[c]*	*23,9 (5,4)[c]*	*28,8 (6,1)[c]*	*74 (28,2)*
Placebo	*254*	*37,1 (11,0)[c]*	*207 (82,1)[c]*	*23,7 (4,8)[c]*	*28,9 (5,8)[c]*	*58 (22,8)*
050						
Reboxetin	150	39,8 *(11,4)*	94 *(62,7)*	25,6 *(3,4)*	*29,6 (5,2)*	63 *(42,0)*
Fluoxetin	150	40,7 *(10,6)*	99 *(66,0)*	26,0 *(3,3)*	*29,9 (4,9)*	47 *(31,3)*
Placebo	150	39,8 *(11,1)*	90 *(60,0)*	25,5 *(3,3)*	*29,8 (5,1)*	60 *(40,0)*
Placebokontrolliert						
045						
Reboxetin	*89*	*41,6 (10,6)*	*56 (62,9)*	*26,4 (2,6)*	*32,2 (5,3)*	*27 (30,3)*
Placebo	*87*	*40,5 (11,2)*	*61 (70,1)*	*26,4 (2,6)*	*32,2 (5,1)*	*20 (23,0)*
049						
Reboxetin	*107*	*39,9 (11,6)[c]*	*58 (54,7)[c]*	*25,1 (2,6)[c]*	*29,2 (4,2)[c]*	*37 (34,6)*
Placebo	*105*	*39,7 (11,1)[c]*	*60 (57,7)[c]*	*25,3 (3,0)[c]*	*29,2 (4,6)[c]*	*23 (21,9)*
Aktivkontrolliert						
016						
Reboxetin	79	44,0 (12,6)	57 (72,2)[e]	28,6 (5,3)	34,2 (k.A.)	20 (25,3)[e]
Fluoxetin	89	43,6 (11,8)	64 (71,9)[e]	27,4 (4,1)	32,4 (k.A.)	20 (22,5)[e]
017						
Reboxetin	130	45,4 (12,0)	k.A. (64,6)	28,8 (4,8)	17,2 (3,3)[b]	32 (24,6)
Imipramin	126	42,4 (13,6)	k.A. (65,9)	28,0 (5,2)	16,9 (3,3)[b]	36 (28,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 33 (Fortsetzung): Reboxetin – Charakteristika der Studienpopulationen

Studie	**N[a]**	**Alter [Jahre] (SD)[a]**	**Geschlecht w (%)[a]**	**HAMD-21 zu Studienbeginn (SD)[a]**	**MADRS zu Studienbeginn (SD)[a]**	**Studienabbrecher n (%)[a]**
022						
Reboxetin	*147*	*42 (k.A.)*	*k.A. (70)*	*k.A.*	*k.A.*	*74 (50,3)[e]*
Dothiepin	*152*	*41 (k.A.)*	*k.A. (73)*	*k.A.*	*k.A.*	*48 (31,6)[e]*
032						
Reboxetin	*43*	*40,7 (14,6)*	*27 (62,8)*	*27,2 (5,4)*	*k.A.*	*15 (34,9)*
Fluoxetin	*42*	*36,0 (12,7)*	*26 (61,9)*	*28,3 (5,3)*	*k.A.*	*13 (31,0)*
052						
Reboxetin	*159*	*42,4 (12,1)*	*100 (62,9)*	*24,2 (3,6)[f]*	*30,9 (6,7)*	*53 (33,3)*
Paroxetin	*166*	*45,1 (11,0)*	*103 (62,0)*	*24,1 (3,4)[f]*	*30,8 (6,2)*	*33 (19,9)*
Berlanga 2006						
Reboxetin	42	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	4 (9,5)[e]
Citalopram	44	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	11 (25,0)[e]
In schwer depressiven stationären Patienten – placebokontrolliert						
091						
Reboxetin	28	41,7 (k.A.)	13 (46,4)[e]	35,7 (k.A.)	k.A.	4 (14,3)[e]
Placebo	28	40,0 (k.A.)	14 (50)[e]	35,1 (k.A.)	k.A.	16 (57,1)[e]
Langzeitakutstudien – aktivkontrolliert						
043						
Reboxetin	*183*	42,8 (13,3)[d]	122 (68,9)[d]	*27,4 (3,5)[d]*	*k.A.*	91 (49,7)[e]
Citalopram	*176*	41,5 (12,0)[d]	103 (59,5)[d]	*27,4 (3,9)[d]*	*k.A.*	54 (30,7)[e]
Rückfallpräventionsstudien – placebokontrolliert						
013						
Reboxetin	145	43,4 (11,6)	115 (79,3)	29,1 (5,5)	17,9 (4,0)[b]	64 (44,8)[c]
Placebo	141	42,3 (12,2)	95 (67,4)	29,7 (5,7)	18,6 (4,2)[b]	75 (53,6)[c]
034						
Reboxetin	*24*	*46,7 (11,1)*	*13 (54,2)*	*5,9 (2,5)[f,g]*	*6,9 (4,2)[g]*	*24 (100)[e]*
Placebo	*22*	*46,8 (10,5)*	*16 (72,7)*	*6,8 (3,4)[f,g]*	*7,4 (5,0)[g]*	*20 (90,9)[e]*

(Fortsetzung)

Tabelle 33 (Fortsetzung): Reboxetin – Charakteristika der Studienpopulationen

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie

a: Zahl der randomisierten Patienten bzw. auf der Zahl der randomisierten Patienten basierend, wenn nicht anders vermerkt
b: MADRS mit Likert-Skala 0 bis 3 je Item statt üblicherweise 0 bis 6
c: Safety-Population bzw. auf Safety-Population basierend
d: ITT-Population bzw. auf ITT-Population basierend
e: Prozentwert errechnet
f: HAMD-17
g: Wert zu Beginn der doppelblinden Phase

HAMD: Hamilton Depression Scale; ITT: Intention-to-Treat; K: Kapsel; k.A.: keine Angaben; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MIR: Mirtazapin; n: Patienten in der ITT bzw. Efficacy Evaluable Group; S: Schmelztablette; SD: Standardabweichung; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; T: Tablette; w: weiblich

5.2.1.2 Mirtazapin – Studiendesign und Studienpopulationen

In den folgenden beiden Tabellen sind Angaben zum Design (Tabelle 34) der 27 eingeschlossenen Mirtazapinstudien sowie zum jeweils eingeschlossenen Patientenkollektiv (Tabelle 35) aufgeführt.

Alle Studien waren doppelblinde RCT mit parallelen Gruppen (2-armig oder 3-armig). Von den 27 Studien prüfte eine Studie Mirtazapin in der Rückfallprävention, 26 Studien untersuchten die Akutbehandlung der Depression.

In der Rückfallpräventionsstudie wurden zunächst alle Patienten für 8 bis 12 Wochen in einer offenen Beobachtungsphase mit Mirtazapin behandelt. Patienten mit Remission wurden dann randomisiert einer doppelblinden Behandlung mit Mirtazapin oder Placebo zugeordnet. Die Behandlungsdauer in dieser doppelblinden Phase betrug bis zu 40 Wochen.

Die Mehrzahl der Akutstudien (24 Studien) beobachtete einen Behandlungszeitraum von 6 bis 8 Wochen, eine Studie (E-1721) untersuchte eine Langzeitakutbehandlung von 24 Wochen.

Die placebokontrollierte Langzeitakutstudie mit Patienten mit Depression nach akutem Herzinfarkt (Honig 2007) wird im Folgenden nur mit der 8-Wochen-Akutphase berichtet, weil nach 8 Wochen nur die Responder im jeweiligen Arm der Randomisierung weiterbehandelt wurden, Non-Responder aber auf Citalopram umgestellt wurden (Gesamtbeobachtungsdauer 24 Wochen). In den Ergebnistabellen zu den Zielgrößen wird die Studie deshalb als Kurzzeitakutstudie geführt. Da Daten zu Schadensaspekten für die 8-Wochen-Akutphase nicht separat berichtet waren, wurden dazu keine Daten extrahiert.

In den Akutstudien wurden in 12 Studien Placebokontrollen verwendet, 6 dieser Studien enthielten zusätzlich noch einen aktiven Kontrollarm. Wegen nicht zulassungsgemäßer

Dosierung dieser aktiven Kontrollarme in 4 Studien (Amitriptylin bis 280 mg/d) wurden aus diesen Studien nur die Mirtazapin- und Placeboarme berichtet. In den Tabellen, die die Ergebnisse der Studien präsentieren, wurden diese Studien deshalb unter den ausschließlich placebokontrollierten Studien eingeordnet. Die Präventionsstudie war ebenfalls placebokontrolliert.

Als Aktivkontrollen kamen überwiegend SSRI (Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Fluvoxamin), aber auch ein SNRI (Venlafaxin, 1 Studie), das TZA Amitriptylin (1 Studie) und Trazodon (1 Studie) zum Einsatz.

Unter den Studien zur Akutbehandlung war eine „Switch"-Studie (Studie 003-900), in der untersucht wurde, ob nach erfolgloser SSRI-Behandlung (mit Paroxetin, Fluoxetin oder Citalopram) der Wechsel der Wirkstoffklasse (zu Mirtazapin) Vorteile gegenüber dem Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse (zu Sertralin) bot.

In einer Studie (Studie E-1639) wurden die Patienten mit Mirtazapin (30 bis 45 mg/d), mit Paroxetin (20 bis 30 mg/d) oder mit einer Kombination aus Mirtazapin und Paroxetin (Mirtazapin 30 mg/d, Paroxetin 20 mg/d) behandelt. In dieser Studie war also nicht nur der Vergleich von Mirtazapin und Paroxetin möglich, sondern auch der der Kombinationstherapie mit der jeweiligen Monotherapie. Für die vorliegende Nutzenbewertung was diesbezüglich nur der Vergleich der Kombinationstherapie mit der Paroxetin-Monotherapie relevant.

Alle Studien wurden mit erwachsenen Patienten mit einer MDD nach DSM (-III, -IIIR oder -IV) durchgeführt. Drei Studien untersuchten ältere Patienten, wobei sich die Definition von „älter" deutlich unterschied (Mindestalter zwischen 55 Jahren und 65 Jahren).

Der überwiegende Teil der Studien verwendete ein flexibles Dosierungsschema, in 7 (älteren) Akutstudien blieb die unterste Dosis unterhalb der heute in der Zulassung empfohlenen Mindestdosis von 15 mg/d und betrug mit 5 mg/d lediglich 11 % der METD. In diesen Studien wurde der Dosisspielraum nach oben, gemessen an der heutigen METD, mit 35 mg/d nicht voll ausgeschöpft (78 % der METD).

In den übrigen flexibel dosierten Studien gab es ähnlich viele Studien, die eine Zieldosis von 15 mg/d bis 45 mg/d hatten wie Studien mit einer Zieldosis von 30 mg/d bis 45 mg/d (33 % bis 100 % bzw. 67 % bis 100 % der METD).

In fast allen Studien mit Aktivkontrollen blieb die Dosierung des Komparators gemessen an der jeweiligen METD z. T. deutlich unter der Dosierung von Mirtazapin.

In 2 Studien wurden parallel mehrere fixe Mirtazapindosis-Arme verwendet, die eine Abschätzung eines Dosis-Wirkungs-Zusammenhangs ermöglichen sollten. Hier wurden nur die Dosierungen innerhalb des heute empfohlenen Dosisbereichs berücksichtigt.

In einer placebokontrollierten Akutstudie (Studie 84023) wurde eine flexible Dosis von 15 mg/d bis 50 mg/d eingesetzt, was ein Überschreiten der höchsten empfohlenen Tagesdosis von 45 mg/d implizierte. Da jedoch weniger als 20 % der Patienten auf Dosierungen von mehr als 45 mg/d hochtitriert waren, wurde diese Studie nicht ausgeschlossen.

Patienten mit suizidalen Tendenzen, bipolarer Störung, Schizophrenie oder psychotischen Merkmalen waren generell ausgeschlossen. Bezüglich anderer Komorbiditäten sei auf Tabelle 35 verwiesen. Im überwiegenden Teil der Studien waren Screening- bzw. Placebo-Responder (Verbesserung um ≥ 20 % bzw. ≥ 25 % während der Screeningphase) ebenfalls ausgeschlossen. In den Studien, in denen therapieresistente Patienten ausgeschlossen waren, wurde Therapieresistenz definiert als das zweimalige Versagen eines Therapieversuchs mit 2 Antidepressiva aus verschiedenen Substanzklassen in hinreichender Dosierung und Dauer. In der Studie mit den SSRI-resistenten Patienten war ein zweimaliges Therapieversagen erlaubt, sofern es sich bei einem der Therapieversuche nicht um ein TZA, einen MAO-Hemmer oder eine Elektrokrampftherapie handelte (in der Tabelle bezeichnet mit „schwere Therapieresistenz“).

In Anhang D in Tabelle 192 sind die jeweils während der Studien erlaubten, psychotropen Begleitmedikationen und die weiteren ausgeschlossenen Komedikationen beschrieben.

Tabelle 34: Mirtazapin – eingeschlossene Studien: Übersicht

Studie	Studiendesign / Interventionen[a]	Studien-dauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien[b]
Kurzzeitakutstudien					
Aktiv- und placebokontrolliert					
003-020[c]	*RCT, doppelblind, parallel* *1. MIR 5-35 mg/d (11-78 % METD)* *2. AMI 40-280 mg/d (27-187 % METD)* *3. Plc*	*6 Wochen*	*Gesamtzahl: 130*[d] *1. MIR: 44* *2. AMI: 43* *3. Plc: 43*	*Monozentrisch, USA* *Durchführung: Aug. 1986 bis Apr. 1990*	***Primär**: nicht genannt* ***Sekundäre**: HAMD-17 (mittlere Änderung, Response), MADRS (mittlere Änderung), unerwünschte Ereignisse*
003-021[c]	*RCT, doppelblind, parallel* *1. MIR 5-35 mg/d (11-78 % METD)* *2. AMI 40-280 mg/d (27-187 % METD)* *3. Plc*	*6 Wochen*	*Gesamtzahl: 150* *1. MIR: 50* *2. AMI: 50* *3. Plc: 50*	*Monozentrisch, USA* *Durchführung: Juni 1986 bis Sep. 1988*	***Primär**: nicht genannt* ***Sekundäre**: HAMD-17 (mittlere Änderung, Response), MADRS (mittlere Änderung), unerwünschte Ereignisse*
003-022[c]	RCT, doppelblind, parallel 1. MIR 5-35 mg/d (11-78 % METD) 2. AMI 40-280 mg/d (27-187 % METD) 3. Plc	6 Wochen	Gesamtzahl: 150 1. MIR: 50 2. AMI: 50 3. Plc: 50	Monozentrisch, USA Durchführung: *Sep. 1986 bis März 1989*	**Primär**: nicht genannt **Sekundäre**: HAMD-17 (mittlere Änderung, Response), MADRS (mittlere Änderung), unerwünschte Ereignisse
003-024[c]	RCT, doppelblind, parallel 1. MIR 5-35 mg/d (11-78 % METD) 2. AMI 40-280 mg/d (27-187 % METD) 3. Plc	6 Wochen	Gesamtzahl: 150 1. MIR: 50 2. AMI: 50 3. Plc: 50	*Monozentrisch*, USA Durchführung: *Nov. 1986 bis Juli 1988*	**Primär**: nicht genannt **Sekundäre**: HAMD-17 (mittlere Änderung, Response), MADRS (mittlere Änderung), unerwünschte Ereignisse
003-048	*RCT, doppelblind, parallel* *1. MIR 45 mg/d (100 % METD)* *2. FLU 60 mg/d (75 % METD)* *3. Plc*	*8 Wochen*	*Gesamtzahl: 492* *1. MIR: 210* *2. FLU: 210* *3. Plc: 72*	*18 Zentren in USA* *Durchführung: Feb. 2001 bis Nov. 2001*	***Primäre**: HAMD-17 (Response nach 14 Tagen)* ***Sekundäre**: HAMD-17 (mittlere Änderung, Response nach 8 Wochen, Remission), sexuelle Dysfunktion, Schlaf, unerwünschte Ereignisse*

(Fortsetzung)

Tabelle 34 (Fortsetzung): Mirtazapin – eingeschlossene Studien: Übersicht

Studie	**Studiendesign / Interventionen[a]**	**Studien-dauer**	**Zahl der randomisierten Patienten**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Relevante Zielkriterien[b]**
Placebokontrolliert					
003-002	RCT, doppelblind, parallel 1. MIR 5-35 mg/d (11-78 % METD) 2. Plc	6 Wochen	Gesamtzahl: 90 1. MIR: 45 2. Plc: 45	Monozentrisch, USA Durchführung: *Feb. 1984 bis Apr. 1985*	**Primar**: nicht genannt **Sekundäre**: HAMD-17 (mittlere Änderung und Response), HAMD-21 (mittlere Änderung und Response), MADRS (mittlere Änderung), unerwünschte Ereignisse
003-003	*RCT, doppelblind, parallel* *1. MIR 5-35 mg/d (11-78 % METD)* *2. Plc*	*6 Wochen*	*Gesamtzahl: 90* *1. MIR: 45* *2. Plc: 45*	*3 Zentren in USA* *Durchführung: Juni 1984 bis Dez. 1985*	***Primär**: nicht genannt* ***Sekundäre**: HAMD-17 und -21(mittlere Änderung, Response), MADRS (mittlere Änderung), unerwünschte Ereignisse*
003-008	*RCT, doppelblind, parallel* *1 MIR 5 mg/d[e] (11 % METD)* *2. MIR 15 mg/d (33 % METD)* *3. MIR 30 mg/d (67 % METD)* *4. MIR 60 mg/d[e] (133 % METD)* *5. Plc*	*6 Wochen*	*Gesamtzahl: 150* *1. MIR 5 mg/d: 30* *2. MIR 15 mg/d: 30* *3 .MIR 30 mg/d: 30* *4. MIR 60 mg/d: 30* *5. Plc: 30*	*Monozentrisch, USA* *Durchführung: Juni 1988 bis Nov. 1990*	***Primär**: nicht genannt* ***Sekundäre**: HAMD-17und -21 (mittlere Änderung, Response), MADRS (mittlere Änderung), unerwünschte Ereignisse*
003-042	*RCT, doppelblind, parallel* *1. MIR 15 mg/d (33 % METD)* *2. MIR 30 mg/d (67 % METD)* *3. MIR 45 mg/d (100 % METD)* *4. Plc*	*8 Wochen*	*Gesamtzahl: 280* *1. MIR 15 mg/d: 70* *2. MIR 30 mg/d: 70* *3. MIR 45 mg/d: 70* *4. Plc: 70*	*5 Zentren in USA* *Durchführung: März 1997 bis Apr. 1998*	**Primäre**: *HAMD-21 (mittlere Änderung, Response)* **Sekundäre**: *unerwünschte Ereignisse*
84023	RCT, doppelblind, parallel 1. MIR 15-50 mg/d[f] (33-111 % METD) 2. Plc	6 Wochen	Gesamtzahl: *117* 1. MIR: *60* 2. Plc: *57*	8 Zentren in Finnland *Durchführung: Juni 1984 bis Juni 1988*	**Primäre:** nicht genannt **Sekundäre:** HAMD-21 (mittlere Änderung), MADRS (mittlere Änderung), unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 34 (Fortsetzung): Mirtazapin – eingeschlossene Studien: Übersicht

Studie	Studiendesign / Interventionen[a]	Studien-dauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien[b]
Aktivkontrolliert					
22521	RCT, doppelblind, parallel 1. MIR 30-45 mg/d (67-100 % METD) 2. FLU 20-40 mg/d (25-50 % METD)	6 Wochen	Gesamtzahl: 133 1. *MIR: 66* *2. FLU: 67*	4 Zentren in Taiwan Durchführung: Nov. 1998 bis Juni 2000	**Primäre**: HAMD-17 (mittlere Änderung) **Sekundäre**: HAMD-17 (Response, Remission), unerwünschte Ereignisse
22532	*RCT, doppelblind, parallel* *1. MIR 15-45 mg/d (33-100 % METD)* *2. FLUV 50-150 mg/d (16-50 % METD)*	*6 Wochen*	*Gesamtzahl: 209* *1. MIR: 104* *2. FLUV: 105*	*20 Zentren in Westeuropa* *Durchführung: Aug. 2000 bis März. 2002*	***Primäre**: HAMD-17 (mittlere Änderung)* ***Sekundäre**: HAMD-17 (Response, Remission), unerwünschte Ereignisse*
9902	*RCT, doppelblind, parallel* *1. MIR 15-45 mg/d (33-100 % METD)* *2. FLUV 50-150 mg/d (16-50 % METD)*	*6 Wochen*	*Gesamtzahl: 203* *1. MIR: 101* *2. FLUV: 102*	*34 Zentren in Japan* *Durchführung: Okt. 2000 bis Feb. 2002*	***Primäre**: HAMD-17 (mittlere Änderung)* ***Sekundäre**: HAMD-17 (Response, Remission), unerwünschte Ereignisse*
C-1763	RCT, doppelblind, parallel 1. MIR 45 mg/d (100 % METD) 2. VEN 225 mg/d (60 % METD)	6 Wochen	Gesamtzahl: *275* 1. MIR: *140* 2. VEN: *135*	23 private Praxen in Deutschland Durchführung: *Okt. 2002 bis Dez. 2003*	**Primär**: HAMD-17 (mittlere Änderung nach Tag 5, 8, 11, 15) **Sekundäre:** HAMD-17 (*Zeit zum Response*, Response, Remission), *sexuelle Dysfunktion*, unerwünschte Ereignisse
E-1559	RCT, doppelblind, parallel 1. MIR 30-45 mg/d *(6*7-100 % METD) 2. PAR 20-40 mg/d (40-80 % METD)	6 Wochen	Gesamtzahl: 275 1. MIR: 139 2. PAR: 136	50 Zentren in Deutschland Durchführung: *Apr. 1996 bis Mai 1998*	**Primär:** HAMD-17 (mittlere Änderung) **Sekundäre:** HAMD-17 (Response, Remission), Angst, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
E-1569	*RCT, doppelblind, parallel* *1. MIR 30-45 mg/d (67-100 % METD)* *2. PAR 20-40 mg/d (40-80 % METD)*	*6 Wochen*	*Gesamtzahl: 148* *1. MIR: 73* *2. PAR: 75*	*31 Zentren in NL* *Durchführung: Aug. 1995 bis Aug. 1996*	***Primäre**: VAS aktivierende und sedierende Effekte (mittlere Änderung)* ***Sekundäre**: HAMD-17 (mittlere Änderung, Response, Remission), Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse*

(Fortsetzung)

Tabelle 34 (Fortsetzung): Mirtazapin – eingeschlossene Studien: Übersicht

Studie	**Studiendesign / Interventionen[a]**	**Studien-dauer**	**Zahl der randomisierten Patienten**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Relevante Zielkriterien[b]**
E-1639	*RCT, doppelblind, parallel* *1. MIR 30-45 mg/d (67-100 % METD)* *2. PAR 20-30 mg/d (40-60 % METD)* *3. PAR / MIR 20/30 mg/d*	*6 Wochen*	*Gesamtzahl: 62* *1. MIR: 21* *2. PAR: 21* *3. Kombination: 20*	*Monozentrisch Kanada* *Durchführung: Apr. 1998 bis Jan. 2000*	***Primäre**: SCL-90, Depressionssubskala (mittlere Änderung nach 14 Tagen)* ***Sekundäre**: HAMD-17 (mittlere Änderung, Response, Remission), MADRS (mittlere Änderung, Response), unerwünschte Ereignisse*
E-1690	RCT, doppelblind, parallel 1. MIR 30-45 mg/d (67-100 % METD) 2. SER 50-150 mg/d (25-75 % METD)	8 Wochen	Gesamtzahl: 346 1. MIR: 176 2. SER: 170	33 Zentren in Westeuropa und Kanada Durchführung: *Apr. 2000 bis Juli 2001*	**Primär:** HAMD-17 (mittlere *Änderung an Tag 4, 7, 10, 14*) **Sekundäre:** HAMD-17 (mittlere Änderung, Response, Remission), MADRS (mittlere Änderung, Response), sexuelle Dysfunktion, unerwünschte Ereignisse
Amini 2005	RCT, doppelblind, parallel 1. MIR 30 mg/d (67 % METD) 2. FLU 20 mg/d (25 % METD)	6 Wochen	Gesamtzahl: 36 1. MIR: 18 2. FLU: 18	Mehrere Kliniken im Iran Durchführung: Jan. 2002 bis Jan. 2004	**Primär**: HAMD-17 (mittlere Änderung) **Sekundäre:** HAMD-17 (Response, Remission), unerwünschte Ereignisse
Winokur 2003	RCT, doppelblind, parallel 1. MIR 45 mg/d (100 % METD) 2. FLU 40 mg/d (50 % METD)	8 Wochen	Gesamtzahl: 19[g] 1. MIR: 9 2. FLU: 13	USA Durchführung: k. A.	**Primär**: Polysomnogram (verschiedene physiologische Parameter) **Sekundäre**: HAMD-21, Schlafskalen
Aktivkontrolliert, SSRI-resistente Patienten					
003-900	*RCT, doppelblind, parallel* *1. MIR 15-45 mg/d (33-100 % METD)* *2. SER 50-200 mg/d (25-100 % METD)*	*8 Wochen*	*Gesamtzahl: 250* *1. MIR: 124* *2. SER: 126*	*19 Zentren in USA* *Durchführung: Juni 1999 bis Apr. 2000*	***Primär**: HAMD-17(Response)* ***Sekundäre**: HAMD-17 (Remission, mittlere Änderung), HAMD-21 (mittlere Änderung, Response), unerwünschte Ereignisse*

(Fortsetzung)

Tabelle 34 (Fortsetzung): Mirtazapin – eingeschlossene Studien: Übersicht

Studie	Studiendesign / Interventionen[a]	Studien-dauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien[b]
Kurzzeitakutstudien ältere Patienten					
Aktiv- und placebokontrolliert					
003-023	RCT, doppelblind, parallel 1. MIR 5-35 mg/d (11-78 % METD) 2. TRA 40-280 mg/d (10-70 % METD) 3. Plc	6 Wochen	Gesamtzahl: 150 1. MIR: *50* 2. TRA: *50* 3. Plc: *50*	*Monozentrisch* USA Durchführung: *Jan. 1987 bis Feb. 1990*	**Primär**: keine genannt **Sekundäre:** HAMD-*17* (mittlere Änderung, Response), MADRS (mittlere Änderung), unerwünschte Ereignisse
Aktivkontrolliert					
88013	RCT, doppelblind, parallel 1. MIR 15-45 mg/d (33-100 % METD) 2. AMI 30-90 mg/d (20-60 % METD)	6 Wochen	Gesamtzahl: 115 1. MIR: 56 2. AMI: 59	8 Zentren in N und UK Durchführung: *Feb. 1989 bis Juli 1990*	**Primäre**: *nicht genannt* **Sekundäre:** HAMD-21 (mittlere Änderung), MADRS (mittlere Änderung), CGI-I (Response), Kognition, unerwünschte Ereignisse
003-901	RCT, doppelblind, parallel 1. MIR 30-45 mg/d (67-100 % METD) 2. PAR 30-40 mg/d (60-80 % METD)	8 Wochen	Gesamtzahl: 255 1. MIR: 126[h] 2. PAR: 120[h]	18 Zentren in USA Durchführung: k.A.	**Primär**: HAMD-17 (Response) **Sekundäre:** HAMD-17 (Remission, mittlere Änderung), Kognition, unerwünschte Ereignisse
Langzeitakutstudie nach akutem Herzinfarkt					
Placebokontrolliert					
Honig 2007	RCT, doppelblind, parallel[i] 1. MIR 15-45 mg/d (33-100 % METD) 2. Plc	24 Wochen[j]	Gesamtzahl: 91 1. MIR: 47 2. Plc: 44	Multizentrisch NL Durchführung: Nov. 1999 bis Nov. 2002	**Primär**: HAMD-17 (mittlere Änderung) **Sekundäre:** HAMD-17 (Response, Remission), unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 34 (Fortsetzung): Mirtazapin – eingeschlossene Studien: Übersicht

Studie	Studiendesign / Interventionen[a]	Studien-dauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien[b]
Langzeitakutstudie					
Aktivkontrolliert					
E-1721	RCT, doppelblind, parallel 1. MIR 30-45 mg/d (67-100 % METD) 2. PAR 20-30 mg/d (40-60 % METD)	24 Wochen	Gesamtzahl: 197 1. MIR: 99 2. PAR: 98	Multizentrisch Schottland Durchführung: März 2000 bis Okt. 2001	**Primär**: HAMD-17 (mittlere Änderung) **Sekundäre:** HAMD-17 (Response und Remission), Schlaf, sexuelle Dysfunktion, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
Rückfallprävention					
Placebokontrolliert					
003-041	RCT, doppelblind, parallel 1. MIR 15-45 mg/d (33-100 % METD) 2. Plc Für remittierte Patienten nach 8-12 Wochen open-label MIR 15-45 mg/d	40 Wochen	Gesamtzahl (nur Doppelblindphase): *161* 1. MIR: *79* 2. Plc: *82*	12 Zentren in USA Durchführung: *Apr. 1997 bis März. 1999*	**Primäre**: Rückfallrate nach Arztbeurteilung **Sekundäre**: Rückfallrate nach HAMD, Zeit bis Rückfall, HAMD-17 (mittlere Änderung, *Response*, Remission), *Lebensqualität*, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 34 (Fortsetzung): Mirtazapin – eingeschlossene Studien: Übersicht

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Unterlagen der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Dosisangaben bei flexibler Dosierung immer bezogen auf das letzte Interval vor Studienende, daher Abweichungen zu Angaben in Publikation möglich
b: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Hierbei wurde die dargestellte Operationalisierung der Depressionsoutcomes auf Remission, Response, mittlere Änderung, Rückfall, Rezidiv und Verschlechterung begrenzt; Angaben zu weiteren Outcomes sind z. T. auf Symptomkomplexe begrenzt. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten Parametern für diese Nutzenbewertung.
c: Aufgrund der zulassungswidrigen Dosis wurde der AMI-Arm in der Auswertung nicht berücksichtigt
d: Studie vorzeitig wegen langsamer Rekrutierung abgebrochen, ursprünglich geplant: N = 150
e: Aufgrund der zulassungswidrigen Dosis wurden die MIR 5 mg/d und 60 mg/d in der Auswertung nicht berücksichtigt
f: 14% der Patienten im MIR-Arm mit 50mg/d behandelt, 86 % mit 15-45 mg/d
g: widersprüchliche Angaben in der Publikation
h: ITT-Population.
i: „Nested RCT“
j: Auswertung der ersten 8 Wochen der Behandlung, weil nach 8 Wochen nur die Responder im jeweiligen Arm der Randomisierung weiterbehandelt wurden, Non-Responder aber auf Citalopram umgestellt wurden

AMI: Amitriptylin; FLU: Fluoxetin; FLUV: Fluvoxamin; HAMD: Hamilton Depression Scale; k.A.: keine Angaben; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; METD: maximale empfohlene Tagesdosis; MIR: Mirtazapin; PAR: Paroxetin; Plc: Placebo; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TRA: Trazodon; SER: Sertralin; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; VAS: visuelle analog Skala; VEN: Venlafaxin

Tabelle 35: Mirtazapin – relevante Ein- und Ausschlusskriterien der Studien

Studie	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]
Kurzzeitakutstudien		
Aktiv-und placebokontrolliert		
003-048	*MDD nach DSM-IV, Ersterkrankung oder Rezidiv, HAMD-17 ≥ 14 bei Studienbeginn* *Setting: k.A.* *Alter: 18-65 Jahre*	*Andere Hauptdiagnose als MDD, psychotische Merkmale, Schizophrenie, Bipolare Störung, Persönlichkeitsstörungen, Essstörungen, Substanzmissbrauch, erhöhtes Suizidrisiko, Therapieresistenz, Screening-Responder (≥ 20 % Verbesserung HAMD-17), nicht stabile Psychotherapie*
Placebokontrolliert		
003-002	Moderate MDD nach DSM-III, Ersterkrankung oder Rezidiv, HAMD-17 ≥ 18 Setting: Ambulant Alter 18-65 Jahre	Schizophrenie oder Angststörungen als Primärdiagnose, Bipolare Störung, Anpassungsstörungen, Substanzmissbrauch, erhöhtes Suizidrisiko, kognitive Defizite, Placebo-Responder (≥ 20 % Verbesserung HAMD-17)
003-003	*MDD nach DSM-III, Ersterkrankung oder Rezidiv, HAMD-17 ≥ 18 bei Studienbeginn* *Setting: Ambulant* *Alter 18-65 Jahre*	*Schizophrenie oder Angststörungen als Primärdiagnose, Anpassunsstörungen, erhöhtes Suizidrisiko, Substanzmissbrauch, kognitive Defizite, Placebo-Responder (≥ 20 % Verbesserung HAMD-21)*
003-008	*MDD nach DSM-III, Ersterkrankung oder Rezidiv, HAMD-17 ≥ 18 bei Studienbeginn* *Setting: Ambulant* *Alter: > 18 Jahre*	*Schizophrenie oder Angststörungen als Primärdiagnose, Bipolare Störung, Anpassungsstörungen, erhöhtes Suizidrisiko, Substanzmissbrauch, kognitive Defizite, Placebo-Responder (≥ 20 % Verbesserung HAMD-21)*
003-020	*MDD nach DSM-III, Ersterkrankung oder Rezidiv, HAMD-17 ≥ 18 bei Studienbeginn* *Setting: Ambulant* *Alter: > 18 Jahre*	*Schizophrenie oder Angststörungen als Primärdiagnose, Bipolare Störung, Anpassunsstörungen, erhöhtes Suizidrisiko, Substanzmissbrauch, kognitive Defizite, Placebo-Responder (≥ 20 % Verbesserung HAMD-21)*

(Fortsetzung)

Tabelle 35 (Fortsetzung): Mirtazapin – relevante Ein- und Ausschlusskriterien der Studien

Studie	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]
Placebokontrolliert (Fortsetzung)		
003-021	*MDD nach DSM-III, Ersterkrankung oder Rezidiv, HAMD-17 ≥ 18 bei Studienbeginn* *Setting: Ambulant* *Alter: ≥ 18 Jahre*	*Schizophrenie oder Angststörungen als Primärdiagnose, bipolare Störung, Anpassunsstörungen, erhöhtes Suizidrisiko, Substanzmissbrauch, kognitive Defizite, Placebo-Responder (≥ 20 % Verbesserung HAMD-21)*
003-022	MDD nach DSM-III, Ersterkrankung oder Rezidiv, HAMD-17 ≥ 18 Setting: Ambulant Alter: ≥ 18 Jahre	Schizophrenie oder Angststörungen als Primärdiagnose, bipolare Störung, Anpassungsstörungen, Substanzmissbrauch, erhöhtes Suizidrisiko, kognitive Defizite, Placebo-Responder (≥ 20 % Verbesserung HAMD-17)
003-024	MDD nach DSM-III, Ersterkrankung oder Rezidiv, HAMD-17 ≥ 18 bei Studienbeginn Setting: Ambulant Alter: ≥ 18 Jahre	Schizophrenie oder Angststörungen als Primärdiagnose, bipolare Störung, Anpassungsstörungen, Substanzmissbrauch, erhöhtes Suizidrisiko, kognitive Defizite, Placebo-Responder (≥ 20 % Verbesserung HAMD-17)
003-042	*MDD nach DSM-IV, Ersterkrankung oder Rezidiv, HAMD-17 ≥ 18 bei Studienbeginn* *Setting: Ambulant* *Alter: ≥ 18 Jahre*	*Andere Hauptdiagnose als MDD, Schizophrenie, bipolare Störung, Persönlichkeitsstörungen, Zwangsstörungen, Essstörungen, Substanzmissbrauch, erhöhtes Suizidrisiko, kognitive Defizite, Therapieresistenz, Placebo-Responder (≥ 20 % Verbesserung HAMD-17)*
84023	MDD nach DSM-III und RDC *zwischen 2 Wochen und 6 Monaten Dauer,* HAMD-21 ≥ 18 *Setting: Stationär* *Alter: 18-75 Jahre*	*Atypische Depression, Schizophrenie, Angst- oder Anpassungsstörungen als Primärdiagnose, Substanzmissbrauch, erhöhtes Suizidrisiko, > 6 stationär behandelte Episoden, Placebo-Responder (≥ 25 % Verbesserung HAMD-17)*

(Fortsetzung)

Tabelle 35 (Fortsetzung): Mirtazapin – relevante Ein- und Ausschlusskriterien der Studien

Studie	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]
Aktivkontrolliert		
22521	MDD nach DSM-IV zwischen 1 Woche und 1 Jahr Dauer, HAMD-17 ≥ 15 bei Studienbeginn Setting: Ambulant Alter: 18-75 Jahre	Psychotische Merkmale, Schizophrenie, bipolare Störung, schizoide Persönlichkeitsstörung, Borderline-Erkrankung, Substanzmissbrauch, Angst, Essstörungen, erhöhtes Suizidrisiko, Wochenbettdepression, Placebo-Responder (≥ 25 % Verbesserung HAMD-17)
22532	*Kaukasier mit MDD nach DSM-IV zwischen 2 Wochen und 12 Monaten Dauer, Ersterkrankung oder Rezidiv, HAMD-17 ≥ 18 bei Studienbeginn* *Setting: Ambulant* *Alter: 20-75 Jahre*	*Psychotische Merkmale, Schizophrenie, bipolare Störung, schizotype oder Borderline-Persönlichkeitsstörung, Substanzmissbrauch, Angst, Essstörungen, erhöhtes Suizidrisiko, Wochenbettdepression*
9902	*MDD nach DSM-IV zwischen 2 Wochen und 12 Monaten Dauer, Ersterkrankung oder Rezidiv, HAMD-17 ≥ 18 bei Studienbeginn* *Setting: Ambulant* *Alter: 20-75 Jahre*	*Psychotische Merkmale, Schizophrenie, bipolare Störung, schizotype oder Borderline-Persönlichkeitsstörung, Substanzmissbrauch, Angst, Essstörungen, erhöhtes Suizidrisiko, Wochenbettdepression*
C-1763	MDD nach DSM-IV, Ersterkrankung oder Rezidiv, *maximal 12 Monate Dauer,* HAMD-17 ≥ 21 Setting: Ambulant Alter: 18-70 Jahre	*Psychotische Merkmale, Schizophrenie, bipolare Störung, schizotype oder Borderline-Persönlichkeitsstörung, Substanzmissbrauch, Angst, Essstörungen, erhöhtes Suizidrisiko, Therapieresistenz*
E-1559	MDD nach DSM-IV maximal 12 Monate Dauer, HAMD-17 ≥ 18 bei Screening und Studienbeginn Setting: Ambulant Alter: 18-70 Jahre	Depressive Störung NOS, Schizophrenie, bipolare Störung, Angst- und Panikstörungen, Essstörungen, Substanzmissbrauch, erhöhtes Suizidrisiko, Therapieresistenz, Psychotherapie, Placebo-Responder (≥ 25 % Verbesserung HAMD-17)
E-1569	*MDD nach DSM-IV zwischen 2 Wochen und 12 Monate Dauer, Ersterkrankung oder Rezidiv, HAMD-17 ≥ 17 bei Screening* *Setting: Ambulant* *Alter: 18-75 Jahre*	*Depression mit psychotischen Merkmalen, Schizophrenie, bipolare Störung, Persönlichkeitsstörungen, Demenz, erhöhtes Suizidrisiko, Placebo-Responder (≥ 20 % Verbesserung HAMD-17), HAMD-17 ≤ 16 bei Studienbeginn, Therapieresistenz*

(Fortsetzung)

Tabelle 35 (Fortsetzung): Mirtazapin – relevante Ein- und Ausschlusskriterien der Studien

Studie	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]
Aktivkontrolliert (Fortsetzung)		
E-1639	*MDD nach DSM-IV Ersterkrankung oder Rezidiv, HAMD-17 ≥ 18 bei Screening und Studienbeginn* *Setting: k.A.* *Alter: 18-65 Jahre*	*Schizophrenie, depressive Störung NOS, bipolare Störung, Demenz, erhöhtes Suizidrisiko, Substanzmissbrauch, Screening-Responder (≥ 25 % Verbesserung HAMD-17), Paroxetin Non-Responder in der Indexepisode*
E-1690	MDD nach DSM-IV *Ersterkrankung oder Rezidiv*, gegenwärtige Episodendauer zwischen 2 Wochen und 12 Monate, HAMD-17 ≥ 18 zu Studienbeginn Setting: k.A. Alter: 18-70 Jahre	*Depressive Störung NOS,* Wochenbettdepression, Schizophrenie, bipolare Störung, *schizotype oder Borderline-Persönlichkeitsstörung,* Angst, Essstörungen, Substanzmissbrauch, erhöhtes Suizidrisiko, Therapieresistenz, Psychotherapie
Amini 2005	MDD nach DSM-IV, HAMD-17 ≥ 18 Setting: Stationär oder ambulant Alter: 18-60 Jahre	Wochenbettdepression, Dysthymie, bipolare Störung, Persönlichkeitsstörung, Angststörungen (exkl. spezifische Phobie), Essstörungen, Substanzmissbrauch, psychotische Störung, erhöhtes Suizidrisiko, mentale Defizite, BMI > 30
Winokur 2003	MDD nach DSM-IV, HAMD-21 ≥ 18 HAMD-Schlaf-Items ≥ 4 Alter: 18-75 Jahre	Primäre Schlafstörungen in der Vorgeschichte, Psychosen, Substanzmissbrauch, erhöhtes Suizidrisiko, Schichtarbeiter
Kurzzeitakutstudie mit SSRI-resistenten Patienten – aktivkontrolliert		
003-900	*MDD nach DSM-IV, Ersterkrankung oder Rezidiv, HAMD-17 ≥ 18 bei Screening und Studienbeginn* *Setting: k.A.* *Alter: ≥ 18 Jahre* *erfolglose Behandlung mit Fluoxetin, Paroxetin oder Citalopram*	*Andere Hauptdiagnose als MDD, psychotische Merkmale, Schizophrenie, bipolare Störung, Persönlichkeitsstörungen, Essstörungen, Substanzmissbrauch, erhöhtes Suizidrisiko, kognitive Defizite, schwere Therapieresistenz, nicht stabile Psychotherapie*

(Fortsetzung)

Tabelle 35 (Fortsetzung): Mirtazapin – relevante Ein- und Ausschlusskriterien der Studien

Studie	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]
Kurzzeitakutstudien Ältere		
Aktiv- und placebokontrolliert		
003-023	MDD nach DSM-III, Ersterkrankung oder Rezidiv, HAMD-17 ≥ 18 Setting: ambulant Alter: ≥ 55 Jahre	Schizophrenie oder Angststörungen als Primärdiagnose, bipolare Störung, Anpassungsstörungen, Substanzmissbrauch, erhöhtes Suizidrisiko, kognitive Defizite, Placebo-Responder (≥ 20 % Verbesserung HAMD-17)
Aktivkontrolliert		
88013	MDD nach DSM-III, Ersterkrankung oder Rezidiv, gegenwärtige Episodendauer zwischen 2 Wochen und 6 Monaten, HAMD-21 ≥ 18 bei Screening und Studienbeginn Setting: ambulant und stationär Alter: 60-85 Jahre	Atypische Depression, Dysthymie, bipolare Störung oder andere psychiatrische Diagnose, Substanzmissbrauch, erhöhtes Suizidrisiko, schwere kopgnitive Defizite (BCRS ≥ 5), Placebo-Responder (≥ 25 % Verbesserung HAMD-21)
003-901	MDD nach DSM-IV, Ersterkrankung oder Rezidiv Ambulante Behandlung, HAMD-17 ≥ 18, MMSE über 25. Perzentil für Alter und Ausbildungsgrad Alter: ≥ 65 Jahre	Andere psychiatrische pimäre Diagnose als MDD, psychotische Merkmale, Substanzmissbrauch, erhöhtes Suizidrisiko, Therapieresistenz, Screening-Responder (≥ 20 % Verbesserung HAMD-17)
Langzeitakutstudie nach akutem Herzinfarkt		
Placebokontrolliert		
Honig 2007	Depression nach DSM-IV nach Myokardinfarkt, BDI ≥ 10 Setting: Stationär Alter: ≥ 18 Jahre	erhöhtes Suizidrisiko, weniger als 3 Monate oder mehr als 12 Monate zurückliegender Myokardinfarkt, Myokardinfarkt während eines Krankenhausaufenthaltes aus anderem Grund, lebensbedrohliche Erkrankung

(Fortsetzung)

Tabelle 35 (Fortsetzung): Mirtazapin – relevante Ein- und Ausschlusskriterien der Studien

Studie	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]
Langzeitakutstudie		
Aktiv kontrolliert		
E-1721	MDD nach DSM-IV, Ersterkrankung oder Rezidiv, HAMD-17 > 18 Setting: Ambulant Alter: ≥ 18 Jahre	Schizophrenie, bipolare Störung, Substanzmissbrauch, erhöhtes Suizidrisiko
Rückfallpräventionsstudie		
Placebokontrolliert		
003-041	Offene Phase: Chronische (≥ 2 Jahre) oder rezidivierende (≥ 1 vorherige Episode) MDD nach DSM-IV, HAMD-17 ≥ 18 Doppelblinde, randomisierte Phase: Remission (*HAMD-17 ≤ 8*[c] *und CGI-I ≥ 1 an 2 konsekutiven Visiten*) nach 8-12 Wochen offener Mirtazapinbehandlung *Setting: Ambulant* Alter: ≥ 18 Jahre	Schizophrenie, Demenz, bipolare Störung, Borderline-, antisoziale oder schizoide Persönlichkeitsstörungen, Zwangsstörungen, Anorexie oder Bulimie, andere psychiatrische Komorbiditäten nur wenn Hauptdiagnose, Substanzmissbrauch, *erhöhtes Suizidrisiko*, nicht stabile Psychotherapie, Placebo-Responder (≥ 20 % Verbesserung HAMD-17) vor der offenen Phase, Therapieresistenz

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Behandlungsart, Diagnose, Diagnosesystem und -kriterien, Symptomdauer, Altersbeschränkung
b: extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Responder während der Screeningphase, Therapieresistenz, Suizidalität und wichtige weitere psychiatrische Diagnosen.
c: Diskrepanz zwischen Studienbericht (*HAMD-17 ≤ 8*) und Publikation (HAMD-17 ≤ 7)

BCRS: Brief Cognitive Rating Scale; CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement; DSM: Diagnostic and Statistical Manual; HAMD: Hamilton Depression Scale; k.A.: keine Angaben; MDD: Major Depressive Disorder; RDC: Research diagnostic criteria; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Tabelle 36 zeigt die Charakteristika der Studienpopulationen der Studien zur Bewertung von Mirtazapin.

In den Akutstudien entsprach der mittlere Schweregrad der Erkrankung in den meisten Fällen einer moderaten Depression (nach [184]). Das mittlere Alter in den Behandlungsgruppen lag zwischen 35 und 48 Jahren. In den Studien, in die explizit nur ältere Patienten eingeschlossen wurden, betrug das mittlere Alter 62 bis 72 Jahre. In die meisten Studien wurden mehr Frauen als Männer eingeschlossen. Die genannten Charakteristika der Studienpopulationen waren zwischen den Studienarmen der einzelnen Studien vergleichbar.

Bei der Rückfallpräventionsstudie war das mittlere Alter etwa 40 Jahre und ähnlich in beiden Armen. Die Geschlechterverteilung hatte mit etwa 50 % einen etwas geringeren Anteil an Frauen als in den Akutstudien, war aber ebenfalls homogen verteilt.

Hinsichtlich des Schweregrades der Depression am Beginn der randomisierten doppelblinden Phase der Rückfallpräventionsstudie ergab sich eine Unklarheit: Die in der Publikation angegebenen Mittelwerte für die HAMD waren sehr ungleich zwischen den Armen. Darüber hinaus implizierten die Angaben zur HAMD sowohl in der Placebogruppe (mittlerer HAMD-Score: 7,7; SD: 6,7) als auch in der Mirtazapingruppe (mittlerer HAMD-Score: 5,0; SD: 4,0) eine Protokollverletzung in einem erheblichen Teil der Patienten, weil Einschlusskriterium für die randomisierte doppelblinde Phase eine Remission, definiert anhand eines HAMD-Wertes von ≤ 7, war. Im Studienbericht der Studie werden die Werte, die in der Publikation für den Beginn der randomisierten Phase angegeben werden, als Ergebnisse für 14 Tage *nach* Randomisierung genannt. Angaben für die Werte zu Beginn der randomisierten Phase fehlen im Studienbericht. Aufgrund dieser Diskrepanz wurden die Ergebnisse der mit der HAMD verbundenen Zielgrößen als potenziell hoch verzerrt bewertet (siehe Abschnitt 5.3.2.4).

Die Raten von Studienabbrüchen in den Akutstudien waren sehr unterschiedlich zwischen den Studien, aber auch häufig unterschiedlich zwischen den Studienarmen. In den Langzeitstudien waren sie insgesamt höher als in den Kurzzeitstudien.

Tabelle 36: Mirtazapin – Charakteristika der Studienpopulationen

Studie	**N[a]**	**Alter [Jahre] (SD)[b]**	**Geschlecht w (%)[b]**	**Wert auf HAMD-17 zu Studienbeginn (SD)**	**Formulierung**	**Studienabbrecher N (%)[b]**
Kurzzeitakutstudien						
Aktiv- und placebokontrolliert						
003-048						
Mirtazapin	*210*	*41,4 (12,16)[c]*	*98 (59,8)[c]*	*22,3 (3,16)[c]*	S	*75 (36,1)*
Fluoxetin	*210*	*40,8 (11,6)[c]*	*103 (57,5)[c]*	*22,8 (3,29)[c]*		*42 (20,0)*
Placebo	*72*	*40,2 (11,51)[c]*	*36 (61)[c]*	*23,0 (2,9)[c]*		*21 (29,2)*
Placebokontrolliert						
003-002						
Mirtazapin	45	39,2 *(19-57)[d,e]*	24 (53,3)[f]	24,2[d,g]	T	*17 (38)[d,h]*
Placebo	45	40,1 *(24-61)[d,e]*	22 (48,9)[f]	24,7[d,g]		26 (58)[d]
003-003						
Mirtazapin	*45*	*43 (24-65)[d,e]*	*21(46,7)[d,f]*	*23,7 (3,4)[d]*	*T*	*17 (37,8)[d,f]*
Placebo	*45*	*43 (19-62)[d,e]*	*30 (66,7)[d,f]*	*23,5 (4,0)[d]*		*19 (42,2)[d,f]*
003-008						
MIR 15 mg/d	*30*	*38 (20-57)[d,e]*	*19 (63,3)[d,f]*	*23,5 (3,5)[c]*	K	*16 (53,3)[d,f]*
MIR 30 mg/d	*30*	*40 (19-63)[d,e]*	*21 (70,0)[d,f]*	*23,4 (3,2)[c]*		*18 (60,0)[d,f]*
Placebo	*30*	*38 (20-62)[d,e]*	*18 (60,0)[d,f]*	*23,0 (2,5)[c]*		*12 (40,0)[d,f]*
003-020						
Mirtazapin	*44*	*43 (22-69)[d,e]*	*20 (45,5)[d,f]*	*23,7 (4,1)[c]*	*K*	*19 (43,2)[f]*
Placebo	*43*	*45 (21-85)[d,e]*	*25 (58,1)[d,f]*	*25,2 (5,8)[c]*		*17 (39,5)[f]*
003-021						
Mirtazapin	*50*	*44 (23-66)[d,e]*	*28 (56)[d,f]*	*21,0 (2,9)[c]*	*K*	*25 (50)[d]*
Placebo	*50*	*48 (24-76)[d,e]*	*27 (54)[d,f]*	*21,4 (3,4)[c]*		*29 (58)[d]*
003-022						
Mirtazapin	50	39 (18-65)[d,e]	30 (60,0)[d,f]	*28,3 (4,0)[c]*	*K*	9 (18)[d]
Placebo	50	37 (18-67)[d,e]	35 (70,0)[d,f]	*26,8 (4,0)[c]*		12 (24)[d]
003-024						
Mirtazapin	50	*44 (20-75)[d,e]*	*27 (54)[d,f]*	23,4 (n=47)[i]	*K*	*18 (36)[d]*
Placebo	50	*40 (19-68)[d,e]*	*32 (64)[d,f]*	23,3 (n=46)[i]		*22 (44)[d]*
003-042						
MIR 15 mg/d	*70[b]*	*41 (10,8)*	*50 (71)*	*25,3 (4,4)[c,g]*	*T*	*20 (40,0)*
MIR 30 mg/d	*70[b]*	*39,8 (10,2)*	*39 (56)*	*24,7 (4,0)[c,g]*		*24 (52,2)*
MIR 45 mg/d	*70[b]*	*42,2 (12,9)*	*42 (60)*	*25,0 (4,6)[c,g]*		*27 (63,0)*
Placebo	*70[b]*	*40,8 (10,8)*	*46 (66)*	*25,9 (4,4)[c,g]*		*22 (45,8)*
84023						
Mirtazapin	*60*	45,8 (15,6)	34 (57,6)[f]	25,6 (*4,2*)[b]	*T*	22 (37)
Placebo	*57*	45,2 (13,1)	27 (49,1)[f]	25,9 (4,3)[b]		24 (44)

(Fortsetzung)

Tabelle 36 (Fortsetzung): Mirtazapin – Charakteristika der Studienpopulationen

Studie	**N[a]**	**Alter [Jahre] (SD)[b]**	**Geschlecht w (%)[b]**	**Wert auf HAMD-17 zu Studienbeginn (SD)**	**Formulierung**	**Studienabbrecher N (%)[b]**
Aktivkontrolliert						
22521						
Mirtazapin	*66*	47,2 (14,7)	41 *(62,1)*	23,1 (5,1)[b]	*T*	30 *(45,5)*
Fluoxetin	*67*	47,1 (15,5)	42 *(63,6)*	24,3 (5,2)[b]		22 *(33,3)*
22532						
Mirtazapin	*104*	*42,0 (12,1)*	*70 (68,0)*	*25,1 (3,67)[c]*	*T*	*22 (21,4)*
Fluvoxamin	*105*	*39,4 (12,7)*	*67 (63,8)*	*25,1 (4,09)[c]*		*19 (18,1)*
9902						
Mirtazapin	*101*	*40,7 (13,2)*	*50 (49,5)*	*22,9 (3,54)[c]*	*T*	*24 (23,8)*
Fluvoxamin	*102*	*42,2 (12,9)*	*40 (39,2)*	*22,5 (3,89)[c]*		*22 (21,6)*
C-1763						
Mirtazapin	140	*46,4 (11,8)*	*73 (56,2)*	24,6 (2,8)[c]	S	39 *(30,0)*
Venlafaxin	135	*45,1 (12,7)*	*75 (58,6)*	24,9 (2,9)[c]		47 *(36,7)*
E-1559						
Mirtazapin	139	47,2 (11,1)	*85* (63,0)	22,4 (3,3)[c]	*T*	30 (21,6)[d]
Paroxetin	136	47,3 (10,3)	*87* (*64,9*)	22,4 (3,2)[c]		33 (24,3)[d]
E-1569						
Mirtazapin	*73*	*46,5 (12,5)[c]*	*49 (68,1)[c]*	*24,6 (4,6)[c]*	*T*	*9 (12,3)*
Paroxetin	*75[e]*	*43,0 (12,5)[c]*	*50 (69,4)[c]*	*25,7 (5,3)[c]*		*7 (9,5)*
E-1639						
Mirtazapin	*21*	*45,9 (9,1)*	*6 (28,6)*	*23,5 (4,5)[b]*	*K*	*0 (0)[j]*
Paroxetin	*21*	*39,7 (11,8)*	*10 (47,6)*	*23,9 (3,0)[b]*		*3 (14,3)*
Mirtazapin / Paroxetin	*20*	*42,6 (9,8)*	*14 (70)*	24,2 (*5,2*)[b]		*4 (20,0)*
E-1690						
Mirtazapin	176	42 (11)	*98* (55,7)	*25,1 (4,6)[b]*	S	*41 (23,3)*
Sertralin	170	41 (12)	*104* (61,5)	*24,2 (4,1)[b]*		*31 (18,2)*
Amini 2005						
Mirtazapin	18	35 (10,6)[k]	k.A. (68,8)[k]	25,8 (4)[k]	k. A.	2 (11,1)[d,k]
Fluoxetin	18	37,7 (11,3)[k]	k.A. (60,0)[k]	24,8 (3,60)[k]		3 (16,7)[d,k]
Winokur 2003						
Mirtazapin	9	40,9[d]	3 (33,3)[d]	25,6 (7,6)[d,g]	k. A.	k.A.
Fluoxetin	13	43,5[d]	6 (46,2)[d]	26,7 (5,3)[d,g]		k.A.
Kurzzeitakutstudie mit SSRI-resistenten Patienten – aktivkontrolliert						
003-900						
Mirtazapin	*124*	*43,5 (11,7)*	*78 (62,9)*	*22,37 (3,11)[b]*	T	*47 (37,9)*
Sertralin	*126*	*42,6 (12,4)*	*83 (65,9)*	*22,32 (3,06)[b]*		*34 (27,0)*

(Fortsetzung)

Tabelle 36 (Fortsetzung): Mirtazapin – Charakteristika der Studienpopulationen

Studie	**N[a]**	**Alter [Jahre] (SD)[b]**	**Geschlecht w (%)[b]**	**Wert auf HAMD-17 zu Studienbeginn (SD)**	**Formulierung**	**Studienabbrecher N (%)[b]**
Kurzzeitakutstudien Ältere						
Aktiv- und placebokontrolliert						
003-023						
Mirtazapin	50	*62 (55-80)[d,e]*	*22 (44,0)[d,f]*	*22,3 (3,8)[c]*	*K*	*10 (20)[d,l]*
Trazodon	50	*62 (55-81)[d,e]*	*29 (58,0)[d,f]*	*22,1 (3,2)[c]*		*15 (31)[d,l]*
Placebo	50	*62 (55-79)[d,e]*	*29 (58,0)[d,f]*	*21,5 (2,8)[c]*		*15 (30)[d,l]*
Aktivkontrolliert						
88013						
Mirtazapin	56	70,3 (5,36)[d]	44 (78,6)[d,f]	*26,68 (4,78)[d,g]*	T	13 (23,2)[d,f]
Amitriptylin	59	71,3 (5,62)[d]	51 (86,4)[d,f]	*25,68 (4,86)[d,g]*		11 (18,6)[d,f]
003-901						
Mirtazapin	*128[b]*	*71,7 (5,7)[b]*	*64 (50,0)[b]*	*22,2 (3,5)[b]*	k. A.	29 (22,7)
Paroxetin	*126[b]*	*72,1 (5,1)[b]*	*66 (52,4)[b]*	*22,4 (3,5)[b]*		39 (31,0)
Kurzzeitakutstudie nach akutem Herzinfarkt – placebokontrolliert						
Honig 2007						
Mirtazapin	47	56,6 (11,1)[d]	k.A. (12,8)[d]	18,6 (5,2)[d]	k. A.	15 (31,9)[d]
Placebo	44	57,9 (9,7)[d]	k.A. (18,2)[d]	16,8 (3,6)[d]		23 (52,3)[d]
Langzeitstudie –aktivkontrolliert						
E-1721						
Mirtazapin	99	40 (14,3)[c]	70 (75)[c]	23,8 (3,76)[c]	k. A.	53 (53)
Paroxetin	98	40 (11,7)[c]	60 (71)[c]	24,4 (3,51)[c]		55 (56)
Rückfallprävention – placebokontrolliert						
003-041						
Mirtazapin	*79*	40,1 (*11,97*)[c]	40 (52,6)[c]	5,0 (*3,99*)[c]	T	*53 (67,1)*
Placebo	*82*	40,7 (*11,27*)[c]	39 (48,8)[c]	7,7 (*6,72*)[c]		*63 (77,8)*

(Fortsetzung)

Tabelle 36 (Fortsetzung): Mirtazapin – Charakteristika der Studienpopulationen

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Zahl der randomisierten Patienten
b: Safety-Population bzw. auf Safety-Population basierend, wenn nicht anders vermerkt.
c: ITT-Population bzw. auf ITT-Population basierend
d: randomisierte Population bzw. auf randomisierter Population basierend
e: Angaben als Mittelwert (Spannweite)
f: Prozentwert errechnet
g: HAMD-21
h: Unstimmigkeit zwischen dem Studienbericht und den Publikationen (Angabe in den Publikationen Claghorn 1987 und Claghorn 1995: 18 (40%))
i: Werte für die Efficacy Evaluable Group (Patienten, die mindestens 14 Tage an der Studie teilgenommen haben und die Studienmedikation innerhalb von 2 Tagen vor der jeweiligen Visite genommen haben).
j: Widersprüchliche Angaben im Bericht: an anderer Stelle 1 Abbrecher wegen UE in MIR-Arm
k: Population ohne Abbrecher bzw. auf Population ohne Abbrecher basierend
l: Zahleninkonsistenzen in verschiedenen Tabellen im Studienbericht und Unstimmigkeit mit der Publikation (Angaben in der Publikation: 11 (22), 16 (32), 14 (28)).

HAMD: Hamilton Depression Scale; ITT: Intention-to-Treat; K: Kapsel; k.A.: keine Angaben; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MIR: Mirtazapin; n: Patienten in der ITT bzw. Efficacy Evaluable Group; S: Schmelztablette; SD: Standarabweichung; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; T: Tablette; w: weiblich

5.2.1.3 Bupropion XL – Studiendesign und Studienpopulationen

In den folgenden Tabellen sind Angaben zum Design der 7 eingeschlossenen Bupropion-XL-Studien (Tabelle 37), zu den in den Studien angewendeten, wichtigsten Ein- und Ausschlusskriterien (

Tabelle 38) und zu den Charakteristika der Studienpopulationen (Tabelle 39 und Tabelle 40) aufgeführt.

Alle Studien waren doppelblinde RCT mit parallelen Gruppen, 2-armig (Bupropion XL vs. Placebo: N = 4) oder 3-armig (Bupropion XL vs. Venlafaxin XR vs. Placebo: N = 2). Aus der Studie SCT-MD-35 wurden nur 2 (Bupropion XL und Placebo) der vorhandenen 4 Arme extrahiert, da in den ausgeschlossenen Armen der Komparator Escitalopram mit 4 mg/d unter der gemäß deutscher Zulassung empfohlenen Minimaldosis von 10 mg/d blieb – sowohl im Escitalopram Mono-Arm als auch im Kombinationsarm Bupropion XL/Escitalopram.

Vier Studien waren Akutstudien von 8 bis 10 Wochen Dauer, eine davon wurde an älteren Patienten durchgeführt.

Die 3 anderen Studien waren (ausschließlich placebokontrollierte) Studien zur Prävention bei Patienten mit einer „Winterdepression“ (MDD mit saisonalem Muster). Die Patienten mit Historie einer „Winterdepression“ wurden zwischen der ersten Septemberwoche und dem

21.12. eingeschlossen; Studienende war Anfang April des folgenden Jahres. Dies ergab eine Behandlungsdauer zwischen 12 und 29 Wochen.

In allen Studien bis auf SCT-MD-35 wurde flexibel dosiert, Bupropion XL zwischen 150 mg/d und 300 mg/d, Venlafaxin zwischen 75 mg/d und 150 mg/d. Dies entsprach 50 % bis 100 % der METD bei Bupropion XL bzw. 20 % bis 40 % bei Venlafaxin. In der Studie SCT-MD-35 wurde mit einer fixen Dosis von 150 mg/d Bupropion XL (50 % METD) gearbeitet. Nur in dieser Studie wurde während der Screeningphase ein Placebo eingesetzt.

In Anhang D in Tabelle 196 sind die jeweils während der Studien erlaubten, psychotropen Begleitmedikationen und die weiteren ausgeschlossenen Komedikationen beschrieben.

Patienten mit suizidalen Tendenzen, Schizophrenie oder manischen Phasen in der Vergangenheit waren in allen Studien (außer SCT-MD-35; dort keine vollständige Übersicht der Ein- / Ausschlusskriterien) generell ausgeschlossen. Bezüglich anderer Komorbiditäten sei auf

Tabelle 38 verwiesen. In den Akutstudien waren Screening-Responder (Verbesserung um ≥ 25 % während der Screeningphase) ebenfalls ausgeschlossen.

Tabelle 37: Bupropion XL – eingeschlossene Studien: Übersicht

Studie	Studiendesign / Interventionen	Studien -dauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien[a]
Kurzzeitakutstudien – aktiv- und placebokontrolliert					
AK 130939	*RCT, doppelblind, parallel* *1. BUP XL 150-300 mg/d (50-100 % METD)* *2. VEN XR 75-150 mg/d (20-40 % METD)* *3. Plc*	*8 Wochen*	*Gesamtzahl: 591* *1. BUP: 204* *2. VEN: 198* *3. Plc: 189*	*62 Zentren in Australien, Westeuropa, Südafrika* *Durchführung: Apr. 2004 bis Juni 2005*	***Primäre**: MADRS (mittlere Änderung)* ***Sekundäre**: MADRS (Response, Remission), Angst, gesundheitsbezogene Lebensqualität, soziales Funktionsniveau, sexuelle Dysfunktion, Motivation und Energie, unerwünschte Ereignisse*
WXL 101497	RCT, doppelblind, parallel 1. BUP XL 150-300 mg/d (50-100 % METD) 2. VEN XR 75-150 mg/d (20-40 % METD) 3. Plc	8 Wochen	Gesamtzahl:576 *1. BUP: 188* *2. VEN: 189* *3. Plc: 199*	49 Zentren *in Europa, Mexiko* Durchführung: Mai 2004 bis Juni 2005	**Primäre**: MADRS (mittlere Änderung) **Sekundäre**: MADRS (Response, Remission), Angst, gesundheitsbezogene Lebensqualität, soziales Funktionsniveau, sexuelle Dysfunktion, Motivation und Energie, unerwünschte Ereignisse
Kurzzeitakutstudien – placebokontrolliert					
SCT-MD-35[b]	*RCT, doppelblind, parallel* *1. BUP XL 150 mg/d (50 % METD)* *2. ESC 4 mg/d* *3. BUP XL / ESC 150 / 4 mg/d* *4. Plc*	*8 Wochen*	*Gesamtzahl: 558* *1. BUP: 138* *2. ESC: 138* *3. Comb.: 147* *4. Plc: 135*	*36 Zentren in USA* *Durchführung: Apr. 2005 bis Mai 2006*	***Primäre:** MADRS (mittlere Änderung)* ***Sekundäre:** MADRS (Response, Remission), Angst, sexuelle Dysfunktion unerwünschte Ereignisse*
Kurzzeitakutstudien mit älteren Patienten – placebokontrolliert					
AK 130940	RCT, doppelblind, parallel 1. BUP XL 150-300 mg/d (50-100 % METD) 2. Plc	10 Wochen	Gesamtzahl: 420 *1. BUP: 212* *2. Plc: 208*	*85 Zentren in Nordamerika, Europa, Australien, Indien, Südafrika* *Durchführung: Juni 2004 bis Sep. 2005*	**Primäre**: MADRS (mittlere Änderung) **Sekundäre**: MADRS (Response, Remission), *Angst*, gesundheitsbezogene Lebensqualität, soziales Funktionsniveau, Motivation und Energie, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 37 (Fortsetzung): Bupropion XL – eingeschlossene Studien: Übersicht

Studie	Studiendesign / Interventionen	Studien -dauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien[a]
Erhaltungsstudien zur Rückfallprävention einer "Winterdepression" – placebokontrolliert					
AK 130930	RCT, doppelblind, parallel 1. BUP XL 150-300 mg/d (50-100 % METD) 2. Plc	*12-29 Wochen*	Gesamtzahl: 277 1. BUP: 142 2. Plc: 135	*51 Zentren* in USA und Kanada *Durchführung: Sep. 2002 bis Juni 2003*	**Primäre**: Rate der depressionsfreien Patienten am Therapieende, Zeit zwischen Randomisierung und Rückfall **Sekundäre***: HAMD-17 und HAMD-24-SAD (mittlere Änderung), Schmerz (modifizierte VAS),* unerwünschte Ereignisse
AK 130936	RCT, doppelblind, parallel 1. BUP XL 150-300 mg/d (50-100 % METD) 2. Plc	*12-29 Wochen*	Gesamtzahl: 311 1. BUP: 158 2. Plc: 153	55 Zentren in USA und Kanada *Durchführung: Sep. 2002 bis Juni 2003*	**Primäre**: Rate der depressionsfreien Patienten am Therapieende, Zeit zwischen Randomisierung und Rückfall **Sekundäre***: HAMD-17 und HAMD-24-SAD (mittlere Änderung), Schmerz (modifizierte VAS),* unerwünschte Ereignisse
WELL 100006	RCT, doppelblind, parallel 1. BUP XL 150-300 mg/d (50-100 % METD) 2. Plc	*12-29 Wochen*	Gesamtzahl: 473 1. BUP: 242 2. Plc: 231	47 Zentren in USA *Durchführung: Sep. 2003 bis Juni 2004*	**Primäre**: Rate der depressionsfreien Patienten am Therapieende **Sekundäre***: HAMD-17, HAMD-24-SAD (mittlere Änderung),*Zeit zwischen Randomisierung und Rückfall*, Schmerz (modifizierte VAS),* unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 37 (Fortsetzung): Bupropion XL – eingeschlossene Studien: Übersicht

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Unterlagen der Hersteller.

a: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Hierbei wurde die dargestellte Operationalisierung der Depressionsoutcomes auf Remission, Response, mittlere Änderung, Rückfall, und Rezidiv begrenzt; Angaben zu weiteren Outcomes sind z. T. auf Symptomkomplexe begrenzt. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten Parametern für diese Nutzenbewertung.
b: Aufgrund der zulassungswidrigen Dosis wurden der ESC- und der ESC / BUP XL-Arm in der Auswertung nicht berücksichtigt
BUP XL: Bupropion extended release; ESC: Escitalopram; HAMD: Hamilton Depression Scale; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; METD: maximale empfohlene Tagesdosis; Plc: Placebo; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAD: Seasonal Affective Disorder; VAS: Visual Analogue Scale; VEN XR: Venlafaxin extended release

Tabelle 38: Bupropion XL – relevante Ein- und Ausschlusskriterien der Studien

Studie	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]
Kurzzeitakutstudien – aktiv- und placebokontrolliert		
AK130939	*MDD nach DSM-IV, Score ≥ 18 auf HAMD-17 und CGI-S ≥ 4 (bei Screening und Baseline), Ersterkrankung oder Rezidiv, mindestens 8 Wochen Symptomdauer* *Setting: Ambulant* *Alter: 18-64 Jahre*	*Screening Responder (> 25 % Verbesserung zwischen Screening und Baseline auf HAMD-17), Therapieresistenz, erhöhtes Suizidrisiko, Schizophrenie, Substanzmissbrauch,Geschichte von Manien, instabile Psychotherapie, erhöhte Krampfanfälligkeit*
WXL101497	MDD nach DSM-IV, Score ≥ 18 auf HAMD-17 und CGI-S ≥ 4 (bei Screening und Baseline), Ersterkrankung oder Rezidiv, mindestens 8 Wochen Symptomdauer Setting: Ambulant Alter 18-64 Jahre	Screening Responder (> 25 % Verbesserung zwischen Screening und Baseline auf HAMD-17), Therapieresistenz, erhöhtes Suizidrisiko, *Schizophrenie,* Substanzmissbrauch, *Geschichte von Manien, instabile Psychotherapie,* erhöhte Krampfanfälligkeit
Kurzzeitakutstudie – placebokontrolliert		
SCT-MD-35[c]	*MDD nach DSM-IV, Score ≥ 22 auf MADRS (bei Screening und Baseline), mindestens 12 Wochen Symptomdauer* *Setting: Ambulant* *Alter: 18-80 Jahre*	*Therapieresistenz, Schizophrenie, Psychotische Störung, Bipolare Störung, alle anderen Achse-I-Störungen außer MDD als Primärdiagnose, Bupropion-Verwendung zur Raucherentwöhnung bis 6 Monate vor Einschluss*
Kurzzeitakutstudie mit älteren Patienten – placebokontrolliert		
AK 130940	MDD nach DSM-IV, Score ≥ 18 auf HAMD-17 und CGI-S ≥ 4 (bei Screening und Baseline), Ersterkrankung oder Rezidiv, mindestens 8 Wochen Symptomdauer Setting: Ambulant Alter ≥ 65 *Jahre*	Screening Responder (> 25 % Verbesserung zwischen Screening und Baseline auf HAMD-17), Theapieresistenz, erhöhtes Suizidrisiko, *Schizophrenie,* Substanzmissbrauch, *Geschichte von Manien,* instabile Psychotherapie, Demenz, erhöhte Krampfanfälligkeit

(Fortsetzung)

Tabelle 38 (Fortsetzung): Bupropion XL – relevante Ein- und Ausschlusskriterien der Studien

Studie	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]
Erhaltungsstudien zur Rückfallprävention einer „Winterdepression“ – placebokontrolliert		
AK 130930	Geschichte einer saisonalen affektiven Störung mit Herbst-Winter-Muster („Winterdepression”) nach DSM-IV, HAMD-17 ≤ 7 und HAMD-24-SAD ≤ 10 bei Screening und Baseline *Setting: Ambulant* Alter ≥ 18 Jahre	*Primärdiagnose Panikstörung, OCD, PTSD,oder akute Stressstörung,* Diagnose bipolare Störung I oder SAD mit anderem saisonalen Muster als Herbst-Winter, *Fototherapie, instabile Psychotherapie,* Pharmakotherapie gegen Depression nach dem Ende der letzten „Winterdepression”, Schizophrenie, Substanzmissbrauch, erhöhte Krampfanfälligkeit
AK 130936	Geschichte einer saisonalen affektiven Störung mit Herbst-Winter-Muster („Winterdepression”) nach DSM-IV, HAMD-17 ≤ 7 und HAMD-24-SAD ≤ 10 bei Screening und Baseline *Setting: Ambulant* Alter ≥ 18 Jahre	*Primärdiagnose Panikstörung, OCD, PTSD oder akute Stressstörung,* Diagnose bipolare Störung I oder SAD mit anderem saisonalen Muster als Herbst-Winter, *Fototherapie, instabile Psychotherapie,* Pharmakotherapie gegen Depression nach dem Ende der letzten „Winterdepression”, Schizophrenie, Substanzmissbrauch, erhöhte Krampfanfälligkeit
WELL100006	Geschichte einer saisonalen affektiven Störung mit Herbst-Winter-Muster („Winterdepression”) nach DSM-IV, HAMD-17 ≤ 7 und HAMD-24-SAD ≤ 10 bei Screening und Baseline *Setting: Ambulant* Alter ≥ 18 Jahre	*Primärdiagnose Panikstörung, OCD, PTSD oder akute Stressstörung,* Diagnose bipolare Störung I oder SAD mit anderem saisonalen Muster als Herbst-Winter, *Fototherapie, instabile Psychotherapie,* Pharmakotherapie gegen Depression nach dem Ende der letzten „Winterdepression”, Schizophrenie, Substanzmissbrauch, erhöhte Krampfanfälligkeit

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Behandlungsart, Diagnose, Diagnosesystem und -kriterien, Symptomdauer, Altersbeschränkung
b: extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Responder während der Screeningphase, Therapieresistenz, Suizidalität und wichtige weitere psychiatrische Diagnosen
c: Ein- /Ausschlusskriterien nicht erschöpfend vorhanden, da vollständig nur im Studienprotokoll, das sich in einem nicht verfügbaren Appendix befand

CGI-S: Clinical Global Impression – Severity; DSM: Diagnostic and Statistical Manual; HAMD: Hamilton Depression Scale; MDD: Major Depressive Disorder; OCD: Obsessive Compulsive Disorder; PTSD: Posttraumatic Stress Disorder; SAD: Seasonal Affective Disorder

In Tabelle 39 und Tabelle 40 sind die Charakteristika der Studienpopulationen dargestellt.

Tabelle 39: Bupropion XL – Charakteristika der Studienpopulationen: Kurzzeitakutstudien

Studie	**N[a]**	**Alter [Jahre] (SD)[b]**	**Geschlecht w (%)[b]**	**HAMD-17 zu Studienbeginn (SD)[c,d]**	**MADRS zu Studienbeginn (SD)[d]**	**Studienabbrecher n (%)[b]**	**Mittlere Dosis [mg/d] (SD)**	**Mittlere Expositionszeit [d] (SD)**
AK130939								
BUP XL	*204*	*46 (12)*	*127 (63)*	*26,3 (5,3)*	*30,6 (4,8)*	*44 (22)*	*180 (36)*	*51 (13)*
VEN XR	*198*	*44 (12)*	*135 (68)*	*27,0 (4,6)*	*30,1 (5,1)*	*46 (23)*	*85 (16)*	*49 (18)*
Plc	*189*	*45 (11)*	*125 (67)*	*26,7 (5,1)*	*30,6 (5,2)*	*41 (22)*	*0*	*51 (14)*
WXL101497								
BUP XL	*188*	42 (12)	138 (74)	*26,9 (4,6)*	30,4 *(4,5)*	33 (18)	170 *(32)*	*52 (13)*
VEN XR	*189*	43 (11)	128 (68)	*26,6 (4,9)*	30,0 *(4,6)*	23 (12)	86 *(17)*	*54 (13)*
Plc	*199*	42 (12)	142 (72)	*26,6 (4,9)*	30,4 *(4,7)*	30 (15)	0	*53 (13)*
SCT-MD-35[e]								
BUP XL	*138*	*40 (13)*	*82 (61)*	*20,4 (4,2)*	*29,1 (4,2)*	*30 (22)*	*k.A.*	*48,4 (17,0)*
Placebo	*135*	*43 (14)*	*78 (59)*	*21,5 (3,6)*	*30,3 (4,0)*	*28 (21)*	*0*	*49,6 (15,3)*
AK130940								
BUP XL	*212*	70,9 (5,6)	157 (74)	*26,3 (4,5)*	29,5 *(4,9)*	*48* (23)	179 *(41)*	*61 (21)*
Plc	*208*	71,3 (5,9)	144 (70)	*26,5 (4,8)*	29,8 *(4,9)*	*46* (22)	0	*62 (19)*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Zahl der randomisierten Patienten
b: auf Safety-Population basierend
c: HAMD wurde nur bei Baseline für die Bestimmung der Einschlusskriterien erhoben, als Wirksamkeitsparameter wurde im Laufe der Studie nur MADRS verwendet
d: auf ITT-Population basierend
e: Die Escitalopram und Escitalopram / Bupropion Arme werden wegen zulassungswidriger Dosierung nicht ausgewertet.

BUP XL: Bupropion extended release; HAMD: Hamilton Depression Scale; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; Plc: Placebo; SD: Standarabweichung; VEN XR: Venlafaxin extended release; w: weiblich

Tabelle 40: Bupropion XL – Charakteristika der Studienpopulationen: Präventionsstudien zur „Winterdepression“

Studie	N[a]	Alter [J] (SD)[b]	Geschl. w (%)[b]	HAMD -17 zu Studien -beginn (SD)	Mittlere Anzahl Episoden einer SAD (SD)	SSRI / SNRI Behandlung in vorherigen Episoden n (%)	Studienabbrecher n (%)[b]	Patienten, die auf 300 mg/d titriert wurden n (%)	Mittlere Expositionszeit [d] (SD)
WELL 100006									
BUP XL	242	*41,2 (11,9)*	*164 (69)*	*2,6 (0,1)[c]*	*13,5 (10,2) N=239*	*67 (28,0)[d] N=239*	*100 (42)*	*204 (85)*	*121 (52)*
Plc	231	*40,9 (12,4)*	*159 (70)*	*2,3 (0,1)[c]*	*11,9 (9,4) N=228*	*66 (28,9)[d] N=228*	*123 (54)*	*203 (89)*	*113 (52)*
AK130930									
BUP XL	142	*41,9 (11,7)*	*106 (75)*	*2,8 (0,2)[c] N=140*	*13,7 (10,2) N=138*	*41 (29,1)[d] N=141*	*59 (42)*	*109 (77)*	*127 (56) N=135*
Plc	135	*43,0 (10,3)*	*95 (72)*	*2,6 (0,2)[c] N=132*	*14,7 (9,6) N=132*	*56 (42,4)[d] N=132*	*67 (51)*	*118 (89)*	*128 (54) N=129*
AK130936									
BUP XL	158	*41,8 (10,8)*	*104 (66)*	*2,6 (0,2)[c] N=156*	*13,5 (10,7) N=156*	*34 (21,7) N=157*	*53 (34)*	*121 (77)*	*133 (53) N=150*
Plc	153	*42,7 (11,2)*	*105 (70)*	*2,4 (0,2)[c] N=150*	*14,0 (10,0) N=151*	*36 (23,8) N=151*	*62 (41)*	*135 (89)*	*129 (50) N=143*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.

a: Zahl der randomisierten Patienten
b: auf Safety-Population basierend
c: Standardfehler
d: Prozente berechnet

BUP XL: Bupropion extended release; Geschl.: Geschlecht; HAMD: Hamilton Depression Scale; J: Jahre; Plc: Placebo; SD: Standarabweichung; SNRI: Selective Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor; SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor; w: weiblich

Eine Besonderheit der Akutstudien AK 130939/40 und WXL 101497 war, dass die Patienten mithilfe eines selbstadministrierten, über ein telefonisches interaktives Voice-Response System erhobenen HAMD-17 gescreent und bei Baseline untersucht wurden, während der Studie aber nur die MADRS erhoben wurde und auch alle Wirksamkeitsendpunkte auf der MADRS basierten. Auch der Einschluss erfolgte über den erhobenen HAMD-17 (Wert: 18 und mehr). Eine Konsequenz ist, dass die untere Grenze des Wertebereichs im Gegensatz zur

HAMD-17 bei Baseline bei der MADRS nicht in allen Gruppen identisch ist (Minimum HAMD-17: 18 in allen Studienarmen, Minimum MADRS: 14 bis 20). Da ein MADRS-Wert von 14 nahe am Remissionskriterium (11) liegt, fragt sich, wie die Verteilung der Patienten war. Nur für die Studie mit älteren Patienten war die Verteilung verfügbar; die „leichten" Depressionen (MADRS < 22) machten mit jeweils 4% in beiden Armen nur eine Minderheit aus. Für die anderen Studien blieb der Anteil der Patienten mit leichter Depression (MADRS < 22) unklar.

In den Akutstudien waren der mittlere Schweregrad, gemessen an der MADRS („moderat") und Geschlechteranteile (2/3 weiblich) in den Studienarmen ähnlich. Der auffällige Unterschied in den HAMD-17-Werten zu Studienbeginn zwischen den Studien AK 130939/40 und WXL 101497 gegenüber der Studie SCT-MD-35 bei sehr ähnlichem MADRS könnte auf den Unterschied in der Erfassung zurückgehen (Selbstbeurteilung in AK 130939/40 und WXL 101497 gegenüber üblicher Fremdbeurteilung in SCT-MD-35) [43].

Bei den Präventionsstudien zur „Winterdepression" war das mittlere Alter ebenfalls um die 40 und ähnlich jeweils in den beiden Armen. Auch die Geschlechterverteilung war mit etwa 2/3 Frauen ähnlich den Akutstudien und ebenfalls homogen verteilt. Letzteres galt auch für die Schwere der Erkrankung: Einschlusskriterium war das Nichtvorliegen einer akuten Episode einer „Winterdepression", was sich entsprechend in sehr kleinen Mittelwerten von 2 bis 3 auf der HAMD-17 widerspiegelte. Die Zahl vorangegangener „Winterdepressions-"Episoden je Patient betrug etwa zwischen 12 und 14. Der Anteil derjenigen Patienten, die zur Behandlung einer vorangegangenen Episode allein ein SSRI oder SNRI angewendet hatten, lag zwischen etwa 22 % und 42 %. Hinzu kamen in absteigender Häufigkeit nicht-medikamentöse Interventionen, Interventionen mit anderen Antidepressiva, mit Bupropion oder pflanzlichen Produkten.

Die Abbruchraten in den Akutstudien waren um die 20 % und ähnlich in den Studienarmen, während sie in den Präventionsstudien zur „Winterdepression" insgesamt mit > 40 % deutlich höher waren und konsistent höher in den Placeboarmen als in den Bupropionarmen. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass auch Rückfälle als Studienabbrecher gewertet wurden. Die Abbrecherraten ohne die Rückfälle waren entsprechend niedriger und lagen zwischen 19 % und 26 %.

Die mittleren Dosierungen lag in den Akutstudien mit 170 mg/d bis 180 mg/d Bupropion XL bzw. um die 85 mg/d Venlafaxin XR eher im unteren Bereich, während in den Präventionsstudien zwischen 77 % und 85 % der Patienten für die gesamte Studiendauer auf 300 mg/d hochtitriert wurden, sodass die mittleren Dosierungen von Bupropion XL wesentlich höher lagen.

5.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

5.2.2.1 Reboxetin

Für alle Studien und alle Studienendpunkte, die für die Zielgrößen dieses Berichtes in ihrer jeweiligen Operationalisierung herangezogen wurden, wurde anhand der vorhandenen Dokumente auf Studienebene das Verzerrungspotenzial eingeschätzt. Studienberichte vom Hersteller lagen von 7 anderweitig unpublizierten Studien vor. Zu den 10 publizierten Studien lagen von 8 Studien zusätzlich Studienberichte vor, von einer (014) lediglich ein Addendum zum Studienbericht. Bei 1 Studie (Berlanga 2006) war nur die Vollpublikation verfügbar.

Wenn die Methode der Doppelverblindung in hinreichendem Umfang in den Studienberichten beschrieben war, wurden eventuell verbleibende Unklarheiten hinsichtlich der Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung nicht zum Anlass der Hochstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene genommen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde mit einer Ausnahme (Studie 014) als niedrig eingestuft. In Studie 014 waren bei unklarer Verblindung zusätzlich die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung nicht beurteilbar. Daraus ergab sich die Einstufung des Verzerrungspotenzials dieser Studie als hoch.

Tabelle 41: Reboxetin – Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Studie	Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patientenfluss transparent	Verblindung: Patient	Verblindung: Behandler	Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
Kurzzeitakutstudien								
Aktiv- und placebokontrolliert								
014	Unklar	Unklar	Ja	Unklar	Unklar	Nein	Nein	Hoch
015	Adäquat	Adäquat	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
046	Unklar	Adäquat	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
047	Unklar	Adäquat	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
050	Unklar	Adäquat	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Placebokontrolliert								
045	Unklar	Adäquat	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
049	Unklar	Adäquat	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Aktivkontrolliert								
016	Adäquat	Adäquat	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
017	Unklar	Adäquat	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
022	Unklar	Adäquat	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
032	Unklar	Adäquat	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
052	Unklar	Adäquat	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Berlanga 2006	Unklar	Adäquat	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
In schwer depressiven stationären Patienten – placebokontrolliert								
091	Adäquat	Unklar	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Langzeitakutstudien – aktivkontrolliert								
043	Unklar	Adäquat	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

(Fortsetzung)

Tabelle 41 (Fortsetzung): Reboxetin – Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Studie				**Verblindung**				
	Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	**Verdeckung der Gruppenzuteilung**	**Patientenfluss transparent**	**Patient**	**Behandler**	**Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung**	**Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**
Rückfallpräventionsstudien								
013	Unklar	Unklar	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
034	Unklar	Adäquat	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

5.2.2.2 Mirtazapin

Für alle Studien und alle Studienendpunkte, die für die Zielgrößen dieses Berichtes in ihrer jeweiligen Operationalisierung herangezogen wurden, wurde anhand der vorhandenen Dokumente auf Studienebene das Verzerrungspotenzial eingeschätzt. Studienberichte vom Hersteller lagen von 11 anderweitig unpublizierten Studien vor. Auch zu den publizierten Studien lagen bis auf 5 Studien Studienberichte vor, aus denen ggf. Informationen herangezogen wurden, wenn jene aus der Vollpublikation alleine nicht hinreichten.

Da die Methode der Doppelverblindung in hinreichendem Umfang in den Studienberichten beschrieben war, wurde die verbleibende Unklarheit hinsichtlich der Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung nicht zum Anlass der Hochstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene genommen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde mit 2 Ausnahmen als niedrig eingestuft.

Tabelle 42: Mirtazapin – Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Studie	Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patientenfluss transparent	Verblindung		Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
				Patient	Behandler			
Kurzzeitakutstudien								
Aktiv- und placebokontrolliert								
003-048	Unklar	Unklar	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Placebokontrolliert								
003-002	Unklar	Unklar	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
003-003	Unklar	Unklar	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
003-008	Unklar	Unklar	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
003-020	Unklar	Unklar	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
003-021	Unklar	Unklar	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
003-022	Unklar	Unklar	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
003-024	Unklar	Unklar	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
003-042	Unklar	Unklar	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
84023	Unklar	Unklar	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Aktivkontrolliert								
22521	Unklar	Adäquat	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
22532	Unklar	Adäquat	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
9902	Unklar	Adäquat	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
C-1763	Unklar	Unklar	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
E-1559	Unklar	Adäquat	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
E-1569	Unklar	Adäquat	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
E-1639	Adäquat	Adäquat	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
E-1690	Unklar	Unklar	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Amini 2005	Unklar	Unklar	Ja	Unklar[a,b]	Unklar[a,b]	Nein	Nein	Hoch
Winokur 2003	Unklar	Unklar	Nein[b,c]	Unklar	Unklar	Ja[b,d]	Nein	Hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 42 (Fortsetzung): Mirtazapin – Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Studie	Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patientenfluss transparent	Verblindung		Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
				Patient	Behandler			
Studie mit SSRI-resistenten Patienten – Aktivkontrolliert								
003-900	Unklar	Unklar	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Kurzzeitakutstudien mit älteren Patienten								
Aktiv- und placebokontrolliert								
003-023	Unklar	Unklar	Ja	Ja	Ja	*Nein*	Nein	Niedrig
Aktivkontrolliert								
88013	Unklar	Unklar	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
003-901	Unklar	Unklar	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Kurzzeitakutstudie nach akutem Herzinfarkt – placebokontrolliert								
Honig 2007	Adäquat	Unklar	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Langzeitakutstudie – Aktivkontrolliert								
E-1721	Adäquat	Unklar	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Rückfallpräventionsstudien – placebokontrolliert								
003-041	Unklar	Unklar	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

a: keinerlei Erläuterung wie Doppelverblindung erreicht wurde
b: führt zur Abwertung der Studie
c: unklar, welche Patienten vor bzw. nach Randomisierung aus welchen Armen abgebrochen haben
d: wichtige Zielgröße, antidepressive Wirkung, nicht berichtet, willkürliche Auswahl berichteter Endpunkte, die alle statistisch signifikante Ergebnisse zeigen

SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

5.2.2.3 Bupropion XL

Für alle Studien und alle Studienendpunkte, die für die Zielgrößen dieses Berichtes in ihrer jeweiligen Operationalisierung herangezogen wurden, lagen Studienberichte vom Hersteller vor. Für alle Studien wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Tabelle 43: Bupropion XL – Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Studie	Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patientenfluss transparent	Verblindung		Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
				Patient	Behandler			
Kurzzeitakutstudien – aktiv- und placebokontrolliert								
AK130939	Adäquat	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
WXL101497	Adäquat	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Kurzzeitakutstudie – placebokontrolliert								
SCT-MD-35	Adäquat	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Kurzzeitakutstudie mit älteren Patienten – placebokontrolliert								
AK130940	Adäquat	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Rückfallpräventionsstudien zur „Winterdepression“ – placebokontrolliert								
AK130930	Adäquat	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
AK130936	Adäquat	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
100006	Adäquat	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

5.3 Ergebnisse zu den Therapiezielen

5.3.1 Reboxetin

In Tabelle 44 ist zusammengefasst, zu welchen Zielgrößen in den Akutstudien Daten vorhanden waren. Die Ergebnisse werden in den Abschnitten 5.3.1.1.1 bis 5.3.1.1.9 berichtet.

Tabelle 44: Reboxetin – Matrix der berichteten Zielgrößen in den Akutstudien

	Zielgröße									
	Depression								Einzel- / Begleitsymptome	
Studie	**Remission**	**Response**	**Mittlere Änderung**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	**Soziales Funktionsniveau**	**UE / SUE / Abbrecher wegen UE**	**Mortalität**	**Suizidalität/Suizide**	**Energie**	**Sexuelle Dysfunktion**
Kurzzeitakutstudien										
Aktiv- und placebokontrolliert										
014	•	•	•		•	•	•			
015	•	•	•			•	•	•		
046	•	•	•	•[a]	•	•	•	•	•	
047	•	•	•	•[a]	•	•	•	•	•	
050	•	•	•	•	•	•	•	•		(•)[b]
Placebokontrolliert										
045	•	•	•			•	•	•		
049	•	•	•			•	•	•		
Aktivkontrolliert										
016	•	•	•		•	•	•	•		
017	•	•	•			•	•	•		
022		•	•		•	•	•	•	•	
032	•	•	•		•	•	•	•		
052	•	•	•	•	•	•	•	•		(•)[b]
Berlanga 2006	•	•	•							
In schwer depressiven stationären Patienten – placebokontrolliert										
091		•	•			•				
Langzeitakutstudie – aktivkontrolliert										
043	•	•	•		•	•	•	•		

(•):Endpunkt im Methodenteil als durchgeführt angegeben, aber keine Ergebnisse berichtet bzw. nicht in extrahierbarer Form berichtet

a: nur 2 von 8 Domänen der SF-36 geplant und berichtet

b: nur Einzelitems des Rush Sexual Inventory berichtet, daher nicht extrahiert

Tabelle 45 zeigt, zu welchen Zielgrößen in den Rückfallpräventionsstudien Daten vorhanden waren. Die Ergebnisse der Rückfallpräventionsstudien werden in den Abschnitten 5.3.1.4.1 bis 5.3.1.4.5 präsentiert.

Tabelle 45: Reboxetin – Matrix der berichteten Zielgrößen in den Rückfallpräventionsstudien

	Zielgröße									
	Depression									
Studie	**Rückfallrate**	**Zeit bis Rückfall**	**Änderung**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	**Soziales Funktionsniveau**	**UE / SUE / Abbrecher wg. UE**	**Mortalität**	**Suizidalität / Suizide**	**Sexuelle Dysfunktion**
Rückfallpräventionsstudien									
013	•	•	•			•	•	•	
034	•	•	•	(•)	(•)	•	•	•	(•)
(•): Endpunkt im Methodenteil als durchgeführt angegeben, aber keine Ergebnisse berichtet									

Die Daten werden im Folgenden für die Kurzzeitakutstudien (6 bis 12 Wochen Behandlungsdauer), für die Langzeitakutstudie (24 Wochen Behandlungsdauer; beide in Abschnitt 5.3.1.1) und für die Rückfallpräventionsstudien (in Abschnitt 5.3.1.4) getrennt dargestellt. Bei den aktivkontrollierten Studien erfolgt die Darstellung sowohl in Bezug auf die Einzelwirkstoffe als auch auf die jeweilige Wirkstoffklasse (sofern keine Heterogenität vorliegt) der Vergleichssubstanzen. Als Wirkstoffklasse definiert sind die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und die trizyklischen Antidepressiva (TZA).

5.3.1.1 Reboxetin – Akutstudien

Die Operationalisierungen dichotomisierter Zielgrößen zum antidepressiven Nutzen in den eingeschlossenen Studien sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 46: Reboxetin – Definitionen für Remission und Response

Studie	Definition Remission[a]	Definition Response[a]
Kurzzeitakutstudien		
Aktiv- und placebokontrolliert		
014	HAMD-21 ≤ 10	50 % Reduktion im HAMD-21-Wert von Studienbeginn bis -ende
015	*HAMD-21 ≤ 10*	*50 % Reduktion im HAMD-21-Wert von Studienbeginn bis -ende*
046	*HAMD-21 ≤ 10*	*50 % Reduktion im HAMD-21-Wert von Studienbeginn bis -ende*
047	*HAMD-21 ≤ 10*	*50 % Reduktion im HAMD-21-Wert von Studienbeginn bis -ende*
050	*HAMD-21 ≤ 10*	*50 % Reduktion im HAMD-21-Wert von Studienbeginn bis -ende*
Placebokontrolliert		
045	*HAMD-21 ≤ 10*	*50 % Reduktion im HAMD-21-Wert von Studienbeginn bis -ende*
049	*HAMD-21 ≤ 10*	*50 % Reduktion im HAMD-21-Wert von Studienbeginn bis -ende*
Aktivkontrolliert		
016	HAMD-21 ≤ 10	50 % Reduktion im HAMD-21-Wert von Studienbeginn bis -ende
017	HAMD-21 ≤ 10	50 % Reduktion im HAMD-21-Wert von Studienbeginn bis -ende
022	*HAMD-17 ≤ 10*	*50 % Reduktion im HAMD-17-Wert von Studienbeginn bis -ende*
032	*HAMD-21 ≤ 10*	*50 % Reduktion im HAMD-21-Wert von Studienbeginn bis -ende*
052	*HAMD-17 ≤ 10*	*50 % Reduktion im HAMD-17-Wert von Studienbeginn bis -ende*
Berlanga 2006	HAMD-21 ≤ 8	50 % Reduktion im HAMD-21-Wert von Studienbeginn bis -ende
In schwer depressiven stationären Patienten – placebokontrolliert		
091	-	50 % Reduktion im HAMD-21-Wert von Studienbeginn bis -ende
Langzeitakutstudie – aktivkontrolliert		
043	HAMD-21 ≤ 10	50 % Reduktion im HAMD-21-Wert von Studienbeginn bis -ende

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Unterlagen der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie

a: Extrahierte Definitionen enthalten lediglich für diese Nutzenbewertung potenziell relevante Kriterien. Die Versionen der jeweiligen Skalen (z. B. HAMD) sind angegeben, soweit sie den vorliegenden Daten zu entnehmen waren.

HAMD: Hamilton Depression Scale

5.3.1.1.1 Remission

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Das Verzerrungspotenzial für die Zielgröße Remission wurde in der Mehrzahl der Studien mit Daten zu diesem Endpunkt als „niedrig“ bewertet. Grund für die Bewertung mit „hoch“ war in den betreffenden Studien entweder die Verletzung des ITT-Prinzips oder ein hohes

Verzerrungspotenzial auf Studienebene wegen unklaren Concealments und unklarer Verblindung.

Tabelle 47: Reboxetin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Remission

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
014	Hoch	Unklar	Unklar	Adäquat	Nein	Nein	Hoch
015	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
046	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
047	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
050	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
045	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
049	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
016	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
017	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
032	Niedrig	Ja	Indäquat[a,b]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch
052	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
Berlanga 2006	Niedrig	Ja	Indäquat[a,b]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch
043	Niedrig	Ja	Indäquat[a,b,c]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch[c]

a: führt zu einem hohen Verzerrungspotenzial
b: Differenz des Anteils fehlender Werte (in der Auswertepopulation im Vergleich zu den behandelten Patienten) zwischen den Studienarmen > 5 % absolut
c: statistisch signifikantes Ergebnis ändert sich in der Worst-Case-Analyse in seiner Grundaussage

ITT: Intention-to-Treat

Der Vergleich der Rate der Patienten mit Remission in der Langzeitakutstudie 043 ergab einen statistisch signifikanten Nachteil von Reboxetin im Vergleich zu Citalopram. Das Verzerrungspotenzial der Studie 043 wurde auf Zielgrößenebene wegen Verletzung des ITT-Prinzips (7,0 % absolute Differenz in der Größe der Auswertepopulation zwischen den Gruppen[5]) als hoch eingestuft. Um den Einfluss der Differenz im Anteil ausgewerteter Patienten zwischen den Studienarmen zu untersuchen, wurde eine Worst-Case-Analyse durchgeführt. In dieser Worst-Case-Analyse (Annahme, dass alle fehlenden Patienten der Reboxetingruppe eine Remission erreichten und alle fehlenden Patienten der

[5] Reboxetin: 156/181 (86,2 %); Citalopram: 164/176 (93,2 %)

Citalopramgruppe eine Remission nicht erreichten) lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mehr vor (p = 0,50). Das Ergebnis der Analyse veränderte sich durch die Behebung des verzerrenden Aspekts also in seiner Grundaussage, die Einstufung der Analyse als potenziell hochverzerrt wurde durch die Worst-Case-Analyse bestätigt.

Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse zur Zielgröße Remission dargestellt, zunächst für die Kurzzeitakutstudien, dann für die Langzeitakutstudie. Die Remissionsraten fehlten nur für 2 der 15 Akutstudien (1 für den Vergleich mit Dothiepin, 1 für den Vergleich mit Placebo).

Die Meta-Analysen der Kurzzeitakutstudien für den Vergleich von Reboxetin zu Placebo sind in Abbildung 6, zu den SSRI als Klasse in Abbildung 7, im Vergleich zu den Einzelwirkstoffen in Abbildung 8 und Abbildung 9 und im Vergleich zu Imipramin in Abbildung 10 dargestellt. Alle den Darstellungen zugrunde liegenden Daten finden sich in Tabelle 48.

Reboxetin vs. Placebo

Für den Vergleich von Reboxetin und Placebo bezüglich der Zielgröße Remission waren in den Kurzzeitakutstudien Daten aus 7 von insgesamt 8 placebokontrollierten Studien verfügbar. Nur für die Studie 091 mit schwer depressiven stationär behandelten Patienten lagen keine Daten vor.

Nur 1 der 7 Studien mit verfügbaren Daten zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil von Reboxetin gegenüber Placebo bezüglich der Zielgröße Remission, während in 2 Studien die OR unter 1 lag. In der Meta-Analyse der 7 Studien mit verfügbaren Daten zeigte sich bei moderater Heterogenität (I^2 = 49,0 %) kein statistisch signifikanter Vorteil von Reboxetin gegenüber Placebo bezüglich der Zielgröße Remission.

Ein Nutzen von Reboxetin in der Kurzzeitakuttherapie gegenüber Placebo bezüglich der Zielgröße Remission ist somit nicht belegt.

Abbildung 6: Meta-Analyse zur Remission: Reboxetin gegenüber Placebo

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

Reboxetin vs. SSRI

Für den Vergleich von Reboxetin mit den SSRI bezüglich der Zielgröße Remission waren in den Kurzzeitakutstudien Daten aus allen insgesamt 8 SSRI-kontrollierten Studien verfügbar.

In der Meta-Analyse aller 8 Studien mit verfügbaren Daten zeigte sich bezüglich der Zielgröße Remission bei niedriger Heterogenität ($I^2 = 4{,}6$ %) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und den SSRI zugunsten der SSRI.

Damit ist ein geringerer Nutzen von Reboxetin gegenüber den SSRI für die Kurzzeitakuttherapie bezüglich der Zielgröße Remission belegt.

Abbildung 7: Meta-Analyse zur Remission: Reboxetin gegenüber SSRI

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

Reboxetin vs. Fluoxetin

Für den Vergleich von Reboxetin mit Fluoxetin bezüglich der Zielgröße Remission waren in den Kurzzeitakutstudien Daten aus allen insgesamt 4 Fluoxetin-kontrollierten Studien verfügbar.

In der Meta-Analyse dieser 4 Studien zeigte sich bezüglich der Zielgröße Remission bei moderater Heterogenität ($I^2 = 16{,}1$ %) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und Fluoxetin.

Damit ist ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Reboxetin gegenüber Fluoxetin in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der Zielgröße Remission nicht belegt.

Remission
Reboxetin vs. Fluoxetin

Studie	Reboxetin n/N	Fluoxetin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
014	60/126	57/127		32.61	1.12 [0.68, 1.83]
050	48/144	66/144		34.49	0.59 [0.37, 0.95]
016	51/79	58/89		21.63	0.97 [0.52, 1.84]
032	14/38	16/40		11.27	0.88 [0.35, 2.18]
Gesamt (95%-KI)	173/387	197/400		100.00	0.85 [0.62, 1.16]

Heterogenität: Q=3.58, df=3 (p=0.311), I²=16.1%
Gesamteffekt: Z Score=-1.02 (p=0.306), tau²=0.017

Abbildung 8: Meta-Analyse zur Remission: Reboxetin gegenüber Fluoxetin

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

Reboxetin vs. Paroxetin

Für den Vergleich von Reboxetin mit Paroxetin bezüglich der Zielgröße Remission waren in den Kurzzeitakutstudien Daten aus allen insgesamt 3 Paroxetin-kontrollierten Studien verfügbar.

In der Meta-Analyse dieser 3 Studien zeigte sich bezüglich der Zielgröße Remission bei moderater Heterogenität ($I^2 = 40{,}8$ %) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und Paroxetin.

Damit ist in der Kurzzeitakuttherapie ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Reboxetin gegenüber Paroxetin bezüglich der Zielgröße Remission nicht belegt.

Abbildung 9: Meta-Analyse zur Remission: Reboxetin gegenüber Paroxetin

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

Reboxetin vs. Citalopram

In der einzigen Citalopram-kontrollierten Studie bezüglich der Zielgröße Remission zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und Citalopram (siehe Tabelle 48).

Damit ist ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Reboxetin gegenüber Citalopram bezüglich der Zielgröße Remission in der Kurzzeitakuttherapie nicht belegt.

Reboxetin vs. Imipramin

Für den Vergleich von Reboxetin mit Imipramin bezüglich der Zielgröße Remission waren in den Kurzzeitakutstudien Daten aus allen beiden Imipramin-kontrollierten Studien verfügbar.

In der Meta-Analyse der 2 Studien mit Daten ergab sich eine hohe Heterogenität (I^2 = 57,8 %). Ein gemeinsamer Punktschätzer wurde daher nicht berechnet.

Durch die Betrachtung verschiedener Faktoren, die die Heterogenität erklären könnten (siehe Abschnitt 5.3.1.2), konnte kein entsprechender Effektmodifikator identifiziert werden. Die Gründe für die Heterogenität bleiben unklar.

In einer Studie ergab sich ein numerischer, nicht statistisch signifikanter Vorteil, in der anderen ein numerischer, nicht statistisch signifikanter Nachteil von Reboxetin gegenüber Imipramin.

In der Kurzzeitakuttherapie ist damit ein Zusatznutzen von Reboxetin gegenüber Imipramin bezüglich der Zielgröße Remission nicht belegt.

Abbildung 10: Meta-Analyse zur Remission: Reboxetin gegenüber Imipramin

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

Langzeitakutstudie

Reboxetin vs. Citalopram

In der Langzeitakutstudie 043 über 24 Wochen Behandlung ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und Citalopram (siehe Tabelle 48) zugunsten von Citalopram.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wurde als hoch eingestuft (Verletzung des ITT-Prinzips). Diese Einstufung wurde durch eine Worst-Case-Analyse unterstützt (siehe Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene am Beginn dieses Abschnitts). Damit ergibt sich aus Studie 043 wegen des hohen Verzerrungspotenzials trotz eines statistisch signifikanten Gruppenunterschieds kein Beleg für einen geringeren Nutzen von Reboxetin im Vergleich zu Citalopram bezüglich der Remission in der Langzeitakuttherapie.

Tabelle 48: Reboxetin – Remissionsraten

Studie	N[a]	HAMD Remissionsrate N (%)[b,c]	Gruppenunterschied[b] Differenz [95 %-KI]; p-Wert	
			vs. Placebo-Kontrolle	vs. Aktiv-Kontrolle
Kurzzeitakutstudien				
Aktiv- und placebokontrolliert				
014				
Reboxetin	126	k.A. (47,6)	k.A.; <0,01	k.A.
Fluoxetin	127	k.A. (45,2)	k.A.; <0,01	
Placebo	128	k.A. (26,6)		
015				
Reboxetin	*110*	*47 (42,7)*	*k.A.; 0,379*	*k.A.*
Imipramin	*111*	*56 (50,5)*	*k.A.; 0,042*	
Placebo	*111*	*40 (36,0)*		
046				
Reboxetin	*252[d]*	*132 (52,4)*	*k.A.; 0,603*	*k.A.*
Paroxetin	*243[d]*	*152 (62,6)*	*k.A.; 0,004*	
Placebo	*247[d]*	*124 (50,2)*		
047				
Reboxetin	*238[d]*	*109 (45,8)*	*k.A.; 0,453*	*k.A.*
Paroxetin	*242[d]*	*109 (45,0)*	*k.A.; 0,615*	
Placebo	*239[d]*	*101 (42,3)*		
050				
Reboxetin	*144[d]*	*48 (33,3)*	*k.A.*	*k.A.*
Fluoxetin	*144[d]*	*66 (45,8)*	*k.A.*	
Placebo	*143[d]*	*54 (37,8)*		
Placebokontrolliert				
045				
Reboxetin	*88*	*30 (34,1)*	*n.s.*	-
Placebo	*86*	*33 (38,4)*		
049				
Reboxetin	*106*	*k.A. (27,7)*	*n.s.*	-
Placebo	*104*	*k.A. (25,7)*		
Aktivkontrolliert				
016				
Reboxetin	79[e]	k.A. (67,2)[f]		k.A.
Fluoxetin	89[e]	k.A. (66,8)[f]		
017				
Reboxetin	127	k.A. (52,0)		k.A.
Imipramin	121	k.A. (45,5)		
022				
Reboxetin	*135*	*k.A.*		*k.A.*
Dothiepin	*150*	*k.A.*		

(Fortsetzung)

Tabelle 48 (Fortsetzung): Reboxetin – Remissionsraten

Studie	N[a]	HAMD Remissionsrate N (%)[b,c]	Gruppenunterschied[b] Differenz [95 %-KI]; p-Wert	
			vs. Placebo-Kontrolle	vs. Aktiv-Kontrolle
Aktivkontrolliert (Fortsetzung)				
032				
Reboxetin	*38[d]*	*14 (36,8)*		*k.A.; 0,593*
Fluoxetin	*40[d]*	*16 (40,0)*		
052				
Reboxetin	*152*	*69 (45,4)*		*k.A.; 0,151*
Paroxetin	*164*	*89 (54,3)*		
Berlanga 2006				
Reboxetin	42[g]	12 (28,6)[h]		0,64 [0,26; 1,57]; 0,362[i]
Citalopram	44[g]	17 (38,6)[h]		
In schwer depressiven stationären Patienten – placebokontrolliert				
091				
Reboxetin		Keine Remissionsrate berechnet		
Placebo				
Langzeitakutstudien – aktivkontrolliert				
043				
Reboxetin	*156*	*97 (61,8)*		0,51 [0,32; 0,83]; 0,003
Citalopram	*164*	*125 (76,2)*		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Unterlagen der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie
a: Zahl der Patienten in Auswertung aus ITT-Population
b: wenn nicht anders angegeben: LOCF-Auswertung
c: wenn nicht anders angegeben: Daten zu HAMD-Version und Remissionsdefinition aus Tabelle 46
d: Zahl der ausgewerteten Patienten aus der Ereignisrate und den Prozenten zurückgerechnet
e: randomisierte Patienten
f: aus Abbildung geschätzt
g: Ausgewertet wurden diejenigen Patienten, die mindestens 4 Wochen Behandlung bekamen.
h: selbst berechnet aus den separat nach Geschlecht angegebenen Werten in der Publikation
i: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [185])

HAMD: Hamilton Depression Scale; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angaben; LOCF: Last Observation Carried Forward; vs.: versus

5.3.1.1.2 Response

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Das Verzerrungspotenzial für die Zielgröße Response wurde in der Mehrzahl der Studien mit Daten zu diesem Endpunkt als „niedrig“ bewertet. Grund für die Bewertung mit „hoch“ war in den betreffenden Studien entweder die Verletzung des ITT-Prinzips oder ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene wegen unklaren Concealments und unklarer Verblindung.

Tabelle 49: Reboxetin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Response

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
014	Hoch[a]	Unklar	Unklar	Adäquat	Nein	Nein	Hoch
015	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
046	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
047	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
050	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
045	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
049	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
016	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
017	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
022	Niedrig	Ja	Indäquat[a,b,c]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch[c]
032	Niedrig	Ja	Indäquat[a,b]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch
052	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
Berlanga 2006	Niedrig	Ja	Indäquat[a,b]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch
091	Niedrig	Ja	Indäquat[a,b,d]	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig[d]
043	Niedrig	Ja	Indäquat[a,b]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch

a: führt zu einem hohen Verzerrungspotenzial
b: Differenz des Anteils fehlender Werte (in der Auswertepopulation im Vergleich zu den behandelten Patienten) zwischen den Studienarmen > 5 % absolut
c: statistisch signifikantes Ergebnis ändert sich in einer Worst-Case-Analyse in seiner Grundaussage
d: statistisch signifikantes Ergebnis ändert sich in einer Worst-Case-Analyse in seiner Grundaussage nicht

ITT: Intention-to-Treat

Der Vergleich der Rate der Patienten mit Response in der Studie 022 zeigte einen statistisch signifikanten Nachteil für Reboxetin im Vergleich zu Dothiepin. Das Verzerrungspotenzial der Studie 022 wurde auf Zielgrößenebene wegen Verletzung des ITT-Prinzips (6,9 % absolute Differenz in der Größe der Auswertepopulation zwischen den Gruppen[6]) als hoch eingestuft. Um den Einfluss der Differenz im Anteil ausgewerteter Patienten zwischen den Studienarmen zu untersuchen, wurde eine Worst-Case-Analyse durchgeführt. In dieser Worst-Case-Analyse (Annahme, dass alle fehlenden Patienten der Reboxetingruppe eine Response erreichten und alle fehlenden Patienten der Dothiepingruppe eine Response nicht erreichten) lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mehr vor (p = 0,157). Das Ergebnis der Analyse veränderte sich durch die Behebung des verzerrenden Aspekts also in seiner Grundaussage, die Einstufung der Analyse als potenziell hochverzerrt wurde durch die Worst-Case-Analyse bestätigt.

Der Vergleich der Rate der Patienten mit Response in der Studie 091 zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Reboxetin im Vergleich zu Placebo. Das Verzerrungspotenzial der Studie 091 wurde auf Zielgrößenebene wegen Verletzung des ITT-Prinzips (7,1 % absolute Differenz in der Größe der Auswertepopulation zwischen den Gruppen[7]) zunächst als hoch bewertet. Der sehr große Effekt wurde durch eine Worst-Case-Betrachtung hinsichtlich der Verletzung des ITT-Prinzips (Annahme, dass alle fehlenden Patienten der Placebogruppe Responder und alle fehlenden Patienten der Reboxetingruppe keine Responder waren) deutlich reduziert, blieb aber statistisch signifikant (OR = 6,25; 95 %-KI [1,96; 19,93]). Damit veränderten sich die Ergebnisse der Analyse bei Behebung des verzerrenden Aspekts in ihrer Grundaussage nicht. Für die Zielgröße Response wird das Verzerrungspotenzial in der Studie 091 deshalb nicht mehr als hoch eingestuft.

Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse zur Zielgröße Response dargestellt, zunächst für die Kurzzeitakutstudien, dann für die Langzeitakutstudie. Die Responseraten fehlten in keiner der 15 Akutstudien.

Die Meta-Analysen der Kurzzeitakutstudien für den Vergleich von Reboxetin zu Placebo sind in Abbildung 11, zu den SSRI als Klasse in Abbildung 14, im Vergleich zu den Einzelwirkstoffen in Abbildung 15 und Abbildung 16, im Vergleich zu den TZA in Abbildung 17 und im Vergleich zu Imipramin in Abbildung 18 dargestellt. Alle den Darstellungen zugrunde liegenden Daten finden sich in Tabelle 50.

[6] Reboxetin: 135/145 (93,1 %); Dothiepin: 150/150 (100 %)
[7] Reboxetin: 27/28 Patienten (96,4%); Placebo: 25/28 Patienten (89,3%)

Reboxetin vs. Placebo

Für den Vergleich von Reboxetin und Placebo bezüglich der Zielgröße Response waren in den Kurzzeitakutstudien Daten aus allen 8 placebokontrollierten Studien verfügbar.

In der Meta-Analyse der 8 Studien mit Daten ergab sich eine hohe Heterogenität (I^2 = 67,3 %). Ein gemeinsamer Punktschätzer wurde daher nicht berechnet.

Abbildung 11: Meta-Analyse zur Response: Reboxetin gegenüber Placebo

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

Auffällig ist der von allen anderen Studien stark abweichende Effekt (OR = 11,43; 95 %-KI [3,10; 42,12]) in der Studie 091 mit schwer depressiven, stationär behandelten Patienten.

Abgesehen von dieser Studie hat nur eine weitere (014) einen statistisch signifikanten Effekt. Wie für die Zielgröße Remission haben 2 Studien auch für die Zielgröße Response eine OR von unter 1.

Im Abschnitt „Sensitivitätsanalysen“ (5.3.1.2) wird die Heterogenität weiter untersucht. In den Meta-Regressionsanalysen ergab sich als wahrscheinlicher Effektmodifikator das Versorgungssetting (p = 0,001 für den Interaktionstest). In Abbildung 12 werden die Daten für die beiden Studienpools bezüglich des Versorgungssettings dargestellt (stationär bzw. ambulant behandelte Patienten).

Abbildung 12: Meta-Analyse zur Response: Reboxetin gegenüber Placebo: stationäre Patienten (oben), ambulante Patienten (unten)

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

In der Studie 091 mit stationär behandelten Patienten war die Responderrate unter Reboxetin statistisch signifikant höher als unter Placebo. In der Meta-Analyse der Studien mit ambulant behandelten Patienten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und Placebo.

Zur Überprüfung der Robustheit dieses Befundes wurden alle Studien mit Ausnahme der Studie, von der bekannt war, dass sie ausschließlich stationär behandelte Patienten eingeschlossen hatte (Studie 091), zusammengefasst (siehe Abbildung 13). In diesem Studienpool ergab sich bei moderater Heterogenität (I^2 = 42,1 %) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und Placebo hinsichtlich der Zielgröße Response.

Abbildung 13: Meta-Analyse zur Response: Reboxetin gegenüber Placebo: Studien ohne diejenige Studie mit ausschließlich stationären Patienten

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

Zusammenfassend ergibt sich somit in der Kurzzeitakuttherapie kein Beleg für einen Nutzen von Reboxetin gegenüber Placebo hinsichtlich der Zielgröße Response bei Patienten in ambulanter Behandlung. Für Patienten in stationärer Behandlung ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Reboxetin bezüglich der Response.

Reboxetin vs. SSRI

Für den Vergleich von Reboxetin mit den SSRI bezüglich der Zielgröße Response waren in den Kurzzeitakutstudien Daten aus allen 8 SSRI-kontrollierten Studien verfügbar.

In der Meta-Analyse aller 8 Studien zeigte sich bezüglich der Zielgröße Response bei homogener Datenlage ($I^2 = 0$ %) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und den SSRI zugunsten der SSRI.

Damit ist in der Kurzzeitakuttherapie ein geringerer Nutzen von Reboxetin gegenüber den SSRI bezüglich der Zielgröße Response belegt.

Abbildung 14: Meta-Analyse zur Response: Reboxetin gegenüber den SSRI

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

Reboxetin vs. Fluoxetin

Für den Vergleich von Reboxetin mit Fluoxetin bezüglich der Zielgröße Response waren in den Kurzzeitakutstudien Daten aus allen 4 Fluoxetin-kontrollierten Studien verfügbar.

In der Meta-Analyse dieser 4 Studien zeigte sich bezüglich der Zielgröße Response bei niedriger Heterogenität ($I^2 = 9{,}6$ %) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und Fluoxetin.

Damit ist ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Reboxetin gegenüber Fluoxetin in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der Zielgröße Response nicht belegt.

Abbildung 15: Meta-Analyse zur Response: Reboxetin gegenüber Fluoxetin

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

Reboxetin vs. Paroxetin

Für den Vergleich von Reboxetin mit Paroxetin bezüglich der Zielgröße Response waren in den Kurzzeitakutstudien Daten aus allen 3 Paroxetin-kontrollierten Studien verfügbar.

In der Meta-Analyse dieser 3 Studien zeigte sich bezüglich der Zielgröße Response bei homogener Datenlage ($I^2 = 0$ %) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und Paroxetin zugunsten von Paroxetin.

Damit ist ein geringerer Nutzen von Reboxetin gegenüber Paroxetin bezüglich der Zielgröße Response in der Kurzzeitakuttherapie belegt.

Abbildung 16: Meta-Analyse zur Response: Reboxetin gegenüber Paroxetin

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

Reboxetin vs. Citalopram

In der einzigen Citalopram-kontrollierten Studie bezüglich der Zielgröße Response (Berlanga 2006) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und Citalopram (siehe Tabelle 50).

Damit ist in der Kurzzeitakuttherapie ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Reboxetin gegenüber Citalopram bezüglich der Zielgröße Response nicht belegt.

Reboxetin vs. TZA

Für den Vergleich von Reboxetin mit den TZA bezüglich der Zielgröße Response waren in den Kurzzeitakutstudien Daten aus allen 3 TZA-kontrollierten Studien verfügbar.

In der Meta-Analyse der 3 Studien ergab sich eine hohe Heterogenität (I^2 = 76,4 %). Ein gemeinsamer Punktschätzer wurde daher nicht berechnet.

Da – wie im Folgenden gezeigt – ein Teil der Heterogenität auf die unterschiedlichen Wirkstoffe zurückgeführt werden kann, wird – wie im Berichtsplan definiert – an dieser Stelle auf eine Nutzenaussage für Reboxetin gegenüber der Wirkstoffklasse der TZA bezüglich der Zielgröße Response verzichtet.

Abbildung 17: Meta-Analyse zur Response: Reboxetin gegenüber den TZA

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

Reboxetin vs. Imipramin

Für den Vergleich von Reboxetin mit Imipramin bezüglich der Zielgröße Response waren in den Kurzzeitakutstudien Daten aus allen beiden Imipramin-kontrollierten Studien verfügbar.

In der Meta-Analyse der 2 Studien ergab sich eine hohe Heterogenität (I^2 = 66,1 %). Ein gemeinsamer Punktschätzer wurde daher nicht berechnet.

Durch die Betrachtung verschiedener Faktoren, die die Heterogenität erklären könnten (siehe Abschnitt 5.3.1.2), konnte kein entsprechender Effektmodifikator identifiziert werden. Die Gründe für die Heterogenität bleiben unklar.

Eine der beiden Studien zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Reboxetin, während die andere Studie keinen statistisch signifikanten Unterschied mit numerischem (OR < 1) Vorteil von Imipramin zeigte.

In der Gesamtschau ist somit ein Zusatznutzen von Reboxetin gegenüber Imipramin bezüglich der Zielgröße Response in der Kurzzeitakuttherapie nicht belegt.

Abbildung 18: Meta-Analyse zur Response: Reboxetin gegenüber Imipramin

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

Reboxetin vs. Dothiepin

In der einzigen Dothiepin-kontrollierten Studie (022) ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und Dothiepin zugunsten von Dothiepin (siehe Tabelle 50).

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wurde als hoch eingestuft. Diese Einstufung wurde durch eine Worst-Case-Analyse unterstützt (siehe Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene am Beginn dieses Abschnitts). Damit ergibt sich trotz des statistisch signifikanten Unterschieds kein Beleg für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von Reboxetin gegenüber Dothiepin in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der Zielgröße Response.

Langzeitakutstudie

Reboxetin vs. Citalopram

In der Langzeitakutstudie 043 über 24 Wochen Behandlung ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und Citalopram (siehe Tabelle 50).

Ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Reboxetin gegenüber Citalopram bezüglich der Zielgröße Response für die Langzeitakuttherapie ist somit nicht belegt.

Tabelle 50: Reboxetin – Responseraten

Studie	N[a]	HAMD Responserate N (%)[b,c]	Gruppenunterschied[b] Differenz [95 %-KI]; p-Wert	
			vs. Placebo-Kontrolle	vs. Aktiv-Kontrolle
Kurzzeitakutstudien				
Aktiv- und placebokontrolliert				
014				
Reboxetin	126	k.A. (55,6)	k.A.; <0,01	k.A.
Fluoxetin	127	k.A. (56,3)	k.A.; <0,01	
Placebo	128	k.A. (33,6)		
015				
Reboxetin	*110*	*65 (59,1)*	*k.A.;0,375*	*k.A.*
Imipramin	*111*	*69 (62,2)*	*k.A.; 0,175*	
Placebo	*111*	*58 (52,3)*		
046				
Reboxetin	*252[d]*	*144 (57,1)*	*k.A.*	*k.A.*
Paroxetin	*243[d]*	*156 (64,2)*	*k.A.*	
Placebo	*247[d]*	*136 (55,1)*		
047				
Reboxetin	*238[d]*	*120 (50,4)*	*k.A.; 0,255*	*k.A.*
Paroxetin	*242[d]*	*128 (52,9)*	*k.A.; 0,112*	
Placebo	*239[d]*	*108 (45,2)*		
050				
Reboxetin	*144[d]*	*60[e] (41,7)*	*k.A.; n.s.*	*k.A.*
Fluoxetin	*144[d]*	*79 (54,9)*	*k.A.*	
Placebo	*143[d]*	*63 (44,1)*		
Placebokontrolliert				
045				
Reboxetin	*88*	*38 (43,2)*	*n.s.*	-
Placebo	*86*	*39 (45,3)*		
049				
Reboxetin	*106*	*k.A. (39,6)*	*n.s.*	-
Placebo	*104*	*k.A. (33,7)*		
Aktivkontrolliert				
016				
Reboxetin	79[f]	k.A. (77,7)[g]		4,1; [-9,1; 17,2]; n.s.
Fluoxetin	89[f]	k.A. (73,6)[g]		
017				
Reboxetin	127	k.A. (68,5)		12,3; [0,3; 24,3]; <0,05
Imipramin	121	k.A. (56,2)		
022				
Reboxetin	*135*	*k.A. (41)*		0,60 [0,38; 0,96]; 0,04[h]
Dothiepin	*150*	*k.A. (53)*		

(Fortsetzung)

Tabelle 50 (Fortsetzung): Reboxetin – Responseraten

Studie	N[a]	HAMD Responserate N (%)[b,c]	Gruppenunterschied[b] Differenz [95 %-KI]; p-Wert	
			vs. Placebo-Kontrolle	vs. Aktiv-Kontrolle
Aktivkontrolliert (Fortsetzung)				
032				
Reboxetin	*38[d]*	*21 (55,3)*		*k.A.; 0,697*
Fluoxetin	*40[d]*	*23 (57,5)*		
052				
Reboxetin	*152*	*80 (52,6)*		*k.A; 0,164*
Paroxetin	*164*	*100 (61,0)*		
Berlanga 2006				
Reboxetin	42[i]	28 (66,7)[j]		0,67 [0,26; 1,70]; 0,53[h]
Citalopram	44[i]	33 (75,0)[j]		
In schwer depressiven stationären Patienten – placebokontrolliert				
091				
Reboxetin	27	k.A. (74)	k.A.; <0,001	
Placebo	25	k.A. (20)		
Langzeitakutstudien – aktivkontrolliert				
043				
Reboxetin	156	*115 (73,2)*		0,60 [0,35; 1,03]; 0,058
Citalopram	164	*135 (82,3)*		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Unterlagen der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie

a: Zahl der Patienten in Auswertung aus ITT-Population
b: wenn nicht anders angegeben: LOCF- Auswertung
c: wenn nicht anders angegeben: Daten zu HAMD-Version und Responsedefinition aus Tabelle 46
d: Zahl der ausgewerteten Patienten aus der Ereignisrate und den Prozenten zurückgerechnet
e: widersprüchliche Angabe in der Publikation Clayton 2003 (59 Responder für Reboxetin)
f: randomisierte Patienten
g: aus Abbildung geschätzt
h: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [185])
i: Ausgewertet wurden diejenigen Patienten, die mindestens 4 Wochen Behandlung bekamen.
j: Angaben für Gesamtpopulation in den Behandlungsgruppen selbst berechnet (in der Publikation gibt es Daten nur getrennt nach Geschlecht)

HAMD: Hamilton Depression Scale; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; vs.: versus

5.3.1.1.3 Mittlere Änderung der depressiven Symptomatik – kontinuierliche Daten

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Das Verzerrungspotenzial für die Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores wurde in der Mehrzahl der Studien mit Daten zu diesem Endpunkt als „niedrig“ bewertet. Grund für die Bewertung mit „hoch“ war in den betreffenden Studien entweder die

Verletzung des ITT-Prinzips oder ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene wegen unklaren Concealments und unklarer Verblindung.

Tabelle 51: Reboxetin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
014	Hoch	Unklar	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Hoch
015	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
046	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
047	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
050	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
045	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
049	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
016	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
017	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
022	Niedrig	Ja	Indäquat[a,b]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch
032	Niedrig	Ja	Indäquat[a,b]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch
052	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
Berlanga 2006	Niedrig	Ja	Indäquat[a,b]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch
091	Niedrig	Ja	Indäquat[a,b]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch
043	Niedrig	Ja	Indäquat[a,b]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch

a: führt zu einem hohen Verzerrungspotenzial
b: Differenz des Anteils fehlender Werte (in der Auswertepopulation im Vergleich zu den behandelten Patienten) zwischen den Studienarmen > 5 % absolut

ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse zur Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores dargestellt, zunächst für die Kurzzeitakutstudien, dann für die Langzeitakutstudie. Diese Zielgröße fehlte in keiner der 15 Akutstudien, allerdings fehlten in vielen Studienarmen Streuungsangaben oder p-Werte, aus denen die Streuungen hätten zurückberechnet werden können, sodass die resultierende Datenbasis deutlich kleiner ausfällt als für die dichotomen Zielgrößen Remission und Response.

Die Meta-Analysen der Kurzzeitakutstudien für den Vergleich von Reboxetin zu Placebo sind in Abbildung 19, zu den SSRI als Klasse in Abbildung 21, im Vergleich zum Einzelwirkstoff Fluoxetin in Abbildung 22, im Vergleich zu den TZA in Abbildung 23 und im Vergleich zu Imipramin in Abbildung 24 dargestellt. Alle den Darstellungen zugrunde liegenden Daten finden sich in Tabelle 52.

Reboxetin vs. Placebo

Für den Vergleich von Reboxetin und Placebo bezüglich der Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores waren in den Kurzzeitakutstudien Daten aus nur 5 von insgesamt 8 placebokontrollierten Studien für eine metaanalytische Auswertung verfügbar.

1 der 5 Studien mit verfügbaren Daten zeigte einen sehr großen, statistisch signifikanten Vorteil von Reboxetin gegenüber Placebo bezüglich der Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores, während die anderen 4 Studien jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigten. In der Meta-Analyse der 5 Studien mit verfügbaren Daten zeigte sich hohe Heterogenität ($I^2 = 80{,}1$ %), weshalb auf die Berechnung eines gemeinsamen Punktschätzers verzichtet wurde (siehe Abbildung 19).

Da die Konstellation hier derjenigen für die Zielgröße Response sehr ähnlich ist, für die mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores aber nur aus 5 der 8 Studien Daten vorliegen, wohingegen für die Zielgröße Response aus allen 8 Studien Daten vorliegen, werden die Schlussfolgerungen aus der Sensitivitätsanalyse (siehe Abschnitt 5.3.1.2), die für die Response durchgeführt wurde, übernommen. Dort zeigte sich das Versorgungssetting als wahrscheinlicher Effektmodifikator.

Auch für die mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores zeigte sich, dass in der Studie mit ambulanten Patienten (049) kein statistisch signifikanter Unterschied zu beobachten war, während in der Studie mit stationär behandelten Patienten (091) ein sehr großer und statistisch signifikanter Effekt beobachtet wurde.

In der Literatur fanden sich keine validierten Angaben zur Einschätzung der Relevanz von Effekten auf der HAMD, 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 [52]. Die Effektgröße, gemessen in Standardabweichungen, lag für die Studie 091 für den Vergleich von Reboxetin und Placebo mit −1,52 oberhalb eines kleinen Effekts. Auch die obere Grenze des 95 %-KI lag mit −0,90 immer noch im Bereich sogar eines großen Effekts. Die Relevanz des beobachteten Effekts konnte damit als gegeben eingeschätzt werden.

Zur Überprüfung der Robustheit des Befundes, dass das Versorgungssetting ein wahrscheinlicher Effektmodifikator ist, wurden alle Studien mit Ausnahme der Studie, von

der bekannt war, dass sie ausschließlich stationär behandelte Patienten eingeschlossen hatte (Studie 091), zusammengefasst (siehe Abbildung 20). In diesem Studienpool ergab sich bei homogener Datenlage ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und Placebo hinsichtlich der Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores.

Die Effektgröße, gemessen in Standardabweichungen, lag in der Meta-Analyse für den Vergleich von Reboxetin und Placebo mit −0,12 unterhalb eines kleinen Effekts. Die Relevanz des beobachteten Effekts konnte damit nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Ein Nutzen von Reboxetin gegenüber Placebo in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores ist für Patienten in der ambulanten Versorgung somit nicht belegt.

Für die stationäre Versorgung ergibt sich trotz des statistisch signifikanten und relevant großen Effektes kein Beleg für einen Nutzen, weil die Studie 091 ein hohes Verzerrungspotenzial aufwies, welches für die Auswertung der kontinuierlichen Daten im Gegensatz zu den dichotomisierten Daten nicht in einer Worst-Case-Analyse eingeschätzt werden kann.

Abbildung 19: Meta-Analyse zur mittleren Änderung des HAMD-Gesamtscores: Reboxetin gegenüber Placebo

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

Gesamtscore
Reboxetin vs. Placebo

Studie	Reboxetin n	Reboxetin Mittel	Reboxetin SD	Placebo n	Placebo Mittel	Placebo SD	Gewichtung %	Cohens d 95%-KI
015	110	-13.50	10.17	111	-11.30	10.21	15.74	-0.22 [-0.48, 0.05]
046	252	-14.70	5.61	247	-14.40	5.61	35.74	-0.05 [-0.23, 0.12]
047	238	-11.00	6.90	239	-10.10	6.90	34.11	-0.13 [-0.31, 0.05]
049	101	-9.30	5.44	101	-8.30	5.44	14.41	-0.18 [-0.46, 0.09]
Gesamt (95%-KI)	701			698			100.00	-0.12 [-0.23, -0.02]

Heterogenität: Q=1.27, df=3 (p=0.737), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-2.32 (p=0.020), tau²=0.000

Abbildung 20: Meta-Analyse zur mittleren Änderung des HAMD-Gesamtscores: Reboxetin gegenüber Placebo ohne Studie 091

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

Reboxetin vs. SSRI

Für den Vergleich von Reboxetin mit den SSRI bezüglich der Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores waren in den Kurzzeitakutstudien Daten aus nur 4 von 8 SSRI-kontrollierten Studien verfügbar.

In der Meta-Analyse dieser 4 Studien zeigte sich bezüglich der Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores hohe Heterogenität (I^2 = 58,7 %). Ein gemeinsamer Punktschätzer wurde daher nicht berechnet.

Da – wie im Folgenden gezeigt – ein großer Teil der Heterogenität auf die unterschiedlichen Wirkstoffe zurückgeführt werden kann, wird dies als relevanter Effektmodifikator angesehen und – wie im Berichtsplan definiert – an dieser Stelle auf eine Nutzenaussage für Reboxetin gegenüber den SSRI bezüglich der Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores verzichtet.

Abbildung 21: Meta-Analyse zur mittleren Änderung des HAMD-Gesamtscores: Reboxetin gegenüber den SSRI

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

Reboxetin vs. Fluoxetin

Für den Vergleich von Reboxetin mit Fluoxetin bezüglich der Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores waren in den Kurzzeitakutstudien Daten aus 3 von 4 Fluoxetin-kontrollierten Studien verfügbar.

In der Meta-Analyse dieser 3 Studien zeigte sich bezüglich der Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores bei geringer Heterogenität ($I^2 = 10{,}6\ \%$) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und Fluoxetin.

Damit ist in der Kurzzeitakuttherapie ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Reboxetin gegenüber Fluoxetin bezüglich der Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores nicht belegt.

Gesamtscore
Reboxetin vs. Fluoxetin

Studie	Reboxetin n	Reboxetin Mittel	Reboxetin SD	Fluoxetin n	Fluoxetin Mittel	Fluoxetin SD	Gewichtung %	Cohens d 95%-KI
014	126	-13.40	9.13	127	-13.30	9.13	48.93	-0.01 [-0.26, 0.24]
016	79	-19.20	8.84	89	-16.80	8.90	34.04	-0.27 [-0.57, 0.03]
032	38	-14.10	10.06	40	-14.80	10.06	17.03	0.07 [-0.37, 0.51]
Gesamt (95%-KI)	243			256			100.00	-0.09 [-0.27, 0.10]

Heterogenität: Q=2.24, df=2 (p=0.327), I²=10.6%
Gesamteffekt: Z Score=-0.89 (p=0.375), tau²=0.003

Abbildung 22: Meta-Analyse zur mittleren Änderung des HAMD-Gesamtscores: Reboxetin gegenüber Fluoxetin

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

Reboxetin vs. Paroxetin

Für den Vergleich von Reboxetin mit Paroxetin bezüglich der Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores waren in den Kurzzeitakutstudien Daten aus nur 1 von 3 Paroxetin-kontrollierten Studien verfügbar (Studie 052, siehe Tabelle 52).

In dieser Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und Paroxetin bezüglich der Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores zugunsten von Paroxetin (Cohen's d 0,24; 95 %-KI [0,02; 0,46]).

In der Literatur fanden sich keine validierten Angaben zur Einschätzung der Relevanz von Effekten auf der HAMD, 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 [52]. Die Effektgröße, gemessen in Standardabweichungen, lag in der Meta-Analyse für den Vergleich von Reboxetin und Paroxetin mit 0,24 oberhalb eines kleinen Effekts. Die untere Grenze des 95 %-KI unterschritt mit 0,02 allerdings die Schwelle für einen kleinen Effekt. Die Relevanz des beobachteten Effekts konnte damit nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Ein Zusatznutzen oder ein geringerer Nutzen von Reboxetin gegenüber Paroxetin bezüglich der Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores in der Kurzzeitakuttherapie ist somit nicht belegt.

Reboxetin vs. TZA

Für den Vergleich von Reboxetin mit den TZA bezüglich der Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores waren in den Kurzzeitakutstudien Daten aus allen 3 TZA-kontrollierten Studien verfügbar.

In der Meta-Analyse dieser 3 Studien zeigte sich bezüglich der Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores eine hohe Heterogenität (I^2 = 84,7 %). Ein gemeinsamer Punktschätzer wurde daher nicht berechnet.

Da – wie im Folgenden gezeigt – ein großer Teil der Heterogenität auf die unterschiedlichen Wirkstoffe zurückgeführt werden kann, wird dies als relevanter Effektmodifikator angesehen und – wie im Berichtsplan definiert – an dieser Stelle auf eine Nutzenaussage für Reboxetin gegenüber den TZA bezüglich der Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores verzichtet.

Abbildung 23: Meta-Analyse zur mittleren Änderung des HAMD-Gesamtscores: Reboxetin gegenüber den TZA

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

Reboxetin vs. Imipramin

Für den Vergleich von Reboxetin mit Imipramin bezüglich der Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores waren in den Kurzzeitakutstudien Daten aus allen beiden Imipramin-kontrollierten Studien verfügbar.

In der Meta-Analyse dieser 2 Studien zeigte sich bezüglich der Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores bei homogener Datenlage (I^2 = 0 %) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und Imipramin.

Damit ist in der Kurzzeitakuttherapie ein Zusatznutzen von Reboxetin gegenüber Imipramin bezüglich der Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores nicht belegt.

Abbildung 24: Meta-Analyse zur mittleren Änderung des HAMD-Gesamtscores: Reboxetin gegenüber Imipramin

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

Reboxetin vs. Dothiepin

Für den Vergleich von Reboxetin mit Dothiepin bezüglich der Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores waren in den Kurzzeitakutstudien Daten aus der einen Dothiepin-kontrollierten Studie verfügbar (Studie 022).

In dieser Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und Dothiepin bezüglich der Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores zugunsten von Dothiepin (Cohen's d 0,47; 95 %-KI [0,23; 0,70]).

In der Literatur fanden sich keine validierten Angaben zur Einschätzung der Relevanz von Effekten auf der HAMD, 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 [52]. Die Effektgröße, gemessen in Standardabweichungen, lag in der Meta-Analyse für den Vergleich von Reboxetin und Dothiepin mit 0,47 oberhalb eines kleinen Effekts. Die untere Grenze des 95 %-KI lag mit 0,23 ebenfalls oberhalb der Schwelle für einen kleinen Effekt. Die Relevanz des beobachteten Effekts konnte damit als gegeben eingeschätzt werden.

Da das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft wurde (Verletzung des ITT-Prinzips durch 6,9 % absolute Differenz in der Größe der Auswertepopulation zwischen

den Gruppen[8]), ergibt sich trotz des statistisch signifikanten, relevanten Unterschieds kein Beleg für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von Reboxetin gegenüber Dothiepin bezüglich der Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores in der Kurzzeitakuttherapie.

Langzeitakutstudie

Reboxetin vs. Citalopram

In der Langzeitakutstudie 043 über 24 Wochen Behandlung ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und Citalopram (siehe Tabelle 52).

In der Literatur fanden sich keine validierten Angaben zur Einschätzung der Relevanz von Effekten auf der HAMD, 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 [52]. Die Effektgröße, gemessen in Standardabweichungen, lag in der Meta-Analyse für den Vergleich von Reboxetin und Citalopram mit 0,22 oberhalb eines kleinen Effekts. Die untere Grenze des 95 %-KI reichte mit 0,0 allerdings in den Bereich unterhalb eines kleinen Effekts hinein. Die Relevanz des beobachteten Effekts konnte damit nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Reboxetin gegenüber Citalopram bezüglich der Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores für die Langzeitakuttherapie ist somit nicht belegt.

[8] Reboxetin: 135/145 (93,1 %); Dothiepin: 150/150 (100 %)

Tabelle 52: Reboxetin – mittlere Änderungen der depressiven Symptomatik auf der HAMD (-21, sofern nicht anders vermerkt)

Studie	N[a]	Wert bei Studien-beginn (SD)	Wert zum Studien-ende (SD)[b]	Änderung verglichen zu Studienbeginn[b,c] (SD)	Gruppenunterschied Differenz [95 %-KI]; p-Wert vs. Placebo	vs. Aktiv-kontrolle
Kurzzeitakutstudien						
Aktiv- und placebokontrolliert						
014						
Reboxetin	126	26,8 (3,4)	k.A.	−13,4[d] (k.A.)	k.A.; <0,05	−0,07 [−2,2; 2,3]; k.A.
Fluoxetin	127	26,9 (3,6)	k.A.	−13,3[d] (k.A.)	k.A. ;<0,05	
Placebo	128	27,4 (3,6)	k.A.	−8,5[d] (k.A.)		
015						
Reboxetin	*110*	*27,5 (5,1)*	*14,0 (9,2)*	*−13,5 [−15,4; −11,6][e]*	*−2,2 [−4,8; 0,4]; n.s.*	*k.A.*
Imipramin	*111*	*26,9 (4,7)*	*13,2 (9,9)*	*−13,8 [−15,7; −11,9][e]*	*−2,5 [−5,1; 0,1], n.s.*	
Placebo	*111*	*27,1 (5,3)*	*15,8 (9,6)*	*−11,3 [−13,2; −9,4][e]*		
046						
Reboxetin	*252*	*23,0 (k.A.)*	*k.A.*	*-11,5 (k.A.)*	*k.A.*	*k.A.*
Paroxetin	*243*	*22,8 (k.A.)*	*k.A.*	*-12,5 (k.A.)*	*k.A.*	
Placebo	*247*	*23,0 (k.A.)*	*k.A.*	*-11,5 (k.A.)*		
047						
Reboxetin	*238*	*24,2 (k.A.)*	*k.A.*	*-11,0 (k.A.)*	*k.A.; 0,155*	*k.A.*
Paroxetin	*242*	*23,9 (k.A.)*	*k.A.*	*-11,8 (k.A.)*	*k.A.; 0,015*	
Placebo	*239*	*23,7 (k.A.)*	*k.A.*	*-10,1 (k.A.)*		
050						
Reboxetin	*144*	*25,6 (3,4)*	*k.A.*	*-10,8 (k.A.)*	*k.A.*	*k.A.*
Fluoxetin	*144*	*26,0 (3,3)*	*k.A.*	*-13,1 (k.A.)*	*k.A.*	
Placebo	*143*	*25,5 (3,3)*	*k.A.*	*-11,1 (k.A.)*		
Placebokontrolliert						
045						
Reboxetin	*88*	*26,4 (2,6)*	*k.A.*	*-10,5 (k.A.)*	*n.s.*	-
Placebo	*86*	*26,4 (2,6)*	*k.A.*	*-11,3 (k.A.)*		
049						
Reboxetin	*101*	*25,1 (2,6)*	*k.A.*	*-9,3 (k.A.)*	*k.A.; 0,193*	-
Placebo	*101*	*25,3 (3,0)*	*k.A.*	*-8,3 (k.A.)*		
Aktivkontrolliert						
016						
Reboxetin	79[f]	*28,6 (5,3)*	*9,4 (7,3)*	*-19,2 [-21,2; -17,3][e]*	-	*−2,4 [−5,1; 0,3]; k.A.*
Fluoxetin	89[f]	*27,4 (4,1)*	*10,6 (8,7)*	*-16,8 [-18,6 ;-14,9][e]*		
017						
Reboxetin	127	28,8 (4,8)	k.A.	-15,8 [-17,5; -14,0][e]	-	−1,5 [−4,0; 1,0]; k.A.
Imipramin	121	28,0 (5,2)	k.A.	-14,3 [-16,1; -12,5][e]		

(Fortsetzung)

Tabelle 52 (Fortsetzung): Reboxetin – mittlere Änderungen der depressiven Symptomatik auf der HAMD (–21, sofern nicht anders vermerkt)

Studie	N[a]	Wert bei Studien-beginn (SD)	Wert zum Studien-ende (SD)[b]	Änderung verglichen zu Studienbeginn[b,c] (SD)	Gruppenunterschied Differenz [95 %-KI]; p-Wert vs. Placebo	vs. Aktiv-kontrolle
Aktivkontrolliert (Fortsetzung)						
022[g]						
Reboxetin	*135*	*k.A.*	*k.A.*	*-10,8 (k.A.)*	-	*3,5 [1,7; 5,2]; <0,001*
Dothiepin	*150*	*k.A.*	*k.A.*	*-14,3 (k.A.)*		
					Cohen's d	0,47 [0,23; 0,70][h]
032						
Reboxetin	*38*	*27,2 (k.A.)*	*k.A.*	*-14,1 (k.A.)*	-	*0,7 [−2,2; k.A.][i] 0,971*
Fluoxetin	*40*	*28,3 (k.A.)*	*k.A.*	*-14,8 (k.A.)*		
052[g]						
Reboxetin	*152*	*24,2 (k.A.)*	*k.A.*	*-11,5 (k.A.)*	-	*k.A.; 0,035*
Paroxetin	*164*	*24,1 (k.A.)*	*k.A*	*-13,2 (k.A.)*		
					Cohen's d	0,24 [0,02; 0,46][h]
Berlanga 2006[j]						
Reboxetin	42[k]	k.A.	k.A.	k.A.	-	k.A.
Citalopram	44[k]	k.A.	k.A.	k.A.		
In schwer depressiven stationären Patienten – placebokontrolliert						
091						
Reboxetin	27	35,7 (k.A.)	12,6 (k.A.)	-23,1 (k.A.)	k.A.; <0,001	-
Placebo	25	35,1 (k.A.)	30,6 (k.A.)	-4,5 (k.A.)		
Langzeitakutstudien – aktivkontrolliert						
043						
Reboxetin	156	*27,4 (3,5)*	*k.A.*	-17,8 (8,4)	-	*1,9 [0,1; 3,6];* 0,034
Citalopram	164	*27,4 (3,9)*	*k.A.*	-19,6 (8,2)		
					Cohen's d	0,22 [0,0; 0,44][h]

(Fortsetzung)

Tabelle 52 (Fortsetzung): Reboxetin – mittlere Änderungen der depressiven Symptomatik auf der HAMD (–21, sofern nicht anders vermerkt)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie

a: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population
b: wenn nicht anders angegeben: ITT-LOCF Auswertung
c: negative Änderung im Lauf der Studie: Verbesserung der Symptomatik
d: aus Abbildung geschätzt
e: 95 % Konfidenzintervall
f: randomisierte Patienten
g: HAMD-17
h: selbst berechnet
i: 90 %-Konfidenzintervall
j: Angaben in der Publikation nur getrennt nach Geschlecht
k: Ausgewertet wurden diejenigen Patienten, die mindestens 4 Wochen Medikation bekamen.

HAMD: Hamilton Depression Scale; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; n.s.: nicht signifikant; SD: Standardabweichung; vs.: versus

5.3.1.1.4 Soziales Funktionsniveau

In den Akutstudien wurde das soziale Funktionsniveau in 9 der 15 Akutstudien ausschließlich mithilfe der Social Adaptation Self-evaluation Scale (SASS) erfasst (siehe Anhang G). In verschiedenen Studien wurden die Daten aber unvollständig berichtet, sodass Aussagen auf wesentlich kleinerer Evidenzbasis erfolgen mussten.

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Das Verzerrungspotenzial für die Zielgröße soziales Funktionsniveau wurde in der Mehrzahl der Studien mit Daten zu diesem Endpunkt als „niedrig“ bewertet. Grund für die Bewertung mit „hoch“ war in den betreffenden Studien entweder die Verletzung des ITT-Prinzips oder ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene wegen unklaren Concealments und unklarer Verblindung.

Tabelle 53: Reboxetin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße soziales Funktionsniveau

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
014	Hoch	Unklar	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Hoch
046	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
047	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
050	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
016	Niedrig	Ja	Unklar[a]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch
022	Niedrig	Ja	Indäquat[a,b]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch
032	Niedrig	Ja	Indäquat[a,b]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch
052	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
043	Niedrig	Ja	Indäquat[a,b]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch

a: führt zu einem hohen Verzerrungspotenzial
b: Differenz des Anteils fehlender Werte (in der Auswertepopulation im Vergleich zu den behandelten Patienten) zwischen den Studienarmen > 5 % absolut

ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse zur Zielgröße mittlere Änderung des Gesamtscores der SASS dargestellt, zunächst für die Kurzzeitakutstudien, dann für die Langzeitakutstudie.

Die Meta-Analysen der Kurzzeitakutstudien für den Vergleich von Reboxetin zu Placebo sind in Abbildung 25, zu den SSRI als Klasse in Abbildung 26 und im Vergleich zu Fluoxetin in Abbildung 27 dargestellt. Alle den Darstellungen zugrunde liegenden Daten finden sich in Tabelle 54.

Reboxetin vs. Placebo

Für den Vergleich von Reboxetin und Placebo bezüglich der Zielgröße soziales Funktionsniveau waren in den Kurzzeitakutstudien Daten aus nur 2 von insgesamt 8 placebokontrollierten Studien verfügbar.

In der Meta-Analyse der 2 Studien zeigte sich bei homogener Datenlage ($I^2 = 0$ %) ein statistisch signifikanter Vorteil von Reboxetin gegenüber Placebo bezüglich der Zielgröße soziales Funktionsniveau anhand der mittleren Änderung des SASS-Gesamtscores.

In der Literatur fanden sich keine validierten Angaben zur Einschätzung der Relevanz von Effekten auf der SASS, 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 [52]. Die Effektgröße, gemessen in Standardabweichungen, lag in der Meta-Analyse für den Vergleich von Reboxetin und Placebo mit 0,16 unterhalb eines kleinen Effekts. Die Relevanz des beobachteten Effekts konnte damit nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Ein Nutzen von Reboxetin gegenüber Placebo in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der Zielgröße soziales Funktionsniveau ist somit nicht belegt.

Abbildung 25: Meta-Analyse zur mittleren Änderung des SASS-Gesamtscores: Reboxetin gegenüber Placebo. Oben: gewichtete Mittelwertsdifferenz; unten: Cohen's d

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

Reboxetin vs. SSRI

Für den Vergleich von Reboxetin und den SSRI bezüglich der Zielgröße soziales Funktionsniveau waren in den Kurzzeitakutstudien Daten aus nur 3 von insgesamt 8 SSRI-kontrollierten Studien verfügbar.

In der Meta-Analyse der 3 Studien zeigte sich bei niedriger Heterogenität (I^2 = 4,1 %) kein statistisch signifikanter Vorteil von Reboxetin gegenüber den SSRI bezüglich der Zielgröße soziales Funktionsniveau anhand der mittleren Änderung des SASS-Gesamtscores.

Ein Zusatznutzen von Reboxetin gegenüber den SSRI bezüglich der Zielgröße soziales Funktionsniveau in der Kurzzeitakuttherapie ist somit nicht belegt.

Abbildung 26: Meta-Analyse zur mittleren Änderung des SASS-Gesamtscores: Reboxetin gegenüber den SSRI

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

Reboxetin vs. Fluoxetin

Für den Vergleich von Reboxetin und Fluoxetin bezüglich der Zielgröße soziales Funktionsniveau waren in den Kurzzeitakutstudien Daten aus nur 2 von insgesamt 4 Fluoxetin-kontrollierten Studien verfügbar.

In der Meta-Analyse der beiden Studien zeigte sich bei moderater Heterogenität (I^2 = 43,7 %) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und Fluoxetin.

Ein Zusatznutzen von Reboxetin gegenüber Fluoxetin in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der Zielgröße soziales Funktionsniveau ist somit nicht belegt.

SASS
Reboxetin vs. Fluoxetin

Studie	Reboxetin n	Reboxetin Mittel	Reboxetin SD	Fluoxetin n	Fluoxetin Mittel	Fluoxetin SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
016	79	35.70	9.70	89	35.10	10.10		53.83	0.60 [-2.40, 3.60]
032	38	7.30	7.74	40	3.60	7.74		46.17	3.70 [0.26, 7.14]
Gesamt (95%-KI)	117			129				100.00	2.03 [-1.00, 5.06]

Heterogenität: Q=1.78, df=1 (p=0.183), I²=43.7%
Gesamteffekt: Z Score=1.31 (p=0.189), tau²=2.099

Abbildung 27: Meta-Analyse zur mittleren Änderung des SASS-Gesamtscores: Reboxetin gegenüber Fluoxetin

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

Reboxetin vs. Paroxetin

Für den Vergleich von Reboxetin und Paroxetin bezüglich der Zielgröße soziales Funktionsniveau waren in den Kurzzeitakutstudien Daten aus nur 1 von insgesamt 3 Paroxetin-kontrollierten Studien verfügbar.

In dieser Studie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und Paroxetin bezüglich der Zielgröße soziales Funktionsniveau anhand der mittleren Änderung des SASS-Gesamtscores (siehe Tabelle 54).

Ein Zusatznutzen von Reboxetin gegenüber Paroxetin in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der Zielgröße soziales Funktionsniveau ist somit nicht belegt.

Reboxetin vs. Dothiepin

In der einzigen Dothiepin-kontrollierten Studie ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und Dothiepin bezüglich der Zielgröße soziales Funktionsniveau anhand der mittleren Änderung des SASS-Gesamtscores (siehe Tabelle 54).

Ein Zusatznutzen von Reboxetin gegenüber Dothiepin bezüglich der Zielgröße soziales Funktionsniveau in der Kurzzeitakuttherapie ist somit nicht belegt.

Langzeitakutstudie

Reboxetin vs. Citalopram

In der Langzeitakutstudie 043 über 24 Wochen Behandlung ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und Citalopram (siehe Tabelle 54).

Ein Zusatznutzen von Reboxetin gegenüber Citalopram bezüglich der Zielgröße soziales Funktionsniveau ist für die Langzeitakuttherapie somit nicht belegt.

Tabelle 54: Reboxetin – mittlere Änderungen des sozialen Funktionsniveaus auf der SASS

Studie	N[a]	Mittelwert bei Studien-anfang (SD)	Mittelwert zum Studien-ende (SD)[b]	Änderung verglichen zu Studien-anfang[b,c] (SD)	Gruppenunterschied Differenz [95 %-KI]; p-Wert vs. Placebo	vs. Aktiv-kontrolle
Kurzzeitakutstudien						
Aktiv- und placebokontrolliert						
014						
Reboxetin	126	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.; <0,05	k.A.
Fluoxetin	127	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.; <0,05	
Placebo	128	k.A.	k.A.	k.A.		
046						
Reboxetin	*251*	*29,2 (7,6)*	*k.A.*	*6,3 (k.A.)*	*k.A.; 0,048*	*k.A.*
Paroxetin	*242*	*28,4 (7,5)*	*k.A.*	*7,2 (k.A.)*	*k.A.; 0,015*	
Placebo	*246*	*28,8 (7,6)*	*k.A.*	*4,9 (k.A.)*		
047						
Reboxetin	*238*	*27,5 (7,4)*	*k.A.*	*7,3 (k.A.)*	*k.A.; 0,100*	*k.A.*
Paroxetin	*241*	*28,6 (7,9)*	*k.A.*	*7,3 (k.A.)*	*k.A.; 0,111*	
Placebo	*239*	*27,7 (7,4)*	*k.A.*	*6,1 (k.A.)*		
050						
Reboxetin	*143*	*29,6 (8,2)*	*k.A.*	*4,5 (k.A.)*	*k.A.*	*k.A.*
Fluoxetin	*144*	*30,4 (7,1)*	*k.A.*	*4,8 (k.A.)*	*k.A.*	
Placebo	*142*	*30,4 (7,8)*	*k.A.*	*3,5 (k.A.)*		
Aktivkontrolliert						
016						
Reboxetin	79[d]	27,3 (9,2)	35,7 (9,7)	k.A.	-	k.A.; n.s.
Fluoxetin	89[d]	27,9 (10,9)	35,1 (10,1)	k.A.		
022						
Reboxetin	*120*	*k.A.*	*k.A.*	*5,9 (k.A.)*	-	*-0,6 [-2,4; 1,3]*
Dothiepin	*138*	*k.A.*	*k.A.*	*6,5 (k. A.)*		*0,6*
032						
Reboxetin	*38*	*26,8 (8,1)*	*k.A.*	*7,3 (k.A.)*	-	*k.A.; 0,038*
Fluoxetin	*40*	*27,4 (7,9)*	*k.A.*	*3,6 (k.A.)*		
					Cohen's d	0,48 [0,03; 0,93]

(Fortsetzung)

Tabelle 54 (Fortsezung): Reboxetin – mittlere Änderungen des sozialen Funktionsniveaus auf der SASS

Studie	N[a]	Mittelwert bei Studien-anfang (SD)	Mittelwert zum Studien-ende (SD)[b]	Änderung verglichen zu Studien-anfang[b,c] (SD)	Gruppenunterschied Differenz [95 %-KI]; p-Wert vs. Placebo	vs. Aktiv-kontrolle
052						
Reboxetin	*137*	*28,8 (7,7)*	*k.A.*	*2,8 (k.A.)*	-	*k.A.; 0,957*
Paroxetin	*150*	*27,8 (7,5)*	*k.A.*	*3,0 (k.A.)*		
Langzeitakutstudien – aktivkontrolliert						
043						
Reboxetin	177[e]	*30,2 (k.A.)*	*k.A.*	*6,4 (k.A.)*	-	*k.A.; n.s.*
Citalopram	173[e]	*30,3 (k.A.)*	*k.A.*	*7,9 (k.A.)*		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie

a: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population
b: wenn nicht anders angegeben: ITT-LOCF-Auswertung
c: größere Werte entsprechen besserem sozialen Funktionsniveau
d: randomisierte Patienten, Zahl der ausgewerteten Patienten nicht genannt
e: Zahl der Patienten im Full Analysis Set (ITT)

ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; n.s.: nicht signifikant; SASS: Social Adaptation Self-evaluation Scale; SD: Standardabweichung; vs.: versus

5.3.1.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den Akutstudien wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nur in 4 der 15 Akutstudien erfasst. Dabei wurde ausschließlich die Short Form 36 (SF-36) verwendet (siehe Anhang G), in 2 Studien allerdings nicht auf allen 8 Domänen, sondern nur auf den Domänen „Vitalität“ und „soziale Funktionsfähigkeit“.

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Das Verzerrungspotenzial für die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Mehrzahl der Studien mit Daten zu diesem Endpunkt als „niedrig“ bewertet. Grund für die Bewertung mit „hoch“ war in der betreffenden Studie die Unklarheit hinsichtlich der Verletzung des ITT-Prinzips.

Tabelle 55: Reboxetin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
046	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
047	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
050[a]	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
050[b]	Niedrig	Ja	Unklar[c]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch
052	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig

a: SF-36 Domänen „physische Funktion“ und „Vitalität“
b: SF-36 alle weiteren Domänen der SF-36
c: führt zu einem hohen Verzerrungspotenzial

ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse

Die Daten waren trotz Vorhandenseins von Studienberichten so unvollständig berichtet, dass nur Aussagen zum Nutzen von Reboxetin gegenüber Placebo bezüglich der Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität möglich sind. In allen anderen Studien standen die Daten nicht in auswertbarer Form zur Verfügung. So wurden in den Studien 050 und 052 nur die Subskalen der SF-36 berichtet, die Summenscores der physischen bzw. mentalen Komponente fehlten. In diesen Studien war keine der Subskalen als relevanter Endpunkt prädefiniert worden, die Ergebnisse der Subskalen aus diesen Studien wurden deshalb nicht in die Nutzenbewertung einbezogen (siehe auch Empfehlungen der EMEA und der FDA zum Umgang mit Daten aus einzelnen Domänen von Fragebögen, [186,187]).

Reboxetin vs. Placebo

In den Studien 046 und 047 sind prospektiv geplant nur 2 der 8 Domänen der SF-36 erhoben worden. Nur aus Studie 047 wurden auswertbare Daten berichtet.

Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Reboxetin und Placebo bezüglich der Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der mittleren Änderung des SF-36-Scores „soziale Funktionsfähigkeit“ und „Vitalität“.

Ein Nutzen von Reboxetin gegenüber Placebo in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität ist somit nicht belegt.

Tabelle 56: Reboxetin – mittlere Änderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf der SF-36

Studie **Subskala**	**N**[a]	**Mittelwert bei Studien-anfang (SD)**	**Mittelwert bei Studien-ende (SD)**[b]	**Änderung im Vergleich zu Studien-anfang Mittelwert (SD)**[b,c]	**Gruppenunterschied p-Wert**	
					vs. Placebo	**vs. Aktiv-kontrolle**
Kurzzeitakutstudien						
Aktiv- und placebokontrolliert						
046						
Subskala „soziale Funktionsfähigkeit“						
Reboxetin	*250*	*37,55 (k.A.)*	*k.A.*	*24,15 (k.A.)*	*k.A.*	*k.A.*
Paroxetin	*241*	*33,54 (k.A.)*	*k.A.*	*30,39 (k.A.)*	*k.A.*	
Placebo	*246*	*34,47 (k.A.)*	*k.A.*	*24,95 (k.A.)*		
Subskala „Vitalität“						
Reboxetin	*250*	*21,44 (k.A.)*	*k.A.*	*26,14 (k.A.)*	*k.A.*	*k.A.*
Paroxetin	*240*	*20,54 (k.A.)*	*k.A.*	*26,85 (k.A.)*	*k.A.*	
Placebo	*246*	*21,19 (k.A.)*	*k.A.*	*23,25 (k.A.)*		
047						
Subskala „soziale Funktionsfähigkeit“						
Reboxetin	*239*	*33,89 (k.A.)*	*k.A.*	*27,58 (k.A.)*	*0,121*	*k.A.*
Paroxetin	*241*	*39,20 (k.A.)*	*k.A.*	*25,63 (k.A.)*	*0,403*	
Placebo	*239*	*34,92 (k.A.)*	*k.A.*	*23,85 (k.A.)*		
Subskala „Vitalität“						
Reboxetin	*237*	*19,36 (k.A.)*	*k.A.*	*26,35 (k.A.)*	*0,079*	*k.A.*
Paroxetin	*240*	*21,87 (k.A.)*	*k.A.*	*24,71 (k.A.)*	*0,146*	
Placebo	*239*	*19,90 (k.A.)*	*k.A.*	*21,44 (k.A.)*		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
b: wenn nicht anders angegeben: ITT-LOCF-Auswertung
c: positive Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Lebensqualität

ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; SD: Standardabweichung; SF-36: Short-Form-36; vs.: versus

5.3.1.1.6 Akutstudien – Einzel- und Begleitsymptome

Motivation und Energie

Daten zu Aspekten von Motivation und Energie (Fatigue) wurden in 3 Studien erhoben, 2 davon waren placebo- und Paroxetin-kontrolliert (Studien 046, 047), 1 war Dothiepin-kontrolliert (Studie 022).

Voraussetzung für die Betrachtung von Einzel- oder Begleitsymptomen war der Nachweis eines antidepressiven Nutzens von Reboxetin im zu betrachtenden Studienpool.

In den Studien 046 und 047 war ein antidepressiver Nutzen des Komparators Paroxetin gegenüber Placebo für die Zielgröße Response nachgewiesen, nicht jedoch für Reboxetin selbst (siehe Abbildung 28). Die Ergebnisse zur Motivation und Energie aus diesen Studien wurden deshalb nicht in die Nutzenbewertung einbezogen.

Abbildung 28: Meta-Analyse zur Response im Pool der Studien, in denen Daten zum Symptomkomplex „Motivation und Energie“ erhoben wurden: Reboxetin gegenüber Placebo

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

Aus der Studie 022 war kein Beleg für einen Zusatznutzen oder einen geringeren antidepressiven Nutzen von Reboxetin gegenüber Dothiepin hervorgegangen. Da diese Studie keine Placebogruppe hatte, war der Nachweis eines antidepressiven Nutzens in dieser Studie nicht möglich. Die Ergebnisse werden deshalb nur ergänzend dargestellt.

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

In der nur ergänzend dargestellten Studie 022 wurde das Verzerrungspotenzial wegen Verletzung des ITT-Prinzips mit „hoch“ bewertet.

Tabelle 57: Reboxetin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Motivation und Energie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
022	Niedrig	Ja	Inadäquat[a,b]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch

a: Auswertepopulation > 15 % kleiner als Population der behandelten Patienten und Differenz zwischen Studienarmen > 5 % absolut

b: führt zu einem hohen Verzerrungspotenzial

ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse

Reboxetin vs. Dothiepin

Für den Vergleich von Reboxetin mit Dothiepin sind nicht genügend Daten berichtet worden (siehe Tabelle 58), um einen Vergleich vornehmen zu können.

Tabelle 58: Reboxetin – mittlere Änderungen des Gesamtscores auf der Chalder Fatigue Scale

Studie	N[a]	Median Wert bei Studienbeginn (SD)	Median Wert zum Studienende (SD)[b]	Median Änderung verglichen zu Studienbeginn[b,c] (SD)	Gruppenunterschied Differenz [95 %-KI]; p-Wert vs. Placebo	vs. Aktivkontrolle
Akutstudien – aktivkontrolliert						
022						
Reboxetin	*130*	*9 (k.A.)*	*k.A.*	*-4 (k.A.)*	-	*k.A.*
Dothiepin	*149*	*9 (k.A.)*	*k.A.*	*-5 (k.A.)*		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie

a: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population
b: wenn nicht anders angegeben: ITT-LOCF-Auswertung
c: negative Änderung im Lauf der Studie: Verbesserung der Symptomatik

ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; SD: Standardabweichung; vs.: versus

5.3.1.1.7 Mortalität

Daten zur Zielgröße Mortalität wurden zu 14 Studien berichtet, aus 1 Studie fehlten Angaben zur Mortalität.

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Das Verzerrungspotenzial für die Zielgröße Mortalität wurde in der Mehrzahl der Studien mit Daten zu diesem Endpunkt als „niedrig“ bewertet. Grund für die Bewertung mit „hoch“ war in der betreffenden Studie ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene wegen unklaren Concealments.

Tabelle 59: Reboxetin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Mortalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
014	Hoch	Unklar	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Hoch
015	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
046	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
047	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
050	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
045	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
049	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
016	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
017	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
022	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
032	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
052	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
091	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
043	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
ITT: Intention-to-Treat							

Ergebnisse

Keine der Studien war hinsichtlich des Designs und der Studiendauer darauf ausgerichtet, Mortalität zu untersuchen. Die Aussagekraft der Ergebnisse zu diesen Zielgrößen ist somit limitiert, die Daten liefern keine abschließende Klärung.

Tabelle 60 liefert einen vollständigen Überblick über die verfügbaren Daten zur Zielgröße Mortalität. Es traten insgesamt lediglich 3 Todesfälle auf (je einer in einem Reboxetin-, Imipramin- und Placeboarm, alle 3 vollendete Suizide, wobei der Suizid im Placeboarm der Studie 014 nicht als SUE kodiert wurde und daher nicht in der Auswertung zur Suizidalität auftaucht). Die Meta-Analysen zur Mortalität zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Anhang E).

Unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten ergab sich somit kein Beleg für einen Schaden oder größeren bzw. geringeren Schaden von Reboxetin gegenüber Placebo oder gegenüber den aktiven Komparatoren.

Tabelle 60: Reboxetin – Mortalitätsraten

Studie	N[a]	Mortalität N (%)
Kurzzeitakutstudien		
Aktiv- und placebokontrolliert		
014		
Reboxetin	126	0 (0)
Fluoxetin	127	0 (0)
Placebo	128	1 (0,8)[b]
015		
Reboxetin	*112*	*0 (0)*
Imipramin	*115*	*1 (0,9)[b]*
Placebo	*112*	*0 (0)*
046		
Reboxetin	*264*	*0 (0)*
Paroxetin	*262*	*0 (0)*
Placebo	*254*	*0 (0)*
047		
Reboxetin	*258*	*0 (0)*
Paroxetin	*262*	*0 (0)*
Placebo	*254*	*0 (0)*
050		
Reboxetin	*150*	0 (0)
Fluoxetin	*150*	0 (0)
Placebo	*150*	0 (0)
Placebokontrolliert		
045		
Reboxetin	*89*	*0 (0)*
Placebo	*87*	*0 (0)*
049		
Reboxetin	*106*	*0 (0)*
Placebo	*104*	*0 (0)*
Aktivkontrolliert		
016		
Reboxetin	79	0 (0)
Fluoxetin	89	0 (0)
017		
Reboxetin	130	1 (0,8)[b]
Imipramin	126	0 (0)
022		
Reboxetin	*145*	*0 (0)*
Dothiepin	*150*	*0 (0)*
032		
Reboxetin	*43*	*0 (0)*
Fluoxetin	*42*	*0 (0)*

(Fortsetzung)

Tabelle 60 (Fortsetzung): Reboxetin – Mortalitätsraten

Studie	N[a]	Mortalität N (%)
Aktivkontrolliert (Fortsetzung)		
052		
Reboxetin	*157*	*0 (0)*
Paroxetin	*166*	*0 (0)*
Berlanga 2006		
Reboxetin	42	k.A.
Citalopram	44	k.A.
In schwer depressiven stationären Patienten – placebokontroliert		
091		
Reboxetin	28	k.A.
Placebo	28	k.A.
Langzeitakutstudie – aktivkontrolliert		
043		
Reboxetin	*181*	*0 (0)*
Citalopram	*176*	*0 (0)*

Kursiv gedruckten Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller; Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie

a Safety-Population
b Prozentwert errechnet

5.3.1.1.8 Suizidalität / Suizidversuche / Suizide

Zur Bewertung des Effektes von Reboxetin auf das Auftreten von Suizidalität bzw. Suizidversuchen / Suiziden wurde für diese Nutzenbewertung die Operationalisierung über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) gewählt. Hierbei wurden diejenigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berücksichtigt, welche anhand ihres Wortlauts Suizidalität als wahrscheinlich erschienen ließen. Daten zu den Zielgrößen zur Suizidalität wurden aus 12 Studien berichtet. Aus 3 Studien wurden Daten zu den Zielgrößen zur Suizidalität nicht berichtet.

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Das Verzerrungspotenzial für die Zielgrößen zur Suizidalität wurde in der Mehrzahl der Studien mit Daten zu diesem Endpunkt als „niedrig“ bewertet. Grund für die Bewertung mit „hoch“ war in den betreffenden Studien ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene wegen unklaren Concealments und unklarer Verblindung.

Tabelle 61: Reboxetin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgrößen zur Suizidalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
014	Hoch	Unklar	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Hoch
015	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
046	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
047	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
050	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
045	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
049	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
016	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
017	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
022	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
032	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
052	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
091	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
043	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
ITT: Intention-to-Treat							

Ergebnisse

Die Ergebnisse stehen unter dem Vorbehalt, dass die eingeschlossenen Studien hinsichtlich ihres Designs (Studiendauer und -größe) nicht darauf ausgerichtet waren, Suizidalität zu untersuchen. Auch verhindert der systematische Ausschluss von Patienten mit hohem Suizidrisiko eine Beurteilung des Effektes von Reboxetin auf ebendiese Patienten. Diese Ergebnisse sind somit in ihrer Aussagekraft limitiert und liefern keine abschließende Klärung bezüglich dieser Zielgröße.

Tabelle 62 liefert einen vollständigen Überblick über die verfügbaren Daten zu den Zielgrößen zur Suizidalität, einmal für SUE zur Suizidalität insgesamt (linke Spalte), zum anderen zu SUE, die Suizidversuche oder Suizide waren (rechte Spalte).

Es traten insgesamt bei 21 Patienten SUE zur Suizidalität auf, 7 in Reboxetinarmen, 10 in Komparatorarmen und 4 in einem Placeboarm. SUE zu Suizidversuchen und Suiziden traten

bei insgesamt 19 Patienten auf, davon 6 in Reboxetinarmen, 9 in Komparatorarmen und 4 in einem Placeboarm.

1 Patient aus der Placebogruppe in Studie 014 hat einen Suizid vollendet, ohne dass klar wäre, ob dies als SUE dokumentiert wurde.

Die Meta-Analysen der Suizidalitätsrate bzw. der Rate an Suizidversuchen oder Suiziden zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Reboxetin und den entsprechenden Kontrollarmen (siehe Anhang E).

Unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten ergab sich somit kein Beleg für einen Schaden oder größeren bzw. geringeren Schaden von Reboxetin gegenüber Placebo oder gegenüber den Komparatoren.

Tabelle 62: Reboxetin – Ergebnisse zur Suizidalität

Studie	**SUE zu Suizidalität n[a] (%)**	**Suizidversuche und Suizide aus SUE n[a] (%)**
Kurzzeitakutstudien		
Aktiv- und placebokontrolliert		
014		
Reboxetin N=126	*k.A.*	*k.A.*
Fluoxetin N=127	*k.A.*	*k.A.*
Placebo N=128	*k.A.*(1 Suizid; unklar, ob als SUE gewertet)	*k.A.* (1 Suizid; unklar, ob als SUE gewertet)
015		
Reboxetin N=112	*0 (0)*	*0 (0)*
Imipramin N=115	*2 (1,8)[b] 1 Suizidversuch, 1 Suizid*	*2 (1,8)[b] 1 Suizidversuch, 1 Suizid*
Placebo N=112	*2 (1,8)[b] 2 Suizidversuche*	*2 (1,8)[b] 2 Suizidversuche*
046		
Reboxetin N=264	*2 (0,8)[b] Suizidversuch, Suizidgedanken*	*1(0,4)[b] Suizidversuch*
Paroxetin N=262	*1(0,4)[b] Suizidgedanken*	*0 (0)*
Placebo N=254	*1(0,4)[b] Suizidgedanken*	*0 (0)*
047		
Reboxetin N=258	*0 (0)*	*0 (0)*
Paroxetin N=262	*1(0,4)[b] Suizidgedanken*	*0 (0)*
Placebo N=254	*0 (0)*	*0 (0)*
050		
Reboxetin N=150	*0 (0)*	*0 (0)*
Fluoxetin N=150	*0 (0)*	*0 (0)*
Placebo N=150	1 *(0,7)* Suizidversuch	1 *(0,7)* Suizidversuch
Placebokontrolliert		
045		
Reboxetin N=89	*1 (1,1)[b] Suizidgedanken*	*0 (0)*
Placebo N=87	*0 (0)*	*0 (0)*
049		
Reboxetin N=106	*0 (0)*	*0 (0)*
Placebo N=104	*0 (0)*	*0 (0)*
Aktivkontrolliert		
016		
Reboxetin N=79	1 (1,3)[b] Suizidversuch	1 (1,3)[b] Suizidversuch
Fluoxetin N=89	1 (1,1)[b] Suizidversuch	1 (1,1)[b] Suizidversuch
017		
Reboxetin N=130	1 (0,8)[b] Suizid	1 (0,8)[b] Suizid
Imipramin N=126	0 (0)	0 (0)
022		
Reboxetin N=145	*0 (0)*	*0 (0)*
Dothiepin N=150	*0 (0)*	*0 (0)*
032		
Reboxetin N=43	*0 (0)*	*0 (0)*
Fluoxetin N=42	*2 (4,8) Suizidversuche*	*2 (4,8) Suizidversuche*

(Fortsetzung)

Tabelle 62 (Fortsetzung): Reboxetin – Ergebnisse zur Suizidalität

Studie	SUE zu Suizidalität n (%)	Suizidversuche und Suizide aus SUE n (%)
Aktivkontrolliert (Fortsetzung)		
052		
Reboxetin N=157	*0 (0)*	*0 (0)*
Paroxetin N=166	*1 (0,6) Suizidversuch*	*1 (0,6) Suizidversuch*
Berlanga 2006		
Reboxetin N=42	k. A.	k. A.
Citalopram N=44	k. A.	k. A.
In schwer depressiven stationären Patienten – placebokontrolliert		
091		
Reboxetin N=28	k. A.	k. A.
Placebo N=28	k. A.	k. A.
Langzeitakutstudie – aktivkontrolliert		
043		
Reboxetin N=181	*2 (1,1)* [a] *Suizidversuche*	*2 (1,1)* [a] *Suizidversuche*
Citalopram N=176	*2 (1,1)* [a] *Suizidversuche*	*2 (1,1)* [a] *Suizidversuche*

Kursiv gedruckten Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller, Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie

a: Prozentwert errechnet
N: Anzahl Patienten in der Safety-Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis

5.3.1.1.9 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse / unerwünschte Ereignisse / Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Daten zu den Zielgrößen zu unerwünschten Ereignissen (unerwünschte Ereignisse [UE], schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUE] und Studienabbruch wegen UE) wurden aus 14 der 15 Akutstudien berichtet. Nur 1 Studie berichtete zu keiner der 3 Zielgrößen Daten (Berlanga 2006). Zur Gesamtrate von Patienten mit UE wurden aus 1 Studie gar keine Daten berichtet, zur Gesamtrate von Patienten mit SUE wurden aus 3 Studien keinerlei Daten berichtet und zur Gesamtabbrecherrate wegen UE fehlten Daten aus 1 Studie.

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Das Verzerrungspotenzial für die Zielgrößen zu den UE wurde in der Mehrzahl der Studien mit Daten zu diesem Endpunkt als „niedrig“ bewertet. Grund für die Bewertung mit „hoch“ war in der betreffenden Studie ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene wegen unklaren Concealments und unklarer Verblindung.

Tabelle 63: Reboxetin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgrößen zu den UE

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Umsetzung ITT-Prinzip**	**Statistische Auswertung**	**Ergebnisgesteuertes Berichten**	**Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
014	Hoch	Unklar	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Hoch
015	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
046	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
047	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
050	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
045	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
049	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
016	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
017	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
022	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
032	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
052	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
091	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
043	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
ITT: Intention-to-Treat							

Ergebnisse

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse zu den SUE dargestellt (die Meta-Analysen in Abbildung 29 bis Abbildung 34), dann die Gesamtrate der UE (die Meta-Analysen in Abbildung 35 bis Abbildung 40) und schließlich die Raten an Studienabbrüchen wegen UE (die Meta-Analysen in Abbildung 41 bis Abbildung 46) jeweils für die Kurzzeitakutstudien und die Langzeitakutstudien. Die zugrunde liegenden Daten sind in Tabelle 64 dargestellt.

Gesamtrate SUE

Kurzzeitakutstudien

Reboxetin vs. Placebo

Daten zu SUE standen aus 6 von 8 placebokontrollierten Studien zur Verfügung. Es wurden 26 Patienten mit SUE berichtet, davon 12 aus Reboxetinarmen und 14 aus Placeboarmen.

In der Meta-Analyse der 6 Studien, für die Daten zu SUE zur Verfügung standen, gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Gesamtrate der SUE zwischen Reboxetin und Placebo.

Ein Schaden von Reboxetin gegenüber Placebo in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der Zielgröße Gesamtrate SUE ist somit nicht belegt.

Abbildung 29: Meta-Analyse zur Gesamtrate SUE: Reboxetin gegenüber Placebo

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in Auswertung, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Reboxetin vs. SSRI

Daten zu SUE standen aus 6 von 8 SSRI-kontrollierten Studien zur Verfügung. Es wurden 34 Patienten mit SUE berichtet, davon 19 aus Reboxetinarmen und 15 aus SSRI-Armen.

In der Meta-Analyse der 6 Studien, für die Daten zu SUE zur Verfügung standen, gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Gesamtrate der SUE zwischen Reboxetin und den SSRI.

Ein größerer oder geringerer Schaden von Reboxetin gegenüber den SSRI bezüglich der Zielgröße Gesamtrate SUE in der Kurzzeitakuttherapie ist somit nicht belegt.

Abbildung 30: Meta-Analyse zur Gesamtrate SUE: Reboxetin gegenüber SSRI

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in Auswertung, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Reboxetin vs. Fluoxetin

Daten zu SUE standen aus 3 von 4 Fluoxetin-kontrollierten Studien zur Verfügung. Es wurden 7 Patienten mit SUE berichtet, davon 3 aus Reboxetinarmen und 4 aus Fluoxetin-Armen.

In der Meta-Analyse der 3 Studien, für die Daten zu SUE zur Verfügung standen, gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Gesamtrate der SUE zwischen Reboxetin und Fluoxetin.

Ein größerer oder geringerer Schaden von Reboxetin gegenüber Fluoxetin in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der Zielgröße Gesamtrate SUE ist somit nicht belegt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Reboxetin vs. Fluoxetin

Studie	Reboxetin n/N	Fluoxetin n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
050	0/150	1/150		60.46	-0.01 [-0.02, 0.01]
016	0/79	0/89		37.83	0.00 [-0.02, 0.02]
032	3/43	3/42		1.70	-0.00 [-0.11, 0.11]
Gesamt (95%-KI)	3/272	4/281		100.00	-0.00 [-0.02, 0.01]

Heterogenität: Q=0.2, df=2 (p=0.906), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.56 (p=0.578), tau²=0.000

Abbildung 31: Meta-Analyse zur Gesamtrate SUE: Reboxetin gegenüber Fluoxetin

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in Auswertung, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Reboxetin vs. Paroxetin

Daten zu SUE standen aus allen 3 Paroxetin-kontrollierten Studien zur Verfügung. Es wurden 27 Patienten mit SUE berichtet, davon 16 aus Reboxetinarmen und 11 aus Paroxetinarmen.

In der Meta-Analyse der 3 Studien, für die Daten zu SUE zur Verfügung standen, gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Gesamtrate der SUE zwischen Reboxetin und Paroxetin.

Ein größerer oder geringerer Schaden von Reboxetin gegenüber Paroxetin bezüglich der Zielgröße Gesamtrate SUE in der Kurzzeitakuttherapie ist somit nicht belegt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Reboxetin vs. Paroxetin

Studie	Reboxetin n/N	Paroxetin n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD	95%-KI
046	4/264	4/262		42.95	-0.00	[-0.02, 0.02]
047	4/258	4/260		42.04	0.00	[-0.02, 0.02]
052	8/157	3/166		15.01	0.03	[-0.01, 0.07]
Gesamt (95%-KI)	16/679	11/688		100.00	0.00	[-0.01, 0.02]

Heterogenität: Q=2.56, df=2 (p=0.278), I²=22%
Gesamteffekt: Z Score=0.59 (p=0.554), tau²=0.000

Abbildung 32: Meta-Analyse zur Gesamtrate SUE: Reboxetin gegenüber Paroxetin

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in Auswertung, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Reboxetin vs. TZA

Daten zu SUE standen aus allen 3 TZA-kontrollierten Studien zur Verfügung. Es wurden 15 Patienten mit SUE berichtet, davon 7 aus Reboxetinarmen und 8 aus TZA-Armen.

In der Meta-Analyse der 3 Studien, für die Daten zu SUE zur Verfügung standen, ergab sich eine hohe Heterogenität (I^2 = 56,7 %). Daher wurde auf die Berechnung eines gemeinsamen Punktschätzers verzichtet.

Da – wie im Folgenden gezeigt – ein Teil der Heterogenität auf die unterschiedlichen Wirkstoffe zurückgeführt werden kann, wird dies als relevanter Effektmodifikator angesehen und – wie im Berichtsplan definiert – an dieser Stelle auf eine Nutzenaussage für Reboxetin gegenüber den TZA bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an SUE verzichtet.

Abbildung 33: Meta-Analyse zur Gesamtrate SUE: Reboxetin gegenüber TZA

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in Auswertung, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Reboxetin vs. Imipramin

Daten zu SUE standen aus den beiden Imipramin-kontrollierten Studien zur Verfügung. Es wurden 8 Patienten mit SUE berichtet, davon 2 aus Reboxetinarmen und 6 aus Imipramin-armen.

In der Meta-Analyse der 2 Studien, für die Daten zu SUE zur Verfügung standen, gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Gesamtrate der SUE zwischen Reboxetin und Imipramin.

Ein größerer oder geringerer Schaden von Reboxetin gegenüber Imipramin bezüglich der Zielgröße Gesamtrate SUE in der Kurzzeitakuttherapie ist somit nicht belegt.

Abbildung 34: Meta-Analyse zur Gesamtrate SUE: Reboxetin gegenüber Imipramin

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in Auswertung, RD: Risikodifferenz, vs.: versus

Reboxetin vs. Dothiepin

Daten zu SUE standen aus der einzigen Dothiepin-kontrollierten Studie zur Verfügung. Es wurden 7 Patienten mit SUE berichtet, davon 5 aus Reboxetinarmen und 2 aus Dothiepin-armen.

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtrate der SUE zwischen Reboxetin und Dothiepin.

Ein größerer oder geringerer Schaden von Reboxetin gegenüber Dothiepin bezüglich der Zielgröße Gesamtrate SUE in der Kurzzeitakuttherapie ist somit nicht belegt.

Langzeitakutstudien

Reboxetin vs. Citalopram

Für den Vergleich von Reboxetin und Citalopram in der Langzeitakuttherapie bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an SUE waren Daten aus der einzigen Citalopram-kontrollierten Studien verfügbar. Es wurden 8 Patienten mit SUE berichtet, davon 4 aus dem Reboxetinarm und 4 aus dem Citalopramarm.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und Citalopram bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an SUE (siehe Tabelle 64).

Ein größerer oder geringerer Schaden von Reboxetin gegenüber Citalopram bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an SUE in der Langzeitakuttherapie ist somit nicht belegt.

Gesamtrate UE

Reboxetin vs. Placebo

Für den Vergleich von Reboxetin und Placebo bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an UE waren in den Kurzzeitakutstudien Daten aus allen 8 placebokontrollierten Studien verfügbar.

In der Meta-Analyse der 8 Studien zeigte sich bei moderater Heterogenität (I^2 = 49,5 %) ein statistisch signifikanter Nachteil von Reboxetin gegenüber Placebo bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an UE.

Ein Schaden von Reboxetin gegenüber Placebo bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an UE in der Kurzzeitakuttherapie ist somit belegt.

Abbildung 35: Meta-Analyse zur Gesamtrate UE: Reboxetin gegenüber Placebo

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

Reboxetin vs. SSRI

Für den Vergleich von Reboxetin und den SSRI bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an UE waren in den Kurzzeitakutstudien Daten aus 7 der 8 SSRI-kontrollierten Studien verfügbar.

In der Meta-Analyse der 7 Studien zeigte sich bei niedriger Heterogenität (I^2 = 14,8 %) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und den SSRI bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an UE.

Ein größerer oder geringerer Schaden von Reboxetin gegenüber den SSRI bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an UE in der Kurzzeitakuttherapie ist somit nicht belegt.

Abbildung 36: Meta-Analyse zur Gesamtrate UE: Reboxetin gegenüber den SSRI

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

Reboxetin vs. Fluoxetin

Für den Vergleich von Reboxetin und Fluoxetin bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an UE waren in den Kurzzeitakutstudien Daten aus allen 4 Fluoxetin-kontrollierten Studien verfügbar.

In der Meta-Analyse der 4 Studien zeigte sich bei homogener Datenlage ($I^2 = 0$ %) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und Fluoxetin bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an UE.

Ein größerer oder geringerer Schaden von Reboxetin gegenüber Fluoxetin bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an UE in der Kurzzeitakuttherapie ist somit nicht belegt.

Unerwünschte Ereignisse
Reboxetin vs. Fluoxetin

Studie	Reboxetin n/N	Fluoxetin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
014	84/126	81/127		42.92	1.14 [0.68, 1.91]
050	138/150	129/150		20.53	1.87 [0.89, 3.96]
016	53/79	60/89		27.62	0.99 [0.52, 1.88]
032	37/43	33/42		8.94	1.68 [0.54, 5.23]
Gesamt (95%-KI)	312/398	303/408		100.00	1.25 [0.89, 1.76]

Heterogenität: Q=2.03, df=3 (p=0.565), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=1.3 (p=0.192), tau²=0.000

Abbildung 37: Meta-Analyse zur Gesamtrate UE: Reboxetin gegenüber Fluoxetin

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

Reboxetin vs. Paroxetin

Für den Vergleich von Reboxetin und Paroxetin bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an UE waren in den Kurzzeitakutstudien Daten aus allen 3 Paroxetin-kontrollierten Studien verfügbar.

In der Meta-Analyse der 3 Studien zeigte sich bei moderater Heterogenität (I^2 = 34,6 %) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und Paroxetin bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an UE.

Ein größerer oder geringerer Schaden von Reboxetin gegenüber Paroxetin bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an UE in der Kurzzeitakuttherapie ist somit nicht belegt.

Unerwünschte Ereignisse
Reboxetin vs. Paroxetin

Studie	Reboxetin n/N	Paroxetin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
046	239/264	231/262		32.03	1.28	[0.74, 2.24]
047	225/258	238/260		31.10	0.63	[0.36, 1.11]
052	115/157	125/166		36.86	0.90	[0.55, 1.48]
Gesamt (95%-KI)	579/679	594/688		100.00	0.90	[0.61, 1.33]

Heterogenität: Q=3.06, df=2 (p=0.217), I²=34.6%
Gesamteffekt: Z Score=-0.52 (p=0.600), tau²=0.040

Abbildung 38: Meta-Analyse zur Gesamtrate UE: Reboxetin gegenüber Paroxetin

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

Reboxetin vs. TZA

Für den Vergleich von Reboxetin und den TZA bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an UE waren in den Kurzzeitakutstudien Daten aus allen 3 TZA-kontrollierten Studien verfügbar.

In der Meta-Analyse der 3 Studien zeigte sich bei homogener Datenlage ($I^2 = 0$ %) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und den TZA bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an UE.

Ein größerer oder geringerer Schaden von Reboxetin gegenüber den TZA bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an UE in der Kurzzeitakuttherapie ist somit nicht belegt.

Unerwünschte Ereignisse
Reboxetin vs. TZA

Studie	Reboxetin n/N	TZA n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
015	84/112	81/115		35.97	1.26 [0.70, 2.26]
017	106/130	103/126		30.83	0.99 [0.52, 1.86]
022	125/145	117/150		33.20	1.76 [0.96, 3.24]
Gesamt (95%-KI)	315/387	301/391		100.00	1.31 [0.92, 1.86]

Heterogenität: Q=1.7, df=2 (p=0.427), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=1.49 (p=0.137), tau²=0.000

Abbildung 39: Meta-Analyse zur Gesamtrate UE: Reboxetin gegenüber den TZA

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

Reboxetin vs. Imipramin

Für den Vergleich von Reboxetin und Imipramin bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an UE waren in den Kurzzeitakutstudien Daten aus allen beiden Imipramin-kontrollierten Studien verfügbar.

In der Meta-Analyse der 2 Studien zeigte sich bei homogener Datenlage ($I^2 = 0$ %) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und Imipramin bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an UE.

Ein größerer oder geringerer Schaden von Reboxetin gegenüber Imipramin bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an UE in der Kurzzeitakuttherapie ist somit nicht belegt.

Abbildung 40: Meta-Analyse zur Gesamtrate UE: Reboxetin gegenüber Imipramin

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

Reboxetin vs. Dothiepin

Für den Vergleich von Reboxetin und Dothiepin bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an UE waren in den Kurzzeitakutstudien Daten aus der einzigen Dothiepin-kontrollierten Studie verfügbar.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und Dothiepin bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an UE (siehe Tabelle 64).

Ein größerer oder geringerer Schaden von Reboxetin gegenüber Dothiepin bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an UE in der Kurzzeitakuttherapie ist somit nicht belegt.

Langzeitakutstudien

Reboxetin vs. Citalopram

Für den Vergleich von Reboxetin und Citalopram in der Langzeitakuttherapie bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an UE waren Daten aus der einzigen Citalopram-kontrollierten Studie verfügbar.

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und Citalopram bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an UE zugunsten von Citalopram (siehe Tabelle 64).

Es ergibt sich somit ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Reboxetin gegenüber Citalopram bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an UE in der Langzeitakuttherapie.

Gesamtrate an Studienabbrechern wegen UE

Reboxetin vs. Placebo

Für den Vergleich von Reboxetin und Placebo bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an Studienabbrechern wegen UE waren in den Kurzzeitakutstudien Daten aus allen 8 placebokontrollierten Studien verfügbar.

In der Meta-Analyse der 8 Studien zeigte sich bei moderater Heterogenität (I^2 = 38,4 %) ein statistisch signifikanter Nachteil von Reboxetin gegenüber Placebo bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an Studienabbrechern wegen UE.

Ein Schaden von Reboxetin gegenüber Placebo in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an Studienabbrechern wegen UE ist somit belegt.

Abbildung 41: Meta-Analyse zur Gesamtrate an Studienabbrechern wegen UE: Reboxetin gegenüber Placebo

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

Reboxetin vs. SSRI

Für den Vergleich von Reboxetin und den SSRI bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an Studienabbrechern wegen UE waren in den Kurzzeitakutstudien Daten aus 7 der 8 SSRI-kontrollierten Studien verfügbar.

In der Meta-Analyse der 7 Studien zeigte sich eine hohe Heterogenität (I^2 = 67,4 %). Es wurde daher kein gemeinsamer Punktschätzer errechnet.

Da – wie im Folgenden gezeigt – ein großer Teil der Heterogenität auf die unterschiedlichen Wirkstoffe zurückgeführt werden kann, wird dies als relevanter Effektmodifikator angesehen und – wie im Berichtsplan definiert – an dieser Stelle auf eine Nutzenaussage für Reboxetin gegenüber den SSRI bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an Studienabbrechern wegen UE verzichtet.

Abbildung 42: Meta-Analyse zur Gesamtrate an Studienabbrechern wegen UE: Reboxetin gegenüber den SSRI

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

Reboxetin vs. Fluoxetin

Für den Vergleich von Reboxetin und Fluoxetin bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an UE waren in den Kurzzeitakutstudien Daten aus allen 4 Fluoxetin-kontrollierten Studien verfügbar.

In der Meta-Analyse der 4 Studien zeigte sich bei niedriger Heterogenität (I^2 = 19,3 %) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und Fluoxetin bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an Studienabbrechern wegen UE zugunsten von Fluoxetin.

Ein größerer Schaden von Reboxetin gegenüber Fluoxetin bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an Studienabbrechern wegen UE in der Kurzzeitakuttherapie ist somit belegt.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
Reboxetin vs. Fluoxetin

Studie	Reboxetin n/N	Fluoxetin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
014	14/126	10/127		29.67	1.46 [0.62, 3.43]
050	27/150	10/150		34.85	3.07 [1.43, 6.60]
016	9/79	6/89		20.21	1.78 [0.60, 5.24]
032	5/43	6/42		15.27	0.79 [0.22, 2.81]
Gesamt (95%-KI)	55/398	32/408		100.00	1.79 [1.06, 3.05]

Heterogenität: Q=3.72, df=3 (p=0.294), I²=19.3%
Gesamteffekt: Z Score=2.16 (p=0.031), tau²=0.057

Abbildung 43: Meta-Analyse zur Gesamtrate an Studienabbrechern wegen UE: Reboxetin gegenüber Fluoxetin

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

Reboxetin vs. Paroxetin

Für den Vergleich von Reboxetin und Paroxetin bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an Studienabbrechern wegen UE waren in den Kurzzeitakutstudien Daten aus allen 3 Paroxetin-kontrollierten Studien verfügbar.

In der Meta-Analyse der 3 Studien zeigte sich eine hohe Heterogenität (I^2 = 84,2 %). Es wurde daher kein gemeinsamer Punktschätzer errechnet.

In der Sensitivitätsanalyse (siehe Abschnitt 5.3.1.2) konnte kein Effektmodifikator identifiziert werden. Die Gründe für die Heterogenität bleiben unklar.

Eine Studie zeigte einen statistisch signifikanten Nachteil von Reboxetin gegenüber Paroxetin, während in den beiden anderen Studien sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten, wobei in einer Studie ein numerischer Vorteil von Reboxetin gegenüber Paroxetin beobachtet wurde.

In der Gesamtschau kann weder ein größerer noch ein geringerer Schaden von Reboxetin gegenüber Paroxetin in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an Studienabbrechern wegen UE als belegt angesehen werden.

Abbildung 44: Meta-Analyse zur Gesamtrate an Studienabbrechern wegen UE: Reboxetin gegenüber Paroxetin

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

Reboxetin vs. TZA

Für den Vergleich von Reboxetin und den TZA bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an Studienabbrechern wegen UE waren in den Kurzzeitakutstudien Daten aus allen 3 TZA-kontrollierten Studien verfügbar.

In der Meta-Analyse der 3 Studien zeigte sich eine hohe Heterogenität (I^2 = 70 %). Es wurde daher kein gemeinsamer Punktschätzer errechnet.

Da – wie im Folgenden gezeigt – ein großer Teil der Heterogenität auf die unterschiedlichen Wirkstoffe zurückgeführt werden kann, wird dies als relevanter Effektmodifikator angesehen und – wie im Berichtsplan definiert – an dieser Stelle auf eine Nutzenaussage für Reboxetin gegenüber den TZA bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an Studienabbrechern wegen UE verzichtet.

Abbildung 45: Meta-Analyse zur Gesamtrate an Studienabbrechern wegen UE: Reboxetin gegenüber den TZA

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

Reboxetin vs. Imipramin

Für den Vergleich von Reboxetin und Imipramin bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an Studienabbrechern wegen UE waren in den Kurzzeitakutstudien Daten aus allen beiden Imipramin-kontrollierten Studien verfügbar.

In der Meta-Analyse der 2 Studien zeigte sich bei homogener Datenlage ($I^2 = 0$ %) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und Imipramin bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an Studienabbrechern wegen UE.

Ein größerer oder geringerer Schaden von Reboxetin gegenüber Imipramin in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an Studienabbrechern wegen UE ist somit nicht belegt.

Abbildung 46: Meta-Analyse zur Gesamtrate an Studienabbrechern wegen UE: Reboxetin gegenüber Imipramin

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

Reboxetin vs. Dothiepin

Für den Vergleich von Reboxetin und Dothiepin bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an Studienabbrechern wegen UE waren in den Kurzzeitakutstudien Daten aus der einzigen Dothiepin-kontrollierten Studie verfügbar.

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und Dothiepin bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an Studienabbrechern wegen UE zugunsten von Dothiepin (siehe Tabelle 64).

Es ergibt sich somit ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Reboxetin gegenüber Dothiepin bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an Studienabbrechern wegen UE in der Kurzzeitakuttherapie.

Langzeitakutstudien

Reboxetin vs. Citalopram

Für den Vergleich von Reboxetin und Citalopram in der Langzeitakuttherapie bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an Studienabbrechern wegen UE waren Daten aus der einzigen Citalopram-kontrollierten Studie verfügbar.

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und Citalopram bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an Studienabbrechern wegen UE zugunsten von Citalopram in der Langzeitakuttherapie (siehe Tabelle 64).

Es ergibt sich somit ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Reboxetin gegenüber Citalopram bezüglich der Zielgröße Gesamtrate an Studienabbrechern wegen UE.

Tabelle 64: Reboxetin – Ergebnisse zu SUE, UE und Abbrüchen wegen UE

Studie	N[a]	Patienten mit mindestens einem UE; n (%)	Patienten mit mindestens einem SUE; n (%)	Studienabbruch wegen UE; n (%)
Kurzzeitakutstudien				
Aktiv- und placebokontrolliert				
014				
Reboxetin	126	84 (67)	k.A.	k.A. (11,1)
Fluoxetin	127	81 (64)	k.A.	k.A. (7,9)
Placebo	128	78 (61)	k.A.	k.A. (11,7)
015				
Reboxetin	*112*	*71 (63,4)*	*0 (0)*	*11 (9,8)*
Imipramin	*115*	*81 (70,4)*	*4 (3,5)[b]*	*15 (13,0)*
Placebo	*112*	*58 (51,8)*	*2 (1,8)[b]*	*7 (6,3)*
046				
Reboxetin	*264*	*239 (90,5)*	*4 (1,5)*	*26 (9,8)*
Paroxetin	*262*	*231 (88,2)*	*4 (1,5)*	*22 (8,4)*
Placebo	*254*	*208 (81,9)*	*1 (0,4)*	*9 (3,5)*
047				
Reboxetin	*258*	*225 (87,2)*	*4 (1,6)*	*20 (7,8)*
Paroxetin	*260*	*238 (91,5)*	*4 (1,5)*	*31 (11,9)*
Placebo	*252*	*201 (79,8)*	*3 (1,2)*	*10 (4,0)*
050				
Reboxetin	*150*	*138 (92,0)*	0 (0)	*27 (18,0)*
Fluoxetin	*150*	*129 (86,0)*	1 (0,7)	*10 (6,7)*
Placebo	*150*	*117 (78,0)*	*4 (2,7)*	*12 (8,0)*
Placebokontrolliert				
045				
Reboxetin	*89*	*68 (76,4)*	*4 (4,5)*	*15 (16,9)*
Placebo	*87*	*52 (59,8)*	*4 (4,6)*	*7 (8,0)*
049				
Reboxetin	*106*	*98 (92,5)*	*0 (0)*	*23 (21,7)*
Placebo	*104*	*77 (74,0)*	*0 (0)*	*3 (2,9)*
Aktivkontrolliert				
016				
Reboxetin	79	k.A. (67,1)	0 (0)	k.A. (11,4)
Fluoxetin	89	k.A. (67,4)	0 (0)	k.A. (6,7)
017				
Reboxetin	130	k.A. (81,5)	2 (1,5)[b]	13 (10)
Imipramin	126	k.A. (81,7)	2 (1,6)[b]	18 (14,3)
022				
Reboxetin	*145*	*125 (86)*	*5 (3,4)[b]*	*36 (25)*
Dothiepin	*150*	*117 (78)*	*2 (1,3)[b]*	*21 (14)*
p-Wert		0,07[c]	0,24[c]	0,02[c]
Odd's Ratio [95 %-KI]		1,76 [0,96; 3,24]	2,64 [0,50; 13,84]	2,03 [1,12; 3,68]

(Fortsetzung)

Tabelle 64 (Fortsetzung): Reboxetin – Ergebnisse zu SUE, UE und Abbrüchen wegen UE

Studie	N[a]	Patienten mit mindestens einem UE; n (%)	Patienten mit mindestens einem SUE; n (%)	Studienabbruch wegen UE; n (%)
Aktivkontrolliert				
032				
Reboxetin	*43*	*37 (86,0)*	*3 (7,0)*	*5 (11,6)*
Fluoxetin	*42*	*33 (78,6)*	*3 (7,1)*	*6 (14,3)*
052				
Reboxetin	*157*	*115 (73,2)*	*8 (5,1)*	*29 (18,5)*
Paroxetin	*166*	*125 (75,3)*	*3 (1,8)*	*10 (6,0)*
Berlanga 2006				
Reboxetin	42	k.A.	k.A.	k.A.
Citalopram	44	k.A.	k.A.	k.A.
In schwer depressiven stationären Patienten – placebokontrolliert				
091				
Reboxetin	28	24 (86)	k.A.	1 (3,6)[b]
Placebo	28	13 (46)	k.A.	1 (3,6)[b]
Langzeitakutstudie – aktivkontrolliert				
043				
Reboxetin	*181*	k.A. (51)	*4 (2,2)*[b]	36 (19,9)[b]
Citalopram	*176*	k.A. (40)	*4 (2,3)*[b]	9 (5,1)[b]
p-Wert		0,04[c]	1,0[c]	<0,001[c]
Odd's Ratio [95 %-KI]		1,57 [1,03; 2,38]	0,97 [0,24; 3,95]	4,61 [2,15; 9,89]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller, Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie

a: Safety-Population
b: Prozentwert errechnet
c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [185])

n: Anzahl Patienten mit Ereignis

5.3.1.2 Akutstudien – Sensitivitätsanalysen

5.3.1.2.1 Untersuchung von Heterogenität

Response – Reboxetin vs. Placebo

In der Meta-Analyse der 8 placebokontrollierten Studien zur Zielgröße Response zeigte sich eine ausgeprägte Heterogenität ($I^2 = 67{,}3$ %; siehe Abschnitt 5.3.1.1.2). Aus diesem Grund wurde kein gemeinsamer Punktschätzer dargestellt. Die 8 Studien wurden auf mögliche, diese Heterogenität erklärende Effektmodifikatoren hin untersucht.

Diese Untersuchung erwies sich als schwierig, da relevante Informationen trotz Vorhandenseins verschiedener Studienberichte fehlten.

Der Schweregrad [188,189] und / oder das Versorgungssetting [190] werden als relevante Effektmodifikatoren diskutiert. Ob das Versorgungssetting, gerade im Rahmen von RCT mit relativ restriktiven Ausschlusskriterien auch hinsichtlich Begleitbehandlungen, nur als Proxy für den Schweregrad angesehen werden muss, bleibt offen [47]. In den placebokontrollierten Studien war der Effekt von Reboxetin in der einzigen Studie, die ausschließlich stationär behandelte Patienten untersuchte (Studie 091), größer als in den Studien, die ambulant behandelte Patienten beobachteten. Darüber hinaus zeigte die Meta-Analyse der Remission in den placebokontrollierten Studien, in die die Studie 091 wegen fehlender Daten nicht eingeschlossen werden konnte, eine geringere Heterogenität als die Meta-Analyse der Response. Daher wurden der Schweregrad und das Versorgungssetting als mögliche Effektmodifikatoren untersucht.

Leider fehlten aus den Studien 046 und 047 jegliche Angaben zum Versorgungssetting. Die Studien 049 und 050 wurden nur mit ambulant behandelten Patienten durchgeführt, während die Studien 014, 015 und 045 sowohl stationär als auch ambulant behandelte Patienten eingeschlossen hatten. Für die Studien 014 und 015 war zwar der Anteil der stationär behandelten Patienten bzw. schwer depressiven Patienten angegeben (siehe [191]), allerdings waren keine Responseraten für diese Subgruppen verfügbar. Für die Studie 045 fehlte jegliche Information hinsichtlich der Verteilung zwischen ambulant und stationär behandelten Patienten.

Der Zusammenhang zwischen möglichem Effektmodifikator und Behandlungseffekt wurde in verschiedenen Szenarien mithilfe von Meta-Regressionsanalysen untersucht.

Zunächst wurden nur die 3 Studien, die entweder ambulant oder stationär behandelte Patienten eingeschlossen hatten, in einer Meta-Regressionsanalyse betrachtet (alle Ergebnisse der Meta-Regressionsanalysen in Tabelle 65). Es ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion ($p = 0{,}001$) zwischen dem Setting und der Behandlung für den Vergleich von Reboxetin mit Placebo. Da diese Analyse nur auf 3 Studien beruhte, wurden ergänzende Analysen durchgeführt.

Zum einen bestand in der Studie 091 hohes Verzerrungspotenzial wegen Verletzung des ITT-Prinzips. Daher wurde die Meta-Regressionsanalyse mit dem Wert der Worst-Case-Annahme wiederholt. Die Interaktion blieb erhalten ($p = 0{,}005$).

Zum anderen wurde eine Meta-Regressionsanalyse berechnet, in die statt des Settings der Anteil der stationär behandelten Patienten als Kovariable einging. Damit wurden immerhin 5 der 8 Studien in die Analyse eingeschlossen. Wiederum ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0{,}001$). Beim Verwenden des Anteils stationär behandelter Patienten als Kovariable ergibt sich in der Meta-Regressionsanalyse für die Studien, die sowohl ambulante als auch stationäre Patienten eingeschlossen hatten, aber die Möglichkeit eines ökologischen Bias. Daher kann diese Meta-Regressionsanalyse nur als Ergänzung angesehen werden.

Wegen der großen Gefahr eines ökologischen Bias wurde auf eine Meta-Regressionsanalyse mit dem Schweregrad zu Studienbeginn als Kovariable verzichtet. Die Werte zu Studienbeginn liegen mit Ausnahme von Studie 091 sehr dicht beieinander, sodass eine mögliche Interaktion ausschließlich von Studie 091 getragen würde und damit keine belastbaren Schlussfolgerungen gezogen werden könnten.

Zusammengefasst ergibt sich also ein Beleg für eine Interaktion zwischen dem Effektmodifikator Versorgungssetting und der Behandlung für den Vergleich von Reboxetin mit Placebo in der Kurzzeitakuttherapie hinsichtlich der Zielgröße Response. Die Steigung der Regression verweist auf einen größeren Behandlungseffekt im stationären Setting. Die Ergebnisse der Studie mit stationär behandelten Patienten und des Studienpools mit ambulant behandelten Patienten werden in Abschnitt 5.3.1.1.2 gegenübergestellt.

Tabelle 65: Reboxetin – Meta-Regressionsanalysen zu Sensitivitätsanalysen

Kovariable	**Zielgröße**	**Komparator**	**Steigung**	**Interaktions-test (p-Wert)**
Setting Stationär vs. ambulant[a]	Response (HAMD)	Placebo	2,39	0,001
Setting Stationär vs. ambulant[a] Studie 091 mit Worst-Case-Annahme wg. Verletzung ITT-Prinzip	Response (HAMD)	Placebo	1,78	0,005
Setting Anteil stationärer Patienten[b]	Response (HAMD)	Placebo	2,17	<0,001
a: Studien: 049, 050, 091 b: Studien: 014 (36,9 %), 015 (29,9 %), 049 (0 %), 050 (0 %), 091 (100 %) HAMD: Hamilton Depression Scale; vs.: versus				

Studienabbruch wegen UE – Reboxetin vs. SSRI

Für die Zielgröße Studienabbruch wegen UE hat sich für den Vergleich von Reboxetin mit den SSRI eine hohe Heterogenität ($I^2 > 50$ %) gezeigt.

Als wahrscheinlichster Effektmodifikator müssen die unterschiedlichen Wirkstoffe selbst angesehen werden, wenn auch innerhalb der beiden Paroxetin-kontrollierten Studien für einige Zielgrößen eine – letztlich unerklärte – Heterogenität verbleibt (s. u.).

Während im Vergleich zu Fluoxetin statistisch signifikante Nachteile von Reboxetin festgestellt wurden, ergaben sich in den Paroxetin-kontrollierten Studien keine Unterschiede zwischen Reboxetin und Paroxetin.

Schlussfolgerungen werden daher nur in Bezug auf die Einzelwirkstoffe gezogen.

Studienabbruch wegen UE – Reboxetin vs. Paroxetin

Für die Zielgröße Studienabbruch wegen UE hat sich für den Vergleich von Reboxetin mit Paroxetin eine hohe Heterogenität ($I^2 > 50$ %) gezeigt (Studien 046, 047, 052).

Aus den verfügbaren Daten ließen sich aber weder hinsichtlich der Ein- oder Ausschlusskriterien (Schweregrad, Diagnosesystem, Alter, Screeningresponder) noch hinsichtlich der tatsächlich eingeschlossenen Population zu Studienbeginn (Schweregrad, Alter, Geschlechterverteilung) oder der Dosierungen potenziell bedeutsame Unterschiede zwischen den Studien ausmachen. Auch das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wie auch auf Zielgrößenebene war in beiden Studien niedrig.

Die Gründe für die Heterogenität bleiben unklar.

Verschiedene Zielgrößen – Reboxetin vs. TZA

Für die Zielgrößen Remission, Response, mittlere Änderung des HAMD-Gesamtsores, SUE-Raten und Gesamtabbrecherraten wegen UE hat sich für den Vergleich von Reboxetin mit den TZA eine hohe Heterogenität ($I^2 > 50$ %) gezeigt (Studien 015, 017, 022).

Als wahrscheinlichster Effektmodifikator müssen die unterschiedlichen Wirkstoffe selbst angesehen werden, wenn auch innerhalb der beiden Imipramin-kontrollierten Studien für einige Zielgrößen eine – letztlich unerklärte – Heterogenität verbleibt (s. u.).

Während in der Dothiepin-kontrollierten Studie (022) abgesehen von den SUE-Raten statistisch signifikante Nachteile von Reboxetin festgestellt wurden, ergaben sich für die Imipramin-kontrollierten Studien keine Unterschiede zwischen Reboxetin und Imipramin.

Schlussfolgerungen werden daher nur in Bezug auf die Einzelwirkstoffe gezogen.

Verschiedene Zielgrößen – Reboxetin vs. Imipramin

Für die Zielgrößen Remission und Response hat sich für den Vergleich von Reboxetin mit Imipramin eine hohe Heterogenität ($I^2 > 50$ %) gezeigt.

Aus den verfügbaren Daten ließen sich aber weder hinsichtlich der Ein- oder Ausschlusskriterien (Setting, Schweregrad, Diagnosesystem, Alter, Screeningresponder) noch hinsichtlich der tatsächlich eingeschlossenen Population zu Studienbeginn (Schweregrad, Alter, Geschlechterverteilung) oder der Dosierungen potenziell bedeutsame Unterschiede zwischen den Studien ausmachen. Auch das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wie auch auf Zielgrößenebene war in beiden Studien niedrig.

Die Gründe für die Heterogenität bleiben unklar.

5.3.1.2.2 Weitere Sensitivitätsanalysen

In einigen – v. a. jüngeren – Studien wurde die primäre Zielgröße nicht mit der HAMD sondern mit der MADRS erhoben (z. B. in den Studien 046, 047). Die MADRS war in diesen Studien als primäre Skala gewählt worden, weil die Betonung der Schlafaspekte, die der HAMD inhärent ist, nicht vorhanden ist, was sich bei einem generell aktivierenden Antidepressivum wie Reboxetin positiv auf die Änderungssensitivität im Vergleich zur HAMD auswirken könnte.

Im Sinne einer Sensitivitätsanalyse wurden die Meta-Analysen für die dichotomen Zielgrößen Remission und Response auch mit den auf der MADRS basierenden Daten durchgeführt. In Studien, wo nur HAMD-Daten vorhanden waren, wurden diese beibehalten.

Die Sensitivitätsanalysen zeigten in einem Fall eine Abweichung von der Primäranalyse.

Im Gegensatz zur HAMD-basierten Auswertung ergab sich in der auf den MADRS-Daten basierenden Meta-Analyse bei homogener Datenlage ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und Paroxetin hinsichtlich der Zielgröße Remission zugunsten von Paroxetin.

Aus dieser abweichenden Analyse wird kein Beleg für einen geringeren Nutzen von Reboxetin im Vergleich zu Paroxetin in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der Remission abgeleitet.

Remission
Reboxetin vs. Paroxetin

Studie	Reboxetin n/N	Paroxetin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
046	128/252	147/244		38.02	0.68 [0.48, 0.97]
047	113/238	131/242		37.45	0.77 [0.54, 1.10]
052	69/152	89/164		24.54	0.70 [0.45, 1.09]
Gesamt (95%-KI)	310/642	367/650		100.00	0.72 [0.58, 0.89]

Heterogenität: Q=0.22, df=2 (p=0.896), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-2.97 (p=0.003), tau²=0.000

Abbildung 47: Meta-Analyse zur Remission (MADRS primär): Reboxetin gegenüber Paroxetin

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

Für alle weiteren Komparatoren und Zielgrößen ergaben sich keine Unterschiede zwischen der auf der HAMD basierenden und der primär auf der MADRS basierenden Auswertung (siehe Abbildung 116 bis Abbildung 119 und Tabelle 187 und Tabelle 188 in Anhang D).

5.3.1.3 Akutstudien – Subgruppenanalysen

Für die im Berichtsplan spezifizierten Subgruppen gab es nach Subgruppenmerkmalen differenzierte Daten *innerhalb* einer jeweiligen Studie für folgende Kovariablen:

- Geschlecht (siehe Tabelle 67)
- Schweregrad (siehe Tabelle 189 in Anhang D)
- Alter (siehe Tabelle 190 in Anhang D)

Für die im Berichtsplan spezifizierten Subgruppen gab es nach Subgruppenmerkmalen differenzierte Daten *zwischen* den Studien für die Kovariable

- Versorgungssetting.

Der Einfluss des Versorgungssettings wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen in Abschnitt 5.3.1.2.1 beschrieben. Die Subgruppenanalysen zu Geschlecht, Schweregrad und Alter werden im Folgenden dargestellt. Zu den weiteren im Berichtsplan vorgesehenen Subgruppen lagen keine Daten vor.

Geschlecht

Nach Geschlecht stratifizierte Daten lagen für die Studien 015, 016, 017, 032, 046, 047, 050 und 052 vor. Die Subgruppenanalysen wurden in den Studien ausschließlich für die Zielgröße Gesamtrate an UE durchgeführt.

Der Zusammenhang zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlungseffekt wurde mithilfe einer Meta-Regressionsanalyse untersucht, deren Ergebnisse in Tabelle 66 dargestellt sind. Es ergaben sich ein Hinweis auf eine Interaktion zwischen dem Geschlecht und der Behandlung für den Vergleich von Reboxetin mit Placebo ($p = 0{,}119$; stratifizierte Meta-Analyse siehe Abbildung 48) sowie eine statistisch signifikante Interaktion für den Vergleich von Reboxetin mit den SSRI ($p = 0{,}037$; stratifizierte Meta-Analyse siehe Abbildung 49) bzw. mit Fluoxetin allein ($p = 0{,}022$; stratifizierte Meta-Analyse siehe Abbildung 50; die zugrunde liegenden Daten finden sich in Tabelle 67).

Für den Vergleich von Reboxetin mit den Einzelwirkstoffen Paroxetin und Imipramin ergab sich keine Interaktion zwischen der Kovariable Geschlecht und der Behandlung hinsichtlich der Zielgröße Gesamtrate an UE (siehe Tabelle 66).

Die nach Geschlecht stratifizierten Meta-Analysen der Gesamtrate an UE zeigten im

Vergleich zu Placebo für Frauen und Männer einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Reboxetin. Im Vergleich zu den SSRI traten weder bei Frauen noch bei Männern statistisch signifikante Unterschiede auf. Der Vergleich von Reboxetin und Fluoxetin ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied bei Frauen; bei Männern war die Gesamtrate an UE unter Reboxetin jedoch statistisch signifikant höher als unter Fluoxetin.

Zusammenfassend ergibt sich für die Zielgröße Gesamtrate UE im Vergleich zu Placebo ein Beleg für einen Schaden von Reboxetin für beide Geschlechter. Es gibt einen Hinweis darauf, dass dieser Effekt bei Männern stärker ausgeprägt ist als bei Frauen. Im Vergleich zu den SSRI und Fluoxetin zeigte sich ein Beleg für eine Abhängigkeit des Effekts von Reboxetin vom Geschlecht. Im Vergleich zu den SSRI ergab sich jedoch kein Beleg für einen geschlechtsspezifischen größeren oder geringeren Schaden in der Kurzzeitakuttherapie; gegenüber Fluoxetin zeigte sich ein größerer Schaden von Reboxetin bei Männern, nicht aber bei Frauen.

Unerwünschte Ereignisse
Reboxetin vs. Placebo
Frauen

Studie	Reboxetin n/N	Placebo n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
015	44/70	29/54		20.50	1.46 [0.71, 3.00]
046	166/186	144/177		29.82	1.90 [1.05, 3.46]
047	165/191	166/207		37.11	1.57 [0.92, 2.68]
050	86/94	76/90		12.57	1.98 [0.79, 4.98]
Gesamt (95%-KI)	461/541	415/528		100.00	1.69 [1.22, 2.34]

Heterogenität: Q=0.5, df=3 (p=0.919), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=3.13 (p=0.002), tau²=0.000

Unerwünschte Ereignisse
Reboxetin vs. Placebo
Männer

Studie	Reboxetin n/N	Placebo n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
015	27/42	29/58		37.57	1.80 [0.80, 4.06]
046	73/78	64/77		21.18	2.97 [1.00, 8.77]
047	60/67	35/45		22.52	2.45 [0.86, 7.01]
050	52/56	41/60		18.73	6.02 [1.90, 19.09]
Gesamt (95%-KI)	212/243	169/240		100.00	2.69 [1.63, 4.43]

Heterogenität: Q=2.89, df=3 (p=0.409), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=3.88 (p=0.000), tau²=0.000

Abbildung 48: Meta-Analyse zur Gesamtrate UE nach Geschlecht: Reboxetin gegenüber Placebo: Frauen (oben) gegenüber Männern (unten)

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

Unerwünschte Ereignisse
Reboxetin vs. SSRI
Frauen

Studie	Reboxetin n/N	SSRI n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
046	166/186	164/181		21.45	0.86	[0.44, 1.70]
047	165/191	171/187		22.98	0.59	[0.31, 1.15]
050	86/94	88/99		10.86	1.34	[0.52, 3.50]
032	24/27	22/26		3.87	1.45	[0.29, 7.24]
052	73/98	77/103		24.67	0.99	[0.52, 1.86]
016	37/57	48/64		16.18	0.62	[0.28, 1.35]
Gesamt (95%-KI)	551/653	570/660		100.00	0.83	[0.60, 1.14]

Heterogenität: Q=3.28, df=5 (p=0.657), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-1.16 (p=0.245), tau²=0.000

Unerwünschte Ereignisse
Reboxetin vs. SSRI
Männer

Studie	Reboxetin n/N	SSRI n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
046	73/78	67/81		18.10	3.05	[1.04, 8.93]
047	60/67	67/73		16.77	0.77	[0.24, 2.41]
050	52/56	41/51		15.32	3.17	[0.93, 10.84]
032	13/16	11/16		10.18	1.97	[0.38, 10.17]
052	42/59	48/63		24.21	0.77	[0.34, 1.73]
016	16/22	12/25		15.43	2.89	[0.85, 9.82]
Gesamt (95%-KI)	256/298	246/309		100.00	1.66	[0.91, 3.01]

Heterogenität: Q=8.22, df=5 (p=0.145), I²=39.1%
Gesamteffekt: Z Score=1.65 (p=0.099), tau²=0.215

Abbildung 49: Meta-Analyse zur Gesamtrate UE nach Geschlecht: Reboxetin gegenüber den SSRI: Frauen (oben) gegenüber Männern (unten)

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

Unerwünschte Ereignisse
Reboxetin vs. Fluoxetin
Frauen

Studie	Reboxetin n/N	Fluoxetin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
050	86/94	88/99		35.14	1.34	[0.52, 3.50]
032	24/27	22/26		12.52	1.45	[0.29, 7.24]
016	37/57	48/64		52.34	0.62	[0.28, 1.35]
Gesamt (95%-KI)	147/178	158/189		100.00	0.90	[0.51, 1.59]

Heterogenität: Q=1.91, df=2 (p=0.385), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.35 (p=0.724), tau²=0.000

Unerwünschte Ereignisse
Reboxetin vs. Fluoxetin
Männer

Studie	Reboxetin n/N	Fluoxetin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
050	52/56	41/51		38.88	3.17	[0.93, 10.84]
032	13/16	11/16		21.83	1.97	[0.38, 10.17]
016	16/22	12/25		39.30	2.89	[0.85, 9.82]
Gesamt (95%-KI)	81/94	64/92		100.00	2.76	[1.28, 5.93]

Heterogenität: Q=0.22, df=2 (p=0.897), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=2.59 (p=0.010), tau²=0.000

Abbildung 50: Meta-Analyse zur Gesamtrate UE nach Geschlecht: Reboxetin gegenüber Fluoxetin: Frauen (oben) gegenüber Männern (unten)

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

Schweregrad

Für das Subgruppenmerkmal Schweregrad lagen innerhalb der Studien differenzierte Daten für die Studien 014, 015, 016, 017 und 045 sowie für die Langzeitakutstudie 043 hinsichtlich der Zielgröße der mittleren Änderung des HAMD-Gesamtscores vor. Die Schweregrad-einteilung wurde anhand des CGI-S zu Studienbeginn (< 5 vs. 5-7) vorgenommen mit Ausnahme der Langzeitakutstudie 043, wo die Unterteilung anhand der HAMD zu Studienbeginn erfolgte (≤ 32 vs. > 32).

Außer für die Studien 015 und 043 wurden die Daten aber nur für die schwerer betroffenen Patienten (CGI-S 5-7) separat berichtet. Meta-Regressionsanalysen konnten sinnvoll daher nur für den Vergleich Reboxetin vs. Placebo (Studie 015) und Reboxetin vs. Imipramin (Studien 015 und 017) durchgeführt werden (siehe Tabelle 66). Für die Studie 043 lagen

lediglich die Angaben vor, dass die Unterschiede in den beiden Subgruppen zwischen Reboxetin und Citalopram jeweils nicht statistisch signifikant waren (siehe Tabelle 189).

Es ergab sich keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Kovariablen Schweregrad und der Behandlung (Reboxetin vs. Placebo; Reboxetin vs. Imipramin) hinsichtlich der Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores in der Kurzzeitakuttherapie.

Alter

Für das Subgruppenmerkmal Alter lagen innerhalb der Studien differenzierte Daten für die Studien 015, 016, 017 und 052 hinsichtlich der Zielgröße Gesamtrate an UE vor. In den Studien 015, 016 und 017 waren die prädefinierten Strata 18 bis 30 Jahre, 31 bis 45 Jahre und mehr als 45 Jahre. Es ergab sich in der Meta-Regressionsanalyse keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Kovariablen Alter und der Behandlung hinsichtlich der Zielgröße Gesamtrate an UE (siehe Tabelle 66).

In der Studie 052 waren die Strata bis 65 Jahre und mehr als 65 Jahre. Es gab allerdings nur ein einziges Ereignis im Stratum der älteren Patienten, sodass keine Aussage zur Altersabhängigkeit des Effektes von Reboxetin im Vergleich zu Paroxetin in der Kurzzeitakuttherapie möglich war.

Tabelle 66: Reboxetin – Meta-Regressionsanalysen zu Subgruppen Geschlecht, Schweregrad und Alter

Kovariable	**Zielgröße**	**Komparator**	**Steigung**	**Interaktions-test (p-Wert)**
Subgruppendaten innerhalb jeder Studie				
Geschlecht (Studien 015, 046, 047, 050) Frauen vs. Männer	*Gesamtrate UE*	*Placebo*	−0,476	0,119
Geschlecht (Studien 016, 032, 046, 047, 050, 052) Frauen vs. Männer	*Gesamtrate UE*	*SSRI*	−0,617	0,037
Geschlecht (Studien 016, 032, 050) Frauen vs. Männer	*Gesamtrate UE*	*Fluoxetin*	−1,115	0,022
Geschlecht (Studien 046, 047, 052) Frauen vs. Männer	*Gesamtrate UE*	*Paroxetin*	−0,344	0,353
Geschlecht (Studien 015, 017) Frauen vs. Männer	*Gesamtrate UE*	*Imipramin*	−0,042	0,927
Schweregrad (Studie 015) CGI < 5 vs. CGI 5-7	*HAMD-Gesamtscore*	*Placebo*	-	0,220[a]
Schweregrad (Studie 015, 017) CGI < 5 vs. CGI 5-7	*HAMD-Gesamtscore*	*Imipramin*	−0,141	0,617
Alter (Studie 015) 18-30 J. vs. 31-45 J. vs. > 45 J.	*Gesamtrate UE*	*Placebo*	-	0,852[a]
Alter (Studie 016) 18-30 J. vs. 31-45 J. vs. > 45 J.	*Gesamtrate UE*	*Fluoxetin*	-	0,946[a]
Alter (Studien 015, 017) 18-30 J. vs. 31-45 J. vs. > 45 J.	*Gesamtrate UE*	*Imipramin*	−0,026	0,229

Kursiv gedruckte Angaben basieren auf Angaben in den Studienberichten der Hersteller.
a: Heterogenitätstest (Q-Statistik)

CGI: Clinical Global Impression; HAMD: Hamilton Depression Scale; J.: Jahre; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 67: Reboxetin – Gesamtraten UE nach Geschlecht

	Frauen		Männer	
Studie	**N[a]**	**Patienten mit mindestens einem UE n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit mindestens einem UE n (%)**
Kurzzeitakutstudien				
Aktiv- und placebokontrolliert				
015				
Reboxetin	*70*	*44 (62,9)*	*42*	*27 (64,3)*
Imipramin	*77*	*54 (70,1)*	*38*	*27 (71,1)*
Placebo	*54*	*29 (53,7)*	*58*	*29 (50,0)*
046				
Reboxetin	*186*	*166 (89,2)*	*78*	*73 (93,6)*
Paroxetin	*181*	*164 (90,6)*	*81*	*67 (82,7)*
Placebo	*177*	*144 (81,4)*	*77*	*64 (83,1)*
047				
Reboxetin	*191*	*165 (86,4)*	*67*	*60 (89,6)*
Paroxetin	*187*	*171 (91,4)*	*73*	*67 (91,8)*
Placebo	*207*	*166 (80,2)*	*45*	*35 (77,8)*
050				
Reboxetin	*94*	*86 (91,5)*	*56*	*52 (92,9)*
Fluoxetin	*99*	*88 (88,9)*	*51*	*41 (80,4)*
Placebo	*90*	*76 (84,4)*	*60*	*41 (68,3)*
Aktivkontrolliert				
017				
Reboxetin	84	k.A. (78,6)	46	k.A. (87,0)
Imipramin	83	k.A. (79,5)	43	k.A. (86,0)
032				
Reboxetin	*27*	*24 (88,9)*	*16*	*13 (81,3)*
Fluoxetin	*26*	*22 (84,6)*	*16*	*11 (68,8)*
052				
Reboxetin	*98*	*73 (74,5)*	*59*	*42 (71,2)*
Paroxetin	*103*	*77 (74,8)*	*63*	*48 (76,2)*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie

a: Safety-Population

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

5.3.1.4 Reboxetin – Rückfallpräventionsstudien

Die Operationalisierungen dichotomisierter Zielgrößen zum antidepressiven Nutzen in den eingeschlossenen Rückfallpräventionsstudien sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 68: Reboxetin – Definitionen für Remission und Rückfall

Studie	Definition Rückfall[a]
013	≥ 50 % Zunahme in HAMD-21-Gesamtscore und / oder HAMD ≥ 18
034	*≥ 50 % Zunahme in HAMD-25-Gesamtscore und HAMD-25 ≥ 10*
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Unterlagen der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie a: Extrahierte Definitionen enthalten lediglich für diese Nutzenbewertung potenziell relevante Kriterien. Die Versionen der jeweiligen Skalen (z.B. HAMD) sind angegeben, soweit sie den vorliegenden Daten zu entnehmen waren. HAMD: Hamilton Depression Scale	

Bei Studie 013 handelte es sich um eine Rückfallpräventionsstudie mit Patienten, bei denen eine rekurrente MDD diagnostiziert wurde und die in der Indexepisode innerhalb der Studie auf eine 6-wöchige offene Behandlung mit Reboxetin angesprochen hatten (Response: 50 %-ige Verbesserung). Die Studie 034 war in ihrem Design ähnlich (siehe Abschnitt 5.2.1.1), allerdings unterschied sich die Population der untersuchten Patienten dahin gehend entscheidend, dass die Patienten vor Einschluss in die offene Behandlung mit Reboxetin in der Indexepisode erfolglos mit Fluoxetin behandelt worden sein mussten. Die Ergebnisse der beiden Studien werden daher immer getrennt für die beiden Studien 013 und 034 dargestellt.

5.3.1.4.1 Rückfallrate

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Das Verzerrungspotenzial für die Zielgröße Rückfallrate wurde in beiden Studien als „niedrig“ bewertet.

Tabelle 69: Reboxetin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Rückfallrate

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
013	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
034	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
ITT: Intention-to-Treat							

Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse zur Zielgröße Rückfallrate dargestellt, jeweils getrennt für die Studien 013 und 034.

Reboxetin vs. Placebo

Im Vergleich von Reboxetin und Placebo ergab sich in der eingeschlossenen Studie 013 bezüglich der Zielgröße Rückfall ein statistisch signifikanter Vorteil von Reboxetin gegenüber Placebo (siehe Tabelle 70).

Es ergibt sich somit ein Hinweis auf einen Nutzen von Reboxetin gegenüber Placebo bezüglich der Zielgröße Rückfallrate.

Reboxetin vs. Placebo in Fluoxetin-resistenten Patienten

Im Vergleich von Reboxetin und Placebo ergab sich in der eingeschlossenen Studie 034 bezüglich der Zielgröße Rückfall kein statistisch signifikanter Vorteil von Reboxetin gegenüber Placebo (siehe Tabelle 70).

Ein Nutzen von Reboxetin gegenüber Placebo bezüglich der Zielgröße Rückfallrate ist somit in Fluoxetin-resistenten Patienten nicht belegt.

Tabelle 70: Reboxetin – Ergebnisse zu den Rückfallraten

Studie	N[a]	HAMD Rückfallrate N (%)[b,c]	Gruppenunterschied[b] Differenz [95 %-KI]; p-Wert	
			vs. Placebo-Kontrolle	vs. Aktiv-Kontrolle
Rückfallpräventionsstudien – placebokontrolliert				
013				
Reboxetin	133	k.A. (21,8)	k.A.; <0,001	-
Placebo	132	k.A. (56)		
Rückfallpräventionsstudien in Fluoxetin-resistenten Patienten – placebokontrolliert				
034				-
Reboxetin	*24*	*13 (54,2)*	*k.A. (0,77)*[d]	
Placebo	*22*	*13 (59,1)*		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Unterlagen der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie

a: Zahl der Patienten in Auswertung aus ITT-Population
b: wenn nicht anders angegeben: LOCF-Auswertung
c: wenn nicht anders angegeben: Daten zu HAMD-Version und Rückfalldefinition aus Tabelle 68
d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [185])

HAMD: Hamilton Depression Scale; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angaben; LOCF: Last Observation Carried Forward; vs.: versus

5.3.1.4.2 Mittlere Änderung der depressiven Symptomatik – kontinuierliche Daten

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Das Verzerrungspotenzial für die Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores wurde in beiden Studien mit Daten zu diesem Endpunkt als „niedrig“ bewertet.

Tabelle 71: Reboxetin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
013	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
034	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
ITT: Intention-to-Treat							

Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse zur Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores dargestellt, jeweils getrennt für die Studien 013 und 034.

Reboxetin vs. Placebo

Im Vergleich von Reboxetin und Placebo ergab sich in der eingeschlossenen Studie 013 bezüglich der Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores ein statistisch signifikanter Vorteil von Reboxetin gegenüber Placebo (siehe Tabelle 72).

In der Literatur fanden sich keine validierten Angaben zur Einschätzung der Relevanz von Effekten auf der HAMD, 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 [52]. Die Effektgröße, gemessen in Standardabweichungen, lag in der Studie mit dem Vergleich von Reboxetin und Placebo mit −0,71 oberhalb eines kleinen Effekts. Die obere Grenze des 95 %-KI lag mit −0,46 ebenfalls oberhalb der Schwelle für einen kleinen Effekt. Die Relevanz des beobachteten Effekts konnte damit als gegeben eingeschätzt werden.

Es ergibt sich somit ein Hinweis auf einen Nutzen von Reboxetin gegenüber Placebo bezüglich der Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores in der Rückfallprävention.

Reboxetin vs. Placebo in Fluoxetin-resistenten Patienten

Für den Vergleich von Reboxetin und Placebo lagen in der eingeschlossenen Studie 034 bezüglich der Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores keine Daten vor.

Tabelle 72: Reboxetin – mittlere Änderungen der depressiven Symptomatik auf der HAMD (-21, sofern nicht anders vermerkt)

Studie	N[a]	Wert bei Studienbeginn (SD)	Wert zum Studienende (SD)[b]	Änderung verglichen zu Studienbeginn[b,c] (SD)	Gruppenunterschied Differenz [95 %-KI]; p-Wert vs. Placebo
Rückfallpräventionsstudien – placebokontrolliert					
013					
Reboxetin	133	8,8 (k.A.)	*7,9 (7,0)*	k.A.	k.A. (<0,001)[d]
Placebo	132	9,1 (k.A.)	*13,9 (9,8)*	k.A.	
				Cohen's d	−0,71 [−0,96; −0,46]
034					
Reboxetin	*22*	*8,1 (3,7)*[e]	*k.A.*[f]	*k.A.*	*k.A.*
Placebo	*22*	*8,6 (4,3)*[e]	*k.A*[f]	*k.A.*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie

a: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population
b: wenn nicht anders angegeben: ITT-LOCF-Auswertung
c: negative Änderung im Lauf der Studie: Verbesserung der Symptomatik
d: eigene Berechnung: t-Test
e: Wert für HAMD-25
f: Im Studienbericht Werte am Studienende nur für diejenige Patienten, die die Studie abgeschlossen haben. In der Reboxetingruppe hat kein Patient die Studie abgeschlossen.

HAMD: Hamilton Depression Scale; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; SD: Standardabweichung; vs.: versus

5.3.1.4.3 Mortalität

Daten zur Zielgröße Mortalität wurden aus beiden Studien berichtet.

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Das Verzerrungspotenzial für die Zielgröße Mortalität wurde in beiden Studien als „niedrig" bewertet.

Tabelle 73: Reboxetin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Mortalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
013	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
034	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
ITT: Intention-to-Treat							

Ergebnisse

Keine der Studien war hinsichtlich des Designs und der Studiendauer darauf ausgerichtet, Mortalität zu untersuchen. Die Aussagekraft der Ergebnisse zu diesen Zielgrößen ist somit limitiert, die Daten liefern keine abschließende Klärung.

Tabelle 74 liefert einen vollständigen Überblick über die verfügbaren Daten zur Zielgröße Mortalität. Es trat insgesamt lediglich 1 Todesfall auf.

Unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten ergab sich somit kein Beleg für einen Schaden oder größeren bzw. geringeren Schaden von Reboxetin gegenüber Placebo (weder in der vor der offenen Reboxetinbehandlung, nicht auf Therapieresistenz hin eingeschränkten noch in der Fluoxetin-resistenten Population).

Tabelle 74: Reboxetin – Mortalitätsraten

Studie	N[a]	Mortalität n (%)
Rückfallpräventionsstudien – placebokontrolliert		
013		
Reboxetin	143	1 (0,7)[b]
Placebo	140	0 (0)
p-Wert		0,45[c]
Rückfallpräventionsstudien an Fluoxetin-resistenten Patienten – placebokontrolliert		
034		
Reboxetin	*24*	*0 (0)*
Placebo	*22*	*0 (0)*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller

a: Safety-Population
b: Prozentwert errechnet
c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [185])

n: Anzahl Todesfälle

5.3.1.4.4 Suizidalität / Suizidversuche / Suizide

Zur Bewertung des Effektes von Reboxetin auf das Auftreten von Suizidalität bzw. Suizidversuchen / Suiziden wurde für diese Nutzenbewertung die Operationalisierung über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) gewählt. Hierbei wurden diejenigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berücksichtigt, welche anhand ihres Wortlauts Suizidalität als wahrscheinlich erschienen ließen. Daten zu den Zielgrößen zur Suizidalität wurden aus beiden Studien berichtet.

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Das Verzerrungspotenzial für die Zielgrößen zur Suizidalität wurde in beiden Studien als „niedrig“ bewertet.

Tabelle 75: Reboxetin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgrößen zur Suizidalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
013	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
034	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
ITT: Intention-to-Treat							

Ergebnisse

Die Ergebnisse stehen unter dem Vorbehalt, dass die eingeschlossenen Studien hinsichtlich ihres Designs (Studiendauer und -größe) nicht darauf ausgerichtet waren, Suizidalität zu untersuchen. Auch verhindert der systematische Ausschluss von Patienten mit hohem Suizidrisiko eine Beurteilung des Effektes von Reboxetin in dieser von der schwerwiegendsten möglichen Folge einer Depression bedrohten Population. Die Aussagekraft der Ergebnisse zu diesen Zielgrößen ist somit limitiert, die Daten liefern keine abschließende Klärung.

Tabelle 76 liefert einen vollständigen Überblick über die verfügbaren Daten zu den Zielgrößen zur Suizidalität.

Es trat insgesamt bei 1 Patienten in einem Reboxetinarm ein SUE zur Suizidalität auf (vollendeter Suizid).

Unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten ergab sich somit kein Beleg für einen Schaden von Reboxetin gegenüber Placebo (weder in der vor der offenen Reboxetinbehandlung, nicht auf Therapieresistenz hin eingeschränkten noch in der Fluoxetin-resistenten Population).

Tabelle 76: Reboxetin – Ergebnisse zur Suizidalität

Studie	SUE zu Suizidalität n[a] (%)	Suizidversuche und Suizide aus SUE n[a] (%)
Rückfallpräventionsstudien – placebokontrolliert		
013		
Reboxetin N=143	1 (0,7)[b] Suizid	1 (0,7)[b] Suizid
Placebo N=140	0 (0)	0 (0)
p-Wert	0,45[c]	0,45[c]
Rückfallpräventionsstudien an Fluoxetin-resistenten Patienten – placebokontrolliert		
034		
Reboxetin N=24	*0 (0)*	*0 (0)*
Placebo N=22	*0 (0)*	*0 (0)*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller

a: Anzahl Patienten mit Ereignis
b: Prozentwert errechnet
c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [185])
N: Safety-Population

5.3.1.4.5 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse / unerwünschte Ereignisse / Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Daten zu den Zielgrößen zu unerwünschten Ereignissen (unerwünschte Ereignisse [UE], schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUE] und Studienabbruch wegen UE) wurden aus beiden Studien berichtet.

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Das Verzerrungspotenzial für die Zielgrößen zu den UE wurde in beiden Studien als „niedrig“ bewertet.

Tabelle 77: Reboxetin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgrößen zu den UE

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
013	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
034	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig

ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse

Die Ergebnisse zu den UE sind in Tabelle 78 dargestellt. In den Rückfallpräventionsstudien wurden insgesamt bei 5 Patienten SUE beobachtet, bei 3 Patienten unter Reboxetin und 2 Patienten unter Placebo. Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant.

Die Gesamtraten der UE und die Studienabbrüche wegen UE unterschieden sich nicht statistisch signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Schaden von Reboxetin bezüglich der Zielgrößen SUE, UE und Studienabbrüche wegen UE ist in der Rückfallprävention damit weder für depressive Patienten ohne weitere Einschränkung noch für Fluoxetin-resistente Patienten nach Response auf Reboxetin belegt.

Tabelle 78: Reboxetin – Ergebnisse zu SUE, UE und Abbrüchen wegen UE

Studie	N[a]	Patienten mit mindestens einem UE; n (%)	Patienten mit mindestens einem SUE; n (%)	Studienabbruch wegen UE; n (%)
Rückfallpräventionsstudien – placebokontrolliert				
013				
Reboxetin	143	*40 (28,0)*	2 (1,4[b])	6 (4,2)
Placebo	140	*32 (22,9)*	1 (0,7[b])	2 (1,4)
p-Wert		0,45[c]	0,60[c]	0,17[c]
Rückfallpräventionsstudien an Fluoxetin-resistenten Patienten – placebokontrolliert				
034				
Reboxetin	*24*	*19 (79,2)*	*1 (4,2)*	*1 (4,2)*
Placebo	*22*	*15 (68,2)*	*1 (4,5)*	*0 (0)*
p-Wert		*0,53[c]*	*1,0[c]*	*0,51[c]*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller

a: Safety-Population
b: Prozentwert errechnet
c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [185])

n: Anzahl Patienten mit Ereignis

5.3.1.5 Rückfallpräventionsstudien – Sensitivitätsanalysen

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

5.3.1.6 Rückfallpräventionsstudien – Subgruppenanalysen

Für die im Berichtsplan spezifizierten Subgruppen gab es nach Subgruppenmerkmalen differenzierte Daten *innerhalb* einer jeweiligen Studie für folgende Kovariablen:

- Geschlecht (siehe Tabelle 191 in Anhang D.3)
- Alter (siehe Tabelle 80)

Dies galt für die Studie 013. Für diese Studie lagen diese Daten ausschließlich für die Zielgröße Gesamtrate an UE vor.

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlungseffekt wurden Interaktionstests berechnet, deren Ergebnisse in Tabelle 79 dargestellt sind.

Es bestand keine Interaktion zwischen Geschlecht und Behandlung.

Es ergab sich ein Hinweis auf eine Interaktion zwischen dem Alter und der Behandlung für den Vergleich von Reboxetin mit Placebo (siehe Abbildung 51; die zugrunde liegenden Daten finden sich in Tabelle 80). Die festgestellte Heterogenität besagt, dass unter Reboxetin im Vergleich zu Placebo bei jüngeren Patienten mehr UE auftreten als bei älteren Patienten. In keiner Altersgruppe ergab sich allerdings ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und Placebo.

Hinsichtlich der Zielgröße Gesamtrate an UE in der Rückfallprävention ergab sich somit ein Hinweis auf eine Abhängigkeit des Effekts von Reboxetin im Vergleich zu Placebo vom Alter.

Ein Beleg für einen altersspezifischen Schaden gegenüber Placebo in der Rückfallprävention ergibt sich hinsichtlich der Zielgröße Gesamtrate an UE jedoch für keine der Altersgruppen.

Abbildung 51: Meta-Analyse zur Altersabhängigkeit der Gesamtrate UE: Reboxetin gegenüber Placebo

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, N: Zahl der Patienten in der Safety-Population, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Tabelle 79: Reboxetin – Meta-Regressionsanalysen zur Subgruppe Alter

Kovariable	Zielgröße	Komparator	Steigung	Interaktions-test (p-Wert)
Subgruppendaten innerhalb jeder Studie				
Geschlecht (Studie 013) Frauen vs. Männer	*Gesamtrate UE*	*Placebo*	-	0,581[a]
Alter (Studie 013) 18-30 J. vs. 31-45 J. vs. > 45 J.	*Gesamtrate UE*	*Placebo*	-	0,062[a]

Kursiv gedruckte Angaben basieren auf Angaben in den Studienberichten der Hersteller.
a: Heterogenitätstest (Q-Statistik)

J.: Jahre; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 80: Reboxetin – Gesamtraten UE nach Alter

Studie	N	Patienten mit mindestens einem UE; n (%)
Placebokontrolliert		
013		
18-30 Jahre		
Reboxetin	*21*	*5 (23,80)*
Placebo	*24*	*1 (4,16)*
31-45 Jahre		
Reboxetin	*58*	*15 (25,86)*
Placebo	*59*	*20 (33,89)*
> 45 Jahre		
Reboxetin	*64*	*20 (31,25)*
Placebo	*57*	*11 (19,29)*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie

N: Anzahl Patienten in der Safety-Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

5.3.1.7 Reboxetin – Zusammenfassung der Beleglage

In Tabelle 81 und Tabelle 82 wird zusammengefasst, zu welchen Zielgrößen aus den jeweiligen Studien Daten in die Auswertung aufgenommen wurden.

Tabelle 81: Reboxetin – Matrix der berichteten Zielgrößen in den Akutstudien

	Zielgröße									
	Depression								Einzel- / Begleitsymptome	
Studie	**Remission**	**Response**	**Mittlere Änderung**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	**Soziales Funktionsniveau**	**UE / SUE / Abbrecher wegen UE**	**Mortalität**	**Suizidalität/Suizide**	**Energie**	**Sexuelle Dysfunktion**
Kurzzeitakutstudien										
Aktiv- und placebokontrolliert										
014	•	•	•		•	•	•			
015	•	•	•			•	•	•		
046	•	•	•	•[a]	•	•	•	•	•	
047	•	•	•	•[a]	•	•	•	•	•	
050	•	•	•	•	•	•	•	•		(•)[b]
Placebokontrolliert										
045	•	•	•			•	•	•		
049	•	•	•			•	•	•		
Aktivkontrolliert										
016	•	•	•		•	•	•	•		
017	•	•	•			•	•	•		
022		•	•		•	•	•	•	•	
032	•	•	•		•	•	•	•		
052	•	•	•	•	•	•	•	•		(•)[b]
Berlanga 2006	•	•	•							
In schwer depressiven stationären Patienten – placebokontrolliert										
091		•	•			•				
Langzeitakutstudie – aktivkontrolliert										
043	•	•	•		•	•	•	•		

(•): Endpunkt im Methodenteil als durchgeführt angegeben, aber keine Ergebnisse berichtet bzw. nicht in extrahierbarer Form berichtet

a: nur 2 von 8 Domänen der SF-36 geplant und berichtet

b: nur Einzelitems des Rush Sexual Inventory berichtet, daher nicht extrahiert

SF-36: Short Form 36; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse

Tabelle 82: Reboxetin – Matrix der berichteten Zielgrößen in den Rückfallpräventionsstudien

	Zielgröße									
	Depression									
Studie	**Rückfallrate**	**Zeit bis Rückfall**	**Änderung**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	**Soziales Funktionsniveau**	**UE / SUE / Abbrecher wg. UE**	**Mortalität**	**Suizidalität / Suizide**	**Sexuelle Dysfunktion**
Rückfallpräventionsstudien									
013	•	•	•			•	•	•	
034	•	•	•	(•)	(•)	•	•	•	(•)

(•): Endpunkt im Methodenteil als durchgeführt angegeben, aber keine Ergebnisse berichtet
SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse

Die wichtigsten Ergebnisse der Studien mit Reboxetin sind in Tabelle 83 zusammenfassend dargestellt. Daten zu weiteren Endpunkten finden sich im folgenden Text. Im Anschluss an die Tabelle werden zuerst die Ergebnisse zum Vergleich von Reboxetin und Placebo beschrieben. Dann folgt die Zusammenfassung der Ergebnisse der aktivkontrollierten Studien. Dabei werden die Daten nach den patientenrelevanten Endpunkten geordnet dargestellt. In Tabelle 84 und Tabelle 85 am Schluss werden die Aussagen zur Nutzenbewertung in einer „Landkarte der Beleglage“ zusammengefasst.

Tabelle 83: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien mit Reboxetin

Zielgröße	**Ergebnis der Meta-Analysen bzw. Einzelstudien Gruppenunterschied [95 %-KI], p-Wert**								
	RBX vs. Plc[a]	**RBX vs. SSRI[a,b]**	**SSRI – einzelne Wirkstoffe**				**RBX vs. TZA[a]**	**TZA – einz. Wirkstoffe**	
			RBX vs. FLU[a]	**RBX vs. PAR[a]**	**RBX vs. CIT[b,c]**	**RBX vs. CIT[c,d]**		**RBX vs. IMI[a]**	**RBX vs. DOT[c]**
Remission[e]	1,17 [0,91; 1,51] p=0,216	0,80 [0,67; 0,96] p=0,015	0,85 [0,62; 1,16] p=0,306	0,79 [0,59; 1,05] p=0,104	0,64 [0,26; 1,57] p=0,362	0,51 [0,32; 0,83] p=0,003[g]	-	Heterogene Ergebnisse	k.A.
Response[e]	S: 11,43 [3,10; 42,12] p<0,001[c] A: 1,05 [0,73; 1,50] p=0,796	0,80 [0,67; 0,95] p=0,010	0,82 [0,60; 1,12] p=0,212	0,79 [0,64; 0,99] p=0,040	0,67 [0,26; 1,70] p=0,53	0,60 [0,35; 1,03] p=0,058	Heterogene Ergebnisse	Heterogene Ergebnisse	0,60 [0,38; 0,96] p=0,04[g]
HAMD-Gesamt-score	S: −1,52 [−2,14; −0,90] p<0,001[c,f,g] A: −0,18 [−0,46; 0,09] p=0,193[c,f]	Heterogene Ergebnisse	−0,09 [−0,27; 0,10] p=0,375[f]	k.A. p=0,035[c] 0,24 [0,02; 0,46][f]	k.A.	1,9 [0,1; 3,6] p=0,034 0,22 [0,00; 0,44][f]	Heterogene Ergebnisse	−0,06 [−0,25; 0,12] p=0,486[f]	3,5 [1,7; 5,2] p<0,001 0,47 [0,23; 0,70] p<0,001[f,g]
SUE	0,00 [−0,01; 0,01] p=0,776[h]	0,00 [−0,01; 0,01] p=0,990[h]	0,00 [−0,02; 0,01] p=0,578[h]	0,00 [−0,01; 0,02] p=0,554[h]	k.A.	0,97 [0,24; 3,95] p=1,0[e]	Heterogene Ergebnisse	−0,02 [−0,05; 0,02] p=0,356[h]	2,64 [0,50; 13,84] p=0,24[e]
UE[e]	2,11 [1,54; 2,90] p<0,001	1,06 [0,82; 1,36] p=0,667	1,25 [0,89; 1,76]; p=0,192 M: 2,76 [1,28; 5,93]; p=0,010 F: 0,90 [0,51; 1,59]; p=0,724	0,90 [0,61;1,33] p=0,600	k.A.	1,57 [1,03; 2,38] p=0,04	1,31 [0,92; 1,86] p=0,137	1,12 [0,73; 1,73] p=0,591	1,76 [0,96; 3,24] p=0,07
Abbruch wegen UE[e]	2,21 [1,45; 3,37] p<0,001	Heterogene Ergebnisse	1,79 [1,06; 3,05] p=0,031	Heterogene Ergebnisse	k.A.	4,61 [2,15; 9,89] p<0,001	Heterogene Ergebnisse	0,69 [0,40; 1,21] p=0,199	2,03 [1,12; 3,68] p=0,02

(Fortsetzung)

Tabelle 83 (Fortsetzung): Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien mit Reboxetin

Detaillierte Angaben zu den Ergebnissen finden sich im Hauptteil des Berichts
a: Ergebnis einer Meta-Analyse (wenn nicht anders bezeichnet); b: ohne Langzeitakutstudie; c: Ergebnis(se) aus Einzelstudie(n); d: Langzeitakutstudie; e: Odds Ratio (wenn nicht anders bezeichnet); f: Cohen's d; g: kein Beleg für einen Nutzen bzw. Zusatznutzen wegen hohen Verzerrungspotenzials; h: Risikodifferenz
A: ambulant; CIT: Citalopram; DOT: Dothiepin; F: Frauen; FLU: Fluoxetin; HAMD: Hamilton Depression Scale; IMI: Imipramin; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; M: Männer; PAR: Paroxetin; Plc: Placebo; RBX: Reboxetin; S: stationär; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TZA: trizyklische Antidepressiva; UE: unerwünschte Ereignisse

Reboxetin in der Akuttherapie im Vergleich zu Placebo

Alle placebokontrollierten Studien zur Akutherapie untersuchten die Kurzzeitakuttherapie (6 bis 8 Wochen). Daten zur **Remission** standen bis auf 1 Studie mit stationären, schwer depressiven Patienten aus allen placebokontrollierten Studien zur Verfügung. In diesen 7 Studien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Remissionsraten unter Reboxetin und Placebo. Ein Nutzen von Reboxetin bezüglich der Remission für die Kurzzeitakuttherapie ist damit nicht belegt.

Daten zur **Response** standen aus allen 8 placebokontrollierten Studien zur Verfügung. Die Meta-Analyse der Studien zeigte eine hohe Heterogenität. In einer Meta-Regressionsanalyse zur Untersuchung dieser Heterogenität stellte sich das Versorgungssetting als wahrscheinlicher Effektmodifikator heraus (p-Wert des entsprechenden Interaktionstests: 0,001). In der Studie mit stationär behandelten Patienten (N=52) war die Responserate unter Reboxetin statistisch signifikant höher als unter Placebo. Im Pool der restlichen 7 Studien bzw. im Pool der 2 Studien mit ambulant behandelten Patienten ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Somit ergibt sich für stationär behandelte Patienten ein Hinweis auf einen Nutzen von Reboxetin bezüglich der Response für die Kurzzeitakuttherapie, während ein Nutzen in ambulant behandelten Patienten nicht belegt ist.

Auch die **mittlere Änderung der depressiven Symptomatik** wurde wegen der hohen Heterogenität der Meta-Analyse separat in der Studie mit stationär und ambulant behandelten Patienten betrachtet. Aus dem statistisch signifikanten Effekt von Reboxetin in der Studie mit stationär behandelten Patienten wurde wegen des hohen Verzerrungspotenzials kein Beleg für einen Nutzen abgeleitet. Die Analyse der Studie mit ambulant behandelten Patienten ergab keinen Beleg für einen Nutzen von Reboxetin im Vergleich zu Placebo für die mittlere Änderung der depressiven Symptomatik in der Kurzzeitakuttherapie.

Daten zum Einfluss von Reboxetin auf das **soziale Funktionsniveau** wurden nur in 2 placebokontrollierten Studien erhoben. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Reboxetin (Gruppenunterschied 1,3 Punkte auf der SASS; $p = 0{,}010$). Die Effektgröße, gemessen in Standardabweichungen, lag mit 0,16 (95 %-Konfidenzintervall [0,04; 0,29]) unterhalb eines kleinen Effekts. Die Relevanz des Effekts kann nicht sicher eingeschätzt werden, deshalb liegt kein Beleg für einen Nutzen von Reboxetin bezüglich der Zielgröße soziales Funktionsniveau für die Kurzzeitakuttherapie vor.

Der Effekt von Reboxetin auf die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** wurde nur in 2 Studien erhoben. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und Placebo. Es liegt damit für die Kurzzeitakuttherapie kein Beleg für einen Nutzen vor.

Es gab keine auswertbaren Daten zum Effekt von Reboxetin auf die **Einzel- und Begleitsymptome** der Depression im Vergleich zu Placebo.

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

Die Analyse **unerwünschter Ereignisse** zeigte eine statistisch signifikant höhere Rate an Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse und an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis unter Reboxetin als unter Placebo. Damit gibt es für die Kurzzeitakuttherapie Belege für einen Schaden von Reboxetin für diese Zielgrößen. Die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen Reboxetin und Placebo. Für diese Zielgröße ergibt sich daher kein Beleg für einen Schaden von Reboxetin für die Kurzzeitakuttherapie.

Reboxetin in der Akuttherapie im Vergleich zu anderen Antidepressiva

Die Mehrzahl der aktivkontrollierten Studien untersuchte die Kurzzeitakuttherapie (6 bis 12 Wochen). Zur Langzeitakuttherapie (24 Wochen) wurde eine Citalopram-kontrollierte Studie identifiziert.

Im Vergleich von Reboxetin mit den SSRI in den Kurzzeitakutstudien ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der SSRI sowohl in der **Remission**srate als auch in der **Response**rate. Damit gibt es Belege für einen geringeren Nutzen von Reboxetin gegenüber den SSRI bezüglich der Remission und der Response in der Kurzzeitakuttherapie. Zusätzlich zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Responserate zugunsten von Paroxetin im Vergleich zu Reboxetin. Bezüglich der Response ist somit ein geringerer Nutzen von Reboxetin gegenüber Paroxetin für die Kurzzeitakuttherapie belegt. In der Langzeitakuttherapie ergab sich hinsichtlich der Remission ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für den Komparator Citalopram, was jedoch wegen eines hohen Verzerrungspotenzials für diese Zielgröße nicht zu einem Hinweis auf einen geringeren Nutzen führte.

Gegenüber den TZA bzw. den jeweiligen Einzelwirkstoffen ergaben sich keine Belege für einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen von Reboxetin für die Kurzzeitakuttherapie. Im Vergleich zu Dothiepin war die Responserate unter Reboxetin zwar statistisch signifikant niedriger, das Verzerrungspotenzial für diese Zielgröße war jedoch hoch, sodass sich hieraus kein Beleg für einen geringeren Nutzen von Reboxetin in der Kurzzeitakuttherapie ergab.

Bezüglich der **mittleren Änderung der depressiven Symptomatik,** gemessen mit der HAMD, trat in der Meta-Analyse der Studien zum Vergleich von Reboxetin und SSRI in der Kurzzeitakuttherapie eine hohe Heterogenität auf, die auf unterschiedliche Effekte der Einzelwirkstoffe zurückzuführen war. Auf eine Nutzenaussage gegenüber der Wirkstoffklasse der SSRI wurde deshalb verzichtet.

In der Meta-Analyse der 3 Fluoxetin-kontrollierten Studien ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied, während die Paroxetin-kontrollierte Studie (052) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Paroxetin zeigte (siehe Tabelle 83). Die Relevanz des Effekts konnte jedoch nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden, daher zeigt sich in der Kurzzeitakuttherapie kein Beleg für einen geringeren Nutzen von Reboxetin gegenüber Paroxetin hinsichtlich der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik. In der Langzeitakuttherapie ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Citalopram. Auch hier war die Relevanz des Effekts unsicher (siehe Tabelle 83). Es gibt deshalb keinen Beleg für einen geringeren Nutzen von Reboxetin im Vergleich zu Citalopram.

Auch die Meta-Analyse der TZA hinsichtlich dieser Zielgröße war heterogen, während mit den Einzelwirkstoffen keine heterogenen Ergebnisse beobachtet wurden. So ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und Imipramin. Ein Beleg für einen Zusatznutzen von Reboxetin liegt damit nicht vor. Der Unterschied zwischen Reboxetin und Dothiepin war statistisch signifikant zugunsten von Dothiepin. Es ergab sich sogar ein Effekt relevanten Ausmaßes; allerdings war das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes hoch, sodass kein Beleg für einen geringeren Nutzen von Reboxetin gegenüber Dothiepin für die Kurzzeitakuttherapie ausgesprochen werden konnte.

Daten zum Einfluss von Reboxetin auf das **soziale Funktionsniveau** wurden für den Vergleich mit den SSRI in der Kurzzeitakuttherapie in 3 Studien erhoben. Die Meta-Analyse der 3 Studien zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. Auch im Vergleich zu den Einzelwirkstoffen Fluoxetin und Paroxetin zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Es gibt damit für die Kurzzeitakuttherapie keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Reboxetin gegenüber den SSRI oder den Einzelwirkstoffen Fluoxetin und Paroxetin bezüglich der Zielgröße soziales Funktionsniveau. Dasselbe Ergebnis zeigte sich für die einzige Dothiepin-kontrollierte Studie.

Auch in der Langzeitakuttherapie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und Citalopram. Ein Beleg für einen Zusatznutzen von Reboxetin liegt somit nicht vor.

Es gab keine auswertbaren Daten zum Effekt von Reboxetin auf die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** oder die **Einzel- und Begleitsymptome** der Depression im Vergleich zu aktiven Komparatoren.

Keine der Studien war hinsichtlich des Designs und der Studiendauer darauf ausgerichtet, **Suizidalität, Suizide** oder **Mortalität** zu untersuchen. Die Aussagekraft der Ergebnisse zu diesen Zielgrößen ist somit limitiert, die Daten liefern keine abschließende Klärung. Unter Beachtung der limitierten Aussagekraft ergaben sich für die genannten Zielgrößen keine Belege für einen größeren oder geringeren Schaden von Reboxetin im Vergleich zu aktiven Komparatoren.

Die Analysen der **unerwünschten Ereignisse** zeigten für einige Vergleiche und einige Zielgrößen statistisch signifikante Unterschiede zwischen Reboxetin und den anderen Antidepressiva. Unter Reboxetin traten in der Kurzzeitakuttherapie im Vergleich zu Fluoxetin und Dothiepin mehr Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse auf. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen größeren Schaden von Reboxetin im Vergleich zu Fluoxetin bzw. ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Reboxetin im Vergleich zu Dothiepin für die Kurzzeitakuttherapie. Aus den Subgruppenanalysen ergab sich zudem ein Beleg für einen größeren Schaden von Reboxetin gegenüber Fluoxetin bei männlichen Patienten hinsichtlich der Rate von Patienten, bei denen mindestens ein unerwünschtes Ereignis beobachtet wurde. Bei den Frauen ergab sich für diese Zielgröße kein Beleg für einen größeren Schaden. In der Langzeitakuttherapie ergaben sich Hinweise auf einen größeren Schaden von Reboxetin gegenüber Citalopram sowohl hinsichtlich der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse als auch hinsichtlich der Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen.

Reboxetin in der Rückfallprävention im Vergleich zu Placebo

In der Rückfallpräventionsstudie mit Patienten ohne weitere Einschränkung erlitten unter Reboxetin statistisch signifikant weniger Patienten einen **Rückfall** als unter Placebo (Reboxetin 21,8 %, Placebo 56,0 %, $p < 0{,}001$). Die Zunahme der depressiven Symptomatik, gemessen als **mittlere Änderung auf der HAMD**, war in der Rückfallpräventionsstudie unter Reboxetin statistisch signifikant und relevant kleiner als unter Placebo (Mittelwert zu Studienende: Mirtazapin 7,9, Placebo 13,9, $p < 0{,}001$; Cohen's d: −0,71 [−0,96; −0,46]). Damit gibt es einen Hinweis auf einen Nutzen von Reboxetin bezüglich der Rückfallprävention.

In der Studie mit Fluoxetin-resistenten Patienten, die auf Reboxetin angesprochen hatten, ergab sich für die Rückfallrate hingegen kein statistisch signifikanterUnterschied zwischen Reboxetin und Placebo. Für die mittlere Änderung auf der HAMD lagen keine ausreichenden Daten vor. Entsprechend gibt es keine Belege für einen diesbezüglichen Nutzen von Reboxetin.

Die Rückfallpräventionsstudien waren hinsichtlich des Designs und der Studiendauer nicht darauf ausgerichtet, **Suizidalität, Suizide** oder **Mortalität** zu untersuchen. Die Aussagekraft der Ergebnisse zu diesen Zielgrößen ist somit limitiert, die Daten liefern keine abschließende Klärung. Unter Beachtung der limitierten Aussagekraft ergaben sich für die genannten Zielgrößen keine Belege für einen Schaden von Reboxetin im Vergleich zu Placebo.

Die Gesamtrate der Patienten mit **unerwünschten Ereignissen**, mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und die Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse unterschieden sich in beiden Studien nicht zwischen den Behandlungsgruppen. Es gibt somit keinen Beleg für einen Schaden bezüglich dieser Endpunkte in der Rückfallprävention.

Die folgenden beiden Tabellen zeigen die Landkarten der Beleglage für Reboxetin.

Landkarten der Beleglage für Reboxetin

Tabelle 84: Reboxetin – Landkarte der Beleglage für die Akutstudien

Zielgröße	RBX vs. Plc	RBX vs. SSRI[a]	RBX vs. FLU	RBX vs. PAR	RBX vs. CIT	RBX vs. CIT Langzeit	RBX vs. TZA	RBX vs. IMI	RBX vs. DOT
Remission	↔	R−	↔	↔	↔	↔		↔	
Response	S: (R+) A: ↔	R−	↔	R−	↔	↔	Keine Aussage[b]	↔	↔
Depressionsskala Gesamtscore	S: ↔ A: ↔	Keine Aussage[b]	↔	↔	k.A.	↔	Keine Aussage[b]	↔	↔
Soziales Funktionsniveau	↔	↔	↔	↔	k.A.	↔			↔
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔								
Mortalität	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	k.A.	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)
Suizidalität	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	k.A.	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)
Suizidversuche und Suizide	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	k.A.	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)
SUE	↔	↔	↔	↔	k.A.	↔	Keine Aussage[b]	↔	↔
UE	R−	↔	Alle: ↔ M: R− / F: ↔	↔	k.A.	(R−)	↔	↔	↔
Abbruch wegen UE	R−	Keine Aussage[b]	R−	↔	k.A.	(R−)	Keine Aussage[b]	↔	(R−)

R+ / R−: Beleg für eine Überlegenheit / Unterlegenheit von Reboxetin
(R+) / (R−): Hinweis auf eine Überlegenheit / Unterlegenheit von Reboxetin
↔: kein Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen
(↔): kein Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen bei unzureichender Datenlage
leere Zellen: keine Daten vorhanden
a: Befunde aus der einzigen Langzeitakutstudie nicht einbezogen
b: wegen Heterogenität keine Nutzenaussage im Vergleich zu der Wirkstoffklasse

A: ambulant behandelte Patienten; CIT: Citalopram; DOT: Dothiepin; F: Frauen; FLU: Fluoxetin; IMI: Imipramin; k.A.: keine Angaben; M: Männer; PAR: Paroxetin; Plc: Placebo; S: stationär behandelte Patienten; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TZA: trizyklisches Antidepressivum; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 85: Reboxetin – Landkarte der Beleglage für die Rückfallpräventionsstudie

Zielgröße	RBX vs. Plc Nicht auf Therapieresistenz hin eingeschränkte Population	RBX vs. Plc Fluoxetin-resistente Population
Rückfallrate Studienende	(R+)	↔
Remission	(R+)	↔
Depressionsskala Gesamtscore	(R+)	k.A.
Mortalität	(↔)	(↔) (keine Ereignisse)
Suizidalität	(↔)	(↔) (keine Ereignisse)
Suizidversuche und Suizide	(↔)	(↔) (keine Ereignisse)
Gesamtrate SUE	↔	↔
Gesamtrate UE	↔	↔
Abbruch wegen UE	↔	↔

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

k.A.: keine Angaben; Plc: Placebo; RBX: Reboxetin; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis

5.3.2 Mirtazapin

In Tabelle 86 ist zusammengefasst, zu welchen Zielgrößen in den Akutstudien Daten vorhanden waren. Die Ergebnisse werden in den Abschnitten 5.3.2.1.1 bis 5.3.2.1.10 berichtet.

Tabelle 86: Mirtazapin – Matrix der berichteten Zielgrößen in den Akutstudien

	Zielgröße											
	Depression								Einzel- / Begleitsymptome			
Studie	**Remission**	**Response**	**Mittlere Änderung**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	**Soziales Funktions-niveau**	**UE/ SUE/Abbrecher wegen UE**	**Mortalität**	**Suizidalität/Suizide**	**Kognition**	**Sexuelle Dysfunk-tion**	**Schlaf**	**Angst**
Kurzzeitakutstudien												
Aktiv- und placebokontrolliert												
003-048	•	•	•			•	•	•		•	•	
Placebokontrolliert												
003-002		•	•			•[a]	•	•				
003-003		•	•			•[a]	•	•				
003-008		•	•			•[a]	•	•				
003-020		•	•				•					
003-021		•	•				•					
003-022		•	•				•					
003-024		•	•				•					
003-042		•	•			•	•	•			•	
84023			•			•[a]	•	•				
Aktivkontrolliert												
22521	•	•	•			•	•	•				
22532	•	•	•			•	•	•				
9902	•	•	•			•	•	•				
C-1763	•	•	•			•	•	•		•		
E-1559	•	•	•	•		•	•	•				•
E-1569	•	•	•	•		•	•	•				
E-1639		•	•			•	•	•				
E-1690	•	•	•			•	•	•		•		
Amini 2005	•	•	•			•[b]		•				
Winokur 2003			•					•			•	
Kurzzeitakutstudie mit SSRI-resistenten Patienten – aktivkontrolliert												
003-900	•	•	•		•	•	•	•		•		

(Fortsetzung)

Tabelle 86 (Fortsetzung): Mirtazapin – Matrix der berichteten Zielgrößen in den Akutstudien

	Zielgröße											
	Depression								Einzel-/Begleitsymptome			
Studie	**Remission**	**Response**	**Mittlere Änderung**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	**Soziales Funktionsniveau**	**UE/ SUE/Abbrecher wegen UE**	**Mortalität**	**Suizidalität/Suizide**	**Kognition**	**Sexuelle Dysfunktion**	**Schlaf**	**Angst**
Kurzzeitakutstudien mit älteren Patienten												
Aktiv- und placebokontrolliert												
003-023		•	•				•	•				
Aktivkontrolliert												
88013		•[c]	•			•[d]		•	•			
003-901	•	•	•	•		•	•	•	•			
Kurzzeitakutstudie nach akutem Herzinfarkt – placebokontrolliert												
Honig 2007	•	•	•			[e]	•					
Langzeitakutstudie – aktivkontrolliert												
E-1721	•	•	•	•		•		•		•	•	

a: nur SUE
b: nur Abbruch wegen UE
c: auf Basis CGI-I
d: nur SUE und Abbruch wegen UE
e: Für Akutphase nicht berichtet

CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE unerwünschtes Ereignis

Tabelle 87 zeigt, zu welchen Zielgrößen in der Rückfallpräventionsstudie Daten vorhanden waren. Die Ergebnisse der Rückfallpräventionsstudie werden in den Abschnitten 5.3.2.4.1 bis 5.3.2.4.6 präsentiert.

Tabelle 87: Mirtazapin – Matrix der berichteten Zielgrößen in den Rückfallpräventionsstudien

	Zielgröße								
	Depression								
Studie	**Rückfallrate**	**Zeit bis Rückfall**	**Mittlere Änderung**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**		**Soziales Funktionsniveau**	**UE/ SUE/Abbrecher**	**Mortalität**	**Suizidalität/Suizide**
Rückfallpräventionsstudie – placebokontrolliert									
003-041	•	•	•	•			•		•
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE unerwünschtes Ereignis									

Die Daten werden im Folgenden für die Kurzzeitakutstudien, für die Langzeitakutstudie und für die Rückfallpräventionsstudie getrennt dargestellt. Bei den aktivkontrollierten Studien erfolgt die Darstellung sowohl in Bezug auf die Einzelwirkstoffe als auch auf die jeweilige Wirkstoffklasse (sofern keine Heterogenität vorliegt). Als Wirkstoffklasse definiert sind die selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-hemmer (SSRI) und die trizyklischen Antidepressiva (TZA). Im Studienpool zur Bewertung von Mirtazapin wurde allerdings nur eine Studie identifiziert, in der ein Komparator aus dieser Klasse (Amitriptylin) zulassungskonform eingesetzt wurde.

In einer Studie (E-1639) wurde neben dem Direktvergleich von Mirtazapin und Paroxetin in einem dritten Arm die Kombination von Mirtazapin und Paroxetin geprüft. Die Dosierungen von Paroxetin im Paroxetinarm und im Kombinationsarm waren unterschiedlich: mögliche Hochtitrierung im Paroxetinarm (von 20 mg/d auf 30 mg/d), feste Dosierung (20 mg/d) im Kombinationsarm. Der Vergleich von Paroxetin und dem Kombinationsarm wird daher als der Vergleich unterschiedlicher Therapiestrategien verstanden und nicht als Vergleich von Mirtazapin mit Placebo auf einer zugrunde liegenden Paroxetinbehandlung. Entsprechend werden die Daten im vorliegenden Bericht im selben Abschnitt wie der Direktvergleich zwischen Mirtazapin und Paroxetin dargestellt und nicht im Abschnitt der placebokontrollierten Studien.

Beinhaltete eine Studie mehr als einen Studienarm zu einem Wirkstoff, wurden die vorhandenen Dosisarme zusammengefasst. Dies betrifft hier 2 Studien: 003-008 (fixdosierte Arme mit 15 mg/d bzw. 30 mg/d) und 003-042 (fixdosierte Arme mit 15 mg/d, 30 mg/d bzw. 45 mg/d).

5.3.2.1 Mirtazapin – Akutstudien

Die Operationalisierungen dichotomisierter Zielgrößen zum antidepressiven Nutzen in den eingeschlossenen Studien sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 88: Mirtazapin – Definitionen für Remission und Response

Studie	Definition Remission[a]	Definition Response[a]
Kurzzeitakutstudien		
Aktiv- und placebokontrolliert		
003-048	*HAMD-17 ≤ 7*	▪ *50 % Reduktion im HAMD-17-Wert von Studienbeginn bis -ende*
Placebokontrolliert		
003-002	-	▪ 50 % Reduktion im HAMD-17-Wert von Studienbeginn bis -ende
003-003	-	▪ *50 % Reduktion im HAMD-17-Wert von Studienbeginn bis -ende*
003-008	-	▪ *50 % Reduktion im HAMD-17-Wert von Studienbeginn bis -ende*
003-020	-	▪ *50 % Reduktion im HAMD-17-Wert von Studienbeginn bis -ende*
003-021	-	▪ *50 % Reduktion im HAMD-17-Wert von Studienbeginn bis -ende*
003-022	-	▪ 50 % Reduktion im HAMD-17-Wert von Studienbeginn bis -ende
003-024	-	▪ *50 % Reduktion im HAMD-17-Wert von Studienbeginn bis -ende*
003-042	-	▪ *50 % Reduktion im HAMD-21-Wert von Studienbeginn bis -ende*
84023	-	-
Aktivkontrolliert		
22521	HAMD-17 ≤ 7	▪ 50 % Reduktion im HAMD-17-Wert von Studienbeginn bis -ende
22532	*HAMD-17 ≤ 7*	▪ *50 % Reduktion im HAMD-17-Wert von Studienbeginn bis -ende*
9902	*HAMD-17 ≤ 7*	▪ *50 % Reduktion im HAMD-17-Wert von Studienbeginn bis -ende*
C-1763	HAMD-17 ≤ 7	▪ 50 % Reduktion im HAMD-17-Wert von Studienbeginn bis -ende
E-1559	HAMD-17 ≤ 7	▪ 50 % Reduktion im HAMD-17-Wert von Studienbeginn bis -ende
E-1569	*HAMD-17 < 8*	▪ *50 % Reduktion im HAMD-17-Wert von Studienbeginn bis -ende*
E-1639	-	▪ *50 % Reduktion im HAMD-21-Wert von Studienbeginn bis -ende* ▪ *50 % Reduktion im MADRS-Wert von Studienbeginn bis -ende*
E-1690	HAMD-17 ≤ 7	▪ 50 % Reduktion im HAMD-17-Wert von Studienbeginn bis -ende ▪ 50 % Reduktion im MADRS-Wert von Studienbeginn bis -ende
Amini 2005	HAMD-17 ≤ 7	▪ 50 % Reduktion im HAMD-17-Gesamtscore von Studienbeginn
Winokur 2003	-	-
Kurzzeitakutstudie mit SSRI-resistenten Patienten – aktivkontrolliert		
003-900	*HAMD-17 ≤ 7*	▪ *50 % Reduktion im HAMD-17-Wert von Studienbeginn bis -ende*
Kurzzeitakutstudien ältere Patienten		
Aktiv- und Placebokontrolliert		
003-023	-	▪ 50 % Reduktion im HAMD-17-Wert von Studienbeginn bis -ende

(Fortsetzung)

Tabelle 88 (Fortsetzung): Mirtazapin – Definitionen für Remission und Response

Studie	Definition Remission[a]	Definition Response[a]
Aktivkontrolliert		
88013	-	▪ CGI-I Score „very much improved“ oder „much improved“
003-901	HAMD-17 ≤ 7	▪ 50 % Reduktion im HAMD-17-Wert von Studienbeginn bis -ende
Kurzzeitakutstudie nach akutem Herzinfarkt – placebokontrolliert		
Honig 2007	HAMD-17 ≤ 7	▪ 50 % Reduktion im HAMD-17-Wert von Studienbeginn bis -ende oder HAMD-17 ≤ 9 am Studienende
Langzeitakutstudie – aktivkontrolliert		
E-1721	HAMD-17 ≤ 8, mindestens 2 Nachmessungen anhaltend	▪ 50 % Reduktion im HAMD-17-Wert von Studienbeginn bis -ende

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Unterlagen der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: extrahierte Definitionen enthalten lediglich für diese Nutzenbewertung potentiell relevante Kriterien. Die Versionen der jeweiligen Skalen (z. B. HAMD) sind angegeben, soweit sie den vorliegenden Daten zu entnehmen waren.

CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement; HAMD: Hamilton Depression Scale; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

5.3.2.1.1 Remission

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Das Verzerrungspotenzial für die Zielgröße Remission wurde in der Mehrzahl der Studien mit Daten zu diesem Endpunkt als „niedrig“ bewertet. Grund für die Bewertung mit „hoch“ war in den betreffenden Studien überwiegend die Verletzung des ITT-Prinzips.

Tabelle 89: Mirtazapin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Remission

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
003-048	Niedrig	Ja	Inadäquat[a,b]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch
22521	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
22532	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
9902	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
C-1763	Niedrig	Ja	Inadäquat[b,c]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch
E-1559	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
E-1569	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
E-1690	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
Amini 2005	Hoch[b]						Hoch
003-900	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-901	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
Honig 2007	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
E-1721	Niedrig	Ja	Inadäquat[b,c]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch

a: Auswertepopulation > 15 % kleiner als Population der behandelten Patienten
b: führt zu einem hohen Verzerrungspotenzial
c: Differenz des Anteils fehlender Werte (in der Auswertepopulation im Vergleich zu den behandelten Patienten) zwischen den Studienarmen > 5 % absolut

ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse zur Zielgröße Remission dargestellt, zunächst für die Kurzzeitakutstudien, dann für die Langzeitakutstudie. Obwohl in allen Studien Daten zur Ausprägung der Depression erhoben wurden, wurde nur in 13 der 26 Akutstudien eine Remissionsrate errechnet.

Die Meta-Analysen der Kurzzeitakutstudien für den Vergleich von Mirtazapin zu den SSRI als Klasse sind in Abbildung 52, im Vergleich zu den Einzelwirkstoffen in Abbildung 53 bis Abbildung 55 dargestellt. Alle den Darstellungen zugrunde liegenden Daten finden sich in Tabelle 90.

Kurzzeitakutstudien

Mirtazapin vs. Placebo

Für den Vergleich von Mirtazapin und Placebo waren in den Kurzzeitakutstudien nur Daten aus der unpublizierten Studie 003-048 verfügbar. Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Vorteil von Mirtazapin gegenüber Placebo. Mirtazapin war mit 45 mg/d an der oberen Grenze der Zulassung dosiert. Für weitere 10 Studien mit Placebo-Vergleich lagen keine Auswertungen zur Remission vor.

Ein Nutzen von Mirtazapin gegenüber Placebo bezüglich der Zielgröße Remission in der Kurzzeitakuttherapie ist somit nicht belegt.

Mirtazapin vs. SSRI

Im Direktvergleich von Mirtazapin und den SSRI ergab sich bezüglich der Zielgröße Remission in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied. In die Meta-Analyse sind 9 der 11 identifizierten Studien mit SSRI-Vergleichen eingegangen. Für die verbleibenden 2 Studien lagen keine Daten zur Remission vor.

Damit gibt es in der Kurzzeitakuttherapie keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Mirtazapin gegenüber den SSRI bezüglich der Zielgröße Remission.

Abbildung 52: Meta-Analyse zur Remission: Mirtazapin gegenüber SSRI

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

Mirtazapin vs. Fluoxetin

Im Direktvergleich von Mirtazapin und Fluoxetin ergab sich bezüglich der Zielgröße Remission in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied.

Ein Zusatznutzen von Mirtazapin gegenüber Fluoxetin bezüglich der Zielgröße Remission in der Kurzzeitakuttherapie ist somit nicht belegt.

Abbildung 53: Meta-Analyse zur Remission: Mirtazapin gegenüber Fluoxetin

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

Mirtazapin vs. Paroxetin

Im Direktvergleich von Mirtazapin und Paroxetin ergab sich bezüglich der Zielgröße Remission in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Zusatznutzen von Mirtazapin gegenüber Paroxetin in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der Zielgröße Remission ist somit nicht belegt.

Abbildung 54: Meta-Analyse zur Remission: Mirtazapin gegenüber Paroxetin

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

Mirtazapin vs. Fluvoxamin

Im Direktvergleich von Mirtazapin und Fluvoxamin zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für die Zielgröße Remission.

Ein Zusatznutzen von Mirtazapin gegenüber Fluvoxamin bezüglich der Zielgröße Remission in der Kurzzeitakuttherapie ist somit nicht belegt.

Abbildung 55: Meta-Analyse zur Remission: Mirtazapin gegenüber Fluvoxamin

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

Mirtazapin vs. Sertralin

Für den Vergleich von Mirtazapin und Sertralin lagen 2 Studien vor, eine mit depressiven Patienten ohne weitere Einschränkung (Studie E-1690) und eine mit SSRI-resistenten Patienten (Studie 003-900). Die Studien wurden nicht gepoolt, weil sie unterschiedliche Patientenpopulationen einschlossen. In keiner der Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 90).

Ein Zusatznutzen von Mirtazapin gegenüber Sertralin in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der Zielgröße Remission ist somit nicht belegt.

Mirtazapin vs. Venlafaxin

In der einzigen Studie mit dem Direktvergleich von Mirtazapin und Venlafaxin (C-1763) war der Unterschied zwischen Mirtazapin und Venlafaxin hinsichtlich der Zielgröße Remission nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 90).

Ein Zusatznutzen von Mirtazapin gegenüber Venlafaxin in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der Zielgröße Remission ist somit nicht belegt.

Akutstudie nach akutem Herzinfarkt

Mirtazapin vs. Placebo

Auch in der einzigen Studie zur Depression nach akutem Herzinfarkt (Honig 2007) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mirtazapin und Placebo (siehe Tabelle 90). In dieser Studie wurden nur die Daten nach 8 Wochen Behandlungsdauer verwendet, da aus der Publikation van den Brink et al. [173] hervorgeht, dass nach 8 Wochen nur die Responder

ohne Re-Randomisierung weitergeführt wurden, was aus der Publikation Honig et al. [170] nicht hervorgeht.

Ein Nutzen von Mirtazapin gegenüber Placebo bezüglich der Zielgröße Remission ist in der Akutphase bei depressiven Patienten nach akutem Herzinfarkt somit nicht belegt.

Langzeitakutstudie

Mirtazapin vs. Paroxetin

In der Langzeitakutstudie E-1721 über 24 Wochen Behandlung ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mirtazapin und Paroxetin (siehe Tabelle 90). Dieses Ergebnis ist mit dem aus Kurzzeitstudien kongruent.

Ein Zusatznutzen von Mirtazapin gegenüber Paroxetin bezüglich der Zielgröße Remission ist somit für die Langzeitakuttherapie nicht belegt.

Tabelle 90: Mirtazapin – Remissionsraten

Studie	N[a]	HAMD Remissionsraten (%)[b,c]	Gruppenunterschied[b] Differenz [95 %-KI]; p-Wert	
			vs. Placebo-kontrolle	vs. Aktivkontrolle
Kurzzeitakutstudien				
Aktiv- und Placebokontrolliert				
003-048				
Mirtazapin 45 mg	*164*	*k.A. (34,8)*	*k.A.;* 0,458[d]	*k.A.*
Fluoxetin 60 mg	*179*	*k.A. (31,8)*		
Placebo	*59*	*k.A. (28,8)*		
Placebokontrolliert				
003-002				
Mirtazapin 5-35 mg		*Nicht berechnet*		
Placebo				
003-003				
Mirtazapin 5-35 mg		*Nicht berechnet*		
Placebo				
003-008				
Mirtazapin 15 mg		*Nicht berechnet*		
Mirtazapin 30 mg				
Placebo				
003-020				
Mirtazapin 5-35 mg		*Nicht berechnet*		
Placebo				
003-021				
Mirtazapin 5-35 mg		*Nicht berechnet*		
Placebo				
003-022		*Nicht berechnet*		
Mirtazapin 5-35 mg				
Placebo				
003-024		*Nicht berechnet*		
Mirtazapin 5-35 mg				
Placebo				
003-042				
Mirtazapin 15 mg		*Nicht berechnet*		
Mirtazapin 30 mg				
Mirtazapin 45 mg				
Placebo				
84023				
Mirtazapin 15-50 mg		*Nicht berechnet*		
Placebo				
Aktivkontrolliert				
22521				
Mirtazapin 30-45 mg	60	*21* (35)		*k.A.; 0,3857*
Fluoxetin 20-40 mg	59	*16* (27)		

(Fortsetzung)

Tabelle 90 (Fortsetzung): Mirtazapin – Remissionsraten

Studie	N[a]	HAMD Remissionsraten (%)[b,c]	Gruppenunterschied[b] Differenz [95 %-KI]; p-Wert	
			vs. Placebo-kontrolle	vs. Aktivkontrolle
Aktivkontrolliert (Fortsetzung)				
22532				
Mirtazapin 15-45 mg	*101*	*51 (50,5)[e]*		*k.A.*
Fluvoxamin 50-150 mg	*104*	*47 (45,2)[e]*		
9902				
Mirtazapin 15-45 mg	*100*	*47 (47,0)[e]*		*„n.s.“*
Fluvoxamin 50-150 mg	*101*	*45 (44,6)[e]*		
C-1763				
Mirtazapin 45 mg	127	*37 (29,1)*		*−0,4 [−11,9; 11,0]; 0,942*
Venlafaxin 225 mg	115	*34 (29,6)*		
E-1559				
Mirtazapin 30-45 mg	127	k.A. (40,9)		*0,267*
Paroxetin 20-40 mg	123	k.A. (34,1)		
E-1569				
Mirtazapin 30-45 mg	*72*	*k.A. (33,3)*		*0,631*
Paroxetin 20-40 mg	*72*	*k.A. (37,5)*		
E-1639				
Mirtazapin 30-45 mg		*Nicht berechnet*		
Paroxetin 20-30 mg				
Mirtazapin 30 mg / Paroxetin 20 mg				
E-1690				
Mirtazapin 30-45 mg	171	*76 (44,4)*		*0,798*
Sertralin 50-150 mg	168	*74 (44,1)*		
Amini 2005				
Mirtazapin 30 mg	16[f]	k.A. (44)[g]		„n.s.“
Fluoxetin 20 mg	15[f]	k.A. (26,5)[g]		
Winokur 2003				
Mirtazapin 45 mg		Nicht berechnet		
Fluoxetin 30 mg				
Kurzzeitakutstudie mit SSRI-resistenten Patienten – aktivkontrolliert				
003-900				
Mirtazapin 15-45 mg	*119*	*45 (37,8)*		*0,079*
Sertralin 50-200 mg	*124*	*36 (28,2)*		
Kurzzeitakutstudien ältere Patienten				
Aktiv- und placebokontrolliert				
003-023				
Mirtazapin 5-35 mg		Nicht berechnet		
Trazodon 40-280 mg				
Placebo				

(Fortsetzung)

Tabelle 90 (Fortsetzung): Mirtazapin – Remissionsraten

Studie	N[a]	HAMD Remissionsrate n (%)[b,c]	Gruppenunterschied[b] Differenz [95 %-KI]; p-Wert	
			vs. Placebo-kontrolle	vs. Aktivkontrolle
Aktiv- und placebokontrolliert (Fortsetzung)				
88013				
Mirtazapin 15-45 mg		Nicht berechnet		
Amitryptilin 30-90 mg				
003-901				
Mirtazapin 30-45 mg	126	*48 (38,1)*	-	*0,162*
Paroxetin 30-40 mg	120	*35 (29,2)*		
Kurzzeitakutstudie nach akutem Herzinfarkt – placebokontrolliert				
Honig 2007 Akutphase				
Mirtazapin 15-45 mg	47	16 (34,0)[e]	k.A.; 0,08	
Placebo	44	7 (15,9)[e]		
Langzeitakutstudien – aktivkontrolliert				
E-1721				
Mirtazapin 30-45 mg	93	*35* (37,6)		11 [−2; 25]; 0,10
Paroxetin 20-30 mg	84	*22* (26,2)		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Unterlagen der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Zahl der Patienten in Auswertung aus ITT-Population
b: wenn nicht anders angegeben: LOCF- Auswertung
c: wenn nicht anders angegeben: Daten zu HAMD Remissionsdefinition aus Tabelle 88
d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [185])
e: Prozente berechnet
f: Completer-Population (primäre Analyse). Aus der Mirtazapin Gruppe fehlen 2 (11 %), aus der Fluoxetin Gruppe 3 (17 %) Patienten, die nach 2-3 Wochen abgebrochen haben.
g: aus Abbildung geschätzt

HAMD: Hamilton Depression Scale; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; n.s.: nicht signifikant; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

5.3.2.1.2 Response

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Das Verzerrungspotenzial für die Zielgröße Response wurde in der Mehrzahl der Studien mit Daten zu diesem Endpunkt als „niedrig“ bewertet. Grund für die Bewertung mit „hoch“ war in den betreffenden Studien überwiegend die Verletzung des ITT-Prinzips. In der Paroxetin-kontrollierten Studie E-1639 waren Paroxetin-Non-Responder in der Indexepisode ausgeschlossen, nicht jedoch Mirtazapin-Non-Responder. Unter den eingeschlossenen Patienten gab es allerdings keine, die in der Indexepisode mit Mirtazapin vorbehandelt waren,

jedoch einige, die mit Paroxetin vorbehandelt waren. Es fehlten aber Angaben, wie viele Paroxetin-Non-Responder im Screening ausgeschlossen worden waren. Das Ausmaß des Verzerrungspotenzials kann daher nicht eingeschätzt werden und wird damit als hoch eingestuft.

Tabelle 91: Mirtazapin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Response

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Umsetzung ITT-Prinzip**	**Statistische Auswertung**	**Ergebnisgesteuertes Berichten**	**Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
003-048	Niedrig	Ja	Inadäquat[a,b]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch
003-002	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-003	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-008	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-020	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-021	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-022	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-024	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-042	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
22521	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
22532	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
9902	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
C-1763	Niedrig	Ja	Inadäquat[b,c]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch
E-1559	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
E-1569	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
E-1639	Niedrig	Ja	Inadäquat[a,b]	Adäquat	Nein	Ja[b,d]	Hoch
E-1690	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
Amini 2005	Hoch[b]						Hoch
003-900	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-023	Niedrig	Ja	Inadäquat[b,c]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch
88013[e]	Niedrig	Ja	Inadäquat[a,b]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch
003-901	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
Honig 2007	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
E-1721	Niedrig	Ja	Inadäquat[b,c]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch

a: Auswertepopulation > 15 % kleiner als Population der behandelten Patienten
b: führt zu einem hohen Verzerrungspotenzial
c: Auswertepopulation < 15 % kleiner als Population der behandelten Patienten, Differenz zwischen Studienarmen > 5 % absolut
d: Durch den Ausschluss lediglich von Paroxetin-Non-Respondern und nicht von Mirtazapin-Non-Respondern ist ein unverzerrter Vergleich von Mirtazapin und Paroxetin nicht möglich
e: basierend auf CGI

CGI: Clinical Global Impression; ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse

Die Ergebnisse zur Zielgröße Response werden im Folgenden zunächst für alle Kurzzeitakutstudien zusammengefasst, dann für die Akutstudie nach akutem Herzinfarkt und die Langzeitakutstudie. Daten zur Response standen aus 24 der 26 Akutstudien zur Verfügung (in 23 Studien auf Basis des HAMD, in einer Studie auf Basis des CGI).

Die Meta-Analysen der Kurzzeitakutstudien für den Vergleich von Mirtazapin zu Placebo sind in Abbildung 56, zu den SSRI als Klasse in Abbildung 57 und im Vergleich zu den Einzelwirkstoffen in Abbildung 58 bis Abbildung 61 dargestellt. Alle den Darstellungen zugrunde liegenden Daten finden sich in Tabelle 92 und Tabelle 93.

Kurzzeitakutstudien

Mirtazapin vs. Placebo

Für die Meta-Analyse fehlten Daten aus einer von 11 Studien. Zur Zielgröße Response zeigte sich bei moderater Heterogenität ($I^2 = 35{,}3$ %) ein statistisch signifikanter Vorteil von Mirtazapin gegenüber Placebo.

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich somit ein Beleg für einen Nutzen von Mirtazapin bezüglich der Zielgröße Response in der Kurzzeitakuttherapie.

Response
Mirtazapin vs. Placebo

Studie	Mirtazapin n/N	Placebo n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
003-002	21/44	11/44		8.82	2.74	[1.11, 6.76]
003-003	19/45	18/45		9.73	1.10	[0.47, 2.54]
003-008	18/58	7/29		7.44	1.41	[0.51, 3.91]
003-020	17/41	5/39		6.36	4.82	[1.56, 14.85]
003-021	23/45	21/47		10.05	1.29	[0.57, 2.94]
003-022	29/49	12/50		9.38	4.59	[1.94, 10.89]
003-023	20/49	14/49		9.70	1.72	[0.74, 4.00]
003-024	25/47	14/46		9.58	2.60	[1.11, 6.08]
003-042	85/207	19/66		14.41	1.72	[0.95, 3.14]
003-048	87/164	30/59		14.53	1.09	[0.60, 1.98]
Gesamt (95%-KI)	344/749	151/474		100.00	1.87	[1.36, 2.58]

Heterogenität: Q=13.91, df=9 (p=0.125), I²=35.3%
Gesamteffekt: Z Score=3.83 (p=0.000), tau²=0.093

Abbildung 56: Meta-Analyse zur Response: Mirtazapin gegenüber Placebo

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

Mirtazapin vs. SSRI

Im Direktvergleich von Mirtazapin und den SSRI fehlten Daten aus einer von 11 Studien. Es ergab sich bezüglich der Zielgröße Response in der Meta-Analyse bei moderater Heterogenität ($I^2 = 28{,}9$ %) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mirtazapin und den SSRI.

Ein Zusatznutzen von Mirtazapin gegenüber den SSRI in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der Zielgröße Response ist somit nicht belegt.

Response
Mirtazapin vs. SSRI

Studie	Mirtazapin n/N	SSRI n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
003-048	87/164	93/179		16.10	1.04 [0.68, 1.60]
22521	35/60	30/59		7.81	1.35 [0.66, 2.79]
22532	61/101	68/104		11.18	0.81 [0.46, 1.42]
9902	72/100	59/101		10.62	1.83 [1.02, 3.30]
E-1559	74/127	66/123		13.24	1.21 [0.73, 1.99]
E-1569	40/72	48/72		8.69	0.63 [0.32, 1.23]
E-1639	4/18	9/18		2.33	0.29 [0.07, 1.21]
E-1690	117/171	114/168		14.78	1.03 [0.65, 1.62]
Amini 2005	12/16	8/15		2.12	2.63 [0.57, 12.00]
003-901	73/126	60/120		13.13	1.38 [0.83, 2.28]
Gesamt (95%-KI)	575/955	555/959		100.00	1.10 [0.87, 1.38]

0.01 0.10 0.33 1.00 3.00 10.00 100.00
SSRI besser Mirtazapin besser

Heterogenität: Q=12.66, df=9 (p=0.179), I²=28.9%
Gesamteffekt: Z Score=0.79 (p=0.430), tau²=0.037

Abbildung 57: Meta-Analyse zur Response: Mirtazapin gegenüber SSRI

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

Mirtazapin vs. Fluoxetin

Im Direktvergleich von Mirtazapin und Fluoxetin fehlten Daten von einer von 4 Studien. Es ergab sich bezüglich der Zielgröße Response in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Es gibt damit in der Kurzzeitakuttherapie keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Mirtazapin gegenüber Fluoxetin bezüglich der Zielgröße Response.

Abbildung 58: Meta-Analyse zur Response: Mirtazapin gegenüber Fluoxetin

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

Mirtazapin vs. Paroxetin

Es waren Daten aus allen 4 Paroxetin-kontrollierten Studien verfügbar. Die Meta-Analyse für den Vergleich von Mirtazapin und Paroxetin zeigte eine so hohe Heterogenität (I^2 = 55,8 %), dass kein gemeinsamer Schätzer abgebildet wurde (siehe Abbildung 59).

In einer Sensitivitätsanalyse wurde nach möglichen Effektmodifikatoren zur Erklärung dieser Heterogenität gesucht (siehe Abschnitt 5.3.2.2). Das Verzerrungspotenzial stellte sich als eine mögliche Erklärung heraus. Drei der eingeschlossenen Studien (E-1559, E-1569, 003-901) hatten ein niedriges Verzerrungspotenzial für die Response, die andere (E-1639) ein hohes.

Es ergab sich bei moderater Heterogenität (I^2 = 44,3 %) in der Meta-Analyse der Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mirtazapin und Paroxetin bezüglich der Zielgröße Response. Die Studie mit hohem Verzerrungspotenzial (E-1639) ergab ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Mirtazapin und Paroxetin (siehe Abbildung 60).

In der Studie E-1639 zeigte auch der Vergleich der Kombination von Mirtazapin und Paroxetin mit der Paroxetin-Monotherapie keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Response (siehe Tabelle 92).

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen von Mirtazapin gegenüber Paroxetin in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der Zielgröße Response nicht belegt.

Response
Mirtazapin vs. Paroxetin

Studie	Mirtazapin n/N	Paroxetin n/N	OR 95%-KI	OR 95%-KI
E-1559	74/127	66/123		1.21 [0.73, 1.99]
E-1569	40/72	48/72		0.63 [0.32, 1.23]
E-1639	4/18	9/18		0.29 [0.07, 1.21]
003-901	73/126	60/120		1.38 [0.83, 2.28]

Heterogenität: Q=6.79, df=3 (p=0.079), I²=55.8%

Abbildung 59: Meta-Analyse zur Response: Mirtazapin gegenüber Paroxetin

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

Response
Mirtazapin vs. Paroxetin

Studie	Mirtazapin n/N	Paroxetin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
E-1559	74/127	66/123		37.06	1.21 [0.73, 1.99]
E-1569	40/72	48/72		26.12	0.63 [0.32, 1.23]
003-901	73/126	60/120		36.82	1.38 [0.83, 2.28]
Gesamt (95%-KI)	187/325	174/315		100.00	1.07 [0.70, 1.63]

Heterogenität: Q=3.59, df=2 (p=0.166), I²=44.3%
Gesamteffekt: Z Score=0.3 (p=0.767), tau²=0.063

Response
Mirtazapin vs. Paroxetin

Studie	Mirtazapin n/N	Paroxetin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
E-1639	4/18	9/18		100.00	0.29 [0.07, 1.21]
Gesamt (95%-KI)	4/18	9/18		100.00	0.29 [0.07, 1.21]

Heterogenität: Q=0, df=0 (p=.), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-1.7 (p=0.089), tau²=0.000

Abbildung 60: Meta-Analyse zur Response: Mirtazapin gegenüber Paroxetin in Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial (oben) vs. der einen Studie mit hohem Verzerrungspotenzial (unten)

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

Mirtazapin vs. Fluvoxamin

Die beiden Studien zum Vergleich von Mirtazapin und Fluvoxamin zeigten für die Response gegenläufige Ergebnisse. Wegen der hohen Heterogenität (I^2 = 74,0 %) wurde in der Meta-Analyse kein gemeinsamer Schätzer abgebildet.

In einer Sensitivitätsanalyse wurde nach möglichen Effektmodifikatoren zur Erklärung dieser Heterogenität gesucht (siehe Abschnitt 5.3.2.2). Es konnte kein Effektmodifikator identifiziert werden. Die Gründe für die Heterogenität bleiben unklar.

Die Betrachtung der Einzelstudien ergab einen statistisch signifikanten Vorteil für Mirtazapin in der Studie mit japanischen Patienten (Studie 9902). In der Studie mit europäischen Patienten (Studie 22532) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mirtazapin und Fluvoxamin bei einem vorhandenen numerischen Vorteil für Fluvoxamin.

In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Mirtazapin im Vergleich zu Fluvoxamin für die Zielgröße Response in der Kurzzeitakuttherapie damit nicht belegt.

Abbildung 61: Meta-Analyse zur Response: Mirtazapin gegenüber Fluvoxamin

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

Mirtazapin vs. Sertralin

Für den Vergleich von Mirtazapin und Sertralin lagen 2 Studien vor, eine mit depressiven Patienten ohne weitere Einschränkung (Studie E-1690) und eine mit SSRI-resistenten Patienten (Studie 003-900). In keiner der Studien zeigte sich für die Response ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 92).

Ein Zusatznutzen von Mirtazapin gegenüber Sertralin in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der Zielgröße Response ist somit nicht belegt.

Mirtazapin vs. Venlafaxin

In der einzigen Studie mit dem Direktvergleich von Mirtazapin und Venlafaxin (C-1763) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mirtazapin und Venlafaxin hinsichtlich der Zielgröße Response (siehe Tabelle 92).

Es gibt damit in der Kurzzeitakuttherapie keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Mirtazapin gegenüber Venlafaxin bezüglich der Zielgröße Response.

Mirtazapin vs. Amitriptylin

Auch für den Direktvergleich von Mirtazapin und Amitriptylin (88013) wurde lediglich eine Studie identifiziert. Diese Studie wurde mit älteren Patienten durchgeführt. Die Response wurde mithilfe des CGI-I ausgewertet. Der Unterschied in der Responserate zwischen Mirtazapin und Amitriptylin war nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 93).

Ein Zusatznutzen von Mirtazapin gegenüber Amitriptylin in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der Zielgröße Response ist somit nicht belegt.

Mirtazapin vs. Trazodon

Die einzige Studie mit dem Direktvergleich von Mirtazapin und Trazodon (003-023) wurde mit älteren Patienten durchgeführt. Diese Studie zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied der Responserate zwischen Mirtazapin und Trazodon (siehe Tabelle 92).

Ein Zusatznutzen von Mirtazapin gegenüber Trazodon bezüglich der Zielgröße Response in der Kurzzeitakuttherapie ist somit nicht belegt.

Akutstudie nach akutem Herzinfarkt

Mirtazapin vs. Placebo

In der einzigen Studie zur Depression nach akutem Herzinfarkt (Honig 2007) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mirtazapin und Placebo (siehe Tabelle 92). In dieser Studie wurden nur die Daten nach 8 Wochen Behandlungsdauer verwendet, da aus einer weiteren Publikation zur der Studie von van den Brink et al. [173] hervorgeht, dass nach 8 Wochen nur die Responder ohne Re-Randomisierung weitergeführt wurden, was aus der Publikation von Honig et al. [170] nicht klar wird.

Ein Nutzen von Mirtazapin gegenüber Placebo in der Behandlung der Depression nach Herzinfarkt bezüglich der Zielgröße Response ist somit nicht belegt.

Langzeitakutstudie

Mirtazapin vs. Paroxetin

In der Langzeitakutstudie E-1721 über 24 Wochen Behandlung ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mirtazapin und Paroxetin (siehe Tabelle 92). Dieses Ergebnis stimmt mit dem Vergleich von Mirtazapin und Paroxetin in Kurzzeitakutstudien überein.

Ein Zusatznutzen von Mirtazapin gegenüber Paroxetin bezüglich der Zielgröße Response ist in Langzeitakutstudien somit nicht belegt.

Tabelle 92: Mirtazapin – Responseraten HAMD

Studie	N[a]	Responserate in der HAMD n (%)[b,c]	Gruppenunterschied[b] Differenz [95 %-KI]; p-Wert	
			vs. Placebo-kontrolle	vs. Aktivkontrolle
Aktiv- und Placebokontrolliert				
003-048				
Mirtazapin 45 mg	*164*	*k.A. (53)*	*k.A.*	*k.A.*
Fluoxetin 60 mg	*179*	*k.A. (52)*		
Placebo	*59*	*k.A. (50,8)*		
Kurzzeitakutstudien				
Placebokontrolliert				
003-002				
Mirtazapin 5-35 mg	*44*	*21 (48)*	*k.A.; 0,05*	
Placebo	*44*	*11 (25)*		
003-003				
Mirtazapin 5-35 mg	*45*	*19 (42)*	*k.A.; 0,99*	
Placebo	*45*	*18 (40)*		
003-008				
Mirtazapin 15 mg	*28*	*8 (29)*	*k.A.; n.s.*[d]	
Mirtazapin 30 mg	*30*	*10 (33)*	*k.A.; n.s.*[d]	
Placebo	*29*	*7 (24)*		
003-020[e]				
Mirtazapin 5-35 mg	*41*	*17 (41)*	*k.A.; 0,006*	
Placebo	*39*	*5 (13)*		
003-021[e]				
Mirtazapin 5-35 mg	*45*	*23 (51)*	*k.A.; 0,67*	
Placebo	*47*	*21 (45)*		
003-022[e]				
Mirtazapin 5-35 mg	*49*	*29 (59)*	*k.A.; 0,001*	
Placebo	*50*	*12 (24)*		
003-024[e]				
Mirtazapin 5-35 mg	47[f]	25 (53)	*k.A.; 0,04*	
Placebo	46[f]	14 (30)		
003-042				
Mirtazapin 15 mg	*69*	*30 (43)*	*k.A.; 0,078*	
Mirtazapin 30 mg	*69*	*27 (39)*	*k.A.; 0,209*	
Mirtazapin 45 mg	*69*	*28 (41)*	*k.A.; 0,158*	
Placebo	*66*	*19 (29)*		
84023				
Mirtazapin 15-50 mg		*Keine Responserate auf HAMD berechnet*		
Placebo				
Aktivkontrolliert				
22521				
Mirtazapin 30-45 mg	60	*35 (58,3)*		*k.A.; 0,377*
Fluoxetin 20-40 mg	59	*30 (50,8)*		

(Fortsetzung)

Tabelle 92 (Fortsetzung): Mirtazapin: Responseraten HAMD

Studie	N[a]	Responserate in der HAMD n (%)[b,c]	Gruppenunterschied[b] Differenz [95 %-KI]; p-Wert	
			vs. Placebo-kontrolle	vs. Aktivkontrolle
Aktivkontrolliert (Fortsetzung)				
22532				
Mirtazapin 15-45 mg	*101*	*61 (60,4)[g]*		*k.A.*
Fluvoxamin 50-150 mg	*104*	*68 (65,4)[g]*		
9902				
Mirtazapin 15-45 mg	*100*	*k.A. (72)*		*k.A.; ≤0,05*
Fluvoxamin 50-150 mg	*101*	*k.A. (58)*		
C-1763				
Mirtazapin 45 mg	127	*70 (55,1)*		*6,4 [−6,1; 18,9]; 0,317*
Venlafaxin 225 mg	115	*56 (48,7)*		
E-1559				
Mirtazapin 30-45 mg	127	k.A. (58,3)		*k.A.; 0,463*
Paroxetin 20-40 mg	123	k.A. (53,7)		
E-1569				
Mirtazapin 30-45 mg	*72*	*k.A. (55,6)*		*k.A.; 0,193*
Paroxetin 20-40 mg	*72*	*k.A. (66,7)*		
E-1639				
Mirtazapin 30-45 mg	*18*	*4 (22,2)*		*k.A.; 0,164 MIR vs. PAR*
Paroxetin 20-30 mg	*18*	*9 (50,0)*		*k.A.; 0,061: PAR vs. MIR / PAR*
Mirtazapin30 mg / Paroxetin 20 mg	*14*	*12 (85,7)*		
E-1690				
Mirtazapin 30-45 mg	171	*117 (68,4)*		*k.A.; 0,824*
Sertralin 50-150 mg	168	*114 (67,9)*		
Amini 2005				
Mirtazapin 30 mg	16[h]	k.A. (75)[i]		*k.A.; „n.s.“*
Fluoxetin 20 mg	15[h]	k.A. (53)[i]		
Winokur 2003				
Mirtazapin 45 mg		Keine Responserate auf HAMD berechnet		
Fluoxetin 30 mg				
Kurzzeitakutstudie mit SSRI-resistenten Patienten – aktivkontrolliert				
003-900				
Mirtazapin 15-45 mg	*119*	*61 (51,3)*		*k.A.; 0,891*
Sertralin 50-200 mg	*124*	*63 (50,8)*		
Kurzzeitakutstudien ältere Patienten				
Aktiv- und placebokontrolliert				
003-023				
Mirtazapin 5-35 mg	49	*20 (41)*	*k.A.; 0,29*	*k.A.; 0,39*
Trazodon 40-280 mg	46	*14 (30)*	*k.A.; 1,00*	
Placebo	49	*14 (29)*		

(Fortsetzung)

Tabelle 92 (Fortsetzung): Mirtazapin: Responseraten HAMD

Studie	N[a]	Responserate in der HAMD n (%)[b,c]	Gruppenunterschied[b] Differenz [95 %-KI]; p-Wert	
			vs. Placebo-kontrolle	vs. Aktivkontrolle
Aktivkontrolliert				
88013 Mirtazapin 15-45 mg Amitriptylin 30-90 mg		Keine Responserate auf HAMD berechnet		
003-901 Mirtazapin 30-45 mg Paroxetin 30-40 mg	 126 120	 *73 (57,9)* *60 (50,0)*		*k.A.; 0,239*
Kurzzeitakutstudie nach akutem Herzinfarkt – placebokontrolliert				
Honig 2007 Akutphase Mirtazapin 15-45 mg Placebo	 47 44	 27 (57,4)[j] 18 (40,9)[j]	 k.A.; 0,18	
Langzeitakutstudie – aktivkontrolliert				
E-1721 Mirtazapin 30-45 mg Paroxetin 20-30 mg	 93 84	 *59 (63,4)* *47 (56,0)*		 7; [−7; 22]; 0,31

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Zahl der Patienten in Auswertung aus ITT-Population.
b: wenn nicht anders angegeben: LOCF- Auswertung.
c: wenn nicht anders angegeben: Daten zur HAMD Responsedefinition aus Tabelle 88
d: Overall p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. (Wenn dieser nicht signifikant war, wurden die paarweisen p-Werte nicht berechnet.)
e: Der Amitriptylin- Arm wird im Bericht nicht dargestellt, da die Dosierung nicht der Zulassung in Deutschland entspricht.
f: Daten lagen nur für die Efficacy Evaluable group vor (Patienten, die mindestens 14 Tage an der Studie teilgenommen haben und die Studienmedikation innerhalb von 2 Tagen vor der jeweiligen Visite genommen haben)
g: Angaben errechnet aus der Gesamtdarstellung der Studien 22532 und 9902 und der Einzeldarstellung der Studie 9902
h: Completer-Population
i: aus Abbildung geschätzt
j: Prozente berechnet

HAMD: Hamilton Depression Scale; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MIR: Mirtazapin; MIR / PAR: Kombinierte Behandlung Mirtazapin / Paroxetin; n: Anzahl Patienten mit Response; n. s.: nicht signifikant; PAR: Paroxetin; SD: Standardabweichung; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Tabelle 93: Mirtazapin – Responseraten CGI-I

Studie	N[a]	Responserate CGI-I n (%)[b,c]	Gruppenunterschied[b] Differenz [95 %-KI]; p-Wert	
			vs. Placebo-kontrolle	vs. Aktivkontrolle
Kurzzeitakutstudien ältere Patienten – aktivkontrolliert				
88013				
Mirtazapin 15-45 mg	*44*[d]	*k.A. (74,4)*		*k.A.*; 0,531[e]
Amitriptylin 30-90 mg	*48*[d]	*k.A. (81,3)*		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller.

a: Zahl der Patienten in Auswertung aus ITT-Population.
b: wenn nicht anders angegeben: LOCF-Auswertung.
c: Responsedefinition aus Tabelle 88
d: Completers
e: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [185])

CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; n: Patienten mit Response; n. s.: nicht signifikant; vs.: versus

5.3.2.1.3 Mittlere Änderung der depressiven Symptomatik – kontinuierliche Daten

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Das Verzerrungspotenzial für die Zielgröße mittlere Änderung der depressiven Symptomatik anhand des Gesamtscores auf der HAMD wurde in der überwiegenden Zahl der Studien als „niedrig“ bewertet. Grund für die Bewertung mit „hoch“ war in den betreffenden Studien überwiegend die Verletzung des ITT-Prinzips. In der Paroxetin-kontrollierten Studie E-1639 waren Paroxetin-Non-Responder in der Indexepisode ausgeschlossen, nicht jedoch Mirtazapin-Non-Responder. Unter den eingeschlossenen Patienten gab es allerdings keine, die in der Indexepisode mit Mirtazapin vorbehandelt waren, jedoch einige, die mit Paroxetin vorbehandelt waren. Es fehlten aber Angaben, wie viele Paroxetin-Non-Responder im Screening ausgeschlossen worden waren. Das Ausmaß des Verzerrungspotenzials kann daher nicht eingeschätzt werden und wird damit als hoch bewertet.

Tabelle 94: Mirtazapin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße mittlere Änderung der depressiven Symptomatik

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
003-048	Niedrig	Ja	Inadäquat[a,b]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch
003-002	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-003	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-008	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-020	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-021	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-022	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-024	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-042	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
84023	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
22521	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
22532	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
9902	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
C-1763	Niedrig	Ja	Inadäquat[b,c]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch
E-1559	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
E-1569	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
E-1639	Niedrig	Ja	Inadäquat[a,b]	Adäquat	Nein	Ja[b,d]	Hoch
E-1690	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
Amini 2005	Hoch[b]						Hoch
Winokur 2003	Hoch[b]						Hoch
003-900	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-023	Niedrig	Ja	Inadäquat[b,c]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch
88013	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-901	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
Honig 2007	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig

(Fortsetzung)

Tabelle 94 (Fortsetzung): Mirtazapin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße mittlere Änderung der depressiven Symptomatik

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
E-1721	Niedrig	Ja	Inadäquat[b,c]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch

a: Auswertepopulation > 15 % kleiner als Population der behandelten Patienten
b: Führt zu einem hohen Verzerrungspotenzial
c: Differenz des Anteils fehlender Werte (in der Auswertepopulation im Vergleich zu den behandelten Patienten) zwischen den Studienarmen > 5 % absolut
d: Durch den Ausschluss lediglich von Paroxetin-Non-Respondern und nicht von Mirtazapin-Non-Respondern ist ein unverzerrter Vergleich von Mirtazapin und Paroxetin nicht möglich

ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse

Die Ergebnisse zur mittleren Änderung der depressiven Symptomatik werden im Folgenden zunächst für alle Kurzzeitakutstudien, dann für die Akutstudie nach akutem Herzinfarkt und die Langzeitakutstudie dargestellt. Alle Meta-Analysen wurden mit Cohen's d als Standardisierung durchgeführt, da nicht aus allen Studien Daten aus einer Skala verfügbar waren (hier: Daten aus unterschiedlichen Versionen der HAMD). Zudem erlaubte die Verwendung von Cohen's d die Einschätzung der Relevanz der beobachteten Effektstärken.

Die Meta-Analysen der Kurzzeitakutstudien für den Vergleich von Mirtazapin zu Placebo werden in Abbildung 62, zu den SSRI als Klasse werden in Abbildung 63, im Vergleich zu den Einzelwirkstoffen in Abbildung 64 bis Abbildung 66 dargestellt. Alle den Darstellungen zugrunde liegenden Daten finden sich in Tabelle 95.

Kurzzeitakutstudien

Mirtazapin vs. Placebo

Aus dem Pool der placebokontrollierten Studien lagen für alle 11 Studien auswertbare Daten für die mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores der Depressionsskala vor. Die Meta-Analyse dieser 11 Studien zeigte hohe Heterogenität ($I^2 = 62{,}9$ %). Ein gemeinsamer Punktschätzer wurde daher nicht berechnet (siehe Abbildung 62).

In einer Sensitivitätsanalyse (siehe Abschnitt 5.3.2.2) konnte kein möglicher Effektmodifikator identifiziert werden. Die Gründe für die Heterogenität bleiben unklar.

Insgesamt war der Unterschied der mittleren Änderung der HAMD zwischen Mirtazapin und Placebo in 5 der 11 placebokontrollierten Studien statistisch signifikant und in 6 der 11 Studien nicht statistisch signifikant.

In 3 der 5 Studien, in denen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mirtazapin und Placebo gezeigt wurde, wurde auch ein relevanter Effekt gezeigt (KI für Cohen's d unterhalb −0,2). In den beiden anderen Studien ragte das Konfidenzintervall in den Bereich unterhalb eines kleinen Effektes hinein (obere KI-Grenze > −0,2).

Aufgrund der widersprüchlichen Datenlage und der Tatsache, dass nur 3 von 11 Studien einen relevanten Effekt zeigten liegt kein Beleg für einen Nutzen von Mirtazapin im Vergleich zu Placebo in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik anhand der HAMD vor.

Gesamtscore
Mirtazapin vs. Placebo

Studie	Mirtazapin n	Mirtazapin Mittel	Mirtazapin SD	Placebo n	Placebo Mittel	Placebo SD	Cohens d 95%-KI	Cohens d 95%-KI
003-048	164	-10.70	7.26	59	-9.80	7.08	-0.12	[-0.42, 0.17]
003-002	44	-10.10	8.62	44	-4.60	8.62	-0.64	[-1.07, -0.21]
003-003	45	-8.10	7.38	45	-9.40	8.05	0.17	[-0.25, 0.58]
003-008	58	-6.86	7.20	28	-8.40	6.88	0.22	[-0.24, 0.67]
003-020	41	-9.10	7.04	39	-4.40	5.62	-0.74	[-1.19, -0.28]
003-021	45	-10.50	6.04	48	-8.50	7.62	-0.29	[-0.70, 0.12]
003-022	49	-14.30	9.10	50	-7.60	7.78	-0.79	[-1.20, -0.38]
003-023	49	-9.20	5.60	49	-6.00	6.30	-0.54	[-0.94, -0.13]
003-024	47	-11.00	7.70	46	-6.80	7.70	-0.55	[-0.96, -0.13]
003-042	207	-9.77	13.99	66	-8.00	13.99	-0.13	[-0.40, 0.15]
84023	44	14.10	10.60	44	17.20	9.40	-0.31	[-0.73, 0.11]

Heterogenität: Q=26.94, df=10 (p=0.003), I²=62.9%

Abbildung 62: Meta-Analyse zur mittleren Änderung der HAMD: Mirtazapin gegenüber Placebo

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

Mirtazapin vs. SSRI

Im Direktvergleich von Mirtazapin und den SSRI lagen Daten aus allen 11 verfügbaren Studien vor. Es ergab sich bezüglich der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik in der Meta-Analyse (Abbildung 63) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsalternativen. Die Meta-Analyse wies eine moderate Heterogenität auf (I^2 = 44,3 %).

Ein Zusatznutzen von Mirtazapin im Vergleich zu den SSRI bezüglich der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik in der Kurzzeitakuttherapie ist damit nicht belegt.

Gesamtscore
Mirtazapin vs. SSRI

Studie	Mirtazapin n	Mirtazapin Mittel	Mirtazapin SD	SSRI n	SSRI Mittel	SSRI SD	Cohens d (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	Cohens d 95%-KI
003-048	164	-10.70	7.26	179	-10.50	7.00		14.07	-0.03 [-0.24, 0.18]
22521	60	-11.80	6.50	59	-10.60	8.40		8.19	-0.16 [-0.52, 0.20]
22532	101	-14.40	7.61	104	-15.10	7.41		11.21	0.09 [-0.18, 0.37]
9902	100	-13.90	7.28	101	-12.00	7.85		11.06	-0.25 [-0.53, 0.03]
E-1559	127	-11.70	6.70	123	-10.60	6.80		12.32	-0.16 [-0.41, 0.09]
E-1569	72	-12.20	7.50	72	-15.00	6.60		9.12	0.40 [0.07, 0.73]
E-1639	18	-8.10	5.70	18	-11.40	8.10		3.24	0.47 [-0.19, 1.13]
E-1690	171	-15.35	7.56	168	-14.71	7.56		14.02	-0.08 [-0.30, 0.13]
Amini 2005	16	7.50	4.22	15	10.00	4.22		2.80	-0.59 [-1.31, 0.13]
Winokur 2003	8	7.10	3.70	11	12.20	9.20		1.74	-0.69 [-1.62, 0.25]
003-901	126	-11.17	8.64	120	-10.10	8.98		12.23	-0.12 [-0.37, 0.13]
Gesamt (95%-KI)	963			970				100.00	-0.06 [-0.19, 0.07]

Heterogenität: Q=17.96, df=10 (p=0.056), I²=44.3%
Gesamteffekt: Z Score=-0.89 (p=0.376), tau²=0.019

Abbildung 63: Meta-Analyse zur mittleren Änderung des HAMD: Mirtazapin gegenüber SSRI

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

Mirtazapin vs. Fluoxetin

Im Direktvergleich von Mirtazapin und Fluoxetin lagen Daten aus allen 4 Studien vor. Es ergab sich bezüglich der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik in der Meta-Analyse bei niedriger Heterogenität (I^2 = 21,2 %) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Zusatznutzen von Mirtazapin gegenüber Fluoxetin bezüglich der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik in der Kurzzeitakuttherapie ist somit nicht belegt.

Gesamtscore
Mirtazapin vs. Fluoxetin

Studie	Mirtazapin n	Mirtazapin Mittel	Mirtazapin SD	Fluoxetin n	Fluoxetin Mittel	Fluoxetin SD	Cohens d (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	Cohens d 95%-KI
003-048	164	-10.70	7.26	179	-10.50	7.00		55.63	-0.03 [-0.24, 0.18]
22521	60	-11.80	6.50	59	-10.60	8.40		29.42	-0.16 [-0.52, 0.20]
Amini 2005	16	7.50	4.22	15	10.00	4.22		9.28	-0.59 [-1.31, 0.13]
Winokur 2003	8	7.10	3.70	11	12.20	9.20		5.67	-0.69 [-1.62, 0.25]
Gesamt (95%-KI)	248			264				100.00	-0.16 [-0.39, 0.07]

Heterogenität: Q=3.81, df=3 (p=0.283), I²=21.2%
Gesamteffekt: Z Score=-1.33 (p=0.182), tau²=0.013

Abbildung 64: Meta-Analyse zur mittleren Änderung der HAMD: Mirtazapin gegenüber Fluoxetin

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

Mirtazapin vs. Paroxetin

Für den Direktvergleich von Mirtazapin und Paroxetin bezüglich der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik lagen Daten aus allen 4 Studien vor (siehe Tabelle 95).

Die Meta-Analyse wies eine hohe Heterogenität auf (I^2 = 70,1 %), sodass kein gemeinsamer Schätzer abgebildet wurde (siehe Abbildung 65).

In einer Sensitivitätsanalyse wurde nach möglichen Effektmodifikatoren zur Erklärung dieser Heterogenität gesucht (siehe Abschnitt 5.3.2.2). Im Gegensatz zur Zielgröße Response stellte sich das Verzerrungspotenzial nicht als eine mögliche Erklärung heraus (fehlende statistische Signifikanz in der Meta-Regressionsanalyse). Allerdings konnte auch kein anderer Effektmodifikator identifiziert werden. Die Gründe für die Heterogenität bleiben unklar.

In der Gesamtschau zeigten 3 Studien (E-1559, 003-901 und E-1639) keine statistisch signifikanten Unterschiede der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik zwischen Mirtazapin und Paroxetin, wobei 2 Studien einen numerischen Vorteil von Mirtazapin anzeigten. Eine Studie ergab einen statistisch signifikanten Vorteil von Paroxetin (E-1569), der jedoch die Relevanzschwelle nicht überschritt.

Die Kombinationstherapie Mirtazapin / Paroxetin zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zur Monotherapie mit Paroxetin.

Insgesamt ergibt sich aus dieser Lage in der Kurzzeitakuttherapie kein Beleg für einen Zusatznutzen von Mirtazapin gegenüber Paroxetin bezüglich der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik.

Abbildung 65: Meta-Analyse zur mittleren Änderung der HAMD: Mirtazapin gegenüber Paroxetin

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

Mirtazapin vs. Fluvoxamin

Die Meta-Analyse der beiden Studien zum Vergleich von Mirtazapin und Fluvoxamin zeigte eine hohe Heterogenität der Ergebnisse ($I^2 = 66{,}6$ %), ein gemeinsamer Schätzer wurde deshalb nicht abgebildet.

In einer Sensitivitätsanalyse wurde nach möglichen Effektmodifikatoren zur Erklärung dieser Heterogenität gesucht (siehe Abschnitt 5.3.2.2). Es konnte kein Effektmodifikator identifiziert werden. Die Gründe für die Heterogenität bleiben unklar.

In keiner der beiden Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für eine der beiden Interventionen; in einem Fall zeigten sich numerische Vorteile von Mirtazapin, im anderen von Fluvoxamin.

Insgesamt ergibt sich aus den Studien bezüglich der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik in der Kurzzeitakuttherapie kein Beleg für einen Zusatznutzen von Mirtazapin im Vergleich zu Fluvoxamin.

Abbildung 66: Meta-Analyse zur mittleren Änderung der HAMD: Mirtazapin gegenüber Fluvoxamin

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

Mirtazapin vs. Sertralin

In der Studie mit dem Direktvergleich von Mirtazapin und Sertralin (E-1690) bei depressiven Patienten ohne weitere Einschränkung ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mirtazapin und Sertralin hinsichtlich der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik, gemessen auf der HAMD (siehe Tabelle 95).

Auch die zweite Sertralin-kontrollierte Studie (003-900), die Mirtazapin und Sertralin bei SSRI-resistenten Patienten verglich, zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsalternativen hinsichtlich der Zielgröße mittlere Änderung der depressiven Symptomatik auf der HAMD (siehe Tabelle 95).

Ein Zusatznutzen von Mirtazapin gegenüber Sertralin in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik ist somit nicht belegt.

Mirtazapin vs. Venlafaxin

In der einzigen Studie zum Direktvergleich von Mirtazapin und Venlafaxin (C-1763) war der Unterschied zwischen Mirtazapin und Venlafaxin hinsichtlich der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 95).

Ein Zusatznutzen von Mirtazapin gegenüber Venlafaxin in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik ist somit nicht belegt.

Mirtazapin vs. Amitriptylin

In der einzigen Studie zum Direktvergleich von Mirtazapin und Amitriptylin (88013) war der Unterschied zwischen Mirtazapin und Amitriptylin hinsichtlich der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 95).

Diese Studie wurde mit älteren Patienten durchgeführt.

Ein Zusatznutzen von Mirtazapin gegenüber Amitriptylin bezüglich der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik in der Kurzzeitakuttherapie ist somit nicht belegt.

Mirtazapin vs. Trazodon

In der einzigen Studie zum Direktvergleich von Mirtazapin und Trazodon (003-023) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Mirtazapin hinsichtlich der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik (siehe Tabelle 95).

In der Literatur fanden sich keine validierten Angaben zur Einschätzung der Relevanz von Effekten auf der HAMD, 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 [52]. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag für den Vergleich von Mirtazapin und Trazodon mit −0,42 oberhalb eines kleinen Effekts. Die obere Grenze des 95 %-KI unterschritt mit −0,02 allerdings die Schwelle für einen kleinen Effekt. Die Relevanz des beobachteten Effekts konnte damit nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Ein Zusatznutzen von Mirtazapin gegenüber Trazodon in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik ist somit nicht belegt.

Akutstudie nach akutem Herzinfarkt

Mirtazapin vs. Placebo

In der einzigen Studie zur Depression nach akutem Herzinfarkt (Honig 2007) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mirtazapin und Placebo (siehe Tabelle 95). In dieser Studie wurden nur die Daten nach 8 Wochen Behandlungsdauer verwendet, da aus der Publikation von van den Brink et al. [173] hervorgeht, dass nach 8 Wochen nur die Responder ohne Re-Randomisierung weitergeführt wurden, was aus der Publikation von Honig et al. [170] nicht hervorgeht.

Ein Nutzen von Mirtazapin gegenüber Placebo bezüglich der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik bei Patienten mit Depressionen nach akutem Herzinfarkt ist somit nicht belegt.

Langzeitakutstudie

Mirtazapin vs. Paroxetin

In der Langzeitakutstudie E-1721 (24 Wochen Behandlung) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mirtazapin und Paroxetin (siehe Tabelle 95).

Ein Zusatznutzen von Mirtazapin gegenüber Paroxetin bezüglich der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik in der Langzeitakuttherapie ist somit nicht belegt.

Tabelle 95: Mirtazapin – mittlere Änderungen der depressiven Symptomatik auf der HAMD (–17, sofern nicht anders vermerkt)

Studie	N[a]	Wert bei Studienbeginn (SD)	Wert zum Studienende (SD)[b]	Änderung verglichen zu Studienbeginn[b,c] (SD)	Gruppenunterschied Differenz [95 %-KI]; p-Wert vs. Placebo	vs. Aktivkontrolle
Kurzzeitakutstudien						
Aktiv- und placebokontrolliert						
003-048						
Mirtazapin	*164*	*22,3 (3,16)*	*k.A.*	*−10,7 (7,26)*	*k.A.; 0,425*	*k.A.; 0,709*
Fluoxetin	*179*	*22,8 (3,29)*	*k.A.*	*−10,5 (7,00)*	*k.A.; 0,591*	
Placebo	*59*	*23,0 (2,90)*	*k A.*	*−9,8 (7,08)*		
Placebokontrolliert						
003-002[d]						
Mirtazapin	*44*	*21,5 (3,2)*	*11,4 (8,2)*	*−10,1 (1,3)*[e]	0,001	
Placebo	*44*	*22,7 (3,0)*	*18,1 (8,8)*	*−4,6 (1,3)*[e]		
003-003						
Mirtazapin	*45*	*23,7 (3,4)*	*15,6 (8,7)*	*−8,1 (1,1)*[e]	*k.A.; 0,45*	
Placebo	*45*	*23,5 (4,0)*	*14,2 (8,1)*	*−9,4 (1,2)*[e]		
003-008						
Mir 15 mg	*30*	*23,5 (3,5)*	*16,4 (6,5)*	*−7,0 (1,3)*[e]	*k.A.*[f]	
Mir 30 mg	*28*	*23,4 (3,2)*	*16,7 (7,7)*	*−6,7 (1,4)*[e]	*k.A.*[f]	
Placebo	*28*	*23,0 (2,5)*	*14,6 (7,2)*	*−8,4 (1,3)*[e]		
003-020[g]						
Mirtazapin	*41*	*23,7 (4,1)*	*14,6 (7,9)*	*−9,1 (1,1)*[e]	*k.A.; 0,008*	
Placebo	*39*	*25,2 (5,8)*	*20,7 (8,0)*	*−4,4 (0,9)*[e]		
003-021[g]						
Mirtazapin	*45*	*21,0 (2,9)*	*10,5 (6,4)*	*−10,5 (0,9)*[e]	*k.A.*[f]	
Placebo	*48*	*21,4 (3,4)*	*12,9 (7,5)*	*−8,5 (1,1)*[e]		
003-022[g]						
Mirtazapin	*49*	*28,3 (4,0)*	*14,0 (8,7)*	*−14,3(1,3)*[e]	*k.A.;<0,001*	
Placebo	*50*	*26,8 (4,0)*	*19,2 (7,5)*	*−7,6 (1,1)*[e]		

(Fortzestzung)

Tabelle 95 (Fortsetzung): Mirtazapin – mittlere Änderungen der depressiven Symptomatik auf der HAMD (–17, sofern nicht anders vermerkt)

Studie	N[a]	Wert bei Studien-beginn (SD)	Wert zum Studien-ende (SD)[b]	Änderung verglichen zu Studien-beginn[b,c] (SD)	Gruppenunterschied Differenz [95 %-KI]; p-Wert vs. Placebo	vs. Aktivkontrolle
Placebokontrolliert (Fortsetzung)						
003-024[g]						
Mirtazapin	47[h]	23,4 (k.A.)	k.A.	−11,0 (k.A.)	*k.A.; p =0,01*	
Placebo	46[h]	23,3 (k.A.)	k.A.	−6,8 (k.A.)		
003-042[i]						
Mir 15 mg	*69*	*25,3 (k.A.)*	*k.A.*	*−9,6 (k.A.)*	*k.A.; 0,521*	
Mir 30 mg	*69*	*24,7 (k.A.)*	*k.A.*	*−10,2 (k.A.)*	*k.A.; 0,301*	
Mir 45 mg	*69*	*25,0 (k.A.)*	*k.A.*	*−9,5 (k.A.)*	*k.A.; 0,569*	
Placebo	*66*	*25,9 (k.A.)*	*k.A.*	*−8,0 (k.A.)*		
84023						
Mirtazapin	44[h]	25,6 (*4,2*)	*14,1 (10,6)*	k.A.	k.A.; *0,21*	
Placebo	44[h]	25,9 (4,3)	*17,2 (9,4)*	k.A.		
22521						
Mirtazapin	*60*	23,1 (*5,2*)	*11,3 (7,7)*	−11,8 (*6,5*)		−0,96 [−3,65; 1,74]; *0,268*
Fluoxetin	59	24,6 (*5,1*)	*14,0 (9,1)*	−10,6 (*8,4*)		
22532						
Mirtazapin	*101*	*25,1 (3,67)*	*k.A.*	*−14,4 (7,61)*		*−0,66 [−2,10; 0,77]; k.A.*
Fluvoxamin	*104*	*25,1 (4,09)*	*k.A.*	*−15,1 (7,41)*		
9902						
Mirtazapin	*100*	*22,9 (3,54)*	*k.A.*	*−13,9 (7,28)*		*−2,11 [−4,16; −0,06]; 0,044*
Fluvoxamin	*101*	*22,5 (3,89)*	*k.A.*	*−12,0 (7,85)*		
C-1763						
Mirtazapin	127	24,6 (2,8)	k.A.	*−12,6 (7,0)*		*−0,91 [−2,77; 0,96]; 0,338*
Venlafaxin	115	24,9 (2,9)	k.A.	*−11,7 (7,6)*		
E-1559						
Mirtazapin	127	22,4 (3,3)	10,7 (k.A.)	*−11,7 (6,7)*		k.A.*[−2,76; 0,50]*; „n. s.“
Paroxetin	123	22,4 (3,2)	11,9 (k.A.)	*−10,6 (6,8)*		
E-1569						
Mirtazapin	*72*	*24,6 (4,6)*	*k.A.*	*−12,2 (7,5)*		*2,48 [0,311; 4,651]; 0,027*
Paroxetin	*72*	*25,7 (5,3)*	*k.A.*	*−15,0 (6,6)*		
E-1639						
Mirtazapin	*18*	*24,0 (4,7)*	*15,9 (7,2)*	*-8,1 (5,7)*		*3,3 [−1,2; 7,8]; k.A. (M vs. P)*
Paroxetin	*18*	*24,2 (3,1)*	*12,8 (7,7)*	*-11,4 (8,1)*		
Mirtazapin / Paroxetin	*14*	*23,6 (3,1)*	*9,1 (5,2)*	*-14,6 (5,8)*		*−3,2 [−8,0; 1,6](M / P vs. P)*
E-1690						
Mirtazapin	171	*25,1 (4,6)*	k.A.	−15,4 (k.A.)[j]		*−0,65 [−2,26; 0,97]; 0,431*
Sertralin	168	*24,2 (4,1)*	k.A.	−14,7 (k.A.)[j]		

(Fortsetzung)

Tabelle 95 (Fortsetzung): Mirtazapin – mittlere Änderungen der depressiven Symptomatik auf der HAMD (–17, sofern nicht anders vermerkt)

Studie	N[a]	Wert bei Studien-beginn (SD)	Wert zum Studien-ende (SD)[b]	Änderung verglichen zu Studien-beginn[b,c] (SD)	Gruppenunterschied Differenz [95 %-KI]; p-Wert vs. Placebo	vs. Aktivkontrolle
Placebokontrolliert (Fortsetzung)						
Amini 2005						
Mirtazapin	16[k]	25,8 (4)	7,5 (k.A.)[j]	k.A.		k.A.; 0,11
Fluoxetin	15[k]	24,8 (3,6)	10 (k.A.)[j]	k.A.		
Winokur 2003[i]						
Mirtazapin	8	25,6 (7,6)	7,1 (3,7)	k.A.		k.A.; „n. s.“
Fluoxetin	11	26,7 (5,3)	12,2 (9,2)	k.A.		
Kurzzeitakutstudien mit SSRI-resistenten Patienten – aktivkontrolliert						
003-900						
Mirtazapin	*119*	*22,4 (3,08)*	*11,7 (7,65)*	*−10,2 (0,80)[l]*		*−0,60 [−2,48; 1,28]; 0,821*
Sertralin	*124*	*22,4 (3,04)*	*12,3 (7,26)*	*−9,6 (0,75)[l]*		
Kurzzeitakutstudien ältere Patienten						
Aktiv- und placebokontrolliert						
003-023[m]						
Mirtazapin	49	*22,3 (3,8)*	*13,2 (6,8)*	*-9,2 (0,8)[e]*	*k.A.; 0,02*	*k.A.; 0,05*
Trazodon	48	*22,1 (3,2)*	*15,4 (6,6)*	*-6,7 (0,9)[e]*	*k.A.; 0,68*	
Placebo	49	*21,5 (2,8)*	*15,5 (7,0)*	*-6,0 (0,9)[e]*		
					Cohen's d:	−0,42 [−0,82; −0,02]
Aktivkontrolliert						
88013[i]						
Mirtazapin	*54*	26,7 (4,8)	14,7 (9,6)	*−12,0 (8,8)*	-	k.A.; „n. s.“
Amitryptilin	*59*	25,7 (4,9)	11,4 (7,3)	*−14,3 (8,2)*		
003-901						
Mirtazapin	126	22,2 (3,5)	*11,0 (6,89)*	*-11,17 (0,77)[l]*	-	*-1,06 [-2,84; 0,71]; 0,241*
Paroxetin	120	22,4 (3,5)	*12,3 (7,42)*	*-10,10 (0,82)[l]*		
Kurzzeitakutstudie nach akutem Herzinfarkt – placebokontrolliert						
Honig 2007 Akutphase						
Mirtazapin	47	18,66 (5,2)	11,37 (k.A.)	−7,29 (k.A.)[n]	−1,98[o]; [k.A.][n]; 0,09	
Placebo	44	16,81 (3,6)	11,50 (k.A.)	−5,31 (k.A.)[n]		
Langzeitakutstudie – aktivkontrolliert						
E-1721						
Mirtazapin	93	23,8 (3,76)	*9,9 (7,18)*	−14,1 (0,78)[e]		−1,5 [−3,9; 0,6]; 0,16
Paroxetin	84	24,4 (3,51)	*11,6 (7,97)*	−12,5 (0,84)[e]		

(Fortsetzung)

Tabelle 95 (Fortsetzung): Mirtazapin – mittlere Änderungen der depressiven Symptomatik auf der HAMD (–17, sofern nicht anders vermerkt)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population
b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung.
c: negative Änderung im Lauf der Studie: Verbesserung der Symptomatik
d: In der Primärpublikation ist nur HAMD-21 erwähnt, aber keine Werte dazu außer bei Baseline. In der späteren Publikation und im Studienbericht sind Daten (bzw. Diagramm) nur für HAMD-17 dargestellt. Die hier dargestellten Daten sind für HAMD-17.
e: Standardfehler.
f: Der overall p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test ist nicht signifikant. (Wenn dieser nicht signifikant war, wurden die paarweisen p-Werte nicht berechnet.)
g: Der Amitriptylin- Arm wird im Bericht nicht dargestellt, da die Dosierung nicht der Zulassung in Deutschland entspricht.
h: Daten lagen nur für die Efficacy Evaluable group vor (Patienten, die mindestens 14 Tage an der Studie teilgenommen haben und die Studienmedikation innerhalb von 2 Tagen vor der jeweiligen Visite genommen haben)
i: HAMD-21
j: aus Abbildung geschätzt
k: Completer-Population (primäre Analyse)
l: adjustierte Werte (LS means), in Klammern Standardfehler
m: In der Publikation sind Daten für HAMD-21 dargestellt. Hier sind die Werte für HAMD-17 aus dem Studienbericht extrahiert (als primäre Auswertung genannt).
n: nur Standardized effect size angegeben: Mirtazapin: 1,30; Placebo: 0,96
o: adjustiert nach Baseline

HAMD: Hamilton Depression Scale; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least squares; M: Mirtazapin; M / P: Mirtazapin / Paroxetin; Mir: Mirtazapin; n.s.: nicht signifikant; P: Paroxetin; SD: Standardabweichung; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

5.3.2.1.4 Soziales Funktionsniveau

In den Akutstudien wurde das soziale Funktionsniveau in einer Kurzzeitakutstudie mit SSRI-resistenten Patienten mithilfe der Social Adaptation Self-evaluation Scale (SASS) erfasst (siehe Anhang G).

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Das Verzerrungspotenzial für die Zielgröße soziales Funktionsniveau wurde mit „niedrig“ bewertet (siehe Tabelle 96).

Tabelle 96: Mirtazapin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße soziales Funktionsniveau

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
003-900	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
ITT: Intention-to-Treat							

Ergebnisse

Zum sozialen Funktionsniveau wurden Daten in der Sertralin-kontrollierten Studie 003-900 mit SSRI-resistenten Patienten mithilfe der Social Adaptation Self-evaluation Scale (SASS) erhoben. Die Daten sind in Tabelle 97 dargestellt.

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mirtazapin und Sertralin hinsichtlich der Änderung des Gesamtscores auf der SASS in SSRI-resistenten Patienten.

Ein Zusatznutzen von Mirtazapin gegenüber Sertralin in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der Zielgröße soziales Funktionsniveau ist bei Patienten, die zuvor erfolglos mit einem SSRI behandelt wurden, somit nicht belegt.

Tabelle 97: Mirtazapin – soziales Funktionsniveau (SASS)

Studie	N[a]	Mittelwert bei Studien-anfang (SD)[b]	Mittelwert bei Studien-ende (SD)	Änderung im Vergleich zu Studienanfang	Gruppenunterschied Differenz [95 %-KI]; p-Wert vs. Aktivkontrolle
Kurzzeitakutstudien mit SSRI-resistenten Patienten – aktivkontrolliert					
003-900					
Mirtazapin	*119*	*31,2 (6,82)*	*28,2 (7,74)*	*−3,44 (0,71)[c]*	*1,30[d] [−0,40; 3,01]; 0,135*
Sertralin	*124*	*31,0 (6,14)*	*26,6 (7,03)*	*−4,74 (0,68)[c]*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population
b: größere Werte entsprechen besserem sozialen Funktionsniveau
c: Werte aus ANOVA (LS means) adjustiert nach Behandlung und Zentrum, in Klammern der Standardfehler.
d: Differenz der adjustierten Werte.

ANOVA: Analysis of variance; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; SASS: Social Adaptation Self-evaluation Scale; SD: Standardabweichung; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

5.3.2.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden Daten in 4 Paroxetin-kontrollierten Studien erhoben: in den Kurzzeitakutstudien E-1559 und 003-901 mithilfe der SF-36, in der Kurzzeitakutstudie E-1569 mithilfe des Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q) und in der Langzeitakutstudie E-1721 mithilfe der Quality of Life in Depression Scale (QLDS) und der SF-36 (zu den Messinstrumenten siehe Anhang G).

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial für die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde jeweils mit „hoch“ bewertet, weil das ITT-Prinzip verletzt wurde bzw. dessen Einhaltung nicht sicher beurteilt werden konnte. Nur in der Studie 003-901 wurde das Verzerrungspotenzial mit „niedrig“ eingestuft.

Tabelle 98: Mirtazapin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
E-1559	Niedrig	Ja	Inadäquat[a,b]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch
E-1569	Niedrig	Ja	Unklar[b,c]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch
003-901	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
E-1721 (QLDS)	Niedrig	Ja	Inadäquat[b,d]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch
E-1721 (SF-36)	Niedrig	Ja	Inadäquat[a,b]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch

a: Auswertepopulation > 15 % kleiner als Population der behandelten Patienten
b: Führt zu einem hohen Verzerrungspotenzial
c: Weder zu Studienbeginn noch zur Beobachtungsphase Populationsgrößen berichtet
d: Differenz des Anteils fehlender Werte (in der Auswertepopulation im Vergleich zu den behandelten Patienten) zwischen den Studienarmen > 5 % absolut

ITT: Intention-to-Treat; QLDS: Quality of Life in Depression Scale; SF-36: Short Form 36

Ergebnisse

Die Daten zu E-1559, E-1569, 003-901 und E-1721 (SF-36) wurden den Studienberichten entnommen und sind in Tabelle 99 bzw. Tabelle 100 dargestellt. Die Daten zur QLDS der Studie E-1721 waren z.T. auch der Publikation Romeo et al. [174] zu entnehmen und sind in Tabelle 101 dargestellt.

In den Kurzzeitakutstudien ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Mirtazapin und Paroxetin hinsichtlich der mittleren Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf der jeweiligen Skala weder in der Meta-Analyse der Daten aus der SF-36 (Summenscores für psychische und körperliche Gesundheit; Abbildung 67) noch in der Studie E-1569 auf dem Q-LES-Q (siehe Tabelle 100).

Ein Zusatznutzen von Mirtazapin gegenüber Paroxetin ist in Kurzzeitakutstudien hinsichtlich der Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität somit nicht belegt.

SF-36 (körperliche Gesundheit)
Mirtazapin vs. SSRI

Studie	Mirtazapin n	Mirtazapin Mittel	Mirtazapin SD	SSRI n	SSRI Mittel	SSRI SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
E-1559	99	2.30	7.50	91	1.40	8.00		55.12	0.90 [-1.31, 3.11]
003-901	114	0.23	9.61	112	1.36	9.95		44.88	-1.13 [-3.68, 1.42]
Gesamt (95%-KI)	213			203				100.00	-0.01 [-1.99, 1.97]

Heterogenität: Q=1.39, df=1 (p=0.238), I²=28%
Gesamteffekt: Z Score=-0.01 (p=0.991), tau²=0.578

SF-36 (psychische Gesundheit)
Mirtazapin vs. SSRI

Studie	Mirtazapin n	Mirtazapin Mittel	Mirtazapin SD	SSRI n	SSRI Mittel	SSRI SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
E-1559	99	6.10	10.00	91	6.90	10.60		64.41	-0.80 [-3.74, 2.14]
003-901	114	10.36	14.95	112	10.83	15.35		35.59	-0.47 [-4.42, 3.48]
Gesamt (95%-KI)	213			203				100.00	-0.68 [-3.04, 1.67]

Heterogenität: Q=0.02, df=1 (p=0.895), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.57 (p=0.570), tau²=0.000

Abbildung 67: Meta-Analyse zur mittleren Änderung der SF-36 Summenscores: Mirtazapin gegenüber Paroxetin

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SF-36: Short Form 36; SSRI: Selective Seretonine Uptake Inhibitor;,vs.: versus, WMD: weighted mean difference (gewichtete Mittelwertdifferenz)

Für die Langzeitakutstudie E-1721 ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Mirtazapin gegenüber Paroxetin auf der QLDS.

In der Literatur fanden sich keine validierten Angaben zur Einschätzung der Relevanz von Effekten auf der QLDS, 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 [52]. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen konnte für das QLDS-Ergebnis auf Basis der Endwerte berechnet werden und lag für den Vergleich von Mirtazapin und Paroxetin mit −0,37 oberhalb eines kleinen Effekts. Die obere Grenze des 95 %-KI unterschritt mit −0,06 allerdings die

Schwelle für einen kleinen Effekt. Die Relevanz des beobachteten Effekts konnte damit nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Für die SF-36 in der Studie E-1721 ergab sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Mirtazapin gegenüber Paroxetin für den Summenscore der „psychischen Gesundheit“.

In der Literatur fanden sich keine validierten Angaben zur Einschätzung der Relevanz von Effekten auf der SF-36, 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 [52].

Die Berechnung der Effektgröße gemessen in Standardabweichungen auf Basis der Werte am Studienende lag für den Vergleich von Mirtazapin und Paroxetin mit 0,32 oberhalb eines kleinen Effekts. Die untere Grenze des 95 %-KI unterschritt mit 0,01 allerdings die Schwelle für einen kleinen Effekt. Die Relevanz des beobachteten Effekts konnte damit nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Mirtazapin gegenüber Paroxetin bezüglich der Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Langzeitakuttherapie damit nicht belegt.

Tabelle 99: Mirtazapin – gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)

Studie	N[a]	Mittelwert bei Studien-anfang (SD)	Mittelwert bei Studienende (SD)	Änderung im Vergleich zu Studien-anfang Mittelwert (SD)[b]	Gruppenunterschied vs. Aktivkontrolle Differenz [95 %-KI]; p-Wert
Kurzzeitakutstudien – aktivkontrolliert					
E-1559					
Summenscore „psychische Gesundheit“					
Mirtazapin	*99*	*k.A.*	*k.A.*	*6,1 (10,0)*	*0,595*
Paroxetin	*91*	*k.A.*	*k.A.*	*6,9 (10,6)*	
Summenscore „körperliche Gesundheit“					
Mirtazapin	*99*	*k.A.*	*k.A.*	*2,3 (7,5)*	*0,435*
Paroxetin	*91*	*k.A.*	*k.A.*	*1,4 (8,0)*	
Subskala „körperliche Funktionsfähigkeit“					
Mirtazapin	*104*	*k.A.*	*k.A.*	*5,0 (17,1)*	*0,448*
Paroxetin	*104*	*k.A.*	*k.A.*	*7,0 (20,5)*	
Subskala „soziale Funktionsfähigkeit“					
Mirtazapin	*105*	*k.A.*	*k.A.*	*7,3 (24,1)*	*0,330*
Paroxetin	*104*	*k.A.*	*k.A.*	*10,6 (24,7)*	
Subskala „körperliche Rollenfunktion“					
Mirtazapin	*103*	*k.A.*	*k.A.*	*14,3 (42,2)*	*0,594*
Paroxetin	*96*	*k.A.*	*k.A.*	*11,4 (34,8)*	
Subskala „emotionale Rollenfunktion“					
Mirtazapin	*101*	*k.A.*	*k.A.*	*14,6 (41,0)*	*0,730*
Paroxetin	*95*	*k.A.*	*k.A.*	*12,7 (36,5)*	
Subskala „psychisches Wohlbefinden“					
Mirtazapin	*103*	*k.A.*	*k.A.*	*12,9 (16,4)*	*0,684*
Paroxetin	*100*	*k.A.*	*k.A.*	*13,9 (18,7)*	
Subskala „Vitalität“					
Mirtazapin	*104*	*k.A.*	*k.A.*	*11,7 (16,4)*	*0,875*
Paroxetin	*101*	*k.A.*	*k.A.*	*11,3 (19,5)*	
Subskala „körperliche Schmerzen“					
Mirtazapin	*105*	*k.A.*	*k.A.*	*9,7 (23,4)*	*0,450*
Paroxetin	*104*	*k.A.*	*k.A.*	*7,0 (22,8)*	
Subskala „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“					
Mirtazapin	*103*	*k.A.*	*k.A.*	*8,4 (14,8)*	*0,271*
Paroxetin	*99*	*k.A.*	*k.A.*	*6,0 (16,4)*	

(Fortsetzung)

Tabelle 99 (Fortsetzung): Mirtazapin – gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)

Studie	N[a]	Mittelwert bei Studienanfang (SD)	Mittelwert bei Studienende (SD)	Änderung im Vergleich zu Studienanfang Mittelwert (SD)[b]	Gruppenunterschied vs. Aktivkontrolle Differenz [95 %-KI]; p-Wert
Kurzzeitakutstudien – aktivkontrolliert (Fortsetzung)					
003-901					
Summenscore „psychische Gesundheit“					
Mirtazapin	*114*[c]	*32,3 (10,2)*	*42,2 (12,8)*	*10,36 (1,40)*[d]	*−0,47 [−3,68; 2,73]; 0,773*
Paroxetin	*112*[c]	*30,8 (9,9)*	*41,7 (12,7)*	*10,83 (1,45)*[d]	
Summenscore „körperliche Gesundheit“					
Mirtazapin	*114*[c]	*45,5 (11,5)*	*45,7 (11,0)*	*0,23 (0,90)*[d]	*−1,13 [−3,20; 0,93]; 0,283*
Paroxetin	*112*[c]	*43,7 (9,3)*	*45,0 (9,1)*	*1,36 (0,94)*[d]	
Subskala „körperliche Funktionsfähigkeit“					
Mirtazapin	*118*	*65,3 (27,6)*	*67,1 (25,7)*	*1,92 (2,09)*[d]	*−5,51 [−10,28; −0,74]; 0,024*
Paroxetin	*113*	*61,1 (23,6)*	*68,2 (21,9)*	*7,43 (2,18)*[d]	
Subskala „soziale Funktionsfähigkeit“					
Mirtazapin	*117*[c]	*53,1 (25,4)*	*68,4 (24,9)*	*14,22 (3,07)*[d]	*−1,84 [−8,87; 5,19]; 0,608*
Paroxetin	*112*[c]	*47,8 (23,2)*	*64,7 (25,9)*	*16,06 (3,21)*[d]	
Subskala „körperliche Rollenfunktion“					
Mirtazapin	*118*[c]	*43,7 (39,5)*	*57,2 (39,9)*	*12,94 (4,81)*[d]	*−1,51 [−12,48; 9,45]; 0,786*
Paroxetin	*113*[c]	*35,0 (35,3)*	*52,2 (40,9)*	*14,45 (5,02)*[d]	
Subskala „emotionale Rollenfunktion“					
Mirtazapin	*117*[c]	*27,9 (36,5)*	*52,7 (41,6)*	*27,43 (4,85)*[d]	*−2,26 [−13,32; 8,81]; 0,689*
Paroxetin	*113*[c]	*21,4 (31,1)*	*50,7 (40,1)*	*29,69 (5,05)*[d]	
Subskala „psychisches Wohlbefinden“					
Mirtazapin	*117*[c]	*46,2 (17,0)*	*62,2 (22,6)*	*15,64 (2,42)*[d]	*−3,86 [−9,37; 1,66]; 0,171*
Paroxetin	*113*[c]	*42,2 (16,7)*	*61,8 (20,9)*	*19,50 (2,52)*[d]	
Subskala „Vitalität“					
Mirtazapin	*117*[c]	*32,6 (19,4)*	*46,0 (24,0)*	*14,80 (2,55)*[d]	*0,24 [−5,57; 6,04]; 0,936*
Paroxetin	*113*[c]	*31,6 (18,4)*	*44,6 (23,3)*	*14,56 (2,65)*[d]	
Subskala „körperliche Schmerzen“					
Mirtazapin	*117*[c]	*63,5 (24,5)*	*68,8 (24,9)*	*7,65 (2,79)*[d]	*−2,02 [−8,38; 4,34]; 0,534*
Paroxetin	*113*[c]	*55,0 (25,8)*	*62,1 (25,0)*	*9,67 (2,90)*[d]	
Subskala „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“					
Mirtazapin	*117*[c]	*58,3 (21,2)*	*66,2 (20,8)*	*7,77 (1,78)*[d]	*−1,26 [−5,31; 2,80]; 0,545*
Paroxetin	*113*[c]	*59,1 (20,0)*	*68,8 (17,9)*	*9,03 (1,86)*[d]	

(Fortsetzung)

Tabelle 99 (Fortsetzung): Mirtazapin – gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)

Studie	N[a]	Mittelwert bei Studien-anfang (SD)	Mittelwert bei Studienende (SD)	Änderung im Vergleich zu Studien-anfang Mittelwert (SD)[b]	Gruppenunterschied vs. Aktivkontrolle Differenz [95 %-KI]; p-Wert
Langzeitakutstudie – aktivkontrolliert					
E-1721					
Summenscore „psychische Gesundheit“					
Mirtazapin	*82*	*24,55 (10,37)*	*40,27 (14,59)*	*k.A.*	*k.A.* (0,043)[e]
Paroxetin	*77*	*21,08 (8,35)*	*35,45 (15,17)*	*k.A.*	
				Cohen’s d	0,32 [0,01; 0,64]
Summenscore „körperliche Gesundheit“					
Mirtazapin	*82*	*44,94 (11,03)*	*47,91 (11,01)*	*k.A.*	*k.A.* (0,106)[e]
Paroxetin	*77*	*44,80 (10,45)*	*44,97 (11,82)*	*k.A.*	
Subskala „körperliche Funktionsfähigkeit“					
Mirtazapin	*84*	*66,5 (27,97)*	*78,0 (25,74)*	*k.A.*	*k.A.*
Paroxetin	*79*	*69,2 (26,27)*	*71,8 (29,03)*	*k.A.*	
Subskala „soziale Funktionsfähigkeit“					
Mirtazapin	*84*	*33,8 (22,13)*	*67,1 (27,77)*	*k.A.*	*k.A.*
Paroxetin	*79*	*29,1 (19,34)*	*54,4 (29,89)*	*k.A.*	
Subskala „körperliche Rollenfunktion“					
Mirtazapin	*83*	*35,2 (40,05)*	*59,3 (42,00)*	*k.A.*	*k.A.*
Paroxetin	*78*	*24,9 (35,44)*	*43,3 (45,70)*	*k.A.*	
Subskala „emotionale Rollenfunktion“					
Mirtazapin	*82*	*14,6 (30,13)*	*51,2 (45,12)*	*k.A.*	*k.A.*
Paroxetin	*79*	*7,5 (19,27)*	*39,7 (45,63)*	*k.A.*	
Subskala „psychisches Wohlbefinden“					
Mirtazapin	*84*	*32,5 (18,95)*	*58,6 (23,76)*	*k.A.*	*k.A.*
Paroxetin	*79*	*27,7 (16,12)*	*50,9 (26,14)*	*k.A.*	
Subskala „Vitalität“					
Mirtazapin	*84*	*26,1 (17,89)*	*50,9 (23,84)*	*k.A.*	*k.A.*
Paroxetin	*79*	*21,4 (16,95)*	*40,9 (26,52)*	*k.A.*	
Subskala „körperliche Schmerzen“					
Mirtazapin	*84*	*52,8 (26,66)*	*69,2 (28,62)*	*k.A.*	*k.A.*
Paroxetin	*79*	*50,2 (24,27)*	*59,3 (30,03)*	*k.A.*	
Subskala „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“					
Mirtazapin	*84*	*47,5 (19,45)*	*61,7 (20,59)*	*k.A.*	*k.A.*
Paroxetin	*78*	*47,8 (21,75)*	*54,9 (26,84)*	*k.A.*	

(Fortsetzung)

Tabelle 99 (Fortsetzung): Mirtazapin – gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT
b: positive Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
c: Patientenzahlen am Studienende aus der OC Auswertung, LOCF Analyse nicht vorhanden..
d: Adjustierte Werte aus ANOVA (LS means), in Klammern der Standardfehler (OC Auswertung).
e: Eigene Berechnung: t-Test mit Endwert

ANOVA: Analysis of variance; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; LS: Least squares; OC: Observed cases; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form 36

Tabelle 100: Mirtazapin – gesundheitsbezogene Lebensqualität (Q-LES-Q)[a]

Studie	N[b]	Mittelwert bei Studien-anfang (SD)	Mittelwert bei Studienende (SD)	Änderung im Vergleich zu Studienanfang Mittelwert (SD)[c]	Gruppenunterschied Differenz [95 %-KI]; p-Wert
Kurzzeitakutstudien – aktivkontrolliert					
E-1569					
Mirtazapin	*72[d]*	*35,7 (8,8)*	*k.A.*	*9,7 (9,7)*	*−0,54[e] [−3,57; 2,50]; 0,730*
Paroxetin	*72[d]*	*35,8 (7,6)*	*k.A.*	*10,2 (9,5)*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Es wurde der sogenannte Gesamtscore der Kurzversion des Fragebogens, d. h. die Werte für die Subskala „Generelle Aktivität“ berichtet.
b: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population
c: positive Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
d: ITT-Population, die Änderungen am Studienende sind für die „observed cases“ Population, Patientenzahl am Studienende wurde nicht angegeben.
e: LS mean

ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire; SD: Standardabweichung

Tabelle 101: Mirtazapin – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS)

Studie N[a]	**N[a]**	**Mittelwert bei Studien-anfang (SD)**	**Mittelwert bei Studienende (SD)**	**Änderung im Vergleich zu Studienanfang LS mean (SE)[b]**	**Gruppenunterschied Differenz [95 %-KI]; p-Wert**	
					vs. Placebo	**vs. Aktivkontrolle**
Langzeitakutstudie – aktivkontrolliert						
E-1721						
Mirtazapin	*84*	*22,5 (8,74)*	*8,7 (10,29)*	−13[c] (k.A.)	-	−4 [k.A.]; 0,021[c]
Paroxetin	*79*	*22,3 (8,41)*	*12,8 (12,04)*	−9[c] (k.A.)		
		Cohen's d mit aus p-Wert zurückgerechnetem Streuungsmaß:				−0,37 [−0,68; −0,06]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population
b: negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
c: Daten zur QLDS aus Romeo et al. [174]

ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; QLDS: Quality of Life in Depression Scale; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus

5.3.2.1.6 Akutstudien – Einzel- und Begleitsymptome

Angst

Das Einzelsymptom Angst ist nur in der Paroxetin-kontrollierten Studie E-1559 untersucht worden. Da diese Studie keine Placebogruppe hatte, war der Nachweis eines antidepressiven Nutzens in dieser Studie nicht möglich. Die Ergebnisse werden deshalb nur ergänzend dargestellt.

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Das Verzerrungspotenzial für die Zielgröße Angst wurde in dieser Studie als niedrig eingestuft.

Tabelle 102: Mirtazapin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Angst

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
E-1559	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
ITT: Intention-to-Treat							

Ergebnisse

Zur Zielgröße Angst wurden Daten nur in der Paroxetin-kontrollierten Studie E-1559 mithilfe der Hamilton Anxiety Scale (HAMA) erhoben (zum Messinstrument siehe Anhang G). Die Daten sind in Tabelle 103 dargestellt.

Der Unterschied zwischen Mirtazapin und Paroxetin hinsichtlich der mittleren Änderung des HAMA-Gesamtscores war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 103: Mirtazapin – Ergebnisse Angst (HAMA)

Studie	N[a]	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	Mittelwert bei Studienende[b] (SE)	Gruppenunterschied für Duloxetin Differenz (95 %-KI); p-Wert vs.	Aktivkontrolle
Kurzzeitakutstudien – aktivkontrolliert					
E-1559					
Mirtazapin	127	25,3 (7,4)	14,8 (k.A.)	*−10,5 (8,6)*	*0,816*
Paroxetin	123	26,4 (7,2)	16,2 (k.A.)	*−10,2 (9,6)*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population
b: Score-Reduktion im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik

HAMA: Hamilton Anxiety Scale; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus

Kognition

Daten zu kognitiven Aspekten der Depression wurden in 2 Studien mit älteren Patienten erhoben (88013 und 003-901). Patienten mit kognitiven Defiziten zu Studienbeginn waren in beiden Studien ausgeschlossen. Da die Studien jeweils keine Placebogruppe hatten, war der Nachweis eines antidepressiven Nutzens in diesen Studien nicht möglich. Die Ergebnisse werden deshalb nur ergänzend dargestellt.

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Das Verzerrungspotenzial für die Zielgröße Kognition wurde in der Studie 88013 als niedrig, in Studie 003-901 wegen Verletzung des ITT-Prinzips als hoch eingestuft.

Tabelle 104: Mirtazapin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Kognition

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
88013	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-901	Niedrig	Ja	Inadäquat[a,b]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch

a: Differenz des Anteils fehlender Werte (in der Auswertepopulation im Vergleich zu den behandelten Patienten) zwischen den Studienarmen > 5 % absolut
b: Führt zur Abwertung des Verzerrungspotenzials

ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse

Mirtazapin vs. Amitriptylin (ältere Patienten)

Zur Zielgröße Kognition aus der Amitriptylin-kontrollierten Studie 88013 wurde die Kognition mithilfe der Brief Cognitive Rating Scale (BCRS) erhoben (zum Messinstrument siehe Anhang G). Die Daten sind in Tabelle 105 dargestellt.

Der Unterschied zwischen Mirtazapin und Amitriptylin hinsichtlich der mittleren Änderung des Gesamtscores auf der BCRS war nicht statistisch signifikant.

Mirtazapin vs. Paroxetin (ältere Patienten)

Aus der zweiten Studie zur Zielgröße Kognition mit älteren Patienten wurden Daten mithilfe der Mini Mental State Examination (MMSE) erhoben (zum Messinstrument siehe Anhang G). Die Daten sind in Tabelle 106 dargestellt.

Der Unterschied zwischen Mirtazapin und Paroxetin hinsichtlich der mittleren Änderung des Gesamtscores auf der MMSE war nicht statistisch signifikant.

Tabelle 105: Mirtazapin – Ergebnisse Kognition (BCRS)

Studie	N[a]	Mittelwert bei Studienanfang (SD)	Mittelwert bei Studienende (SD)	Änderung im Vergleich zu Studienanfang LS mean (SE)[b]	Gruppenunterschied Differenz [95 %-KI]; p-Wert
Kurzzeitakutstudie ältere Patienten – aktivkontrolliert					
88013					
Mirtazapin	56	*15,27 (5,03)*	*12,00 (3,99)*[c]	*−3,45 (4,43)*	k.A.; „n.s.“
Amitriptylin	59	*14,07 (4,52)*	*10,58 (3,49)*[c]	*−3,60 (4,19)*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population
b: negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Kognition.
c: Endwerte für 49 / 55 Patienten

BCRS: Brief Cognitive Rating Scale; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n.s.: nicht signifikant; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus

Tabelle 106: Mirtazapin – Ergebnisse Kognition (MMSE)

Studie	N[a]	Mittelwert bei Studien-beginn (SD)	Mittelwert bei Studien-ende (SD)	Mittlere Änderung verglichen zu Studienbeginn[b] (SE)	Gruppenunterschied Differenz (95 %-KI); p-Wert
Kurzzeitakutstudien – aktivkontrolliert					
003-901					
Mirtazapin	*119*	*28,7 (1,2)*	*28,8 (1,3)*	*0,11 (0,15)*[c]	*0,21 [−0,12; 0,55];0,222*
Paroxetin	*106*	*28,7 (1,2)*	*28,6 (1,6)*	*−0,10 (0,16)*[c]	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Zahl der Patienten in Auswertung
b: positive Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Symptomatik
c: Adjustierte Werte (LS means)

KI: Konfidenzintervall, LS: Least squares; MMSE: Mini Mental State Examination , SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler

Schlaf

Zielgrößen zum Schlaf wurden in 4 Studien erhoben (003-042, 003-048, Winokur 2003 und E-1721). In der Studie Winokur 2003 wurden Parameter zum Schlaf als primäre Zielgrößen definiert.

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Das Verzerrungspotenzial für die Zielgrößen zum Schlaf wurde in allen Studien als hoch eingestuft, für die Studien 003-042, 003-048 und E-1721 wegen Verletzung des ITT-Prinzips, für Winokur 2003 schon wegen des studienbedingt hohen Verzerrungspotenzials.

In Studie 003-042 (für die Stanford Sleepiness Scale [SSS]) und in Studie E-1721 sind nur Observed-Cases-Analysen durchgeführt worden, sodass die Analysepopulationen am Studienende nur 45 % bzw. 46 % der Populationen der behandelten Patienten enthalten. Bei mehr als 30 % fehlenden Werten wurde das Verzerrungspotenzial der Analysen als derart hoch angesehen, dass auf eine Darstellung verzichtet wurde.

Tabelle 107: Mirtazapin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Schlaf

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
003-048	Niedrig	Ja	Inadäquat[a,b]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch
003-042 (SSS)	Niedrig	Ja	Inadäquat[b,c]	Adäquat	Unklar	Nein	Hoch
003-042 (DSST)	Niedrig	Ja	Inadäquat[b,d]	Adäquat	Unklar	Nein	Hoch
Winokur 2003: Polysomnogr.	Hoch[b]						Hoch
Subjektive und Performance Tests	Hoch[b]						Hoch
E-1721	Niedrig	Ja	Inadäquat[b,c]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch

a: Auswertepopulation > 15 % kleiner als Population der behandelten Patienten
b: Führt zu einem hohen Verzerrungspotenzial
c: Auswertepopulation > 30 % kleiner als Population der behandelten Patienten
d: Auswertepopulation < 15 % kleiner als Population der behandelten Patienten, Differenz zwischen Studienarmen > 5 % absolut

DSST: Digit Symbol Substitution Test; ITT: Intention-to-Treat; SSS: Stanford Sleepiness Scale

Ergebnisse

Mirtazapin vs. Placebo

In den placebokontrollierten Studien 003-042 und 003-048 konnte kein antidepressiver Nutzen anhand der Zielgröße Response nachgewiesen werden – weder in einer der beiden Studien noch in der Meta-Analyse (siehe Abbildung 68). Daher können die Ergebnisse zum Einzelsymptom Schlaf nicht in die Bewertung eingehen.

Abbildung 68: Meta-Analyse zur Response: Mirtazapin gegenüber Placebo (2 Studien)

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

Mirtazapin vs. Fluoxetin

In der Studie Winokur 2003 wurden zur objektiven Schlafqualität (mithilfe polysomnografischer Methoden und des Multiple Sleep Latency Test), zur subjektiven Schlafqualität (gemessen als Tagesschläfrigkeit mit der Epworth Sleepiness Scale) und zur schlafbeeinflussten Tagesperformanz (Performance Vigilance Testing) Daten erhoben, jedoch nur die Daten zur objektiven Schlafqualität aus der polysomnografischen Untersuchung berichtet. Diese Daten werden ihres rein physiologischen Charakters wegen als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte aufgefasst. Da keine Validierungsstudien gefunden wurden, die einen oder mehrere der während einer polysomnografischen Untersuchung erhobenen Paramter als valides Surrogat für die Messung patientenrelevanter Schlafaspekte (z. B. Tagesschläfrigkeit) etablieren konnten, werden diese Daten nicht in die Bewertung mit einbezogen.

5.3.2.1.7 Mortalität

Daten zur Zielgröße Mortalität wurden zu 22 Studien berichtet, aus 4 Studien fehlten Angaben zur Mortalität.

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Das Verzerrungspotenzial für die Zielgröße Mortalität wurde in allen Studien mit „niedrig“ eingestuft.

Tabelle 108: Mirtazapin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Mortalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
003-048	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-002	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-003	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-008	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-020	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-021	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-022	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-024	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-042	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
84023	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
22521	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
22532	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
9902	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
C-1763	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
E-1559	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
E-1569	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
E-1639	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
E-1690	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-900	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-023	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-901	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
Honig 2007	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
ITT: Intention-to-Treat							

Ergebnisse

Keine der Studien war hinsichtlich des Designs und der Studiendauer darauf ausgerichtet, Mortalität zu untersuchen. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist somit limitiert, die Daten liegern keine abschließende Klärung bezüglich dieser Zielgröße.

Tabelle 109 liefert einen vollständigen Überblick über die verfügbaren Daten zur Zielgröße Mortalität. Es traten insgesamt 2 Todesfälle auf (2 vollendete Suizide im Mirtazapinarm einer placebokontrollierten Studie). Die Meta-Analysen zur Mortalität zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Anhang E).

Unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten ergab sich somit kein Beleg für einen Schaden oder größeren bzw. geringeren Schaden von Mirtazapin gegenüber Placebo oder gegenüber den aktiven Komparatoren.

Tabelle 109: Mirtazapin – Ergebnisse zur Mortalität

Studie	**N**[a]	**Mortalität n (%)**
Kurzzeitakutstudien		
Aktiv- und placebokontrolliert		
003-048		
Mirtazapin	*208*	*0 (0)*
Fluoxetin	*210*	*0 (0)*
Placebo	*72*	*0 (0)*
Placebokontrolliert		
003-002		
Mirtazapin	45	*0 (0)*
Placebo	45	*0 (0)*
003-003		
Mirtazapin	*45*	*0 (0)*
Placebo	*45*	*0 (0)*
003-008		
Mirtazapin	*30*	*0 (0)*
Mirtazapin	*30*	*0 (0)*
Placebo	*30*	*0 (0)*
003-020		
Mirtazapin	*44*	*0 (0)*
Placebo	*41*	*0 (0)*
003-021		
Mirtazapin	*50*	*0 (0)*
Placebo	*50*	*0 (0)*
003-022[b]		
Mirtazapin	50	*0 (0)*
Placebo	50	*0 (0)*
003-024[b]		
Mirtazapin	50	*0 (0)*
Placebo	50	*0 (0)*
003-042		
Mirtazapin 15 mg	*70*	*0 (0)*
Mirtazapin 30 mg	*70*	*0 (0)*
Mirtazapin 45 mg	*70*	*0 (0)*
Placebo	*70*	*0 (0)*
84023		
Mirtazapin	*59*	*2 (3,4)*[c]
Placebo	*55*	*0 (0)*
Aktivkontrolliert		
22521		
Mirtazapin	*66*	*0 (0)*
Fluoxetin	*66*	*0 (0)*
22532		
Mirtazapin	*103*	*0 (0)*
Fluvoxamin	*105*	*0 (0)*

(Fortsetzung)

Tabelle 109 (Fortsetzung): Mirtazapin – Ergebnisse zur Mortalität

Studie	**N**[a]	**Mortalität n (%)**
9902		
Mirtazapin	*101*	*0 (0)*
Fluvoxamin	*102*	*0 (0)*
C-1763		
Mirtazapin	130	0 (0)
Venlafaxin	128	0 (0)
E-1559		
Mirtazapin	135	*0 (0)*
Paroxetin	134	*0 (0)*
E-1569		
Mirtazapin	*73*	*0 (0)*
Paroxetin	*74*	*0 (0)*
E-1639		
Mirtazapin	*21*	*0 (0)*
Paroxetin	*21*	*0 (0)*
Mirtazapin / Paroxetin	*20*	*0 (0)*
E-1690		
Mirtazapin	176	0 (0)
Sertralin	169	0 (0)
Amini 2005		
Mirtazapin	18	k.A.
Fluoxetin	18	k.A.
Winokur2003		
Mirtazapin	9	k.A.
Fluoxetin	13	k.A.
Kurzzeitakutstudie mit SSRI-resistenten Patienten – aktivkontrolliert		
003-900		
Mirtazapin	*124*	*0 (0)*
Sertralin	*126*	*0 (0)*
Kurzzeitakutstudien Ältere		
Aktiv- und placebokontrolliert		
003-023		
Mirtazapin	50	*0 (0)*
Trazodon	49	*0 (0)*
Placebo	50	*0 (0)*
Aktivkontrolliert		
88013		
Mirtazapin	56	k.A.
Amitriptylin	59	k.A.
003-901		
Mirtazapin	128	*0 (0)*
Paroxetin	126	*0 (0)*

(Fortsetzung)

Tabelle 109 (Fortsetzung): Mirtazapin – Ergebnisse zur Mortalität

Studie	N[a]	Mortalität n (%)
Kurzzeitakutstudie nach akutem Herzinfarkt – placebokontrolliert		
Honig 2007		
Mirtazapin	47	0 (0)
Placebo	44	0 (0)
Langzeitakutstudie – aktivkontrolliert		
E-1721		
Mirtazapin	99	k.A.
Paroxetin	98	k.A.

Kursiv gedruckten Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Safety-Population
b: Aktivarm wegen zulassungswidriger Dosierung nicht berücksichtigt
c: Prozentwert errechnet
d: ITT-Population

ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angaben; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

5.3.2.1.8 Suizidalität / Suizidversuche / Suizide

Zur Bewertung des Effektes von Mirtazapin auf das Auftreten von Suizidalität bzw. Suizidversuchen/Suiziden wurde für diese Nutzenbewertung die Operationalisierung über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) gewählt. Hierbei wurden diejenigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berücksichtigt, welche anhand ihres Wortlauts Suizidalität als wahrscheinlich erschienen ließen. Daten zu den Zielgrößen zur Suizidalität wurden aus 21 Studien berichtet. Aus 5 Studien wurden Daten zu den Zielgrößen zur Suizidalität nicht berichtet.

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Das Verzerrungspotenzial für die Zielgrößen zur Suizidalität wurde in allen Studien mit „niedrig“ eingestuft. Einzige Ausnahmen waren die Studien Amini 2005 und Winokur 2003, deren Verzerrungspotenzial schon auf Studienebene mit „hoch“ bewertet wurde.

Tabelle 110: Mirtazapin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zur Suizidalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
003-048	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-002	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-003	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-008	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-042	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
84023	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
22521	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
22532	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
9902	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
C-1763	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
E-1559	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
E-1569	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
E-1639	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
E-1690	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
Amini 2005	Hoch[a]						Hoch
Winokur 2003	Hoch[a]						Hoch
003-900	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-023	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-901	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
88013	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
E-1721	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig

a: führt zu einem hohen Verzerrungspotenzial

ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse

Die eingeschlossenen Studien waren hinsichtlich ihres Designs (Studiendauer und -größe) nicht darauf ausgerichtet, Suizidalität zu untersuchen. Auch verhindert der systematische Ausschluss von Patienten mit hohem Suizidrisiko eine Beurteilung des Effektes von

Mirtazapin in dieser von der schwerwiegendsten möglichen Folge einer Depression bedrohten Population. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist somit limitiert, die Daten liefern keine abschließende Klärung bezüglich dieser Zielgröße.

Tabelle 111 liefert einen vollständigen Überblick über die verfügbaren Daten zu den Zielgrößen zur Suizidalität, einmal für SUE zur Suizidalität insgesamt (linke Spalte), zum anderen zu SUE, die Suizidversuche oder Suizide waren (rechte Spalte).

Es traten insgesamt 19 SUE zur Suizidalität auf, 10 in Mirtazapinarmen, 7 in Komparatorarmen und 2 in einem Placeboarm. SUE zu Suizidversuchen und Suiziden traten insgesamt 17 auf, davon 10 in Mirtazapinarmen, 5 in Komparatorarmen und 2 in einem Placeboarm.

Ein Patient in C-1763 aus der Mirtazapingruppe hat wegen suizidalem Risiko die Studie vorzeitig abgebrochen. Es war unklar, ob dieses Ereignis als SUE dokumentiert wurde oder nicht.

Die Meta-Analysen oder Einzelstudienauswertungen der Suizidalitätsrate bzw. der Rate an Suizidversuchen oder Suiziden zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Mirtazapin und den entsprechenden Kontrollarmen (siehe Anhang E).

Unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten ergab sich somit kein Beleg für einen Schaden oder größeren bzw. geringeren Schaden von Mirtazapin gegenüber Placebo oder gegenüber den Komparatoren.

Tabelle 111: Mirtazapin – Ergebnisse zur Suizidalität

Studie	**SUE zu Suizidalität n[a] (%)**	**SUE zu Suizidversuchen und Suiziden n[a] (%)**
Kurzzeitakutstudien		
Aktiv- und placebokontrolliert		
003-048		
Mirtazapin N=208	*0 (0)*	*0 (0)*
Fluoxetin N=210	*2 (0,95)[b] Suizidversuche*	*2 (0,95)[b] Suizidversuche*
Placebo N=72	*0 (0)*	*0 (0)*
Placebokontrolliert		
003-002		
Mirtazapin N=45	*0 (0)*	*0 (0)*
Placebo N=45	*0 (0)*	*0 (0)*
003-003		
Mirtazapin N=45	*0 (0)*	*0 (0)*
Placebo N=45	*0 (0)*	*0 (0)*
003-008		
Mirtazapin N=30	*0 (0)*	*0 (0)*
Mirtazapin N=30	*0 (0)*	*0 (0)*
Placebo N=30	*0 (0)*	*0 (0)*
003-020		
Mirtazapin N=44	k.A.	k.A.
Placebo N=41	k.A.	k.A.
003-021		
Mirtazapin N=50	k.A.	k.A.
Placebo N=50	k.A.	k.A.
003-022[c]		
Mirtazapin N=50	k.A.	k.A.
Placebo N=50	k.A.	k.A.
003-024[c]		
Mirtazapin N=50	k.A.	k.A.
Placebo N=50	k.A.	k.A.
003-042		
Mirtazapin 15 mg N=70	*0 (0)*	*0 (0)*
Mirtazapin 30 mg N=70	*1 (1,42)[b] Suizidversuch*	*1 (1,42)[b] Suizidversuch*
Mirtazapin 45 mg N=70	*1 (1,42)[b] Suizidversuch*	*1 (1,42)[b] Suizidversuch*
Placebo N=70	*0 (0)*	*0 (0)*
84023		
Mirtazapin N=59	*2 (3,4)[b] Suizide*	*2(3,4)[b] Suizide*
Placebo N=55	*2 (3,5)[b] Suizidversuche*	*2 (3,5)[b] Suizidversuche*
Aktivkontolliert		
22521		
Mirtazapin N=66	*2 (3,0) Suizidversuche*	*2 (3,0) Suizidversuche*
Fluoxetin N=66	*2 (3,0) Suizidversuche*	*2 (3,0) Suizidversuche*
22532		
Mirtazapin N=103	*2 (1,94)[b] Suizidversuche*	*2 (1,94)[b] Suizidversuche*
Fluvoxamin N=105	*0 (0)*	*0 (0)*

(Fortsetzung)

Tabelle 111 (Fortsetzung): Mirtazapin – Ergebnisse zur Suizidalität

Studie	SUE zu Suizidalität n (%)[a]	Suizidversuche und Suizide aus SUE n (%)[a]
Aktivkontrolliert (Fortsezung)		
9902		
Mirtazapin N=101	*0 (0)*	*0 (0)*
Fluvoxamin N=102	*1 (1,0)[b] Suizidversuch*	*1 (1,0)[b] Suizidversuch*
C-1763		
Mirtazapin N=130	*0 (0)*	*0 (0)*
Venlafaxin N=128	*0 (0)*	*0 (0)*
p-Wert	1,0[d]	1,0[d]
E-1559		
Mirtazapin N=135	*0 (0)*	*0 (0)*
Paroxetin N=134	1 *(0,75)[b] Suizidgedanken*	*0 (0)*
E-1569		
Mirtazapin N=73	*0 (0)*	*0 (0)*
Paroxetin N=74	*0 (0)*	*0 (0)*
E-1639		
Mirtazapin N=21	*0 (0)*	*0 (0)*
Paroxetin N=21	*0 (0)*	*0 (0)*
Mirtazapin / Paroxetin N=20	*0 (0)*	*0 (0)*
E-1690		
Mirtazapin N=176	2 (1,13)[b] Suizidversuche	2 (1,13)[b] Suizidversuche
Sertralin N=169	0 (0)	0 (0)
p-Wert	0,223 [d]	0,223 [d]
Amini 2005		
Mirtazapin N=18	0 (0)	0 (0)
Fluoxetin N=18	0 (0)	0 (0)
Winokur2003		
Mirtazapin N=9	0 (0)	0 (0)
Fluoxetin N=13	1 (7,7)[b] Suizidgedanken	0 (0)
Kurzzeitakutstudie mit SSRI-resistenten Patienten – aktivkontrolliert		
003-900		
Mirtazapin N=124	*0 (0)*	*0 (0)*
Sertralin N=126	*0 (0)*	*0 (0) (1 Suizidversuch als UE)*
p-Wert	1,0[d]	1,0[d]
Kurzzeitakutstudien Ältere		
Aktiv- und placebokontrolliert		
003-023		
Mirtazapin N=50	0 (0)	0 (0)
Trazodon N=49	0 (0)	0 (0)
Placebo N=50	0 (0)	0 (0)
p-Wert	Je Vergleich: 1,0[d]	Je Vergleich: 1,0[d]

(Fortsetzung)

Tabelle 111 (Fortsetzung): Mirtazapin – Ergebnisse zur Suizidalität

Studie	SUE zu Suizidalität n (%)[a]	Suizidversuche und Suizide aus SUE n (%)[a]
Aktivkontolliert		
88013		
Mirtazapin N=56	*0 (0)*	*0 (0)*
Amitriptylin N=59	*0 (0)*	*0 (0)*
p-Wert	1,0[d]	1,0[d]
003-901		
Mirtazapin N=128	*0 (0)*	*0 (0)*
Paroxetin N=126	*0 (0)*	*0 (0)*
Kurzzeitakutstudie nach akutem Herzinfarkt – placebokontrolliert		
Honig 2007		
Mirtazapin N=47	k.A.	k.A.
Placebo N=44	k.A.	k.A.
Langzeitakutstudie – aktivkontrolliert		
E-1721		
Mirtazapin N=99	*0 (0)*	*0 (0)*
Paroxetin N=98	*0 (0)*	*0 (0)*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a bezogen auf Safety-Population
b Prozentwert errechnet
c Aktivarm wegen zulassungswidriger Dosierung nicht berücksichtigt
d eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [185])

ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angaben; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n: Anzahl Patienten mit Eriegnis; N: Anzahl Patienten in der Safety-Population; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

5.3.2.1.9 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse / unerwünschte Ereignisse / Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Daten zu den Zielgrößen zu unerwünschten Ereignissen (unerwünschte Ereignisse [UE]; schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUE] und Studienabbruch wegen UE) wurden aus allen Studien berichtet. Allerdings konnten Daten lediglich von 19 Studien verwendet werden, weil die Definition des „unerwünschten Ereignisses“ aus einigen älteren Studien nicht der heutiger Standards entsprach. Für die Zielgröße Gesamtrate der UE waren aus diesen Studien „Adverse Clinical Experiences“ und „Adverse Laboratory Experiences“ separat berichtet. Da Doppelnennungen möglich waren, war eine Auswertung der Daten nach heutiger Definition (und nach der Definition aller neueren Studien mit Mirtazapin) auf Patientenebene nicht möglich. Eine Vergleichbarkeit der Daten mit Ergebnissen, die auf Basis der aktuellen Defintionen zustande gekommen sind, wäre nicht gewährleistet, sodass auf eine Extraktion der Daten aus den älteren Studien verzichtet wurde.

Die Zielgröße Studienabbruch wegen UE war in einigen Studien nicht auswertbar, weil Abbruchraten nur für „Drug-related Adverse Clinical Experiences“ berichtet wurden.

In der Studie Honig 2007 lagen keine Daten zu unerwünschten Ereignissen für die Behandlungsdauer von 8 Wochen vor. Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse wurde in dieser Studie ausschließlich für die Gesamtstudiendauer inklusive der Extensionphase berichtet. Die Extensionsphase konnte jedoch nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden, da in dieser Studienphase ausschließlich Responder (ohne Re-Randomisierung) behandelt wurden. Damit lagen aus der Studie Honig 2007 keine Daten zu unerwünschten Ereignissen für die relevante Studienphase vor.

SUE wurden ebenfalls in einigen Studien nicht berichtet; es waren dort nur Tabellen zu „Severe Adverse Clinical Experiences“ verfügbar.

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Das Verzerrungspotenzial für die Zielgrößen zu den unerwünschten Ereignissen wurde in allen Studien mit „niedrig“ eingestuft. Einzige Ausnahme war die Studie Amini 2005, deren Verzerrungspotenzial schon auf Studienebene mit „hoch“ bewertet wurde.

Tabelle 112: Mirtazapin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die unerwünschten Ereignisse

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
003-048	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-002[a]	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-003[a]	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-008[a]	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-042	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
84023[a]	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
22521	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
22532	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
9902	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
C-1763	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
E-1559	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
E-1569	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
E-1639	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
E-1690	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
Amini 2005	Hoch[b]						Hoch
003-900	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
88013[c]	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-901	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
E-1721	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig

a: nur SUE auswertbar
b: führt zu einem hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
c: nur SUE und Abbrüche wegen UE auswertbar

ITT: Intention-to-Treat; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Ergebnisse

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse zu den SUE dargestellt (die Meta-Analysen in Abbildung 69 bis Abbildung 73), dann die Gesamtrate der UE (die Meta-Analysen in Abbildung 74 bis Abbildung 78) und schließlich die Raten an Studienabbrüchen wegen UE

(die Meta-Analysen in Abbildung 79 bis Abbildung 83) jeweils für die Kurzzeitakutstudien und die Langzeitakutstudien. Die zugrunde liegenden Daten sind in Tabelle 113 dargestellt.

Gesamtrate SUE

Kurzzeitakutstudien

Mirtazapin vs. Placebo

Daten zu SUE standen aus 6 von 11 placebokontrollierten Studien zur Verfügung. Für 5 Studien gab es keine Angaben zu SUE. Es wurden 11 Patienten mit SUE berichtet, davon 8 aus Mirtazapinarmen und 3 aus Placeboarmen.

In der Meta-Analyse der 6 Studien, für die Daten zu SUE zur Verfügung standen, gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Gesamtrate der SUE zwischen Mirtazapin und Placebo. Da in den Studien 003-002 und 003-008 keine SUE auftraten, wurde die Meta-Analyse mit Risikodifferenzen durchgeführt.

Ein Schaden von Mirtazapin gegenüber Placebo in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der Zielgröße Gesamtrate SUE ist somit nicht belegt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Mirtazapin vs. Placebo

Studie	Mirtazapin n/N	Placebo n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
003-002	0/45	0/45	12.64	0.00	[-0.04, 0.04]
003-003	1/45	0/45	6.43	0.02	[-0.04, 0.08]
003-008	0/60	0/30	9.16	0.00	[-0.05, 0.05]
003-042	4/210	1/70	20.37	0.00	[-0.03, 0.04]
003-048	1/208	0/72	46.44	0.00	[-0.02, 0.03]
84023	2/59	2/55	4.96	-0.00	[-0.07, 0.07]
Gesamt (95%-KI)	8/627	3/317	100.00	0.00	[-0.01, 0.02]

Heterogenität: Q=0.44, df=5 (p=0.994), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.58 (p=0.561), tau²=0.000

Abbildung 69: Meta-Analyse zur Gesamtrate SUE: Mirtazapin gegenüber Placebo

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, N: Zahl der Patienten in der Safety-Population, RD: Risikodifferenz, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Mirtazapin vs. SSRI

Aus 2 der 11 verfügbaren SSRI-kontrollierten Studien fehlten die Angaben zur Zielgröße Gesamtrate der SUE. Es wurden 36 Patienten mit SUE berichtet, davon 16 aus SSRI-Armen, 20 aus Mirtazapinarmen.

Da in einer Studie keine SUE auftraten, werden in der Meta-Analyse die Risikodifferenzen dargestellt.

Im Vergleich von Mirtazapin und den SSRI ergab sich bezüglich der Zielgröße Gesamtrate SUE in der Meta-Analyse der 9 Studien mit Daten kein statistisch signifikanter Unterschied.

Ein geringerer oder größerer Schaden von Mirtazapin gegenüber den SSRI bezüglich der Zielgröße Gesamtrate SUE in der Kurzzeitakuttherapie ist somit nicht belegt.

Abbildung 70: Meta-Analyse zur Gesamtrate SUE: Mirtazapin gegenüber SSRI

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, N: Zahl der Patienten in der Safety-Population, RD: Risikodifferenz, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Mirtazapin vs. Fluoxetin

Daten zu SUE wurden nur für 2 der 4 Studien zum Vergleich von Mirtazapin und Fluoxetin berichtet (003-048 und 22521). In diesen 2 Studien traten in 13 Patienten SUE auf, davon in 7 in Fluoxetinarmen und in 6 in Mirtazapinarmen.

Im Vergleich von Mirtazapin und Fluoxetin ergab sich in der Meta-Analyse bezüglich der Gesamtrate SUE kein statistisch signifikanter Unterschied.

Ein geringerer oder größerer Schaden von Mirtazapin gegenüber Fluoxetin bezüglich der Gesamtrate der SUE in der Kurzzeitakuttherapie ist somit nicht belegt.

Abbildung 71: Meta-Analyse zur Gesamtrate SUE: Mirtazapin gegenüber Fluoxetin

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, N: Zahl der Patienten in der Safety-Population, OR: Odds Ratio, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Mirtazapin vs. Paroxetin

Für alle 4 Studien zum Vergleich von Mirtazapin und Paroxetin wurden Ereignisse zu SUE berichtet. Es traten in 12 Patienten SUE auf, in 5 in Paroxetinarmen, in 7 in Mirtazapinarmen.

Da in einer Studie keine SUE auftraten, werden in der Meta-Analyse die Risikodifferenzen dargestellt. Der Vergleich von Mirtazapin und Paroxetin zeigte in der Meta-Analyse bezüglich der Gesamtrate SUE keinen statistisch signifikanten Unterschied. Für den Vergleich von Mirtazapin in Kombination mit Paroxetin und Paroxetin alleine ergab sich bezüglich der Gesamtrate SUE kein statistisch signifikanter Unterschied.

Ein geringerer oder größerer Schaden von Mirtazapin gegenüber Paroxetin bezüglich der Zielgröße Gesamtrate SUE in der Kurzzeitakuttherapie ist somit nicht belegt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Mirtazapin vs. Paroxetin

Studie	Mirtazapin n/N	Paroxetin n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
E-1559	4/135	1/134		37.98	0.02 [-0.01, 0.05]
E-1569	0/73	1/74		28.94	-0.01 [-0.05, 0.02]
E-1639	0/21	0/21		5.05	0.00 [-0.09, 0.09]
003-901	3/128	3/126		28.04	-0.00 [-0.04, 0.04]
Gesamt (95%-KI)	7/357	5/355		100.00	0.00 [-0.02, 0.02]

Heterogenität: Q=2.15, df=3 (p=0.542), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.44 (p=0.659), tau²=0.000

Abbildung 72: Meta-Analyse zur Gesamtrate SUE: Mirtazapin gegenüber Paroxetin

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, N: Zahl der Patienten in der Safety-Population, RD: Risikodifferenz, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Mirtazapin vs. Fluvoxamin

Aus beiden Fluvoxamin-kontrollierten Studien wurden SUE-Daten berichtet. Es traten in 5 Patienten SUE auf, in 2 in Fluvoxaminarmen und in 3 in Mirtazapinarmen.

Im Vergleich von Mirtazapin und Fluvoxamin ergab sich bezüglich der Gesamtrate SUE kein statistisch signifikanter Unterschied.

Ein geringerer oder ein größerer Schaden von Mirtazapin gegenüber Fluvoxamin in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der Zielgröße Gesamtrate SUE ist somit nicht belegt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Mirtazapin vs. Fluvoxamin

Studie	Mirtazapin n/N	Fluvoxamin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
22532	3/103	1/105		63.32	3.12 [0.32, 30.50]
9902	0/101	1/102		36.68	0.33 [0.01, 8.28]
Gesamt (95%-KI)	3/204	2/207		100.00	1.37 [0.17, 11.37]

Heterogenität: Q=1.24, df=1 (p=0.266), I²=19.3%
Gesamteffekt: Z Score=0.29 (p=0.768), tau²=0.484

Abbildung 73: Meta-Analyse zur Gesamtrate SUE: Mirtazapin gegenüber Fluvoxamin

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, N: Zahl der Patienten in der Safety-Population, OR: Odds Ratio, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Mirtazapin vs. Sertralin

In der Sertralin-kontrollierten Studie bei depressiven Patienten ohne weitere Einschränkung (E-1690) wurden in 6 Patienten SUE berichtet, in 4 aus dem Mirtazapinarm, in 2 aus dem Sertralinarm.

In der Studie ergab sich bezüglich der Zielgröße Gesamtrate SUE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mirtazapin und Sertralin (Tabelle 113).

In der zweiten Sertralin-kontrollierten Studie mit SSRI-resistenten Patienten (003-900) wurden in 3 Patienten SUE berichtet, in 2 aus dem Mirtazapinarm, in 1 aus dem Sertralinarm (Tabelle 113).

Auch in diesem Vergleich von Mirtazapin und Sertralin ergab sich bezüglich der Zielgröße Gesamtrate SUE kein statistisch signifikanter Unterschied.

Ein geringerer oder ein größerer Schaden von Mirtazapin gegenüber Sertralin in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der Zielgröße Gesamtrate SUE ist somit nicht belegt.

Mirtazapin vs. Venlafaxin

In der einzigen Venlafaxin-kontrollierten Studie C-1763 wurden in 6 Patienten SUE berichtet, alle aus dem Mirtazapinarm.

In dieser Studie zeigte sich bezüglich der Zielgröße Gesamtrate SUE ein statistisch signifikanter Nachteil von Mirtazapin gegenüber Venlafaxin. Da es sich um das Ergebnis einer einzelnen Studie handelt, das nicht in einer zweiten bestätigt wurde, wird der Befund als Hinweis und nicht als Beleg gewertet.

Es ergibt sich somit ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Mirtazapin gegenüber Venlafaxin bezüglich der Zielgröße Gesamtrate SUE in der Kurzzeitakuttherapie.

Mirtazapin vs. Amitriptylin

In der einzigen Amitriptylin-kontrollierten Studie wurden in 3 Patienten SUE berichtet, in 2 aus dem Mirtazapinarm, in 1 aus dem Amitriptylinarm.

Der Vergleich von Mirtazapin und Amitriptylin ergab bezüglich der Zielgröße Gesamtrate SUE keinen statistisch signifikanten Unterschied (Tabelle 113).

Ein geringerer oder größerer Schaden von Mirtazapin gegenüber Amitriptylin bezüglich der Zielgröße Gesamtrate SUE in der Kurzzeitakuttherapie ist somit nicht belegt.

Mirtazapin vs. Trazodon

Aus der Trazodon-kontrollierten Studie (003-023) wurden keine Daten zur Gesamtrate der SUE berichtet.

Akutstudie nach akutem Herzinfarkt

Mirtazapin vs. Placebo

Aus der Studie zur Depression nach akutem Herzinfarkt (Honig 2007) konnten keine Schlussfolgerungen zu unerwünschten Ereignissen gezogen werden, da diese Zielgrößen nicht für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studienphase berichtet wurden.

Langzeitakutstudien

Mirtazapin vs. Paroxetin

In der einzigen Langzeitakutstudie über 24 Wochen Behandlung (mit Paroxetin als Aktivkontrolle; E-1721) wurden keine Daten zur Zielgröße Gesamtrate SUE berichtet.

Gesamtrate UE

Kurzzeitakutstudien

Mirtazapin vs. Placebo

Aus 9 der 11 verfügbaren, placebokontrollierten Studien fehlten die Angaben zur Zielgröße Gesamtrate UE.

Im Vergleich zu Placebo zeigte sich bezüglich der Zielgröße Gesamtrate UE in der Meta-Analyse der 2 Studien mit Daten eine hohe Heterogenität ($I^2 = 65{,}1$ %). Ein gemeinsamer Punktschätzer wurde daher nicht berechnet. In einer Studie ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Mirtazapin gegenüber Placebo, in der zweiten ein Punktschätzer ebenfalls zugunsten von Placebo; der Unterschied zwischen Mirtazapin und Placebo war jedoch nicht statistisch signifikant. Der Effekt von Mirtazapin gegenüber Placebo in der Kurzzeitakuttherapie bleibt damit unklar; ein Schaden ist somit nicht belegt.

Abbildung 74: Meta-Analyse zur Gesamtrate UE: Mirtazapin gegenüber Placebo

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, N: Zahl der Patienten in der Safety-Population, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Mitazapin vs. SSRI

Aus 2 der 11 verfügbaren SSRI-kontrollierten Studien fehlten die Angaben zur Zielgröße Gesamtrate UE.

Im Vergleich von Mirtazapin und den SSRI ergab sich bezüglich der Zielgröße Gesamtrate UE in der Meta-Analyse der 9 Studien mit Daten kein statistisch signifikanter Unterschied.

Ein geringerer oder größerer Schaden von Mirtazapin gegenüber den SSRI in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der Zielgröße Gesamtrate UE ist somit nicht belegt.

Unerwünschte Ereignisse
Mirtazapin vs. SSRI

Studie	Mirtazapin n/N	SSRI n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
003-048	177/208	179/210		14.64	0.99 [0.58, 1.70]
22521	47/66	38/66		8.16	1.82 [0.88, 3.75]
22532	59/103	69/105		13.53	0.70 [0.40, 1.23]
9902	81/101	80/102		9.22	1.11 [0.56, 2.20]
E-1559	92/135	85/134		16.73	1.23 [0.74, 2.04]
E-1569	36/73	39/74		10.17	0.87 [0.46, 1.67]
E-1639	18/21	20/21		0.77	0.30 [0.03, 3.15]
E-1690	113/176	114/169		21.46	0.87 [0.55, 1.35]
003-901	118/128	115/126		5.33	1.13 [0.46, 2.76]
Gesamt (95%-KI)	741/1011	739/1007		100.00	1.00 [0.81, 1.22]

Heterogenität: Q=6.62, df=8 (p=0.578), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.03 (p=0.972), tau²=0.000

Abbildung 75: Meta-Analyse zur Gesamtrate UE: Mirtazapin gegenüber SSRI

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, N: Zahl der Patienten in der Safety-Population, OR: Odds Ratio, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Mirtazapin vs. Fluoxetin

Aus 2 der 4 verfügbaren Fluoxetin-kontrollierten Studien fehlten die Angaben zur Zielgröße Gesamtrate UE.

Im Vergleich von Mirtazapin und Fluoxetin ergab sich bezüglich der Zielgröße Gesamtrate UE in der Meta-Analyse der 2 Studien mit Daten bei moderater Heterogenität (I^2 = 43,4 %) kein statistisch signifikanter Unterschied.

Ein geringerer oder größerer Schaden von Mirtazapin gegenüber Fluoxetin in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der Zielgröße Gesamtrate UE ist somit nicht belegt.

Abbildung 76: Meta-Analyse zur Gesamtrate UE: Mirtazapin gegenüber Fluoxetin

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, N: Zahl der Patienten in der Safety-Population, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Mirtazapin vs. Paroxetin

Aus allen 4 Paroxetin-kontrollierten Studien waren die Angaben zur Zielgröße Gesamtrate UE verfügbar.

Im Vergleich von Mirtazapin und Paroxetin ergab sich bezüglich der Zielgröße Gesamtrate UE in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied. Für den Vergleich von Mirtazapin in Kombination mit Paroxetin und Paroxetin alleine ergab sich bezüglich der Gesamtrate UE kein statistisch signifikanter Unterschied.

Ein geringerer oder ein größerer Schaden von Mirtazapin gegenüber Paroxetin bezüglich der Zielgröße Gesamtrate UE in der Kurzzeitakuttherapie ist somit nicht belegt.

Abbildung 77: Meta-Analyse zur Gesamtrate UE: Mirtazapin gegenüber Paroxetin

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, N: Zahl der Patienten in der Safety-Population, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Mirtazapin vs. Fluvoxamin

Für die beiden Fluvoxamin-kontrollierten Studien waren die Angaben zur Zielgröße Gesamtrate UE verfügbar.

Im Vergleich von Mirtazapin und Fluvoxamin ergab sich für die Gesamtrate UE in der Meta-Analyse der 2 Studien bei niedriger Heterogenität (I^2 = 6,5 %) kein statistisch signifikanter Unterschied.

Ein geringerer oder größerer Schaden von Mirtazapin gegenüber Fluvoxamin bezüglich der Gesamtrate UE in der Kurzzeitakuttherapie ist somit nicht belegt.

Abbildung 78: Meta-Analyse zur Gesamtrate UE: Mirtazapin gegenüber Fluvoxamin

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, N: Zahl der Patienten in der Safety-Population, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Mirtazapin vs. Sertralin

Im Vergleich von Mirtazapin und Sertralin ergab sich bezüglich der Zielgröße Gesamtrate UE in der Studie E-1690 mit depressiven Patienten ohne weitere Einschränkung kein statistisch signifikanter Unterschied.

Auch im zweiten Vergleich von Mirtazapin und Sertralin, mit SSRI-resistenten Patienten, ergab sich in der Studie (003-900) bezüglich der Zielgröße Gesamtrate der UE kein statistisch signifikanter Unterschied.

Ein geringerer oder ein größerer Schaden von Mirtazapin gegenüber Sertralin in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der Zielgröße Gesamtrate UE ist somit nicht belegt.

Mirtazapin vs. Venlafaxin

Im Vergleich von Mirtazapin und Venlafaxin zeigte sich bezüglich der Zielgröße Gesamtrate UE in der Studie C-1763 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Es gibt somit keinen Beleg für einen geringeren oder größeren Schaden von Mirtazapin gegenüber Venlafaxin bezüglich der Zielgröße Gesamtrate UE in der Kurzzeitakuttherapie.

Mirtazapin vs. Amitriptylin

Aus der verfügbaren Amitriptylin-kontrollierten Studie (88013) wurden keine Daten zur Gesamtrate der UE berichtet.

Mirtazapin vs. Trazodon

Aus der verfügbaren Trazodon-kontrollierten Studie (003-023) wurden keine Daten zur Gesamtrate der UE berichtet.

Akutstudie nach akutem Herzinfarkt

Mirtazapin vs. Placebo

In der einzigen Studie zur Depression nach akutem Herzinfarkt (Honig 2007) wurden für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studienphase keine Daten zur Gesamtrate UE berichtet.

Langzeitakutstudien

Mirtazapin vs. Paroxetin

In der einzigen Langzeitakutstudie E-1721 über 24 Wochen Behandlung (mit Paroxetin als Aktivkontrolle) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mirtazapin und Paroxetin hinsichtlich der Zielgröße Gesamtrate UE. Das Ergebnis stimmt mit dem der Kurzzeitakutstudien überein.

Ein geringerer oder ein größerer Schaden von Mirtazapin gegenüber Paroxetin in der Langzeitakutbehandlung bezüglich der Zielgröße Gesamtrate UE ist somit nicht belegt.

Studienabbruch wegen UE

Kurzzeitakutstudien

Mirtazapin vs. Placebo

Aus 9 der 11 verfügbaren placebokontrollierten Studien fehlten die Angaben zur Zielgröße Studienabbruch wegen UE.

Bezüglich der Zielgröße Studienabbruch wegen UE ergab sich in der Meta-Analyse der 2 Studien mit Daten ein statistisch signifikanter Nachteil von Mirtazapin gegenüber Placebo.

Ein Schaden von Mirtazapin gegenüber Placebo bezüglich der Zielgröße Studienabbruch wegen UE in der Kurzzeitakuttherapie ist somit belegt.

Abbildung 79: Meta-Analyse zu Abbrüchen wegen UE: Mirtazapin gegenüber Placebo

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, N: Zahl der Patienten in der Safety-Population, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Mirtazapin vs. SSRI

Aus 1 der 11 verfügbaren SSRI-kontrollierten Studien fehlten die Angaben zur Zielgröße Studienabbruch wegen UE.

Im Vergleich von Mirtazapin und den SSRI ergab sich bezüglich Studienabbrüche wegen UE in der Meta-Analyse der 10 Studien mit Daten eine hohe Heterogenität (I^2 = 56,2 %). Es wurde daher kein gemeinsamer Punktschätzer berechnet.

Da – wie im Folgenden gezeigt – die Heterogenität zu einem großen Teil auf die unterschiedlichen Wirkstoffe zurückgeführt werden kann, wird dies als relevanter Effektmodifikator angesehen und wie im Berichtsplan bereits dargelegt auf eine Nutzenaussage zu Studienabbrüchen wegen UE für die Wirkstoffklasse SSRI verzichtet.

Abbildung 80: Meta-Analyse zu Abbrüchen wegen UE: Mirtazapin gegenüber SSRI

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, N: Zahl der Patienten in der Safety-Population, OR: Odds Ratio, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Mirtazapin vs. Fluoxetin

Aus 1 der 4 Fluoxetin-kontrollierten Studien fehlten die Angaben zur Zielgröße Studienabbruch wegen UE.

Die Meta-Analyse der Studienabbrüche wegen UE zeigte einen statistisch signifikanten Nachteil von Mirtazapin gegenüber Fluoxetin.

Ein größerer Schaden von Mirtazapin gegenüber Fluoxetin bezüglich der Zielgröße Studienabbruch wegen UE in der Kurzzeitakuttherapie ist somit belegt.

Abbildung 81: Meta-Analyse zu Abbrüchen wegen UE: Mirtazapin gegenüber Fluoxetin

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, N: Zahl der Patienten in der Safety-Population, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Mirtazapin vs. Paroxetin

Aus allen Paroxetin-kontrollierten Studien waren die Angaben zu den Studienabbrüchen wegen UE verfügbar.

Die Meta-Analyse der Studienabbrüche wegen UE ergab einen statistisch signifikanten Vorteil von Mirtazapin gegenüber Paroxetin. Für den Vergleich von Mirtazapin in Kombination mit Paroxetin und Paroxetin alleine ergab sich bezüglich der Studienabbrüche wegen UE kein statistisch signifikanter Unterschied.

Ein geringerer Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu Paroxetin bezüglich der Zielgröße Studienabbruch wegen UE in der Kurzzeitakuttherapie ist somit belegt.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
Mirtazapin vs. Paroxetin

Studie	Mirtazapin n/N	Paroxetin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
E-1559	13/135	15/134		30.68	0.85 [0.39, 1.85]
E-1569	5/73	6/74		12.41	0.83 [0.24, 2.86]
E-1639	1/21	2/21		3.07	0.48 [0.04, 5.68]
003-901	23/128	37/126		53.85	0.53 [0.29, 0.95]
Gesamt (95%-KI)	42/357	60/355		100.00	0.64 [0.42, 0.99]

Heterogenität: Q=1.13, df=3 (p=0.770), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-1.99 (p=0.046), tau²=0.000

Abbildung 82: Meta-Analyse zu Abbrüchen wegen UE: Mirtazapin gegenüber Paroxetin

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, N: Zahl der Patienten in der Safety-Population, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Mirtazapin vs. Fluvoxamin

Aus den beiden Fluvoxamin-kontrollierten Studien waren die Angaben zur Zielgröße Studienabbruch wegen UE verfügbar.

Im Vergleich von Mirtazapin und Fluvoxamin ergab sich in der Meta-Analyse der Studienabbrüche wegen UE kein statistisch signifikanter Unterschied.

Ein geringerer oder größerer Schaden von Mirtazapin gegenüber Fluvoxamin in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der Zielgröße Studienabbruch wegen UE ist somit nicht belegt.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
Mirtazapin vs. Fluvoxamin

Studie	Mirtazapin n/N	Fluvoxamin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
22532	14/103	11/105		62.90	1.34 [0.58, 3.12
9902	11/101	5/102		37.10	2.37 [0.79, 7.09
Gesamt (95%-KI)	25/204	16/207		100.00	1.66 [0.85, 3.23

Heterogenität: Q=0.65, df=1 (p=0.420), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=1.49 (p=0.137), tau²=0.000

Abbildung 83: Meta-Analyse zu Abbrüchen wegen UE: Mirtazapin gegenüber Fluvoxamin

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, N: Zahl der Patienten in der Safety-Population, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Mirtazapin vs. Sertralin

Im Vergleich von Mirtazapin und Sertralin bei depressiven Patienten (ohne weitere Einschränkungen, Studie E-1690) ergab sich bezüglich der Zielgröße Studienabbruch wegen UE ein statistisch signifikanter Nachteil von Mirtazapin. Da es sich um das Ergebnis einer einzelnen Studie handelt, das nicht in einer zweiten bestätigt wurde, wird der Befund als Hinweis und nicht als Beleg gewertet.

Auch in der einzigen Sertralin-kontrollierten Studie mit SSRI-resistenten Patienten (003-900) ergab sich bezüglich der Zielgröße Studienabbruch wegen UE ein statistisch signifikanter Nachteil von Mirtazapin gegenüber Sertralin. Da es sich um das Ergebnis einer einzelnen Studie handelt, das nicht in einer zweiten bestätigt wurde, wird der Befund als Hinweis und nicht als Beleg gewertet.

Es ergibt sich somit jeweils ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Mirtazapin gegenüber Sertralin in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der Zielgröße Studienabbruch wegen UE sowohl bei Patienten ohne weitere Einschränkungen als auch bei Patienten mit vorangegangener erfolgloser SSRI-Behandlung.

Mirtazapin vs. Venlafaxin

Aus der verfügbaren Venlafaxin-kontrollierten Studie C-1763 ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mirtazapin und Venlafaxin bezüglich der Zielgröße Studienabbruch wegen UE.

Ein geringerer oder ein größerer Schaden von Mirtazapin gegenüber Venlafaxin bezüglich der Zielgröße Studienabbruch wegen UE in der Kurzzeitakuttherapie ist somit nicht belegt.

Mirtazapin vs. Amitriptylin

Aus der verfügbaren Amitriptylin-kontrollierten Studie (88013) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mirtazapin und Amitriptylin bezüglich der Zielgröße Studienabbruch wegen UE.

Ein geringerer oder ein größerer Schaden von Mirtazapin gegenüber Amitriptylin in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der Zielgröße Studienabbruch wegen UE ist somit nicht belegt.

Mirtazapin vs. Trazodon

Aus der verfügbaren Trazodon-kontrollierten Studie (003-023) wurden keine Daten bezüglich der Zielgröße Studienabbruch wegen UE berichtet.

Akutstudie nach akutem Herzinfarkt

Mirtazapin vs. Placebo

In der einzigen Studie zur Depression nach akutem Herzinfarkt (Honig 2007) wurden für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studienphase keine Daten zu Abbrüchen wegen UE berichtet.

Langzeitakutstudien

Mirtazapin vs. Paroxetin

In der einzigen Langzeitakutstudie E-1721 über 24 Wochen Behandlung (mit Paroxetin als Aktivkontrolle) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mirtazapin und Paroxetin hinsichtlich der Zielgröße Studienabbruch wegen UE.

Ein geringerer oder ein größerer Schaden von Mirtazapin gegenüber Paroxetin in der Langzeitakutbehandlung bezüglich der Zielgröße Studienabbruch wegen UE ist somit nicht belegt.

Tabelle 113: Mirtazapin – Ergebnisse zu SUE, UE und Abbrüchen wegen UE

Studie	N[a]	Patienten mit mindestens einem UE n (%)	Patienten mit mindestens einem SUE n (%)	Studienabbruch wegen UE n (%)
Kurzzeitakutstudien				
Aktiv- und placebokontrolliert				
03-048				
Mirtazapin	*208*	*177 (85,1)*	*1 (<1)*	*23 (11,1)*
Fluoxetin	*210*	*179 (85,2)*	*3 (1,4)*	*12 (5,7)*
Placebo	*72*	*56 (77,8)*	*0 (0)*	*3 (4,2)*
Placebokontrolliert				
003-002				
Mirtazapin	45	k.A.[c]	*0 (0)*	k.A.[d]
Placebo	45	k.A.[c]	*0 (0)*	k.A.[d]
003-003				
Mirtazapin	*45*	*k.A.*[c]	*1 (2)*[e]	*k.A.*[d]
Placebo	*45*	*k.A.*[c]	*0 (0)*[e]	*k.A.*[d]
003-008				
Mirtazapin 15 mg	*30*	k.A.[c]	0 (0)	*k.A.*[d]
Mirtazapin 30 mg	*30*	k.A.[c]	0 (0)	*k.A.*[d]
Placebo	*30*	k.A.[c]	0 (0)	*k.A.*[d]
003-020				
Mirtazapin	*44*	*k.A.*[c]	*k.A.*	*k.A.*[d]
Placebo	*41*	*k.A.*[c]	*k.A.*	*k.A.*[d]
003-021				
Mirtazapin	*50*	*k.A.*[c]	*k.A.*	*k.A.*[d]
Placebo	*50*	*k.A.*[c]	*k.A.*	*k.A.*[d]
003-022[f]				
Mirtazapin	50	k.A.[c]	k.A.	*k.A.*[d]
Placebo	50	k.A.[c]	k.A.	*k.A.*[d]
003-024[f]				
Mirtazapin	50	k.A.	k.A.	*k.A.*[d]
Placebo	50	k.A.	k.A.	*k.A.*[d]
003-042				
Mirtazapin 15 mg	*70*	*63 (90)*	*0 (0)*	*8 (11)*
Mirtazapin 30 mg	*70*	*64 (91)*	*3 (4)*	*13 (19)*
Mirtazapin 45 mg	*70*	*67 (96)*	*1 (1)*	*15 (21)*
Placebo	*70*	*53 (76)*	*1 (1)*	*5 (7)*
84023				
Mirtazapin 15-50 mg	*59*	*k.A.*	*2 (3,4)*[e]	*k.A.*
Placebo	*55*	*k.A.*	*2 (3,6)*[e]	*k.A.*
Aktivkontrolliert				
22521				
Mirtazapin	66	47 (71,2)	*5 (7,6)*	13 (19,7)
Fluoxetin	66	38 (57,6)	*4 (6,1)*	8 (12,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 113 (Fortsetzung): Mirtazapin – Ergebnisse zu SUE, UE und Abbrüchen wegen UE

Studie	N[a]	Patienten mit mindestens einem UE n (%)	Patienten mit mindestens einem SUE n (%)	Studienabbruch wegen UE n (%)
Aktivkontrolliert (Fortsetzung)				
22532				
Mirtazapin	*103*	*59 (57,3)*	*3 (2,9)*	*14 (13,6)*
Fluvoxamin	*105*	*69 (65,7)*	*1 (1,0)*	*11 (10,5)*
9902				
Mirtazapin	*101*	*81 (80,2)*	*0 (0)*	*11 (10,9)*
Fluvoxamin	*102*	*80 (78,4)*	*1 (1)*	*5 (4,9)*
C-1763				
Mirtazapin	*130*	*80 (61,5)*	*6 (4,6)*	22[g] (*16,9*)[e]
Venlafaxin	*128*	*80 (62,5)*	*0 (0)*	29 (*22,7*)
p-Wert		0,904[b]	0,015[b]	0,22[b]
E-1559				
Mirtazapin	135	*92* (68,1)	*4 (3,0)*[e]	*13 (9,6)*[h]
Paroxetin	134	*85* (63,4)	*1 (0,7)*[e]	*15 (11,2)*[h]
E-1569				
Mirtazapin	*73*	*36 (49,3)*	*0 (0)*	*5 (6,9)*
Paroxetin	*74*	*39 (52,7)*	*1 (1,4)*	*6 (8,1)*
E-1639				
Mirtazapin	*21*	*18 (85,7)*	*0 (0)*	*1 (4,8)*
Paroxetin	*21*	*20 (95,2)*	*0 (0)*	*2 (9,5)*
Mirtazapin / Paroxetin	*20*	*19 (95,0)*	*0 (0)*	*6 (30,0)*
p-Wert PAR vs. MIR/PAR		1,0[b]	1,0[b]	0,12[b]
E-1690				
Mirtazapin	176	*113 (64,2)*	4 (*2,3*)	21 (*11,9*)
Sertralin	169	*114 (67,5)*	2 (*1,2*)	5 (*3,0*)
p-Wert		0,548[b]	0,480[b]	0,002[b]
Amini 2005				
Mirtazapin	18	k.A.	k.A.	1 (5,6)[e]
Fluoxetin	18	k.A.	k.A.	2 (11,1)[e]
Winokur2003				
Mirtazapin	9	k.A.	k.A.	k.A.
Fluoxetin	13	k.A.	k.A.	k.A.
Kurzzeitakutstudien mit SSRI-resistenten Patienten – aktivkontrolliert				
003-900				
Mirtazapin	*124*	*111 (89,5)*	*2 (1,6)*	*23 (18,9)*
Sertralin	*126*	*117 (92,9)*	*1 (0,8)*	*12 (9,4)*
p-Wert		0,506[b]	0,575[b]	0,041[b]

(Fortsetzung)

Tabelle 113 (Fortsetzung): Mirtazapin – Ergebnisse zu SUE, UE und Abbrüchen wegen UE

Studie	N[a]	Patienten mit mindestens einem UE n (%)	Patienten mit mindestens einem SUE n (%)	Studienabbruch wegen UE n (%)
Kurzzeitakutstudien Ältere				
Aktiv- und placebokontrolliert				
003-023				
Mirtazapin	50	k.A.[c]	k.A.	k.A.[d]
Trazodon	49	k.A.[c]	k.A.	k.A.[d]
Placebo	50	k.A.[c]	k.A.	k.A.[d]
Aktiv kontrolliert				
88013				
Mirtazapin	56	k.A.	*2 (3,6)*[e]	1 (1,8)[e]
Amitriptylin	59	k.A.	*1 (1,7)*[e]	1 (1,7)[e]
p-Wert			0,558[b]	1,0[b]
003-901				
Mirtazapin	128	*118 (92,2)*	3 (2,3)[e]	*23 (18,0)*
Paroxetin	126	*115 (91,3)*	3 (2,4)[e]	*37 (29,4)*
p-Wert			1,0[b]	
Kurzzeitakutstudie nach akutem Herzinfarkt – placebokontrolliert				
Honig 2007				
Mirtazapin	47	k.A.	k.A.	k.A.
Placebo	44	k.A.	k.A.	k.A.
Langzeitakutstudie – aktivkontrolliert				
E-1721				
Mirtazapin	99	78 (79)	k.A.	21 (21)
Paroxetin	98	83 (85)	k.A.	24 (24,5)
p-Wert		0,30[b]		0,67[b]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Safety-Population
b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [185])
c: UE und Laborwert-UE getrennt berichtet, Überlappungsgrad nicht bestimmbar
d: nur Abbruch wegen „(drug-related) clinical adverse experience“
e: Prozentwert errechnet
f: Aktivarm wegen zulassungswidriger Dosierung nicht berücksichtigt
g: zusätzlich 1 Patient wegen „suicidal risk“ aus der Studie genommen
h: In der Publikation sind die Abbruchraten wegen UE 8,6 % und 7,4 %.

FLU: Fluoxetin; ITT: Intention-to-Treat; k.A. Keine Angaben; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; MIR: Mirtazapin; PAR: Paroxetin; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

5.3.2.1.10 Sexuelle Dysfunktion

Daten zur sexuellen Dysfunktion wurden in 5 Studien erhoben, in 4 Kurzzeitakutstudien und der Langzeitakutstudie E-1721. Damit sollten Aussagen zum Vergleich Mirtazapin-Placebo, Mirtazapin-Fluoxetin, Mirtazapin-Sertralin, Mirtazapin-Venlafaxin und Mirtazapin-Paroxetin möglich sein. Diese Zielgröße wurde entweder mit der Arizona Sexual Experiences Scale (ASEX) oder dem Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ) erhoben (zu den Messinstrumenten siehe Anhang G). In 3 der 4 Kurzzeitakutstudien wurden die Daten getrennt für Männer und Frauen ausgewertet, eine Auswertung der Gesamtpopulation liegt nicht vor.

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Das Verzerrungspotenzial für die Zielgröße sexuelle Dysfunktion wurde unterschiedlich bewertet. In den 3 mit „hoch“ bewerteten Fällen war jeweils die Verletzung des ITT-Prinzips der Grund.

Da in der Studie E-1721 (Vergleich Mirtazapin-Paroxetin) mehr als 30 % der Daten in der Auswertepopulation fehlten, werden die Ergebnisse nicht dargestellt.

Tabelle 114: Mirtazapin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Sexuelle Dysfunktion

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
003-048	Niedrig	Ja	Inadäquat[a,b]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch
C-1763	Niedrig	Ja	Inadäquat[a,b]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch
E-1690	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
003-900	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
E-1721	Niedrig	Ja	Inadäquat[b,c]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch

a: Im Studienbericht unter „Efficacy“ geführt, Auswertepopulation > 15 % kleiner als Population der behandelten Patienten
b: führt zur Abwertung des Verzerrungspotenzials
c: Auswertepopulation > 30 % kleiner als Population der behandelten Patienten

ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse

Die Daten zur Zielgröße sexuelle Dysfunktion sind in Tabelle 115 dargestellt.

Kurzzeitakutstudien

Mirtazapin vs. Placebo

Aus der placebokontrollierten Studie (003-048) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mirtazapin und Placebo bezüglich der Zielgröße sexuelle Dysfunktion.

Ein Schaden von Mirtazapin gegenüber Placebo in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der Zielgröße sexuelle Dysfunktion ist somit nicht belegt.

Mirtazapin vs. SSRI

Aus 2 SSRI-kontrollierten Studien wurden Daten zur sexuellen Dysfunktion berichtet (003-048 und E-1690), die auf derselben Skala erhoben waren (CSFQ). Für die Studie E-1690 lagen die Daten nur für Frauen und Männer getrennt vor; sie wurden für die Meta-Analyse gepoolt.

In der Meta-Analyse ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mirtazapin und den SSRI bezüglich der Zielgröße sexuelle Dysfunktion.

Ein größerer oder geringerer Schaden von Mirtazapin gegenüber den SSRI bezüglich der Zielgröße sexuelle Dysfunktion in der Kurzzeitakuttherapie ist somit nicht belegt.

Abbildung 84: Meta-Analyse zur mittleren Änderung des CSFQ: Mirtazapin gegenüber den SSRI (nach Geschlecht getrennte Daten aus E-1690 gepoolt)

CSFQ: Changes in Sexual Function Questionnaire, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus

Mirtazapin vs. Fluoxetin

Aus der Fluoxetin-kontrollierten Studie (003-048) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mirtazapin und Fluoxetin bezüglich der Zielgröße sexuelle Dysfunktion (Tabelle 115).

Ein geringerer oder ein größerer Schaden von Mirtazapin gegenüber Fluoxetin in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der Zielgröße sexuelle Dysfunktion ist somit nicht belegt.

Mirtazapin vs. Sertralin

Die Sertralin-kontrollierte Studie E-1690 zeigte für die Zielgröße sexuelle Dysfunktion weder in der Subgruppe der Männer noch in der Subgruppe der Frauen statistisch signifikante Unterschiede zwischen Mirtazapin und Sertralin.

In der zweiten verfügbaren Sertralin-kontrollierten Studie mit SSRI-resistenten Patienten (003-900) wurden Daten zur sexuellen Dysfunktion mithilfe der ASEX erhoben. Die Auswertung erfolgte ebenfalls getrennt für Männer und Frauen. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mirtazapin und Sertralin bezüglich der Zielgröße sexuelle Dysfunktion beobachtet.

Ein geringerer oder ein größerer Schaden von Mirtazapin gegenüber Sertralin bezüglich der Zielgröße sexuelle Dysfunktion in der Kurzzeitakuttherapie ist bei depressiven Patienten sowie bei SSRI-resistenten depressiven Patienten somit nicht belegt.

Mirtazapin vs. Venlafaxin

In der Venlafaxin-kontrollierten Studie (C-1763) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Mirtazapin und Venlafaxin jeweils für Frauen und Männer bezüglich der Zielgröße sexuelle Dysfunktion.

Ein geringerer oder ein größerer Schaden von Mirtazapin gegenüber Venlafaxin bezüglich der Zielgröße sexuelle Dysfunktion in der Kurzzeitakuttherapie ist somit nicht belegt.

Tabelle 115: Mirtazapin – Ergebnisse zur sexuellen Dysfunktion

Studie N[a]	Skala	Gesamtscore Mittelwert bei Studienanfang (SD)	Gesamtscore Mittelwert bei Studienende (SD)	Änderung im Vergleich zu Studienanfang LS mean (SD)	Gruppenunterschied Differenz [95 %-KI]; p-Wert	
					vs. Placebo	vs. Aktivkontrolle
Akutstudien						
Aktiv- und Placebokontrolliert						
003-048	*CSFQ[b]*					
Mirtazapin N=146		*34,5 (9,78)*	*k.A.*	*1,4 (7,97)*	*k.A.; 0,300*	*k.A.; 0,854*
Fluoxetin N=169		*34,9 (10,69)*	*k.A.*	*1,6 (8,08)*	*k.A.; 0,345*	
Placebo N=54		*35,4 (8,00)*	*k.A.*	*3,3 (8,48)*		
Aktivkontrolliert						
C-1763	*CSFQ[b]*					
Frauen						
Mirtazapin N=51		*34,7 (9,1)*	*35,9 (10,3)*	*1,4 (5,2)*	-	*−0,05 [−2,56; 2,46]; 0,967[c]*
Venlafaxin N=52		*34,5 (11,1)*	*35,8 (11,3)*	*1,2 (7,2)*		
Männer						
Mirtazapin N=46		*42,5 (10,5)*	*41,0 (10,1)*	*−1,0 (7,0)*	-	*−1,71 [−4,99; 1,58]; 0,305[c]*
Venlafaxin N=41		*43,2 (8,8)*	*43,9 (9,7)*	*0,7 (8,0)*		
E-1690	CSFQ[b]					
Frauen						
Mirtazapin N=80		*38,2 (9,98)*	41,4 *(11,29)*	*3,27 (10,41)[d]*	-	*0,96 [−2,10; 4,01]; 0,536[c]*
Sertralin N=96		*37,7 (10,72)*	39,5 *(12,04)*	*1,89 (10,43)[d]*		
Männer						
Mirtazapin N=60		*46,9 (8,96)*	48,8 *(9,75)*	*2,79 (9,00)[d]*	-	*1,97 [−1,63; 5,58]; 0,279[c]*
Sertralin N=44		*45,9 (8,88)*	46,2 *(10,77)*	*1,06 (8,40)[d]*		
Aktivkontrolliert, SSRI-resistente Patienten						
003-900	*ASEX[e]*					
Frauen						
Mirtazapin N=74		*20,8 (5,87)*	*20,4 (6,18)*	*−0,26 (0,68)[f]*	-	*0,37 [−1,18; 1,92][c]; 0,642*
Sertralin N=81		*20,0 (5,26)*	*18,6 (5,97)*	*−0,63 (0,61)[f]*		
Männer						
Mirtazapin N=45		*16,9 (4,51)*	*15,7 (4,67)*	*−3,00 (0,86)[f]*	-	*−1,43 [−3,58; 0,72][c]; 0,196*
Sertralin N=43		*18,2 (4,91)*	*17,3 (5,62)*	*−1,58 (0,85)[f]*		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population
b: größere Werte bedeuten höhere sexuelle Funktion
c: Gruppenunterschied der adjustierten mittleren Änderungen (LS means aus ANOVA)
d: Unadjustierte Änderungen (SD)
e: größere Werte bedeuten geringere sexuelle Funktion
f: Standardfehler (SE)
g: Patienten in Auswertung (Evaluable patients) aus der behandelten Population.

ANOVA: Analysis of variance; ASEX: Arizona Sexual Experiences Scale; CSFQ: Changes in Sexual Functioning Questionnaire; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus

5.3.2.2 Akutstudien – Sensitivitätsanalysen

5.3.2.2.1 Untersuchung von Heterogenität

Response – Mirtazapin vs. Paroxetin

In der Meta-Analyse der 4 Paroxetin-kontrollierten Studien zur Zielgröße Response zeigte sich eine hohe Heterogenität (I^2 = 55,8 %; siehe Abschnitt 5.3.2.1.2). Aus diesem Grund wurde kein gemeinsamer Punktschätzer dargestellt. Die 4 Studien wurden auf mögliche, diese Heterogenität erklärende Effektmodifikatoren hin untersucht. Als wahrscheinlichster Effektmodifikator stellte sich das Vezerrungspotenzial heraus (Interaktionstest: p = 0,121; siehe Tabelle 116). Andere potenzielle Effektmodifikatoren (wie Operationalisierung der Zielgrößen, Imputationsverfahren, Diagnosestellung oder Ausschluss von Screening- bzw. Placebo-Respondern aber auch Dosierung) unterschieden sich nicht wesentlich zwischen den Studien. Die Studie 003-901 wurde mit älteren Patienten durchgeführt. Da es aber keine generelle Altersabhängigkeit der Wirkung von Mirtazapin zu geben scheint (siehe Abschnitt 5.3.2.3), kommt dieser Unterschied zur Erklärung der Heterogenität ebenfalls eher weniger infrage.

Zudem scheint die Verzerrung in der Studie E-1639 aufgrund eines Ausschlusskriteriums die Richtung zum Vorteil von Paroxetin vorzugeben – so wie es auch beobachtet wurde, obwohl Paroxetin mit max. 30 mg/d im Verhältnis zu den anderen Studien (bis 40 mg/d) und zu Mirtazapin (bis 45 mg/d) eher geringer dosiert wurde. In dieser Studie wurden Patienten mit einer Therapieresistenz gegenüber Paroxetin in der Indexepisode ausgeschlossen (siehe die jeweiligen Abschnitte zum Verzerrungspotenzial in den Abschnitten 5.3.2.1.2 bzw. 5.3.2.1.3).

Mittlere Änderung des Gesamtscores – Mirtazapin vs. Paroxetin

In der Meta-Analyse der 4 Paroxetin-kontrollierten Studien zur Zielgröße mittlere Änderung des Gesamtsores zeigte sich eine hohe Heterogenität (I^2 = 70,1 %; siehe Abschnitt 5.3.2.1.3). Aus diesem Grund wurde kein gemeinsamer Punktschätzer dargestellt. Die 4 Studien wurden auf mögliche, diese Heterogenität erklärende Effektmodifikatoren hin untersucht. Als Effektmodifikator stellte sich im Gegensatz zur Response das Vezerrungspotenzial nicht heraus (Interaktionstest: p = 0,356; siehe Tabelle 116). Andere potenzielle Effektmodifikatoren (wie Operationalisierung der Zielgrößen, Imputationsverfahren, Diagnosestellung oder Ausschluss von Screening- bzw. Placebo-Respondern aber auch Dosierung) unterschieden sich aber auch nicht wesentlich zwischen den Studien. Die Studie 003-901 wurde mit älteren Patienten durchgeführt. Da es aber keine generelle Altersabhängigkeit der Wirkung von Mirtazapin zu geben scheint (siehe Abschnitt 5.3.2.3), kommt dieser Unterschied zur Erklärung der Heterogenität ebenfalls eher weniger infrage. Die Gründe für die Heterogenität bleiben unklar.

Tabelle 116: Mirtzapin – Meta-Regressionsanalysen zu Sensitivitätsanalysen

Kovariable	Zielgröße	Komparator	Steigung	Interaktions-test (p-Wert)
Verzerrungspotenzial Studien mit niedrigem vs. Studie mit hohem Verzerrungspotenzial[a]	Response (HAMD)	Paroxetin	−1,293	0,121
Verzerrungspotenzial Studien mit niedrigem vs. Studie mit hohem Verzerrungspotenzial[a]	Mittlere Änderung Gesamtscore (HAMD)	Paroxetin	0,444	0,356
a: Studien:003-901, E-1559, E-1569 vs. Studie E-1639 HAMD: Hamilton Depression Scale; vs.: versus				

Mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores – Mirtazapin vs. Placebo

In der Meta-Analyse zeigte sich hohe Heterogenität im Vergleich von Mirtazapin und Placebo bzgl. der Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores (I^2 = 62,9 %). Diese Heterogenität geht zu einem großen Teil auf die Studien 003-003 und 003-008 zurück. Weshalb diese hier als einzige Studien einen nicht statistisch signifikanten, numerischen Nachteil von Mirtazapin gegenüber Placebo zeigten (im Gegensatz zur Zielgröße Response), konnte auf keinen der möglichen Effektmodifikatoren zurückgeführt werden. Aus den verfügbaren Daten ließen sich aber weder hinsichtlich der Ein- oder Ausschlusskriterien (Schweregrad, Diagnosesystem, Alter, Screening-Responder), noch hinsichtlich der tatsächlich eingeschlossenen Population zu Studienbeginn (Schweregrad, Alter, Geschlechterverteilung) oder der Dosierungen potenziell bedeutsame Muster ausmachen. Auch das Verzerrungspotenzial war in allen bis auf 2 Studien für diese Zielgröße niedrig.

Die Gründe für die Heterogenität bleiben unklar.

Response, mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores – Mirtazapin vs. Fluvoxamin

In den Meta-Analysen zeigte sich hohe Heterogenität im Vergleich Mirtazapin vs. Fluvoxamin bzgl. der Zielgrößen Response bzw. mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores (I^2 = 74,0 % bzw. I^2 = 66,6 %). Bei den beiden Studien handelt es sich um parallel durchgeführte Studien, eine (22532) mit europäischen Patienten, die andere (9902) mit japanischen Patienten. Beide Studien wiesen ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

Die beiden Studien wurden auf mögliche, diese Heterogenität erklärende Effektmodifikatoren hin untersucht. Da es sich um Zwillingsstudien handelte, die zeitgleich einmal in Japan und einmal in Europa durchgeführt wurden, waren die Studien hinsichtlich möglicher Effektmodifikatoren abgesehen von der Ethnizität der Populationen relativ ähnlich. Als Erklärung dieser Heterogenität kämen also diese einerseits, aber auch der Schweregrad

andererseits infrage. In der japanischen Studie 9902 war der mittlere HAMD-17 zu Studienbeginn mit etwa 23 um ca. 2 Punkte niedriger als in der europäischen Studie 22532 (mittlerer HAMD-17 etwa 25). In den weniger stark erkrankten (japanischen) Patienten ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Mirtazapin (bzgl. Response), während bei den schwerer betroffenen (europäischen) Patienten kein Unterschied zwischen Mirtazapin und Fluvoxamin diesbezüglich zu verzeichnen war. Das Muster für die mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores war analog, mit einem statistisch signifikanten Vorteil für Mirtazapin in den japanischen Patienten. Es ergab sich aber – zumindest im Vergleich zu anderen SSRI (Paroxetin, Sertralin) – in der für ökologischen Bias weniger anfälligen Konstellation mit Auswertungen von Subgruppen innerhalb einer Studie kein Hinweis auf eine Schweregradabhängigkeit des Effektes von Mirtazapin.

In der 2-faktoriellen ANOVA des gemeinsamen Studienberichtes der Studien 9902 und 22532 mit Region und Behandlung als Faktoren ergab sich für die Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Region und Behandlung.

Die Gründe für die Heterogenität bleiben unklar.

5.3.2.3 Akutstudien – Subgruppenanalysen

Für die im Berichtsplan spezifizierten Subgruppen gab es nach Subgruppenmerkmalen differenzierte Daten *innerhalb* einer jeweiligen Studie für folgende Kovariable:

- Schweregrad (siehe Tabelle 193 in Anhang D)
- Geschlecht (siehe Tabelle 195 in Anhang D)

Ersteres galt für die Studien E-1690 und E-1559, letzteres für die Studie 003-900.

Schweregrad

Für die Studie E-1690 lagen nach Schweregrad stratifizierte Daten für die Zielgrößen Response und mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores, für die Studie E-1559 für die Zielgröße mittlere Änderung des Gesamtscores vor. Für die Studie E-1690 wurden die Daten nicht in 2 Subgruppen aufgeteilt, sondern es wurde zusätzlich zur Gesampopulation eine Analyse für die Patienten mit einem HAMD-Score zu Studienbeginn von ≥ 25 präsentiert. Ein Interaktionstest kann in dieser Konstellation nicht sinnvoll durchgeführt werden.

Mirtazapin vs. Paroxetin

Für die Studie E-1559 lagen Auswertungen für 2 verschiedene Schwellenwerte vor (HAMD </≥ 21 bzw. HAMD </≥ 25). Da die Grenze zwischen „moderat depressiv“ und „schwer depressiv“ nach Weyer [184] etwa bei einem HAMD-Wert von 25 liegt, und aufgrund der

Ähnlichkeit zur Unterteilung in den Bupropionstudien (MADRS </≥ 30, siehe Abschnitt 5.3.3.3, was nach Weyer [184] einen inhaltlich ähnlichen Schwellenwert darstellt), wird hier mehr Gewicht auf die Unterteilung in HAMD </≥ 25 gelegt.

Der Zusammenhang zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlungseffekt wurde mithilfe einer Meta-Regressionsanalyse untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 117 dargestellt. Hinsichtlich der Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores ergab sich keine Interaktion zwischen dem Schweregrad und der Behandlung (dies galt auch, für die Auswertung mit dem HAMD-Schwellenwert von 21; alle Daten in Anhang D).

Hinsichtlich der Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores ergab sich somit kein Beleg für eine Abhängigkeit des Effekts von Mirtazapin im Vergleich zu Paroxetin vom Schweregrad der Depression in der Kurzzeitakuttherapie.

Mirtazapin vs. Sertralin

In der Studie E-1690 ergaben sich ebenso wenig wie in der Gesamtpopulation statistisch signifikante Unterschiede zwischen Mirtazapin und Sertralin bezüglich der Responseraten und der mittleren Änderung des HAMD-Gesamtscores in der Gruppe der schwer betroffenen Patienten (HAMD ≥ 25; Daten in Anhang D). Hinsichtlich der Zielgrößen Response und mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores in der Kurzzeitakuttherapie ergab sich somit kein Beleg für eine Abhängigkeit des Effekts von Mirtazapin im Vergleich zu Sertralin vom Schweregrad der Depression.

Geschlecht

Für das Subgruppenmerkmal Geschlecht lagen Daten für die Zielgröße Response aus der Studie 003-900 vor. Es ergab sich keine Interaktion (siehe Tabelle 117; Daten in Anhang D).

Hinsichtlich der Zielgröße Response in der Kurzzeitakuttherapie ergab sich somit kein Beleg für eine Abhängigkeit des Effekts von Mirtazapin im Vergleich zu Sertralin vom Geschlecht.

Für die im Berichtsplan spezifizierten Subgruppen gab es nach Subgruppenmerkmalen differenzierte Daten *zwischen* den Studien für folgende Kovariablen:

- Alter
- Versorgungssetting

Bezüglich des Alters waren Aussagen möglich zu den Vergleichen Mirtazapin-Placebo und Mirtazapin-Paroxetin (zu den beteiligten Studien siehe Fußnoten in Tabelle 117). Daten für jeweilige Vergleiche lagen für die Gruppe der älteren Patienten nur aus je einer Studie vor. Da die Response die am durchgängigsten berichtete Zielgröße hinsichtlich der Wirksamkeit war, wurde die Subgruppenanalyse anhand der Zielgröße Response durchgeführt. Für die

Zielgrößen zu den unerwünschten Ereignissen war die am durchgängigsten berichtete Zielgröße die Rate an Studienabbrüchen wegen UE. Entsprechend wurde die Subgruppenanalyse anhand der Zielgröße Rate an Studienabbrüchen wegen UE durchgeführt.

Bezüglich des Versorgungssettings waren Aussagen möglich zum Vergleich Mirtazapin-Placebo. Daten für stationäre Patienten lagen nur aus einer Studie (84023) vor. Da aus dieser Studie keine auswertbaren Daten zu UE berichtet wurden, konnte diese Subgruppenanalyse nur hinsichtlich des Nutzenaspektes mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores durchgeführt werden.

Die Ergebnisse der Meta-Regressionsanalysen sind in Tabelle 117 dargestellt.

Alter

Mirtazapin vs. Placebo

Daten zu älteren Patienten (≥ 55 Jahre) lagen für den Vergleich von Mirtazapin und Placebo nur aus Studie 003-023 vor; der Vergleichspool bestand aus 9 Studien (siehe Fußnote Tabelle 117). Der Vergleichspool beinhaltete sowohl Studien mit Altersobergrenze als auch solche ohne; alle Studien schlossen Patienten ab 18 Jahren ein. Die Altersobergrenzen lagen z. T. deutlich oberhalb der Untergrenze von Studie 003-023. Dies wurde als akzeptabel angesehen, da sich das mittlere Alter der Patienten bei Studieneinschluss in der Studie 003-023 von dem der anderen Studien deutlich unterschied (siehe Tabelle 36).

Es ergab sich keine Interaktion hinsichtlich der Zielgröße Response (siehe Tabelle 117). Hinsichtlich der Zielgröße Response ergab sich in der Kurzzeitakuttherapie somit kein Beleg für eine Altersabhängigkeit des Effekts von Mirtazapin im Vergleich zu Placebo.

Für die Studie 003-023 wurden keine auswertbaren Daten zu unerwünschten Ereignissen berichtet; deshalb konnte die Altersabhängigkeit von Schadenaspekten nicht beurteilt werden.

Mirtazapin vs. Paroxetin

Daten zu älteren Patienten lagen für den Vergleich von Mirtazapin und Paroxetin nur aus der Studie 003-901 vor. Als Vergleich dienten die 3 Paroxetin-kontrollierten Studien E-1559, E-1569 und E-1639. Der Vergleichspool beinhaltete Studien mit Altersobergrenze; alle Studien schlossen Patienten ab 18 Jahren ein. Die Altersobergrenzen lagen in 2 der 3 Studien oberhalb der Untergrenze der Studie 003-901. Dies wurde als akzeptabel angesehen, da sich das mittlere Alter der Patienten bei Studieneinschluss in der Studie 003-901 von dem der anderen Studien deutlich unterschied (siehe Tabelle 36).

Es ergab sich keine statistsich signifikante Heterogenität hinsichtlich der Zielgrößen Response und Studienabbruch wegen UE (siehe Tabelle 117).

Hinsichtlich der Zielgrößen Response und Studienabbruch wegen UE ergab sich in der Kurzzeitakuttherapie somit kein Beleg für eine Altersabhängigkeit des Effekts von Mirtazapin im Vergleich zu Paroxetin.

Studien mit jüngeren Patienten zu den ebenfalls mit älteren Patienten durchgeführten Vergleichen zu Trazodon und Amitriptylin waren nicht im Studienpool, sodass hierzu keine Analysen durchgeführt werden konnten.

Versorgungssetting

Mirtazapin vs. Placebo

Daten zu stationären Patienten lagen für den Vergleich von Mirtazapin und Placebo nur aus Studie 84023 vor; der Vergleichspool bestand aus 9 Studien (siehe Fußnote Tabelle 117). Der Vergleichspool beinhaltete ausschließlich Studien, in denen Patienten nur ambulant behandelt wurden.

Es ergab sich keine Interaktion hinsichtlich der Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores (siehe Tabelle 117). Hinsichtlich der Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores in der Kurzzeitakuttherapie ergab sich somit kein Beleg für eine Altersabhängigkeit des Effekts von Mirtazapin im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 117: Mirtazapin – Meta-Regressionsanalysen zu Subgruppen Alter und Schweregrad

Kovariable	Zielgröße	Komparator	Steigung	Interaktions-test (p-Wert)
Subgruppendaten innerhalb jeder Studie				
Schweregrad (Studie E-1559) HAMD-17 < 25 vs. HAMD-17 ≥ 25	*Gesamtscore (HAMD)*	*Paroxetin*	-	0,667[a]
Geschlecht (Studie 003-900) Frauen vs. Männer	*Response (HAMD)*	*Sertralin*	-	0,456[a]
Subgruppendaten zwischen Studien				
Alter Studien ≥ 18 vs. Studie ≥ 55 J.[b]	*Response (HAMD)*	*Placebo*	0,038	0,946
Alter Studien ≥ 18 vs. Studie ≥ 65 J.[c]	*Response (HAMD)*	*Paroxetin*	0,560	0,313
Alter Studien ≥ 18 vs. Studie ≥ 65 J.[c]	*Abbruch wegen UE*	*Paroxetin*	−0,500	0,274
Versorgungssetting Stationär vs. ambulant[d]	*Gesamtscore (HAMD)*	*Placebo*	0,057	0,885

Kursiv gedruckte Angaben basieren auf Angaben in den Studienberichten der Hersteller.
a: Heterogenitätstest
b: Studien: 003-023 (≥ 55 J.) vs. Studien 003-002, 003-003, 003-008, 003-020, 003-021, 003-022, 003-024, 003-042, 003-048
c: Studien: 003-901 (≥ 65 J.) vs. Studien E-1559, E-1569, E-1639
d: Studie 84023 (stationär) vs. Studien 003-002, 003-003, 003-008, 003-020, 003-021, 003-022, 003-023, 003-024, 003-042 (ambulant)

HAMD: Hamilton Depression Scale; vs.: versus

5.3.2.4 Mirtazapin – Studie zur Rückfallprävention

Für die Bewertung von Mirtazapin zur Rückfallprävention wurde nur eine Studie identifziert. In der Rückfallpräventionsstudie wurden zunächst alle Patienten für 8 bis 12 Wochen in einer offenen Beobachtungsphase mit Mirtazapin behandelt. Patienten mit Remission wurden dann randomisiert einer doppelblinden Behandlung mit Mirtazapin oder Placebo zugeordnet. Die Behandlungsdauer in dieser doppelblinden Phase betrug bis zu 40 Wochen.

Tabelle 87 in Abschnitt 5.3.2 zeigt, welche Zielgrößen aus dieser Studie zur Verfügung standen.

Hinsichtlich des Schweregrades der Depression am Beginn der randomisierten doppelblinden Phase der Rückfallpräventionsstudie ergab sich eine Unklarheit: Die in der Publikation angegebenen Mittelwerte für die HAMD waren sehr ungleich zwischen den Armen. Darüber hinaus implizierten die Angaben zur HAMD sowohl in der Placebogruppe (mittlerer HAMD-Score: 7,7; SD: 6,7) als auch in der Mirtazapingruppe (mittlerer HAMD-Score: 5,0; SD: 4,0) eine Protokollverletzung in einem erheblichen Teil der Patienten, weil Einschlusskriterium für

die randomisierte doppelblinde Phase eine Remission, definiert anhand eines HAMD-Wertes von ≤ 7, war. Im Studienbericht der Studie werden die Werte, die in der Publikation für den Beginn der randomisierten Phase angegeben werden, als Ergebnisse für 14 Tage *nach* Randomisierung genannt. Angaben für die Werte zu Beginn der randomisierten Phase fehlen im Studienbericht. Eine weitere Inkonsistenz ergab sich aus unterschiedlichen Definitionen für Remission im Studienbericht und der Publikation (im Studienbericht: HAMD-17 ≤ 8, in der Publikation: HAMD-17 ≤ 7). Aufgrund dieser Diskrepanzen wurden die Ergebnisse der mit der HAMD verbundenen Zielgrößen als potenziell hoch verzerrt bewertet.

5.3.2.4.1 Rückfallraten

Die Operationalisierung von Rückfällen ist für die eingeschlossene Studie in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 118: Mirtazapin – Definitionen Rückfall

Studie	Definition Rückfall[a]
Rückfallprävention – placebokontrolliert	
003-041	▪ Primär: Nach Bewertung des Prüfarztes ▪ Sekundär: 1. HAMD ≥ 18 oder 2. HAMD ≥ 15 bei 2 konsekutiven Visiten oder 3. Suizidversuch oder Suizid
a: extrahierte Definitionen enthalten lediglich für diese Nutzenbewertung potenziell relevante Kriterien HAMD: Hamilton Depression Rating Scale	

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Aufgrund einer aus den vorhandenen Unterlagen nicht aufklärbaren Dateninkonsistenz bezüglich des Werts für die HAMD zu Beginn der randomisierten doppelblinden Phase wurde das Verzerrungspotenzial für die Zielgröße Rückfall mit „hoch“ bewertet (Abschnitt 5.3.2.4).

Tabelle 119: Mirtazapin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Rückfallrate

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
003-041	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Ja[a,b]	Hoch

a: Dateninkonsistenz. Berichteter mittlerer HAMD-Wert zu Studienbeginn in der Placebogruppe (7,7) nicht kompatibel mit dem Einschlusskriterium der Remission (HAMD ≤ 7) zu Beginn der Doppelblindphase, großer Unterschied zur Mirtazapingruppe (HAMD = 5,0); diese Zahlen der Publikation sind identisch mit den Werten zum Zeitpunkt 14 Tage nach Randomisierung im Studienbericht. Zudem gab es abweichende Angaben zur Definition des Remissionskriteriums sowohl innerhalb des Studienberichts als auch zwischen Studienbericht und Publikation (*HAMD-17 ≤ 8* bzw. HAMD-17 ≤ 7).
b: führt zu einem hohen Verzerrungspotenzial

ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse

Im Vergleich von Mirtazapin und Placebo ergab sich in der eingeschlossenen Studie 003-041 bezüglich der Zielgröße Rückfall für beide Definitionen von Rückfall ein statistisch signifikanter Vorteil von Mirtazapin gegenüber Placebo (siehe Tabelle 120). Da es sich um das Ergebnis einer einzelnen Studie handelt, das nicht in einer zweiten bestätigt wurde, wird der Befund als Hinweis und nicht als Beleg gewertet.

Es gibt also einen Hinweis auf einen Nutzen von Mirtazapin gegenüber Placebo bezüglich der Zielgröße Rückfall.

Tabelle 120: Mirtazapin – Ergebnisse Rückfallraten

Studie	N[a]	Rückfallrate n (%)[b]	Gruppenunterschied vs. Placebo p-Wert
Rückfallprävention – placebokontrolliert			
003-041		Primäres Kriterium:	
Mirtazapin	76	15 (19,7)	0,001
Placebo	80	35 (43,8)	
		Sekundäres Kriterium:	
Mirtazapin	76	15 (19,7)	0,002
Placebo	80	34 (42,5)	

a: Zahl der Patienten in Auswertung aus ITT-Population
b: Daten zur Rückfalldefinition aus Tabelle 118

ITT: Intention-to-Treat; n: Zahl der Patienten mit Rückfall

5.3.2.4.2 Mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscore

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Aufgrund einer aus den vorhandenen Unterlagen nicht aufklärbaren Dateninkonsistenz wurde das Verzerrungspotenzial für die Zielgröße mittlere Änderung des HAMD-Gesamtscores als „hoch“ bewertet (siehe 5.3.2.4).

Tabelle 121: Mirtazapin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße mittlere Änderung des Gesamtscores auf der HAMD

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
003-041	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Ja[a,b]	Hoch

a: Dateninkonsistenz. Berichteter mittlerer HAMD-Wert zu Studienbeginn in der Placebogruppe (7,7) nicht kompatibel mit dem Einschlusskriterium der Remission (HAMD ≤ 7) zu Beginn der Doppelblindphase, großer Unterschied zur Mirtazapingruppe (HAMD = 5,0); diese Zahlen der Publikation sind identisch mit den Werten zum Zeitpunkt 14 Tage nach Randomisierung im Studienbericht. Zudem gab es abweichende Angaben zur Definition des Remissionskriteriums sowohl innerhalb des Studienberichts als auch zwischen Studienbericht und Publikation (*HAMD-17 ≤ 8* bzw. HAMD-17 ≤ 7).

b: führt zu einem hohen Verzerrungspotenzial

ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse

In der Analyse der mittleren Änderung des Gesamtscores auf der HAMD bestand das Problem einer Dateninkonsistenz bezüglich des Werts der HAMD zu Beginn der randomisierten doppelblinden Behandlungsphase (siehe 5.3.2.4).

Die vorliegenden Daten erlauben 2 Analysen (Tabelle 122). Zum einen können die mittleren Änderungen der HAMD in den Behandlungsgruppen der randomisierten doppelblinden Phase im Vergleich zum Beginn der offenen Behandlung analysiert werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Patienten, die als Patienten mit Remission für die doppelblinde Phase in die Mirtazapin- bzw. Placebogruppe randomisiert wurden, zu Beginn der doppelblinden Phase wahrscheinlich vergleichbare mittlere HAMD-Werte aufwiesen. Diese Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Mirtazapin.

Eine zweite Möglichkeit ist die Analyse der Werte der HAMD am Ende der randomisierten doppelblinden Phase. Diese Analyse zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil für Mirtazapin.

Unter der Annahme, dass in einer randomisierten Studie die HAMD-Werte zu Beginn der Studie zwischen den Gruppen vergleichbar sind, lässt sich aus den Analysen trotz der Inkonsistenz der Angaben zwischen Publikation und Studienbericht und des fehlenden Werts für die HAMD zu Beginn der randomisierten doppelblinden Phase ein Vorteil für Mirtazapin ableiten.

In der Literatur fanden sich keine validierten Angaben zur Einschätzung der Relevanz von Effekten auf der HAMD, 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; Werte zwischen 0,5 und 0,8 als mittelgroßer Effekt [52]. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag für den Vergleich von Mirtazapin und Placebo mit −0,57 oberhalb der Grenze zum mittelgroßen Effekt. Die obere Grenze des 95 %-KI blieb mit −0,25 im Bereich eines kleinen Effekts. Die Relevanz des beobachteten Effekts wurde daher als gegeben eingeschätzt.

Da es sich um das Ergebnis einer einzelnen Studie handelt, das nicht in einer zweiten, bestätigt wurde, wird der Befund als Hinweis und nicht als Beleg gewertet.

Es ergibt sich somit ein Hinweis auf einen Nutzen von Mirtazapin gegenüber Placebo hinsichtlich der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik in der Rückfallprävention.

Tabelle 122: Mirtazapin – Ergebnisse mittlere Änderung des Gesamtscores auf der HAMD

Studie	N[a]	Wert bei Studienbeginn MW (SD)	Wert zum Ende der doppelblinden Behandlung MW (SD)[b]	Änderung am Ende der doppelblinden Behandlung MW (SE)	Gruppenunterschied Differenz [95 %-KI]; p-Wert
Rückfallprävention – placebokontrolliert					
003-041 alle Patienten	407	Beginn der offenen Behandlung: 22,7 (3,56)			
003-041				verglichen zum Beginn der offenen Behandlung MW (SE)	Gruppenunterschied basierend auf der Änderung zwischen Beginn der offenen Behandlung und Ende der doppelblinden Behandlung
Mirtazapin	76			*−16,3 (0,94)*	
Placebo	80			*−11,9 (1,04)*	k.A.; 0,01[c]
003-041		Beginn der doppelblinden Behandlung		verglichen zum Beginn der doppelblinden Behandlung	Gruppenunterschied basierend auf dem Wert zum Ende der doppelblinden Behandlung
Mirtazapin	76	*(5,0 (3,99)[d])*	6,1 (7,2)	k.A.	< 0,001[e]
Placebo	80	*(7,7 (6,72)[d])*	10,7 (8,8)	k.A.	
				Cohen's d[f]:	−0,57 [−0,89; −0,25]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population
b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF Auswertung.
c: p-Wert für den Gruppenunterschied für die Änderung zwischen Beginn der offenen Phase bis zum Ende der doppelblinden Phase (ANOVA)
d: Laut Publikation Wert zu Beginn Doppelblindphase, laut Studienbericht Wert 2 Wochen nach Beginn der Doppelblindphase
e: Eigene Berechnung:, t-Test basierend auf dem Wert zum Ende der doppelblinden Phase
f: Cohen's d aus Werten am Ende der doppelblinden Phase

ANOVA: Analysis of variance; HAMD: Hamilton Depression Scale; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung

5.3.2.4.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie zur Rückfallprävention mit dem Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q) erhoben. Der Fragebogen ist in Anhang G beschrieben.

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Das Verzerrungspotenzial für die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde wegen der Verletzung des ITT-Prinzips als hoch bewertet.

Tabelle 123: Mirtazapin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität (Q-LES-Q)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
003-041	Niedrig	Ja	Inadäquat[a,b]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch

a: Auswertepopulation > 15% kleiner als Population der behandelten Patienten
b: Führt zu einem hohen Verzerrungspotenzial

ITT: Intention-to-Treat; Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire

Ergebnisse

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mirtazapin und Placebo hinsichtlich der Änderung des Q-LES-Q-Scores.

Ein Nutzen von Mirtazapin gegenüber Placebo ist hinsichtlich der Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Rückfallprävention somit nicht belegt.

Tabelle 124: Mirtazapin – Ergebnisse mittlere Änderung des Gesamtscores auf dem Q-LES-Q

Studie	N[a]	Mittelwert bei Studien-anfang (SD)[b]	Mittelwert bei Studienende (SD)[b]	Änderung im Vergleich zu Studienanfang (SE)	Gruppenunterschied Differenz [95 %-KI]; p-Wert
Rückfallprävention – placebokontrolliert					
003-041					
Mirtazapin	*66*	*58,8 (10,95)*	*73,2 (16,37)*	*14,4 (2,01)*	*k.A.* (0,181)[c]
Placebo	*68*	*57,8 (11,72)*	*68,6 (15,50)*	*10,8 (1,77)*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population
b: Es wurde der sogenannte Gesamtscore der Kurzversion des Fragebogens, i.e. die Werte für die Subskala „Generelle Aktivität“ extrahiert.
c: Eigene Berechnung: t-Test

ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

5.3.2.4.4 Mortalität

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Das Verzerrungspotenzial für die Zielgröße Mortalität wurde als „niedrig“ bewertet.

Tabelle 125: Mirtazapin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Mortalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
003-041	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig

ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse

Die Studie zur Rückfallprävention war hinsichtlich des Designs und der Studiendauer nicht darauf ausgerichtet, Mortalität zu untersuchen. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist somit limitiert, die Daten liefern keine abschließende Klärung bezüglich dieser Zielgröße.

In der betrachteten Doppelblindphase trat kein Todesfall auf.

Unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten ergab sich somit kein Beleg für einen Schaden von Mirtazapin gegenüber Placebo bezüglich der Zielgröße Mortalität.

Tabelle 126: Mirtazapin – Ergebnisse zur Mortalität

Studie	**N**	**Mortalität n (%)**
Rückfallpräventionsstudien – placebokontrolliert		
003-041		
Mirtazapin	*79*	*0 (0)*
Placebo	*81*	*0 (0)*
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. N: Safety population (Doppelblindphase): n: Anzahl Patienten mit Ereignis		

5.3.2.4.5 Suizidalität / Suizidversuche / Suizide

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Das Verzerrungspotenzial für die Zielgrößen zur Suizidalität wurde als „niedrig“ bewertet.

Tabelle 127: Mirtazapin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgrößen zur Suizidalität

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Umsetzung ITT-Prinzip**	**Statistische Auswertung**	**Ergebnisgesteuertes Berichten**	**Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
003-041	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
ITT: Intention-to-Treat							

Ergebnisse

Die Studie zur Rückfallprävention war hinsichtlich des Designs nicht darauf ausgerichtet, Suizidalität zu untersuchen. Auch verhindert der Ausschluss von Patienten mit hohem Suizidrisiko eine Beurteilung des Effektes von Mirtazapin in dieser von der schwerwiegendsten möglichen Folge einer Depression bedrohten Population. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist somit limitiert, die Daten liefern keine abschließende Klärung bezüglich dieser Zielgröße.

In der betrachteten Doppelblindphase trat kein Fall von Suizidalität oder Suizidversuchen / Suiziden auf (siehe Tabelle 128).

Unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten ergab sich somit kein Beleg für einen Schaden von Mirtazapin gegenüber Placebo bezüglich der Zielgrößen Suizidalität bzw. Suizidversuche und Suizide.

Tabelle 128: Mirtazapin – Ergebnisse zur Suizidalität

Studie	**SUE zu Suizidalität n (%)**	**Suizidversuche und Suizide aus SUE n (%)**
Rückfallprävention – placebokontrolliert		
003-041		
Mirtazapin N=*79*	*0 (0)*	0 (0)
Placebo N=*81*	*0 (0)*	0 (0)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.

N: Safety-Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

5.3.2.4.6 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse / unerwünschte Ereignisse / Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

In der Studie zur Rückfallprävention wurden Daten zu den Zielgrößen unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Studienabbruch wegen UE berichtet.

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Das Verzerrungspotenzial für die Zielgrößen zu unerwünschten Ereignissen wurde als „niedrig“ bewertet.

Tabelle 129: Mirtazapin – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgrößen zu UE

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
003-041	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
ITT: Intention-to-Treat							

Ergebnisse

Für die Zielgrößen Gesamtrate der SUE sowie Gesamtrate der UE zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Mirtazapin und Placebo in der Doppelblindphase der Studie zur Rückfallprävention (siehe Tabelle 130).

Ein Schaden von Mirtazapin gegenüber Placebo bezüglich der Zielgröße Gesamtraten an SUE und UE ist in der Behandlung zur Rückfallprävention somit nicht belegt.

Für die Studienabbrüche wegen UE ergab sich in der Doppelblindphase eine statistisch signifikant höhere Rate unter Mirtazapin als unter Placebo (siehe Tabelle 130). Da es sich um das Ergebnis einer einzelnen Studie handelt, das nicht in einer zweiten bestätigt wurde, wird der Befund als Hinweis und nicht als Beleg gewertet.

Ein Hinweis auf einen Schaden von Mirtazapin gegenüber Placebo in der Rückfallprävention bezüglich des Studienabbruchs wegen UE in der Doppelblindphase ist somit gegeben.

Tabelle 130: Mirtazapin – Ergebnisse zu SUE, UE und Abbrüchen wegen UE

Studie	N[a]	Patienten mit mindestens einem UE n (%)	Patienten mit mindestens einem SUE n (%)	Studienabbruch wegen UE n (%)
Rückfallprävention – placebokontrolliert				
003-041				
Mirtazapin	*79*	*55 (72,4)*[b]	*1 (1,3)*	9 (11,4)[c]
Placebo	*81*	*54 (67,5)*[b]	*1 (1,3)*	2 (2,5)
p-Wert		0,53[d]	1,0[d]	0,029

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.

a: Safety-Population
b: Die Prozentangaben im Studienbericht beziehen sich auf die ITT-Population.
c: Prozentwert berechnet.
d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [185])

ITT: Intention-to-Treat; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

5.3.2.5 Rückfallpräventionsstudien – Sensitivitätsanalysen

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

5.3.2.6 Rückfallpräventionsstudien – Subgruppenanalysen

Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

5.3.2.7 Mirtazapin – Zusammenfassung der Beleglage

In Tabelle 131 und Tabelle 132 wird zusammengefasst, zu welchen Zielgrößen aus den jeweiligen Studien Daten in die Auswertung aufgenommen wurden.

Tabelle 131: Mirtazapin – Matrix der berichteten Zielgrößen in den Akutstudien

	Zielgröße											
	Depression								Einzel- / Begleitsymptome			
Studie	**Remission**	**Response**	**Mittlere Änderung**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	**Soziales Funktionsniveau**	**UE/ SUE/Abbrecher wegen UE**	**Mortalität**	**Suizidalität/Suizide**	**Kognition**	**Sexuelle Dysfunktion**	**Schlaf**	**Angst**
Kurzzeitakutstudien												
Aktiv- und placebokontrolliert												
003-048	•	•	•			•	•	•		•	•	
Placebokontrolliert												
003-002		•	•			•[a]	•	•				
003-003		•	•			•[a]	•	•				
003-008		•	•			•[a]	•	•				
003-020		•	•				•					
003-021		•	•				•					
003-022		•	•				•					
003-024		•	•				•					
003-042		•	•			•	•	•			•	
84023			•			•[a]	•	•				
Aktivkontrolliert												
22521	•	•	•			•	•	•				
22532	•	•	•			•	•	•				
9902	•	•	•			•	•	•				
C-1763	•	•	•			•	•	•		•		
E-1559	•	•	•	•		•	•	•				•
E-1569	•	•	•	•		•	•	•				
E-1639		•	•			•	•	•				
E-1690	•	•	•			•	•	•		•		
Amini 2005	•	•	•			•[b]		•				
Winokur 2003			•					•			•	

(Fortsetzung)

Tabelle 131 (Fortsetzung): Mirtazapin – Matrix der berichteten Zielgrößen in den Akutstudien

	Zielgröße												
	Depression									Einzel-/Begleitsymptome			
Studie	**Remission**	**Response**	**Mittlere Änderung**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	**Soziales Funktionsniveau**	**UE/ SUE/Abbrecher wegen UE**	**Mortalität**	**Suizidalität/Suizide**	**Kognition**	**Sexuelle Dysfunktion**	**Schlaf**	**Angst**
Kurzzeitakutstudie mit SSRI-resistenten Patienten – aktivkontrolliert												
003-900	•	•	•		•	•	•	•		•		
Kurzzeitakutstudien mit älteren Patienten												
Aktiv- und placebokontrolliert												
003-023		•	•				•	•				
Aktivkontrolliert												
88013		•[c]	•			•[d]		•	•			
003-901	•	•	•	•		•	•	•	•			
Kurzzeitakutstudie nach akutem Herzinfarkt – placebokontrolliert												
Honig 2007	•	•	•			[e]	•					
Langzeitakutstudie – Aktivkontrolliert												
E-1721	•	•	•	•		•		•		•	•	

a: nur SUE
b: nur Abbruch wegen UE
c: auf Basis CGI-I
d: nur SUE und Abbruch wegen UE
e: Für Akutphase nicht berichtet

CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE unerwünschtes Ereignis

Tabelle 132: Mirtazapin – Matrix der berichteten Zielgrößen in der Rückfallpräventionsstudie

	Zielgröße								
	Depression								
Studie	**Rückfallrate**	**Zeit bis Rückfall**	**Mittlere Änderung**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**		**Soziales Funktionsniveau**	**UE/ SUE/Abbrecher**	**Mortalität**	**Suizidalität/Suizide**
Rückfallpräventionsstudie – placebokontrolliert									
003-041	•	•	•	•			•		•
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE unerwünschtes Ereignis									

Die wichtigsten Ergebnisse der Studien mit Mirtazapin sind in Tabelle 133 zusammenfassend dargestellt. Daten zu weiteren Endpunkten finden sich im folgenden Text. Im Anschluss an die Tabelle werden zuerst die Ergebnisse zum Vergleich von Mirtazapin und Placebo beschrieben. Dann folgt die Zusammenfassung der Ergebnisse der aktivkontrollierten Studien. Dabei werden die Daten nach den patientenrelevanten Endpunkten geordnet dargestellt. In Tabelle 134 und

Tabelle 135 am Schluss werden die Aussage zur Nutzenbewertung in einer „Landkarte der Beleglage“ zusammengefasst.

Tabelle 133: Zusammenfassung der Ergebnisse der Akutstudien mit Mirtazapin

Zielgröße	**Ergebnis der Meta-Analysen bzw. Einzelstudien Gruppenunterschied [95 %-KI], p-Wert**								
	MIR vs. Plc[a]	**MIR vs. SSRI[a,b]**	**SSRI – einzelne Wirkstoffe**				**MIR vs. VEN[c]**	**MIR vs. TRA[c]**	**MIR vs. AMI[c]**
			MIR vs. FLU[a]	**MIR vs. PAR[a,b]**	**MIR vs. FLUV[a]**	**MIR vs. SER[c]**			
Remission[d]	k.A. p=0,458[c]	1,18 [0,98; 1,43] p=0,076	1,25 [0,86; 1,83] p=0,241	1,25 [0,90; 1,73] p=0,175	1,17 [0,79; 1,73] p=0,433	k.A.; p=0,798[e] k.A.; p=0,079[f]	−0,4 [−11,9; 11,0] p=0,942[g]	k.A.	k.A.
Response[d]	1,87 [1,36; 2,58] p<0,001	1,10 [0,87; 1,38] p=0,430	1,17 [0,82; 1,67] p=0,388	heterogene Ergebnisse	heterogene Ergebnisse	k.A.; p=0,824[e] k.A.; p=0,891[f]	6,4 [−6,1; 18,9] p=0,317[g]	k.A. p=0,39	k.A. p=0,531
Depressions-skala, Gesamtscore (HAMD)	heterogene Ergebnisse	−0,06 [−0,19; 0,07] p=0,376[h]	−0,16 [−0,39; 0,07] p=0,182[h]	heterogene Ergebnisse	heterogene Ergebnisse	−0,65 [−2,26; 0,97] p=0,431[e,i] −0,60 [−2,48; 1,28] p=0,821[f,i]	−0,91 [−2,77; 0,96] p=0,338[i]	k.A. p=0,05	k.A. „n.s.“
SUE[d]	0,00 [−0,01; 0,02] p=0,561[j]	0,00 [−0,01; 0,01] p=0,983[j]	0,89 [0,28; 2,87] p=0,848	0,00 [−0,02; 0,02] p=0,659[j]	1,37 [0,17; 11,37] p=0,768	k.A.; p=0,480[e] k.A.; p=0,575[f]	k.A. p=0,015[k]	k.A.	k.A. p=0,558
UE[d]	heterogene Ergebnisse	1,00 [0,81; 1,22] p=0,972	1,28 [0,71; 2,31] p=0,416	1,06 [0,74;1,51] p=0,760	0,85 [0,54; 1,33] p=0,468	k.A.; p=0,548[e] k.A.; p=0,506[f]	k.A. p=0,904	k.A.	k.A.
Abbruch wegen UE[d]	2,75 [1,28; 5,93] p=0,010	heterogene Ergebnisse	1,81 [1,03; 3,18] p=0,039	0,64 [0,42; 0,99] p=0,046	1,66 [0,85; 3,23] p=0,137	k.A.; p=0,002[e,k] k.A.; p=0,041[f,k]	k.A. p=0,22	k.A.	k.A. p=1,0
Sexuelle Dysfunktion[l]	k.A. p=0,300[c]	0,06 [−0,11; 0,22] p=0,512[h]	k.A. p=0,854[c]	nicht erhoben	nicht erhoben	p=0,536/0,279[e,m] p=0,642/0,196[f,m]	p=0,967/0,305[m]	nicht erhoben	nicht erhoben

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

Mirtazapin in der Akuttherapie im Vergleich zu Placebo

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

Die Rate der Patienten mit **Response** war in einer Meta-Analyse von Kurzzeitakutstudien unter Mirtazapin statistisch signifikant höher als unter Placebo. Somit ist der Nutzen von Mirtazapin bezüglich der Response für die Kurzzeitakuttherapie belegt. Keinen Beleg für einen Nutzen von Mirtazapin im Vergleich zu Placebo gibt es dagegen für die **mittlere Änderung der depressiven Symptomatik,** gemessen auf der HAMD.

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

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

Die Analyse **unerwünschter Ereignisse** (siehe Tabelle 133) zeigte eine statistisch signifikant höhere Rate an Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse unter Mirtazapin als unter Placebo. Damit gibt es in der Kurzzeitakuttherapie einen Beleg für einen Schaden von Mirtazapin für diese Zielgröße. Die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen Mirtazapin und Placebo, die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zeigte heterogene Ergebnisse, sodass der Effekt von Mirtazapin bezüglich dieser Zielgröße unklar bleibt. Für diese Zielgrößen ergeben sich daher keine Belege für einen Schaden von Mirtazapin in der Kurzzeitakuttherapie.

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

Mirtazapin in der Akuttherapie im Vergleich zu anderen Antidepressiva

Die Mehrzahl der aktivkontrollierten Studien untersuchte die Kurzzeitakuttherapie (6 bis 8 Wochen). Zur Langzeitakuttherapie (24 Wochen) wurde eine Paroxetin-kontrollierte Studie

identifiziert. Keine der aktivkontrollierten Studien und keine Meta-Analyse zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied in der **Remission**srate zwischen Mirtazapin und einem der aktiven Komparatoren. Damit gibt es in der Kurzzeitakuttherapie keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Mirtazapin bezüglich der Remission.

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

Diese Ergebnisse wurden auch in einer Sertralin-kontrollierten Kurzzeitakutstudie mit SSRI-resistenten Patienten (siehe Tabelle 133) sowie in der Paroxetin-kontrollierten Langzeitakutstudie über 24 Wochen bestätigt (Remission: $p = 0{,}10$; Response: $p = 0{,}31$; mittlere Änderung der Symptomatik: $p = 0{,}16$). Damit liegen auch für SSRI-resistente Patienten und für die Langzeitakuttherapie keine Belege für einen Zusatznutzen von Mirtazapin bezüglich Remission, Response und der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik vor.

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

Der Effekt von Mirtazapin auf die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** wurde im Vergleich zu Paroxetin in der Kurzzeitakut- und in der Langzeitakuttherapie untersucht. In den 3 Studien zur Kurzzeitakuttherapie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mirtazapin und Paroxetin. In der Langzeitakutstudie wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Mirtazapin beobachtet (sowohl auf der QLDS als auch für den Summenscore der psychischen Gesundheit der SF-36). Die 95 %-Konfidenzintervalle für Cohen's d für den Gruppenunterschied reichten in beiden Fällen in den Bereich unterhalb eines kleinen Effekts hinein (Cohen's d −0,37 [−0,68; −0,06] bzw. 0,32 [0,01; 0,64]). Die Relevanz des Effekts kann daher nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Es liegt damit kein Beleg für einen Zusatznutzen in der Kurzzeit- und Langzeitakuttherapie vor.

Ergebnisse zu Einzel- und Begleitsymptomen zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Mirtazapin und Paroxetin bezüglich der **Angst**. Bezüglich der **Kognition** ergaben sich (jeweils bei älteren Patienten) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Mirtazapin und Amitriptylin bzw. zwischen Mirtazapin und Paroxetin. In den Studien zu Einzel- und Begleitsymptomen fehlte der Nachweis eines Nutzens bezüglich der antidepressiven Zielgrößen. Die Ergebisse zu Einzel- und Begleitsymptomen

gehen deshalb nicht in die Nutzenbewertung ein sondern werden hier nur ergänzend dargestellt.

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

Die Analysen der **unerwünschten Ereignisse** zeigten für einige Vergleiche und einige Zielgrößen statistisch signifikante Unterschiede zwischen Mirtazapin und den anderen Antidepressiva (Tabelle 133). Unter Mirtazapin traten in der Kurzzeitakuttherapie im Vergleich zu Fluoxetin mehr, im Vergleich zu Paroxetin weniger Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse auf. Daraus ergeben sich Belege für einen größeren Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu Fluoxetin und für einen geringeren Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu Paroxetin in der Kurzzeitakuttherapie. In der Langzeitakuttherapie ergab sich hingegen kein Beleg für einen geringeren (oder größeren) Schaden von Mirtazapin gegenüber Paroxetin hinsichtlich der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse. In den Sertralin-kontrollierten Studien brachen mehr Patienten unter Mirtazapin die Studie wegen unerwünschter Ereignisse ab als unter Sertralin (Studie mit depressiven Patienten ohne weitere Einschränkung: Mirtazapin 12 %, Sertralin 3 %; Studie mit SSRI-resistenten depressiven Patienten: Mirtazapin 19 %, Sertralin 9 %). Daraus ergab sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu Sertralin für diese beiden Patientenpopulationen. Ein weiterer statistisch signifikanter Unterschied ergab sich für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Vergleich von Mirtazapin und Venlafaxin XR. In der Studie betrug die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in der Mirtazapingruppe 5 %, unter Venlafaxin XR traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Aus diesem Ergebnis leitet sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu Venlafaxin XR für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Kurzzeitakuttherapie ab. Die weiteren aktiven Vergleiche zeigten bezüglich der unerwünschten Ereignisse keine Unterschiede zwischen Mirtazapin und den anderen untersuchten aktiven Wirkstoffen.

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

<u>Mirtazapin in der Rückfallprävention im Vergleich zu Placebo</u>

In der Rückfallpräventionsstudie erlitten unter Mirtazapin statistisch signifikant weniger Patienten einen Rückfall als unter Placebo (Mirtazapin 20 %, Placebo 44 %, p = 0,001). Die

Zunahme der depressiven Symptomatik, gemessen als mittlere Änderung auf der HAMD, war in der Rückfallpräventionsstudie unter Mirtazapin statistisch signifikant und relevant kleiner als unter Placebo (Mittelwert zu Studienende: Mirtazapin 6,1, Placebo 10,7, p = 0,01; Cohen's d: −0,57 [−0,89; −0,25]). Damit gibt es einen Hinweis auf einen Nutzen von Mirtazapin bezüglich der Rückfallprävention.

Ein positiver Einflusses von Mirtazapin auf die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** war jedoch nicht zu verzeichnen; es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied bzgl. des Q-LES-Q-Scores zur generellen Aktivität. Ein Nutzen von Mirtazapin bezüglich dieser Zielgröße in der Rückfallprävention ist also nicht belegt.

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

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

Landkarten der Beleglage für Mirtazapin

Tabelle 134: Mirtazapin – Landkarte der Beleglage für die Akutstudien

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

M+ / M−: Beleg für eine Überlegenheit / Unterlegenheit von Mirtazapin
(M+) / (M−): Hinweis auf eine Überlegenheit / Unterlegenheit von Mirtazapin
↔: kein Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen
(↔): kein Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen bei unzureichender Datenlage
leere Zellen: keine Daten vorhanden
a: in jeder Zeile 2 Angaben: oben: Kurzzeitakutstudien, unten: Studie nach akutem Herzinfarkt
b: Befunde aus der einzigen Langzeitakutstudie nicht einbezogen
c: in jeder Zeile 2 Angaben: oben: Kurzzeitakutstudien, unten: Langzeitakutstudie
d: in jeder Zeile 2 Angaben: oben: Patienten ohne weitere Einschränkung, unten: SSRI-resistente Patienten
e: wegen Heterogenität keine Nutzenaussage im Vergleich zu der Wirkstoffklasse der SSRI
AMI: Amitriptylin; FLU: Fluoxetin; FLUV: Fluvoxamin; PAR: Paroxetin; Plc: Placebo; SER: Sertralin; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TRA: Trazodon; UE: unerwünschtes Ereignis; VEN: Venlafaxin; vs.: versus

Tabelle 135: Mirtazapin – Landkarte der Beleglage für die Rückfallpräventionsstudie

Zielgröße	MIR vs. Plc
Rückfallrate Studienende	(M+)
Depressionsskala Gesamtscore	(M+)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔
Mortalität	(↔) (keine Ereignisse)
Suizidalität	(↔) (keine Ereignisse)
Suizidversuche und Suizide	(↔) (keine Ereignisse)
SUE	↔
UE	↔
Abbruch wegen UE	(M−)

M+ / M−: Beleg für eine Überlegenheit / Unterlegenheit von Mirtazapin
(M+) / (M−): Hinweis auf eine Überlegenheit / Unterlegenheit von Mirtazapin
↔: kein Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen
(↔): kein Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen bei unzureichender Datenlage
leere Zellen: keine Daten vorhanden

MIR: Mirtazapin; Plc: Placebo; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

5.3.3 Bupropion XL

5.3.3.1 Bupropion XL – Akutstudien

In Tabelle 136 ist zusammengefasst, zu welchen Zielgrößen in den Akutstudien tatsächlich Daten vorhanden waren, über die in den Abschnitten 5.3.3.1.1 bis 5.3.3.1.10 im Folgenden berichtet wird.

Die verwendeten Messinstrumente (Skalen) werden im Detail in Anhang G beschrieben.

Tabelle 136: Bupropion XL – Matrix der berichteten Zielgrößen in den Akutstudien

	Zielgröße										
	Depression (MADRS)								**Einzel-/Begleitsymptome**		
Studie	**Remission**	**Response**	**Mittlere Änderung**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Q-LES-Q)**	**Soziales Funktionsniveau (SDS)**	**UE/ SUE/Abbrecher wegen UE**	**Mortalität**	**Suizidalität/Suizide**	**Angst (HAMA)**	**Sexuelle Dysfunktion**	**Motivation und Energie (MEI)**
AK 130939	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
WXL 101497	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
SCT-MD-35	•	•	•			•	•	•	•	•	
AK 130940	•	•	•	•	•	•	•	•	•		•

HAMA: Hamilton Anxiety Scale; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale MEI: Motivation and Energy Inventory; Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire; SDS: Sheehan Disability Scale; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; XL: extended release

In den 3 Akutstudien AK 130939/40 und WXL 101497 gab es die Besonderheit, dass die Patienten auf Basis der HAMD-17 gescreent und eingeschlossen wurden (HAMD-17 ≥ 18), der Effekt der Behandlung aber auf Basis der MADRS ausgewertet wurde. Trotz der hohen Korrelation von HAMD-17 und MADRS war es möglich, dass ein auf Basis der HAMD-17 korrekt eingeschlossener Patient auf der MADRS schon das Kriterium für die Remission erfüllte (≤ 11). In der ITT-Auswertung wurden in allen 3 Studien Patienten mit einem MADRS-Wert zu Studienbeginn von ≤ 11 ausgeschlossen (bzgl. Remission).

Da in allen Studien jede Zielgröße mithilfe derselben Skala erhoben wurde, sind die Meta-Analysen der Auswertung nicht-dichotomisierter Operationalisierungen zunächst als gewichtete Mittelwertdifferenzen gerechnet worden. Nur wenn sich statistisch signifikante

Ergebnisse zeigten, wurden zusätzlich – zur Beurteilung der Relevanz des Effektes – standardisierte Mittelwertdifferenzen (Cohen's d) dargestellt.

Die Operationalisierungen dichotomisierter Zielgrößen sind für die eingeschlossenen Studien in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 137: Bupropion XL – Definitionen für Remission, Response und Rückfall

Studie	Definition Remission[a]	Definition Response[a]
Aktiv- und placebokontrolliert		
AK130939	*MADRS ≤ 11*	▪ *50 % Reduktion im MADRS-Wert von Studienbeginn bis -ende*
WXL101497	MADRS ≤ 11	▪ 50 % Reduktion im MADRS-Wert von Studienbeginn bis -ende
Placebokontrolliert		
SCT-MD-35	*MADRS ≤ 12*	▪ *50 % Reduktion im MADRS-Wert von Studienbeginn bis -ende*
Ältere Patienten		
AK130940	MADRS ≤ 11	▪ 50 % Reduktion im MADRS-Wert von Studienbeginn bis -ende

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Unterlagen der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Extrahierte Definitionen enthalten lediglich für diese Nutzenbewertung potentiell relevante Kriterien. Die Versionen der jeweiligen Skalen (z. B. HAMD) sind angegeben, soweit sie den vorliegenden Daten zu entnehmen waren.

MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale

5.3.3.1.1 Remission

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Remission sind in Tabelle 138 dargestellt. Trotz des oben erwähnten Ausschlusses der wenigen Patienten mit MADRS ≤ 11 zu Studienbeginn in den Studien AK 130939/40 und WXL 101497 wurde die Umsetzung des ITT-Prinzips als adäquat angesehen. Dies führte wegen der Erfüllung aller anderen Kriterien für ein niedriges Verzerrungspotenzial auch zu einem insgesamt niedrigen Verzerrungspotenzial für die Zielgröße Remission.

Tabelle 138: Bupropion XL – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Remission

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AK130939	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
WXL101497	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
SCT-MD-35	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
AK130940	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
ITT: Intention-to-Treat							

Ergebnisse

Die Ergebnisse der Meta-Analysen zur Remission sind in Abbildung 85 bis Abbildung 86 dargestellt, die zugrunde liegenden Daten in Tabelle 139.

Gegenüber Placebo zeigte sich in nur 1 von 4 Studien ein statistisch signifikanter Effekt, allerdings war die Richtung des Effektes in allen 4 Studien identisch. Es ergab sich (bei homogener Datenlage) ein statistisch signifikanter Effekt in der meta-anlytischen Zusammenfassung der 4 Studien.

Im Direktvergleich schnitt Bupropion XL gegenüber Venlafaxin XR in einer Studie statistisch signifikant schlechter ab. In der zweiten war der Effekt statistisch nicht signifikant, ging aber in dieselbe Richtung. Bei Abwesenheit von Heterogenität schnitt in der meta-analytischen Zusammenfassung Bupropion XL statistisch signifikant schlechter ab als Venlafaxin XR trotz eines Dosisvorteils von Bupropion XL gegenüber Venlafaxin XR (50 % bis 100 % der zugelassenen Dosierung für Bupropion XL im Vergleich zu 20 % bis 40 % für Venlafaxin XR).

Der Nutzen von Bupropion XL bezüglich der Zielgröße Remission in der Kurzzeitakuttherapie ist also belegt. Gegenüber Venlafaxin XR ist in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der Zielgröße Remission ein geringerer Nutzen von Bupropion XL belegt.

Remissionsraten in der MADRS
Bupropion vs. Placebo

Studie	Bupropion n/N	Placebo n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
AK130939	90/202	69/184		27.83	1.34	[0.89, 2.01]
WXL101497	87/187	63/197		26.84	1.85	[1.22, 2.80]
SCT-MD-35	50/133	36/130		17.07	1.57	[0.93, 2.65]
AK130940	79/207	68/203		28.25	1.23	[0.82, 1.84]
Gesamt (95%-KI)	306/729	236/714		100.00	1.46	[1.18, 1.82]

Heterogenität: Q=2.22, df=3 (p=0.527), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=3.48 (p=0.001), tau²=0.000

Abbildung 85: Meta-Analyse zur Remission: Bupropion XL gegenüber Placebo

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, OR: Odds Ratio, vs.: versus, XL: extended release

Remissionsraten in der MADRS
Bupropion vs. Venlafaxin

Studie	Bupropion n/N	Venlafaxin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
AK130939	90/202	106/189		51.15	0.63	[0.42, 0.94]
WXL101497	87/187	93/182		48.85	0.83	[0.55, 1.25]
Gesamt (95%-KI)	177/389	199/371		100.00	0.72	[0.54, 0.96]

Heterogenität: Q=0.92, df=1 (p=0.337), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-2.24 (p=0.025), tau²=0.000

Abbildung 86: Meta-Analyse zur Remission: Bupropion XL gegenüber Venlafaxin XR

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in Auswertung, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, OR: Odds Ratio, vs.: versus, XL: extended release, XR: extended release

Tabelle 139: Bupropion XL – Remissionsraten MADRS

Studie	N[a]	MADRS Remissionsrate n (%)[b,c]	Behandlungsunterschied[b] p-Wert	
			vs. Placebo-kontrolle	vs. Aktiv-kontrolle
Akutstudien				
Aktiv- und Placebokontrolliert				
AK130939[d]				
Bupropion XL	*202*	*90 (45)*	*0,170*	*k.A.*
Venlafaxin XR	*189*	*106 (56)*	*<0,001*	
Placebo	*184*	*69 (38)*		
WXL101497[d]				
Bupropion XL	*187*	*87* (47)	0,004	*k.A.*
Venlafaxin XR	*182*	*93* (51)	<0,001	
Placebo	*197*	*63* (32)		
Placebo kontrolliert				
SCT-MD-35[e]				
Bupropion XL	*133*	*50 (37,6)*	*k.A.; 0,202*	-
Placebo	*130*	*36 (27,7)*		
Ältere Patienten - placebokontrolliert				
AK130940[d]				
Bupropion XL	*207*	*79* (38)	0,167	-
Placebo	*203*	*68* (33)		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Unterlagen der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Zahl der Patienten in Auswertung aus ITT-Population
b: wenn nicht anders angegeben: LOCF- Auswertung
c: wenn nicht anders angegeben: Daten zu MADRS Remissionsdefinition aus Tabelle 137
d: Patienten in Auswertung nur wenn Baseline MADRS > 11
e: Die Escitalopram- und Escitalopram / Bupropion-Arme wurden wegen zulassungswidriger Dosierung nicht ausgewertet.

k.A.: keine Angaben; ITT: Intention-to-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; n: Patienten mit Remission; vs.: versus; XL: extended release; XR: extended release

5.3.3.1.2 Response

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Response sind in Tabelle 140 dargestellt. Das Verzerrungspotenzial war insgesamt niedrig für die Zielgröße Response.

Tabelle 140: Bupropion XL – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Response

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AK130939	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
WXL101497	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
SCT-MD-35	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
AK130940	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
ITT: Intention-to-Treat							

Ergebnisse

Die Ergebnisse der Meta-Analysen zur Response sind in Abbildung 87 bis Abbildung 88 dargestellt, die zugrunde liegenden Daten in Tabelle 141.

Ein ganz ähnliches Bild wie bei der Remission zeigte sich bei der Response. Gegenüber Placebo erbrachten 2 von 4 Studien einen statistisch signifikanten Unterschied; in der Meta-Analyse zeigte sich bei homogener Datenlage unter Bupropion XL eine statistisch signifikant höhere Responserate als unter Placebo.

Gegenüber Venlafaxin XR ergab sich in der Meta-Analyse bei Abwesenheit von Heterogenität wiederum ein statistisch signifikanter Vorteil für Venlafaxin XR bei fast identischen Ergebnissen der beiden Einzelstudien trotz des genannten Dosisvorteils von Bupropion XL.

Der Nutzen von Bupropion XL in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der Zielgröße Response ist also belegt. Gegenüber Venlafaxin XR ist in der Kurzzeitakuttherapie bezüglich der Zielgröße Response ein geringerer Nutzen von Bupropion XL belegt.

Responseraten in der MADRS
Bupropion vs. Placebo

Studie	Bupropion n/N	Placebo n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
AK130939	115/202	90/184		27.02	1.38	[0.92, 2.06]
WXL101497	106/187	90/197		26.83	1.56	[1.04, 2.33]
SCT-MD-35	58/133	44/130		17.45	1.51	[0.92, 2.49]
AK130940	109/207	87/203		28.69	1.48	[1.00, 2.19]
Gesamt (95%-KI)	388/729	311/714		100.00	1.48	[1.20, 1.82]

Heterogenität: Q=0.18, df=3 (p=0.981), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=3.67 (p=0.000), tau²=0.000

Abbildung 87: Meta-Analyse zur Response: Bupropion XL gegenüber Placebo

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Response, N: Zahl der Patienten in Auswertung, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, OR: Odds Ratio, vs.: versus, XL: extended release

Responseraten in der MADRS
Bupropion vs. Venlafaxin

Studie	Bupropion n/N	Venlafaxin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
AK130939	115/202	124/189		51.25	0.69	[0.46, 1.04]
WXL101497	106/187	118/182		48.75	0.71	[0.47, 1.08]
Gesamt (95%-KI)	221/389	242/371		100.00	0.70	[0.52, 0.94]

Heterogenität: Q=0.01, df=1 (p=0.936), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-2.37 (p=0.018), tau²=0.000

Abbildung 88: Meta-Analyse zur Response: Bupropion XL gegenüber Venlafaxin XR

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Response, N: Zahl der Patienten in Auswertung, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, OR: Odds Ratio, vs.: versus, XL: extended release, XR: extended release

Tabelle 141: Bupropion XL – Responseraten MADRS

Studie	N[a]	Ansprechrate in der MADRS n (%)[b,c]	Behandlungsunterschied[b] p-Wert	
			vs. Placebo-kontrolle	vs. Aktiv-kontrolle
Akutstudien				
Aktiv- und Placebokontrolliert				
AK130939[d]				
Bupropion XL	*202*	*115 (57)*	*0,155*	*k.A.*
Venlafaxin XR	*189*	*124 (66)*	*0,001*	
Placebo	*184*	*90 (49)*		
WXL101497[d]				
Bupropion XL	*187*	*106* (57)	0,033	*k.A.*
Venlafaxin XR	*182*	*118* (65)	<0,001	
Placebo	*197*	*90* (46)		
Placebo kontrolliert				
SCT-MD-35[e]				
Bupropion XL	*133*	*58 (43,6)*	*k.A.; 0,142*	-
Placebo	*130*	*44 (33,8)*		
Ältere Patienten – placebokontrolliert				
AK130940[d]				
Bupropion XL	*207*	*109* (53)	0,014	-
Placebo	*203*	*87* (43)		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Zahl der Patienten in Auswertung aus ITT-Population.
b: wenn nicht anders angegeben: LOCF- Auswertung.
c: wenn nicht anders angegeben: Daten zur MADRS Responsedefinition aus Tabelle 137
d: unklar, warum Abweichungen von Zahlen der ITT-Population
e: Die Escitalopram und Escitalopram / Bupropion Arme werden wegen zulassungswidriger Dosierung nicht ausgewertet.

k.A.: keine Angaben; ITT: Intention-to-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; n: Patienten mit Response; vs.: versus; XL: extended release; XR: extended release

5.3.3.1.3 Mittlere Änderung der depressiven Symptomatik – kontinuierliche Daten

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials für die mittlere Änderung der depressiven Symptomatik sind in Tabelle 142 dargestellt. Das Verzerrungspotenzial war insgesamt niedrig für diese Zielgröße.

Tabelle 142: Bupropion XL – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße mittlere Änderung der depressiven Symptomatik

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AK130939	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
WXL101497	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
SCT-MD-35	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
AK130940	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
ITT: Intention-to-Treat							

Ergebnisse

Die Ergebnisse der Meta-Analysen zur mittleren Änderung der depressiven Symptomatik sind in Abbildung 89 bis Abbildung 90 dargestellt, die zugrunde liegenden Daten in Tabelle 143.

Die Auswertung der mittleren Veränderung der MADRS zeigte in 1 von 4 Studien einen statistisch signifikanten Vorteil von Bupropion XL gegenüber Placebo. Die meta-analytische Zusammenfassung zeigte dann bei Abwesenheit von Heterogenität einen statistisch signifikanten, aber kleinen Effekt.

In der Literatur fanden sich keine validierten Angaben zur Einschätzung der Relevanz von Effekten auf der MADRS, 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 [52]. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag in der Meta-Analyse für den Vergleich von Bupropion XL und Placebo mit −0,17 unterhalb eines kleinen Effekts. Die Relevanz des beobachteten Effekts konnte damit nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Der direkte Vergleich von Bupropion XL und Venlafaxin XR zeigte in der Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil von Venlafaxin XR. Die Relevanz des Gruppenunterschieds blieb wiederum unsicher, weil die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen mit einem Wert von 0,17 unterhalb eines kleinen Effekts gemäß einer Interpretation von Cohen's d lag.

Der Nutzen von Bupropion XL gegenüber Placebo in der Kurzzeitakuttherapie ist hinsichtlich der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik nicht belegt.

Im Vergleich von Bupropion XL und Venlafaxin XR ist in der Kurzzeitakuttherapie ein geringerer Nutzen von Bupropion XL gegenüber Venlafaxin XR hinsichtlich der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik nicht belegt.

Veränderung der MADRS
Bupropion vs. Placebo

Studie	Bupropion n	Bupropion Mittel	Bupropion SD	Placebo n	Placebo Mittel	Placebo SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
AK130939	202	-14.70	9.95	186	-13.20	10.91		23.85	-1.50 [-3.58, 0.58]
WXL101497	187	-16.00	9.57	197	-13.50	9.82		27.52	-2.50 [-4.44, -0.56]
SCT-MD-35	133	-11.70	10.38	130	-10.60	9.12		18.59	-1.10 [-3.46, 1.26]
AK130940	210	-13.90	9.56	204	-12.40	9.71		30.04	-1.50 [-3.36, 0.36]
Gesamt (95%-KI)	732			717				100.00	-1.70 [-2.72, -0.68]

Heterogenität: Q=0.98, df=3 (p=0.806), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-3.28 (p=0.001), tau²=0.000

Veränderung der MADRS
Bupropion vs. Placebo

Studie	Bupropion n	Bupropion Mittel	Bupropion SD	Placebo n	Placebo Mittel	Placebo SD	Cohens d (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	Cohens d 95%-KI
AK130939	202	-14.70	9.95	186	-13.20	10.91		26.79	-0.14 [-0.34, 0.06]
WXL101497	187	-16.00	9.57	197	-13.50	9.82		26.39	-0.26 [-0.46, -0.06]
SCT-MD-35	133	-11.70	10.38	130	-10.60	9.12		18.21	-0.11 [-0.35, 0.13]
AK130940	210	-13.90	9.56	204	-12.40	9.71		28.61	-0.16 [-0.35, 0.04]
Gesamt (95%-KI)	732			717				100.00	-0.17 [-0.27, -0.07]

Heterogenität: Q=1.04, df=3 (p=0.793), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-3.26 (p=0.001), tau²=0.000

Abbildung 89: Meta-Analyse zur mittleren Änderung auf der MADRS: Bupropion XL gegenüber Placebo. Oben: gewichtetes Mittel der MADRS-Skalenwerte, unten: standardisierte Mittelwertdifferenz (Cohen's d)

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference, XL: extended release

Veränderung der MADRS
Bupropion vs. Venlafaxin

Studie	Bupropion n	Bupropion Mittel	Bupropion SD	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
AK130939	202	-14.70	9.95	193	-17.00	11.11		46.44	2.30 [0.22, 4.38]
WXL101497	187	-16.00	9.57	185	-17.10	9.52		53.56	1.10 [-0.84, 3.04]
Gesamt (95%-KI)	389			378				100.00	1.66 [0.24, 3.08]

Heterogenität: Q=0.68, df=1 (p=0.409), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=2.29 (p=0.022), tau²=0.000

Veränderung der MADRS
Bupropion vs. Venlafaxin

Studie	Bupropion n	Bupropion Mittel	Bupropion SD	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	Cohens d (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	Cohens d 95%-KI
AK130939	202	-14.70	9.95	193	-17.00	11.11		51.38	0.22 [0.02, 0.42]
WXL101497	187	-16.00	9.57	185	-17.10	9.52		48.62	0.12 [-0.09, 0.32]
Gesamt (95%-KI)	389			378				100.00	0.17 [0.03, 0.31]

Heterogenität: Q=0.51, df=1 (p=0.476), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=2.32 (p=0.020), tau²=0.000

Abbildung 90: Meta-Analyse zur mittleren Änderung auf der MADRS: Bupropion XL gegenüber Venlafaxin XR. Oben: gewichtetes Mittel der MADRS-Skalenwerte, unten: standardisierte Mittelwertdifferenz (Cohen's d)

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference, XL: extended release, XR: extended release

Tabelle 143: Bupropion XL – Mittlere Veränderung der MADRS

Studie	N[a]	Wert bei Studienbeginn (SD)	Wert zum Studienende (SD)[b]	Änderung verglichen zu Studienbeginn[b,c] (SE)	Behandlungsunterschied Differenz [95 %-KI]; p-Wert vs. Placebo	vs. Aktivkontrolle
Aktiv- und Placebokontrolliert						
AK130939						
Bupropion XL	*202*	*30,6 (4,9)*	*14,9 (10,8)*	*−14,7[d] (0,7)*	*−1,5[d] [−3,5; 0,5]; 0,146*	*2,3[d] [0,3; 4,3];<0,05*
Venlafaxin XR	*189*	*30,1 (5,1)*	*12,3 (10,4)*	*−17,0[d] (0,8)*	*−3,8[d] [−5,8;−1,8]; <0,001*	
Placebo	*184*	*30,6 (5,2)*	*16,3 (11,2)*	*−13,2[d] (0,8)*		
WXL101497						
Bupropion XL	*187*	30,4 *(4,5)*	*14,3 (10,4)*	−16,0[d] *(0,7)*	*−2,5[d] [−4,2; −0,7];* 0,006	*1,1[d]* [−0,7; 2,9]; n.s.
Venlafaxin XR	*185*	30,0 *(4,6)*	*12,7 (9,6)*	−17,1[d] *(0,7)*	*−3,6[d] [−5,4; −1,8];* 0,001	
Placebo	*197*	30,4 *(4,7)*	*16,8 (9,8)*	−13,5[d] *(0,7)*		
Placebo kontrolliert						
SCT-MD-35[e]						
Bupropion XL	*133*	*29,1 (4,2)*	*17,5 (10,3)*	*-11,7[d] (0,9)*	*−1,1[d] [−3,4; 1,2]; 0,352*	-
Placebo	*130*	*30,3 (4,0)*	*19,5 (9,7)*	*-10,6[d] (0,8)*		
Ältere Patienten – placebokontrolliert						
AK130940						
Bupropion XL	*207*	*29,5 (4,9)*	*15,8 (9,7)*	−13,9[d] *(0,7)*	*−1,5[d] [−3,2; 0,2];* 0,085	-
Placebo	*203*	*29,8 (4,9)*	*17,3 (10,3)*	−12,4[d] *(0,7)*		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population
b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF Auswertung.
c: negative Änderung im Lauf der Studie: Verbesserung der Symptomatik
d: adjustierte Werte (LS means).
e: Die Escitalopram und Escitalopram / Bupropion Arme werden wegen zulassungswidriger Dosierung nicht ausgewertet.

ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; n.s.: nicht signifikant; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus; XL: extended release; XR: extended release

5.3.3.1.4 Soziales Funktionsniveau

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

In den Akutstudien wurde das soziale Funktionsniveau mithilfe der Sheehan Disability Scale (SDS) erfasst. Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Tabelle 144 dargestellt. Das Verzerrungspotenzial wurde in 1 der 3 Studien aufgrund eines großen Unterschiedes zwischen den Studienarmen der in die Bewertung eingegangenen Patienten als hoch eingestuft.

Tabelle 144: Bupropion XL – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Soziales Funktionsniveau

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AK130939	Niedrig	Ja	Inadäquat[a,b]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch
WXL101497	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
AK130940	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig

a: Auswertepopulation < 15 % kleiner als Population der behandelten Patienten, Differenz zwischen Studienarmen > 5 % absolut

b: führt zu einem hohen Verzerrungspotenzial

ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse

Den Studienberichten war nicht zu entnehmen, ob die Version der SDS, die vom Patienten ausgefüllt wird, oder diejenige, die der Arzt ausfüllt, verwendet wurde. Die Ergebnisse zur mittleren Änderung des Gesamtscores sind in Abbildung 91 bis Abbildung 92 dargestellt, die zugrunde liegenden Daten in Tabelle 145.

Die Auswertung der Veränderung der SDS zeigte in allen 3 Studien einen statistisch signifikanten Vorteil von Bupropion XL gegenüber Placebo. Die meta-analytische Zusammenfassung zeigte dann bei Abwesenheit von Heterogenität einen statistisch signifikanten Effekt.

In der Literatur fanden sich keine validierten Angaben zur Einschätzung der Relevanz von Effekten auf der SDS, 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 [52]. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag in der Meta-Analyse für den Vergleich von Bupropion XL und Placebo mit −0,28 oberhalb eines kleinen Effekts. Die obere Grenze des 95 %-KI unterschritt mit −0,16 allerdings die Schwelle für einen kleinen Effekt. Die Relevanz des beobachteten Effekts konnte damit nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Gegenüber Venlafaxin XR ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Der Nutzen von Bupropion XL gegenüber Placebo hinsichtlich der Zielgröße soziales Funktionsniveau in der Kurzzeitakuttherapie ist damit nicht belegt.

Es gibt hinsichtlich dieser Zielgröße in der Kurzzeitakuttherapie keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Bupropion XL gegenüber Venlafaxin XR.

Abbildung 91: Meta-Analyse zur mittleren Änderung der SDS: Bupropion XL gegenüber Placebo. Oben: gewichtetes Mittel der SDS-Skalenwerte, unten: standardisierte Mittelwertsdifferenz (Cohen's d)

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SDS: Sheehan Disability Scale, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference, XL: extended release

Veränderung der SDS
Bupropion vs. Venlafaxin

Studie	Bupropion n	Bupropion Mittel	Bupropion SD	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
AK130939	188	-7.80	8.23	167	-9.20	8.01		44.38	1.40 [-0.29, 3.09]
WXL101497	174	-8.40	7.12	176	-9.00	7.30		55.62	0.60 [-0.91, 2.11]
Gesamt (95%-KI)	362			343				100.00	0.96 [-0.17, 2.08]

Heterogenität: Q=0.48, df=1 (p=0.489), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=1.66 (p=0.097), tau²=0.000

Abbildung 92: Meta-Analyse zur mittleren Änderung auf SDS: Bupropion XL gegenüber Venlafaxin XR

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, SDS: Sheehan Disability Scale, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference, XL: extended release, XR: extended release

Tabelle 145: Bupropion XL – soziales Funktionsniveau (SDS)

Studie	N[a]	Wert zum Studienbeginn (SD)[b]	Wert bei Studienende (SD)[b]	Änderung verglichen zu Studienbeginn (SE)	Gruppenunterschied [95 %-KI]; p-Wert vs. Placebo	vs. Aktivkontrolle
Aktiv- und placebokontrolliert						
AK130939						
Bupropion XL	*188*	*20,7 (5,16)*	*12,5 (8,27)*	*−7,8 (0,6)*[c]	*−2,0 [−3,6; −0,4]; 0,013*[d]	*k.A.*
Venlafaxin XR	*167*	*20,8 (4,96)*	*11,0 (8,69)*	*−9,2 (0,62)*[c]	*−3,3 [−5,0; −1,7]; <0,001*[d]	
Placebo	*171*	*21 (4,89)*	*14,5 (8,63)*	*−5,8 (0,62)*[c]		
WXL101497						
Bupropion XL	*174*	*20,4 (4,64)*	*11,5 (7,98)*	−8,4 *(0,54)*[c]	*−2,2 [−3,6; -0,7];* 0,003[d]	*k.A.*
Venlafaxin XR	*176*	*20 (5,30)*	*10,5 (7,73)*	−9,0 *(0,55)*[c]	*−2,7 [-4,1; −1,3];* <0,001[d]	
Placebo	*185*	*20 (4,80)*	*13,3 (7,62)*	−6,2 *(0,53)*[c]		
Ältere Patienten – placebokontrolliert						
AK130940						
Bupropion XL	*184*	*17,7 (5,63)*	*9,7 (7,19)*	−7,8 *(0,55*[c]	*−2,1 [−3,6; −0,7];* 0,003[d]	-
Placebo	*177*	*17,8 (5,91)*	*11,6 (7,23)*	−5,7 *(0,58)*[c]		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population
b: Größere Werte bedeuten geringeres soziales Funktionsniveau
c: adjustierte Werte (LS means) für die Patienten mit einer Messung bei Baseline und Woche 8
d: p-Wert aus ANCOVA

ANCOVA: Analysis of covariance; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; SD: Standardabweichung; SDS: Sheehan Disability Scale; SE: Standardfehler; vs.: versus; XL: extended release; XR: extended release

5.3.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

In den Akutstudien wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mithilfe der Kurzversion des Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q) erfasst. Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Tabelle 146 dargestellt. Das Verzerrungspotenzial wurde in allen Studien als niedrig eingestuft.

Tabelle 146: Bupropion XL – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AK130939	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
WXL101497	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
AK130940	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
ITT: Intention-to-Treat							

Ergebnisse

Die Ergebnisse zur mittleren Änderung des Gesamtscores des Q-LES-Q sind in Abbildung 93 bis Abbildung 94 dargestellt, die zugrunde liegenden Daten in Tabelle 147.

Nur 1 von 3 Studien zeigte einen statistisch signifikanten Effekt von Bupropion XL gegenüber Placebo. Erst die meta-analytische Zusammenfassung erbringt einen statistisch signifikanten Effekt.

In der Literatur fanden sich keine validierten Angaben zur Einschätzung der Relevanz von Effekten auf dem Q-LES-Q, 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 [52]. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag in der Meta-Analyse für den Vergleich von Bupropion XL und Placebo mit 0,22 oberhalb eines kleinen Effekts. Die untere Grenze des 95 %-KI unterschritt mit 0,11 allerdings die Schwelle für einen kleinen Effekt. Die Relevanz des beobachteten Effekts konnte damit nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Im Vergleich zu Venlafaxin XR ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Der Nutzen von Bupropion XL gegenüber Placebo hinsichtlich der Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Kurzzeitakuttherapie ist damit nicht belegt.

Es gibt hinsichtlich dieser Zielgröße keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Bupropion XL gegenüber Venlafaxin XR in der Kurzzeitakuttherapie.

Abbildung 93: Meta-Analyse zur mittleren Änderung auf dem Q-LES-Q: Bupropion XL gegenüber Placebo. Oben: gewichtetes Mittel der Q-LES-Q-Skalenwerte, unten: standardisierte Mittelwertdifferenz (Cohen's d)

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, XL: extended release

Veränderung des Q-LES-Q
Bupropion vs. Venlafaxin

Studie	Bupropion n	Bupropion Mittel	Bupropion SD	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
AK130939	187	21.50	19.14	169	24.00	19.50		46.20	-2.50 [-6.52, 1.52]
WXL101497	174	21.90	17.15	177	21.10	17.30		53.80	0.80 [-2.80, 4.40]
Gesamt (95%-KI)	361			346				100.00	-0.72 [-3.95, 2.50]

Heterogenität: Q=1.43, df=1 (p=0.231), I²=30.3%
Gesamteffekt: Z Score=-0.44 (p=0.660), tau²=1.650

Abbildung 94: Meta-Analyse zur mittleren Änderung auf dem Q-LES-Q: Bupropion XL gegenüber Venlafaxin XR

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, XL: extended release, XR: extended release

Tabelle 147: Bupropion XL – gesundheitsbezogene Lebensqualität (Q-LES-Q)[a]

Studie	N[b]	Wert zum Studienbeginn[c] (SD)	Wert zum Studienende[c] (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn[d,e] (SE)	Gruppenunterschied [95 %-KI]; p-Wert	
					vs. Placebo	vs. Aktivkontrolle
Aktiv- und placebokontrolliert						
AK130939						
Bupropion XL	*187*	*31,7 (12,2)*	*54,2 (19,8)*	*21,5 (1,4)*[f]	*3,2 [−0,8; 7,1]*[f]*; 0,113*[g]	*k.A.*
Venlafaxin XR	*169*	*32,0 (12,6)*	*58,2 (20,9)*	*24,0 (1,5)*[f]	*5,7 [1,6; 9,7]*[f]*; 0,006*[g]	
Placebo	*167*	*30,7 (11,7)*	*51,0 (20,7)*	*18,3 (1,5)*[f]		
WXL101497						
Bupropion XL	*174*	*33,1 (11,4)*	*56,0 (18,4)*	21,9 *(1,3)*[f]	*5,8 [2,4; 9,2]*[f]*;* <0,001[g]	*k.A.*
Venlafaxin XR	*177*	*35,3 (12,2)*	*57,0 (18,6)*	21,1 *(1,3)*[f]	*5,0 [1,6; 8,4]*[f]*;* 0,004[g]	
Placebo	*192*	*32,6 (12,1)*	*50,0 (18,4)*	16,1 *(1,3)*[f]		
Ältere Patienten – placebokontrolliert						
AK130940						
Bupropion XL	*187*	*36,9 (12,1)*	*55,6 (16,1)*	*18,7 (1,2)*[f]	*3,0 [−0,1; 6,1]*[f]*; 0,061*[g]	-
Placebo	*180*	*37,8 (11,9)*	*53,1 (16,4)*	*15,7 (1,3)*[f]		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.
a: In allen Studien wurde der sogenannte Gesamtscore der Kurzversion des Fragebogens, d. h. die Werte für die Subskala „Generelle Aktivität“ berichtet.
b: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population
c: Mittelwert in Prozent (Anteil der maximal erreichbaren Scores).
d: positive Veränderungswerte bezeichnen eine Verbesserung der Gesundheitsbezogene Lebensqualität
e: LOCF
f: adjustierte Werte (Least-Square mean)
g: p-Wert aus ANCOVA

ANCOVA: Analysis of covariance; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angaben; LOCF: Last Observation Carried Forward; Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus; XL: extended release; XR: extended release

5.3.3.1.6 Akutstudien – Einzel- und Begleitsymptome

In den Akutstudien wurden die Einzel- bzw. Begleitsymptome Angst (mithilfe der Hamilton Anxiety Scale [HAMA]) bzw. Motivation und Energie (mithilfe des Motivation and Energy Inventory [MEI]) erfasst. Gemäß Berichtsplan sollten Einzel- und Begleitsymptome nur dann bewertet werden, wenn im betreffenden Studienpool ein Nutzennachweis hinsichtlich der antidepressiven Wirkung erbracht worden war. Da der Gesamtstudienpool, in dem diese beiden Maße erhoben wurden, einen Nutzennachweis erbracht hat, wurden die Werte der HAMA und des MEI extrahiert und ausgewertet (siehe Anhang G zu den Messinstrumenten).

Angst

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Tabelle 148 dargestellt. Das Verzerrungspotenzial wurde insgesamt als niedrig eingestuft.

Tabelle 148: Bupropion XL – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Angst

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AK130939	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
WXL101497	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
SCT-MD-35	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
AK130940	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
ITT: Intention-to-Treat							

Ergebnisse

Die Ergebnisse zur mittleren Änderung des Gesamtscores der HAMA sind in Abbildung 95 bis Abbildung 96 dargestellt, die zugrunde liegenden Daten in Tabelle 149.

Die Ergebnisse ähneln wiederum stark denen zur Auswertung der antidepressiven Wirkung mit kontinuierlichen Daten. Nur 1 Studie zeigt einen statistisch signifikanten Effekt bezüglich der Reduktion der Angstsymptome gegenüber Placebo. Die Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Effekt.

In der Literatur fanden sich keine validierten Angaben zur 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 [52]. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag in der Meta-Analyse für den Vergleich von Bupropion XL und Placebo mit −0,17 unterhalb eines kleinen Effekts. Die Relevanz des beobachteten Effekts konnte damit nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Gegenüber Venlafaxin XR ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der mittleren Änderung der HAMA.

Der Nutzen von Bupropion XL gegenüber Placebo hinsichtlich der Zielgröße Angst in der Kurzzeitakuttherapie ist damit nicht belegt.

Es gibt hinsichtlich der Zielgröße Angst keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Bupropion XL gegenüber Venlafaxin XR in der Kurzzeitakuttherapie.

Veränderung des HAMA
Bupropion vs. Placebo

Studie	Bupropion n	Bupropion Mittel	Bupropion SD	Placebo n	Placebo Mittel	Placebo SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
AK130939	178	-10.10	8.00	161	-8.80	8.88		18.97	-1.30 [-3.11, 0.51]
WXL101497	170	-11.50	7.82	180	-9.80	6.71		26.43	-1.70 [-3.23, -0.17]
SCT-MD-35	123	-5.80	6.65	125	-4.50	6.71		22.39	-1.30 [-2.96, 0.36]
AK130940	209	-8.10	7.23	202	-7.30	7.11		32.21	-0.80 [-2.19, 0.59]
Gesamt (95%-KI)	680			668				100.00	-1.24 [-2.03, -0.46]

Heterogenität: Q=0.74, df=3 (p=0.863), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-3.1 (p=0.002), tau²=0.000

Veränderung des HAMA
Bupropion vs. Placebo

Studie	Bupropion n	Bupropion Mittel	Bupropion SD	Placebo n	Placebo Mittel	Placebo SD	Cohens d (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	Cohens d 95%-KI
AK130939	178	-10.10	8.00	161	-8.80	8.88		25.13	-0.15 [-0.37, 0.06]
WXL101497	170	-11.50	7.82	180	-9.80	6.71		25.89	-0.23 [-0.44, -0.02]
SCT-MD-35	123	-5.80	6.65	125	-4.50	6.71		18.40	-0.19 [-0.44, 0.05]
AK130940	209	-8.10	7.23	202	-7.30	7.11		30.58	-0.11 [-0.31, 0.08]
Gesamt (95%-KI)	680			668				100.00	-0.17 [-0.28, -0.06]

Heterogenität: Q=0.76, df=3 (p=0.858), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-3.1 (p=0.002), tau²=0.000

Abbildung 95: Meta-Analyse zur mittleren Änderung auf der HAMA: Bupropion XL gegenüber Placebo. Oben: gewichtetes Mittel der HAMA-Skalenwerte, unten: standardisierte Mittelwertdifferenz (Cohen's d)

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

Veränderung des HAMA
Bupropion vs. Venlafaxin

Studie	Bupropion n	Bupropion Mittel	Bupropion SD	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
AK130939	178	-10.10	8.00	161	-11.70	8.88		45.86	1.60 [-0.21, 3.41]
WXL101497	170	-11.50	7.82	164	-12.30	7.68		54.14	0.80 [-0.86, 2.46]
Gesamt (95%-KI)	348			325				100.00	1.17 [-0.06, 2.39]

Heterogenität: Q=0.41, df=1 (p=0.523), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=1.87 (p=0.062), tau²=0.000

Abbildung 96: Meta-Analyse zur mittleren Änderung auf der HAMA: Bupropion XL gegenüber Venlafaxin XR

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

Tabelle 149: Bupropion XL – Angst (HAMA)

Kontrolle Studie	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn (SD)**	**Wert bei Studien-ende (SD)**	**Änderung verglichen zu Studien-beginn**[b,c] **(SE)**	**Gruppenunterschied Differenz [95 %-KI]; p-Wert**	
					vs. Placebo	**vs. Aktiv-kontrolle**
Aktiv- und placebokontrolliert						
AK130939						
Bupropion XL	*178*	*23,0 (6,5)*	*12,5 (8,8)*	*−10,1*[d] *(0,6)*	*−1,3*[d] *[−3,0; 0,4]; 0,141*[e]	*k.A.*
Venlafaxin XR	*161*	*22,5 (6,8)*	*10,6 (8,5)*	*−11,7*[d] *(0,7)*	*−2,8*[d] *[−4,6; −1,1]; 0,002*[e]	
Placebo	*161*	*23,6 (6,8)*	*14,0 (8,8)*	*−8,8*[d] *(0,7)*		
WXL101497						
Bupropion XL	170	*22,0 (6,5)*	*10,5 (8,2)*	−11,5[d] (0,6)	*−1,7*[d] *[−3,2; −0,3];* 0,019[e]	*k.A.*
Venlafaxin XR	164	*22,6 (6,1)*	*9,5 (7,8)*	−12,3[d] (0,6)	*−2,5*[d] *[−4,0; −1,1];* <0,001[e]	
Placebo	180	*21,8 (6,7)*	*11,9 (7,7)*	−9,8[d] (0,5)		
SCT-MD-35[f]						
Bupropion XL	*123*	*16,2 (5,6)*	*10,6 (7,3)*	*−5,8*[d] *(0,6)*	*−1,3 [−2,8; 0,1]; 0,075*[e]	-
Placebo	*125*	*16,7 (5,0)*	*12,0 (6,5)*	*−4,5*[d] *(0,6)*		
Ältere Patienten – placebokontrolliert						
AK130940						
Bupropion XL	*209*	*20,4 (5,5)*	*11,8 (7,1)*	*−8,1*[d] *(0,5)*	*−0,8*[d] *[−2,0; 0,4]; 0,187*[e]	-
Placebo	*202*	*20,3 (5,7)*	*12,3 (7,4)*	*−7,3*[d] *(0,5)*		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.
a: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population
b: negative Änderung im Lauf der Studie: Verbesserung der Symptomatik
c: wenn nicht anders angegeben, LOCF Auswertung.
d: adjustierte Werte (LS means)
e: p-Wert aus ANCOVA
f: Die Escitalopram und Escitalopram / Bupropion Arme werden wegen zulassungswidriger Dosierung nicht ausgewertet.

ANCOVA: Analysis of covariance; HAMA: Hamilton Anxiety Scale; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: least squares; SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler; vs.: versus; XL: extended release, XR: extended release

Motivation und Energie

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Tabelle 150 dargestellt. Das Verzerrungspotenzial wurde insgesamt als niedrig eingestuft.

Tabelle 150: Bupropion XL – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Motivation und Energie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AK130939	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
WXL101497	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
AK130940	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
ITT: Intention-to-Treat							

Ergebnisse

Die Ergebnisse zur mittleren Änderung des Gesamscore des MEI sind in Abbildung 97 bis Abbildung 98 dargestellt, die zugrunde liegenden Daten in Tabelle 151.

Die Ergebnisse zum MEI zeichneten sich durch eine moderate Heterogenität aus (I^2 = 29,4 %). Während 2 Studien statistisch signifikante Effekte gegenüber Placebo zeigten, fehlte dieser bei einer Studie. In der Meta-Analyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt beim Vergleich von Bupropion XL und Placebo hinsichtlich der mittleren Änderung auf dem MEI.

In der Literatur fanden sich keine validierten Angaben zur Einschätzung der Relevanz von Effekten auf dem MEI, 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 [52]. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag in der Meta-Analyse für den Vergleich von Bupropion XL und Placebo mit 0,27 oberhalb eines kleinen Effekts. Die untere Grenze des 95 %-KI unterschritt mit 0,12 allerdings die Schwelle für einen kleinen Effekt. Die Relevanz des beobachteten Effekts konnte damit nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Gegenüber Venlafaxin XR ergab sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied.

Der Nutzen von Bupropion XL gegenüber Placebo hinsichtlich der Zielgröße Motivation und Energie in der Kurzzeitakuttherapie ist damit nicht belegt.

Es gibt hinsichtlich dieser Zielgröße keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Bupropion XL gegenüber Venlafaxin XR in der Kurzzeitakuttherapie.

Abbildung 97: Meta-Analyse zur mittleren Änderung auf MEI: Bupropion XL gegenüber Placebo. Oben: gewichtetes Mittel der MEI-Skalenwerte, unten: standardisierte Mittelwertdifferenz (Cohen's d)

KI: Konfidenzintervall, MEI: Motivation and Energy Inventory, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference; XL: extended release

Veränderung der MEI
Bupropion vs. Venlafaxin

Studie	Bupropion n	Bupropion Mittel	Bupropion SD	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
AK130939	187	20.80	20.92	169	23.80	20.67		45.82	-3.00 [-7.32, 1.32]
WXL101497	174	24.60	18.99	178	25.90	19.08		54.18	-1.30 [-5.28, 2.68]
Gesamt (95%-KI)	361			347				100.00	-2.08 [-5.01, 0.85]

Heterogenität: Q=0.32, df=1 (p=0.571), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-1.39 (p=0.164), tau²=0.000

Abbildung 98: Meta-Analyse zur mittleren Änderung auf MEI: Bupropion XL gegenüber Venlafaxin XR

KI: Konfidenzintervall, MEI: Motivation and Energy Inventory, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference, XL: extended release, XR: extended release

Tabelle 151: Bupropion XL – Motivation und Energie (MEI)

Studie	N[a]	Wert bei Studienbeginn (SD)[b]	Wert bei Studienende (SD)[b]	Änderung verglichen zu Studienbeginn (SE)	Gruppenunterschied [95 %-KI]; p-Wert	
					vs. Placebo	vs. Aktivkontrolle
Aktiv- und placebokontrolliert						
AK130939						
Bupropion XL	*187*	*27,2 (13,49)*	*49,3 (22,12)*[c]	*20,8 (1,53)*[d]	*2,5 [−1,7; 6,6]; 0,245*[e]	k.A.
Venlafaxin XR	*169*	*26,4 (12,54)*	*53 (24,26)*[c]	*23,8 (1,59)*[d]	*5,5 [1,2; 9,7]; 0,012*[e]	
Placebo	*167*	*25,3 (12,80)*	*46,1 (22,39)*[c]	*18,3 (1,61)*[d]		
WXL101497						
Bupropion XL	*174*	*26,8 (12,95)*	*53,0 (20,6)*[f]	24,6 *(1,44)*[d]	*7,2 [3,5; 11,0];* <0,001[e]	k.A.
Venlafaxin XR	*178*	*27,1 (13,65)*	*54,9 (20,82)*[f]	25,9 *(1,43)*[d]	*8,5 [4,8 12,2];* <0,001[e]	
Placebo	*192*	*26,4 (12,79)*	*45,6 (20,14)*[f]	17,4 *(1,38)*[d]		
Ältere Patienten – placebokontrolliert						
AK130940						
Bupropion XL	*188*	*29,0 (13,85)*	*53,6 (19,91)*[g]	*23,6 (1,58)*[d]	*6,7 [2,7; 10,7];* 0,001[e]	
Placebo	*180*	*29,5 (15,16)*	*47,8 (19,71)*[g]	*16,9 (1,60)*[d]		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Zahl der Patienten in Auswertung aus ITT-Population.
b: Größere Werte bedeuten höhere Motivation und Energie.
c: Werte zum Studienende für 188 / 170 / 168 Patienten.
d: adjustierte Werte (LS means).
e: p-Wert aus ANCOVA.
f: Werte zum Studienende für 174 / 178 / 193 Patienten.
g: Werte zum Studienende für 189 / 180 Patienten.

ANCOVA: Analysis of covariance; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LS: least squares; MEI: Motivation and Energy Inventory, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler; vs.: versus; XL: extended release, XR: extended release

5.3.3.1.7 Mortalität

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Tabelle 152 dargestellt. Das Verzerrungspotenzial wurde insgesamt als niedrig eingestuft.

Tabelle 152: Bupropion XL – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Mortalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AK130939	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
WXL101497	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
SCT-MD-35	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
AK130940	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
ITT: Intention-to-Treat							

Ergebnisse

Keine der Studien war hinsichtlich des Designs und der Studiendauer darauf ausgerichtet, Mortalität zu untersuchen. Die Aussagekraft der Ergebnisse zu diesen Zielgrößen ist somit limitiert, die Daten liefern keine abschließende Klärung.

Tabelle 153 liefert einen vollständigen Überblick über die Daten zur Zielgröße Mortalität. Insgesamt gab es 3 Todesfälle in den 10 Studienarmen der 4 Akutstudien. Zwei traten im Placeboarm der Studie an älteren Patienten (65 Jahre und älter) auf, der dritte im Placeboarm der Studie SCT-MD-35.

Die Meta-Analysen zur Mortalität (siehe Anhang E) zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Akutbehandlung ergaben sich somit unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten keine Belege für einen Schaden oder größeren bzw. geringeren Schaden von Bupropion XL gegenüber Placebo oder Venlafaxin XR hinsichtlich der Zielgröße Mortalität.

Tabelle 153: Bupropion XL – Mortalität in den eingeschlossenen Studien

Studie **N**[a]	**Mortalität** **n (%)**
Aktiv- und placebokontrolliert	
AK130939	
Bupropion XL N=203	*0 (0)*
Venlafaxin XR N=198	*0 (0)*
Placebo N=187	*0 (0)*
WXL101497	
Bupropion XL N=187	0 (0)
Venlafaxin XR N=187	0 (0)
Placebo N=197	0 (0)
Placebokontrolliert	
SCT-MD-35[b]	
Bupropion XL N=134	*0 (0)*
Placebo N=133	*1 (<1)*
Ältere Patienten – placebokontrolliert	
AK130940	
Bupropion XL N=211	0 (0)
Placebo N=207	2 (<1)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Safety-Population
b: Die Escitalopram und Escitalopram / Bupropion Arme werden wegen zulassungswidriger Dosierung nicht ausgewertet.

n: Anzahl Todesfälle; XL: extended release; XR: extended release

5.3.3.1.8 Suizidalität / Suizidversuche / Suizide

Zur Bewertung des Effektes von Bupropion XL auf das Auftreten von Suizidalität bzw. Suizidversuchen/Suiziden wurde für diese Nutzenbewertung die Operationalisierung über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) gewählt. Hierbei wurden diejenigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berücksichtigt, welche anhand ihres Wortlauts Suizidalität als wahrscheinlich erscheinen ließen.

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Tabelle 154 dargestellt. Das Verzerrungspotenzial wurde insgesamt als niedrig eingestuft.

Tabelle 154: Bupropion XL – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zur Suizidalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AK130939	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
WXL101497	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
SCT-MD-35	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
AK130940	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
ITT: Intention-to-Treat							

Ergebnisse

Keine der Studien war hinsichtlich des Designs (Studiendauer und -größe) darauf ausgerichtet, Suizidalität zu untersuchen. Auch verhindert der systematische Ausschluss von Patienten mit hohem Suizidrisiko eine Beurteilung des Effektes von Bupropion XL in dieser von der schwerwiegendsten möglichen Folge einer Depression bedrohten Population. Die Aussagekraft der Ergebnisse zu diesen Zielgrößen ist somit limitiert, die Daten liefern keine abschließende Klärung. Tabelle 155 gibt einen vollständigen Überblick über die Daten zu den Zielgrößen zur Suizidalität.

Suizidalität

Aus den SUE zur Suizidalität ergaben sich bei 4 Patienten Ereignisse in Placeboarmen und bei einem Patient ein Ereignis in einem Venlafaxinarm der insgesamt 10 hier betrachteten Studienarme. Die Meta-Analysen zur Suizidalität (siehe Anhang E) zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg für einen Schaden oder größeren bzw. geringeren Schaden von Bupropion XL gegenüber Placebo oder Venlafaxin XR liegt unter Beachtung der limiterten Aussagekraft der Daten hinsichtlich der Zielgröße Suizidalität nicht vor.

Suizidversuche und Suizide

Insgesamt wurden ein Suizidversuch im Venlafaxinarm der Studie WXL101497 und ein vollendeter Suizid aus dem Placeboarm der Studie SCT-MD-35 berichtet. Die Meta-Analysen zu Suizidversuchen und Suiziden (siehe Anhang E) zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Beleg für einen Schaden oder größeren bzw. geringeren Schaden von Bupropion XL gegenüber Placebo oder Venlafaxin XR liegt unter Beachtung der limiterten Aussagekraft der Daten hinsichtlich der Zielgröße Suizidversuche und Suizide nicht vor.

Tabelle 155: Bupropion XL – Suizidalität, Suizidversuche / Suizide in den eingeschlossenen Studien

Studie **N[a]**	**SUE zu Suizidalität** **n (%)**	**SUE zu Suizidversuchen und Suiziden; n (%)**
Aktiv- und placebokontrolliert		
AK130939		
Bupropion XL N=203	*0 (0)*	*0 (0)*
Venlafaxin XR N=198	*0 (0)*	*0 (0)*
Placebo N=187	*1 (<1): Suizidale Depression*	*0 (0)*
WXL101497		
Bupropion XL N=187	0 (0)	0 (0)
Venlafaxin XR N=187	1 (<1): Suizidversuch	1 (<1): Suizidversuch
Placebo N=197	0 (0)	0 (0)
Placebo kontrolliert		
SCT-MD-35[b]		
Bupropion XL N=134	*0 (0)*	0 (0)
Placebo N=133	*2 (1,5)[c]: 1x Suizid, 1xSuizidgedanken*	1 (<1)[c]: Suizid
Ältere Patienten – placebokontrolliert		
AK130940		
Bupropion XL N=211	0 (0)	0 (0)
Placebo N=207	1 (<1): Suizidgedanken	0 (0)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Safety-Population
b: Die Escitalopram und Escitalopram / Bupropion Arme werden wegen zulassungswidriger Dosierung nicht ausgewertet.
c: Prozente errechnet

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; XL: extended release; XR: extended release

5.3.3.1.9 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse / unerwünschte Ereignisse / Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Tabelle 156 dargestellt. Das Verzerrungspotenzial wurde insgesamt als niedrig eingestuft.

Tabelle 156: Bupropion XL – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zu UE

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AK130939	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
WXL101497	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
SCT-MD-35	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
AK130940	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
ITT: Intention-to-Treat							

SUE

Die Raten der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) sind in Abbildung 99 bis Abbildung 100 dargestellt, die zugrunde liegenden Daten in Tabelle 157.

Die SUE-Raten waren insgesamt niedrig. In den 3 Studien der über 18-Jährigen traten insgesamt in den 8 Studienarmen bei 17 Patienten SUE auf (Studien AK130939, SCT-MD-35 und WXL101497), während in der Studie mit älteren Patienten (> 64 Jahre; AK130940) 12 Patienten SUE berichteten.

In der Meta-Analyse wurde bei homogener Datenlage ein statistisch signifikanter Unterschied von Bupropion XL im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Rate an Patienten mit mindestens einem SUE festgestellt – zugunsten von Bupropion XL. Im Vergleich von Bupropion XL zu Venlafaxin XR ergab sich in dieser Hinsicht kein statistisch signifikanter Unterschied.

Es ergibt sich somit in der Kurzzeitakuttherapie ein Beleg für einen geringeren Schaden von Bupropion XL gegenüber Placebo hinsichtlich der Zielgröße Gesamtrate SUE.

Gegenüber Venlafaxin XR ergibt sich für diese Zielgröße kein Beleg für einen geringeren oder einen größeren Schaden von Bupropion XL in der Kurzzeitakuttherapie.

Abbildung 99: Meta-Analyse der SUE-Raten: Bupropion XL gegenüber Placebo

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, N: Zahl der Patienten in der Safety-Population, OR: Odds Ratio, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus, XL: extended release

Abbildung 100: Meta-Analyse der SUE-Raten: Bupropion XL gegenüber Venlafaxin XR

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, N: Zahl der Patienten in der Safety-Population, OR: Odds Ratio, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus, XL: extended release, XR: extended release

Gesamtrate UE, Studienabbruch wegen UE

Die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse sind in Abbildung 101 bis Abbildung 102, die Abbruchraten wegen unerwünschter Ereignisse in Abbildung 103 in bis Abbildung 104 dargestellt, die zugrunde liegenden Daten in Tabelle 157.

Hinsichtlich der Zielgröße Gesamtrate an UE wurde für beide Vergleiche – Bupropion XL vs. Placebo (siehe Abbildung 101) und Bupropion XL vs. Venlafaxin XR (siehe Abbildung 102) – hohe Heterogenität festgestellt. Ein gemeinsamer Punktschätzer wurde daher in beiden Fällen nicht berechnet.

In beiden Fällen konnten keine Effektmodifikatoren identifiziert werden, die diese Heterogenität erklären würden. Die Gründe für die Heterogenität bleiben unklar.

Aus der qualitativen Zusammenfassung ergibt sich weder ein Schaden von Bupropion XL gegenüber Placebo noch ein größerer oder geringerer Schaden von Bupropion XL gegenüber Venlafaxin XR hinsichtlich der Zielgröße Gesamtrate an UE in der Kurzzeitakuttherapie.

In den Meta-Analysen zur Zielgröße Studienabbrüche wegen UE ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede – weder zwischen Bupropion XL und Placebo noch zwischen Bupropion XL und Venlafaxin XR.

Ein Beleg für einen Schaden von Bupropion XL gegenüber Placebo für den Studienabbruch wegen UE in der Kurzzeitakuttherapie liegt nicht vor. Auch gegenüber Venlafaxin XR ergab sich für diese Zielgröße kein Beleg für einen geringeren oder einen größeren Schaden von Bupropion XL in der Kurzzeitakuttherapie.

Abbildung 101: Meta-Analyse der UE-Raten: Bupropion XL gegenüber Placebo

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, N: Zahl der Patienten in der Safety-Population, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus, XL: extended release

Unerwünschte Ereignisse (Akutstudien)
Bupropion vs. Venlafaxin

Studie	Bupropion n/N	Venlafaxin n/N	OR 95%-KI	OR 95%-KI
AK130939	113/203	137/198		0.56 [0.37, 0.84]
WXL101497	88/187	93/187		0.90 [0.60, 1.35]

Heterogenität: Q=2.6, df=1 (p=0.107), I²=61.6%

Abbildung 102: Meta-Analyse der UE-Raten: Bupropion XL gegenüber Venlafaxin XR

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, N: Zahl der Patienten in der Safety-Population, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus, XL: extended release, XR:extended release

Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (Akutstudien)
Bupropion vs. Placebo

Studie	Bupropion n/N	Placebo n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
AK130939	11/203	12/187		26.95	0.84 [0.36, 1.94]
WXL101497	7/187	9/197		20.27	0.81 [0.30, 2.23]
SCT-MD-35	11/134	4/133		15.76	2.88 [0.89, 9.30]
AK130940	17/211	20/207		37.02	0.82 [0.42, 1.61]
Gesamt (95%-KI)	46/735	45/724		100.00	1.00 [0.61, 1.65]

Heterogenität: Q=3.82, df=3 (p=0.282), I²=21.4%
Gesamteffekt: Z Score=0.01 (p=0.992), tau²=0.057

Abbildung 103: Meta-Analyse der Abbruchraten wegen UE: Bupropion XL gegenüber Placebo

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Abbruch wegen unerwünschtes Ereignis, N: Zahl der Patienten in der Safety-Population, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus, XL: extended release

Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (Akutstudien)
Bupropion vs. Venlafaxin

Studie	Bupropion n/N	Venlafaxin n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
AK130939	11/203	15/198		65.58	0.70 [0.31, 1.56]
WXL101497	7/187	6/187		34.42	1.17 [0.39, 3.56]
Gesamt (95%-KI)	18/390	21/385		100.00	0.84 [0.44, 1.60]

Heterogenität: Q=0.55, df=1 (p=0.459), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.54 (p=0.588), tau²=0.000

Abbildung 104: Meta-Analyse der Abbruchraten wegen UE: Bupropion XL gegenüber Venlafaxin XR

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis, N: Zahl der Patienten in der Safety-Population, OR: Odds Ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus, XL: extended release, XR:extended release

Tabelle 157: Bupropion XL – unerwünschte Ereignisse in den eingeschlossenen Studien

Studie	N[a]	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse n (%)[b]	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse n (%)[b]	Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse n (%)[b,c]
Aktiv- und placebokontrolliert				
AK130939				
Bupropion XL	*203*	*113 (56)*	*1 (1)*	*11 (5)*
Venlafaxin XR	*198*	*137 (69)*	*3 (2)*	*15 (8)*
Placebo	*187*	*121 (65)*	*1 (1)*	*12 (6)*
WXL101497				
Bupropion XL	187	88 (47)	1 (1)	7 (4)
Venlafaxin XR	187	93 (50)	1 (1)	6 (3)
Placebo	197	95 (48)	4 (2)	9 (5)
Placebokontrolliert				
SCT-MD-35[d]				
Bupropion XL	*134*	*101 (75,4)*	*2 (1,5)*	*11 (8,2)*
Placebo	*133*	*87 (65,4)*	*4 (3,0)*	*4 (3,0)*
Ältere Patienten – placebokontrolliert				
AK130940				
Bupropion XL	211	*121 (57)*	*3 (1,4)*[e]	*17* (8)
Placebo	207	*122 (59)*	*9 (4,3)*[e]	*20* (10)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Safety-Population
b: auf Safety-Population basierend
c: 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.
d: Die Escitalopram und Escitalopram / Bupropion Arme werden wegen zulassungswidriger Dosierung nicht ausgewertet.
e: Prozentwert errechnet

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; XL: extended release; XR: extended release

5.3.3.1.10 Sexuelle Dysfunktion

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Tabelle 158 dargestellt. Das Verzerrungspotenzial wurde in den Studien AK 130939 und WXL 101497 als niedrig eingestuft, in der Studie SCT-MD-35 wegen mehr als 15 % fehlender Patienten als hoch.

Tabelle 158: Bupropion XL – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Sexuelle Dysfunktion

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AK130939	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
WXL101497	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
SCT-MD-35	Niedrig	Ja	Inadäquat[a,b]	Adäquat	Nein	Nein	Hoch

a: Auswertepopulation > 15 % kleiner als Population der behandelten Patienten
b: Führt zu einem hohen Verzerrungspotenzial

ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse

Die Meta-Analysen zur mittleren Änderung der sexuellen Dysfunktion auf dem Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ) sind in Abbildung 105 bis Abbildung 106 dargestellt, die zugrunde liegenden Daten in Tabelle 159.

Obwohl für das CSFQ eine MID für eine intraindividuelle Änderung definiert ist, lagen keine Responderdaten vor. Da sich in den Meta-Analysen der Scores kein statistisch signifikanter Effekt von Bupropion XL weder gegenüber Placebo noch gegenüber Venlafaxin XR zeigte, wurde auf eine Meta-Analyse basierend auf Cohen's d verzichtet.

In der Studie SCT-MD-35 ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Bupropion XL und Placebo zugunsten von Bupropion XL hinsichtlich der Zielgröße sexuelle Dysfunktion gemessen anhand der ASEX.

In der Literatur fanden sich keine validierten Angaben zur Einschätzung der Relevanz von Effekten auf der Arizona Sexual Experience Scale (ASEX), 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 [52]. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag für den Vergleich von Bupropion XL und Placebo mit −0,27 oberhalb eines kleinen Effekts. Die obere Grenze des 95 %-KI reichte mit −0,01 allerdings in den Bereich unterhalb eines kleinen Effekts hinein. Die Relevanz des beobachteten Effekts konnte damit nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Ein Beleg für einen Schaden von Bupropion XL gegenüber Placebo hinsichtlich der Zielgröße sexuelle Dysfunktion in der Kurzzeitakuttherapie liegt nicht vor. Auch gegenüber Venlafaxin XR ergab sich für diese Zielgröße kein Beleg für einen geringeren oder einen größeren Schaden von Bupropion XL in der Kurzzeitakuttherapie.

Veränderung der CSFQ
Bupropion vs. Placebo

Studie	Bupropion n	Bupropion Mittel	Bupropion SD	Placebo n	Placebo Mittel	Placebo SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
AK130939	184	4.20	8.90	163	3.90	8.55		46.27	0.30 [-1.54, 2.14]
WXL101497	169	6.00	8.06	177	5.10	8.12		53.73	0.90 [-0.81, 2.61]
Gesamt (95%-KI)	353			340				100.00	0.62 [-0.63, 1.87]

Heterogenität: Q=0.22, df=1 (p=0.639), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.98 (p=0.329), tau²=0.000

Abbildung 105: Meta-Analyse der sexuellen Dysfunktion anhand des CSFQ: Bupropion XL gegenüber Placebo

CSFQ: Changes in Sexual Functioning Questionnaire, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference, XL: extended release

Veränderung der CSFQ
Bupropion vs. Venlafaxin

Studie	Bupropion n	Bupropion Mittel	Bupropion SD	Venlafaxin n	Venlafaxin Mittel	Venlafaxin SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
AK130939	184	4.20	8.90	162	3.60	8.65		45.47	0.60 [-1.25, 2.45]
WXL101497	169	6.00	8.06	174	5.20	7.91		54.53	0.80 [-0.89, 2.49]
Gesamt (95%-KI)	353			336				100.00	0.71 [-0.54, 1.96]

Heterogenität: Q=0.02, df=1 (p=0.876), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=1.11 (p=0.266), tau²=0.000

Abbildung 106: Meta-Analyse der sexuellen Dysfunktion anhand des CSFQ: Bupropion XL gegenüber Venlafaxin XR

CSFQ: Changes in Sexual Functioning Questionnaire, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference, XL: extended release, XR: extended release

Tabelle 159: Bupropion XL – sexuelle Dysfunktion

Studie	Skala N[a]	Gesamtscore Mittelwert bei Studienanfang (SD)	Gesamtscore Mittelwert bei Studienende (SD)	Änderung im Vergleich zu Studienanfang LS mean (SE)	Behandlungsunterschied Differenz [95 %-KI]; p-Wert	
					vs. Placebo	vs. Aktivkontrolle
Aktiv- und placebokontrolliert						
AK130939	*CSFQ*[b]					
Bupropion XL	*184*	*36,5 (9,91)*	*40,5 (11,38)*	*4,2 (0,63)*	*0,3 [−1,4; 2,0]; 0,758*	*k.A.*
Venlafaxin XR	*162*	*36,6 (10,32)*	*40,7 (11,53)*	*3,6 (0,68)*	*−0,3 [−2,0; 1,5]; 0,765*	
Placebo	*163*	*35,1 (9,56)*	*39,8 (11,58)*	*3,9 (0,67)*		
WXL101497	*CSFQ*[b]					
Bupropion XL	169	*35,2 (9,18)*	*41,2 (10,96)*	*6,0 (0,62)*	*1,0 [−0,5; 2,5]; 0,202*	*k.A.*
Venlafaxin XR	174	*35,8 (9,39)*	*40,8 (11,28)*	*5,2 (0,6)*	*0,1 [−1,4; 1,6]; 0,894*	
Placebo	177	*35,9 (9,00)*	*40,6 (9,83)*	*5,1 (0,61)*		
Placebo kontrolliert						
SCT-MD-35	*ASEX*[c]					
Bupropion XL	*115*	*18,3 (5,8)*	*16,6 (6,4)*	*−1,6 (4,0)*[d]	*k.A.* (0,045)[e]	
Placebo	*107*	*18,0 (4,9)*	*17,7 (5,3)*	*−0,5 (4,0)*[d]		
				Cohen's d	−0,27 [−0,53; −0,01]	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung.
b: größere Werte bedeuten höhere sexuelle Funktion
c: größere Werte bedeuten geringere sexuelle Funktion
d: Mean (SD)
e: Eigene Berechnung: t-Test
ASEX: Arizona Sexual Experience Scale; CSFQ: Changes in Sexual Functioning Questionnaire; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus; XL: extended release; XR: extended release

5.3.3.2 Akutstudien – Sensitivitätsanalysen

Die Ergebnisse der 4 eingeschlossenen Studien zeigten bis auf 2 Ausnahmen (UE-Raten beim Vergleich Bupropion XL vs. Placebo [Abbildung 101] bzw. Bupropion XL vs. Venlafaxin XR, [Abbildung 102]) ausschließlich keine oder niedrige Heterogenität. Da sich die 4 Studien sowohl hinsichtlich ihres Designs und Ein-/Ausschlusskriterien als auch hinsichtlich der tatsächlich eingeschlossenen Populationen stark ähneln und das Verzerrungspotenzial in allen Studien für die Zielgröße Gesamtrate an UE niedrig war, konnten keine Effektmodifikatoren identifiziert werden. Sensitivitätsanalysen wurden deshalb nicht durchgeführt. Die Gründe für die Heterogenität bleiben unklar.

5.3.3.3 Akutstudien – Subgruppenanalysen

Für die im Berichtsplan spezifizierten Subgruppen gab es nach den Subgruppen differenzierte Daten *innerhalb* der Studien nur von folgenden Kovariablen:

- Alter (siehe Tabelle 197 in Anhang D)
- Geschlecht (siehe Tabelle 198 in Anhang D)
- Schweregrad (siehe Tabelle 161)

Die Subgruppendaten lagen ausschließlich für die Zielgröße mittlere Änderung des Gesamtscores auf der MADRS in den 3 von GSK gesponsorten Studien vor. Aus der Studie SCT-MD-35 wurden keine nach Subgruppenmerkmalen differenzierte Daten berichtet.

Der Zusammenhang zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlungseffekt wurde mithilfe von Meta-Regressionsanalysen untersucht.

Die Ergebnisse der Meta-Regressionsanalysen sind in Tabelle 160 dargestellt.

Schweregrad

Es ergab sich nur ein Hinweis auf eine Interaktion (definiert als $p < 0,2$) zwischen Schweregrad und Intervention beim Vergleich von Bupropion XL zu Placebo hinsichtlich der mittleren Änderung des Gesamtscores auf der MADRS ($p = 0,146$).

Tabelle 160: Meta-Regressionsanalysen zu den Subgruppen differenziert innerhalb der Studien

Kovariable	Zielgröße	Komparator	Steigung	Interaktions-test (p-Wert)
Subgruppendaten innerhalb jeder Studie				
Schweregrad MADRS > 30 vs. MADRS ≤ 30	*Gesamtscore MADRS*	*Placebo*	−1,7684	0,146
	Gesamtscore MADRS	*Venlafaxin XR*	−0,5913	0,746
Geschlecht Frauen vs. Männer	*Gesamtscore MADRS*	*Placebo*	−0,6803	0,526
	Gesamtscore MADRS	*Venlafaxin XR*	1,5660	0,326
Alter Mittelpunkt der Altersintervalle 18-29; 30-39; 40-49; 50-64 J.	*Gesamtscore MADRS*	*Placebo*	0,0072	0,910
	Gesamtscore MADRS	*Venlafaxin XR*	0,0160	0,672
Alter 65-74 J., > 74 J.	*Gesamtscore MADRS*	*Placebo*	-	0,929[a]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller

a: Heterogenitätstest aus Meta-Analyse

J.: Jahre; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; XR: extended release

Aufgrund des Hinweises auf eine Interaktion zwischen Schweregrad und Behandlung sind in Abbildung 107 die Ergebnisse des Vergleichs Bupropion XL vs. Placebo differenziert nach Schweregrad dargestellt, die zugrunde liegenden Daten in Tabelle 161.

Hinsichtlich der mittleren Änderung des Gesamtscores auf der MADRS war der Unterschied zwischen Bupropion XL und Placebo bei den Patienten mit schwerer Depression etwas größer (WMD = −2,66; 95 %-KI: [−4,48; −0,85]) als bei den leicht/mittelgradig Betroffenen (WMD = −1,25; 95 %-KI: [−3,16; 0,66]). Der mittlere Effekt für alle Schweregrade (alle Studien inkl. SCT-MD-35) war (WMD): −1,70; 95 %-KI: [−2,72; −0,68] (siehe Abbildung 89).

Nur der Effekt in der Gruppe der schwer depressiven Patienten war statistisch signifikant.

In der Literatur fanden sich keine validierten Angaben zur Einschätzung der Relevanz von Effekten auf der MADRS, 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 [52]. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag in der Meta-Analyse bei den schwerer betroffenen Patienten für den Vergleich von Bupropion XL und Placebo mit −0,25 oberhalb eines kleinen Effekts. Die obere Grenze des 95 %-KI unterschritt mit −0,08 allerdings die Schwelle für

einen kleinen Effekt. Die Relevanz des beobachteten Effekts konnte damit nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Ein Nutzen von Bupropion XL im Vergleich zu Placebo ist bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Depression hinsichtlich der Zielgröße mittlere Änderung des Gesamtscores auf der MADRS in der Kurzzeitakuttherapie nicht belegt.

Für schwer depressive Patienten bleibt die Relevanz des Unterschiedes von Bupropion XL gegenüber Placebo hinsichtlich der Zielgröße mittlere Änderung des Gesamtscores auf der MADRS unsicher. Ein Nutzen in der Kurzzeitakuttherapie ist somit nicht belegt.

Veränderung des MADRS (Schweregrad <= 30)
Bupropion vs. Placebo

Studie	Bupropion n	Bupropion Mittel	Bupropion SD	Placebo n	Placebo Mittel	Placebo SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
AK130939	104	-12.30	10.40	81	-11.30	9.72		27.34	-1.00 [-3.91, 1.91]
WXL101497	105	-16.10	8.30	106	-13.20	8.65		36.11	-2.90 [-5.19, -0.61]
AK130940	122	-11.90	9.17	116	-12.10	8.62		36.55	0.20 [-2.06, 2.46]
Gesamt (95%-KI)	331			303				100.00	-1.25 [-3.16, 0.66]

Heterogenität: Q=3.61, df=2 (p=0.165), I²=44.6%
Gesamteffekt: Z Score=-1.28 (p=0.201), tau²=1.272

Veränderung des MADRS (Schweregrad > 30)
Bupropion vs. Placebo

Studie	Bupropion n	Bupropion Mittel	Bupropion SD	Placebo n	Placebo Mittel	Placebo SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
AK130939	98	-19.20	11.38	103	-16.60	11.87		31.79	-2.60 [-5.81, 0.61]
WXL101497	82	-16.10	10.87	91	-14.10	9.73		34.46	-2.00 [-5.09, 1.09]
AK130940	85	-16.30	10.14	87	-12.90	10.73		33.75	-3.40 [-6.52, -0.28]
Gesamt (95%-KI)	265			281				100.00	-2.66 [-4.48, -0.85]

Heterogenität: Q=0.39, df=2 (p=0.822), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-2.88 (p=0.004), tau²=0.000

Veränderung des MADRS (Schweregrad > 30)
Bupropion vs. Placebo

Studie	Bupropion n	Bupropion Mittel	Bupropion SD	Placebo n	Placebo Mittel	Placebo SD	Cohens d (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	Cohens d 95%-KI
AK130939	98	-19.20	11.38	103	-16.60	11.87		36.90	-0.22 [-0.50, 0.05]
WXL101497	82	-16.10	10.87	91	-14.10	9.73		31.74	-0.19 [-0.49, 0.10]
AK130940	85	-16.30	10.14	87	-12.90	10.73		31.37	-0.33 [-0.63, -0.02]
Gesamt (95%-KI)	265			281				100.00	-0.25 [-0.41, -0.08]

Heterogenität: Q=0.41, df=2 (p=0.815), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-2.86 (p=0.004), tau²=0.000

Abbildung 107: Subgruppen Schweregrad: Meta-Analyse zur mittleren Änderung der MADRS, oben leicht bis mittelgradig Depressive, Mitte und unten schwer Depressive (Mitte: WMD, unten Cohen's d): Bupropion XL gegenüber Placebo

KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference, XL: extended release

Tabelle 161: Bupropion XL – Veränderung der MADRS nach Baseline Schweregrad

Studie	N[a]	Änderung verglichen zu Studienbeginn[b,c] (SE)	Behandlungsunterschied Differenz [95 %-KI]; p-Wert vs. Placebo	vs. Aktivkontrolle
Aktiv- und placebokontrolliert				
AK130939				
MADRS ≤ 30				
Bupropion XL	*104*	*−12,3 (1,02)*	*k.A.*	*k.A.*
Venlafaxin XR	*96*	*−15,4 (1,00)*		
Placebo	*81*	*−11,3 (1,08)*		
MADRS > 30				
Bupropion XL	*98*	*−19,2 (1,15)*	*k.A.*	*k.A.*
Venlafaxin XR	*93*	*−20,5 (1,17)*		
Placebo	*103*	*−16,6 (1,17)*		
WXL101497				
MADRS ≤ 30				
Bupropion XL	*105*	*−16,1 (0,81)*	*k.A.*	*k.A.*
Venlafaxin XR	*101*	*−16,3 (0,81)*		
Placebo	*106*	*−13,2 (0,84)*		
MADRS > 30				
Bupropion XL	*82*	*−16,1 (1,20)*	*k.A.*	*k.A.*
Venlafaxin XR	*81*	*−18,9 (1,15)*		
Placebo	*91*	*−14,1 (1,02)*		
Ältere Patienten – placebokontrolliert				
AK130940				
MADRS ≤ 30				
Bupropion XL	*122*	*−11,9 (0,83)*	*k.A.*	*k.A.*
Placebo	*116*	*−12,1 (0,80)*		
MADRS > 30				
Bupropion XL	*85*	*−16,3 (1,10)*	*k.A.*	*k.A.*
Placebo	*87*	*−12,9 (1,15)*		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.
a: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population
b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung.
c: negative Änderung im Lauf der Studie: Verbesserung der Symptomatik

ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; SE: Standardfehler; vs.: versus; XL: extended release; XR: extended release

Für alle anderen Subgruppen, die prospektiv studienintern definiert waren (Alter: 18-29 Jahre vs. 30 bis 39 Jahre vs. 40 bis 49 Jahre vs. 50 bis 64 Jahre in AK130939 und WXL101497; bzw. 65 bis 75 Jahre vs. > 75 Jahre in AK130940, Geschlecht) ergaben sich in den Metaregressionsanalysen keine Interaktionen (siehe Tabelle 160) hinsichtlich der Zielgröße mittlere Änderung der depressiven Symptomatik anhand der kontinuierlichen MADRS-Daten (Daten in Anhang D).

Für die im Berichtsplan spezifizierten Subgruppen gab es nach Subgruppenmerkmalen differenzierte Daten *zwischen* den Studien für folgende Kovariable:

- Alter

Für alle anderen Subgruppenmerkmale ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der im Berichtsplan spezifizierten, potenziellen Effektmodifikatoren. Aufgrund dieser geringen Unterschiede (z. B. MADRS zu Studienbeginn) wurde wegen der großen Gefahr eines ökologischen Bias auf eine Subgruppenanalyse basierend auf den Mittelwerten des entsprechenden Subgruppenmerkmals zu Studienbeginn verzichtet.

Bezüglich des Alters konnte die mittlere Änderung des MADRS-Gesamtscores aus Studien mit Patienten zwischen 18 und 64 Jahren der mittleren Änderung des Gesamtscores aus der Studie mit Patienten, die 65 Jahre oder älter waren, gegenübergestellt werden. Die Studie SCT-MD-35 wurde in diese Analyse nicht aufgenommen, da sie Patienten im Alter von 18 bis 80 Jahren eingeschlossen hatte, weshalb eine mögliche Interaktion zwischen Alter und Behandlung abgeschwächt worden wäre. Es ergab sich keine Interaktion zwischen dem Alter und der Behandlung (Tabelle 162).

Es ergaben sich also keine weiteren Hinweise oder Belege für einen in bestimmten Subgruppen unterschiedlichen Nutzen von Bupropion XL im Vergleich zu dem für die Gesamtpopulation festgestellten Nutzen in der Kurzzeitakuttherapie.

Tabelle 162: Meta-Regressionsanalysen zu den Subgruppen zwischen Studien

Kovariable	**Zielgröße**	**Komparator**	**Steigung**	**Interaktions-test (p-Wert)**
Subgruppendaten zwischen Studien				
Alter *Studien 18-64 J. vs. Studie > 64 J.*[a]	*Gesamtscore MADRS*	*Placebo*	0,535	0,654
Alter *Studien 18-64 J. vs. Studie > 64 J.*[a]	*Abbruch wegen UE*	*Placebo*	−0,0075	0,987
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller a: Studien AK130939, WXL101497 vs. AK130940 J.: Jahre; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus				

5.3.3.4 Rückfallpräventionsstudien – Verhinderung des Rückfalls einer „Winterdepression“

In Tabelle 163 ist zusammengefasst, zu welchen Zielgrößen in den Akutstudien tatsächlich Daten vorhanden waren, über die in den Abschnitten 5.3.3.4.1 bis 5.3.3.4.6 im Folgenden berichtet wird.

Tabelle 163: Matrix der berichteten Zielgrößen in den Rückfallpräventionsstudien zur „Winterdepression“

	Zielgröße					
	Depression					**Einzel-/Begleitsymptome**
Studie	**Rückfall**	**mittlere Änderung (HAMD-24-SAD, HAMD-17)**	**UE/ SUE/Abbrecher wegen UE**	**Mortalität**	**Suizidalität/Suizide**	**Schmerz (VAS)**
AK 130930	•	•	•	•	•	•
AK 130936	•	•	•	•	•	•
WELL 100006	•	•	•	•	•	•
HAMD: Hamilton Depression Rating Scale; SAD: Seasonal Affective Disorder; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analog Skala						

Die Operationalisierungen dichotomisierter Zielgrößen sind für die eingeschlossenen Studien in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 164: Bupropion XL – Definition für Rückfall

Studie	Definition Rückfall[a]
AK130930	Depression nach DSM-IV oder HAMD-24-SAD ≥ 20 für 2 konsekutive Visiten
AK130936	Depression nach DSM-IV oder HAMD-24-SAD ≥ 20 für 2 konsekutive Visiten
WELL100006	Depression nach DSM-IV oder HAMD-24-SAD ≥ 20 für 2 konsekutive Visiten *oder HAMD-24-SAD ≥ 20 bei der letzten Messung für Lost-to-follow-up-Patienten*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Unterlagen der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: extrahierte Definitionen enthalten lediglich für diese Nutzenbewertung potentiell relevante Kriterien. Die Versionen der jeweiligen Skalen (z. B. HAMD) sind angegeben, soweit sie den vorliegenden Daten zu entnehmen waren.

DSM: Diagnostic and Statistical Manual; HAMD: Hamilton Depression Rating Scale; SAD: Seasonal Affective disorder

5.3.3.4.1 Rate der Patienten mit Rückfall am Studienende

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Tabelle 165 dargestellt. Das Verzerrungspotenzial wurde gemäß den formalen Kriterien als niedrig eingestuft. Dennoch war auffällig, dass konsistent unterschiedliche Studienabbrecherraten ohne das Ereignis Rückfall vorlagen. Das Verzerrungspotenzial dieser Konstellation ist zudem anti-konservativ, weil die Abbruchraten in allen 3 Studien in der Bupropion-XL-Gruppe höher waren als in der Placebogruppe (siehe Fußnote in Tabelle 165). Zudem war die Abbrecherrate im Verhältnis zur Ereignisrate hoch.

Zur Überprüfung der Robustheit der unten dargestellten Befunde wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die in Abschnitt 5.3.3.5 dargestellt ist.

Tabelle 165: Bupropion XL – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Rückfallrate am Studienende

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AK130930	Niedrig	Ja	Adäquat[a]	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
AK130936	Niedrig	Ja	Adäquat[b]	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
WELL100006	Niedrig	Ja	Adäquat[c]	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig

a: Rückfälle BUP: 26/140; Plc: 40/132. Abbrecher ohne Rückfall: BUP: 33/140 (23,6 %); Plc: 27/132 (20,5 %)

b: Rückfälle BUP: 20/156; Plc: 32/150. Abbrecher ohne Rückfall: BUP: 33/156 (21,2 %); Plc: 29/150 (19,3 %)

c: Rückfälle BUP: 38/238; Plc: 70/226. Abbrecher ohne Rückfall: BUP: 62/238 (26,1 %); Plc: 54/226 (23,9 %)

Anmerkung: Die Zahlen der Abbrecher ohne Rückfall beziehen sich auf die ITT-Population. Den Berichten hingegen ist nur die Zahl der Abbrecher ohne Rückfall aus der Safety-Population zu entnehmen. Die Zahlen bezogen auf die ITT-Population sind errechnet unter der Annahme, dass die Differenz zwischen Safety- und ITT-Population immer durch Patienten ohne Rückfall entstanden ist, sodass die Zahlen hier für die Abbrecher ohne Rückfall immer um die Differenz zwischen Safety- und ITT-Population kleiner sind als in den Studienberichten berichtet. Die Differenzen sind insgesamt gering (N = 1 für AK130930, N = 2 für AK130936, N = 3 für WELL100006).

BUP: Bupropion; ITT: Intention-to-Treat; Plc: Placebo

Ergebnisse

Die Meta-Analyse der Rückfallraten am Studienende ist in Abbildung 108 dargestellt, die zugrunde liegenden Daten in Tabelle 166. Wegen GCP-Non-Konformität waren in dieser Analyse die Daten von 25 Patienten ausgeschlossen. Der Vollständigkeit halber sind die Daten inklusive dieser Patienten in Tabelle 167 dargestellt.

Ein Rückfall in eine „Winterdepression“ war definiert entweder als 2 aufeinanderfolgende Visiten mit jeweils Werten von 20 oder mehr auf der HAMD-24-SAD oder die Notwendigkeit einer antidepressiven Intervention nach DSM-IV-gemäßer Diagnose einer Depression durch den Prüfarzt.

In allen 3 Studien war die Rückfallrate unter Bupropion XL statistisch signifikant geringer als unter Placebo. In der Meta-Analyse ergibt sich ein statistisch signifikanter Effekt (15,7 % vs. 28,0 %; OR = 0,48; 95 %-KI: [0,35; 0,65]).

Somit ist ein Nutzen von Bupropion XL hinsichtlich der Zielgröße Rückfallrate belegt. In Sensitivitätsanalysen erwies sich der Effekt als robust (siehe Abschnitt 5.3.3.5).

Abbildung 108: Meta-Analyse der Rückfallraten: Bupropion XL gegenüber Placebo

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Rückfall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus; XL: extended release

Tabelle 166: Bupropion XL – Rückfallraten; Rückfallpräventionsstudien (ohne ausgeschlossene Zentren)

Studie	**N[a]**	**Rückfallrate n (%)[b,c]**	**Behandlungsunterschied[b] p-Wert**
Rückfallpräventionsstudien zur „Winterdepression“			
AK130930			
Bupropion XL	140[d]	26 (18,6)	0,026
Placebo	132[d]	40 (30,3)	
AK130936			
Bupropion XL	156	20 (12,8)	0,049
Placebo	150	32 (21,3)	
WELL100006			
Bupropion XL	238[e]	38 (16,0)	<0,001
Placebo	226[e]	70 (31,0)	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Unterlagen der Hersteller.

a: Zahl der Patienten in Auswertung
b: wenn nicht anders angegeben: LOCF- Auswertung
c: wenn nicht anders angegeben: Daten zu Rückfalldefinition aus Tabelle 164.
d: 25 Teilnehmer (15 aus der Bupropion-XL-Gruppe und 10 aus der Placebogruppe), wurden aus allen Auswertungen wegen GCP-Nonkonformität ausgeschlossen. Für den primären Endpunkt sind Daten für die gesamte ITT auch vorhanden und werden separat in Tabelle 167 dargestellt.
e: 39 Teilnehmer (18 aus der Bupropion-XL-Gruppe und 21 aus der Placebogruppe), wurden aus allen Auswertungen wegen GCP-Nonkonformität ausgeschlossen. Für den primären Endpunkt sind Daten für die gesamte ITT auch vorhanden und werden separat inTabelle 167 dargestellt.

GCP: Good Clinical Practice; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; n: Patienten mit Rückfall; XL: extended release

Tabelle 167: Bupropion XL – Rückfallraten; Rückfallpräventionsstudien (mit ausgeschlossenen Zentren)

Studie	N[a]	Rückfallrate N (%)[b,c]	Behandlungsunterschied[b] p-Wert
Rückfallpräventionsstudien zur "Winterdepression"			
AK130930			
Bupropion XL	*150*[d]	*28 (18,7)*[e]	*0,023*
Placebo	*147*[d]	*44 (29,9)*[e]	
AK130936			
Bupropion XL	*156*	*20 (12,8)*	*0,049*
Placebo	*150*	*32 (21,3)*	
WELL100006			
Bupropion XL	*256*[f]	*45 (17,6)*[e]	*<0,001*
Placebo	*247*[f]	*80 (32,4)*[e]	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Unterlagen der Hersteller.

a: Zahl der Patienten in Auswertung
b: wenn nicht anders angegeben: LOCF-Auswertung
c: wenn nicht anders angegeben: Daten zu Rückfalldefinition aus Tabelle 164.
d: Werte für die gesamte ITT, inklusive der 25 Teilnehmer (15 aus der Bupropion-XL-Gruppe und 10 aus der Placebogruppe), die aus der Auswertung wegen GCP-Nonkonformität ausgeschlossen waren.
e: Prozente berechnet.
f: Werte für die gesamte ITT, inklusive der 39 Teilnehmer (18 aus der Bupropion-XL-Gruppe und 21 aus der Placebogruppe), die aus der Auswertung wegen GCP-Nonkonformität ausgeschlossen waren.

GCP: Good Clinical Practice; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; n: Patienten mit Rückfall; XL: extended release

5.3.3.4.2 Mittlere Änderung der depressiven Symptomatik – kontinuierliche Daten

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Tabelle 168 dargestellt. Das Verzerrungspotenzial wurde insgesamt als niedrig eingestuft.

Tabelle 168: Bupropion XL – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße mittlere Änderung der depressiven Symptomatik

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AK130930	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
AK130936	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
100006	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
ITT: Intention-to-Treat							

Ergebnisse

Die Meta-Analyse zur mittleren Änderung der depressiven Symptomatik auf der HAMD-24-SAD ist in Abbildung 109 dargestellt, die zur HAMD-17 in Abbildung 110, die zugrunde liegenden Daten in Tabelle 169 bzw. Tabelle 170. Die Ergebnisse zur HAMD-17 sind ebenfalls dargestellt, da sie einen „Standard“ darstellt und eine Perspektivierung des Effektes auf „winterdepressions“spezifische vs. allgemein depressive Symptome erlaubt.

HAMD-24-SAD

In nur 1 von 3 Studien zeigte Bupropion XL eine statistisch signifikant geringere Verschlechterung des HAMD-24-SAD gegenüber Placebo; die Meta-Analyse ergab jedoch einen statistisch signifikanten Effekt (WMD = −1,89; 95 %-KI: [−3,11; −0,67]).

In der Literatur fanden sich keine validierten Angaben zur Einschätzung der Relevanz von Effekten auf der HAMD-24-SAD, 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 [52]. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag in der Meta-Analyse für den Vergleich von Bupropion XL und Placebo mit −0,19 unterhalb eines kleinen Effekts. Die Relevanz des beobachteten Effekts konnte damit nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Veränderung des HAMD24-SAD
Bupropion vs. Placebo

Studie	Bupropion n	Bupropion Mittel	Bupropion SD	Placebo n	Placebo Mittel	Placebo SD	WMD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	WMD 95%-KI
AK130930	140	4.70	11.83	132	7.20	11.49		19.52	-2.50 [-5.27, 0.27]
AK130936	156	2.30	9.99	150	3.30	8.57		34.56	-1.00 [-3.08, 1.08]
WELL100006	238	2.40	9.26	226	4.70	10.52		45.92	-2.30 [-4.11, -0.49]
Gesamt (95%-KI)	534			508				100.00	-1.89 [-3.11, -0.67]

Heterogenität: Q=1.09, df=2 (p=0.581), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-3.02 (p=0.002), tau²=0.000

Veränderung des HAMD24-SAD
Bupropion vs. Placebo

Studie	Bupropion n	Bupropion Mittel	Bupropion SD	Placebo n	Placebo Mittel	Placebo SD	Cohens d (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	Cohens d 95%-KI
AK130930	140	4.70	11.83	132	7.20	11.49		26.08	-0.21 [-0.45, 0.02]
AK130936	156	2.30	9.99	150	3.30	8.57		29.48	-0.11 [-0.33, 0.12]
WELL100006	238	2.40	9.26	226	4.70	10.52		44.45	-0.23 [-0.42, -0.05]
Gesamt (95%-KI)	534			508				100.00	-0.19 [-0.31, -0.07]

Heterogenität: Q=0.77, df=2 (p=0.681), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-3.07 (p=0.002), tau²=0.000

Abbildung 109: Meta-Analyse der mittleren Änderung auf der HAMD-24-SAD: Bupropion XL gegenüber Placebo; oben das gewichtete Mittel, unten Cohen's d

HAMD24-SAD: Hamilton Depression Rating Scale (24-items); KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SAD: Seasonal Affective Disorder; SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference, XL: extended release

HAMD-17

Für die HAMD-17 (Abbildung 110, Tabelle 170) zeigte sich in 2 von 3 Studien ein statistisch signifikanter Effekt, die Meta-Analyse ergab ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Bupropion XL (WMD = −1,19; 95 %-KI: [−1,96; −0,42]).

In der Literatur fanden sich keine validierten Angaben zur Einschätzung der Relevanz von Effekten auf der HAMD-17, 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 [52]. Die Effektgröße gemessen in Standardabweichungen lag in der Meta-Analyse für den Vergleich von

Bupropion XL und Placebo mit −0,19 unterhalb eines kleinen Effekts. Die Relevanz des beobachteten Effekts konnte damit nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Zusammenfassung

Zusammengefasst kann die Relevanz der Effektstärke von Bupropion XL gegenüber Placebo insgesamt also nicht sicher eingeschätzt werden. Der Nutzen von Bupropion XL gegenüber Placebo in der Rückfallprävention hinsichtlich der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik anhand des HAMD-24-SAD- bzw. HAMD-17-Gesamtscores ist damit nicht belegt.

Abbildung 110: Meta-Analyse der mittleren Änderung auf der HAMD-17: Bupropion XL gegenüber Placebo; oben das gewichtete Mittel, unten Cohen's d

HAMD17: 17-item Hamilton Depression Rating Scale, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in Auswertung, SD: Standardabweichung, vs.: versus, WMD: Weighted mean difference, XL: extended release

Tabelle 169: Bupropion XL – Veränderung des HAMD-24-SAD

Studie	N[a]	Wert bei Studien-beginn (SE)	Wert zum Studienende[b] (SE)	Änderung verglichen zum Studienbeginn[b,c] (SE)	Behandlungsunterschied Differenz [95 %-KI]; p-Wert
Rückfallpräventionsstudien zur "Winterdepression"					
AK130930					
Bupropion XL	*140*	*4,7 (0,3)*	*8,8 (0,8)*	*4,7[d] (1,0)*	*k.A.; 0,042[e]*
Placebo	*132*	*4,5 (0,3)*	*11,4 (0,9)*	*7,2[d] (1,0)*	
AK130936					
Bupropion XL	*156*	*4,9 (0,3)*	*6,7 (0,6)*	*2,3 (0,8)*	*k.A.; 0,300[e]*
Placebo	*150*	*4,4 (0,3)*	*8,0 (0,8)*	*3,3 (0,7)*	
WELL100006					
Bupropion XL	*238*	*4,4 (0,2)*	*7,1 (0,5)*	*2,4 (0,6)*	*k.A.; 0,006[e]*
Placebo	*226*	*4,1 (0,2)*	*9,3 (0,7)*	*4,7 (0,7)*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population.
b: wenn nicht anders angegeben: LOCF-Auswertung.
c: positive Änderung im Lauf der Studie: Verschlechterung der depressiven Symptomatik.
d: adjustierte Werte (LS means)
e: p-Wert aus ANCOVA

ANCOVA: Analysis of covariance; HAMD-24-SAD: 24-item Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LS: least squares; LOCF: Last Observation Carried Forward; SE: Standardfehler; XL: extended release

Tabelle 170: Bupropion XL – Veränderung des HAMD-17

Studie	N[a]	Wert bei Studien-beginn (SE)	Wert zum Studienende[b] (SE)	Änderung verglichen zu Studienbeginn[b,c] (SE)	Behandlungsunterschied Differenz [95 %-KI]; p-Wert
Rückfallpräventionsstudien zur "Winterdepression"					
AK130930					
Bupropion XL	*140*	*2,8 (0,2)*	*5,5 (0,5)*	*3,3[d] (0,6)*	*k.A.; 0,031[e]*
Placebo	*132*	*2,6 (0,2)*	*7,4 (0,6)*	*5,0[d] (0,6)*	
AK130936					
Bupropion XL	*156*	*2,6 (0,2)*	*4,4 (0,4)*	*2,1[d] (0,5)*	*k.A.; 0,515[e]*
Placebo	*150*	*2,4 (0,2)*	*5,1 (0,5)*	*2,6[d] (0,5)*	
WELL100006					
Bupropion XL	*238*	*2,6 (0,1)*	*4,6 (0,4)*	*1,8[d] (0,4)*	*k.A.; 0,014[e]*
Placebo	*226*	*2,3 (0,1)*	*5,8 (0,4)*	*3,2[d] (0,4)*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population.
b: wenn nicht anders angegeben: LOCF-Auswertung.
c: positive Änderung im Lauf der Studie: Verschlechterung der depressiven Symptomatik.
d: adjustierte Werte (LS means).
e: p-Wert aus ANCOVA

ANCOVA: Analysis of covariance; HAMD-17: 17-item Hamilton Depression Rating Scale; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LS: least squares; LOCF: Last Observation Carried Forward; SE: Standardfehler; XL: extended release

5.3.3.4.3 Rückfallpräventionsstudien zur „Winterdepression" – Einzel- und Begleitsymptome

Da ein Nutzen bezüglich der antidepressiven Wirkung im Studienpool anhand von Rückfällen belegt ist, wurden Daten zu Einzelsymptomen extrahiert und ausgewertet.

Schmerz

Von den Einzel- oder Begleitsymptomen einer Depression wurde in den eingeschlossenen Studien ausschließlich Schmerz untersucht. In allen Studien wurde dazu eine prädefinierte Subgruppe von Patienten mit einer definierten Schmerzintensität zu Studienbeginn (Wert ≥ 3 von 10 auf einer modifizierten visuellen Analogskala [VAS] für „overall body pain" und einer Änderung zwischen Screening und Baseline im Betrag von ≥ 2 Punkten für „overall body pain") ausgewertet.

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Tabelle 171 dargestellt. Der potenziell schmerzreduzierende Effekt wurde nur an den Patienten untersucht, die eine

gewisse Schmerzschwelle bei Studieneinschluss überschritten hatten. Da dieses Vorgehen prospektiv geplant war, wurde trotz Fehlens von mehr als 30 % der Patienten in der Auswertepopulation im Verhältnis zur Gesamtpopulation das Verzerrungspotenzial für diese Zielgröße insgesamt niedrig bewertet.

Tabelle 171: Bupropion XL – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Schmerz

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AK130930	Niedrig	Ja	Adäquat[a]	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
AK130936	Niedrig	Ja	Adäquat[a]	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
WELL100006	Niedrig	Ja	Adäquat[a]	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig

a: Auswertepopulation > 30 % kleiner als Population der behandelten Patienten, Auswahl der Patienten für die Auswertung basierend auf den Schmerzscores zu Studienbeginn aber prospektiv geplant, Anteil der nicht ausgewerteten Patienten in beiden Armen ähnlich

ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse

Die Meta-Analyse zur Subgruppe der Patienten mit prädefinierter Schmerzintensität ist in Abbildung 111 dargestellt, die zugrunde liegenden Daten in Tabelle 172.

Insgesamt erfüllten nur wenige Patienten das prospektiv definierte Kriterium. In keiner Studie konnte ein signifikanter Effekt gezeigt werden.

Ein Nutzen von Bupropion XL gegenüber Placebo in der Rückfallprävention hinsichtlich der Zielgröße Schmerz ist somit nicht belegt.

Abbildung 111: Meta-Analyse der mittleren Änderung auf der modifizierten Schmerz VAS: Bupropion XL gegenüber Placebo

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

Tabelle 172: Bupropion XL – VAS- Item „Overall Assessment of Pain"

Studie	N[a]	Wert zum Studienbeginn (SD)	Wert zum Studienende (SD)[b]	Änderung verglichen zu Studienbeginn[b]	Gruppenunterschied [95 %-KI] p-Wert
Rückfallpräventionsstudien zur „Winterdepression"					
AK130930					
Bupropion XL	*17*[c]	*4,5 (1,6)*	*3,1 (2,5)*	*−1,4 (3,1)*	*k.A.; 0,777*[d]
Placebo	*25*[c]	*4,0 (1,3)*	*2,5 (1,8)*	*−1,6 (2,1)*	
AK130936					
Bupropion XL	*30*[c]	*4,1 (1,2)*	*2,6 (2,3)*	*−1,6 (1,9)*	*k.A.; 0,631*[d]
Placebo	*33*[c]	*4,0 (1,4)*	*2,3 (2,0)*	*−1,7 (1,7)*	
WELL100006					
Bupropion XL	*40*[c]	*4,0 (1,2)*	*2,4 (2,2)*	*−1,6 (2,3)*	*k.A.; 0,320*[d]
Placebo	*50*[c]	*4,1 (1,4)*	*2,7 (1,9)*	*−1,4 (1,6)*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller.

a: Zahl der Patienten in Auswertung aus ITT-Population
b: wenn nicht anders angegeben: LOCF- Auswertung
c: VAS wurde nur für die Subpopulation erhoben, die folgende Kriterien erfüllt: Baseline Score ≥ 3 und Änderung + / −2 zwischen Screening und Studienbeginn
d: p-Wert aus ANCOVA

ANCOVA: Analysis of covariance; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LS: least squares; LOCF: Last Observation Carried Forward; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analog Skala; XL: extended release

5.3.3.4.4 Mortalität

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Tabelle 173 dargestellt. Das Verzerrungspotenzial wurde insgesamt als niedrig eingestuft.

Tabelle 173: Bupropion XL – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zielgröße Mortalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AK130930	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
AK130936	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
WELL100006	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
ITT: Intention-to-Treat							

Ergebnisse

Keine der Studien war hinsichtlich des Designs und der Studiendauer darauf ausgerichtet, Mortalität zu untersuchen. Die Aussagekraft der Ergebnisse zu diesen Zielgrößen ist somit limitiert, die Daten liefern keine abschließende Klärung.

In allen 3 Studien trat kein Todesfall auf (siehe Tabelle 174).

Unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten ist ein Schaden von Bupropion XL gegenüber Placebo hinsichtlich der Zielgröße Mortalität aus den eingeschlossenen Studien somit nicht belegt.

Tabelle 174: Bupropion XL – Mortalität in den eingeschlossenen Studien

Studie **N**[a]	**Mortalität** **n (%)**
AK130930 Bupropion XL N=141 Placebo N=132	 *0 (0)* *0 (0)*
AK130936 Bupropion XL N=157 Placebo N=151	 *0 (0)* *0 (0)*
WELL100006 Bupropion XL N=239 Placebo N=228	 *0 (0)* *0 (0)*
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. a: Safety-Population n: Anzahl Todesfälle; XL: extended release	

5.3.3.4.5 Suizidalität / Suizidversuche / Suizide

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Tabelle 175 dargestellt. Das Verzerrungspotenzial wurde insgesamt als niedrig eingestuft.

Tabelle 175: Bupropion XL – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zur Suizidalität

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Umsetzung ITT-Prinzip**	**Statistische Auswertung**	**Ergebnisgesteuertes Berichten**	**Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
AK130930	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
AK130936	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
WELL100006	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Nein	Nein	Niedrig
ITT: Intention-to-Treat							

Ergebnisse

In den Rückfallpräventionsstudien zur „Winterdepression“ traten weder Fälle von Suizidalität aus den gemeldeten SUE noch Suizidversuche oder Suizide auf, die zugrunde liegenden Daten sind in Tabelle 176 zu finden. Die Ergebnisse stehen unter dem Vorbehalt, dass die

eingeschlossenen Studien hinsichtlich ihres Designs nicht darauf ausgerichtet waren, Suizidalität zu untersuchen. Die Aussagekraft der Ergebnisse zu diesen Zielgrößen ist somit limitiert, die Daten liefern keine abschließende Klärung.

Unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten ist ein Schaden von Bupropion XL gegenüber Placebo hinsichtlich der Zielgrößen Suizidalität bzw. Suizidversuche und Suizide aus den eingeschlossenen Studien somit nicht belegt.

Tabelle 176: Bupropion XL – Suizidalität Suizidversuche / Suizide in den eingeschlossenen Studien

Studie **N[a]**	**SUE zu Suizidalität** **n (%)**	**SUE zu Suizidversuche und Suizide; n (%)**
Rückfallpräventionsstudien zur „Winterdepression“		
AK130930		
Bupropion XL N=141	*0 (0)*	*0 (0)*
Placebo N=132	*0 (0)*	*0 (0)*
AK130936		
Bupropion XL N=157	*0 (0)*	*0 (0)*
Placebo N=151	*0 (0)*	*0 (0)*
WELL100006		
Bupropion XL N=239	*0 (0)*	*0 (0)*
Placebo N=228	*0 (0)*	*0 (0)*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller.

a: Safety-Population
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; XL: extended release.

5.3.3.4.6 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse / unerwünschte Ereignisse / Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Verzerrungspotenzial auf Zielgrößenebene

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Tabelle 177 dargestellt. Das Verzerrungspotenzial wurde insgesamt als niedrig eingestuft.

Tabelle 177: Bupropion XL – Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zu den UE

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung ITT-Prinzip	Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AK130930	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Adäquat	Nein	Niedrig
AK130936	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Adäquat	Nein	Niedrig
WELL100006	Niedrig	Ja	Adäquat	Adäquat	Adäquat	Nein	Niedrig
ITT: Intention-to-Treat							

Ergebnisse

Die Daten zu allen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), der Gesamtrate an UE und der Raten der Abbrüche wegen UE sind in Tabelle 178 dargestellt.

SUE

Es wurden insgesamt 3 Patienten mit SUE in 2 der 6 Studienarme beobachtet, 2 in einem Bupropion-XL-Arm, 1 in einem Placeboarm. Die Meta-Analyse der Risikodifferenz ist in Abbildung 112 dargestellt.

In keiner der Studien erreichte der Unterschied der SUE-Raten statistische Signifikanz, ebenso wenig in der Meta-Analyse.

Ein Schaden von Bupropion XL gegenüber Placebo in der Rückfallprävention hinsichtlich der Zielgröße Gesamtrate SUE ist somit nicht belegt.

Abbildung 112: Meta-Analyse zu SUE-Raten: Bupropion XL gegenüber Placebo

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, N: Zahl der Patienten in der Safety-Population, RD: Risikodifferenz, SAD: Seasonal Affective Disorder, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus, XL: extended release

Gesamtrate UE

Die Meta-Analyse zu den Gesamtraten von UE ist in Abbildung 113 dargestellt, die zugrunde liegenden Daten in Tabelle 178.

In keiner Studie erreichte der Unterschied der UE-Raten statistische Signifikanz, ebenso wenig in der Meta-Analyse.

Ein Schaden von Bupropion XL gegenüber Placebo hinsichtlich der Zielgröße Gesamtrate an UE in der Rückfallprävention ist somit nicht belegt.

Abbildung 113: Meta-Analyse zu Gesamtraten an UEs: Bupropion XL gegenüber Placebo

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, N: Zahl der Patienten in der Safety-Population, OR:odds ratio, SAD: Seasonal Affective Disorder, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus, XL: extended release

Studienabbruch wegen UE

In Abbildung 114 ist die Meta-Analyse zu den Raten an Abbrüchen wegen UE dargestellt, die zugrunde liegenden Daten in Tabelle 178. In 2 von 3 Studien waren die Raten an Abbrüchen wegen UE statistisch signifikant höher unter Bupropion XL als unter Placebo. In der dritten Studie gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied; der Punktschätzer für den Gruppenunterschied lag auf der anderen Seite als in den beiden anderen Studien. Das Ergebnis ist derart heterogen, dass sinnvoll kein Punktschätzer angegeben werden kann.

Ein Beleg für einen Schaden von Bupropion XL gegenüber Placebo hinsichtlich der Zielgröße Rate an Abbrechern wegen UE in der Rückfallprävention liegt damit nicht vor.

Abbildung 114: Meta-Analyse zu Abbruchraten wegen UEs: Bupropion XL gegenüber Placebo

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Abbruch wegen unerwünschtes Ereignis, N: Zahl der Patienten in der Safety-Population, OR: Odds Ratio, SAD: Seasonal Affective Disorder, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus, XL: extended release

Tabelle 178: Bupropion XL – unerwünschte Ereignisse in den eingeschlossenen Studien

Studie	N[a]	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse n (%)[b]	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse n (%)[b]	Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse n (%)[b]
AK130930				
Bupropion XL	*141*	*121 (86)*	*0 (0)*	*18 (13)*
Placebo	*132*	*116 (88)*	*0 (0)*	*7 (5)*
AK130936				
Bupropion XL	*157*	*135 (86)*	*0 (0)*	*5 (3)*
Placebo	*151*	*128 (85)*	*1 (<1)*	*8 (5)*
WELL100006				
Bupropion XL	*239*	*205 (86)*	*2 (<1)*	*24 (10)*
Placebo	*228*	*182 (80)*	*0 (0)*	*7 (3)*

Kursiv gedruckten Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.

a: Safety-Population
b: auf Safety-Population basierend

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; XL: extended release

5.3.3.5 Rückfallpräventionsstudien zur „Winterdepression“ – Sensitivitätsanalysen

Die Ergebnisse der 3 eingeschlossenen Studien zeigten bis auf eine Ausnahme (Rate an Studienabbrechern wegen UE beim Vergleich Bupropion XL–Placebo, Abbildung 114) nur niedrige Heterogenität. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials war für alle 3 Studien fast identisch.

So ergab sich aus Gründen der Heterogenität kein Anlass, Sensitivitätsanalysen durchzuführen.

Auffällig waren jedoch die konsistenten Unterschiede in den Abbruchraten zwischen den beiden Gruppen Bupropion XL und Placebo mit einer höheren Abbruchrate von Patienten ohne Ereignis (Rückfall) in den Bupropion XL-Armen (siehe Tabelle 165 in Abschnitt 5.3.3.4). Da dies einen anti-konservativen Effekt hat, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

Hierzu wurden 2 Szenarien modelliert: Zum einen wurde angenommen, dass alle Abbrecher in beiden Armen ein Ereignis gehabt hätten („Worst Case“), wenn sie in der Studie verblieben wären. Zum anderen wurde angenommen, dass die beobachteten Unterschiede zwischen den Gruppen Bupropion XL und Placebo Zufall seien und die Rückfallrate bei den Abbrechern ohne Ereignis der durchschnittlichen Rate der beobachteten Fälle entprochen hätte, wenn die Abbrecher in der Studie verblieben wären („Moderate Case“).

Die Ergebnisse sind in Abbildung 115 dargestellt. Der Effekt von Bupropion XL zur Verhinderung einer „Winterdepression“ kann als robust eingestuft werden. Selbst im „Worst Case“ bleibt ein statistisch signifikanter Effekt in der Meta-Analyse bestehen. Auch unter der realistischeren Annahme des „Moderate Case“ ändern sich zwar die Ereignisraten deutlich (von 84/534 nach 120/534 für Bupropion XL und von 142/508 nach 173/508 für Placebo) mit entsprechender Änderung der OR von 0,48 nach 0,56, der Effekt bleibt aber statistisch signifikant.

Rückfallraten-Präventionsstudien
Bupropion vs. Placebo

Studie	Bupropion n/N	Placebo n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
AK130930	26/140	40/132		28.95	0.52 [0.30, 0.92]
AK130936	20/156	32/150		24.79	0.54 [0.29, 1.00]
WELL100006	38/238	70/226		46.26	0.42 [0.27, 0.66]
Gesamt (95%-KI)	84/534	142/508		100.00	0.48 [0.35, 0.65]

Heterogenität: Q=0.55, df=2 (p=0.759), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-4.75 (p=0.000), tau²=0.000

Rückfallraten-Präventionsstudien
Bupropion vs. Placebo

Studie	Bupropion n/N	Placebo n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
AK130930	59/140	67/132		26.61	0.71 [0.44, 1.14]
AK130936	53/156	61/150		28.22	0.75 [0.47, 1.19]
WELL100006	100/238	124/226		45.17	0.60 [0.41, 0.86]
Gesamt (95%-KI)	212/534	252/508		100.00	0.67 [0.52, 0.85]

Heterogenität: Q=0.66, df=2 (p=0.717), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-3.23 (p=0.001), tau²=0.000

Rückfallraten-Präventionsstudien
Bupropion vs. Placebo

Studie	Bupropion n/N	Placebo n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
AK130930	36/140	48/132		28.12	0.61 [0.36, 1.02]
AK130936	27/156	38/150		24.64	0.62 [0.35, 1.07]
WELL100006	57/238	87/226		47.23	0.50 [0.34, 0.75]
Gesamt (95%-KI)	120/534	173/508		100.00	0.56 [0.42, 0.73]

Heterogenität: Q=0.48, df=2 (p=0.787), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-4.16 (p=0.000), tau²=0.000

Abbildung 115: Meta-Analyse zur Sensitivitätsanalyse zur Verhinderung eines Rückfalls in die „Winterdepression“: Bupropion XL gegenüber Placebo.

Oben: ursprüngliche Meta-Analyse, Mitte: „Worst Case“, unten: „Moderate Case“

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Rückfall, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus; XL: extended release

5.3.3.6 Rückfallpräventionsstudien zur „Winterdepression – Subgruppenanalysen

Für die im Berichtsplan spezifizierten Subgruppen gab es differenzierte Daten innerhalb der Studien nur von folgenden Kovariablen:

- Geschlecht (siehe Tabelle 199 in Anhang D)

Die Subgruppendaten lagen ausschließlich für die Zielgröße Rückfall in eine „Winterdepression“ vor. Der Zusammenhang zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlungseffekt wurde mithilfe einer Meta-Regressionsanalyse untersucht.

Die Ergebnisse der Meta-Regressionsanalyse sind in Tabelle 179 dargestellt.

Es ergab sich keine Interaktion zwischen dem Geschlecht und der Intervention, sodass keine separaten Subgruppenanalysen durchgeführt wurden.

Für die Subgruppenanalyse zum Alter lagen keine Daten vor, da die prospektiv definierte Schwelle für Subgruppenauswertungen in den Studienberichten von mindestens 10 % der Studienteilnehmer in der jeweiligen Subgruppe für die Gruppe der älteren Patienten (≥ 65 Jahre) nicht erreicht wurde.

Bezüglich aller anderen im Berichtsplan spezifizierten Subgruppen lagen innerhalb der Studien keine Daten vor.

Zwischen den Studien gab es für die im Berichtsplan spezifizierten Subgruppenmerkmale nur sehr geringe Unterschiede, sodass wegen der Gefahr eines großen ökologischen Bias die Durchführung eines Interaktionstests nicht sinnvoll erschien.

Es ergaben sich also keine Hinweise auf oder Belege für einen in bestimmten Subgruppen unterschiedlichen Nutzen oder Schaden von Bupropion XL im Vergleich zu dem für die Gesamtpopulation festgestellten Nutzen oder Schaden in der Rückfallprävention.

Tabelle 179: Meta-Regressionsanalysen zu den Subgruppen

Kovariable	Zielgröße	Komparator	Steigung	Interaktions-test (p-Wert)
Subgruppendaten innerhalb jeder Studie				
Geschlecht *Frauen vs. Männer*	*Rate depressionsfreier Patienten*	*Placebo*	0,2861	0,426
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller				

5.3.3.7 Bupropion XL – Zusammenfassung der Beleglage

In Tabelle 180 und Tabelle 181 wird zusammengefasst, zu welchen Zielgrößen aus den jeweiligen Studien Daten in die Auswertung aufgenommen wurden.

Tabelle 180: Bupropion XL – Matrix der berichteten Zielgrößen in den Akutstudien

	Zielgröße										
	Depression (MADRS)								**Einzel-/Begleitsymptome**		
Studie	**Remission**	**Response**	**Mittlere Änderung**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Q-LES-Q)**	**Soziales Funktionsniveau (SDS)**	**UE/ SUE/Abbrecher wegen UE**	**Mortalität**	**Suizidalität/Suizide**	**Angst (HAMA)**	**Sexuelle Dysfunktion**	**Motivation und Energie (MEI)**
AK 130939	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
WXL 101497	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
SCT-MD-35	•	•	•			•	•	•	•	•	
AK 130940	•	•	•	•	•	•	•	•	•		•

HAMA: Hamilton Anxiety Scale; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale MEI: Motivation and Energy Inventory; Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire; SDS: Sheehan Disability Scale; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; XL: extended release

Tabelle 181: Bupropion XL – Matrix der berichteten Zielgrößen in den Rückfallpräventionsstudien zur „Winterdepression“

	Zielgröße					
	Depression					Einzel-/Begleitsymptome
Studie	**Rückfall**	**Mittlere Änderung (HAMD-24-SAD, HAMD-17)**	**UE/ SUE/Abbrecher wegen UE**	**Mortalität**	**Suizidalität/Suizide**	**Schmerz (VAS)**
AK 130930	•	•	•	•	•	•
AK 130936	•	•	•	•	•	•
WELL 100006	•	•	•	•	•	•

HAMD: Hamilton Depression Rating Scale; SAD: Seasonal Affective Disorder; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Tabelle 182 fasst die wichtigsten Ergebnisse der Studien mit Bupropion XL zusammen. Weitere Zielgrößen werden im folgenden Text präsentiert. Im Anschluss an die Tabelle werden zunächst die Ergebnisse des Vergleichs von Bupropion XL und Placebo sowie von Bupropion XL und Venlafaxin XR in der Kurzzeitakuttherapie beschrieben. Dann folgen die Resultate des Vergleichs von Bupropion XL und Placebo in Studien zur Prävention einer „Winterdepression“. In Tabelle 183 und Tabelle 184 am Schluss werden die Aussagen zur Nutzenbewertung in einer „Landkarte der Beleglage“ zusammengefasst.

Tabelle 182: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien mit Bupropion XL

Endpunkt	Ergebnis der Meta-Analysen Gruppenunterschied [95 %-KI], p-Wert		
	Kurzzeitakuttherapie		Prävention des Rückfalls in eine Winterdepression
	Bupropion XL vs. Placebo	Bupropion XL vs. Venlafaxin XR	Bupropion XL vs. Placebo
Remission[a]	1,46 [1,18; 1,82] p=0,001	0,72 [0,54; 0,96] p=0,025	nicht relevant
Response[a]	1,48 [1,20; 1,82] p<0,001	0,70 [0,52; 0,94] p=0,018	nicht relevant
Depressionsskala Gesamtscore (MADRS)[b]	−1,70 [−2,72; −0,68] p=0,001 Cohen's d: −0,17 [−0,27; −0,07]	1,66 [0,24; 3,08] p=0,022 Cohen's d: 0,17 [0,03; 0,31]	nicht erhoben
Rückfall in die Winterdepression[a]	nicht relevant	nicht relevant	0,48 [0,35; 0,65] p<0,001
Depressionsskala Gesamtscore (HAMD-24-SAD)[b]	nicht relevant	nicht relevant	−1,89 [−3,11; −0,67] p=0,002 Cohen's d: −0,19 [−0,31; −0,07]
Depressionsskala Gesamtscore (HAMD-17)[b]	nicht erhoben	nicht erhoben	−1,19 [−1,96; −0,42] p=0,002 Cohen's d: −0,19 [−0,31; −0,07]
SUE[a]	0,39 [0,16; 0,94] p=0,037	0,51 [0,09; 2,94] p=0,449	0,00 [−0,01; 0,01] p=0,718[c]
UE[a]	heterogene Ergebnisse	heterogene Ergebnisse	1,21 [0,86; 1,70] p=0,274
Abbruch wegen UE[a]	1,00 [0,61; 1,65] p=0,992	0,84 [0,44; 1,60] p=0,588	heterogene Ergebnisse
Sexuelle Dysfunktion (CSFQ)[b]	0,62 [−0,63; 1,87] p=0,329	0,71 [−0,54; 1,96] p=0,266	nicht erhoben
Sexuelle Dysfunktion (ASEX)[c]	−0,27 [−0,53; −0,01] p=0,045	nicht erhoben	nicht erhoben
Soziales Funktionsniveau (SDS)[b]	−2,11 [−3,02;−1,20] p<0,001 Cohen's d: −0,28 [−0,40; −0,16]	0,96 [−0,17; 2,08] p=0,097	nicht erhoben
Gesundheits-bezogene Lebensqualität (Q-LES-Q)[b]	4,03 [1,90; 6,15] p<0,001 Cohen's d: 0,22 [0,11; 0,34]	−0,72 [−3,95; 2,50] p=0,660	nicht erhoben
Angst (HAMA)[b]	−1,24 [−2,03; −0,46] p=0,002 Cohen's d: −0,17 [−0,28; −0,06]	1,17 [−0,06; 2,39] p=0,062	nicht erhoben
Motivation und Energie (MEI)[b]	5,55 [2,66; 8,44] p<0,001 Cohen's d: 0,27 [0,12; 0,41]	−2,08 [−5,01; 0,85] p=0,164	nicht erhoben
Schmerz (VAS)[b]	nicht erhoben	nicht erhoben	−0,03 [−0,60; 0,55] p=0,921

(Fortsetzung)

Tabelle 182 (Fortsetzung): Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien mit Bupropion XL

Detaillierte Angaben zu den Ergebnissen finden sich im Hauptteil des Berichts a: Odds Ratio (wenn nicht anders bezeichnet); b: gewichtete Mittelwertsdifferenz; c: Cohen's d ASEX: Arizona Sexual Experience Scale; CSFQ: Changes in Sexual Funktion Questionnaire; HAMA: Hamilton Anxiety Scale; HAMD: Hamilton Depression Scale; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MADRS: Mongomery-Åsberg Depression Rating Scale; MEI: Motivation and Energy Inventory; Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire; SAD: Seasonal Affective Disorder; SDS: Sheehan Disability Scale; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; VAS: visuelle Analogskala; XL, XR: Extended release

Bupropion XL in der Kurzzeitakuttherapie

In den Studien zur Kurzzeitakuttherapie erreichte ein statistisch signifikant höherer Anteil von Patienten unter Bupropion XL eine **Remission** oder sprach auf die Therapie an (**Response**) als unter Placebo. Damit ist in der Kurzzeitakuttherapie ein Nutzen von Bupropion XL für die Remission und die Response gegenüber Placebo belegt. Die **mittlere Änderung der depressiven Symptomatik**, gemessen auf der MADRS, war unter Bupropion XL zwar statistisch signifikant größer als unter Placebo, die Relevanz des Unterschieds konnte aber nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Nutzen bezüglich der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik in der Kurzzeitakuttherapie ist damit nicht belegt. Dies gilt auch für die nach Schweregrad differenzierten Subgruppen. Es ergab sich zwar ein Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Schweregrad, die Meta-Analysen innerhalb der Subgruppen mit höherem bzw. niedrigerem Schweregrad der Depression erbrachten aber jeweils keinen Beleg für einen Nutzen von Bupropion bezüglich der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik in der Kurzzeitakuttherapie.

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

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

Unterschiede auf (siehe Tabelle 182). Daher ergab sich kein Beleg für einen Zusatznutzen in der Kurzzeitakuttherapie.

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

Die Unterschiede in der Rate **unerwünschter Ereignisse** und der Rate von Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse zwischen Bupropion XL und Placebo in der Kurzzeitakuttherapie waren nicht statistisch signifikant. Ein Schaden von Bupropion XL bezüglich dieser Zielgrößen ist damit nicht belegt. Der statistisch signifikante Vorteil von Bupropion XL gegenüber Placebo hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ergab den Beleg eines geringeren Schadens in der Kurzzeitakuttherapie. Dieser Befund kam durch eine Vielzahl von Fällen in der Placebogruppe zustande (10/18), die eine Verschlechterung der Grunderkrankung repräsentierten (SUE zu Suizidalität, Verschlechterung der Depression); insofern korrespondiert dieser Befund mit spezifischen Nutzenbelegen (z. B. Response). Zwischen Bupropion XL und Venlafaxin XR unterschieden sich die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und die Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse nicht statistisch signifikant. Bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zeigte der Vergleich von Bupropion XL und Venlafaxin XR heterogene Ergebnisse (eine Studie mit statistisch signifikantem Vorteil für Bupropion XL, eine Studie ohne Gruppenunterschied). Damit gibt es in der Kurzzeitakuttherapie keine Belege für einen größeren oder geringeren Schaden von Bupropion XL im Vergleich zu Venlafaxin XR. Bezüglich der **sexuellen Dysfunktion** waren die Gruppenunterschiede zwischen Bupropion XL und Placebo bzw. Venlafaxin XR nicht statistisch signifikant (CSFQ) bzw. statistisch signifikant, aber von unsicherer Relevanz (ASEX). Damit gibt es auch für diese Zielgröße in der Kurzzeitakuttherapie keinen Beleg für einen Schaden von Bupropion XL im Vergleich zu Placebo bzw. einen größeren oder geringeren Schaden im Vergleich zu Venlafaxin XR.

<u>Bupropion XL zur Prävention des Rückfalls in eine „Winterdepression“</u>

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

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

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

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

Landkarten der Beleglage für Bupropion XL

Tabelle 183: Bupropion XL – Landkarte der Beleglage für die Akutstudien

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

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

a: Definitionen: leicht / mittel depressiv: MADRS zu Studienbeginn ≤ 30; schwer depressiv: MADRS zu Studienbeginn > 30
b: Der geringere Schaden von Bupropion XL gegenüber Placebo geht auf SUE in der Placebogruppe zurück, die mit der Verschlechterung der Grunderkrankung einhergehen (SUE zu Suizidalität bzw. verschlechterter Depression). Insofern spiegelt dieser Unterschied auch einen Nutzenaspekt wider, der sich in den entsprechenden Zielgrößen (z. B. Response) auch gezeigt hat.

MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; XL, XR: Extended release

Tabelle 184: Bupropion XL – Landkarte der Beleglage für die Rückfallpräventionsstudien zur „Winterdepression“

Zielgröße	Bupropion XL vs. Placebo
Rückfallrate Studienende	B+
Depressionsskala Gesamtscore (HAMD-24-SAD)	↔
Depressionsskala Gesamtscore (HAMD-17)	↔
Schmerz	↔
Mortalität	(↔) (keine Ereignisse)
Suizidalität	(↔) (keine Ereignisse)
Suizidversuche und Suizide	(↔) (keine Ereignisse)
SUE	↔
UE	↔
Abbruch wegen UE	↔

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

HAMD-17: Hamilton Depression Rating Scale (17-Item Version); HAMD-24-SAD: HAMD (24-Item Version); SAD: Seasonal Affective disorder; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; XL: Extended release

6 Diskussion

Bei der Erarbeitung der vorliegenden Nutzenbewertung haben sich einige übergeordnete Aspekte ergeben, die für die Interpretation der Ergebnisse des Berichts von besonderer Bedeutung sind. Dies betrifft insbesondere folgende Themen:

- Publikationsbias
- Bewertung der Relevanz von Effekten
- Ergebnisse anderer systematischer Übersichten

Diese Punkte werden in den nachfolgenden Abschnitten einschließlich der dazu eingegangenen Stellungnahmen diskutiert. Im Anschluss werden Stellungnahmen zu weiteren Themen gewürdigt.

6.1 Publikationsbias

Es ist seit Langem bekannt, dass die publizierte Literatur häufig nur einen Ausschnitt des vorhandenen Wissens über ein Medikament liefert [192,193]. Ebenfalls bekannt ist, dass die publizierte Literatur häufig nicht nur unvollständig, sondern auch verzerrt ist (im Sinne einer Überschätzung des Nutzens eines Medikaments) [194,195]. Dies ist u. a. dadurch bedingt, dass „negative“ Studien seltener oder später als „positive“ Studien publiziert werden [196,197].

Gerade im Bereich Antidepressiva wurden kürzlich einige Arbeiten veröffentlicht, die das Problem des Publikationsbias bei der medikamentösen Behandlung der Depression adressieren und beschreiben. Insbesondere die Publikation von Turner 2008 ist dabei von Bedeutung, da in dieser Arbeit auch eine Quantifizierung des Problems (im Sinne einer Überschätzung des Effekts) vorgenommen wurde [195]. Turner et al. haben in ihrer Auswertung eine Vielzahl Antidepressiva berücksichtigt und zeigen für die von ihnen bewerteten Wirkstoffe, dass in der publizierten Literatur der antidepressive Effekt ausnahmslos überschätzt wird. Die Überschätzung bewegte sich dabei in einer Größenordnung von ca. 10 % bis 70 % (im Mittel 32 %). Auf Basis aller verfügbaren Daten war für einige Wirkstoffe sogar fraglich, ob sie überhaupt die depressive Symptomatik in einem relevanten Ausmaß beeinflussen können.

Für seine Nutzenbewertungen zieht das IQWiG generell eine Vielzahl von Quellen zur Informationsbeschaffung heran. Dazu gehören sowohl öffentlich zugängliche Quellen (Literaturdatenbanken, Studienregister etc.) als auch Anfragen bezüglich unpublizierter Daten an Studienverantwortliche (pharmazeutische Industrie, Autoren von Publikationen). Dies soll gewährleisten, dass die vorhandenen Informationen möglichst vollständig berücksichtigt werden können.

Im vorliegenden Projekt wurden durch diese breite Suche nach relevanten Daten große Mengen bislang unpublizierter Daten identifiziert. Aufgrund mangelnder Kooperation einiger der betroffenen Hersteller waren diese Daten für die Erstellung des Vorberichts nicht vollständig für das IQWiG verfügbar. Dies betraf insbesondere den Wirkstoff Reboxetin (verantwortlicher Hersteller: Pfizer). Auch für den Wirkstoff Mirtazapin wurden für die Erstellung des Vorberichts nicht alle angefragten Daten übermittelt (verantwortlicher Hersteller: Essex Pharma), während für den Wirkstoff Bupropion XL aufgrund der Kooperation des verantwortlichen Herstellers GlaxoSmithKline von einer vollständigen Datenübermittlung bei der Erstellung des Vorberichts ausgegangen werden konnte.

Im Rahmen des Anhörungsverfahrens zum Vorbericht wurden sowohl zu Reboxetin als auch zu Mirtazapin umfangreiche Unterlagen zur Verfügung gestellt, die in die Erstellung des vorliegenden Abschlussberichts eingeflossen sind (siehe Abschnitt 5.1.6). Ohne diese Daten wäre eine unverzerrte, den tatsächlichen Nutzen widerspiegelnde Nutzenbewertung nicht möglich gewesen, d. h. diese Daten waren essenziell, um dem Auftrag der Nutzenbewertung gerecht werden zu können.

6.1.1 Publikationsbias bei der Bewertung von Reboxetin im Vorbericht

Die Informationsbeschaffung für den Vorbericht belegte, dass eine große Menge der zu Reboxetin vorhandenen Daten nicht öffentlich zugänglich war (Abschnitt 5.1.4.1). Nur für etwa die Hälfte der identifizierten Studien lagen auswertbare Vollpublikationen vor. Diese publizierten Studien schlossen erheblich weniger Patienten ein als die nicht auswertbaren Studien (Verhältnis ca. 1:2).

Die unvollständige Publikation von Studien zu Reboxetin wurde allein auf Basis öffentlich zugänglicher Quellen festgestellt. Grund hierfür ist, dass der verantwortliche Hersteller Pfizer trotz mehrfacher Aufforderung für den Vorbericht keine Liste unpublizierter Studien mit Reboxetin zur Verfügung stellte. Es war deshalb bei der Erstellung des Vorberichts nicht auszuschließen, dass noch mehr Studien mit Reboxetin durchgeführt, aber nicht veröffentlicht wurden. Durch die Stellungnahme der Firma Pfizer zum Vorbericht wurde diese Vermutung bestätigt. Zusätzlich zu den vom IQWiG bei der Erstellung des Vorberichts identifizierten Studien enthielt die Stellungnahme 4 weitere bislang unpublizierte Studien.

Zusammenfassend wurde durch den Vorbericht belegt, dass große Datenmengen für die Nutzenbewertung von Reboxetin der Öffentlichkeit (und damit auch dem IQWiG) nicht zugänglich waren. Darüber hinaus gab es Hinweise darauf, dass, wie für andere Antidepressiva auch, die publizierten Daten den Nutzen von Reboxetin überschätzen. Diese Hinweise wurde durch die Anlayse der mit der Stellungnahme zum Vorbericht eingereichten Daten bestätigt (siehe Abschnitt 6.1.5). Auf Basis der publizierten Literatur ließen sich der Nutzen und Schaden von Reboxetin daher nicht hinreichend sicher bewerten. Der Vorbericht kam deshalb zu dem Schluss, dass bis zur Offenlegung aller Daten durch die Firma Pfizer der Nutzen von Reboxetin als nicht belegt angesehen werden musste.

Mit der Stellungnahme zum Vorbericht stellte Pfizer eine Liste aller Studien mit Reboxetin zur Verfügung und übermittelte die Studienberichte (siehe Abschnitt 5.1.6.1). Im Abschlussbericht waren deshalb eine Bewertung und eine Aussage zum Nutzen und Schaden von Reboxetin möglich.

6.1.2 Publikationsbias bei der Bewertung von Mirtazapin im Vorbericht

Für die Bewertung von Mirtazapin im Vorbericht stellte der verantwortliche Hersteller (Essex Pharma, früher Organon) unpublizierte Zulassungsunterlagen und, nach mehrfacher Nachbesserung, Listen publizierter und unpublizierter Studien bereit. Durch diese wurden mehrere bislang unpublizierte Studien identifiziert. Zu diesen und zu weiteren, publizierten Studien wurden dem IQWiG Studienberichte zur Verfügung gestellt. Dennoch musste die auf Basis der vorliegenden Informationen durchgeführte Bewertung von Mirtazapin im Vorbericht unter einen Vorbehalt gestellt werden, und zwar insbesondere aus 2 Gründen:

1. Unvollständige Übermittlung von Studienberichten

Für 5 Studien, die der Hersteller in den Studienlisten genannt hatte, wurden ohne Angabe von Gründen die Studienberichte nicht übermittelt. Dies betraf 4 Studien mit Vollpublikationen, von denen 3 auf Basis der Vollpublikationen in die Bewertung eingeschlossen wurden und 1 wegen nicht ausreichender Informationen als potenziell relevant bezeichnet wurde. Die fünfte Studie ohne Vollpublikation wurde in den unpublizierten Zulassungsunterlagen als laufend bezeichnet, und es war unklar, ob diese Studie für den vorliegenden Bericht relevant war.

Zusätzlich wurden für 2 Studien, die der Hersteller nicht in den Studienlisten genannt hatte, die jedoch anderweitig durch die Recherche identifiziert wurden, die Studienberichte ohne Angabe von Gründen nicht übermittelt. Beide Studien waren für die Bewertung potenziell relevant.

Schließlich waren einige der übermittelten Studienberichte unvollständig. So fehlten häufig die Anhänge und damit relevante Daten für die vorliegende Bewertung, sodass die Ergebnisse einiger Studien teilweise nicht in die Meta-Analysen einfließen konnten.

Mit der Stellungnahme zum Vorbericht übermittelte der Hersteller noch fehlende Studienberichte bzw. Anhänge zu Studienberichten und klärte die offenen Fragen zu den verbleibenden Studien, für die keine Berichte vorgelegt wurden (siehe Abschnitt 5.1.6.2).

2. Existenz weiterer Studien unklar

Es gab Anhaltspunkte dafür, dass die vom Hersteller übermittelten Studienlisten (einschließlich der unpublizierten Zulassungsunterlagen) nicht alle vom Hersteller gesponserten Studien enthalten.

Zum einen wurden durch die anderweitige Recherche 2 Studien identifiziert, bei denen die Firma Organon als Sponsor angegeben [58] bzw. eine Mitarbeiterin der Firma Organon als Kontakt genannt wurde [57]. Beide Studien wurden vom Hersteller in den von ihm übermittelten Unterlagen nicht genannt.

Zum anderen lag eine publizierte Übersicht vor, für deren Erstellung auf eine firmeninterne Datenbank von Organon zurückgegriffen wurde und aufgrund derer die Existenz weiterer relevanter Studien möglich erscheint. Dabei handelt es sich um die Übersicht Szegedi 2009 [97]. In diese wurden 41 verblindete Studien eingeschlossen (davon mindestens 35 doppelblinde mit einer Studiendauer von mindestens 6 Wochen). Darunter waren auch Studien mit einer Mirtazapindosis außerhalb der Zulassung, da dies kein Ausschlusskriterium der Übersicht war. Vergleicht man diese Zahl mit der der Studien, die in den übermittelten Herstellerunterlagen benannt wurden, ergibt sich kein Nachweis dafür, dass in den Herstellerunterlagen relevante Studien nicht genannt wurden. Insgesamt waren laut Szegedi 2009 in der Organon-Datenbank jedoch 145 klinische Studien verzeichnet, von denen 104 aus verschiedenen Gründen nicht in die Bewertung eingeschlossen wurden. Von diesen wurden 71 Studien aufgrund des Ausschlusskriteriums „ohne HAMD-17-Daten“ ausgeschlossen, was heißen könnte, dass sich darunter Studien mit Daten zu anderen HAMD-Versionen oder anderen Depressions-Messinstrumenten befanden. Von den verbleibenden 74 Studien mit HAMD-17-Erhebung waren 48 doppelblinde Studien bei Patienten mit Depressionen (und damit für den vorliegenden Bericht potenziell relevant). Von diesen wurden mindestens 7 wegen der Abwesenheit von HAMD-17-Daten nach 2 Wochen, 4 Wochen und mindestens einmal später als 4 Wochen ausgeschlossen. Dieses Kriterium ist für den vorliegenden Bericht ohne Relevanz. Da in der Übersicht Szegedi 2009 [97] der zugrunde liegende Studienpool nicht dargestellt ist und zudem keinerlei weiterführende Angaben über die ein- und ausgeschlossenen Studien vorliegen, konnte für den Vorbericht auch nicht nachvollzogen werden, welche Studien der Szegedi-Übersicht in den Vorbericht eingeschlossen wurden und ob nicht weitere relevante Studien zu Mirtazapin vorlagen.

Zusammenfassend wurden für die Erstellung des Vorberichts vom Hersteller nicht alle angefragten Informationen zu den relevanten Studien mit Mirtazapin übermittelt. Zudem gab es weitere potenziell relevante Studien, zu denen der Hersteller, ebenfalls ohne Angabe von Gründen, die Studienberichte nicht übermittelt hat. Schließlich ergaben sich aus den übrigen Rechercheschritten Anhaltspunkte dafür, dass die dem IQWiG übermittelte Studienliste des Herstellers unvollständig war. Insgesamt musste die Bewertung auf Basis der vorliegenden

Informationen aufgrund dieser Unsicherheit daher im Vorbericht unter einen Vorbehalt gestellt werden.

Die offenen Fragen zu den oben genannten Studien und zur Arbeit von Szegedi 2009 konnten im Anhörungsverfahren geklärt werden. Darüber hinaus reichte der Hersteller umfangreiche Studienunterlagen ein (siehe Abschnitt 5.1.6.2). Im Abschlussbericht war deshalb eine Bewertung ohne Vorbehalt möglich.

6.1.3 Publikationsbias bei der Bewertung von Bupropion XL im Vorbericht

Die Firma GlaxoSmithKline stellte für die Erstellung des Vorberichts auf Anfrage sowohl eine Liste publizierter und unpublizierter Studien als auch die vollständigen Studienberichte der relevanten Studien zur Verfügung. Selbst wenn daher die publizierte Literatur zu Bupropion XL ein verzerrtes Bild darstellen sollte, hatte dies aufgrund der Kooperation von GlaxoSmithKline auf die Nutzenbewertung von Bupropion XL keinen Einfluss, da die Datengrundlage als vollständig angesehen werden konnte.

6.1.4 Datenlage nach dem Anhörungsverfahren

Im Rahmen des Anhörungsverfahrens zum Vorbericht (Version 1.0 vom 29.05.2009) wurden sowohl von dem Hersteller von Reboxetin als auch von dem Hersteller von Mirtazapin umfangreiche Unterlagen mit Studieninformationen eingereicht (siehe Abschnitt 5.1.6). Diese Unterlagen wurden geprüft und in den Abschlussbericht eingearbeitet.

Wurde im Vorbericht noch auf eine ausführliche Auswertung zu Reboxetin verzichtet, da eine Aussage zum Nutzen oder Schaden von Reboxetin auf Basis der verfügbaren, limitierten Daten wahrscheinlich hochgradig verzerrt gewesen wäre, konnte nach der Anhörung auf Basis der nunmehr umfangreichen Daten zu Reboxetin eine Auswertung vorgenommen werden. Eine Verzerrung der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zu Reboxetin durch weitere unpublizierte Daten erschien nach der Einreichung im Anhörungsverfahren unwahrscheinlich.

Auch für Mirtazapin kann zusammenfassend festgehalten werden, dass es nach der Einreichung der Unterlagen im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht keinen Nachweis mehr gab, dass die Studienunterlagen zu Mirtazapin, die für die Nutzenbewertung zur Verfügung standen, in relevantem Ausmaß unvollständig waren. Eine Verzerrung der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zu Mirtazapin durch weitere unpublizierte Daten erschien deshalb unwahrscheinlich. Die Nutzenbewertung erfolgt daher im Gegensatz zum Vorbericht ohne Vorbehalt.

Insgesamt sind in diesen Bericht 51 Studien mit mehr als 12 000 Patienten eingeflossen. Davon entfielen auf Reboxetin 17 Studien (davon 2 Rückfallpräventionsstudien) mit mehr als 5000 Patienten, auf Mirtazapin 27 Studien (davon 1 Rückfallpräventionsstudie) mit mehr als

4700 Patienten und auf Bupropion XL 7 Studien (davon 3 Rückfallpräventionsstudien zur „Winterdepression“) mit mehr als 2900 Patienten. Es konnten keine Studien eingeschlossen werden, die länger als 1 Jahr dauerten.

Für alle 3 Substanzen liegen nunmehr Daten in einem Grad der Vollständigkeit vor, dass nicht davon ausgegangen werden kann, dass eventuell noch fehlende relevante Daten die Aussagen dieses Berichtes wesentlich verändern würden. *Potenziell* relevante Daten, deren Existenz bekannt ist, die aber nicht vorliegen, fehlen aber für alle 3 Substanzen (siehe Abschnitt 5.1.7):

Für Reboxetin fehlt 1 Studie für einen Vergleich zu Venlafaxin in schwer erkrankten Patienten. Dadurch sind zwar keine Aussagen für den Vergleich von Reboxetin mit diesem Komparator möglich, die im vorliegenden Bericht getroffenen Aussagen sind davon allerdings nicht berührt.

Für Mirtazapin fehlen 3 potenziell relevante Studien: 1 zu einer weiteren Kombinationstherapie (mit Fluoxetin), 1 zur Therapie von Parkinsonpatienten mit Depressionen und 1 im Vergleich zu Paroxetin mit 90 Patienten, deren Einschließbarkeit in diesen Bericht wegen des Einschlusses bipolarer Patienten aber fraglich blieb. Auch hier geht kein relevantes Verzerrungspotenzial von den fehlenden Studien für die vorliegenden Aussagen aus.

Für Bupropion XL fehlt 1 potenziell relevante Studie mit 39 Patienten zu einem weiteren Komparator (Escitalopram). Daher sind die vorliegenden Aussagen vom Fehlen dieser Studie nicht betroffen.

In die vorliegende Nutzenbewertung sind große Mengen unpublizierter Daten eingegangen, insbesondere zu Reboxetin und Mirtazapin.

Von den 17 Reboxetinstudien waren 10 nicht hinreichend transparent publiziert (59 %, 7 dieser 10 Studien wiesen keine Vollpublikation auf, für 3 waren die vorliegenden Publikationen nicht ausreichend transparent) und konnten nur aufgrund der Studienberichte ausgewertet werden. Auf Patientenebene waren Daten von 3494 der 5101 eingeschlossenen Patienten (68 %) nicht hinreichend transparent publiziert. Dieser Mangel konnte im vorliegenden Bericht dadurch behoben werden, dass zu allen Studien bis auf Berlanga 2006 unpublizierte Daten verwendet worden sind.

Von den 27 Mirtazapinstudien sind 11 nicht publiziert (41 %). Auf Patientenebene sind Daten von 2164 der insgesamt eingeschlossenen 4721 Patienten nicht publiziert (46 %). Zu allen Studien, abgesehen von 3 (Amini 2005, Honig 2007, Winokur 2003), sind im vorliegenden Bericht unpublizierte Daten verwendet worden.

Von den 7 Bupropion-XL-Studien sind 2 Studien nicht als Vollpublikation veröffentlicht (29 %). Auf Patientenebene sind das 864 von insgesamt 2921 Patienten, deren Daten nicht

publiziert sind (30 %). Es wurden zu allen Studien Daten den unpublizierten Studienberichten entnommen.

Insgesamt gibt es nach der Auswertung der Unterlagen, die im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht eingereicht wurden, keine Hinweise auf relevante Mengen nicht verfügbarer Daten, sodass die Nutzenaussagen zu allen 3 Substanzen nunmehr ohne Vorbehalt ausgesprochen werden können.

6.1.5 Relevanz des Publikationsbias für die Bewertungen des IQWiG

In der vorliegenden Bewertung wird deutlich, dass die unvollständige Publikation von Studien ein relevantes Problem bei der Erstellung von Nutzenbewertungen durch das IQWiG darstellt. Insbesondere das Beispiel Reboxetin zeigt, dass das Ziel einer validen Nutzenbewertung gefährdet wird, wenn bestehendes Wissen nicht verfügbar gemacht wird.

Von den placebokontrollierten Studien zur Akuttherapie mit Reboxetin sind ausschließlich die beiden Studien 014 [104] und 091 [108], die einen statistisch signifikanten Vorteil von Reboxetin im Vergleich zu Placebo für die Zielgrößen Remission (Studie 014), Response (Studien 014, 091) und mittlere Änderung des HAMD (014, 091) zeigen, hinreichend transparent veröffentlicht. In diese beiden Studien wurden insgesamt 437 Patienten eingeschlossen. Die anderen Studien mit insgesamt 2912 Patienten wurden entweder nur im Rahmen von gepoolten Analysen (015 [119,191]), nicht transparent (047 [102], 050 [99]) oder gar nicht (045, 046, 049) publiziert. Daraus entsteht in der publizierten Literatur der Eindruck, der Nutzen von Reboxetin im Vergleich zu Placebo sei nachgewiesen. Die Bewertung des IQWiG auf einer nun wahrscheinlich vollständigen Datenbasis zeigt dagegen, dass es lediglich einen Hinweis auf einen Nutzen von Reboxetin bei stationär behandelten Patienten gibt (aus einer Studie mit 56 Patienten), dass ein Nutzen bei ambulant behandelten Patienten dagegen nicht belegt ist. Das IQWiG kommt damit zu einem qualitativ anderen Ergebnis als der Leser von Fachzeitschriften. In der publizierten Literatur wird also ein Nutzen suggeriert, der sich auf der vollständigen Datenbasis nicht bestätigen lässt. In der Konsequenz würde eine Nutzenbewertung, die sich auf publizierte Daten beschränkt, ein qualitativ verzerrtes Bild des Nutzens und Schadens von Reboxetin beschreiben.

Einen Großteil der Daten zu Reboxetin hat das IQWiG erst mit der Stellungnahme der Firma Pfizer zum Vorbericht erhalten. Im Vorbericht selbst wurde auf eine Auswertung der zu diesem Zeitpunkt verfügbaren, limitierten Daten verzichtet, ein Beleg für einen Nutzen von Reboxetin wurde nicht ausgesprochen. Dieses Vorgehen erscheint auf der Basis der nun wahrscheinlich vollständig vorliegenden Informationen angemessen und berechtigt. Das IQWiG wird bei vergleichbarer Datenlage deshalb auch in Zukunft keinen Beleg für einen Nutzen attestieren.

Die Notwendigkeit, unpublizierte Daten in die Bewertung mit einzubeziehen, wirft die Frage auf, wie das IQWiG zuverlässig Zugang zu diesen Daten erhalten kann. Das Institut hat ein

Verfahren etabliert, das die Einreichung und Verwendung unpublizierter Daten für die Bewertung von Arzneimitteln ermöglicht. Bisher ist das Institut in diesem Verfahren auf die Kooperationsbereitschaft der verantwortlichen Hersteller angewiesen. Mangelnde Kooperationsbereitschaft von Herstellern führt zu begrenzt aussagekräftigen Nutzenbewertungen und verzögert die Erstellung der Bewertungen erheblich. Das IQWiG hält deshalb eine gesetzliche Verpflichtung für Studiensponsoren, die Methodik und die Ergebnisse aller klinischen Studien zu veröffentlichen, für notwendig.

6.2 Bewertung der Relevanz von Effekten

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 die 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). Die Notwendigkeit einer über die statistische Signifikanz hinausgehenden Betrachtung der Relevanz von Effekten bei der Verwendung psychometrischer Skalen wird auch international gesehen [198]. Eine Stellungnahme zum Vorbericht führt dazu aus, dass die EMEA beschrieben habe, dass der Prä-post-Vergleich einer psychometrischen Skala per se geeignet sei, einen klinisch relevanten Effekt zu dokumentieren. Als Beleg für diese Aussage wurde die EMEA Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials zitiert [199]. Das vorgelegte Zitat „The primary variable (…) should be the variable capable of providing the most clinically relevant and convincing evidence directly related to the primary objective of the trial“ bezieht sich allerdings nicht auf Studien mit Antidepressiva oder solche, in denen psychometrische Skalen verwendet werden, sondern sagt lediglich aus, dass Studiensponsoren bei der Auswahl primärer Zielvariablen diejenigen auswählen sollten, die es ermöglichen, klinisch relevante Evidenz zu liefern. Die Referenz ist damit nicht geeignet, die Notwendigkeit einer Relevanzbewertung infrage zu stellen.

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).

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 [200]. Einen Vorschlag zu relevanten Unterschieden veröffentlichte 1994 Montgomery [201], eine detaillierte wissenschaftliche Auseinandersetzung hierzu blieb aber weitgehend aus. Auch die in den Stellungnahmen eingereichte Arbeit von Montgomery jüngeren Datums (2009) [202] ist lediglich ein Vorschlag, beruhend auf dem Zulassungsverhalten der Zulassungsbehörden, und enthält keine inhaltlichen Argumente für einen bestimmten Schwellenwert oder Daten zur empirischen Ermittlung einer Relevanzschwelle; zudem weicht die „Relevanz"-Schwelle dieser Arbeit mit 2 Punkten Unterschied von der Arbeit von 1994 mit 3 bis 4 Punkten Unterschied stark ab. 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 [47]. In derzeitigen Review-Vorhaben der Cochrane Collaboration zu den hier untersuchten Wirkstoffen sind keine Relevanzgrenzen vorab definiert [203,204], ebenso wurden sie offensichtlich in einem Bericht der US-amerikanischen Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) nicht explizit festgelegt [205].

In Anbetracht der dargestellten Diskussion erscheint die bisherige wissenschaftliche Aufarbeitung der Frage nach Relevanzgrenzen, insbesondere für stetige Zielgrößen im Gruppenunterschied, limitiert. Für die Nutzenbewertungen des IQWiG muss dennoch eine einheitliche und konsistente Vorgehensweise etabliert werden, da sehr viele Zielgrößen ausschließlich anhand solcher stetiger Parameter operationalisierbar sind. Das Vorgehen entsprach dabei dem im Projekt A05-20A (Bewertung selektiver Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) [206].

Für die Bewertung eines statistisch signifikanten Resultats einer stetigen Zielgröße sollte für die Bewertung der Relevanz des Effekts primär, sofern vorhanden, eine aus der Literatur bekannte „Minimal Important Difference" (MID) für den Gruppenunterschied berücksichtigt werden. Da für keine der eingesetzten Skalen eine verwendbare MID für den Gruppenunterschied vorlag, wurde jeweils 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 [52]. 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 (je nach Menge und Qualität der zugrunde

liegenden Daten) attestiert. Lag das Konfidenzintervall teilweise oder vollständig 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 Hinweis auf bzw. Beleg für einen Nutzen gesprochen werden konnte. Der Nutzen blieb in diesen Fällen daher 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 Schadenaspekte (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.

Gegenüber dem beschriebenen Vorgehen bei der Bewertung der Relevanz von Effekten wurden in den Stellungnahmen einige Einwände erhoben, die im Folgenden diskutiert werden sollen.

In den Stellungnahmen wurde generell der Stellenwert von Cohen's d als Maß für die Relevanz eines Effekts diskutiert. Die Stellungnehmenden wiesen dabei darauf hin, dass Cohen's d nur eine Annäherung an das Problem der Festlegung von Relevanzschwellen sein kann. Von einigen Stellungnehmenden wurde angezweifelt, dass es sich bei der Bewertung von Effekten mithilfe von Cohen's d um eine etablierte Methode handele.

Es ist richtig, dass es sich bei Cohen's d, einem statistischen Maß, lediglich um eine Näherung an das Konzept der Relevanz handeln kann. Es stellt sich allerdings die Frage nach adäquaten Alternativen. Cohen's d, als Maß der Effektstärke zur Beschreibung von Gruppenunterschieden, ist ein international häufig verwendeter Parameter zur Interpretation von Studienergebnissen (Unterschiede zwischen Behandlungsgruppen) [207].

Auch für die Interpretation individueller Änderungen von Skalenwerten im Verlauf der Behandlung werden Standardabweichungen als Maßeinheit herangezogen. Ein Wert von 0,5 Standardabweichungen wird beispielsweise als sinnvolles Kriterium zur Untersuchung relevanter individueller Unterschiede von patientenbasierten Endpunkten wie Skalen zur Untersuchung von Schmerz etc. angegeben [208]. In einer systematischen Übersicht konnte gezeigt werden, dass für verschiedene Indikationen und Skalen im Mittel eine individuelle Veränderung von 0,5 Standardabweichungen als relevant angesehen wird [209].

Im Vergleich zur Einschätzung der Größe individueller Änderungen ist für Gruppenunterschiede, wie sie im vorliegenden Bericht untersucht wurden, von einer geringeren Relevanzgrenze, und damit von einem Wert unter 0,5 Standardabweichungen, auszugehen.

Der vorliegende Bericht verwendete eine Grenze für die Relevanz des Cohen's d von mindestens 0,2 Standardabweichungen, was deutlich geringer ist als die oben erwähnten 0,5 Standardabweichungen für individuelle Veränderungen. Insgesamt handelt es sich bei der Interpretation anhand von Cohen's d um eine anerkannte, verteilungsbasierte Methode zur Einschätzung der Effektstärke und der Relevanz, mit der vielfältige Erfahrungen vorliegen. Die dem vorliegenden Bericht zugrunde liegende Datenbasis enthält keine Responderauswertungen (mit Ausnahme der Depressionsskalen, wo diese auch berücksichtigt wurden) oder adäquate MID für die verwendeten Skalen, die andere Herangehensweisen an die Frage der Relevanz ermöglichen würden.

Die Stellungnehmenden merkten außerdem an, dass es sich bei der Auswertung auf Basis von Cohen's d um eine Post-hoc-Anwendung im Verhältnis zur Studiendurchführung handele. Zudem sei keine Festlegung von Cohen's d als Relevanzschwelle im Berichtsplan erfolgt, deshalb stelle auch die Analyse innerhalb des Berichts eine Post-hoc-Anwendung dar. Daraus leiten die Stellungnehmenden den Vorschlag ab, dass die Nutzenbewertung im vorliegenden Projekt nicht auf Basis einer zusätzlichen Schwelle vorzunehmen sei. Die Relevanzeinschätzung solle in dieser Situation vielmehr auf die Diskussion beschränkt werden.

Zu dieser Argumentation ist anzumerken, dass eine systematische Übersicht in der Regel eine Post-hoc-Analyse im Verhältnis zur Studiendurchführung darstellt. Darüber hinaus ist im Gegensatz zu einer Studie mit prospektiv geplanter Datenerhebung zum Zeitpunkt der Planung einer systmatischen Übersicht die Datenstruktur der verfügbaren Daten im Sinne einer Zielgrößendefinition bzw. –operationalisierung (für alle einzuschließenden Studien) nicht bekannt. Daraus entsteht häufig die Notwendigkeit, mit der aufgefundenen Datenstruktur sinnvoll umzugehen, ohne dass die dafür anzuwendende Methodik bei der Planung der Übersicht bereits beschrieben wurde. Dennoch ist es Ziel einer systematischen Übersicht, zu Schlussfolgerungen bezüglich der untersuchten Fragestellung zu kommen. Diese müssen mit der gebotenen Vorsicht diese Situation betreffend gezogen werden.

Die Notwendigkeit, die Bewertung der Daten, die mithilfe von Skalen erhoben wurden, unter Verwendung von Cohen's d vorzunehmen, hat sich aus der aufgefundenen Datenstruktur ergeben. Die Bewertung der Relevanz der Effekte mit spezifischeren und besser geeigneten Methoden wie z. B. Responderanalysen auf Basis empirisch ermittelter MID war nicht möglich, weil solche Auswertungen nicht vorlagen. Auch unter diesen Bedingungen ergibt sich die Notwendigkeit der Bewertung der Relevanz der Effekte [198]. Die Beschränkung auf eine Betrachtung der statistischen Signifikanz der gefundenen Effekte und damit ein Verzicht auf eine Annäherung an die Bewertung der Relevanz der Effekte erscheint nicht angemessen. Eine Beschränkung der Relevanzbewertung auf die Diskussion des Berichts ohne Auswirkung auf das Fazit der Bewertung wurde deshalb nicht vorgenommen.

Aus Sicht des Instituts kann die Festlegung der Relevanzschwelle bei einem Cohen's d von 0,2 nicht als zu restriktiv angesehen werden, da bereits ein kleiner Effekt als Relevanzgrenze angenommen wurde. Es ist somit nicht davon auszugehen, dass ein wirklich überzeugendes Resultat nicht als solches erkannt wurde. Das gewählte Vorgehen erscheint damit der beschriebenen Situation angemessen.

In einer Stellungnahme wird die Verwendung von Cohen's d zur Interpretation von Studienergebnissen auf Basis der Arbeit Maier-Riehle und Zwingmann 2000 infrage gestellt [210]. Die Stellungnehmenden führen an, dass die Effektstärke abhängig von der Ergebnisvariablen variieren könne. Es bleibt unklar, was genau mit „Ergebnisvariable" gemeint ist. Eine Variation des Effektmaßes zwischen verschiedenen Endpunkten erscheint unkritisch, da diese Unterschiede Ausdruck unterschiedlicher Effektstärken bezüglich des jeweiligen Endpunkts sein könnten. Die in der zitierten Arbeit beschriebene Abhängigkeit der Effektstärke von der Art der Standardisierung ist natürlich richtig, ist jedoch hier nicht von Belang. Im vorliegenden Bericht wurde ein klar definiertes Effektmaß, nämlich Cohen's d, verwendet. Die verwendete Relevanzgrenze basiert auf diesem, einheitlich im gesamten Bericht eingesetzten Effektmaß.

Eine Stellungnahme merkt an, das Vorgehen des IQWiG, die Lage des Konfidenzintervalls zu einer Relevanzgrenze in Relation zu setzen, werde in der wissenschaftlichen Literatur nicht praktiziert. Entgegen dieser Ausführung gibt es in der Literatur Beispiele aus verschiedenen Indikationen, in denen die Lage von Konfidenzintervallen relativ zu einer Relvanzgrenze für die Bewertung verwendet wurde [211-213].

Eine Stellungnahme unterbreitete einen Vorschlag zur Interpretation der Ergebnisse bei gegebener Relevanzgrenze. Im vorliegenden Bericht wurde ein Effekt als relevant angesehen, wenn die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls oberhalb von einem Cohen's d von 0,2 lag. Alternativ zu diesem Vorgehen wurde, basierend auf einer Arbeit von Kieser und Hauschke [214], vorgeschlagen, einen Effekt bereits dann als Relevanzbeleg gelten zu lassen, wenn der mittlere Effektschätzer oberhalb der Relevanzgrenze liege (und dann von einem „wahrscheinlich relevanten Effekt" zu sprechen). Als weitere Alternative wurde in der Stellungnahme diskutiert, anstelle eines 95 %-Konfidenzintervalls ein 70 %- oder 80 %-Konfidenzintervall von Cohen's d für die Relevanzbewertung heranzuziehen. Diese Vorschläge wurden u. a. mit der notwendigen Power für den Relevanznachweis begründet.

International werden verschiedene Ansätze zur Interpretation von Cohen's d eingesetzt. So hat beispielsweise das NICE [47] einen ähnlichen Ansatz verwendet, wie er von den Stellungnehmenden beschrieben wird (Abstufung der Sicherheit der Relevanz abhängig von der Lage des Konfidenzintervalls). Das NICE orientiert sich allerdings an einer Schwelle von Cohen's d von 0,5 und kommt dann entsprechend der Lage des Punktschätzers und des Konfidenzintervalls zu 6 verschiedenen Aussagen zur Relevanz eines Unterschiedes, vom Beleg eines relevanten Unterschiedes (komplettes Konfidenzintervall jenseits von 0,5) bis hin

zum Beleg keines relevanten Unterschiedes (komplettes Konfidenzintervall innerhalb von 0,5 bis −0,5 bei Schneiden der Nulllinie). Das IQWiG hat sich dafür entschieden, auch kleine und nicht erst mittelgroße Effekte als relevant anzusehen – dieser kleine Effekt soll dann aber gemäß statistisch üblichen Sicherheiten gegeben sein. Daher wird schon ein Cohen's d als relevant angesehen, wenn sein Betrag statistisch signifikant oberhalb von 0,2 liegt. Bezüglich des Vorschlags anstelle eines 95 %-Konfidenzintervalls ein 70 %- oder 80 %-Konfidenzintervall von Cohen's d für die Relevanzbewertung heranzuziehen, ist anzumerken, dass die Hypothesengrenze und das Irrtumsniveau miteinander verknüpft sind. Der Vorschlag bedeutet deshalb, dass die Relevanzgrenze bei Beibehaltung des üblichen Irrtumsniveaus abgesenkt würde. Eine Absenkung der Relevanzgrenze unter den Wert von 0,2 hält das IQWiG nicht für gerechtfertigt.

Der Vorschlag nach Kieser und Hauschke [214], ausschließlich die Lage des Punktschätzers zu berücksichtigen, ist gleichbedeutend damit, ein Irrtumsniveau von bis zu 50 % zu akzeptieren. Die Wahrscheinlichkeit dafür, dass der Punktschätzer größer als 0,2 ist (und damit vermeintlich die Relevanz des Effekts gezeigt wird), beträgt unter der Annahme eines „tatsächlichen" Effekts der Größe kleiner oder gleich 0,2 bis zu 50 %. Diese Wahrscheinlichkeit ist je nach Präzision der Schätzungen aufgrund der zusätzlichen Forderung eines statistisch signifikanten Effekts (größer null) etwas kleiner als 50 %. Eine derart hohe mögliche Irrtumswahrscheinlichkeit erscheint für die Nutzenbewertung nicht angemessen.

Die diskutierten Anforderungen an die Power von Studien für den Nachweis eines relevanten Effekts sind aus Sicht des Instituts keine hinreichende Begründung für das vorgeschlagene Vorgehen. Ein Power-Problem ergibt sich – genauso wie bei unverschobener Nullhypothese – verschärft dann, wenn der wahre Wert sehr nahe an der Hypothesengrenze liegt. Abgesehen von der Tatsache, dass Power-Probleme im Rahmen von systematischen Übersichten nicht eine derart herausragende Rolle spielen wie bei einer einzelnen Studie – liegt doch der Sinn einer systematischen Übersicht in der Erhöhung der Power durch die Einbeziehung aller verfügbaren relevanten Evidenz – erscheint es insbesondere dann, wenn wie in der vorliegenden Nutzenbewertung die Relevanzgrenze bei einem kleinen Effekt liegt, nicht gerechtfertigt, von den generell in der Statistik akzeptierten Irrtumswahrscheinlichkeiten abzuweichen.

In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass die Arbeit Montgomery 2009 [202] eine MID für die HAMD definiere und die Arbeit Duru 2008 [215] zeige, dass die MID für die MADRS zwischen 1,6 und 1,9 Punkten liege. Auf Basis dieser Angaben könne eine Relevanzbewertung vorgenommen werden, die Verwendung von Cohen's d sei deshalb für Endpunkte, die auf diesen Skalen basieren, nicht notwendig.

Wie bereits oben beschrieben ist die Arbeit von Montgomery 2009 nicht geeignet, eine MID für die HAMD zu definieren. Bei der Arbeit von Duru 2008 handelt es sich um den Versuch,

eine verteilungsbasierte MID für einen intraindividuellen Unterschied (in der Arbeit als „minimal clinically important difference“ oder MCID bezeichnet) zu ermitteln. Der in der Arbeit beschriebene Wert von 1,6 bis 1,9 basiert – kurz zusammengefasst – auf einer verteilungsbasierten Analyse der Skala für Patienten aus 3 placebokontrollierten Escitalopramstudien, die zwischen Woche 0 und 1 der Behandlung mit Placebo laut der Arzteinschätzung anhand des CGI keine Veränderung der Symptomatik hatten. Die Variabilität der MADRS-Werte bei Patienten ohne Veränderung wurde der MID gleichgesetzt und alle darüberliegenden Werte wurden als klinisch relevant angenommen. Nachfolgend führten die Autoren eine „Kreuzvalidierung“ der ermittelten MID anhand einer Beobachtungsstudie durch, indem sie Patienten mit Änderungen oberhalb und unterhalb der MID verglichen. An diesem Vorgehen ist der erste Schritt, die MID-Findung anhand einer verteilungsbasierten Berechnung (Einschätzung der Variabilität der Skala) zu kritisieren. Als Bezugsbasis für die MID wird die Variabilität der Skala in einer Population ohne Veränderung der depressiven Symptomatik herangezogen. Der Meßfehler in der beschriebenen Population allein ist jedoch nicht geeignet, die generelle Relevanz eines Effekts auf der Skala zu bewerten.

Die Grundlage der MID war eine Population ohne Symptomveränderung und es wurde geschlossen, dass Veränderungen oberhalb der Variabilität dieser Population klinisch relevant seien. Dies ist eine schwächere Methode als beispielsweise eine MID-Findung anhand von patientenbasierten Ankerpunkten. Als möglicher Anker wird z. B. die Beurteilung der Veränderung des Gesundheitszustands durch den Patienten mithilfe einer Globalbeurteilung diskutiert [216]. Als MID wird bei diesem Verfahren die Änderung der Skala definiert, die in der Gruppe von Patienten auftritt, die eine kleine, bedeutsame Veränderung in der Globalbeurteilung dokumentieren. Ein Bezug zu Patientenbeurteilungen ist beim verteilungsbasierten Vorgehen von Duru nicht gegeben. Mit dem hier verwendeten Vorgehen besteht die Gefahr einer Unterschätzung und damit einer zu niedrigen MID, da diese nicht anhand von Patienten mit bedeutsamer, sondern mit keiner Veränderung festgelegt wurde. Die „Kreuzvalidierung“ dieses geringen Unterschieds gelingt auch nicht konsistent, da zwar für die Remission nach 8 Wochen statistisch signifikante Unterschiede der beiden Gruppen vorlagen, nicht jedoch für die Response und die Lebensqualitätsmaße SF-36, QLDS und EQ-5D. Es wurde auch kein Unterschied zwischen den Gruppen anhand einer etablierten MID einer anderen relevanten Skala gezeigt. Die Tatsache, dass zwischen den Gruppen ein Unterschied bezüglich der mittleren Änderung des MADRS-Scores nachgewiesen wurde, ist nicht relevant, da die Gruppen ja gerade unter Verwendung unterschiedlicher MADRS-Scores definiert wurden. Aus diesen Gründen kann die von Duru 2008 beschriebene MID für die MADRS nicht als valide angesehen werden. Damit behält die Aussage Gültigkeit, dass für die in diesem Bericht betrachteten Skalen keine validierten MID für intraindividuelle Änderungen oder für den Gruppenunterschied vorlagen.

Darüber hinaus bleibt unabhängig davon, wie man den Stellenwert der „Validierung“ der MADRS-MID einordnet, festzuhalten, dass Responderanalysen gemäß dieser (oder einer anderen) MID für keine einzige Studie vorlagen.

Zusammenfassend zeigten die Stellungnahmen aus Sicht des Instituts keine validen Alternativen zur Beurteilung der Relevanz von Effekten auf. In Ermangelung validierter MID und von Responderanalysen (außer für die Depressionsskalen, wo diese auch betrachtet wurden) sowie adäquater Alternativen zum Cohen’s d (mit vergleichbarer Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit) wurde am bestehenden Vorgehen festgehalten.

6.3 Ergebnisse anderer systematischer Übersichten

In den vergangenen Jahren wurden einige systematische Übersichten zur medikamentösen Therapie der Depression publiziert. In Anhang C sind diejenigen Übersichten aufgelistet, die zur Identifikation potenziell relevanter Studien für den vorliegenden Bericht herangezogen wurden. Von diesen Übersichten sind 3 aus inhaltlicher Sicht von besonderer Relevanz für die vorliegende Bewertung (Cipriani 2009 [98], Turner 2008 [195], Papakostas 2008 [121]), weshalb ihre Ergebnisse nachfolgend diskutiert werden.

Cipriani 2009

Eine herausragende Bedeutung in der aktuellen Diskussion um Wirksamkeitsunterschiede der Antidepressiva hat die im Januar 2009 publizierte Arbeit von Cipriani et. al [98]. Die Arbeitsgruppe hat direkte Vergleichsstudien zu 12 neueren Antidepressiva herangezogen und deren Wirksamkeit und Verträglichkeit („acceptability“) auf Basis einer Netzwerk-Meta-Analyse verglichen. Unter den Wirkstoffen mit der stärksten antidepressiven Wirksamkeit war Mirtazapin, während Bupropion XL eine hohe Verträglichkeit bescheinigt wurde. Reboxetin war hinsichtlich der Wirksamkeit allen anderen Wirkstoffen gegenüber unterlegen.

Die Analyse Cipriani 2009 ist allerdings aus mehreren Gründen keine valide Grundlage für eine Rangfolge der Antidepressiva. Ein Hauptgrund dafür ist, dass die Analyse unpublizierte[9] Daten unberücksichtigt lässt, obwohl auch und gerade im Kontext der Antidepressiva der Publikationsbias vielfach thematisiert wurde. Zwar hat die oben erwähnte Übersicht Turner 2008 gezeigt, dass bei allen Antidepressiva die publizierten Daten die antidepressive Wirksamkeit überschätzen, das Ausmaß der Überschätzung differierte, wie beschrieben, jedoch erheblich [195]. Dies hat bei dem Versuch einer Rangfolgenbildung erhebliche Bedeutung.

[9] Zwar werden einige der berücksichtigten Studien als „unpubliziert“ bezeichnet, dies bezieht sich aber allein auf Studien, die nicht in Fachzeitschriften publiziert wurden, deren Ergebnisse aber in öffentlich zugänglichen Studienregistern veröffentlicht wurden.

Dass der Verzicht auf unpublizierte Daten die Analyse Cipriani 2009 erheblich verzerrt, kann am Beispiel Mirtazapin deutlich gemacht werden, da dem IQWiG zu diesem Wirkstoff große Mengen unpublizierter Daten zur Verfügung gestellt wurden. In Cipriani 2009 sind Fluoxetin und Paroxetin diejenigen Wirkstoffe, zu denen die meisten Vergleichsdaten (gemessen an den eingeschlossenen Patienten) mit Mirtazapin vorliegen. Gegenüber Fluoxetin wird Mirtazapin eine statistisch signifikant stärkere Wirksamkeit bescheinigt (OR für Response 1,55 [1,07; 2,23]). Zu diesem Vergleich wurden 5 Studien berücksichtigt, in die insgesamt 622 Patienten eingeschlossen waren. Dabei bleibt allerdings die vom IQWiG identifizierte, unpublizierte Studie 003-048 unberücksichtigt, die allein 420 Patienten in den Vergleich Mirtazapin vs. Fluoxetin eingeschlossen hat. In der Studie 003-048 zeigte sich bezüglich der Response praktisch kein Unterschied zwischen Mirtazapin und Fluoxetin (OR für Response 1,04 [0,68; 1,60]; siehe auch Abschnitt 5.3.2.1.2). Gegenüber Paroxetin zeigt sich in Cipriani 2009 ebenfalls ein (statistisch nicht signifikanter) Unterschied zugunsten von Mirtazapin (OR für Response 1,27 [0,94; 1,70], basierend auf 3 Studien mit 726 Patienten). Auch hier blieben unpublizierte Studien unberücksichtigt, und zwar die Studien E-1569 und E-1639 (zusammen 190 Patienten). In beiden Studien sprachen (statistisch nicht signifikant) mehr Patienten auf die Paroxetin- als auf die Mirtazapintherapie an. Zusammenfassend führt der Verzicht auf unpublizierte Daten in Cipriani 2009 zu einer Überschätzung der antidepressiven Wirksamkeit von Mirtazapin im Vergleich zu den beiden wesentlichen Vergleichswirkstoffen Fluoxetin und Paroxetin.

Ein weiteres Problem der Analyse von Cipriani 2009 ist der Einschluss von Studien, in denen die Wirkstoffe in nicht zugelassenen Dosierungen oder Formulierungen angewendet wurden. Dies gilt z. B. für Bupropion, da auch Studien mit Bupropion SR in einer Dosierung bis 450 mg täglich berücksichtigt wurden. Dies mag aufgrund der internationalen Ausrichtung der Übersicht Cipriani 2009 verständlich sein, da Bupropion SR in den USA in dieser Dosis zugelassen ist. Es schränkt die Verwendbarkeit der Analyse für den europäischen Kontext jedoch deutlich ein. Tatsächlich fehlerhaft in diesem Zusammenhang erscheint in Cipriani 2009 jedoch der Einschluss von Mirtazapinstudien. In Tabelle 1 in Cipriani 2009 wird der berücksichtigte Dosisbereich von Mirtazapin mit 15 bis 45 mg täglich angegeben (dies entspricht dem zugelassenen Dosisbereich in Europa und den USA). Aus der Literaturliste geht jedoch hervor, dass dennoch Studien mit einer Dosierung bis zu 60 mg täglich berücksichtigt wurden (Guelfi 2001 [114], Leinonen 1999 [93], Versiani 2005 [94] und Wheatley 1998 [113]). Es ist daher fraglich, warum diese Studien in die Analyse Cipriani 2009 eingeschlossen wurden.

Zusammenfassend ist die Analyse Cipriani 2009 als Entscheidungsgrundlage für die Rangfolgenbildung neuerer Antidepressiva ungeeignet.

Turner 2008

Die Arbeit von Turner et al. [195] wurde bereits in Abschnitt 6.1 adressiert.

Es sei an dieser Stelle nur kurz erwähnt, dass das Ausmaß des Publikationsbias selbst in Turner 2008 ggf. noch unterschätzt wird. In Turner 2008 wurden alle Studien, die bis zur Zulassung durch die FDA durchgeführt wurden, berücksichtigt. Aufgrund der gewählten Methodik gingen Studien, die nach der Zulassung durchgeführt wurden, nicht in die Analyse ein. Im Falle von Mirtazapin blieben damit beispielsweise auch die oben bereits erwähnte Studie 003-048 und die Studie 003-042 unberücksichtigt, die nach der Zulassung durch die FDA durchgeführt wurde. In diesen Studien zeigte sich im Vergleich zu Placebo ein deutlich kleinerer antidepressiver Effekt als in Turner 2008 für Mirtazapin im Mittel angegeben (003-048: 0,12; 003-042: 0,13 vs. 0,35 bei Turner 2008 (jeweils Einheiten SD)). Der Effekt war überdies in beiden Studien statistisch nicht signifikant.

Papakostas 2008

Die Übersicht von Papakostas et al. [121] ist insofern von Bedeutung, als durch diese Übersicht einige unpublizierte Studien identifiziert wurden und die Übersicht damit teilweise auch auf deren Daten beruht. Unter Reboxetin ist in Papakostas 2008 eine annähernd vergleichbare Response wie bei den SSRI gegeben (RR 1,08 [0,98; 1,19]). Bezüglich anderer sekundärer Zielgrößen wie des sozialen Funktionsniveaus (gemessen anhand der SASS) ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Reboxetin und den SSRI (RR 1,05 [0,88; 1,25]). Gleichzeitig sind die Studienabbruchraten unter SSRI statistisch signifikant geringer als unter Reboxetin, sowohl in Bezug auf die Gesamtabbruchraten (RR 0,79 [0,66; 0,95] als auch in Bezug auf Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse (RR 0,70 [0,54; 0,90]).

Viele der in den Studien vorhandenen Placeboarme werden in Papakostas 2008 allerdings nicht berichtet. Aufgrund des sehr variablen Responseverhaltens ist eine valide Abschätzung der Wirksamkeit von Antidepressiva ohne Einbeziehung von Placebo nicht möglich [37]. Eine Nichtunterlegenheit gegenüber einem etablierten, aktiven Komparator allein kann nicht als Nachweis von Wirksamkeit angesehen werden [37]. Dreiarmige Studien mit Placebo und Aktivkontrolle ermöglichen überhaupt erst eine Einschätzung der „Assaysensitivität“ der jeweiligen Studie [217]. Die systematische Übersicht Papakostas 2008 kann mit den darin vorliegenden Ergebnissen daher keine Antwort auf die Frage des Nutzens von Reboxetin geben.

Überdies ergab sich eine Abweichung zwischen Papakostas 2008 und den Analysen des vorliegenden Berichtes. Wie erwähnt zeigte sich bei Papakostas 2008 zwischen den SSRI und Reboxetin für die Zielgröße Response in der Meta-Analyse mit einem Random-Effects-Modell kein statistisch signifikanter Unterschied (RR SSRI vs. Reboxetin: 1,08 [0,98; 1,19]). Zum Vergleich der eigenen Ergebnisse mit den Ergebnissen von Papakostas 2008 wurde mit

den vorliegenden Daten eine entsprechende Meta-Analyse, d.h. mit RR als Effektmaß und der Richtung SSRI vs. Reboxetin, durchgeführt Hierbei zeigte sich – im Gegensatz zu den Ergebnissen von Papakostas 2008 – ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der SSRI bzw. zuungunsten von Reboxetin (RR = 1,09; KI [1,02; 1,17]; p = 0,018). Der Studienpool von Papakostas 2008 unterschied sich dahingehend, dass die Langzeitakutstudie 043 (Langworth 2006) mit eingeschlossen war. Auch bei Einschluss dieser Studie bleibt die Meta-Analyse der uns vorliegenden Daten – im nunmehr identischen Studienpool – statistisch signifikant zugunsten der SSRI (RR = 1,10; KI [1,03; 1,17]; p = 0,003).

Da die der metaanalytischen Auswertung zugrundeliegenden Daten in Papakostas [121] nicht berichtet sind, wäre eine Möglichkeit, dass Papakostas im Nenner statt der Zahl der Patienten in der Auswertung die Zahl der randomisierten Patienten verwendet hat. Auch dies führt aber nicht zu den publizierten Ergebnissen, sodass sich nicht erklären lässt, worauf die Inkonsistenz zwischen der Arbeit von Papakostas und dem vorliegenden Bericht zurückzuführen ist.

6.4 Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht

Insgesamt wurden 8 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Es werden nur solche Argumente und Themenkomplexe aus der Anhörung zum Vorbericht gewürdigt, welche berichtsspezifisch sind und nicht primär allgemeine Aspekte wie beispielsweise die Auslegung das IQWiG betreffender gesetzlicher Regelungen oder Verfahren adressieren. Zusätzliche oder vertiefende Argumente aus der mündlichen Erörterung fließen an entsprechender Stelle in die Würdigung ein. Sollten sich in der mündlichen Erörterung zu einem Argument aus den schriftlichen Stellungnahmen keine zusätzlichen Aspekte ergeben haben, wird dies in der Würdigung nicht jeweils explizit erwähnt.

Verschiedene Stellungnahmen bezogen sich auf Punkte der projektspezifischen Methodik, die bereits im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan ausführlich diskutiert wurden (siehe „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan A05-20C“ [218]). Auf diese wird nicht erneut eingegangen.

In den eingereichten Stellungnahmen wurden u. a. folgende Themenkomplexe angesprochen, die bereits in der vorhergehenden Diskussion bzw. vorhergehenden Abschnitten adressiert wurden:

- Publikationsbias (Abschnitt 6.1)
- Bewertung der Relevanz von Gruppenunterschieden anhand Cohen’s d (Abschnitt 6.2)
- Vorbehaltliche Bewertung von Mirtazapin wegen unzureichender Kooperation und fehlender Daten (Abschnitt 5.1.6)

- Unklarheit des Studienpools von Mirtazapin im Vergleich zum systematischen Review Szegedi 2009 [97] (Abschnitt 5.1.6)
- Unvollständigkeit der Datenlage zu Reboxetin (Abschnitt 5.1.6)

Die Stellungnahmen zu anderen Themenkomplexen werden in den nachfolgenden Abschnitten gewürdigt.

Weitere Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, sind in Abschnitt 3.2 dargestellt.

6.4.1 Bewertung des Verzerrungspotenzials

2 Stellungnahmen befassen sich mit der Beurteilung des Verzerrungspotenzials. In einer wird die Bewertung des zielgrößenbezogenen Verzerrungspotenzials für die Zielgröße soziales Funktionsniveau in der Studie WXL 101497 bemängelt und generell eine gewisse Pauschalität der Bewertung.

Die Bewertung der Studie WXL 101497 war im Vorbericht tatsächlich nicht korrekt, wurde im Abschlussbericht aber richtiggestellt. Zum Vorwurf der Pauschalität sei angemerkt, dass aus Gründen der Übersichtlichkeit jeweils nur die Verletzung der jeweiligen Kriterien (wie sie inkl. ihrer Operationalisierung in Abschnitt 4.3.3 dargestellt sind) genannt wird, nicht jedoch die konkreten Daten für jede Zielgröße. Andernfalls wären sehr unübersichtliche Tabellen notwendig geworden. Zudem wurde in Fällen, in denen eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Fazit relevant wurde, die Datengrundlage für die Bewertung explizit dargestellt und der Behandlungseffekt, sofern möglich, einer Worst-Case-Analyse unterzogen, um zu prüfen, ob die Verletzung des Kriteriums auch unter Worst-Case-Annahmen tatsächlich eine qualitative Änderung der Aussagen der Daten verursacht hätte (z. B. ob eine statistisch signifikante Response, die wegen Verletzung des ITT-Prinzips als hochverzerrt galt, auch unter Worst-Case-Annahmen tatsächlich nicht mehr statistisch signifikant war).

Die zweite Stellungnahme bemängelt die angebliche Intransparenz der Kriterien, die weder in den Allgemeinen Methoden 3.0 noch im Berichtsplan für das Projekt niedergelegt seien.

Hierzu sei angemerkt, dass die Allgemeinen Methoden die zu berücksichtigenden generellen Bewertungskriterien aufzählen. Im Bericht wurden dann lediglich Ausdifferenzierungen der genannten Kriterien vorgenommen. Die in der Stellungnahme bemängelte Kategorie „Sonstige Faktoren“ ist für eine valide Bewertung zwingend notwendig, um relevante, verzerrende Aspekte, die im vorgegebenen Raster nicht ohne Weiteres einzuordnen sind, in der Bewertung berücksichtigen zu können. Die im Methodenpapier genannten generellen methodischen Kriterien können insbesondere z. B. indikationsspezifische Aspekte nicht abdecken.

6.4.2 SSRI als Wirkstoffklasse

In mehreren Stellungnahmen wurde die Betrachtung der SSRI als Wirkstoffklasse bemängelt. Als Argument gegen eine solche gemeinsame Betrachtung der Einzelwirkstoffe wurde vorgebracht, dass sich die Einzelwirkstoffe der SSRI klinisch relevant unterschieden. Diese Aussage wurde mit Unterschieden bezüglich patientenrelevanter Endpunkte zwischen Escitalopram und der SSRI-Leitsubstanz Citalopram begründet [219-223]. Darüber hinaus wurde angeführt, dass sich die Wirkstoffe klinisch-pharmakologisch unterschieden und deshalb u. a. ein unterschiedliches Wechselwirkungspotenzial hätten. Außerdem wurde angemerkt, dass die in die vorliegende Bewertung eingeschlossenen Einzelwirkstoffe die Wirkstoffklasse der SSRI nicht repräsentierten, weil weniger als 40 % der zu Lasten der GKV verordneten Tagesdosen auf diese Wirkstoffe entfielen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die einzelnen Wirkstoffe einer Wirkstoffklasse dem jeweiligen Testpräparat (Reboxetin bzw. Mirtazapin, zu Bupropion wurden ausschließlich Studien im Vergleich zu Venlafaxin identifiziert) zunächst gepoolt gegenübergestellt. Relevante Unterschiede der Einzelsubstanzen sollten sich im Rahmen solcher übergreifender Meta-Analysen anhand von erhöhter Heterogenität zeigen. Anschließend wurde der Vergleich mit den Einzelwirkstoffen vorgenommen. Zeigte die Gegenüberstellung von Reboxetin bzw. Mirtazapin mit einer gepoolten Wirkstoffklasse relevante Heterogenität ($I^2 > 50$ %), wurden keine Aussagen im Vergleich zur Wirkstoffklasse gemacht. Der Nutzen oder Schaden von Reboxetin oder Mirtazapin wurde in diesen Fällen ausschließlich im Vergleich zu den Einzelsubstanzen beschrieben.

Dieses methodische Vorgehen hat sich in der vorliegenden Bewertung als sensitiv erwiesen. So wurde für den Endpunkt Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse sowohl in der Bewertung von Reboxetin als auch in der von Mirtazapin auf eine Gesamtaussage bezüglich der Wirkstoffklasse SSRI verzichtet. In der Analyse der Testpräparate im Vergleich zur Wirkstoffklasse der SSRI hatte sich eine hohe Heterogenität gezeigt, die durch Unterschiede in den Effekten der verschiedenen Einzelsubstanzen der SSRI erklärt werden konnte. Die Analysen wurden in den Landkarten der Beleglage differenziert nach Vergleichen zur Wirkstoffklasse und zu Einzelwirkstoffen dargestellt.

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung angewendete Methodik wird deshalb den ggf. auftretenden Unterschieden zwischen den Einzelwirkstoffen einer Wirkstoffklasse gerecht. Darüber hinaus ist festzuhalten, dass der Vergleich von einzelnen Antidepressiva mit verschiedenen Wirkstoffklassen ein international übliches Vorgehen darstellt. Auch andere Forschergruppen und HTA-Institutionen, u. a. auch die Autoren der von den Stellungnehmenden eingereichten Arbeiten, setzen die SSRI als Wirkstoffklasse in vergleichenden Bewertungen von Antidepressiva ein [47,121,205,224]. Dabei wird kein Bezug zu aktuellen Marktanteilen einzelner Antidepressiva genommen.

Für die angesprochenen klinisch-pharmakologischen Unterschiede innerhalb der SSRI bleibt festzuhalten, dass das beschriebene Verfahren, mit eventueller Heterogenität innerhalb der Wirkstoffklassen umzugehen, auch in diesem Falle gegriffen hätte, wenn sich diese Unterschiede in patientenrelevanten Endpunkten manifestieren. Für die Berücksichtigung von potenziellen Wechselwirkungen, die ggf. in den eingeschlossenen Studien nicht differenziert abgebildet werden, müssen im Einzelfall Entscheidungen auf Basis der Fachinformation getroffen werden.

6.4.3 Kombinationstherapie

In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass die Berücksichtigung von Kombinationstherapien gerade mit den hier betrachteten Antidepressiva einen weiteren wichtigen Aspekt dargestellt hätte, der sowohl hinsichtlich des Nutzens als auch des Schadens relevant gewesen wäre.

Hier lag möglicherweise ein Missverständnis dahin gehend vor, dass Kombinationstherapien für den vorliegenden Bericht a priori ausgeschlossen waren. Dies ist aber nicht der Fall. Da keiner der 3 betrachteten Wirkstoffe in der Zulassung generell eine Gegenanzeige für eine Kombinationstherapie aufwies, wurden Studien mit Kombinationstherapie auch berücksichtigt.

Die zitierte Studie Blier 2009 [225] ist auch eingeschlossen worden (es handelt sich um die Mirtazapinstudie E-1639), die Studie Carpenter 2002 [226] ist wegen der Studiendauer im Screening ausgeschlossen worden. Weitere Studien mit Kombinationstherapie, die den Kriterien der vorliegenden Bewertung genügt hätten, konnten aber nicht identifiziert werden, so bedauerlich dies aus klinischer Sicht gerade bei den hier betrachteten Wirkstoffen auch sein mag.

Die Studie Blier 2009 zeichnet sich noch durch eine Besonderheit dahin gehend aus, dass eine isolierte Betrachtung des Nutzens von Mirtazapin im Vergleich zu Placebo als Kombinationspartner zusätzlich zu einer zugrunde liegenden Paroxetintherapie nicht möglich war, weil die Dosierungen der zugrunde liegenden Paroxetinbehandlung im Kombinationsarm niedriger waren als im Placeboarm. Insofern werden hier also unterschiedliche Therapiestrategien betrachtet und nicht der Nutzen einer Kombinationstherapie mit Mirtazapin. Leider lieferte diese Studie aufgrund ihres Designs und ihrer Größe ohnehin keine belastbaren Aussagen zu diesem Thema (siehe Abschnitt 5.3.2.1).

Es kann an dieser Stelle also festgehalten werden, dass der klinisch so wichtige Aspekt der Kombinationsbehandlung durch die vorhandene Studienlage nur sehr unzureichend abgedeckt ist.

6.4.4 Pharmakologie und Wirkprofil der Prüfsubstanzen

In mehreren Stellungnahmen wurde angemahnt, dass die besondere Pharmakologie bzw. das besondere Wirkprofil der 3 Prüfsubstanzen in diesbezügliche Nutzenaussagen münden müsse.

Um möglichen Differenzierungen der einzelnen Wirkstoffe hinsichtlich ihres Einflusses auf Einzel- und Begleitsymptome gerecht zu werden, wurden im vorliegenden Bericht auch diese in die Bewertung mit aufgenommen. Bedingung war, dass im betrachteten Studienpool ein antidepressiver Nutzen (vs. Placebo) nachgewiesen war (um die Wirkung des Wirkstoffes auf die Einzel- / Begleitsymptome nur im Rahmen einer auch gegen die Depression selbst wirksamen Behandlung zu untersuchen) und dass die Einzel- / Begleitsymptome auf einer validen Skala erfasst worden waren.

Es hat sich trotz dieser Öffnung im methodischen Vorgehen im vorliegenden Bericht kein Unterschied bezüglich der Beeinflussung von Einzel- und Begleitsymptomen zwischen den untersuchten Wirkstoffen gezeigt. Zum Teil, insbesondere bei Mirtazapin, mag das an einer insgesamt begrenzten Datenlage zu Einzel- und Begleitsymptomen liegen. Für Bupropion XL muss diese aber als gut für die untersuchten Symptome gelten. Auch hier zeigte sich gegenüber Venlafaxin XR für keines der Einzel- oder Begleitsymptome ein statistisch signifikanter Unterschied – numerische Unterschiede folgten in der Regel den allgemeinen Unterschieden hinsichtlich der antidepressiven Wirkung.

In Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen wurden nur vereinzelt Interaktionen identifiziert, die auf unterschiedliche Effekte der untersuchten Wirkstoffe in Subgruppen hinwiesen.

Bei Reboxetin ergab sich ein Effekt des Versorgungssettings hinsichtlich der Zielgröße Response. Möglicherweise korrelierte das Versorgungssetting mit dem Schweregrad der Depression zu Studienbeginn, sodass bei hinreichender Datenlage auch für den Schweregrad eine Effektmodifikation nachweisbar gewesen wäre; die vorhandenen Daten ließen eine valide Interpretation dahingehend nicht zu. Gestützt wird die Schwerpunktsetzung auf das Versorgungssetting durch die Studie von Ban (1998), die wegen zu kurzer Studiendauer (4 Wochen) nicht in die Bewertung eingeschlossen wurde [227]. In dieser Studie zeigte sich im stationären Setting ein statistisch signifikanter, relativ großer Effekt von Reboxetin gegenüber Placebo (N = 169) hinsichtlich der Zielgröße Response (OR = 2,70; 95 %-KI [1,45; 5,03], ohne dass die Patienten wesentlich erhöhte HAMD-17-Werte zu Studienbeginn aufwiesen (Reboxetin: 26,9; Placebo: 25,4).

Ein Hinweis auf den Schweregrad als Effektmodifikator ergab sich bei Bupropion XL, ebenfalls bezüglich einer antidepressiven Zielgröße (mittlere Änderung des MADRS-Scores). Hinsichtlich einer kontinuierlichen Auswertung antidepressiver Zielgrößen ist dies auch allgemein beschrieben [188,189]. Trotz des Hinweises auf die Effektmodifikation durch den Schweregrad aus der Meta-Regression gab es weder bei den leicht bis mittelschwer noch bei

den schwer erkrankte Patienten einen Beleg für einen Nutzen bezüglich der mittleren Änderung des MADRS-Scores).

Der einzige weitere Effektmodifikator war das Geschlecht hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse beim Vergleich von Reboxetin mit Fluoxetin. Hier ergab sich eine unterschiedliche Beleglage für Frauen und Männer.

Darüber hinaus ergaben sich für keinen der 3 Wirkstoffe aus den aufgrund von Heterogenität durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder aus den präspezifizierten Subgruppenanalysen Hinweise auf eine Effektmodifikation. Dies lag möglicherweise an der relativ hohen Homogenität der potenziellen Effektmodifikatoren in den aggregierten Daten bei den Vergleichen zwischen Studien (untersucht wurden Alter, Geschlecht und Schweregrad der Erkrankung). Generell waren die Dosierungen von Prüf- und Vergleichswirkstoffen (für den jeweiligen Vergleich fast immer identische Dosierungen zwischen den Studien), der Depressionstyp (DSM-III, -IIIR oder -IV, erstmalige oder rezidivierende MDD) und die zugelassenen Begleiterkrankungen in den Studien vergleichbar, sodass zum Einfluss dieser Faktoren keine Aussagen gemacht werden können.

Auch klinisch relevante Wechselwirkungen und deren unterschiedliche Auftrittswahrscheinlichkeiten bei den verschiedenen Wirkstoffen hätten auf Basis der Methodik des vorliegenden Berichts anhand patientenrelevanter Zielgrößen erfasst werden können, wenn hinreichend pragmatische Studien vorgelegen hätten, die wenige Einschränkungen hinsichtlich Vor- und Begleitmedikation gemacht hätten. Weil dies nicht der Fall war, können Aussagen zu diesem in der Versorgungspraxis relevanten Aspekt hier nicht gemacht werden.

Um einen gewissen Überblick über die überhaupt möglichen pharmakologischen Interaktionen zu geben, sind in Anhang D in Tabelle 186, Tabelle 192 und Tabelle 196 die erlaubten psychotropen und die ausgeschlossenen anderen Komedikationen aufgelistet worden. Mit Ausnahme einer Studie (E-1690 mit Mirtazapin), in der Oxazepam und Temazepam in relativ hoher Dosierung eingesetzt wurden, entspricht das Spektrum der Komedikation der üblicherweise eingesetzten Begleitmedikation. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse der Bewertung durch Komedikation auszugehen.

6.4.5 Zusatznutzen durch Zulassung erwiesen

In einer Stellungnahme wurde bemerkt, dass Nutzen und Zusatznutzen durch die zulassungsrelevanten Studien gegenüber Placebo und ein Nutzen auch durch Nichtunterlegenheit gegenüber einem Komparator gezeigt seien. Darüber hinaus sei die Aussage eines fehlenden Zusatznutzens (von Mirtazapin) auch deswegen falsch, weil die Studien gegenüber aktiven Komparatoren nicht auf Überlegenheit hin ausgerichtet gewesen seien, und dies sei „generell-abstrakt“ in diesem Indikationsgebiet auch nicht möglich und zielführend.

Es bleibt festzuhalten, dass die Zulassungsstudien, abhängig von der Indikation, zum Nutzen nicht immer und zum Zusatznutzen nur im Ausnahmefall Aussagen zulassen, da sie in erster Linie auf Wirksamkeitsbelege ausgelegt sind. Wirksamkeit wird in der Regel gegenüber Placebo gezeigt und nicht notwendigerweise anhand patientenrelevanter Zielgrößen.

In den hier eingeschlossenen Studien sind Nutzenaussagen anhand patientenrelevanter Zielgrößen auch aus Zulassungsstudien möglich gewesen; entsprechende Nutzenaussagen wurden gemacht. Aufgrund des sehr variablen Responseverhaltens ist eine valide Abschätzung des Nutzens von Antidepressiva ohne Einbeziehung von Placebo nicht möglich [37]. Es kann die Nichtunterlegenheit gegenüber einem etablierten, aktiven Komparator allein nicht als Nachweis eines Nutzens angesehen werden [37].

Es ist nicht nachvollziehbar, weshalb aus den placebokontrollierten Zulassungsstudien ein *Zusatz*nutzen belegt sein soll, noch ist nachvollziehbar, weshalb die Frage eines Zusatznutzens im Rahmen einer aktivkontrollierten Überlegenheitsstudie nicht untersuchbar oder zielführend sein soll. Gerade das Argument der fehlenden Power ist eines, das im Kontext einer Meta-Analyse überwunden oder zumindest erheblich reduziert werden kann, was überhaupt einer der Anlässe zur Durchführung einer Meta-Analyse ist [228]. Wie sich im Falle von Reboxetin im vorliegenden Bericht gezeigt hat, konnten auch Unterschiede zu aktiven Komparatoren im Rahmen einer Meta-Analyse anhand patientenrelevanter Zielgrößen herausgearbeitet werden. Es bleibt unverständlich, weshalb diese Feststellung nicht zielführend sein soll.

6.5 Dosierung

6.5.1 Dosiseffekte vs. Placebo

Dosiseffekte der 3 Prüfwirkstoffe waren kaum zu untersuchen. Lediglich für Mirtazapin lagen 2 Studien vor (003-008 und 003-042), in denen verschiedene Dosierungen innerhalb der Zulassung (15 bis 45 mg/d) gegenüber Placebo in parallelen Armen geprüft wurden. Für Mirtazapin ergab sich kein Dosiseffekt, weshalb davon ausgegangen werden kann, dass das vorgesehene Zusammenfassen der Dosisarme in diesen Studien keinen verzerrenden Effekt hatte.

Sowohl für Reboxetin als auch für Bupropion XL wurden in allen placebokontrollierten Studien ähnliche Dosisbereiche (Reboxetin: 8 mg/d in Studie 045 bzw. 8 bis 10 mg/d in allen anderen) bzw. ähnliche Dosisbereiche *und* ähnliche mittlere Dosierungen verwendet (Bupropion XL: 150 bis 300 mg/d außer in SCT-MD-35 [150 mg/d] bzw. mittlere Dosis zwischen 150 mg/d [SCT-MD-35] und 180 mg/d [AK130939]). Daher können keine Aussagen zu einem Dosiseffekt von Reboxetin oder Bupropion XL gemacht werden.

6.5.2 Fairer Vergleich mit aktiven Komparatoren

Eine zweite Frage ist die Fairness der gewählten Dosierungen in aktivkontrollierten Studien. Generell muss angemerkt werden, dass, wenn ein Dosiseffekt bei den Komparatoren überhaupt besteht, dieser eine eher geringe Steigung aufweist [229,230]. Auch das systematische Review Hansen 2009 [231] kommt zu widersprüchlichen Befunden hinsichtlich mittlerer Änderung der HAMD (Dosiseffekt bei Einteilung der Dosis in 3 Kategorien vorhanden) bzw. Response (kein Dosiseffekt vorhanden). Überdies war bei Hansen 2009 [231] der Effekt nur im gesamten Studienpool über 11 Wirkstoffe und ohne Beteiligung unpublizierter Studien nachweisbar. Daher werden im Folgenden Dosierungsvergleiche zwar dargestellt, jedoch nicht zur Relativierung der Nutzenaussagen herangezogen.

6.5.2.1 Reboxetin

Für den Vergleich von Reboxetin mit Fluoxetin ergab sich für alle 4 Studien (014, 016, 032, 050) eine deutliche Unterdosierung von Fluoxetin gegenüber Reboxetin, gemessen an der maximalen erlaubten Tagesdosis (METD; Reboxetin: 67 % bis 83 %, Fluoxetin: 25 % bis 50 %). Trotz Beteiligung dieser Studien in der Meta-Analyse des Vergleichs Reboxetin vs. SSRI wurde ein geringerer Nutzen von Reboxetin hinsichtlich Remission und Response nachgewiesen. Ein Dosiseffekt von Fluoxetin selbst wird diskutiert, ist aber, wenn überhaupt vorhanden, nur sehr schwach ausgeprägt [229]. Bei fair dosiertem Vergleich könnten die Unterschiede gegenüber den SSRI daher noch größer ausfallen, bzw. gegenüber Fluoxetin allein statistisch signifikant werden. Der nachgewiesene größere Schaden von Reboxetin gegenüber Fluoxetin (für Männer hinsichtlich der Gesamtrate der UE, für die gesamte Population hinsichtlich der Studienabbrüche wegen UE) könnte sich bei fairer Dosierung hingegen relativieren.

Auch in der Langzeitakutstudie mit dem Vergleich Reboxetin vs. Citalopram zeigte sich ein ähnliches Muster bei ähnlichen Dosierungsverhältnissen: Reboxetin wurde mit 67 % bis 83 % der METD, Citalopram mit 33 % bis 67 % der METD dosiert. Es ergab sich totz unfairer Dosierung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Citalopram hinsichtlich der Remission, der allerdings wegen hohen Verzerrungspotenzials nicht zu einem Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Reboxetin führte. Sowohl hinsichtlich der Gesamtrate an UE als auch hinsichtlich der Studienabbrüche wegen UE gab es einen Hinweis auf einen größeren Schaden von Reboxetin. Auch für Citalopram wird ein Dosiseffekt diskutiert, wobei auch hier nicht klar ist, wie ausgeprägt er ist [230], sodass analog zu Fluoxetin sich die Ergebnisse bei fairer Dosierung verschieben könnten.

Bezüglich der anderen aktiven Komparatoren (Paroxetin, Citalopram [Kurzzeitakutstudie], Imipramin, Dothiepin) in den Studien mit Reboxetin kann die Dosierung weitgehend als fair eingestuft werden.

6.5.2.2 Mirtazapin

Für den Vergleich von Mirtazapin mit den aktiven Komparatoren kann man feststellen, dass die Komparatoren, gemessen an der METD, in den meisten Fällen leicht bis deutlich unterdosiert waren. Ausnahmen waren die (flexibel dosierten) Studien 003-900 (Sertralin), 003-023 (Amitriptylin) und 003-901 (Paroxetin), in denen die Dosierungsfenster des Komparators (in METD) wenigstens zu großen Teilen mit denen von Mirtazapin überlappten.

Eine gewisse Bedeutung könnte dies für den Beleg eines größeren Schadens von Mirtazapin gegenüber Fluoxetin hinsichtlich der Studienabbrüche wegen UE haben, da in allen Fluoxetin-kontrollierten Studien dieses deutlich unterdosiert war (absolute Differenz zwischen Mirtazapin und Fluoxetin zwischen 25 % und 50 % der METD). Bei fairer Dosierung könnte sich dieser Unterschied etwas relativieren. Dasselbe gilt für die Sertralin-kontrollierte Studie E-1690 (Mirtazapin 67 % bis 100 %, Sertralin 25 % bis 75 % METD), für die sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Mirtazapin hinsichtlich derselben Zielgröße ergeben hatte.

Für die fehlenden Belege von Nutzen- oder Schadensaspekten wären durch eine faire Dosierung keine Änderungen zu erwarten: Die z. B. gegenüber den SSRI oder Venlafaxin vorhandenen numerischen Vorteile bei einigen Nutzenaspekten würden weiter verringert. Auch liegen die Ergebnisse für Schadensaspekte nicht an der Grenze zur statistischen Signifikanz zugunsten von Mirtazapin, sodass auch hier durch eine vergleichsweise höhere Dosierung der Komparatoren keine Änderung zu erwarten wäre.

6.5.2.3 Bupropion XL

Für den Vergleich von Bupropion XL mit Venlafaxin XR ergab sich, dass der geringere Nutzen von Bupropion XL trotz eines Dosisnachteils von Venlafaxin XR nachgewiesen wurde (Bupropion XL: 50 % bis 100 % der METD; Venlafaxin XR: 20 % bis 40 % der METD). Es ist allerdings unklar, wie groß der Dosiseffekt bei Venlafaxin XR hinsichtlich des antidepressiven Nutzens ist (siehe Daten der placebokontrollierten Dose-Range-Studien im Abschlussbericht des IQWiG zum Projekt A05-20A [206]).

6.6 Widerspruch zwischen Akut- und Rückfallpräventionsbehandlung mit Reboxetin?

Es ist auffällig, dass für die ambulante Behandlung in der Akuttherapie kein Nutzen von Reboxetin gegenüber Placebo gezeigt werden konnte, während die Rückfallpräventionsstudie 013 statistisch signifikante Effekte nach 46 Wochen gegenüber Placebo aufzeigen konnte.

Eine mögliche Erklärung liegt wiederum im Setting respektive Schweregrad der Erkrankung. Studie 013 wurde in einer gemischten Population mit ambulanten und stationären Patienten durchgeführt und die mittleren HAMD-Werte zu Studienbeginn von 29 wiesen auf eine eher schwer erkrankte Population hin. Überdies scheint die Studienabbrecherrate mit 10,1 % in der

6-wöchigen offenen Phase überaus gering und die Responserate sehr hoch (80 %). Diese Daten ähneln denen des Reboxetinarms der Studie 091 mehr als denen der ambulanten Studien (vgl. Tabelle 33 und Tabelle 50) oder anderer Rückfallpräventionsstudien (siehe Studie 003-041 [89] oder auch [232]).

Generell wird für Studien dieses Designs („randomised withdrawal“) diskutiert, dass vermeintliche Rückfälle, die dann zum Studienausschluss führen, gerade in der Placebogruppe auch Absetzphänomene repräsentieren [232], sodass der Gruppenunterschied zwischen aktiver Behandlung und Placebo zugunsten der Aktivbehandlung verzerrt sein könnte. Auch dies wäre eine (Teil-)Erklärung des vermeintlichen Unterschiedes zwischen den nicht stationären Akutstudien und der Rückfallpräventionsstudie 013.

6.7 Bewertung des Schadens von Bupropion XL

In Abschnitt 5.3.3.1.9 wird berichtet, dass es einen geringeren Schaden von Bupropion XL gegenüber Placebo hinsichtlich der Rate an Patienten mit einem SUE gibt. Ein geringerer Schaden gegenüber einem inerten Wirkstoff – eben einem Placebo – erscheint kontraintuitiv. Bei näherer Betrachtung der SUE zum Placebovergleich kann festgestellt werden, dass 10 der 18 SUE der Placebogruppe entweder eine sich verschlechternde Depression (6 Fälle) oder suizidale Ereignisse (4 Fälle), also direkt mit der Grunderkrankung assoziierte Fälle waren. In der Bupropiongruppe traten solche SUE nicht auf. Subtrahiert man diese Fälle, ergibt sich dann ein Verhältnis von 7/735 Patienten mit SUE für Bupropion XL vs. 8/724 für Placebo. Insofern korrespondiert dieser Befund mit dem an anderer Stelle nachgewiesenen Nutzen von Bupropion XL im Vergleich zu Placebo (Remission, Response).

7 Fazit

Reboxetin

Reboxetin in der Akuttherapie

Für ambulant behandelte Patienten gibt es keinen Beleg für einen Nutzen von Reboxetin im Vergleich zu Placebo in der Kurzzeitakuttherapie für die Zielgrößen Remission, Ansprechen auf die Therapie (Response) und mittlere Änderung der antidepressiven Symptomatik auf der HAMD. Für stationär behandelte Patienten gibt es für die Kurzzeitakutherapie einen Hinweis auf einen Nutzen für die Zielgröße Response, ein Nutzen bezüglich der Remission oder der mittleren Änderung der antidepressiven Symptomatik ist jedoch nicht belegt.

Ein Nutzen von Reboxetin bezüglich der Zielgrößen soziales Funktionsniveau und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie bezüglich der Einzel- und Begleitsymptome der Depression ist in der Kurzzeitakuttherapie nicht belegt.

Es gibt einen Beleg für einen geringeren Nutzen von Reboxetin im Vergleich zu den SSRI für die Remission und die Response in der Kurzzeitakuttherapie. Der geringere Nutzen von Reboxetin ist auf Ebene der Einzelwirkstoffe für Paroxetin bezüglich der Response belegt. Weitere Belege für Unterschiede zwischen Reboxetin und anderen Antidepressiva im Hinblick auf die Nutzenendpunkte liegen in der Kurzzeit- und Langzeitakuttherapie nicht vor.

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

Es gibt einen Beleg für einen Schaden von Reboxetin im Vergleich zu Placebo in der Kurzzeitakuttherapie für die unerwünschten Ereignisse und für Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse, nicht jedoch für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse.

In der Kurzzeitakuttherapie ist ein größerer Schaden von Reboxetin verglichen mit Fluoxetin für die unerwünschten Ereignisse für Männer und für die Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse für Frauen und Männer belegt. Darüber hinaus gibt es einen Hinweis auf einen größeren Schaden von Reboxetin verglichen mit Dothiepin für die Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse. In der Langzeitakuttherapie gibt es einen Hinweis auf einen größeren Schaden von Reboxetin im Vergleich zu Citalopram (unerwünschte Ereignisse, Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse).

Reboxetin in der Rückfallprävention

Es gibt einen Hinweis auf einen Nutzen von Reboxetin im Vergleich zu Placebo bezüglich der Rückfallprävention (Rückfallrate und mittlere Änderung der depressiven Symptomatik). Für Fluoxetin-resistente Patienten ist ein Nutzen in der Rückfallprävention nicht belegt.

In der Rückfallprävention gibt es unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten für Suizidalität, Suizide oder Mortalität keine Belege für einen Schaden von Reboxetin im Vergleich zu Placebo. Auch für unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse ist ein Schaden von Reboxetin nicht belegt.

Mirtazapin

Mirtazapin in der Akuttherapie

Es gibt einen Beleg für einen Nutzen von Mirtazapin im Vergleich zu Placebo für die Response in der Kurzzeitakuttherapie. Ein Nutzen von Mirtazapin ist für die Remission der Depression und für die mittlere Änderung der depressiven Symptomatik, gemessen auf der HAMD, nicht belegt.

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

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

Es liegt ein Beleg für einen Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu Placebo für Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse in der Kurzzeitakuttherapie vor. Es gibt keinen Beleg, dass unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Mirtazapin häufiger auftreten als unter Placebo. Ein Schaden von Mirtazapin bezüglich sexueller Dysfunktion ist nicht belegt.

Im Vergleich zu anderen Antidepressiva sind ein größerer Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu Fluoxetin und ein geringerer Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu Paroxetin für Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse in der Kurzzeitakuttherapie belegt. Für die Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse gibt es darüber hinaus einen Hinweis auf einen größeren Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu Sertralin für depressive Patienten ohne weitere Einschränkung und für SSRI-resistente depressive Patienten.

Bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse gibt es einen Hinweis auf einen größeren Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu Venlafaxin XR in der Kurzzeitakuttherapie. Die weiteren aktiven Vergleiche zeigten bezüglich unerwünschter Ereignisse keine Belege für einen größeren oder geringeren Schaden von Mirtazapin. Ein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu anderen Antidepressiva bezüglich der sexuellen Dysfunktion liegt nicht vor.

Mirtazapin in der Rückfallprävention

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

Unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten ergaben sich für Suizidalität, Suizide oder Mortalität keine Belege für einen Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu Placebo. Es gibt einen Hinweis auf einen Schaden von Mirtazapin bezüglich der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse. Bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse oder schwerwiegender unerwünschter Ereignisse gibt es keinen Beleg für einen Schaden von Mirtazapin in der Rückfallprävention.

Bupropion XL

Bupropion XL in der Kurzzeitakuttherapie

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

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

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

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

Es gibt in der Kurzzeitakuttherapie keine Belege für einen Schaden von Bupropion XL im Vergleich zu Placebo oder für einen größeren oder geringeren Schaden im Vergleich zu Venlafaxin XR für unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse oder sexuelle Dysfunktion. Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich ein Beleg für einen geringeren Schaden von Bupropion XL verglichen mit Placebo (hervorgerufen durch Verschlechterungen der Grunderkrankung in der Placebogruppe). Im Vergleich zu Venlafaxin XR liegt kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Bupropion XL bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse vor.

Bupropion XL zur Prävention des Rückfalls in eine „Winterdepression“

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

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

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

Es gibt für den Einsatz von Bupropion XL zur Prävention des Rückfalls in eine „Winterdepression“ keinen Beleg für einen Schaden von Bupropion XL für unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse.

Abschließender Kommentar

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

8 Liste der relevanten Studien

8.1 Liste der eingeschlossenen Studien

8.1.1 Reboxetin

014 [104,115-117]

Andreoli V, Caillard V, Deo RS, Rybakowski JK, Versiani M. Reboxetine, a new noradrenaline selective antidepressant, is at least as effective as fluoxetine in the treatment of depression. J Clin Psychopharmacol 2002; 22(4): 393-399.

Dubini A, Bosc M, Polin V. Noradrenaline-selective versus serotonin-selective antidepressant therapy: differential effects on social functioning. J Psychopharmacol 1997; 11(4 Suppl): S17-S23.

Dubini A, Bosc M, Polin V. Do noradrenaline and serotonin differentially affect social motivation and behaviour? Eur Neuropsychopharmacol 1997; 7(Suppl 1): S49-S55

Pharmacia. Multicentre, multinational double-blind study of the activity and tolerability of reboxetine vs fluoxetine and placebo in patients suffering from major depressive episodes (phase III): results of patient self-evaluation assessment instrument; addendum to final report no 9550080 of study CTN014-FCE20124 [unveröffentlicht]. 1995.

015 [118]

Pharmacia. Multicentre, multinatiotial double-blind study of the activity and tolerability of reboxetine vs imipramine and placebo in patients suffering from major depressive episodes (phase III): final report of study CTN015-FCE20124 [unveröffentlicht]. 1995.

046 [120]

Pharmacia & Upjohn. Reboxetine, placebo, and paroxetine comparison in patients with major depressive disorder: a phase III, randomized, double-blind, placebo- and active-treatment-controlled, parallel-group, 8-week study of reboxetine, given orally twice daily to adult patients with major depressive disorder; final report of the study protocol M/2020/0046 [unveröffentlicht]. 2001.

047 [102,122]

Ferguson JM, Wesnes KA, Schwartz GE. Reboxetine versus paroxetine versus placebo: effects on cognitive functioning in depressed patients. Int Clin Psychopharmacol 2003; 18(1): 9-14.

Pharmacia & Upjohn. Reboxetine, placebo, and paroxetine comparison in patients with major depressive disorder: a phase III, randomized, double-blind, placebo- and active-treatment-controlled, parallel-group, 8-week study of reboxetine, given orally twice daily to adult patients with major depressive disorder: final report of the study protocol M/2020/0047 [unveröffentlicht]. 2001.

050 [99,123]

Clayton AH, Zajecka J, Ferguson JM, Filipiak-Reisner JK, Brown MT, Schwartz GE. Lack of sexual dysfunction with the selective noradrenaline reuptake inhibitor reboxetine during treatment for major depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol 2003; 18(3): 151-156.

Pharmacia & Upjohn. Reboxetine (PNU-155950E) versus placebo and fluoxetine in a controlled, randomized, double-blind, multicenter study of treatment in major depressive disorders: final report of the study protocol 97-CRBX-050 [unveröffentlicht]. 2001.

045 [124]

Pharmacia & Upjohn. Comparison of placebo and three fixed doses of reboxetine in a population of patients with major depression: a phase II, double-blind, randomized, parallel group, multicenter study of 3 fixed doses of reboxetine or placebo, given orally twice daily to adult patients with major depressive disorder; final report of the trial 95-CRBX-045 [unveröffentlicht]. 2001.

049 [125]

Pharmacia & Upjohn. Reboxetine (PNU-155950E) versus placebo in the treatment of major depressive disorders: final report of the trial protocol number 97-CRBX049 [unveröffentlicht]. 2001.

091 [108,126,127]

Versiani M, Amin M, Chouinard G. Double-blind, placebo-controlled study with reboxetine in inpatients with severe major depressive disorder. J Clin Psychopharmacol 2000; 20(1): 28-34.

Versiani M. The selective noradrenaline re-uptake inhibitor reboxetine has an early onset of antidepressant action. Int J Psychiatry Clin Pract 2000; 4(4): 293-297.

Pharmacia. Phase II placebo-controlled clinical study with reboxetine in major depressions: study CTN:20124/ADE 091; clinical study report [unveröffentlicht]. 1993.

016 [105,128]

Massana J, Moller HJ, Burrows GD, Montenegro RM. Reboxetine: a double-blind comparison with fluoxetine in major depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol 1999; 14(2): 73-80.

Pharmacia. Multicentre, multinational double-blind study of the activity and tolerability of reboxetine vs fluoxetine in patients suffering from major depressive episodes (phase III): final report of study CTN016-FCE20124 [unveröffentlicht]. 1995.

017 [106,129]

Berzewski H, Van Moffaert M, Gagiano CA. Efficacy and tolerability of reboxetine compared with imipramine in a double-blind study in patients suffering from major depressive offsodes. Eur Neuropsychopharmacol 1997; 7(Suppl 1): S37-47.

Pharmacia. Multicentre, multinational double-blind study of the activity and tolerability of reboxetine vs imipramine in patients suffering from major depressive episodes (phase III): final report of study CTN017-FCE20124 [unveröffentlicht]. 1995.

022 [130]

Pharmacia. A phase IV study to compare the efficacy and tolerability of reboxetine versus dothiepin in subjects suffering from major depressive disorder in general practice: study no M2020/0022; final statistical report [unveröffentlicht]. 2000.

032 [131]

Pharmacia. Reboxetine (PNU-155950E) vs fluoxetine in a double-blind study for the treatment of major depressive disorders in Taiwan: study report for M/2020/0032 [unveröffentlicht]. 2001.

052 [101,132]

Baldwin D, Bridgman K, Buis C. Resolution of sexual dysfunction during double-blind treatment of major depression with reboxetine or paroxetine. J Psychopharmacol 2006; 20(1): 91-96.

Pharmacia & Upjohn. Reboxetine (PNU-155950E) vs paroxetine in a double-blind, multinational study of treatment in major depressive disorder: final report of the study 97-CRBX-052 [unveröffentlicht]. 2004.

Berlanga 2006 [133]

Berlanga C, Flores-Ramos M. Different gender response to serotonergic and noradrenergic antidepressants: a comparative study of the efficacy of citalopram and reboxetine. J Affect Disord 2006; 95(1-3): 119-123.

043 [100,134]

Langworth S, Bodlund O, Agren H. Efficacy and tolerability of reboxetine compared with citalopram: a double-blind study in patients with major depressive disorder. J Clin Psychopharmacol 2006; 26(2): 121-127.

Pharmacia. Efficacy and tolerability of reboxetine (PNU-155950E) compared to citalopram in a double-blind study in patients with major depressive disorder: study no. Z2020 0043; abbreviated study report; final version [unveröffentlicht]. 2003.

013 [103,135]

Versiani M, Mehilane L, Gaszner P, Arnaud-Castiglioni R. Reboxetine, a unique selective NRI, prevents relapse and recurrence in long-term treatment of major depressive disorder. J Clin Psychiatry 1999; 60(6): 400-406.

Pharmacia. Multicentre, multinational double-blind study of the activity and tolerability of reboxetine vs pIacebo in the continuation therapy of major depressive episodes (phase III): final report of study CTN013-FCE20124 [unveröffentlicht]. 1995.

034 [136]

Pharmacia & Upjohn. Reboxetine (PNU-155950E) vs. placebo in the treatment of major depressive disorder resistant to fluoxetine: final report of the trial M-2020-0034 [unveröffentlicht]. 2003.

8.1.2 Mirtazapin

003-020 [137]

Organon. A controlled study of Org 3770 in outpatients with major depression: study no. 003-020; clinical summary report [unveröffentlicht]. 1992.

003-021 [138]

Organon. A controlled study of Org 3770 in out-patients with major depression: study no. 003-021 [unveröffentlicht]. 1992.

003-022 [73,139,140]

Bremner JD. A double-blind comparison of Org 3770, amitriptyline, and placebo in major depression. J Clin Psychiatry 1995; 56(11): 519-525.

Organon. A controlled study of Org 3770 in outpatients with major depression: study no. 003-022; clinical summary report [unveröffentlicht]. 1989.

Bremner JD. Doppelblindvergleich von Mirtazapin, Amitriptylin und Plazebo bei 'Major Depression'. Nervenheilkunde 1996; 15(8): 533-540.

003-024 [74,141]

Smith WT, Glaudin V, Panagides J, Gilvary E. Mirtazapine vs. amitriptyline vs. placebo in the treatment of major depressive disorder. Psychopharmacol Bull 1990; 26(2): 191-196.

Organon. A controlled study of Org 3770 in outpatients with major depression: study no. 003-024; clinical summary report [unveröffentlicht]. 1990.

003-048 [142]

Organon. Multi-center, randomized, double-blind, fluoxetine and placebo-controlled study of the efficacy and safety of RemeronSolTab orally disintegrating tablets (mirtazapine ODT) in subjects with major depressive disorder: clinical trial report on protocol 003048 [unveröffentlicht]. 2003.

003-002 [75,143,144]

Claghorn JL, Johnstone EE, Studebaker SL, Ajeman SA. The effectiveness of 6-azamianserin (Org 3770) in depressed outpatients. Psychopharmacol Bull 1987; 23(1): 160-161.

Organon. A placebo-controlled study of Org 3770 in moderately depressed patients (protocol 003-002) [unveröffentlicht]. 1994.

Claghorn JL, Lesem MD. A double-blind placebo-controlled study of Org 3770 in depressed outpatients. J Affect Disord 1995; 34(3): 165-171.

003-003 [145]

Organon. A placebo-controlled study of Org 3770 in moderately depressed outpatients: study no. 003-003 [unveröffentlicht]. 1993.

003-008 [146]

Organon. A controlled dose range study of Org 3770 in outpatients with major depression: study no. 003-008 [unveröffentlicht]. 1994.

003-042 [147]

Organon. An eight-week, multicenter, double-blind placebo-controlled fixed dose response study to define the antidepressant effectiveness and sedation properties of Remeron in outpatients with major depression: clinical trial report on protocol 003042 [unveröffentlicht]. 1999.

84023 [90,148]

Vartiainen H, Leinonen E. Double-blind study of mirtazapine and placebo in hospitalized patients with major depression. Eur Neuropsychopharmacol 1994; 4(2): 145-150.

Organon. A double-blind, placebo-controlled, flexible dose, efficacy and safety study with Org 3770 administered orally for a period of six weeks to hospitalized patients with major depressive episode (multicentre study): protocol no. 84023 [unveröffentlicht]. 1990.

22521 [76,149]

Hong CJ, Hu WH, Chen CC, Hsiao CC, Tsai SJ, Ruwe FJL. A double-blind, randomized, group-comparative study of the tolerability and efficacy of 6 weeks' treatment with mirtazapine or fluoxetine in depressed Chinese patients. J Clin Psychiatry 2003; 64(8): 921-926.

Organon. A double-blind, randomized, fluoxetine-controlled, group-comparative study comparing the tolarablility and efficacy of six weeks treatment with Org 3770 and fluoxetine in depressed patients: clinical trial report on protocol 22521 (including 22521a, 22521b and 22521c) [unveröffentlicht]. 2001.

22532 [150]

Organon. A double-blind, randomized, flexible dose, fluvoxamine-controlled, group-comparative trial, comparing the efficacy and safety of six weeks treatment with Org 3770

and fluvoxamine in patients suffering from major depressive disorder (according to DSM-IV): clinical trial report on protocol 22532 (Europe) / 9902 (Japan) [unveröffentlicht]. 2002.

9902 [150,151]

Organon. A double-blind, randomized, flexible dose, fluvoxamine-controlled, group-comparative trial, comparing the efficacy and safety of six weeks treatment with Org 3770 and fluvoxamine in patients suffering from major depressive disorder (according to DSM-IV): clinical trial report on protocol 22532 (Europe) / 9902 (Japan) [unveröffentlicht]. 2002.

Organon. A double-blind, randomized, flexible dose, fluvoxamine-controlled, group-comparative trial, comparing the efficacy and safety of six weeks treatment with Org 3770 and fluvoxamine in patients suffering from major depressive disorder (according to DSM-IV): clinical trial report on protocol 9902 [unveröffentlicht]. 2007.

C-1763 [79,152]

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.

Organon. A double-blind, randomized, multicenter trial to compare the onset of antidepressant response under mirtazapine ODT and venlafaxine SR in subjects with majordepressive disorder (according to DSM-IV criteria): clinical trial report on protocol C-1763 [unveröffentlicht]. 2004.

E-1559 [80,153-158]

Benkert O, Szegedi A, Kohnen R. Mirtazapine compared with paroxetine in major depression. J Clin Psychiatry 2000; 61(9): 656-663.

Organon. Single-centre, double-blind, randomized, paroxetine controlled efficacy and safety study with Remergil (Org 3770) in depressed patients: study E-1559; integrated clinical and statistical study report; final version 3.0 [unveröffentlicht]. 1999.

Szegedi A, Muller MJ, Anghelescu I, Klawe C, Kohnen R, Benkert O. Early improvement under mirtazapine and paroxetine predicts later stable response and remission with high sensitivity in patients with major depression. J Clin Psychiatry 2003; 64(4): 413-420.

Szegedi A, Rujescu D, Tadic A, Muller MJ, Kohnen R, Stassen HH et al. The catechol-O-methyltransferase Val108/158Met polymorphism affects short-term treatment response to mirtazapine, but not to paroxetine in major depression. Pharmacogenomics J 2005; 5(1): 49-53.

Tadi A, Müller MJ, Rujescu D, Kohnen R, Stassen HH, Dahmen N et al. The MAOA T941G polymorphism and short-term treatment response to mirtazapine and paroxetine in major depression. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2007; 144B(3): 325-331.

Tadi A, Rujescu D, Müller MJ, Kohnen R, Stassen HH, Dahmen N et al. A monoamine oxidase B gene variant and short-term antidepressant treatment response. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2007; 31(7): 1370-1377.

Tadic A, Rujescu D, Müller MJ, Kohnen R, Stassen HH, Szegedi A et al. Association analysis between variants of the interleukin-1beta and the interleukin-1 receptor antagonist gene and antidepressant treatment response in major depression. Neuropsychiatr Dis Treat 2008; 4(1): 269-276.

E-1569 [159]

Organon. A multicentre, randomised, double-blind group comparative study comparing the tolerability of six weeks treatment with Remeron (Org 3770) and paroxetine in depressed patients in general practice: clinical report on protocol E-1569 [unveröffentlicht]. 1998.

E-1639 [160]

Organon. A single-center, randomized, double blind group comparative study on the therapeutic effects of six weeks treatment with mirtazapine, paroxetine and their combination in 60 patients with major depression: clinical trial report on protocol E-1639, without bioanalysis and PET-scan analysis [unveröffentlicht]. 2002.

E-1690 [82,161]

Behnke K, Sogaard J, Martin S, Bauml J, Ravindran AV, Agren H et al. Mirtazapine orally disintegrating tablet versus sertraline: a prospective onset of action study. J Clin Psychopharmacol 2003; 23(4): 358-364.

Organon. A multicenter, double blind randomized sertraline-controlled efficacy and safety study with mirtazapine (Remeron) in subjects with a major depressive episode (according to DSM-IV criteria): clinical trial report on protocol E-1690 [unveröffentlicht]. 2002.

Amini 2005 [162]

Amini H, Aghayan S, Jalili SA, Akhondzadeh S, Yahyazadeh O, Pakravan-Nejad M. Comparison of mirtazapine and fluoxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind, randomized trial. J Clin Pharm Ther 2005; 30(2): 133-138.

Winokur 2003 [83]

Winokur A, DeMartinis NA 3rd, McNally DP, Gary EM, Cormier JL, Gary KA. Comparative effects of mirtazapine and fluoxetine on sleep physiology measures in patients with major depression and insomnia. J Clin Psychiatry 2003; 64(10): 1224-1229.

003-900 [163]

Organon. Multicenter, randomized, double-blind, sertraline-controlled study of the efficacy and safety of Remeron (mirtazapine) in subjects with major depressive disorder who failed on SSRI treatment due to lack of efficacy; clinical trial report on protocol 003-900 [unveröffentlicht]. 2001.

003-023 [85,164]

Halikas JA. Org 3770 (mirtazapine) versus trazodone: A placebo controlled trial in depressed elderly patients. Hum Psychopharmacol 1995; 10(Suppl 2): S125-S133.

Organon. A controlled study of Org 3770 in elderly outpatients with major depression: study no. 003-023 [unveröffentlicht]. 1992.

88013 [86,165]

Hoyberg OJ, Maragakis B, Mullin J, Norum D, Stordall E, Ekdahl P et al. A double-blind multicentre comparison of mirtazapine and amitriptyline in elderly depressed patients. Acta Psychiatr Scand 1996; 93(3): 184-190.

Organon. A multicentre, double-blind, randomized, group-comparative study to evaluate the effects of six weeks treatment with Org 3770 and amitriptyline administered to elderly patients with major depressive disorder: study no. 88013 [unveröffentlicht]. 1992.

003-901 [87,166-169]

Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, Murphy GM Jr. Mirtazapine vs. Paroxetine Study G. Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. Am J Geriatr Psychiatry 2002; 10(5): 541-550.

Murphy GM Jr, Kremer C, Rodrigues HE, Schatzberg AF. Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. Am J Psychiatry 2003; 160(10): 1830-1835.

Murphy GM, Kremer C, Rodrigues H, Schatzberg AF, Mitrazapine versus paroxetine Study G. The apolipoprotein E epsilon4 allele and antidepressant efficacy in cognitively intact elderly depressed patients. Biol Psychiatry 2003; 54(7): 665-673.

Murphy GM Jr, Hollander SB, Rodrigues HE, Kremer C, Schatzberg AF. Effects of the serotonin transporter gene promoter polymorphism on mirtazapine and paroxetine efficacy and adverse events in geriatric major depression. Arch Gen Psychiatry 2004; 61(11): 1163-1169.

Organon. Multicenter, randomized, double-blind, paroxetine-controlled study of the efficacy and safety of Remeron (mirtazapine) in subjects with major depressive disorder who are at least 65 years of age: clinical trial report on protocol 003-901 [unveröffentlicht]. 2001.

E-1721 [88,174,175]

Wade A, Crawford GM, Angus M, Wilson R, Hamilton L. A randomized, double-blind, 24-week study comparing the efficacy and tolerability of mirtazapine and paroxetine in depressed patients in primary care. Int Clin Psychopharmacol 2003; 18(3): 133-141.

Romeo R, Patel A, Knapp M, Thomas C. The cost-effectiveness of mirtazapine versus paroxetine in treating people with depression in primary care. Int Clin Psychopharmacol 2004; 19(3): 125-134.

Akzo Nobel. A 24 week double-blind, randomised, controlled trial comparint the efficacy, tolerability and health economic aspects of mirtazapine and paroxetine in depressed patients presenting to their general practioners in the United Kingdom: clinical trial report on protocol E1721 [unveröffentlicht]. 2003.

Honig 2007 [170-173]

Honig A, Kuyper AMG, Schene AH, Van Melle JP, De Jonge P, Tulner DM et al. Treatment of post-myocardial infarction depressive disorder: a randomized, placebo-controlled trial with mirtazapine. Psychosom Med 2007; 69(7): 606-613.

Van den Brink RHS, Van Melle JP, Honig A, Schene AH, Crijns HJGM, Lambert FPG et al. Treatment of depression after myocardial infarction and the effects on cardiac prognosis and quality of life: rationale and outline of the Myocardial INfarction and Depression-Intervention Trial (MIND-IT). Am Heart J 2002; 144(2): 219-225.

Schins A, Hamulyak K, Scharpe S, Lousberg R, Van Melle J, Crijns H et al. Whole blood serotonin and platelet activation in depressed post-myocardial infarction patients. Life Sci 2004; 76(6): 637-650.

De Jonge P, Honig A, Van Melle JP, Schene AH, Kuyper AMG, Tulner D et al. Nonresponse to treatment for depression following myocardial infarction: association with subsequent cardiac events.[see comment]. Am J Psychiatry 2007; 164(9): 1371-1378.

003-041 [89,176,177]

Thase ME, Nierenberg AA, Keller MB, Panagides J, Relapse Prevention Study G. Efficacy of mirtazapine for prevention of depressive relapse: a placebo-controlled double-blind trial of recently remitted high-risk patients. J Clin Psychiatry 2001; 62(10): 782-788.

Organon. A multicenter, placebo-controlled study of relapse prevention by long-term treatment with the recommended dose of Remeron in outpatients with major depressive episode: clinical report on protocol 003-041 [unveröffentlicht]. 1999.

Nierenberg AA, Quitkin FM, Kremer C, Keller MB, Thase ME. Placebo-controlled continuation treatment with mirtazapine: acute pattern of response predicts relapse. Neuropsychopharmacology 2004; 29(5): 1012-1018.

8.1.3 Bupropion XL

AK130939 [63,178]

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 [unveröffentlicht]. 2005.

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 no. AK 130939 [online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Study Register. 06.02.2006 [Zugriff: 25.08.2009]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/23134.pdf.

WXL101497 [67,68,179]

Hewett K, Chrzanowski W, Schmitz M, Savela A, Milanova V, Gee M et al. Eight-week, placebo-controlled, double-blind comparison of the antidepressant efficacy and tolerability of bupropion XR and venlafaxine XR. J Psychopharmacol 2009; 23(5): 531-538.

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; clinical study report [unveröffentlicht]. 2005.

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 no. WXL101497 [online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Study Register. 06.02.2006 [Zugriff: 25.08.2009]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/23750.pdf.

SCT-MD-35 [233,234]

Forest Laboratories. Fixed-dose comparison of escitalopram combination in adult patients with major depressive disorder: study SCT-MD-35 [online]. In: Forest Laboratories Clinical Trial Registry. 2007 [Zugriff: 25.08.2009]. URL:

http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?_file_id=scsr/SCSR_SCT-MD-35_final.pdf.

Forest Research Institute. Fixed-dose comparison of escitalopram combination in adult patients with major depressive disorder: study report; study no. SCT-MD-35 [unveröffentlicht]. 2007.

AK130940 [64,65,180]

Hewett K, Chrzanowski W, Jokinen R, Felgentreff R, Shrivastava R, Gee M et al. Double-blind, placebo-controlled evaluation of extended-release bupropion in elderly patients with major depressive disorder. J Psychopharmacol 22.01.2009 [Epub ahead of print]

GlaxoSmithKline. A multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, flexible dose study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of extended-release bupropion hydrochloride (150mg-300mg once daily) in elderly subjects with major depressive disorder: study AK 130940; clinical study report [unveröffentlicht]. 2006.

GlaxoSmithKline. A multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, flexible dose study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of extended-release bupropion hydrochloride (150mg-300mg once daily) in elderly subjects with major depressive disorder: study no. AK 130940 [online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Study Register. 16.05.2006 [Zugriff: 25.08.2009]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/20472.pdf.

AK130930 [60,61,181]

Modell JG, Rosenthal NE, Harriett AE, Krishen A, Asgharian A, Foster VJ et al. Seasonal affective disorder and its prevention by anticipatory treatment with bupropion XL. Biol Psychiatry 2005; 58(8): 658-667.

GlaxoSmithKline. A 7-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of 150-300mg/day of extended-release bupropion hydrochloride (Wellbutrin XL) and placebo for the prevention of seasonal affective disorder in subjects with a history of seasonal affective disorder followed by an 8-week observational follow-up phase: clinical study report for study AK 130930 [unveröffentlicht]. 2004.

GlaxoSmithKline. A 7-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of 150-300mg/day of extended-release bupropion hydrochloride (WELLBUTRIN XL) and placebo for the prevention of seasonal affective disorder in subjects with a history of seasonal affective disorder followed by an 8-week observational follow-up phase: study no. WELL AK130930 [online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Study Register. 14.07.2007 [Zugriff: 25.08.2009]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/20468.pdf.

AK130936 [61,62,182]

Modell JG, Rosenthal NE, Harriett AE, Krishen A, Asgharian A, Foster VJ et al. Seasonal affective disorder and its prevention by anticipatory treatment with bupropion XL. Biol Psychiatry 2005; 58(8): 658-667.

GlaxoSmithKline. A 7-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of 150-300mg/day of extended-release bupropion hydrochloride (Wellbutrin XL) and placebo for the prevention of seasonal affective disorder in subjects with a history of seasonal affective disorder followed by an 8-week observational follow-up phase: clinical study report for study AK 130936 [unveröffentlicht]. 2004.

GlaxoSmithKline. A 7-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of 150-300mg/day of extended-release bupropion hydrochloride (WELLBUTRIN XL) and placebo for the prevention of seasonal affective disorder in subjects with a history of seasonal affective disorder followed by an 8-week observational follow-up phase: study no. WELL AK130936 [online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Study Register. 14.06.2007 [Zugriff: 25.08.2009]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/20471.pdf.

100006 [61,66,183]

Modell JG, Rosenthal NE, Harriett AE, Krishen A, Asgharian A, Foster VJ et al. Seasonal affective disorder and its prevention by anticipatory treatment with bupropion XL. Biol Psychiatry 2005; 58(8): 658-667.

GlaxoSmithKline. A 7-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of 150-300mg/day of extended-release bupropion hydrochloride (Wellbutrin XL) and placebo for the prevention of seasonal affective disorder in subjects with a history of seasonal affective disorder followed by an 8-week observational follow-up phase: clinical study report for study 100006 [unveröffentlicht]. 2004.

GlaxoSmithKline. A 7-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of 150-300mg/day of extended-release bupropion hydrochloride (WELLBUTRIN XL) and placebo for the prevention of seasonal affective disorder in subjects with a history of seasonal affective disorder followed by an 8-week observational follow-up study: study no. WELL 100006 [online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Study Register. 27.06.2005 [Zugriff: 25.08.2009]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/19890.pdf.

8.2 Liste der ausgeschlossenen, potenziell relevanten Studien

8.2.1 Reboxetin

Schwartz 2002 [56] (Abstract)

Schwartz G, Such P, Schatzberg A. Reboxetine vs venlafaxine in the treatment of severe major depression. Eur Neuropsychopharmacol 2002; 12(Suppl 3): S204.

8.2.2 Mirtazapin

ISRCTN44468346 [58] (Registereintrag)

Blier P. Assessment of augmentation strategies to optimize the therapeutic response to mirtazapine in major depression [online]. In: ISRCTN Register. 14.02.2008 [Zugriff: 27.05.2009]. URL: http://www.controlled-trials.com/ISRCTN44468346.

Huang 2007 [55]

Huang XJ, Gong ME, Tang ZY. Comparison of mirtazapine and paroxetine in patients with first-episode climacteric depression [Chinesisch]. Chinese Mental Health Journal 2007; 21(6): 428-430.

Iglesias 2004 [57] (Abstract)

Iglesias G, Weiser R, Hernandez-Rojas J, Flores J, Gallardo M, Garcia LM et al. Efficacy, tolerability and safety of mirtazapine in the treatment of major depressive disorder due to Parkinson disease. J Affect Disord 2004; 78(Suppl 1): S119.

8.2.3 Bupropion XL

NCT00296933 [72] (Registereintrag)

Kennedy SH. Memory functioning and antidepressant treatment [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.02.2009 [Zugriff: 25.08.2009]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00296933.

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 (Ed). Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V(F); diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis. Bern: Huber; 2004.

3. Saß H, Wittchen HU, Zaudig M, Houben I. Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen: Textrevision; DSM-IV-TR. Göttingen: Hogrefe; 2003.

4. Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, Bijl RV, De Graaf R, Vollebergh W et al. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) surveys. Int J Methods Psychiatr Res 2003; 12(1): 3-21.

5. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde. Rahmenkonzept integrierte Versorgung Depression. Nervenarzt 2005; 76(1): 105-121.

6. Judd LL. The clinical course of unipolar major depressive disorders. Arch Gen Psychiatry 1997; 54(11): 989-991.

7. Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. Am J Psychiatry 1999; 156(7): 1000-1006.

8. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. Am J Psychiatry 2000; 157(2): 229-233.

9. Tylee A, Gastpar M, Lépine JP, Mendlewicz J. DEPRES II (Depression Research in European Society II): a patient survey of the symptoms, disability and current management of depression in the community. Int Clin Psychopharmacol 1999; 14(3): 139-151.

10. Wittchen HU, Müller N, Pfister H, Winter S, Schmidtkunz B. Affektive, somatoforme und Angststörungen in Deutschland: erste Ergebnisse des bundesweiten Zusatzsurveys "Psychische Störungen". Gesundheitswesen 1999; 61(Sonderheft 2): S216-S222.

11. Bostwick JM, Pankratz VS. Affective disorders and suicide risk: a reexamination. Am J Psychiatry 2000; 157(12): 1925-1932.

12. Wittchen HU, Jacobi F. Die Versorgungssituation psychischer Störungen in Deutschland: eine klinisch-epidemiologische Abschätzung anhand des Bundes-Gesundheitssurveys 1998. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2001; 44(10): 993-1000.

13. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). JAMA 2003; 289(23): 3095-3105.

14. Wittchen HU, Pfister H, Schmidtkunz B, Winter S, Müller N. Zusatzsurvey "Psychische Störungen" (Bundesgesundheitssurvey 98): Häufigkeit, psychosoziale Beeinträchtigungen und Zusammenhänge mit körperlichen Erkrankungen; Anlagen (Anlagen zum Schlussbericht BMBFBW 01 EH 9701/8). München: Max-Planck-Institut für Psychiatrie, klinische Psychologie und Epidemiologie; 2000.

15. Härter M, Baumeister H. Psychische Komorbidität bei somatischen Erkrankungen: Prävalenz, Ätiologie und Diagnostik. In: Faller H (Ed). Psychotherapie bei somatischen Erkrankungen: Krankheitsmodelle und Therapiepraxis; störungsspezifisch und schulenübergreifend. Stuttgart: Thieme; 2005. S. 7-17.

16. Jacobi F, Wittchen HU, Hölting 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.

17. Wulsin LR, Vaillant GE, Wells VE. A systematic review of the mortality of depression. Psychosom Med 1999; 61(1): 6-17.

18. Goodwin FK, Bunney WE Jr. Depressions following reserpine: a reevaluation. Semin Psychiatry 1971; 3(4): 435-448.

19. Delgado PL. How antidepressants help depression: mechanisms of action and clinical response. J Clin Psychiatry 2004; 65(Suppl 4): 25-30.

20. Delgado PL, Charney DS, Price LH, Aghajanian GK, Landis H, Heninger GR. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action: reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. Arch Gen Psychiatry 1990; 47(5): 411-418.

21. Ruhe HG, Mason NS, Schene AH. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. Mol Psychiatry 2007; 12(4): 331-359.

22. Landen M, Thase ME. A model to explain the therapeutic effects of serotonin reuptake inhibitors: the role of 5-HT2 receptors. Psychopharmacol Bull 2006; 39(1): 147-166.

23. Gershon AA, Vishne T, Grunhaus L. Dopamine D2-like receptors and the antidepressant response. Biol Psychiatry 2007; 61(2): 145-153.

24. Brunello N, Blier P, Judd LL, Mendlewicz J, Nelson CJ, Souery D et al. Noradrenaline in mood and anxiety disorders: basic and clinical studies. Int Clin Psychopharmacol 2003; 18(4): 191-202.

25. Ascher JA, Cole JO, Colin JN, Feighner JP, Ferris RM, Fibiger HC et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. J Clin Psychiatry 1995; 56(9): 395-401.

26. Foley KF, DeSanty KP, Kast RE. Bupropion: pharmacology and therapeutic applications. Expert Rev Neurother 2006; 6(9): 1249-1265.

27. Fava M, Rush AJ, Thase ME, Clayton A, Stahl SM, Pradko JF et al. 15 years of clinical experience with bupropion HCl: from bupropion to bupropion SR to bupropion XL. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2005; 7(3): 106-113.

28. Hajos M, Fleishaker JC, Filipiak-Reisner JK, Brown MT, Wong EH. The selective norepinephrine reuptake inhibitor antidepressant reboxetine: pharmacological and clinical profile. CNS Drug Rev 2004; 10(1): 23-44.

29. Kasper S, El Giamal N, Hilger E. Reboxetine: the first selective noradrenaline re-uptake inhibitor. Expert Opin Pharmacother 2000; 1(4): 771-782.

30. Montgomery SA. Reboxetine: additional benefits to the depressed patient. J Psychopharmacol 1997; 11(4 Suppl): S9-S15.

31. Kent JM. SNaRIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. Lancet 2000; 355(9207): 911-918.

32. Artigas F, Nutt DJ, Shelton R. Mechanism of action of antidepressants. Psychopharmacol Bull 2002; 36(Suppl 2): 123-132.

33. Stimmel GL, Dopheide JA, Stahl SM. Mirtazapine: an antidepressant with noradrenergic and specific serotonergic effects. Pharmacotherapy 1997; 17(1): 10-21.

34. Gorman JM. Mirtazapine: clinical overview. J Clin Psychiatry 1999; 60(Suppl 17): 9-13.

35. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder: remission, recovery, relapse, and recurrence. Arch Gen Psychiatry 1991; 48(9): 851-855.

36. Thase ME. Relapse and recurrence in unipolar major depression: short-term and long-term approaches. J Clin Psychiatry 1990; 51(6 Suppl): 51-57.

37. European Medicines Agency. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression [online]. 25.04.2002 [Zugriff: 25.05.2009]. URL: http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/051897en.pdf.

38. Thase ME. Achieving remission and managing relapse in depression. J Clin Psychiatry 2003; 64(Suppl 18): 3-7.

39. Rush AJ, Kupfer DJ. Strategies and tactics in the treatment of depression. In: Gabbard GO (Ed). Treatments of psychiatric disorders. Washington: American Psychiatric Press; 2001. S. 1417-1439.

40. Mann JJ. The medical management of depression. N Engl J Med 2005; 353(17): 1819-1834.

41. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). Am J Psychiatry 2000; 157(4 Suppl): 1-45.

42. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. J Clin Psychiatry 1991; 52(5 Suppl): 28-34.

43. Demyttenaere K, De Fruyt J. Getting what you ask for: on the selectivity of depression rating scales. Psychother Psychosom 2003; 72(2): 61-70.

44. Khan A, Khan SR, Shankles EB, Polissar NL. Relative sensitivity of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, the Hamilton Depression Rating Scale and the Clinical Global Impressions Rating Scale in antidepressant clinical trials. Int Clin Psychopharmacol 2002; 17(6): 281-285.

45. Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR, Marshall MB. The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? Am J Psychiatry 2004; 161(12): 2163-2177.

46. Maier W, Philipp M, Heuser I, Schlegel S, Buller R, Wetzel H. Improving depression severity assessment; I: reliability, internal validity and sensitivity to change of three observer depression scales. J Psychiatr Res 1988; 22(1): 3-12.

47. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression: management of depression in primary and secondary care. London: NICE; 2004. (National Clinical Practice Guideline; Band 23).

48. Center for Drug Evaluation and Research. Remeron: application number 21-208; final printed labeling [online]. 12.01.2001 [Zugriff: 09.11.2007]. URL: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21-208_Remeron_prntlbl.pdf.

49. Storosum JG, Van Zwieten BJ, Vermeulen HDB, Wohlfarth T, Van den Brink W. Relapse and recurrence prevention in major depression: a critical review of placebo-controlled efficacy studies with special emphasis on methodological issues. Eur Psychiatry 2001; 16(6): 327-335.

50. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. Ann Intern Med 2001; 134(8): 663-694.

51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [online]. 19.08.2005 [Zugriff: 10.12.2007]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG-VFA-Mustervertrag.pdf.

52. Fayers P, Hays R. Assessing quality of life in clinical trials: methods and practice. Oxford: Oxford University Press; 2005.

53. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. New York: Academic Press; 1969.

54. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003; 327(7414): 557-560.

55. Huang XJ, Gong ME, Tang ZY. Comparison of mirtazapine and paroxetine in patients with first-episode climacteric depression [Chinesisch]. Chinese Mental Health Journal 2007; 21(6): 428-430.

56. Schwartz G, Such P, Schatzberg A. Reboxetine vs venlafaxine in the treatment of severe major depression. Eur Neuropsychopharmacol 2002; 12(Suppl 3): S204.

57. Iglesias G, Weiser R, Hernandez-Rojas J, Flores J, Gallardo M, Garcia LM et al. Efficacy, tolerability and safety of mirtazapine in the treatment of major depressive disorder due to Parkinson disease. J Affect Disord 2004; 78(Suppl 1): S119.

58. Blier P. Assessment of augmentation strategies to optimize the therapeutic response to mirtazapine in major depression [online]. In: ISRCTN Register. 14.02.2008 [Zugriff: 27.05.2009]. URL: http://www.controlled-trials.com/ISRCTN44468346.

59. Banerjee S. HTA study of antidepressants for depression in dementia: a definitive multi-centre pragmatic randomised controlled double-blind trial of the clinical and cost effectiveness of mirtazapine and sertraline versus placebo for the treatment of depression in dementia presenting in secondary care [online]. In: ISRCTN Register. 30.07.2009 [Zugriff: 25.08.2009]. URL: http://www.controlled-trials.com/ISRCTN88882979.

60. GlaxoSmithKline. A 7-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of 150-300mg/day of extended-release bupropion hydrochloride (WELLBUTRIN XL) and placebo for the prevention of seasonal affective disorder in subjects with a history of seasonal affective disorder followed by an 8-week observational follow-up phase: study no. WELL AK130930 [online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Study Register. 14.07.2007 [Zugriff: 25.08.2009]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/20468.pdf.

61. Modell JG, Rosenthal NE, Harriett AE, Krishen A, Asgharian A, Foster VJ et al. Seasonal affective disorder and its prevention by anticipatory treatment with bupropion XL. Biol Psychiatry 2005; 58(8): 658-667.

62. GlaxoSmithKline. A 7-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of 150-300mg/day of extended-release bupropion hydrochloride (WELLBUTRIN XL) and placebo for the prevention of seasonal affective disorder in subjects with a history of seasonal affective disorder followed by an 8-week observational follow-up phase: study no. WELL AK130936 [online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Study Register. 14.06.2007 [Zugriff: 25.08.2009]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/20471.pdf.

63. 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 no. AK 130939 [online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Study Register. 06.02.2006 [Zugriff: 25.08.2009]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/23134.pdf.

64. GlaxoSmithKline. A multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, flexible dose study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of extended-release bupropion hydrochloride (150mg-300mg once daily) in elderly subjects with major depressive disorder: study no. AK 130940 [online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Study Register. 16.05.2006 [Zugriff: 25.08.2009]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/20472.pdf.

65. Hewett K, Chrzanowski W, Jokinen R, Felgentreff R, Shrivastava R, Gee M et al. Double-blind, placebo-controlled evaluation of extended-release bupropion in elderly patients with major depressive disorder. J Psychopharmacol 22.01.2009 [Epub ahead of print].

66. GlaxoSmithKline. A 7-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of 150-300mg/day of extended-release bupropion hydrochloride (WELLBUTRIN XL) and placebo for the prevention of seasonal affective disorder in subjects with a history of seasonal affective disorder followed by an 8-week observational follow-up study: study no. WELL 100006 [online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Study Register. 27.06.2005 [Zugriff: 25.08.2009]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/19890.pdf.

67. 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 no. WXL101497 [online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Study

Register. 06.02.2006 [Zugriff: 25.08.2009]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/23750.pdf.

68. Hewett K, Chrzanowski W, Schmitz M, Savela A, Milanova V, Gee M et al. Eight-week, placebo-controlled, double-blind comparison of the antidepressant efficacy and tolerability of bupropion XR and venlafaxine XR. J Psychopharmacol 2009; 23(5): 531-538.

69. GlaxoSmithKline. Prevention of seasonal affective disorder [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.03.2006 [Zugriff: 25.08.2009]. URL: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00046241.

70. GlaxoSmithKline. Major depressive disorder in the elderly [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.05.2009 [Zugriff: 25.08.2009]. URL: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00093288.

71. GlaxoSmithKline. Seasonal Affective Depression (SAD) study [online]. 15.05.2009 [Zugriff: 25.08.2009]. URL: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00069459.

72. Kennedy SH. Memory functioning and antidepressant treatment [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.02.2009 [Zugriff: 25.08.2009]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00296933.

73. Bremner JD. A double-blind comparison of Org 3770, amitriptyline, and placebo in major depression. J Clin Psychiatry 1995; 56(11): 519-525.

74. Smith WT, Glaudin V, Panagides J, Gilvary E. Mirtazapine vs. amitriptyline vs. placebo in the treatment of major depressive disorder. Psychopharmacol Bull 1990; 26(2): 191-196.

75. Claghorn JL, Johnstone EE, Studebaker SL, Ajeman SA. The effectiveness of 6-azamianserin (Org 3770) in depressed outpatients. Psychopharmacol Bull 1987; 23(1): 160-161.

76. Hong CJ, Hu WH, Chen CC, Hsiao CC, Tsai SJ, Ruwe FJL. A double-blind, randomized, group-comparative study of the tolerability and efficacy of 6 weeks' treatment with mirtazapine or fluoxetine in depressed Chinese patients. J Clin Psychiatry 2003; 64(8): 921-926.

77. 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.

78. Schoemaker J, Gailledreau J, Hoyberg OJ. First, randomized, double-blind comparison of mirtazapine (15-45 mg) and fluvoxamine (50-150 mg) in the treatment of depression. Int J Neuropsychopharmacol 2002; 5(Suppl 1): 140.

79. 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.

80. Benkert O, Szegedi A, Kohnen R. Mirtazapine compared with paroxetine in major depression. J Clin Psychiatry 2000; 61(9): 656-663.

81. Debonnel G, Gobbi G, Turcotte J, Boucher N, Hebert C, De Montigny C et al. Effects of mirtazapine, paroxetine and their combination: a double-blind study in major depression. Eur Neuropsychopharmacol 2000; 10(Suppl 3): S252.

82. Behnke K, Sogaard J, Martin S, Bauml J, Ravindran AV, Agren H et al. Mirtazapine orally disintegrating tablet versus sertraline: a prospective onset of action study. J Clin Psychopharmacol 2003; 23(4): 358-364.

83. Winokur A, DeMartinis NA 3rd, McNally DP, Gary EM, Cormier JL, Gary KA. Comparative effects of mirtazapine and fluoxetine on sleep physiology measures in patients with major depression and insomnia. J Clin Psychiatry 2003; 64(10): 1224-1229.

84. Thase ME. Mirtazapine versus sertraline after SSRI non-response. 39th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; 10.-14.12.2000; San Juan, Puerto Rico.

85. Halikas JA. Org 3770 (mirtazapine) versus trazodone: a placebo controlled trial in depressed elderly patients. Hum Psychopharmacol 1995; 10(Suppl 2): S125-S133.

86. Hoyberg OJ, Maragakis B, Mullin J, Norum D, Stordall E, Ekdahl P et al. A double-blind multicentre comparison of mirtazapine and amitriptyline in elderly depressed patients. Acta Psychiatr Scand 1996; 93(3): 184-190.

87. Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, Murphy GM Jr. Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. Am J Geriatr Psychiatry 2002; 10(5): 541-550.

88. Wade A, Crawford GM, Angus M, Wilson R, Hamilton L. A randomized, double-blind, 24-week study comparing the efficacy and tolerability of mirtazapine and paroxetine in depressed patients in primary care. Int Clin Psychopharmacol 2003; 18(3): 133-141.

89. Thase ME, Nierenberg AA, Keller MB, Panagides J. Efficacy of mirtazapine for prevention of depressive relapse: a placebo-controlled double-blind trial of recently remitted high-risk patients. J Clin Psychiatry 2001; 62(10): 782-788.

90. Vartiainen H, Leinonen E. Double-blind study of mirtazapine and placebo in hospitalized patients with major depression. Eur Neuropsychopharmacol 1994; 4(2): 145-150.

91. Marttila M, Jääskeläinen J, Järvi R, Romanov M, Miettinen E, Sorri P et al. A double-blind study comparing the efficacy and tolerability of mirtazapine and doxepin in patients with major depression. Eur Neuropsychopharmacol 1995; 5(4): 441-446.

92. Van Moffaert M, De Wilde J, Vereecken A, Dierick M, Evrard JL, Wilmotte J et al. Mirtazapine is more effective than trazodone: a double-blind controlled study in hospitalized patients with major depression. Int Clin Psychopharmacol 1995; 10(1): 3-9.

93. Leinonen E, Skarstein J, Behnke K, Agren H, Helsdingen JT. Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram: a double-blind, randomized study in patients with major depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol 1999; 14(6): 329-337.

94. Versiani M, Moreno R, Ramakers-van Moorsel CJA, Schutte AJ. Comparison of the effects of mirtazapine and fluoxetine in severely depressed patients. CNS Drugs 2005; 19(2): 137-146.

95. Zivkov M, Roes KCB, Pols AG. Efficacy of Org 3770 (mirtazapine) vs amitriptyline in patients with major depressive disorder: a meta-analysis. Hum Psychopharmacol 1995; 10(SUPPL 2): S135-S145.

96. Bech P. Meta-analysis of placebo-controlled trials with mirtazapine using the core items of the Hamilton Depression Scale as evidence of a pure antidepressive effect in the short-term treatment of major depression. Int J Neuropsychopharmacol 2001; 4(4): 337-345.

97. Szegedi A, Jansen WT, Van Willigenburg AP, Van der Meulen E, Stassen HH, Thase ME. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. J Clin Psychiatry 2009; 70(3): 344-353.

98. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 2009; 373(9665): 746-758.

99. Clayton AH, Zajecka J, Ferguson JM, Filipiak-Reisner JK, Brown MT, Schwartz GE. Lack of sexual dysfunction with the selective noradrenaline reuptake inhibitor reboxetine during treatment for major depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol 2003; 18(3): 151-156.

100. Langworth S, Bodlund O, Agren H. Efficacy and tolerability of reboxetine compared with citalopram: a double-blind study in patients with major depressive disorder. J Clin Psychopharmacol 2006; 26(2): 121-127.

101. Baldwin D, Bridgman K, Buis C. Resolution of sexual dysfunction during double-blind treatment of major depression with reboxetine or paroxetine. J Psychopharmacol 2006; 20(1): 91-96.

102. Ferguson JM, Wesnes KA, Schwartz GE. Reboxetine versus paroxetine versus placebo: effects on cognitive functioning in depressed patients. Int Clin Psychopharmacol 2003; 18(1): 9-14.

103. Versiani M, Mehilane L, Gaszner P, Arnaud-Castiglioni R. Reboxetine, a unique selective NRI, prevents relapse and recurrence in long-term treatment of major depressive disorder. J Clin Psychiatry 1999; 60(6): 400-406.

104. Andreoli V, Caillard V, Deo RS, Rybakowski JK, Versiani M. Reboxetine, a new noradrenaline selective antidepressant, is at least as effective as fluoxetine in the treatment of depression. J Clin Psychopharmacol 2002; 22(4): 393-399.

105. Massana J, Möller HJ, Burrows GD, Montenegro RM. Reboxetine: a double-blind comparison with fluoxetine in major depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol 1999; 14(2): 73-80.

106. Berzewski H, Van Moffaert M, Gagiano CA. Efficacy and tolerability of reboxetine compared with imipramine in a double-blind study in patients suffering from major depressive offsodes. Eur Neuropsychopharmacol 1997; 7(Suppl 1): S37-S47.

107. Katona C, Bercoff E, Chiu E, Tack P, Versiani M, Woelk H. Reboxetine versus imipramine in the treatment of elderly patients with depressive disorders: a double-blind randomised trial. J Affect Disord 1999; 55(2-3): 203-213.

108. Versiani M, Amin M, Chouinard G. Double-blind, placebo-controlled study with reboxetine in inpatients with severe major depressive disorder. J Clin Psychopharmacol 2000; 20(1): 28-34.

109. Zivkov M, De Jongh GD. Org 3770 versus amitriptyline: a 6-week randomized double-blind multicentre trial in hospitalized depressed patients. Hum Psychopharmacol 1995; 10(3): 173-180.

110. Richou H, Ruimy P, Charbaut J, Delisls JP, Brunner H, Patris M. A multicentre, double-blind, clomipramine-controlled efficacy and safety study of Org 3770. Hum Psychopharmacol 1995; 10(4): 263-271.

111. Khan MC. A randomised, double-blind, placebo-controlled, 5-weeks' study of Org 3770 (mirtazapine) in major depression. Hum Psychopharmacol 1995; 10(Suppl 2): S119-S124.

112. Mullin J, Lodge A, Bennie E, McCreadie R, Bhatt GS, Fenton G. A multicentre, double-blind, amitriptyline-controlled study of mirtazapine in patients with major depression. J Psychopharmacol (Oxf) 1996; 10(3): 235-240.

113. Wheatley DP, Van Moffaert M, Timmerman L, Kremer CM. Mirtazapine: efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder. J Clin Psychiatry 1998; 59(6): 306-312.

114. 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.

115. Dubini A, Bosc M, Polin V. Noradrenaline-selective versus serotonin-selective antidepressant therapy: differential effects on social functioning. J Psychopharmacol 1997; 11(4 Suppl): S17-S23.

116. Dubini A, Bosc M, Polin V. Do noradrenaline and serotonin differentially affect social motivation and behaviour? Eur Neuropsychopharmacol 1997; 7(Suppl 1): S49-S55.

117. Pharmacia. Multicentre, multinational double-blind study of the activity and tolerability of reboxetine vs fluoxetine and placebo in patients suffering from major depressive episodes (phase III): results of patient self-evaluation assessment instrument; addendum to final report no 9550080 of study CTN014-FCE20124 [unveröffentlicht]. 1995.

118. Pharmacia. Multicentre, multinatiotial double-blind study of the activity and tolerability of reboxetine vs imipramine and placebo in patients suffering from major depressive episodes (phase III): final report of study CTN015-FCE20124 [unveröffentlicht]. 1995.

119. Ferguson JM, Mendels J, Schwart GE. Effects of reboxetine on Hamilton Depression Rating Scale factors from randomized, placebo-controlled trials in major depression. Int Clin Psychopharmacol 2002; 17(2): 45-51.

120. Pharmacia & Upjohn. Reboxetine, placebo, and paroxetine comparison in patients with major depressive disorder: a phase III, randomized, double-blind, placebo- and active-treatment-controlled, parallel-group, 8-week study of reboxetine, given orally twice daily to adult patients with major depressive disorder; final report of the study protocol M/2020/0046 [unveröffentlicht]. 2001.

121. Papakostas GI, Nelson JC, Kasper S, Möller HJ. A meta-analysis of clinical trials comparing reboxetine, a norepinephrine reuptake inhibitor, with selective serotonin reuptake

inhibitors for the treatment of major depressive disorder. Eur Neuropsychopharmacol 2008; 18(2): 122-127.

122. Pharmacia & Upjohn. Reboxetine, placebo, and paroxetine comparison in patients with major depressive disorder: a phase III, randomized, double-blind, placebo- and active-treatment-controlled, parallel-group, 8-week study of reboxetine, given orally twice daily to adult patients with major depressive disorder: final report of the study protocol M/2020/0047 [unveröffentlicht]. 2001.

123. Pharmacia & Upjohn. Reboxetine (PNU-155950E) versus placebo and fluoxetine in a controlled, randomized, double-blind, multicenter study of treatment in major depressive disorders: final report of the study protocol 97-CRBX-050 [unveröffentlicht]. 2001.

124. Pharmacia & Upjohn. Comparison of placebo and three fixed doses of reboxetine in a population of patients with major depression: a phase II, double-blind, randomized, parallel group, multicenter study of 3 fixed doses of reboxetine or placebo, given orally twice daily to adult patients with major depressive disorder; final report of the trial 95-CRBX-045 [unveröffentlicht]. 2001.

125. Pharmacia & Upjohn. Reboxetine (PNU-155950E) versus placebo in the treatment of major depressive disorders: final report of the trial protocol number 97-CRBX049 [unveröffentlicht]. 2001.

126. Versiani M. The selective noradrenaline re-uptake inhibitor reboxetine has an early onset of antidepressant action. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice 2000; 4(4): 293-297.

127. Pharmacia. Phase II placebo-controlled clinical study with reboxetine in major depressions: study CTN:20124/ADE 091; clinical study report [unveröffentlicht]. 1993.

128. Pharmacia. Multicentre, multinational double-blind study of the activity and tolerability of reboxetine vs fluoxetine in patients suffering from major depressive episodes (phase III): final report of study CTN016-FCE20124 [unveröffentlicht]. 1995.

129. Pharmacia. Multicentre, multinational double-blind study of the activity and tolerability of reboxetine vs imipramine in patients suffering from major depressive episodes (phase III): final report of study CTN017-FCE20124 [unveröffentlicht]. 1995.

130. Pharmacia. A phase IV study to compare the efficacy and tolerability of reboxetine versus dothiepin in subjects suffering from major depressive disorder in general practice: study no M2020/0022; final statistical report [unveröffentlicht]. 2000.

131. Pharmacia. Reboxetine (PNU-155950E) vs fluoxetine in a double-blind study for the treatment of major depressive disorders in Taiwan: study report for M/2020/0032 [unveröffentlicht]. 2001.

132. Pharmacia & Upjohn. Reboxetine (PNU-155950E) vs paroxetine in a double-blind, multinational study of treatment in major depressive disorder: final report of the study 97-CRBX-052 [unveröffentlicht]. 2004.

133. Berlanga C, Flores-Ramos M. Different gender response to serotonergic and noradrenergic antidepressants: a comparative study of the efficacy of citalopram and reboxetine. J Affect Disord 2006; 95(1-3): 119-123.

134. Pharmacia. Efficacy and tolerability of reboxetine (PNU-155950E) compared to citalopram in a double-blind study in patients with major depressive disorder: study no. Z2020 0043; abbreviated study report; final version [unveröffentlicht]. 2003.

135. Pharmacia. Multicentre, multinational double-blind study of the activity and tolerability of reboxetine vs pIacebo in the continuation therapy of major depressive episodes (phase III): final report of study CTN013-FCE20124 [unveröffentlicht]. 1995.

136. Pharmacia & Upjohn. Reboxetine (PNU-155950E) vs. placebo in the treatment of major depressive disorder resistant to fluoxetine: final report of the trial M-2020-0034 [unveröffentlicht]. 2003.

137. Organon. A controlled study of Org 3770 in outpatients with major depression: study no. 003-020; clinical summary report [unveröffentlicht]. 1992.

138. Organon. A controlled study of Org 3770 in out-patients with major depression: study no. 003-021 [unveröffentlicht]. 1992.

139. Bremner JD. Doppelblindvergleich von Mirtazapin, Amitriptylin und Plazebo bei 'Major Depression'. Nervenheilkunde 1996; 15(8): 533-540.

140. Organon. A controlled study of Org 3770 in outpatients with major depression: study no. 003-022; clinical summary report [unveröffentlicht]. 1989.

141. Organon. A controlled study of Org 3770 in outpatients with major depression: study no. 003-024; clinical summary report [unveröffentlicht]. 1990.

142. Organon. Multi-center, randomized, double-blind, fluoxetine and placebo-controlled study of the efficacy and safety of RemeronSolTab orally disintegrating tablets (mirtazapine ODT) in subjects with major depressive disorder: clinical trial report on protocol 003048 [unveröffentlicht]. 2003.

143. Claghorn JL, Lesem MD. A double-blind placebo-controlled study of Org 3770 in depressed outpatients. J Affect Disord 1995; 34(3): 165-171.

144. Organon. A placebo-controlled study of Org 3770 in moderately depressed patients: study no. 003-002 [unveröffentlicht]. 1994.

145. Organon. A placebo-controlled study of Org 3770 in moderately depressed outpatients: study no. 003-003 [unveröffentlicht]. 1993.

146. Organon. A controlled dose range study of Org 3770 in outpatients with major depression: study no. 003-008 [unveröffentlicht]. 1994.

147. Organon. An eight-week, multicenter, double-blind placebo-controlled fixed dose response study to define the antidepressant effectiveness and sedation properties of Remeron in outpatients with major depression: clinical trial report on protocol 003042 [unveröffentlicht]. 1999.

148. Organon. A double-blind, placebo-controlled, flexible dose, efficacy and safety study with Org 3770 administered orally for a period of six weeks to hospitalized patients with major depressive episode (multicentre study): study no. 84023 [unveröffentlicht]. 1990.

149. Organon. A double-blind, randomized, fluoxetine-controlled, group-comparative study comparing the tolarablility and efficacy of six weeks treatment with Org 3770 and fluoxetine in depressed patients: clinical trial report on protocol 22521 (including 22521a, 22521b and 22521c) [unveröffentlicht]. 2001.

150. Organon. A double-blind, randomized, flexible dose, fluvoxamine-controlled, group-comparative trial, comparing the efficacy and safety of six weeks treatment with Org 3770 and fluvoxamine in patients suffering from major depressive disorder (according to DSM-IV): clinical trial report on protocol 22532 (Europe) / 9902 (Japan) [unveröffentlicht]. 2002.

151. Organon. A double-blind, randomized, flexible dose, fluvoxamine-controlled, group-comparative trial, comparing the efficacy and safety of six weeks treatment with Org 3770 and fluvoxamine in patients suffering from major depressive disorder (according to DSM-IV): clinical trial report on protocol 9902 [unveröffentlicht]. 2007.

152. Organon. A double-blind, randomized, multicenter trial to compare the onset of antidepressant response under mirtazapine ODT and venlafaxine SR in subjects with majordepressive disorder (according to DSM-IV criteria): clinical trial report on protocol C-1763 [unveröffentlicht]. 2004.

153. Szegedi A, Muller MJ, Anghelescu I, Klawe C, Kohnen R, Benkert O. Early improvement under mirtazapine and paroxetine predicts later stable response and remission

with high sensitivity in patients with major depression. J Clin Psychiatry 2003; 64(4): 413-420.

154. Szegedi A, Rujescu D, Tadic A, Müller MJ, Kohnen R, Stassen HH et al. The catechol-O-methyltransferase Val108/158Met polymorphism affects short-term treatment response to mirtazapine, but not to paroxetine in major depression. Pharmacogenomics J 2005; 5(1): 49-53.

155. Tadi A, Müller MJ, Rujescu D, Kohnen R, Stassen HH, Dahmen N et al. The MAOA T941G polymorphism and short-term treatment response to mirtazapine and paroxetine in major depression. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2007; 144B(3): 325-331.

156. Tadic A, Rujescu D, Müller MJ, Kohnen R, Stassen HH, Dahmen N et al. A monoamine oxidase B gene variant and short-term antidepressant treatment response. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2007; 31(7): 1370-1377.

157. Tadic A, Rujescu D, Müller MJ, Kohnen R, Stassen HH, Szegedi A et al. Association analysis between variants of the interleukin-1beta and the interleukin-1 receptor antagonist gene and antidepressant treatment response in major depression. Neuropsychiatr Dis Treat 2008; 4(1): 269-276.

158. Organon. Single-centre, double-blind, randomized, paroxetine controlled efficacy and safety study with Remergil (Org 3770) in depressed patients: study E-1559; integrated clinical and statistical study report; final version 3.0 [unveröffentlicht]. 1999.

159. Organon. A multicentre, randomised, double-blind group comparative study comparing the tolerability of six weeks treatment with Remeron (Org 3770) and paroxetine in depressed patients in general practice: clinical report on protocol E-1569 [unveröffentlicht]. 1998.

160. Organon. A single-center, randomized, double blind group comparative study on the therapeutic effects of six weeks treatment with mirtazapine, paroxetine and their combination in 60 patients with major depression: clinical trial report on protocol E-1639, without bioanalysis and PET-scan analysis [unveröffentlicht]. 2002.

161. Organon. A multicenter, double blind randomized sertraline-controlled efficacy and safety study with mirtazapine (Remeron) in subjects with a major depressive episode (according to DSM-IV criteria): clinical trial report on protocol E-1690 [unveröffentlicht]. 2002.

162. Amini H, Aghayan S, Jalili SA, Akhondzadeh S, Yahyazadeh O, Pakravan-Nejad M. Comparison of mirtazapine and fluoxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind, randomized trial. J Clin Pharm Ther 2005; 30(2): 133-138.

163. Organon. Multicenter, randomized, double-blind, sertraline-controlled study of the efficacy and safety of Remeron (mirtazapine) in subjects with major depressive disorder who failed on SSRI treatment due to lack of efficacy; clinical trial report on protocol 003-900 [unveröffentlicht]. 2001.

164. Organon. A controlled study of Org 3770 in elderly outpatients with major depression: study no. 003-023 [unveröffentlicht]. 1992.

165. Organon. A multicentre, double-blind, randomized, group-comparative study to evaluate the effects of six weeks treatment with Org 3770 and amitriptyline administered to elderly patients with major depressive disorder: study no. 88013 [unveröffentlicht]. 1992.

166. Murphy GM, Kremer C, Rodrigues H, Schatzberg AF. The apolipoprotein E epsilon4 allele and antidepressant efficacy in cognitively intact elderly depressed patients. Biol Psychiatry 2003; 54(7): 665-673.

167. Murphy GM Jr., Hollander SB, Rodrigues HE, Kremer C, Schatzberg AF. Effects of the serotonin transporter gene promoter polymorphism on mirtazapine and paroxetine efficacy and adverse events in geriatric major depression. Arch Gen Psychiatry 2004; 61(11): 1163-1169.

168. Murphy GM Jr., Kremer C, Rodrigues HE, Schatzberg AF. Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. Am J Psychiatry 2003; 160(10): 1830-1835.

169. Organon. Multicenter, randomized, double-blind, paroxetine-controlled study of the efficacy and safety of Remeron (mirtazapine) in subjects with major depressive disorder who are at least 65 years of age: clinical trial report on protocol 003-901 [unveröffentlicht]. 2001.

170. Honig A, Kuyper AMG, Schene AH, Van Melle JP, De Jonge P, Tulner DM et al. Treatment of post-myocardial infarction depressive disorder: a randomized, placebo-controlled trial with mirtazapine. Psychosom Med 2007; 69(7): 606-613.

171. De Jonge P, Honig A, Van Melle JP, Schene AH, Kuyper AMG, Tulner D et al. Nonresponse to treatment for depression following myocardial infarction: association with subsequent cardiac events. Am J Psychiatry 2007; 164(9): 1371-1378.

172. Schins A, Hamulyak K, Scharpe S, Lousberg R, Van Melle J, Crijns H et al. Whole blood serotonin and platelet activation in depressed post-myocardial infarction patients. Life Sci 2004; 76(6): 637-650.

173. Van den Brink RHS, Van Melle JP, Honig A, Schene AH, Crijns HJGM, Lambert FPG et al. Treatment of depression after myocardial infarction and the effects on cardiac prognosis and quality of life: rationale and outline of the Myocardial INfarction and Depression-Intervention Trial (MIND-IT). Am Heart J 2002; 144(2): 219-225.

174. Romeo R, Patel A, Knapp M, Thomas C. The cost-effectiveness of mirtazapine versus paroxetine in treating people with depression in primary care. Int Clin Psychopharmacol 2004; 19(3): 125-134.

175. Akzo Nobel. A 24 week double-blind, randomised, controlled trial comparint the efficacy, tolerability and health economic aspects of mirtazapine and paroxetine in depressed patients presenting to their general practioners in the United Kingdom: clinical trial report on protocol E1721 [unveröffentlicht]. 2003.

176. Nierenberg AA, Quitkin FM, Kremer C, Keller MB, Thase ME. Placebo-controlled continuation treatment with mirtazapine: acute pattern of response predicts relapse. Neuropsychopharmacology 2004; 29(5): 1012-1018.

177. Organon. A multicenter, placebo-controlled study of relapse prevention by long-term treatment with the recommended dose of Remeron in outpatients with major depressive episode: clinical report on protocol 003-041 [unveröffentlicht]. 1999.

178. 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 [unveröffentlicht]. 2005.

179. 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; clinical study report [unveröffentlicht]. 2005.

180. GlaxoSmithKline. A multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, flexible dose study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of extended-release bupropion hydrochloride (150mg-300mg once daily) in elderly subjects with major depressive disorder: study AK 130940; clinical study report [unveröffentlicht]. 2006.

181. GlaxoSmithKline. A 7-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of 150-300mg/day of extended-release bupropion hydrochloride (Wellbutrin XL) and placebo for the prevention of seasonal affective disorder in subjects with a history of seasonal affective disorder followed by an 8-week observational follow-up phase: clinical study report for study AK 130930 [unveröffentlicht]. 2004.

182. GlaxoSmithKline. A 7-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of 150-300mg/day of extended-release bupropion hydrochloride (Wellbutrin XL) and placebo for the prevention of seasonal affective disorder in subjects with

a history of seasonal affective disorder followed by an 8-week observational follow-up phase: clinical study report for study AK 130936 [unveröffentlicht]. 2004.

183. GlaxoSmithKline. A 7-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of 150-300mg/day of extended-release bupropion hydrochloride (Wellbutrin XL) and placebo for the prevention of seasonal affective disorder in subjects with a history of seasonal affective disorder followed by an 8-week observational follow-up phase: clinical study report for study 100006 [unveröffentlicht]. 2004.

184. Weyer G. Internationale Skalen für Psychiatrie. Göttingen: Beltz Test; 2005.

185. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Comput Stat Data Anal 1994; 17: 555-574.

186. European Medicines Agency. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of Health Related Quality of Life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products [online]. 27.07.2005 [Zugriff: 02.11.2009]. URL: http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/13939104en.pdf.

187. Food and Drug Administration. Guidance for industry: patient-reported outcome measures; use in medical product development to support labeling claims; draft guidance [online]. 02.2006 [Zugriff: 02.11.2009]. URL: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071975.pdf.

188. 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.

189. 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 Med 2008; 5(2): e45.

190. Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. J Affect Disord 2000; 58(1): 19-36.

191. Montgomery S, Ferguson JM, Schwartz GE. The antidepressant efficacy of reboxetine in patients with severe depression. J Clin Psychopharmacol 2003; 23(1): 45-50.

192. Hemminki E. Study of information submitted by drug companies to licensing authorities. Br Med J 1980; 280(6217): 833-836.

193. Chan AW, Hrobjartsson A, Haahr MT, Gotzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. JAMA 2004; 291(20): 2457-2465.

194. Simes RJ. Publication bias: the case for an international registry of clinical trials. J Clin Oncol 1986; 4(10): 1529-1541.

195. 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.

196. Stern JM, Simes RJ. Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. BMJ 1997; 315(7109): 640-645.

197. Hopewell S, Loudon K, Clarke MJ, Oxman AD, Dickersin K. Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results. Cochrane Database Syst Rev 2009; (1): MR000006.

198. Johnson BT, Kirsch I. Do antidepressants work? Significance 2008; 5(2): 54-58.

199. European Medicines Agency. Note for guidance on statistical principles for clinical trials (CPMP/ICH/363/96): ICH Topic E 9; step 5 [online]. 09.1998 [Zugriff: 08.10.2009]. URL: http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/036396en.pdf.

200. Moncrieff J, Kirsch I. Efficacy of antidepressants in adults. BMJ 2005; 331(7509): 155-157.

201. Montgomery SA. Clinically relevent effect sizes in depression. Eur Neuropsychopharmacol 1994; 4: 283-284.

202. Montgomery SA, Moller HJ. Is the significant superiority of escitalopram compared with other antidepressants clinically relevant? Int Clin Psychopharmacol 2009; 24(3): 111-118.

203. Churchill R, Caldwell D, McGuire H, Barbui C, Cipriani A, Furukawa TA et al. Reboxetine versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev 2009; (2): CD007852.

204. Watanabe N, Omori I, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H et al. Mirtazapine versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev 2007; (2): CD006528.

205. 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: 20.05.2009]. (Comparative Effectiveness Reviews; Band 7). URL: http://effectivehealthcare.ahrq.gov/repFiles/Antidepressants_Final_Report.pdf.

206. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) bei Patienten mit Depressionen: Abschlussbericht; Auftrag A05-20A [online]. 17.06.2009 [Zugriff: 17.09.2009]. (IQWiG-Berichte; Band 55). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-20A_Abschlussbericht_SNRI_bei_Patienten_mit_Depressionen.pdf.

207. Patrick DL, Guyatt GH, Acquadro C. Patient reported outcomes. In: Higgins JP, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 531-545.

208. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. J Pain 2008; 9(2): 105-121.

209. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. Med Care 2003; 41(5): 582-592.

210. Maier-Riehle B, Zwingmann C. Effektstärkevarianten beim Eingruppen-Prä-Post-Design: eine kritische Betrachtung. Rehabilitation (Stuttg) 2000; 39(4): 189-199.

211. Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, Reizenstein E, Storsaeter J. A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine. N Engl J Med 1996; 334(6): 349-355.

212. Placebo-controlled trial of two acellular pertussis vaccines in Sweden: protective efficacy and adverse events. Lancet 1988; 1(8592): 955-960.

213. Diehm C, Trampisch HJ, Lange S, Schmidt C. Comparison of leg compression stocking and oral horse-chestnut seed extract therapy in patients with chronic venous insufficiency. Lancet 1996; 347(8997): 292-294.

214. Kieser M, Hauschke D. Assessment of clinical relevance by considering point estimates and associated confidence intervals. Pharm Stat 2005; 4(2): 101-107.

215. Duru G, Fantino B. The clinical relevance of changes in the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale using the minimum clinically important difference approach. Curr Med Res Opin 2008; 24(5): 1329-1335.

216. Revicki D, Hays RD, Cella D, Sloan J. Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. J Clin Epidemiol 2008; 61(2): 102-109.

217. Kupfer DJ, Frank E. Placebo in clinical trials for depression: complexity and necessity. JAMA 2002; 287(14): 1853-1854.

218. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression; Dokumentation und Würdigung derStellungnahmen zum Berichtsplan und Amendment 1 dazu; Auftrag A05-20C [online]. 26.09.2008 [Zugriff: 16.10.2008]. URL: http://www.iqwig.de/download/08-10-07_A05-20C_Dokumentation_u_Wuerdigung_der_Stellungnahmen_zum_Berichtsplan_und_Amendment_1.pdf.

219. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev 2009; (2): CD006532.

220. Gartlehner G, Hansen RA, Kahwati L, Lohr KN, Gaynes B, Carey T. Drug class review on second generation antidepressants: final report [online]. 09.2006 [Zugriff: 21.08.2009]. URL: http://www.donau-uni.ac.at/imperia/md/content/department/evidenzbasierte_medizin/abstracts_publikationen_gerald/drug_class_review_of_second_generation_antidepressants.pdf.

221. Montgomery SA, Baldwin DS, Blier P, Fineberg NA, Kasper S, Lader M et al. Which antidepressants have demonstrated superior efficacy? A review of the evidence. Int Clin Psychopharmacol 2007; 22(6): 323-329.

222. Saeterdal I, Pike E, Ringerike T, Gjertsen MK. Efficacy and safety of SSRIs and other recent antidepressants for treatment of depression in adults: report no. 17-2007. Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services; 2007.

223. Wessling A, Ramsberg J. Depression: the review of antidepressants [online]. 12.2008 [Zugriff: 05.11.2009]. URL: http://www.tlv.se/Upload/Genomgangen/review-antidepressants.pdf.

224. Kennedy SH, Andersen HF, Thase ME. Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. Curr Med Res Opin 2009; 25(1): 161-175.

225. Blier P, Gobbi G, Turcotte JE, De Montigny C, Boucher N, Hebert C et al. Mirtazapine and paroxetine in major depression: a comparison of monotherapy versus their combination from treatment initiation. Eur Neuropsychopharmacol 2009; 19(7): 457-465.

226. Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. Biol Psychiatry 2002; 51(2): 183-188.

227. Ban TA, Gaszner P, Aguglia E, Batista R, Castillo A, Lipcsey A et al. Clinical efficacy of reboxetine: a comparative study with desipramine, with methodological considerations. Hum Psychopharmacol 1998; 13(Suppl 1): S29-S39.

228. Egger M, Davey Smith G, Altman DG. Systematic revies in health care. London: BMJ Publishing Group; 2001.

229. Barbui C, Cipriani A, Brambilla P, Hotopf M. "Wish bias" in antidepressant drug trials? J Clin Psychopharmacol 2004; 24(2): 126-130.

230. Bech P, Tanghoj P, Andersen HF, Overo K. Citalopram dose-response revisited using an alternative psychometric approach to evaluate clinical effects of four fixed citalopram doses compared to placebo in patients with major depression. Psychopharmacology (Berl) 2002; 163(1): 20-25.

231. Hansen RA, Moore CG, Dusetzina SB, Leinwand BI, Gartlehner G, Gaynes BN. Controlling for drug dose in systematic review and meta-analysis: a case study of the effect of antidepressant dose. Med Decis Making 2009; 29(1): 91-103.

232. 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.

233. Forest Laboratories. Fixed-dose comparison of escitalopram combination in adult patients with major depressive disorder: study SCT-MD-35 [online]. In: Forest Laboratories Clinical Trial Registry. 2007 [Zugriff: 25.08.2009]. URL: http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?_file_id=scsr/SCSR_SCT-MD-35_final.pdf.

234. Forest Research Institute. Fixed-dose comparison of escitalopram combination in adult patients with major depressive disorder: study report; study no. SCT-MD-35 [unveröffentlicht]. 2007.

235. Rush AJ, First MB, Blacker D. Handbook of psychiatric measures. Washington: American Psychiatric Press; 2008.

236. 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.

237. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. J Psychosom Res 1995; 39(3): 315-325.

238. Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, Watts L, Wessely S, Wright D et al. Development of a fatigue scale. J Psychosom Res 1993; 37(2): 147-153.

239. Reisberg B, Ferris SH. Brief Cognitive Rating Scale (BCRS). Psychopharmacol Bull 1988; 24(4): 629-636.

240. Galen Research. Quality of Life in Depression Scale (QLDS) [online]. In: PROQOLID Patient-Reported Outcome and Quality Of Life Instruments Database. 07.2007 [Zugriff: 02.04.2008]. URL: http://www.proqolid.org/instruments/quality_of_life_in_depression_scale_qlds.

241. Bosc M, Dubini A, Polin V. Development and validation of a social functioning scale, the Social Adaptation Self-evaluation Scale. Eur Neuropsychopharmacol 1997; 7(Suppl 1): S57-S70.

Anhang A: Suchstrategien

MEDLINE (Ovid)

In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid Medline, Ovid Medline Daily Update

Recherchezeitraum: unbegrenzt

Recherche durchgeführt am: 13.12.2007 und 17.02.2009

#	**Searches**
1	(mirtazapine or 61337-67-5).rn.
2	mirtazapin$.ab,ti,nm.
3	(Remeron or Zispin or Norset or Remergil or Rexer or ORG 3770).ab,ti,nm.
4	Bupropion/
5	Bupropion$.ab,ti,nm.
6	34841-39-9.rn.
7	(Amfebutamone or Quomen or Wellbutrin or Elontril).ab,ti,nm.
8	(reboxetine or 98769-81-4).rn.
9	reboxetin$.ab,ti,nm.
10	(Vestra or Edronax or Solvex).ab,ti,nm.
11	or/1-10
12	(depression$ or depressed or depressive).ab,ti.
13	exp Depressive Disorder/
14	Depressive Disorder, Major/
15	Depression/dt
16	Affective Disorders, Psychotic/
17	(dysthymi$ or affective disorder?).ab,ti.
18	anxiety.ab,ti.
19	or/12-18
20	CONTROLLED CLINICAL TRIAL.pt.
21	RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS/
22	RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC/
23	RANDOM ALLOCATION/
24	DOUBLE BLIND METHOD/
25	SINGLE BLIND METHOD/

#	**Searches**
26	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.pt.
27	or/20-26
28	ANIMALS/ not HUMANS/
29	27 not 28
30	CLINICAL TRIAL.pt.
31	exp CLINICAL TRIALS AS TOPIC/
32	(clinic$ adj25 trial$).tw.
33	((singl$ or doubl$ or trebl$ or tripl$) adj (blind$ or mask$)).tw.
34	PLACEBOS/
35	placebo$.tw.
36	random$.tw.
37	RESEARCH DESIGN/
38	(latin adj square).tw.
39	or/30-38
40	39 not 28
41	40 not 29
42	29 or 41
43	and/11,19,42

Medline (Pubmed)

Recherchezeitraum: unbegrenzt

Recherche durchgeführt am: 13.12.2007 und 17.02.2009

Search	Most Recent Queries
#1	Search ((Tetracyc*[TI] AND Antidepress*[TI]) OR (Dopamin*[TI] AND Inhibitor*[TI]) OR ((Noradrenalin*[TI] OR Adrenerg*[TI]) AND Inhibitor*[TI]) OR (Mirtazapin* OR Bupropion* OR Reboxetin*)) AND (depress* OR affective disorder* OR dysthymi*) AND (systematic[sb])

Medline (Pubmed)

Recherche durchgeführt am: 17.02.2009

Search	Most Recent Queries
#4	Search mirtazapin*[TIAB] OR Remeron [TIAB] OR Zispin[TIAB] OR Norset[TIAB] OR Remergil[TIAB] OR Rexer[TIAB] OR "ORG 3770"[TIAB]
#5	Search Bupropion*[TIAB] OR Amfebutamone[TIAB] OR Quomen[TIAB] OR Wellbutrin[TIAB] OR Elontril[TIAB]
#6	Search reboxetin*[TIAB] OR Vestra[TIAB] OR Edronax[TIAB] OR Solvex[TIAB]
#7	Search #4 or #5 or #6
#8	Search depression[TIAB] OR depressions[TIAB] OR depressed[TIAB] OR depressive[TIAB] OR dysthymi*[TIAB] OR affective disorder*[TIAB] OR anxiety[TIAB]
#9	Search #7 AND #8
#10	Search publisher[sb] or in process[sb]
#11	*Search #9 AND #10*

EMBASE (Ovid)

1980 to 2009 February 13

Recherchezeitraum: unbegrenzt

Datum der Recherche: 13.12.2007 und 17.02.2009

#	**Searches**
1	exp DEPRESSION/di, dt, th
2	exp MAJOR DEPRESSION/dt
3	DYSTHYMIA/dt
4	(depression$ or depressed or depressive).ab,ti.
5	(dysthymi$ or affective disorder?).ab,ti.
6	anxiety.ab,ti.
7	or/1-6
8	MIRTAZAPINE/
9	Mirtazapin$.ab,ti,tn.
10	61337-67-5.rn.
11	(Remeron or Zispin or Norset or Remergil or Rexer or ORG 3770).ab,ti,tn.
12	AMFEBUTAMONE/
13	Bupropion$.ab,ti,tn.
14	(31677-93-7 or 34911-55-2).rn.
15	(Amfebutamone or Quomen or Wellbutrin or Elontril).ab,ti,tn.
16	REBOXETINE/
17	reboxetin$.ab,ti,tn.
18	98769-81-4.rn.
19	(Vestra or Edronax or Solvex).ab,ti,tn.
20	or/8-19
21	((singl$ or doubl$ or trebl$ or tripl$) adj blind$ or mask$)).tw.
22	placebo$.ab,ti.
23	random$.ab,ti.
24	(Clinic$ adj3 trial$).ti,ab.
25	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/
26	CONTROLLED CLINICAL TRIAL/
27	RANDOMIZATION/ OR RANDOM SAMPLE/
28	SINGLE BLIND PROCEDURE/ OR DOUBLE BLIND PROCEDURE/
29	or/21-28
30	system$ review$.ab,ti.
31	((pool$ or meta) and analys$).ab,ti.
32	metaanalys$.ab,ti.

#	**Searches**
33	(medline or embase or cochrane).ab,ti.
34	(review? and search$).ab,ti.
35	SYSTEMATIC REVIEW/
36	META ANALYSIS/
37	(MEDLINE OR COCHRANE LIBRARY OR EMBASE).SH.
38	or/30-37
39	or/29,38
40	(depression? or depressed or depressive or dysthymi$ or affective disorder? or anxiety).ti.
41	(Mirtazapin$ or Remeron or Zispin or Norset or Remergil or Rexer or ORG 3770).ti.
42	(Bupropion$ or Amfebutamone or Quomen or Wellbutrin or Elontril).ti.
43	(Reboxetin$ or Vestra or Edronax or Solvex).ti.
44	40 and (41 or 42 or 43)
45	limit 44 to abstracts
46	44 not 45
47	and/7,20,39
48	or/46-47

BIOSIS (Ovid)

Previews 1969 to 2009 Week 10

Recherchezeitraum: unbegrenzt

Datum der Recherche: 13.12.2007 und 17.02.2009

#	**Searches**
1	mirtazapin$.mp.
2	(61337-67-5 or 85650-52-8).rn.
3	(Remeron or Zispin or Norset or Remergil or Rexer or ORG 3770).ab,ti.
4	Bupropion$.mp.
5	(31677-93-7 or 34911-55-2).rn.
6	(Amfebutamone or Quomen or Wellbutrin or Elontril).ab,ti.
7	reboxetin$.mp.
8	(98769-81-4 or 71620-89-8).rn.
9	(Vestra or Edronax or Solvex).ab,ti.
10	or/1-9
11	(depression$ or depressed or depressive).mp.
12	dysthymi$.mp.
13	affective disorder?.mp.
14	or/11-13
15	(random$ or Placebo$).mp.
16	((singl$ or doubl$ or trebl$ or tripl$) adj6 (blind$ or mask$)).mp.
17	(Clinic$ adj6 (trial$ or Stud$)).mp.
18	(cross over or crossover).mp.
19	Clinical trial.cb.
20	or/15-19
21	system$ review$.mp.
22	((pool$ or meta) and analys$).mp.
23	(metaanalys$ or meta analysis).mp.
24	(medline or embase or cochrane).mp.
25	(review? and search$).mp.
26	or/21-25

#	Searches
27	or/20,26
28	(depression? or depressed or depressive or dysthymi$ or affective disorder?).ti.
29	(mirtazapin$ or Remeron or Zispin or Norset or Remergil or Rexer or ORG 3770).ti.
30	(Bupropion$ or Amfebutamone or Quomen or Wellbutrin or Elontril).ti.
31	(reboxetin$ or Vestra or Edronax or Solvex).ti.
32	28 and (29 or 30 or 31)
33	limit 32 to abstracts
34	32 not 33
35	and/10,14,27
36	or/34-35

PsycINFO (Ovid)

1967 to February Week 2 2009

Recherchezeitraum: unbegrenzt

Datum der Recherche: 13.12.2007 und 17.02.2009

#	Searches
1	exp MAJOR DEPRESSION/
2	DYSTHYMIC DISORDER/
3	"DEPRESSION (EMOTION)"/
4	SEASONAL AFFECTIVE DISORDER/
5	(depression$ or depressed or depressive).ab,ti.
6	Affective disorder?.ab,ti.
7	dysthymi$.ab,ti.
8	or/1-7
9	BUPROPION/
10	Bupropion$.ab,ti.
11	(Amfebutamone or Quomen or Wellbutrin or Elontril).ab,ti.
12	mirtazapin$.ab,ti.
13	(Remeron or Zispin or Norset or Remergil or Rexer or ORG 3770).ab,ti.
14	reboxetin$.ab,ti.

#	**Searches**
15	(Vestra or Edronax or Solvex).ab,ti.
16	or/9-15
17	RANDOM SAMPLING/
18	PLACEBO/
19	((singl$ or doubl$ or trebl$ or tripl$) adj (blind$ or mask$)).tw.
20	(placebo$ or random$).ab,ti.
21	(Clinic$ adj6 trial$).ti,ab.
22	treatment outcome clinical trial.md.
23	clinical trials/ or experimental design/
24	or/17-23
25	system$ review$.ab,ti.
26	((pool$ or meta) and analys$).ab,ti.
27	metaanalys$.ab,ti.
28	(medline or embase or cochrane).ab,ti.
29	(review? and search$).ab,ti.
30	META ANALYSIS/
31	(literature review or meta analysis or systematic review).md.
32	or/25-31
33	or/24,32
34	and/8,16,33

Cochrane Library (Wiley)

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

Recherchezeitraum: unbegrenzt

Datum der Recherche: 13.12.2007 und 17.02.2009

ID	Search
#1	(mirtazapin*):ti,ab,kw
#2	(Remeron or Zispin or Norset or Remergil or Rexer or ORG 3770):ti,ab
#3	(Bupropion*):ti,ab,kw
#4	(Amfebutamone or Quomen or Wellbutrin or Elontril):ti,ab
#5	(reboxetin*):ti,ab,kw
#6	(Vestra or Edronax or Solvex):ti,ab
#7	MeSH descriptor Bupropion explode all trees
#8	(depression* or depressed or depressive):ti,ab
#9	(dysthymi* or affective disorder*):ti,ab
#10	anxiety:ti,ab
#11	MeSH descriptor Depressive Disorder explode all trees
#12	MeSH descriptor Depressive Disorder, Major explode all trees
#13	MeSH descriptor Affective Disorders, Psychotic explode all trees
#14	MeSH descriptor Depression, this term only with qualifier: DT
#15	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)
#16	(#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14)
#17	(#15 AND #16)

Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen

Ausschlussgrund Nicht-Erfüllung E1 (zusammen mit A2 und A3; Population, N=64)

1. Blaeser-Kiel G. Depression: Bupropion bei Patienten mit prädominanter Anhedonie und Apathie. Psychopharmakotherapie 2008; 15(1): 42-43.

2. Brown RA, Niaura R, Lloyd-Richardson EE, Strong DR, Kahler CW, Abrantes AM et al. Bupropion and cognitive-behavioral treatment for depression in smoking cessation. Nicotine Tob Res 2007; 9(7): 721-730.

3. Cankurtaran ES, Soygur AH, Ozalp E, Turhan L. Mirtazapine versus tricyclic antidepressants for the treatment of depression, anxiety and distressing symptoms of cancer. Eur Neuropsychopharmacol 2006; 16(Suppl 4): S324-S325.

4. Catley D, Harris KJ, Okuyemi KS, Mayo MS, Pankey E, Ahluwalia JS. The influence of depressive symptoms on smoking cessation among African Americans in a randomized trial of bupropion. Nicotine Tob Res 2005; 7(6): 859-870.

5. Chen G, Gu G, Li C. A study of mirtazapine and venlafaxine in the treatment of depression [Chinesisch]. Journal of Clinical Psychological Medicine 2003; 13(2): 77-79.

6. Chen JD, Guo XF, Luo Q, Xun GL, Chen YG. A randomized and double-blinded clinical trial of reboxetine mesylate for treatment of depression. Chinese Journal of New Drugs 2006; 15(19): 1679-1681.

7. Chen Q. The control study of mirtazapine versus fluoxetine in the treatment of depression [Chinesisch]. Chinese Journal of Health Psychology 2005; 13(1): 25-26.

8. Daviss WB, Bentivoglio P, Racusin R, Brown KM, Bostic JQ, Wiley L. Bupropion sustained release in adolescents with comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder and depression. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001; 40(3): 307-314.

9. Daviss WB, Perel JM, Brent DA, Axelson DA, Rudolph GR, Gilchrist R et al. Acute antidepressant response and plasma levels of bupropion and metabolites in a pediatric-aged sample: an exploratory study. Ther Drug Monit 2006; 28(2): 190-198.

10. Daviss WB, Perel JM, Rudolph GR, Axelson DA, Gilchrist R, Nuss S et al. Steady-state pharmacokinetics of bupropion SR in juvenile patients. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2005; 44(4): 349-357.

11. Dufresne RL, Kass DJ, Becker RE. Bupopropion and thiothixene versus placebo and thiothixene in the treatment of depression in schizophrenia. Drug Dev Res 1988; 12(3-4): 259-266.

12. El-Mallakh RS. Bupropion manic induction during euthymia, but not during depression. Bipolar Disord 2001; 3(3): 159-160.

13. Evins AE, Alpert JE, Pava J, Petersen TJ, Farabaugh AH, Fava M. A double blind placebo controlled trial of bupropion added to nicotine patch and cognitive behavioral therapy in smokers with current or past unipolar depressive disorder. Neuropsychopharmacology 2005; 30(Suppl 1): S91.

14. Freynhagen R, Muth-Selbach U, Lipfert P, Stevens MF, Zacharowski K, Tolle TR et al. The effect of mirtazapine in patients with chronic pain and concomitant depression. Curr Med Res Opin 2006; 22(2): 257-264.

15. Glod CA, Lynch A, Berkowitz C, Hennen J, Baldessarini RJ. Bupropion versus citalopram versus placebo in adolescents with major depression. 157th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 01.-06.05.2004; New York, USA.

16. Glod CA, Lynch A, Flynn E, Berkowitz C, Baldessarini RJ. Open trial of bupropion SR in adolescent major depression. J Child Adolesc Psychiatr Nurs 2003; 16(3): 123-130.

17. Goodman WK, Murphy TK, Storch EA. Risk of adverse behavioral effects with pediatric use of antidepressants. Psychopharmacology (Berl) 2007; 191(1): 87-96.

18. Goyal N, Sinha VK. Mirtazapine-induced manic switch in adolescent unipolar depression. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry 2008; 42(12): 1070-1071.

19. Gualtieri CT, Johnson LG. Antidepressant side effects in children and adolescents. J Child Adolesc Psychopharmacol 2006; 16(1-2): 147-157.

20. Gualtieri CT, Johnson LG. Bupropion normalizes cognitive performance in patients with depression. MedGenMed 2007; 9(1): 22.

21. Haapasalo-Pesu KM, Vuola T, Lahelma L, Marttunen M. Mirtazapine in the treatment of adolescents with major depression: an open-label, multicenter pilot study. J Child Adolesc Psychopharmacol 2004; 14(2): 175-184.

22. Hang R, Xu P, Wang R. A comparative study of mirtazapine and paroxetine in the treatment of depression [Chinesisch]. Shandong Archives of Psychiatry 2005; 18(4): 225-226.

23. Hintikka U, Marttunen M, Pelkonen M, Laukkanen E, Viinamaki H, Lehtonen J. Improvement in cognitive and psychosocial functioning and self image among adolescent inpatient suicide attempters. BMC Psychiatry 2006; 6: 58.

24. Ilankovic AN, Lakovic T, Ilankovic N, Ilankovic V, Ilankovic LM. Disorders of sleep-wake cycle, depression and addiction by youths: the role of mirtazapine. Int J Neuropsychopharmacol 2006; 9(Suppl 1): S185.

25. Katona C, Bercoff E, Chiu E, Tack P, Versiani M, Woelk H. Reboxetine versus imipramine in the treatment of elderly patients with depressive disorders: a double-blind randomised trial. J Affect Disord 1999; 55(2-3): 203-213.

26. Katona CL. Reboxetine is as effective and better tolerated than imipramine in elderly patients with depression. 151st Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 30.05.-04.06.1998; Toronto, Kanada.

27. Killen JD, Robinson TN, Ammerman S, Hayward C, Rogers J, Samuels D et al. Major depression among adolescent smokers undergoing treatment for nicotine dependence. Addict Behav 2004; 29(8): 1517-1526.

28. Li HF, Ma C, Chen YG, Fan JX, Gu NF. Clinical effect of reboxetine in the treatment of anxiety in depressive patients [Chinesisch]. Chinese Journal of Clinical Pharmacy 2006; 15(6): 339-342.

29. Li J, Meng HQ, Deng W. Mirtazapine and fluoxetine in the treatment of cardiovascular neurosis with depression [Chinesisch]. Chinese Mental Health Journal 2005; 19(9): 637-639.

30. Li L, Zhang H, Chen J. A control study on the curative effect and reliability of reboxetine with fluoxetine for treatment of depression [Chinesisch]. Chinese Journal of Behavioral Medical Science 2006; 15(8): 721-722.

31. Li N, Ji WD, Zhang DH, Li Y. Efficacy and safety of reboxetine versus fluoxetine for the elders with depression [Chinesisch]. Chinese Journal of New Drugs 2006; 15(19): 1682-1684.

32. Li T, Ma C. A randomized and double-blind controlled clinical trial of reboxetine for treatment of depression [Chinesisch]. International Medicine and Health Guidance News 2004; 10(16): 173-175.

33. Liu P. A study of mirtazapine and venlafaxine in the treatment of depression. Health Psychology Journal 2004; 12(1): 15-16.

34. Ma X, Gao C, Tan Q, Xu X, Chu Z, Zhang M et al. Bupropion SR and fluoxetine in treatment of depression in multicenter clinical trial [Chinesisch]. Journal of Xi'an Jiaotong University (Medical Sciences) 2007; 28(5): 533-536, 543.

35. 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.

36. Niedermaier N, Bohrer E, Schulte K, Schlattmann P, Heuser I. Prevention and treatment of poststroke depression with mirtazapine in patients with acute stroke. J Clin Psychiatry 2004; 65(12): 1619-1623.

37. Ning J, Lu D. Observation of the clinical efficacy and safety of mirtazapine on elder depression treatment. Clinical Pharmaceuticals 2004; 13(5): 63-64.

38. Papakostas GI, Petersen TJ, Burns AM, Fava M. Adjunctive atomoxetine for residual fatigue in major depressive disorder. J Psychiatr Res 2006; 40(4): 370-373.

39. Pearlstein TB, Stone AB, Lund SA, Scheft H, Zlotnick C, Brown WA. Comparison of fluoxetine, bupropion, and placebo in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. J Clin Psychopharmacol 1997; 17(4): 261-266.

40. Peng J, Xu Y, Piao Set a. A comparative study of mirtazapine and paroxetine for depressed patients [Chinesisch]. Medical Journal of Chinese People Health 2004; 16(11): 664-665.

41. Rampello L, Alvano A, Chiechio S, Raffaele R, Vecchio I, Malaguarnera M. An evaluation of efficacy and safety of reboxetine in elderly patients affected by "retarded" post-stroke depression. A random, placebo-controlled study. Arch Gerontol Geriatr 2005; 40(3): 275-285.

42. Rampello L, Chiechio S, Nicoletti G, Alvano A, Vecchio I, Raffaele R et al. Prediction of the response to citalopram and reboxetine in post-stroke depressed patients. Psychopharmacology (Berl) 2004; 173(1-2): 73-78.

43. Reed MD, Findling R, Boyle K, Van den Heuvel M, Blumer J. Single-dose pharmacokinetics (PK) of mirtazapine (M) and its demethyl metabolite (MET) in depressed children and adolescents. Clin Pharmacol Ther 2002; 71(2): P41.

44. Stern WC, Harto-Truax N, Bauer N. Efficacy of bupropion in tricyclic-resistant or intolerant patients. J Clin Psychiatry 1983; 44(5 Pt 2): 148-152.

45. Tang Z, Li M. Mirtazapine compared with paroxetine in depressed patients with anxiety symptoms [Chinesisch]. Chinese Mental Health Journal 2005; 19(9): 643-645.

46. Taragano FE, Allegri R, Vicario A, Bagnatti P, Lyketsos CG. A double blind, randomized clinical trial assessing the efficacy and safety of augmenting standard antidepressant therapy with nimodipine in the treatment of 'vascular depression'. Int J Geriatr Psychiatry 2001; 16(3): 254-260.

47. Tian Gq, Liang Sl, Qin Gx. Venlafaxine extended release and mirtazapine in patients with treatment resistant depression [Chinesisch]. Zhongguo Xinyao yu Linchuang Zazhi 2007; 26(9): 688-691.

48. Timotijevic I, Todorovic M. The noradrenergic and selective serotoninergic antidepressant mirtazapin (Remeron): new possibilities in treating depression [Serbisch]. Psihijatrija Danas 2000; 32(1 Suppl 1): 17-26.

49. Toren P. Phase 3 reboxetine treatment in depressed children and adolescents an 8-week, open study [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.01.2007 [Zugriff am 06.03.2009]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00426946.

50. Wang A, Zhu W. Efficacy and safety of mirtazapine versus clomipramine in patients with depression and anxiety [Chinesisch]. Shanghai Archives of Psychiatry 2006; 18(1): 24-26.

51. Wang C, Zhang H, Gao C, Zhang X, Cao Y. The double-blind controlled trial of bupropion and amitriptyline in the treatment of 229 patients with depressive disorders. Acta Pharmacol Sin 2006; 27(Suppl 1): 198.

52. Wang J, Yang C, Wang Y. Comparative study of citalopram vs. mirtazapine in treatment of senile depressive patients [Chinesisch]. China Journal of Health Psychology 2006; 14(5): 552-553.

53. Wang X, Zhang B, Li J, Sun XL. Double-blind, double-dummy, randomized controlled trials of Bupropion hydrochloride sustained-release tablets for depression [Chinesisch]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine 2007; 7(6): 409-414.

54. Wu Y. Controlled study of mirtazapine vs. venlafaxine in the treatment of depression [Chinesisch]. Journal of Clinical Psychosomatic Diseases 2006; 12(2): 111-112.

55. Xie N, Yan Y, Di L. A comparative study of mirtazapine and efexor XR for depressive patients [Chinesisch]. Medical Journal of Chinese People Health 2004; 16(2): 75-76.

56. Xie N, Zhao H, Di L. A comparative study of mirtazapine and fluoxetine for depressive patients [Chinesisch]. Sichuan Mental Health 2004; 17(1): 32-34.

57. Xiong P, Xuan X, Wang J. A comparative study of mirtazapine and imipramine for depressive patients [Chinesisch]. Shanghai Archives of Psychiatry 2003; 15(2): 93-95.

58. Yang L, Yang K, Li Y. Clinical comparative study on mirtazapine and venlafaxine used in treating depression [Chinesisch]. Nervous Diseases and Mental Health 2005; 5(4): 271-273.

59. Yang X, Wang H, Shao G. Comparative study of reboxetine and paroxetine in the treatment of depression [Chinesisch]. Journal of Clinical Psychosomatic Diseases 2006; 12(6): 413-415.

60. Yao X. Study of the treatment of depression with mirtazapine, trazodone and maprotiline [Chinesisch]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology 2006; 15(4): 202-203.

61. Zhang J, Liu T, Zhao J. The control study of mirtazapine versus fluoxetine in the treatment of depression [Chinesisch]. Shanghai Archives of Psychiatry 2003; 15(6): 351-354.

62. Zhang J, Liu T, Zhao J, Hao W, Xie G, Su L et al. Control study of mirtazapine and fluoxetine in therapy of depression [Chinesisch]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation 2003; 7(30): 4102-4104.

63. Zheng H. Control study on clinical effect of mirtazapine in treatment depression [Chinesisch]. Chinese Journal of Health Psychology 2005; 13(6): 440-442.

64. Zourkova A. Effect of mirtazapine and paroxetine on residual symptoms of depressive disorders and their effect on P450 CYP 2D6 activity. Homeost Health Dis 2001; 41(6): 242-249.

Ausschlussgrund Nicht-Erfüllung E2 (Intervention; N=138)

1. Adeoye OM, Sweet RA, Pollock BG, Miller MD, Mulsant BH, Kastango KB et al. Bupropion plasma concentration and antidepressant response in elderly patients: a prospective, randomized, double-blind study. International Journal of Geriatric Psychopharmacology 2000; 2(3): 132-136.

2. Ajac IK, Giroux LJ, Hill JA. Bupropion: study of treatment in depressed patients. J Fla Med Assoc 1983; 70(5): 356-360.

3. Barnett PG, Wong W, Hall S. The cost-effectiveness of a smoking cessation program for out-patients in treatment for depression. Addiction 2008; 103(5): 834-840.

4. Batey S, Ascher JA, Donahue RMJ, Houser TL. Comparison of the safety and efficacy of bupropion sustained release and paroxetine in elderly depressed outpatients. Eur Neuropsychopharmacol 1998; 8(Suppl 2): S202.

5. Batey SR, Hughes AR, Ascher JA, Donahue RMJ. A comparison of the effects of bupropion SR and sertraline on sexual functioning in depressed outpatients Eur Neuropsychopharmacol 1998; 8(Suppl 2): S183.

6. Branconnier RJ, Cole JO, Oxenkrug GF, Ghazvinian S, Dessain EC, Spera KF et al. Cardiovascular effects of imipramine and bupropion in aged depressed patients. Psychopharmacol Bull 1983; 19(4): 658-662.

7. Bremner JD, Wingard P, Walshe TA. Safety of mirtazapine in overdose. J Clin Psychiatry 1998; 59(5): 233-235.

8. Bruijn JA, Moleman P, Mulder PG, Van den Broek WW. Comparison of 2 treatment strategies for depressed inpatients: imipramine and lithium addition or mirtazapine and lithium addition. J Clin Psychiatry 1998; 59(12): 657-663.

9. Bruijn JA, Moleman P, Mulder PG, Van den Broek WW. Depressed in-patients respond differently to imipramine and mirtazapine. Pharmacopsychiatry 1999; 32(3): 87-92.

10. Caligiuri MP, Gentili V, Eberson S, Kelsoe J, Rapaport M, Gillin JC. A quantitative neuromotor predictor of antidepressant non-response in patients with major depression J Affect Disord 2003; 77(2): 135-141.

11. Campayo JG, Sobradiel N, Alda M, Mas A, Andres E, Magallon R et al. Effectiveness of topiramate for tobacco dependence in patients with depression; a randomised, controlled trial. BMC Fam Pract 2008; 9: 28.

12. Chouihard G, Annable L. Absence of orthostatic hypotension in depressed patients treated with bupropion. Prog Neuropsychopharmacol 1981; 5(3): 291-292.

13. Chouinard G. Bupropion and amitriptyline in the treatment of depressed patients. J Clin Psychiatry 1983; 44(5 Pt 2): 121-129.

14. Chouinard G, Annable L, Langlois R. Absence of orthostatic hypotension in depressed patients treated with bupropion. Prog Neuropsychopharmacol 1981; 5(5-6): 483-490.

15. Clayton AH, Croft HA, Horrigan JP, Wightman DS, Krishen A, Richard NE et al. Bupropion extended release compared with escitalopram: effects on sexual functioning and antidepressant efficacy in 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies. J Clin Psychiatry 2006; 67(5): 736-746.

16. Clayton AH, Thase ME, Haight BR, Harriett AE, Richard NE, Goodale EP. Comparison of bupropion extended release and venlafaxine extended release for the treatment of depression: a double-blind, multicentre trial. Eur Neuropsychopharmacol 2006; 16(Suppl 4): S316.

17. Coleman CC, Cunningham LA, Foster VJ, Batey SR, Donahue RM, Houser TL et al. Sexual dysfunction associated with the treatment of depression: a placebo-controlled comparison of bupropion sustained release and sertraline treatment. Ann Clin Psychiatry 1999; 11(4): 205-215.

18. Coleman CC, King BR, Bolden-Watson C, Book MJ, Segraves RT, Richard N et al. A placebo-controlled comparison of the effects on sexual functioning of bupropion sustained release and fluoxetine. Clin Ther 2001; 23(7): 1040-1058.

19. Croft H, Houser TL, Jamerson BD, Leadbetter R, Bolden-Watson C, Donahue R et al. Effect on body weight of bupropion sustained-release in patients with major depression treated for 52 weeks. Clin Ther 2002; 24(4): 662-672.

20. Croft H, Houser TL, Jamerson BD, Leadbetter R, Bolden-Watston C, Donahue R et al. Erratum: "Effect on body weight of bupropion sustained-release in patients with major depression treated for 52 weeks" (Clin Ther 2002; 24(4): 662-672). Clin Ther 2002; 24(9): 1481.

21. Croft H, Settle E Jr, Houser T, Batey SR, Donahue RM, Ascher JA. A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. Clin Ther 1999; 21(4): 643-658.

22. Croft HA, Ascher JA, Batey S, Houser T, Donahue R. A comparison of bupropion SR, sertraline and placebo in depressed outpatients. 152nd Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 15.-20.05.1999; Washington, USA.

23. Cunningham LA, Batey SR, Donahue RMJ, Ascher JA. Bupropion SR 150 mg once and twice daily versus placebo for the treatment of depressed outpatients. 151st Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 30.05.-04.06.1998; Toronto, Kanada.

24. Currier MB, Molina G, Kato M. A prospective trial of sustained-release bupropion for depression in HIV-seropositive and AIDS patients. Psychosomatics 2003; 44(2): 120-125.

25. Currier MB, Molina G, Robertson T, Arcey S. Treatment of depression in HIV(+) and AIDS patients with bupropion SR. 39th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; 10.-14.12.2000; San Juan, Puerto Rico.

26. De Battista C, Solvason HB, Poirier J, Kendrick E, Schatzberg AF. A prospective trial of bupropion SR augmentation of partial and non-responders to serotonergic antidepressants. J Clin Psychopharmacol 2003; 23(1): 27-30.

27. Dobkin RD, Menza M, Marin H, Allen LA, Rousso R, Leiblum SR. Bupropion improves sexual functioning in depressed minority women: an open-label switch study. J Clin Psychopharmacol 2006; 26(1): 21-26.

28. Doggrell SA. After the failure of citalopram for depression, what next? Expert Opin Pharmacother 2006; 7(11): 1515-1518.

29. Doraiswamy PM, Khan ZM, Donahue RM, Richard NE. Quality of life in geriatric depression: a comparison of remitters, partial responders, and nonresponders. Am J Geriatr Psychiatry 2001; 9(4): 423-428.

30. Dufresne RL, Becker RE, Blitzer R. Safety and efficacy of bupropion, a novel antidepressant. Drug Dev Res 1985; 6(1): 39-45.

31. Dunner DL, Kwong WJ, Houser TL, Richard NE, Donahue RM, Khan ZM. Improved health-related quality of life and reduced productivity loss after treatment with bupropion sustained release: a study in patients with major depression. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2001; 3(1): 10-16.

32. Dunner DL, Zisook S, Billow AA, Batey SR, Johnston JA, Ascher JA. A prospective safety surveillance study for bupropion sustained-release in the treatment of depression. J Clin Psychiatry 1998; 59(7): 366-373.

33. Evins AE, Culhane MA, Alpert JE, Pava J, Liese BS, Farabaugh A et al. A controlled trial of bupropion added to nicotine patch and behavioral therapy for smoking cessation in adults with unipolar depressive disorders. J Clin Psychopharmacol 2008; 28(6): 660-666.

34. Fabre LF, Brodie HK, Garver D, Zung WW. A multicenter evaluation of bupropion versus placebo in hospitalized depressed patients. J Clin Psychiatry 1983; 44(5 Pt 2): 88-94.

35. Fann WE, Halaris A, Dressler DM. Bupropion HCl in depression: a tricenter controlled study. Clin Pharmacol Ther 1981; 29(2): 244.

36. Fava M, Papakostas GI, Petersen T, Mahal Y, Quitkin F, Stewart J et al. Switching to bupropion in fluoxetine-resistant major depressive disorder. Ann Clin Psychiatry 2003; 15(1): 17-22.

37. Fava M, Rush AJ, Alpert JE, Balasubramani GK, Wisniewski SR, Carmin CN et al. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR*D report. Am J Psychiatry 2008; 165(3): 342-351.

38. Fava M, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Alpert JE, McGrath PJ et al. A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: a STAR*D report. Am J Psychiatry 2006; 163(7): 1161-1172.

39. Feighner J, Hendrickson G, Miller L, Stern W. Double-blind comparison of doxepin versus bupropion in outpatients with a major depressive disorder. J Clin Psychopharmacol 1986; 6(1): 27-32.

40. Feighner JP, Gardner EA, Johnston JA, Batey SR, Khayrallah MA, Ascher JA et al. Double-blind comparison of bupropion and fluoxetine in depressed outpatients. J Clin Psychiatry 1991; 52(8): 329-335.

41. Feighner JP, Meredith CH, Stern WC, Hendrickson G, Miller LL. A double-blind study of bupropion and placebo in depression. Am J Psychiatry 1984; 141(4): 525-529.

42. Fogel P, Mamer OA, Chouinard G, Farrell PG. Determination of plasma bupropion and its relationship to therapeutic effect. Biomed Mass Spectrom 1984; 11(12): 629-632.

43. Fortner MR, Brown K, Varia IM, Gersing KR, O'Connor C, Doraiswamy PM. Effect of bupropion SR on the quality of life of elderly depressed patients with comorbid medical disorders. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 1999; 1(6): 174-179.

44. Ginsberg DL. Bupropion effective for interferon-induced depression. Prim Psychiatry 2004; 11(8): 21-22.

45. 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 [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.04.2006 [Zugriff am 06.03.2009]. URL: http://clinicaltrials.gov/archive/NCT00316160/2006_04_19.

46. Goodale E, Weihs K, Ascher J, Richard N, Metz A. Long-term treatment with bupropion SR effectively prevents the relapse and recurrence of depression. Eur Neuropsychopharmacol 2003; 13(Suppl 4): S258-S259.

47. Goodnick PJ, Dominguez RA, DeVane CL, Bowden CL. Bupropion slow-release response in depression: diagnosis and biochemistry. Biol Psychiatry 1998; 44(7): 629-632.

48. Grunebaum MF, Oquendo MA, Burke AK, Ellis SP, Echavarria G, Brodsky BS et al. Clinical impact of a 2-week psychotropic medication washout in unipolar depressed inpatients. J Affect Disord 2003; 75(3): 291-296.

49. Guelfi JD, Ansseau M, Timmerman L, Korsgaard S, Mirtazapine-Venlafaxine Study G. Mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patients with melancholic features. J Clin Psychopharmacol 2001; 21(4): 425-431.

50. Guelfi JD, Van Hensbeek I, Ansseau M, Korsgaard S, Timmerman L. Efficacy and tolerability of mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patients with melancholia. Eur Neuropsychopharmacol 2000; 10(Suppl 3): S266.

51. Guelfi JD, Van Hensbeek 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): 245.

52. Herrera-Guzman I, Gudayol-Ferre E, Lira-Mandujano J, Herrera-Abarca J, Herrera-Guzman D, Montoya-Perez K et al. Cognitive predictors of treatment response to bupropion and cognitive effects of bupropion in patients with major depressive disorder. Psychiatry Res 2008; 160(1): 72-82.

53. Hughes S, Barnett S, Sosnouski P, Kirksey DF. A clinical trial of bupropion in the treatment of depressed outpatients. Minn Med 1984; 67(9): 501-505.

54. Jefferson JW, Rush AJ, Nelson JC, VanMeter SA, Krishen A, Hampton KD et al. Extended-release bupropion for patients with major depressive disorder presenting with symptoms of reduced energy, pleasure, and interest: findings from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 2006; 67(6): 865-873.

55. Katz SE. Bupropion treatment of refractory depression. J Clin Psychopharmacol 1987; 7(1): 51-52.

56. Kavoussi RJ, Segraves RT, Batey SRA, Hughes A, Ascher JA, Donahue RMJ. Comparison of the efficacy and safety, including sexual functioning, of bupropion sustained release in depressed outpatients. 151st Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 30.05.-04.06.1998; Toronto, Kanada.

57. Kavoussi RJ, Segraves RT, Hughes AR, Ascher JA, Johnston JA. Double-blind comparison of bupropion sustained release and sertraline in depressed outpatients. J Clin Psychiatry 1997; 58(12): 532-537.

58. Kennedy SH. Differences in sexual dysfunction between men and women with depression: a comparison before and after treatment with bupropion and paroxetine. Neuropsychopharmacology 2004; 29(Suppl 1): S148-S149.

59. Kennedy SH, Fulton KA, Bagby RM, Greene AL, Cohen NL, Rafi-Tari S. Sexual function during bupropion or paroxetine treatment of major depressive disorder. Can J Psychiatry 2006; 51(4): 234-242.

60. Kennedy SH, Fulton KA, Rafi-Tari S, Greene AL, Cohen NL, Bagby MR. Differences in sexual dysfunction between men and women with depression: a comparison before and

after treatment with bupropion and paroxetine. Int J Neuropsychopharmacol 2004; 7(Suppl 1): S446.

61. Kiev A, Masco HL, Wenger TL, Johnston JA, Batey SR, Holloman LC. The cardiovascular effects of bupropion and nortriptyline in depressed outpatients. Ann Clin Psychiatry 1994; 6(2): 107-115.

62. Kremer CM. Mirtazapine versus fluoxetine: efficacy on symptoms associated with depression. 151st Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 30.05.-04.06.1998; Toronto, Kanada.

63. Kremer CM. Mirtazapine vs fluoxetine: efficacy on symptoms associated with depression. XXIst Collegium Internationale Neuro Psychopharmacologicum; 12.-16.07.1998; Glasgow, Schottland.

64. Kremer CME, Schutte AJ, Organon NV. Mirtazapine vs fluoxetine: efficacy on symptoms associated with depression Eur Neuropsychopharmacol 1998; 8(Suppl 2): S195-S196.

65. Lam RW, Hossie H, Solomons K, Yatham LN. Citalopram and bupropion-SR: combining versus switching in patients with treatment-resistant depression. J Clin Psychiatry 2004; 65(3): 337-340.

66. Leinonen E, Skarstein J, Behnke K, Agren H, Helsdingen JT. Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram: a double-blind, randomized study in patients with major depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol 1999; 14(6): 329-337.

67. Leuchter AF, Lesser IM, Trivedi MH, Rush AJ, Morris DW, Warden D et al. An open pilot study of the combination of escitalopram and bupropion-SR for outpatients with major depressive disorder. J Psychiatr Pract 2008; 14(5): 271-280.

68. Li HF, Zhao JP, Kuang WH, Yao PF, Chen JD, Sun Xl et al. Bupropion-sustained release in treatment of depression (72 patients): a randomized, double-blind, double-dummy, multi-center clinical trial [Chinesisch]. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies 2005; 24(8): 614-618.

69. Lineberry CG, Johnston JA, Raymond RN, Samara B, Feighner JP, Harto NE et al. A fixed-dose (300 mg) efficacy study of bupropion and placebo in depressed outpatients. J Clin Psychiatry 1990; 51(5): 194-199.

70. Little JT, Ketter TA, Kimbrell TA, Danielson A, Benson B, Willis MW et al. Venlafaxine or bupropion responders but not nonresponders show baseline prefrontal and paralimbic hypometabolism compared with controls. Psychopharmacol Bull 1996; 32(4): 629-635.

71. Ma Jy, Chen Jd, Kuang Wh, Li Hf. Bupropion sustain-release in treatment of depression with anxiety [Chinesisch]. Fudan Xuebao 2008; 35(2): 252-256.

72. Ma ZW, Li MX, Yang FS, Shi YZ. Comparative study on the efficacy and safety of mirtazapine and amitriptyline in treatment of depression [Chinesisch]. Chinese Journal of New Drugs 2003; 12(10): 858-860.

73. Marttila M, Jääskeläinen J, Järvi R, Romanov M, Miettinen E, Sorri P et al. A double-blind study comparing the efficacy and tolerability of mirtazapine and doxepin in patients with major depression. Eur Neuropsychopharmacol 1995; 5(4): 441-446.

74. Masand PS, Ashton AK, Gupta S, Frank B. Sustained-release bupropion for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Am J Psychiatry 2001; 158(5): 805-807.

75. Masco HL, Kiev A, Holloman LC, Batey SR, Johnston JA, Lineberry CG. Safety and efficacy of bupropion and nortriptyline in outpatients with depression. Curr Ther Res Clin Exp 1994; 55(7): 851-863.

76. Mauskopf JA, Simeon GP, Miles MA, Westlund RE, Davidson JR. Functional status in depressed patients: the relationship to disease severity and disease resolution. J Clin Psychiatry 1996; 57(12): 588-592.

77. Meng Y, Zhang Hx, Zhang Jh. Comparative study of bupropion and sertraline in depressive disorder [Chinesisch]. Zhongguo Xinyao yu Linchuang Zazhi 2008; 27(5): 329-331.

78. Milev R, Lazowski L. Sleep architecture after switch front bupropion SR to XL in patients with depression. Int J Neuropsychopharmacol 2008; 11(Suppl 1): 187.

79. Moustgaard G. Treatment-refractory depression successfully treated with the combination of mirtazapine and lithium. J Clin Psychopharmacol 2000; 20(2): 268.

80. Muhlbacher M, Konstantinidis A, Kasper S, Eichberger G, Hinterhuber H, Hofmann P et al. Intravenous mirtazapine is safe and effective in the treatment of depressed inpatients. Neuropsychobiology 2006; 53(2): 83-87.

81. Nieuwstraten CE, Dolovich LR. Bupropion versus selective serotonin-reuptake inhibitors for treatment of depression. Ann Pharmacother 2001; 35(12): 1608-1613.

82. Nofzinger EA, Berman S, Fasiczka A, Miewald JM, Meltzer CC, Price JC et al. Effects of bupropion SR on anterior paralimbic function during waking and REM sleep in depression: preliminary findings using. Psychiatry Res 2001; 106(2): 95-111.

83. Nofzinger EA, Meltzer CC, Price JC, Thase ME. Effects of bupropion SR on anterior paralimbic function during waking and REM sleep in depression: (18F)FDG PET studies. Sleep 2001; 24(Abstract Suppl): A44-A45.

84. Nofzinger EA, Reynolds CF 3rd, Thase ME, Frank E, Jennings JR, Fasiczka AL et al. REM sleep enhancement by bupropion in depressed men. Am J Psychiatry 1995; 152(2): 274-276.

85. Nolen WA, Van den Broek WW, Birkenhager TK. Treatment with low doses of tranylcypromine resulted in a disappointing remission rate Am J Psychiatry 2007; 164(3): 524.

86. Nonacs RM, Soares CN, Viguera AC, Pearson K, Poitras JR, Cohen LS. Bupropion SR for the treatment of postpartum depression: a pilot study. Int J Neuropsychopharmacol 2005; 8(3): 445-449.

87. Othmer E, Othmer SC, Stern WC, Van Wyck Fleet J. Long-term efficacy and safety of bupropion. J Clin Psychiatry 1983; 44(5 Pt 2): 153-156.

88. Othmer SC, Othmer E, Preskorn SH, Mac D. Differential effect of amitriptyline and bupropion on primary and secondary depression: a pilot study. J Clin Psychiatry 1988; 49(8): 310-312.

89. Ott GE, Rao U, Lin KM, Gertsik L, Poland RE. Effect of treatment with bupropion on EEG sleep: relationship to antidepressant response. Int J Neuropsychopharmacol 2004; 7(3): 275-281.

90. Ott GE, Rao U, Lin KM, Poland RE. Sleep microarchitecture in depression: association with response to bupropion treatment. Sleep and Hypnosis 2002; 4(2): 77-84.

91. Paige SR, Hendricks SE, Fitzpatrick DF, Balogh S, Burke WJ. Amplitude/intensity functions of auditory event-related potentials predict responsiveness to bupropion in major depressive disorder. Psychopharmacol Bull 1995; 31(2): 243-248.

92. Pierre JM, Gitlin MJ. Bupropion-tranylcypromine combination for treatment-refractory depression. J Clin Psychiatry 2000; 61(6): 450-451.

93. Pitts WM, Fann WE, Halaris AE, Dressler DM, Sajadi C, Snyder S et al. Bupropion in depression: a tri-center placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 1983; 44(5 Pt 2): 95-100.

94. Poling J, Gonsai K, Gonzalez G, Sofuoglu M, Koste TR, Oliveto A. Efficacy of sertraline augmented with bupropion in depressed recently abstinent, cocaine-dependent patients. 65th Annual Scientific Meeting of the College on Problems of Drug Dependence; 14.-19.06.2003; Bal-Harbour, USA.

95. Politis AM, Papadimitriou GN, Theleritis CG, Psarros C, Soldatos CR. Combination therapy with amisulpride and antidepressants: clinical observations in case series of elderly patients with psychotic depression. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 2008; 32(5): 1227-1230.

96. Preskorn SH. Antidepressant response and plasma concentrations of bupropion. J Clin Psychiatry 1983; 44(5 Pt 2): 137-139.

97. Preskorn SH, Othmer SC, Lai CW, Othmer E. Tricyclic-induced electroencephalogram abnormalities and plasma drug concentrations. J Clin Psychopharmacol 1984; 4(5): 262-264.

98. Prochaska JJ, Rossi JS, Redding CA, Rosen AB, Tsoh JY, Humfleet GL et al. Depressed smokers and stage of change: implications for treatment interventions. Drug Alcohol Depend 2004; 76(2): 143-151.

99. Rao U, Ott GE, Lin KM, Gertsik L, Poland RE. Effect of bupropion on nocturnal urinary free cortisol and its association with antidepressant response. J Psychiatr Res 2005; 39(2): 183-190.

100. Reimherr FW, Cunningham LA, Batey SR, Johnston JA, Ascher JA. A multicenter evaluation of the efficacy and safety of 150 and 300 mg/d sustained-release bupropion tablets versus placebo in depressed outpatients. Clin Ther 1998; 20(3): 505-516.

101. Richou H, Ruimy P, Charbaut J, Delisle JP, Brunner H, Patris M. A multicentre, double-blind, clomipramine-controlled efficacy and safety study of Org 3770. Hum Psychopharmacol 1995; 10(4): 263-271.

102. Roose SP, Glassman AH, Giardina EG, Johnson LL, Walsh BT, Bigger JT Jr. Cardiovascular effects of imipramine and bupropion in depressed patients with congestive heart failure. J Clin Psychopharmacol 1987; 7(4): 247-251.

103. Rush AJ, Batey SR, Donahue RM, Ascher JA, Carmody TJ, Metz A. Does pretreatment anxiety predict response to either bupropion SR or sertraline? J Affect Disord 2001; 64(1): 81-87.

104. Rush AJ, Carmody TJ, Haight BR, Rockett CB, Zisook S. Does pretreatment insomnia or anxiety predict acute response to bupropion SR? Ann Clin Psychiatry 2005; 17(1): 1-9.

105. Rush AJ, Trivedi MH, Carmody TJ, Donahue RM, Houser TL, Bolden-Watson C et al. Response in relation to baseline anxiety levels in major depressive disorder treated with bupropion sustained release or sertraline. Neuropsychopharmacology 2001; 25(1): 131-138.

106. 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.

107. Rush AJ, Wightman DS, Van Meter S, Hampton KD, Krishen A, Modell JG. Bupropion XL for the treatment of adults with major depressive disorder. 45th Annual NCDEU (New Clinical Drug Evaluation Unit) Meeting; 06.-09.06.2005; Boca Raton, USA.

108. Rush AJ, Wightman DS, Vanmeter A, Hampton KD, Krishen A, Modell JG et al. Bupropion for the treatment of major depressive disorder characterized by loss of pleasure, interest and energy. Eur Neuropsychopharmacol 2005; 15(Suppl 3): S450.

109. Rush AJ, Wisniewski SR, Warden D, Luther JF, Davis LL, Fava M et al. Selecting among second-step antidepressant medication monotherapies: predictive value of clinical, demographic, or first-step treatment features. Arch Gen Psychiatry 2008; 65(8): 870-880.

110. Ryu SH, Lee SH, Lee HJ, Cha JH, Ham BJ, Han CS et al. Association between norepinephrine transporter gene polymorphism and major depression. Neuropsychobiology 2004; 49(4): 174-177.

111. Sanfilippo LC, Raby WN, Nunes EV. Temperament and character inventory dimensions change during a placebo-controlled trial of mirtazapine for patients with cocaine dependence and depression. In: Proceedings of the 70th Annual Scientific Meeting of the College on Problems of Drug Dependence; 14.-19.06.2008; San Juan, USA. 2008. S. 165.

112. Sato TL, Turnbull CD, Davidson JRT, Madakasira S. Depressive illness and placebo response. Int J Psychiatry Med 1984; 14(3): 171-179.

113. Segraves RT, Kavoussi R, Hughes AR, Batey SR, Johnston JA, Donahue R et al. Evaluation of sexual functioning in depressed outpatients: a double-blind comparison of sustained-release bupropion and sertraline treatment. J Clin Psychopharmacol 2000; 20(2): 122-128.

114. Settle EC, Stahl SM, Batey SR, Johnston JA, Ascher JA. Safety profile of sustained-release bupropion in depression: results of three clinical trials. Clin Ther 1999; 21(3): 454-463.

115. Stein MD, Anderson BJ, Solomon DA, Herman DS, Ramsey SE, Brown RA et al. Reductions in HIV risk behaviors among depressed drug injectors. Am J Drug Alcohol Abuse 2005; 31(3): 417-432.

116. Stern WC, Harto-Truax N. Two multicenter studies of the antidepressant effects of bupropion HCl versus placebo. Psychopharmacol Bull 1980; 16(3): 43-46.

117. Szabo Z, Argyelan M, Kanyo B, Juhasz A, Kovacs ZS, Pavics L et al. The effect of bupropion on the activity of dopamine transporter in depression: Preliminary results. Eur Neuropsychopharmacol 2003; 13(Suppl 4): S210.

118. 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.

119. 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.

120. Thase ME, Haight BR, Richard N, Rockett CB, Mitton M, Modell JG et al. Remission rates following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials. J Clin Psychiatry 2005; 66(8): 974-981.

121. Tomarken AJ, Dichter GS, Freid C, Addington S, Shelton RC. Assessing the effects of bupropion SR on mood dimensions of depression. J Affect Disord 2004; 78(3): 235-241.

122. Trivedi MH, Rush AJ, Batey SR, Donahue RMJ, Carmody TJ, Houser TL et al. Baseline anxiety does not predict antidepressant response to bupropion sustained release or sertraline. Int J Neuropsychopharmacol 2000; 3(Suppl 1): 234.

123. Trivedi MH, Rush AJ, Carmody TJ, Donahue RM, Bolden-Watson C, Houser TL et al. Do bupropion SR and sertraline differ in their effects on anxiety in depressed patients? J Clin Psychiatry 2001; 62(10): 776-781.

124. Van Moffaert M, De Wilde J, Vereecken A, Dierick M, Evrard JL, Wilmotte J et al. Mirtazapine is more effective than trazodone: a double-blind controlled study in hospitalized patients with major depression. Int Clin Psychopharmacol 1995; 10(1): 3-9.

125. Vasile D, Vasiliu O, Vasile M, Cretu O, Ojog D. Bupropion SR augmentation strategy in mirtazapine major depressive disorder incomplete responders. Int J Neuropsychopharmacol 2008; 11(Suppl 1): 197.

126. Versiani M, Moreno R, Ramakers-van Moorsel CJA, Schutte AJ. Comparison of the effects of mirtazapine and fluoxetine in severely depressed patients. CNS Drugs 2005; 19(2): 137-146.

127. Weihs K, Bolden Watson C, Houser TL, Batey SR, Ascher JA, Donahue RMJ et al. Long-term treatment of depression with bupropion sustained release. Int J Neuropsychopharmacol 2000; 3(Suppl 1): 236.

128. Weihs KL, Houser T, Batey SR, Ascher JA, Watson CB, Donahue RMJ et al. Long-term treatment of depression with bupropion sustained release. 155th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 18.-23.05.2002; Philadelphia, USA.

129. Weihs KL, Houser TL, Batey SR, Ascher JA, Bolden-Watson C, Donahue RMJ et al. Continuation phase treatment with bupropion SR effectively decreases the risk for relapse of depression. Biol Psychiatry 2002; 51(9): 753-761.

130. Weihs KL, Settle EC Jr, Batey SR, Houser TL, Donahue RM, Ascher JA. Bupropion sustained release versus paroxetine for the treatment of depression in the elderly. J Clin Psychiatry 2000; 61(3): 196-202.

131. Weisler RH, Johnston JA, Lineberry CG, Samara B, Branconnier RJ, Billow AA. Comparison of bupropion and trazodone for the treatment of major depression. J Clin Psychopharmacol 1994; 14(3): 170-179.

132. Wenger TL, Cohn JB, Bustrack J. Comparison of the effects of bupropion and amitriptyline on cardiac conduction in depressed patients. J Clin Psychiatry 1983; 44(5 Pt 2): 174-175.

133. Wheatley D, Kremer C. A randomized, double-blind comparison of mirtazapine and fluoxetine in patients with major depression [P.1.070]. Eur Neuropsychopharmacol 1997; 7(Suppl 2): S157.

134. Wheatley DP, Van Moffaert M, Timmerman L, Kremer CM. Mirtazapine: efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder. J Clin Psychiatry 1998; 59(6): 306-312.

135. Whyte EM, Basinski J, Farhi P, Dew MA, Begley A, Mulsant BH et al. Geriatric depression treatment in nonresponders to selective serotonin reuptake inhibitors. J Clin Psychiatry 2004; 65(12): 1634-1641.

136. Zisook S, Shuchter SR, Pedrelli P, Sable J, Deaciuc SC. Bupropion sustained release for bereavement: results of an open trial. J Clin Psychiatry 2001; 62(4): 227-230.

137. Zivkov M, De Jongh GD. Org 3770 versus amitriptyline: a 6-week randomized double-blind multicentre trial in hospitalized depressed patients. Hum Psychopharmacol 1995; 10(3): 173-180.

138. Zung WW, Brodie HK, Fabre L, McLendon D, Garver D. Comparative efficacy and safety of bupropion and placebo in the treatment of depression. Psychopharmacology (Berl) 1983; 79(4): 343-347.

Ausschlussgrund Nicht-Erfüllung E3 (Kontrollintervention; N=215)

1. Bupropion-induced hypomania in a patient with unipolar depression. Aust N Z J Psychiatry 2008; 42(8): 746.

2. Adetunji B, Basil B, Mathews M, Osinowo T. Mirtazapine-associated dose-dependent and asymptomatic elevation of hepatic enzymes. Ann Pharmacother 2007; 41(2): 359.

3. Aguglia E. Reboxetine in the maintenance therapy of depressive disorder in the elderly: a long-term open study. Int J Geriatr Psychiatry 2000; 15(9): 784-793.

4. Akkaya C, Sarandol A, Sivrioglu EY, Yazicioglu B, Kirli S. Comparison of effects of sertraline-reboxetine combination and venlafaxine on the loss of social functioning in major depressive disorder: a randomized, open-labeled study [Türkisch]. Yeni Symposium 2007; 45(1): 28-34.

5. Akkaya C, Sarandol A, Sivrioglu Y, Cakmak S, Altintas B, Kirli S. Effect of reboxetine on major depression and comorbid anxiety symptoms [Türkisch]. Yeni Symposium 2005; 43(4): 142-147.

6. Al-Adwani A. Re: hemorrhages during escitalopram-venlafaxine-mirtazapine combination treatment of depression Can J Psychiatry 2005; 50(13): 877-878.

7. Alamo C, Lopez-Munoz F, Rubio G, Garcia-Garcia P, Pardo A. Combined treatment with reboxetine in depressed patients with no response to venlafaxine: a 6-week follow-up study. Acta Neuropsychiatrica 2007; 19(5): 291-296.

8. Andreoli V, Carbognin G, Abati A, Vantini G. Reboxetine in the treatment of depression in the elderly: pilot study. J Geriatr Psychiatry Neurol 1999; 12(4): 206-210.

9. Arancibia P, Risco L, Iglesias G. Mirtazapine orally disintegrating tablet (ODT) for the treatment of depressive patients with insomnia and anxiety symptoms. Eur Neuropsychopharmacol 2005; 15(Suppl 3): S394.

10. Ashton AK, Rosen RC. Bupropion as an antidote for serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. J Clin Psychiatry 1998; 59(3): 112-115.

11. Bagby RM, Quilty LC, Segal ZV, McBride CC, Kennedy SH, Costa PT. Personality and differential treatment response in major depression: a randomized controlled trial comparing cognitive-behavioural therapy and pharmacotherapy. Can J Psychiatry 2008; 53(6): 361-370.

12. Baldwin D, Hawley C, Szabadi E, Burgess J, Thomson J, Bullock R et al. Reboxetine in the treatment of depression: early clinical experience in the UK. Int J Psychiatry Clin Pract 1998; 2(3): 195-201.

13. Bardenstein LM, Demin AA, Skatchedubov VY, Popov SI, Slavgorodsky YM. Mirtazapine in the treatment of double depression. Int J Neuropsychopharmacol 2004; 7(Suppl 1): S352-S353.

14. Barkin RL, Chor PN, Braun BG, Schwer WA. A trilogy case review highlighting the clinical and pharmacologic applications of mirtazapine in reducing polypharmacy for anxiety, agitation, insomnia, depression, and sexual dysfunction. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 1999; 1(5): 142-145.

15. Benazzi F. Hemorrhages during escitalopram-venlafaxine-mirtazapine combination treatment of depression. Can J Psychiatry 2005; 50(3): 184.

16. Beszlej A, Grzesiak M. Assessment of efficacy and tolerability of mirtazapine treatment of patients with depression [Polnisch]. Psychiatr Pol 2002; 36(6 Suppl): 115-123.

17. Borkowska A, Brus A, Rybakowski J. The effect of mirtazapine on working memory in patients with recurrent depression. Int J Neuropsychopharmacol 2004; 7(Suppl 1): S161-S162.

18. Borkowska A, Rybakowski J. The effect of mirtazapine on depression and performance on prefrontal tests. Eur Neuropsychopharmacol 2005; 15(Suppl 3): S423.

19. Boyarsky BK, Haque W, Rouleau MR, Hirschfeld RM. Sexual functioning in depressed outpatients taking mirtazapine. Depress Anxiety 1999; 9(4): 175-179.

20. Brown ES, Vornik LA, Khan DA, Rush AJ. Bupropion in the treatment of outpatients with asthma and major depressive disorder. Int J Psychiatry Med 2007; 37(1): 23-28.

21. Bruder GE, Stewart JW, Schaller JD, McGrath PJ. Predicting therapeutic response to secondary treatment with bupropion: dichotic listening tests of functional brain asymmetry. sychiatry Res 2007; 153(2): 137-143.

22. Camarasa X, Lopez-Martinez E, Duboc A, Khazaal Y, Zullino DF. Escitalopram/reboxetine combination in depressed patients with substance use disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2005; 29(1): 165-168.

23. Carpenter LL, Jocic Z, Hall JM, Rasmussen SA, Price LH. Mirtazapine augmentation in the treatment of refractory depression. J Clin Psychiatry 1999; 60(1): 45-49.

24. Carta MG, Zairo F, Mellino G, Hardoy MC. Add-on quetiapine in the treatment of major depressive disorder in elderly patients with cerebrovascular damage. Clin Pract Epidemol Ment Health 2007; 3: 28.

25. Carvalhal AS, De Abreu PB, Spode A, Correa J, Kapczinski F. An open trial of reboxetine in HIV-seropositive outpatients with major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2003; 64(4): 421-424.

26. Chen JL, Spinowitz N, Karwa M. Hypertriglyceridemia, acute pancreatitis, and diabetic ketoacidosis possibly associated with mirtazapine therapy: a case report. Pharmacotherapy 2003; 23(7): 940-944.

27. Choi H, Lim SW, Kim H, Kim DK. An association study between various genetic polymorphisms and mirtazapine treatment response in Koreans with major depression: serotonine, norepinephrine transporter, and BDNF genetic polymorphisms. Int J Neuropsychopharmacol 2008; 11(Suppl 1): 106.

28. Chue P. Reboxetine and treatment-refractory elderly patients with depression. Can J Psychiatry 2000; 45(7): 669.

29. Chung SK, Hwang IK, Lim ES. Are mirtazapine and venlafaxine combination therapy effective and safe in major depressive disorder? Eur Neuropsychopharmacol 2007; 17(Suppl 4): S361.

30. De Leon OA, Furmaga KM, Kaltsounis J. Mirtazapine-induced mania in a case of poststroke depression. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1999; 11(1): 115-116.

31. Delgado PL, Moreno FA, Onate L, Gelenberg AJ. Sequential catecholamine and serotonin depletion in mirtazapine-treated depressed patients. Int J Neuropsychopharmacol 2002; 5(1): 63-66.

32. Delini-Stula A, Bischof R. The results of the Swiss observational study of the new, fast-dissolving mirtazapine formulation in depressed patients. Int J Psychiatry Clin Pract 2006; 10(2): 124-130.

33. Devarajan S, Dursun SM. Citalopram plus reboxetine in treatment-resistant depression. Can J Psychiatry 2000; 45(5): 489-490.

34. Devarajan S, Dursun SM. Reboxetine plus citalopram in treatment resistant depression. Eur Neuropsychopharmacol 2000; 10(Suppl 3): S280.

35. Dichter GS, Tomarken AJ, Shelton RC, Sutton SK. Early- and late-onset startle modulation in unipolar depression. Psychophysiology 2004; 41(3): 433-440.

36. Dilsaver SC, Qamar AB, Del Medico VJ. The efficacy of bupropion in winter depression: results of an open trial. J Clin Psychiatry 1992; 53(7): 252-255.

37. Driscoll HC, Basinski J, Mulsant BH, Butters MA, Dew MA, Houck PR et al. Late-onset major depression: clinical and treatment-response variability. Int J Geriatr Psychiatry 2005; 20(7): 661-667.

38. Eller T, Vasar V, Shlik J, Maron E. Effects of bupropion augmentation on pro-inflammatory cytokines in escitalopram-resistant patients with major depressive disorder. J Psychopharmacol 18.06.2008 [Epub ahead of print].

39. Elliott AJ, Roy-Byrne PP. Mirtazapine for depression in patients with human immunodeficiency virus. J Clin Psychopharmacol 2000; 20(2): 265-267.

40. Ersoy MA, Noyan AM, Elbi H. An open-label long-term naturalistic study of mirtazapine treatment for depression in cancer patients. Clin Drug Investig 2008; 28(2): 113-120.

41. Evans L, Golshan S, Kelsoe J, Rapaport M, Resovsky K, Sutton L et al. Effects of rapid tryptophan depletion on sleep electroencephalogram and mood in subjects with partially remitted depression on bupropion. Neuropsychopharmacology 2002; 27(6): 1016-1026.

42. Fann WG, Schroeder DH, Mehta NB, Soroko FE, Maxwell RA. Clinical trial of bupropion HCl in treatment of depression. Curr Ther Res Clin Exp 1978; 23(2 Sect 2): 222-229.

43. Farah A. Relief of SSRI-induced sexual dysfunction with mirtazapine treatment. J Clin Psychiatry 1999; 60(4): 260-261.

44. Farid FF, Wenger TL, Tsai SY, Singh BN, Stern WC. Use of bupropion in patients who exhibit orthostatic hypotension on tricyclic antidepressants. J Clin Psychiatry 1983; 44(5 Pt 2): 170-173.

45. Farina B, Della Marca G, Mennuni G, Mazza S, De Risio S, Di Giannantonio M. The effects of reboxetine on human sleep architecture in depression: preliminary results. J Affect Disord 2002; 71(1-3): 273-275.

46. Fava M. The combination of buspirone and bupropion in the treatment of depression. Psychother Psychosom 2007; 76(5): 311-312.

47. Fava M, Dunner DL, Greist JH, Preskorn SH, Trivedi MH, Zajecka J et al. Efficacy and safety of mirtazapine in major depressive disorder patients after SSRI treatment failure: an open-label trial. J Clin Psychiatry 2001; 62(6): 413-420.

48. Fava M, Greist JH, Preskorn SH, Trivedi MH, Zajecka JM, Cohen M et al. An open-label study with mirtazapine in depressed patients who are SSRI treatment failures. 152nd Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 15.-20.05.1999; Washington, USA.

49. Fava M, McGrath PJ, Sheu WP, Froeschke M, Ahmed S. Switching fluoxetine to reboxetine: an efficacy and safety study in depressed patients resistant to fluoxetine. Int J Neuropsychopharmacol 2000; 3(Suppl 1): 234.

50. Fava M, McGrath PJ, Sheu WP, Reboxetine Study G. Switching to reboxetine: an efficacy and safety study in patients with major depressive disorder unresponsive to fluoxetine. J Clin Psychopharmacol 2003; 23(4): 365-369.

51. Ferguson J, Cunningham L, Merideth C, Apter J, Feighner J, Ionescu-Pioggia M et al. Bupropion in tricyclic antidepressant nonresponders with unipolar major depressive disorder. Ann Clin Psychiatry 1994; 6(3): 153-160.

52. Figiel GS, Jarvis MR. Electroconvulsive therapy in a depressed patient receiving bupropion. J Clin Psychopharmacol 1990; 10(5): 376.

53. Flores J, Iglesias G, The Venezuelan Antidepressant Study G. Effect of mirtazapine on sleep disturbance and anxiety symptoms of depression: a naturalistic study in Venezuela. J Affect Disord 2004; 78(Suppl 1): S121.

54. Freeman AM, Stankovic SM, Bradley RJ, Zhang GZ, et al. Tritiated platelet imipramine binding and treatment response in depressed outpatients. Depression 1993; 1(1): 20-23.

55. Gambi F, De Berardis D, Sepede G, Campanella D, Galliani N, Carano A et al. Effect of mirtazapine on thyroid hormones in adult patients with major depression. Int J Immunopathol Pharmacol 2005; 18(4): 737-744.

56. Gelenberg AJ, McGahuey C, Laukes C, Okayli G, Moreno F, Zentner L et al. Mirtazapine substitution in SSRI-induced sexual dysfunction. J Clin Psychiatry 2000; 61(5): 356-360.

57. Golden RN, De Vane CL, Laizure SC, Rudorfer MV, Sherer MA, Potter WZ. Bupropion in depression: II: the role of metabolites in clinical outcome. Arch Gen Psychiatry 1988; 45(2): 145-149.

58. Golden RN, Rudorfer MV, Sherer MA, Linnoila M, Potter WZ. Bupropion in depression: I. Biochemical effects and clinical response. Arch Gen Psychiatry 1988; 45(2): 139-143.

59. Goodnick PJ. Blood levels and acute response to bupropion. Am J Psychiatry 1992; 149(3): 399-400.

60. Goodnick PJ, Puig A, De Vane CL, Freund BV. Mirtazapine in major depression with comorbid generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry 1999; 60(7): 446-448.

61. Grasmäder K, Verwohlt PL, Kuhn KU, Frahnert C, Hiemke C, Dragicevic A et al. Relationship between mirtazapine dose, plasma concentration, response, and side effects in clinical practice. Pharmacopsychiatry 2005; 38(3): 113-117.

62. Grasmaeder K, Verwohlt PL, Kuehn KU, Dragicevic A, von Widdern O, Zobel A et al. Population pharmacokinetic analysis of mirtazapine. Eur J Clin Pharmacol 2004; 60(7): 473-480.

63. Grassi L, Biancosino B, Marmai L, Righi R. Effect of reboxetine on major depressive disorder in breast cancer patients: an open-label study. J Clin Psychiatry 2004; 65(4): 515-520.

64. Green BL, Krupnick JL, Chung J, Siddique J, Krause ED, Revicki D et al. Impact of PTSD comorbidity on one-year outcomes in a depression trial. J Clin Psychol 2006; 62(7): 815-835.

65. Gross PK, Nourse R, Wasser TE, Bukenya D. Safety and efficacy of bupropion extended release in treating a community sample of Hispanic and african american adults with major depressive disorder: an open-label study. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2007; 9(2): 108-112.

66. Hackett LP, Ilett KF, Rampono J, Kristensen JH, Kohan R. Transfer of reboxetine into breastmilk, its plasma concentrations and lack of adverse effects in the breastfed infant. Eur J Clin Pharmacol 2006; 62(8): 633-638.

67. Halaris A, Zhu H, Ali J, Nasrallah A, Lindsay de Vane C, Piletz JE. Down-regulation of platelet imidazoline-1-binding sites after bupropion treatment. Int J Neuropsychopharmacol 2002; 5(1): 37-46.

68. Hannan N, Hamzah Z, Akinpeloye HO, Meagher D. Venlafaxine-mirtazapine combination in the treatment of persistent depressive illness. J Psychopharmacol 2007; 21(2): 161-164.

69. Hansson M, Bodlund O, Chotai J. Patient education and group counselling to improve the treatment of depression in primary care: a randomized controlled trial. J Affect Disord 2008; 105(1-3): 235-240.

70. Haug NA, Hall SM, Prochaska JJ, Rosen AB, Tsoh JY, Humfleet G et al. Acceptance of nicotine dependence treatment among currently depressed smokers. Nicotine Tob Res 2005; 7(2): 217-224.

71. Hawley CJ, Sivakumaran T, Ochocki M, Bevan J. Coadministration therapy with reboxetine and serotonin specific reuptake inhibitors in twenty-four patients with major depression. J Psychopharmacol 2000; 14(Suppl 3): A26.

72. Hawley CJ, Sivakumaran T, Ochocki M, Bevan J. Coadministration therapy with reboxetine and serotonin specific reuptake inhibitors in twenty-four patients with major depression. Eur Neuropsychopharmacol 2000; 10(Suppl 3): S231.

73. Hesselmann B, Habeler A, Praschak-Rieder N, Willeit M, Neumeister A, Kasper S. Mirtazapine in seasonal affective disorder (SAD): a preliminary report. Hum Psychopharmacol 1999; 14(1): 59-62.

74. Hetzel G, Moeller O, Evers S, Erfurth A, Ponath G, Arolt V et al. The astroglial protein S100B and visually evoked event-related potentials before and after antidepressant treatment. Psychopharmacology (Berl) 2005; 178(2-3): 161-166.

75. Hilger E, Willeit M, Praschak-Rieder N, Stastny J, Neumeister A, Kasper S. Reboxetine in seasonal affective disorder: an open trial. Eur Neuropsychopharmacol 2001; 11(1): 1-5.

76. Holzbach R, Mahne C, Jahn H, Pajonk FG. Suizidversuch mit Mirtazapin. Nervenheilkunde 1997; 16(6): 75-77.

77. Iglesias G, Martinez D, Flores J, Lisandro P, Oxford LM. Effects of mirtazapine on sexual functioning of depressed patients in Venezuela. J Affect Disord 2004; 78(Suppl 1): S117.

78. Iglesias G, Mendoza A, Ortega M, Flores J, Borges HL, Garcia J et al. Efficacy, tolerability and safety of mirtazapine in the treatment of patients with moderate or severe major depression. J Affect Disord 2004; 78(Suppl 1): S118.

79. Ille R, Spona J, Zickl M, Hofmann P, Lahousen T, Dittrich N et al. "Add-On"-therapy with an individualized preparation consisting of free amino acids for patients with a major depression. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2007; 257(4): 222-229.

80. Joffe H, Groninger H, Soares CN, Nonacs R, Cohen LS. An open trial of mirtazapine in menopausal women with depression unresponsive to estrogen replacement therapy. J Womens Health Gend Based Med 2001; 10(10): 999-1004.

81. Johnston JA, Lineberry CG, Ascher JA, Davidson J, Khayrallah MA, Feighner JP et al. A 102-center prospective study of seizure in association with bupropion. J Clin Psychiatry 1991; 52(11): 450-456.

82. Kang RH, Hahn SW, Choi MJ, Lee MS. Relationship between G-protein beta-3 subunit C825T polymorphism and mirtazapine responses in Korean patients with major depression. Neuropsychobiology 2007; 56(1): 1-5.

83. Kang RH, Kim JG, Choi MJ, Lee HW, Kang SG, Lee HJ et al. Association study of the 5-HTT polymorphism and mirtazapine antidepressant response in major depressive disorder. Eur Neuropsychopharmacol 2007; 17(Suppl 4): S322-S323.

84. Kang RH, Wong ML, Choi MJ, Paik JW, Lee MS. Association study of the serotonin transporter promoter polymorphism and mirtazapine antidepressant response in major depressive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2007; 31(6): 1317-1321.

85. Kasper S. Managing reboxetine-associated urinary hesitancy in a patient with major depressive disorder: a case study. Psychopharmacology (Berl) 2002; 159(4): 445-446.

86. Kennedy SH, Lam RW, Cohen NL, Rosenbluth M, Sokolov STH, McIntyre RS et al. Reboxetine: a preliminary report on its use through the Special Access Program. J Psychiatry Neurosci 2002; 27(6): 418-422.

87. Kennedy SH, McCann SM, Masellis M, McIntyre RS, Raskin J, McKay G et al. Combining bupropion SR with venlafaxine, paroxetine, or fluoxetine: a preliminary report on pharmacokinetic, therapeutic, and sexual dysfunction effects. J Clin Psychiatry 2002; 63(3): 181-186.

88. Ketter TA, Jenkins JB, Schroeder DH, Pazzaglia PJ, Marangell LB, George MS et al. Carbamazepine but not valproate induces bupropion metabolism. J Clin Psychopharmacol 1995; 15(5): 327-333.

89. Kim H, Lee KJ, Lee SH. Effect of mirtazapine for insomnia in patients with major depressive episode: a polysomnographic study. Eur Neuropsychopharmacol 2006; 16(Suppl 4): S320-S321.

90. Kim H, Lee KJ, Lee SH. Effect of mirtazapine for insomnia in patients with major depressive episode: a polysomnographic. Int J Neuropsychopharmacol 2008; 11(Suppl 1): 202.

91. Kim SW, Shin IS, Kim JM, Kim YC, Kim KS, Kim KM et al. Effectiveness of mirtazapine for nausea and insomnia in cancer patients with depression. Psychiatry Clin Neurosci 2008; 62(1): 75-83.

92. Kim SW, Yoon JS, Lee JH, Lee SH, Yang DS, Lee JY et al. Mirtazapine for the rapid control of nausea and insomnia in cancer patients with depression. Eur Neuropsychopharmacol 2007; 17(Suppl 4): S346.

93. Koelkebeck K, Domschke K, Zwanzger P, Hetzel G, Lang D, Arolt V. A case of non-SIADH-induced hyponatremia in depression after treatment with reboxetine. World J Biol Psychiatry 26.10.2007 [Epub ahead of print].

94. Koutouvidis N, Pratikakis M, Fotiadou A. The use of mirtazapine in a group of 11 patients following poor compliance to selective serotonin reuptake inhibitor treatment due to sexual dysfunction. Int Clin Psychopharmacol 1999; 14(4): 253-255.

95. Krell HV, Leuchter AF, Morgan M, Cook IA, Abrams M. Subject expectations of treatment effectiveness and outcome of treatment with an experimental antidepressant. J Clin Psychiatry 2004; 65(9): 1174-1179.

96. Kuenzel HE, Murck H, Held K, Ziegenbein M, Steiger A. Reboxetine induces similar sleep-EEG changes like SSRI's in patients with depression. Pharmacopsychiatry 2004; 37(5): 193-195.

97. Kuloglu M, Caykoylu A, Ekinci O, Bayindirli D, Vural G, Deniz O. Successful management of depression with reboxetine in a patient who developed parkinsonism related to paroxetine use. J Psychopharmacol 12.12.2008 [Epub ahead of print].

98. Kunzel HE, Schuld A, Pollmacher T. Sleepwalking associated with reboxetine in a young female patient with major depression: a case report. Pharmacopsychiatry 2004; 37(6): 307-308.

99. Laakmann G, Hennig J, Baghai T, Schuele C. Mirtazapine acutely inhibits salivary cortisol concentrations in depressed patients. Ann N Y Acad Sci 2004; 1032.

100. Laakmann G, Hennig J, Baghai T, Schule C. Influence of mirtazapine on salivary cortisol in depressed patients. Neuropsychobiology 2003; 47(1): 31-36.

101. Laakmann G, Hennig J, Baghai T, Schule C. Mirtazapine acutely inhibits salivary cortisol concentrations in depressed patients. Ann N Y Acad Sci 2004; 1032: 279-282.

102. Laakmann G, Hennig J, Baghai TC, Schuele C. Influence of mirtazapine on salivary cortisol in depressed patients. Pharmacopsychiatry 2003; 36(5): 243.

103. Labbate LA, Grimes JB, Hines A, Pollack MH. Bupropion treatment of serotonin reuptake antidepressant-associated sexual dysfunction. Ann Clin Psychiatry 1997; 9(4): 241-245.

104. Ladeira RB, Cunha FT, Salgado JV, Teixeira AL, Nicolato R. Combining venlafaxine and mirtazapine for the treatment of major depression with dysthymia: "double depression" [Portugiesisch]. Rev Bras Psiquiatr 2008; 30(3): 299-300.

105. Laimer M, Kramer-Reinstadler K, Rauchenzauner M, Lechner-Schoner T, Strauss R, Engl J et al. Effect of mirtazapine treatment on body composition and metabolism. J Clin Psychiatry 2006; 67(3): 421-424.

106. Lavergne F, Berlin I, Gamma A, Stassen H, Angst J. Onset of improvement and response to mirtazapine in depression: a multicenter naturalistic study of 4771 patients. Neuropsychiatr Dis Treat 2005; 1(1): 59-68.

107. Lavergne F, Gamma A, Delini-Stula A, Angst J. Mirtazapine reduces quickly emotional pain in depression. Int J Neuropsychopharmacol 2004; 7(Suppl 1): S353.

108. Lavindran LN, Eisfeld BS, Kennedy SH. Combining mirtazapine and duloxetine in treatment-resistant depression improves outcomes and sexual function. J Clin Psychopharmacol 2008; 28(1): 107-108.

109. Lemke MR. Reboxetine treatment of depression in Parkinson's disease. J Clin Psychiatry 2000; 61(11): 872.

110. Lemke MR. Effect of reboxetine on depression in Parkinson's disease patients. J Clin Psychiatry 2002; 63(4): 300-304.

111. Levy E, Margolese HC. Migraine headache prophylaxis and treatment with low-dose mirtazapine. Int Clin Psychopharmacol 2003; 18(5): 301-303.

112. Lief HI. Bupropion treatment of depression to assist smoking cessation. Am J Psychiatry 1996; 153(3): 442.

113. Lima L, Obregon F, Urbina M, Carreira I, Baccichet E, Pena S. Taurine concentration in human blood peripheral lymphocytes: major depression and treatment with the antidepressant mirtazapine. In: Lombardini J (Ed). Taurine 5: beginning the 21st century. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2003. S. 297-304. (Advances in experimental medicine and biology; Band 526).

114. Lind AB, Reis M, Bengtsson F, Jonzier-Perey M, Powell Golay K, Ahlner J et al. Steady-state concentrations of mirtazapine, N-desmethylmirtazapine, 8-hydroxymirtazapine and their enantiomers in relation to cytochrome P450 2D6 genotype, age and smoking behaviour. Clin Pharmacokinet 2009; 48(1): 63-70.

115. Linden M, Christof T, Rentzsch C. Contents of general practitioner-patient consultations in the treatment of depression. J Gen Intern Med 2008; 23(10): 1567-1570.

116. Linka T, Müller B, Bender S, Sartory G, Gastpar M. The intensity dependence of auditory evoked ERP components predicts responsiveness to reboxetine treatment in major depression. Pharmacopsychiatry 2005; 38(3): 139-143.

117. Liu C, Liang K, Liao S. Antidepressant-associated mania: soon after switch from fluoxetine to mirtazapine in an elderly woman with mixed depressive features. J Psychopharmacol (Oxf) 2009; 23(2): 220-222.

118. Loonen AJ, Doorschot CH, Oostelbos MC, Sitsen JM. Lack of drug interactions between mirtazapine and risperidone in psychiatric patients: a pilot study. Eur Neuropsychopharmacol 1999; 10(1): 51-57.

119. Lopez-Munoz F, Alamo C, Rubio G, Garcia-Garcia P, Pardo A. Reboxetine combination in treatment-resistant depression to selective serotonin reuptake inhibitors. Pharmacopsychiatry 2007; 40(1): 14-19.

120. Lustman PJ, Williams MM, Sayuk GS, Nix BD, Clouse RE. Factors influencing glycemic control in type 2 diabetes during acute- and maintenance-phase treatment of major depressive disorder with bupropion. Diabetes Care 2007; 30(3): 459-466.

121. Malek-Ahmadi P, Ghandour E. Bupropion for treatment of interferon-induced depression. Ann Pharmacother 2004; 38(7-8): 1202-1205.

122. Malhi GS, Ng F, Berk M. Dual-dual action? Combining venlafaxine and mirtazapine in the treatment of depression. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry 2008; 42(4): 346-349.

123. Manberg PJ, Carter RG. Bupropion in the treatment of psychotic depression 2 cases. J Clin Psychiatry 1984; 45(5): 230-231.

124. Marshall RD, Johannet CM, Collins PY, Smith H, Kahn DA, Douglas CJ. Bupropion and sertraline combination treatment in refractory depression. J Psychopharmacol 1995; 9(3): 284-286.

125. Marshall RD, Liebowitz MR. Paroxetine/bupropion combination treatment for refractory depression. J Clin Psychopharmacol 1996; 16(1): 80-81.

126. McLaughlin T, Hogue SL, Stang PE. Once-daily bupropion associated with improved patient adherence compared with twice-daily bupropion in treatment of depression. Am J Ther 2007; 14(2): 221-225.

127. Messer T, Schmauss M, Lambert-Baumann J. Efficacy and tolerability of reboxetine in depressive patients treated in routine clinical practice. CNS Drugs 2005; 19(1): 43-54.

128. Meyer JH, Goulding VS, Wilson AA, Hussey D, Christensen BK, Houle S. Bupropion occupancy of the dopamine transporter is low during clinical treatment. Psychopharmacology (Berl) 2002; 163(1): 102-105.

129. Miranda J, Chung JY, Green BL, Krupnick J, Siddique J, Revicki DA et al. Treating depression in predominantly low-income young minority women: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290(1): 57-65.

130. Miranda J, Green BL, Krupnick JL, Chung J, Siddique J, Belin T et al. One-year outcomes of a randomized clinical trial treating depression in low-income minority women. J Consult Clin Psychol 2006; 74(1): 99-111.

131. Morita M, Nakayama K, Nakajyo R, Kusaka A, Kobayashi N, Miyata H. Is mirtazapine in combination with perospirone efficacious in drug resistant depression? assessment in vivo microdialysis (MD). Eur Neuropsychopharmacol 2005; 15(Suppl 3): S395-S396.

132. Morita M, Nakayama K, Nakajyo R, Kusaka A, Kodaka H, Miyata H. Is mirtazapine in combination with perospirone efficacious in drug resistant depression? - Via 5-HT1A receptor activation. Eur Neuropsychopharmacol 2006; 16(Suppl 4): S325-S326.

133. Moses T, Leuchter AF, Cook I, Abrams M. Does the clinical course of depression determine improvement in symptoms and quality of life? J Nerv Ment Dis 2006; 194(4): 241-248.

134. Moss EL, Simpson JSA, Pelletier G, Forsyth P. An open-label study of the effects of bupropion SR on fatigue, depression and quality of life of mixed-site cancer patients and their partners. Psychooncology 2006; 15(3): 259-267.

135. Müller N, Schwarz MJ, Dehning S, Douhe A, Cerovecki A, Goldstein-Müller B et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. Mol Psychiatry 2006; 11(7): 680-684.

136. Nelson JC, Holden K, Roose S, Salzman C, Hollander SB, Betzel JV. Are there predictors of outcome in depressed elderly nursing home residents during treatment with mirtazapine orally disintegrating tablets? Int J Geriatr Psychiatry 2007; 22(10): 999-1003.

137. Nelson JC, Hollander SB, Betzel J, Smolen P, Mirtazapine Nursing Home Study G. Mirtazapine orally disintegrating tablets in depressed nursing home residents 85 years of age and older. Int J Geriatr Psychiatry 2006; 21(9): 898-901.

138. Norten JE. Hypoactive sexual desire disorder and depression: a treatment outcome study [Dissertation]. Chapel Hill: Universität; 1997.

139. O'Reardon JP, Fontecha JF, Cristancho MA, Newman S. Unexpected reduction in migraine and psychogenic headaches following rTMS treatment for major depression: a report of two cases. CNS Spectr 2007; 12(12): 921-925.

140. Osvath P, Fekete S, Voros V, Almasi J. Mirtazapine treatment and sexual functions: results of a Hungarian, multicentre, prospective study in depressed out-patients. Int J Psychiatry Clin Pract 2007; 11(3): 242-245.

141. Ozmenler NK, Karlidere T, Bozkurt A, Yetkin S, Doruk A, Sutcigil L et al. Mirtazapine augmentation in depressed patients with sexual dysfunction due to selective serotonin reuptake inhibitors. Hum Psychopharmacol 2008; 23(4): 321-326.

142. Pasquini M, Biondi M, Costantini A, Cairoli F, Ferrarese G, Picardi A et al. Detection and treatment of depressive and anxiety disorders among cancer patients: feasibility and preliminary findings from a liaison service in an oncology division. Depress Anxiety 2006; 23(7): 441-448.

143. Pezawas L, Stamenkovic M, Aschauer N, Moffat R, Kasper S. Successful treatment of recurrent brief depression with reboxetine: a single case analysis. Pharmacopsychiatry 2002; 35(2): 75-76.

144. Pintor L, Bailles E, Valldeoriola F, Tolosa E, Marti MJ, De Pablo J. Response to 4-month treatment with reboxetine in Parkinson's disease patients with a major depressive episode. Gen Hosp Psychiatry 2006; 28(1): 59-64.

145. Poggesi I, Pellizzoni C, Fleishaker JC. Pharmacokinetics of reboxetine in elderly patients with depressive disorders. Int J Clin Pharmacol Ther 2000; 38(5): 254-259.

146. Pollock BG, Sweet RA, Kirshner M, Reynolds CF 3rd. Bupropion plasma levels and CYP2D6 phenotype. Ther Drug Monit 1996; 18(5): 581-585.

147. Posternak M, Novak S, Stern R, Hennessey J, Joffe R, Prange A Jr et al. A pilot effectiveness study: placebo-controlled trial of adjunctive L-triiodothyronine (T3) used to accelerate and potentiate the antidepressant response. Int J Neuropsychopharmacol 2008; 11(1): 15-25.

148. Prospero-Garcia KA, Torres-Ruiz A, Ramirez-Bermudez J, Velazquez-Moctezuma J, Arana-Lechuga Y, Teran-Perez G. Fluoxetine-mirtazapine interaction may induce restless legs syndrome: report of three cases from a clinical trial. J Clin Psychiatry 2006; 67(11): 1820.

149. Quilty LC, McBride C, Bagby RM. Evidence for the cognitive mediational model of cognitive behavioural therapy for depression. Psychol Med 2008; 38(11): 1531-1541.

150. Radhakishun FS, Van den Bos J, Van der Heijden BC, Roes KC, O'Hanlon JF. Mirtazapine effects on alertness and sleep in patients as recorded by interactive telecommunication during treatment with different dosing regimens. J Clin Psychopharmacol 2000; 20(5): 531-537.

151. Radhakishun FS, Van der Heijden B, Roes KCB, O'Hanlon JF. Mirtazapine: an evaluation of the tolerability of initial doses of 15 and 30 mg in patients with major depressive disorder [P.1.100]. Eur Neuropsychopharmacol 1997; 7(Suppl 2): S166-S167.

152. Raji MA, Brady SR. Mirtazapine for treatment of depression and comorbidities in Alzheimer disease. Ann Pharmacother 2001; 35(9): 1024-1027.

153. Reeves H, Batra S, May RS, Zhang R, Dahl DC, Li X. Efficacy of risperidone augmentation to antidepressants in the management of suicidality in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. J Clin Psychiatry 2008; 69(8): 1228-1236.

154. Reis M, Prochazka J, Sitsen A, Ahlner J, Bengtsson F. Inter- and intraindividual pharmacokinetic variations of mirtazapine and its N-demethyl metabolite in patients treated for major depressive disorder: a 6-month therapeutic drug monitoring study. Ther Drug Monit 2005; 27(4): 469-477.

155. Revicki DA, Siddique J, Frank L, Chung JY, Green BL, Krupnick J et al. Cost-effectiveness of evidence-based pharmacotherapy or cognitive behavior therapy compared with community referral for major depression in predominantly low-income minority women. Arch Gen Psychiatry 2005; 62(8): 868-875.

156. Robertson B, Wang L, Diaz MT, Aiello M, Gersing K, Beyer J et al. Effect of bupropion extended release on negative emotion processing in major depressive disorder: a pilot functional magnetic resonance imaging study. J Clin Psychiatry 2007; 68(2): 261-267.

157. Roose SP, Holland P, Hassman H, Rosenthal M, Simmons JH, Rodrigues H. Mirtazapine orally disintegrating tablets in depressed patients who are at least 50 years of age. Eur Neuropsychopharmacol 2003; 13(Suppl 4): S437.

158. Roose SP, Holland PJ, Hassman HA, Rosenthal M. Mirtazapine orally disintegrating tablets in depressed patients who are at least 50 years of age. Pharmacotherapy 2002; 22(10): 1369.

159. Roose SP, Nelson JC, Salzman C, Hollander SB, Rodrigues H. Open-label study of mirtazapine orally disintegrating tablets in depressed patients in the nursing home. Curr Med Res Opin 2003; 19(8): 737-746.

160. Rubio G, San L, Lopez-Munoz F, Alamo C. Reboxetine adjunct for partial or nonresponders to antidepressant treatment. J Affect Disord 2004; 81(1): 67-72.

161. Rubio G, San L, Lopez-Munoz F, Garcia-Garcia P, Alamo C. Combination therapy with reboxetine for major depression patients who are partial or nonresponders to serotonin selective reuptake inhibitors [Spanisch]. Actas Esp Psiquiatr 2003; 31(6): 315-324.

162. Rye DB, Dihenia B, Bliwise DL. Reversal of atypical depression, sleepiness, and REM-sleep propensity in narcolepsy with bupropion. Depress Anxiety 1998; 7(2): 92-95.

163. San Molina L, Giner J, Bustos FJ, Torres MAG, Fleta JLH, Mayoral F et al. A multicenter, open, non-controlled study on the acceptability, efficacy and safety of mirtazapine orally disintegrating tablets, in patients with depression. Eur Neuropsychopharmacol 2005; 15(Suppl 3): S420-S421.

164. Schenck CH, Mandell M, Lewis GM. A case of monthly unipolar psychotic depression with suicide attempt by self-burning selective response to bupropion treatment. Compr Psychiatry 1992; 33(5): 353-355.

165. Schittecatte M, Dumont F, Machowski R, Cornil C, Lavergne F, Wilmotte J. Effects of Mirtazapine on sleep polygraphic variables in major depression. J Sleep Res 2000; 9(Suppl 1): 168.

166. Schittecatte M, Dumont F, Machowski R, Cornil C, Lavergne F, Wilmotte J. Effects of mirtazapine on sleep polygraphic variables in major depression. Neuropsychobiology 2002; 46(4): 197-201.

167. Schmid DA, Held K, Weikel JC, Uhr M, Sonntag A, Steiger A. Mirtazapine promotes slow wave sleep and melatonin secretion in depressed patients. J Sleep Res 2002; 11(Suppl 1): 204-205.

168. Schmid DA, Wichniak A, Uhr M, Ising M, Brunner H, Held K et al. Changes of sleep architecture, spectral composition of sleep EEG, the nocturnal secretion of cortisol, ACTH, GH, prolactin, melatonin, ghrelin, and leptin, and the DEX-CRH test in depressed patients during treatment with mirtazapine. Neuropsychopharmacology 2006; 31(4): 832-844.

169. Schule C, Baghai T, Zwanzger P, Ella R, Eser D, Padberg F et al. Attenuation of hypothalamic-pituitary-adrenocortical hyperactivity in depressed patients by mirtazapine. Psychopharmacology (Berl) 2003; 166(3): 271-275.

170. Schule C, Baghai TC, Di Michele F, Eser D, Pasini A, Schwarz M et al. Effects of combination treatment with mood stabilizers and mirtazapine on plasma concentrations of neuroactive steroids in depressed patients. Psychoneuroendocrinology 2007; 32(6): 669-680.

171. Schule C, Baghai TC, Eser D, Hecht S, Hermisson I, Born C et al. Mirtazapine monotherapy versus combination therapy with mirtazapine and aripiprazole in depressed patients without psychotic features: a 4-week open-label parallel-group study. World J Biol Psychiatry 2007; 8(2): 112-122.

172. Schule C, Baghai TC, Eser D, Nothdurfter C, Rupprecht R. Lithium but not carbamazepine augments antidepressant efficacy of mirtazapine in unipolar depression: an open-label study. World J Biol Psychiatry 25.01.2008 [Epub ahead of print].

173. Schule C, Baghai TC, Eser D, Schwarz M, Bondy B, Rupprecht R. Effects of mirtazapine on dehydroepiandrosterone-sulfate and cortisol plasma concentrations in depressed patients. J Psychiatr Res 2009; 43(5): 538-545.

174. Schule C, Baghai TC, Michele FD, Eser D, Pasini A, Romeo E et al. Mirtazapine does not influence tetrahydrodeoxycorticosterone levels in depressed patients. World J Biol Psychiatry 26.10.2007 [Epub ahead of print].

175. Schule C, Romeo E, Uzunov DP, Eser D, Di Michele F, Baghai TC et al. Influence of mirtazapine on plasma concentrations of neuroactive steroids in major depression and on 3alpha-hydroxysteroid dehydrogenase activity. Mol Psychiatry 2006; 11(3): 261-272.

176. Schule C, Zwanzger P, Baghai T, Mikhaiel P, Thoma H, Moller HJ et al. Effects of antidepressant pharmacotherapy after repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: an open follow-up study. J Psychiatr Res 2003; 37(2): 145-153.

177. Schwarz MJ, Dehning S, Douhe A, Cerovecki A, Goldstein-Mueller B, Spellmann I et al. The COX-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, placebo controlled, add-on study to reboxetine. Eur Neuropsychopharmacol 2006; 16(Suppl 4): S329.

178. Seo HJ, Jung YE, Woo YS, Jun TY, Chae JH, Bahk WM. Effect of augmented atypical antipsychotics on weight change in patients with major depressive disorder in a naturalistic setting. Hum Psychopharmacol 2009; 24(2): 135-143.

179. Shalev H, Ben-Zion I, Shiber A. A case of mirtazapine-induced spontaneous orgasms in a female patient. J Psychopharmacol (Oxf) 2009; 23(1): 109-110.

180. Shelton RC. A comparison of risperidone and bupropion augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant unipolar major depression. Biol Psychiatry 2006; 59(8 Suppl S): 248S.

181. Shelton RC, Addington S, Thakkar V. Risperidone vs. bupropion combined with SSRIs in treatment resistant unipolar major depression. Neuropsychopharmacology 2005; 30(Suppl 1): S238.

182. Shen J, Chung S, Hossain N, Kayumov L, Moller H, Shapiro CM. Effect of Mirtazapine on fatigue symptoms in major depressive disorder patients. Int J Neuropsychopharmacol 2004; 7(Suppl 1): S162.

183. Shen J, Chung SA, Kayumov L, Moller H, Hossain N, Wang F et al. Polysomnographic and symptomatological analyses of major depressive disorder patients treated with mirtazapine. Sleep 2005; 28(Suppl S): A313.

184. Shen J, Chung SA, Kayumov L, Moller H, Hossain N, Wang X et al. Polysomnographic and symptomatological analyses of major depressive disorder patients treated with mirtazapine. Can J Psychiatry 2006; 51(1): 27-34.

185. Simhandl C. Antidepressive Therapie mit Mirtazapin unter Routinebedingungen: Resultate einer Anwendungsbeobachtung mit Mirtazapin an 768 ambulanten Patienten in Osterreich. Neuropsychiatrie 1999; 13(4): 204-211.

186. Simhandl C, Valenta B. Reboxetin in der Depressionsbehandlung: klinische Erfahrungen der österreichischen Anwendungsbeobachtung. Neuropsychiatrie 2002; 16(3-4): 159-164.

187. Simon JS, Nemeroff CB. Aripiprazole augmentation of antidepressants for the treatment of partially responding and nonresponding patients with major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2005; 66(10): 1216-1220.

188. Sitsen AJM, Helsdingen JTH. Tolerability of mirtazapine in 15 vs 30 mg initial dose: a randomized, double-blind study. Eur Neuropsychopharmacol 1998; 8(Suppl 2).

189. Sokolski KN. Adjunctive aripiprazole for bupropion-resistant major depression. Ann Pharmacother 2008; 42(7-8): 1124-1129.

190. Soutullo CA, McElroy SL, Keck PE Jr. Hypomania associated with mirtazapine augmentation of sertraline. J Clin Psychiatry 1998; 59(6): 320.

191. Stamenkovic M, Pezawas L, De Zwaan M, Aschauer HN, Kasper S. Mirtazapine in recurrent brief depression. Int Clin Psychopharmacol 1998; 13(1): 39-40.

192. Stang P, Suppapanaya N, Hogue SL, Park D, Rigney U. Persistence with once-daily versus twice-daily bupropion for the treatment of depression in a large managed-care population. Am J Ther 2007; 14(3): 241-246.

193. Steiger A, Schmid DA, Ising M, Uhr M, Weikel JC, Held K. Opposite changes of nocturnal ghrelin and leptin levels during treatment of depression with mirtazapine. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2003; 367(Suppl 1): R111.

194. Suh HS, Kim CH, Lee HS, Koo MS. Remission of early responders in patients with major depression treated with mirtazapine. Eur Neuropsychopharmacol 2003; 13(Suppl 4): S240.

195. Swartz HA, Frank E, Zuckoff A, Cyranowski JM, Houck PR, Cheng Y et al. Brief interpersonal psychotherapy for depressed mothers whose children are receiving psychiatric treatment. Am J Psychiatry 2008; 165(9): 1155-1162.

196. Sweet RA, Pollock BG, Kirshner M, Wright B, Altieri LP, DeVane CL. Pharmacokinetics of single- and multiple-dose bupropion in elderly patients with depression. J Clin Pharmacol 1995; 35(9): 876-884.

197. Tadic A, Mueller MJ, Dahmen N, Rujescu D, Giegling I, Stassen HH et al. The COMT (VAL/MET) gene variant affects short-term response to mirtazapine treatment in major depression. Am J Med Genet 2002; 114(7): 774-775.

198. Tew JD Jr, Mulsant BH, Houck PR, Lenze EJ, Whyte EM, Miller MD et al. Impact of prior treatment exposure on response to antidepressant treatment in late life. Am J Geriatr Psychiatry 2006; 14(11): 957-965.

199. Thompson DS. Mirtazapine for the treatment of depression and nausea in breast and gynecological oncology. Psychosomatics 2000; 41(4): 356-359.

200. Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, Thase ME, Quitkin F, Warden D et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. N Engl J Med 2006; 354(12): 1243-1252.

201. Ullrich H, Pach JL, Kudling R, Klieser E. Venlafaxine/mirtazapine-combination in treatment-resistant major depression. Eur Neuropsychopharmacol 2006; 16(Suppl 4): S329-S330.

202. Varia I, Venkataraman S, Hellegers C, Gersing K, Doraiswamy PM. Effect of mirtazapine orally disintegrating tablets on health-related quality of life in elderly depressed patients with comorbid medical disorders: a pilot study. Psychopharmacol Bull 2007; 40(1): 47-56.

203. Vasile D, Ciurea R, Gheorghe MD. Efficacy of reboxetine and amisulpride on cognitive functions in elderly inpatients with major depressive disorder and psychotic features. Eur Neuropsychopharmacol 2003; 13(Suppl 4): S229-S230.

204. Vasile D, Gheorghe MD, Vasiliu O. Efficacy of bupropion in alcohol dependent patients with major depressive episode. Eur Neuropsychopharmacol 2005; 15(Suppl 3): S400.

205. Vasile D, Sarmache M, Vasile ML, Gheorghe MD. Bupropion efficacy in major depressive disorder and alcohol dependence dual diagnosis. Eur Neuropsychopharmacol 2006; 16(Suppl 4): S292-S293.

206. Vinar O. Augmentation of the antidepressant effects of SSRIs with reboxetin in partial responders [Tschechisch]. Psychiatrie 2001; 5(Suppl 2): 145-146.

207. Vinar O. Mirtazapine in routine psychiatric practice [Tschechisch]. Ceska Slov Psychiatr 2001; 97(8): 401-406.

208. Walinder J, Prochazka J, Oden A, Sjodin I, Dahl ML, Ahlner J et al. Mirtazapine naturalistic depression study (in Sweden) - MINDS(S): clinical efficacy and safety. Hum Psychopharmacol 2006; 21(3): 151-158.

209. Wan DD, Kundhur D, Solomons K, Yatham LN, Lam RW. Mirtazapine for treatment-resistant depression: a preliminary report. J Psychiatry Neurosci 2003; 28(1): 55-59.

210. Whale R, Clifford EM, Cowen PJ. Does mirtazapine enhance serotonergic neurotransmission in depressed patients? Psychopharmacology (Berl) 2000; 148(3): 325-326.

211. Yabanoglu I. Mirtazapine augmentation in the treatment of refractory depression. Eur Neuropsychopharmacol 2005; 15(Suppl 3): S418.

212. Yeon BK, Oh BH, Lee MS, Lee CW, Gee BS, Ryu SG. Efficacy and safety of mirtazapine in elderly depressed patients. Eur Neuropsychopharmacol 2003; 13(Suppl 4): S235-S236.

213. Yoon SJ, Pae CU, Kim DJ, Namkoong K, Lee E, Oh DY et al. Mirtazapine for patients with alcohol dependence and comorbid depressive disorders: a multicentre, open label study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2006; 30(7): 1196-1201.

214. Zhu H, Halaris A, Madakasira S, Pazzaglia P, Goldman N, DeVane CL et al. Effect of bupropion on immunodensity of putative imidazoline receptors on platelets of depressed patients. J Psychiatr Res 1999; 33(4): 323-333.

215. Zhu H, Halaris A, Madakasira S, Pazzaglia P, Goldman N, Devane L et al. Effect of bupropion treatment on immunodensity of putative imidazoline receptors of platelets of depressed patients. Abstr Soc Neurosci 1998; 24(1-2): 226.

Ausschlussgrund Nicht-Erfüllung E4 (Zielgrößen; N=2)

1. Little JT, Ketter TA, Mathe AA, Frye MA, Luckenbaugh D, Post RM. Venlafaxine but not bupropion decreases cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid in unipolar depression. Biol Psychiatry 1999; 45(3): 285-289.

2. Ohman D, Cherma MD, Norlander B, Bengtsson F. Determination of serum reboxetine enantiomers in patients on chronic medication with racemic reboxetine. Ther Drug Monit 2003; 25(2): 174-182.

Ausschlussgrund Nicht-Erfüllung E5 (Doppelblinde RCT; N=165)

Keine RCT (N=117)

1. Rascher Wirkeintritt: bewährtes Antidepressivum zergeht auf der Zunge. MMW Fortschr Med 2002; 144(33-34): 53.

2. Selektive Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmung (SNDRI): mehr Spielraum für die antidepressive Therapie. MMW Fortschr Med 2007; 149(Suppl 2): 88-89.

3. Adli M, Wiethoff K, Baethge C, Pfennig A, Stamm T, Bauer M. Olanzapine in the treatment of depression with psychotic features: a prospective open-label study. Int J Neuropsychopharmacol 2008; 12(3): 202-209.

4. Akkaya C, Sivrioglu Y, Sarandol A, Kirli S. Comparison of venlafaxine XR and reboxetine in terms of efficiacy and safety in major depressive disorder [Türkisch]. Yeni Symposium 2003; 41(4): 170-177.

5. Andreescu C, Lenze EJ, Dew MA, Begley AE, Mulsant BH, Dombrovski AY et al. Effect of comorbid anxiety on treatment response and relapse risk in late-life depression: controlled study. Br J Psychiatry 2007; 190(APR.): 344-349.

6. Ashton AK, Jamerson BD, Weinstein WL, Wagoner C. Antidepressant-related adverse effects impacting treatment compliance: results of a patient survey. Curr Ther Res Clin Exp 2005; 66(2): 96-106.

7. Balogh S, Fitzpatrick DF, Hendricks SE, Paige SR. Increases in heart rate variability with successful treatment in patients with major depressive disorder. Psychopharmacol Bull 1993; 29(2): 201-206.

8. Booij L, Van der Does AJW, Haffmans PMJ, Riedel WJ. Acute tryptophan depletion in depressed patients treated with a selective serotonin-noradrenalin reuptake inhibitor: augmentation of antidepressant response? J Affect Disord 2005; 86(2-3): 305-311.

9. Bramness JG, Walby FA, Tverdal A. The sales of antidepressants and suicide rates in Norway and its counties 1980-2004. J Affect Disord 2007; 102(1-3): 1-9.

10. Bruijn JA, Moleman P, Van den Broek WW, Mulder PG. Trait anxiety and the effect of a single high dose of diazepam in unipolar depression. J Psychiatr Res 2001; 35(6): 331-337.

11. Brunnauer A, Laux G, Geiger E, Soyka M, Moller HJ. Antidepressants and driving ability: results from a clinical study. J Clin Psychiatry 2006; 67(11): 1776-1781.

12. Burg MM, Lesperance F, Rieckmann N, Clemow L, Skotzko C, Davidson KW. Treating persistent depressive symptoms in post-ACS patients: the project COPES phase-I randomized controlled trial. Contemp Clin Trials 2008; 29(2): 231-240.

13. Cankurtaran ES, Ozalp E, Soygur H, Akbiyik DI, Turhan L, Alkis N. Mirtazapine improves sleep and lowers anxiety and depression in cancer patients: superiority over imipramine. Support Care Cancer 2008; 16(11): 1291-1298.

14. Carpenter LL, Moreno FA, Kling MA, Anderson GM, Regenold WT, Labiner DM et al. Effect of vagus nerve stimulation on cerebrospinal fluid monoamine metabolites, norepinephrine, and gamma-aminobutyric acid concentrations in depressed patients. Biol Psychiatry 2004; 56(6): 418-426.

15. Chen Z, Zhang J, Li Z, Zhang H, Mu X. Mirtazapine vs. sertraline in treating depressive disorder associated with anxiety [Chinesisch]. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies 2004; 23(2): 90-92.

16. Clayton AH, Pradko JF, Croft HA, Montano CB, Leadbetter RA, Bolden-Watson C et al. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. J Clin Psychiatry 2002; 63(4): 357-366.

17. Costa PT Jr, Bagby RM, Herbst JH, McCrae RR. Personality self-reports are concurrently reliable and valid during acute depressive episodes. J Affect Disord 2005; 89(1-3): 45-55.

18. Dannlowski U, Baune BT, Bockermann I, Domschke K, Evers S, Arolt V et al. Adjunctive antidepressant treatment with quetiapine in agitated depression: positive effects on symptom reduction, psychopathology and remission rates. Hum Psychopharmacol 2008; 23(7): 587-593.

19. Dannon PN, Dolberg OT, Schreiber S, Grunhaus L. Three and six-month outcome following courses of either ECT or rTMS in a population of severely depressed individuals: preliminary report. Biol Psychiatry 2002; 51(8): 687-690.

20. DeBattista C, Doghramji K, Menza MA, Rosenthal MH, Fieve RR. Adjunct modafinil for the short-term treatment of fatigue and sleepiness in patients with major depressive disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 2003; 64(9): 1057-1064.

21. Dekker J, Molenaar PJ, Kool S, Van Aalst G, Peen J, De Jonghe F. Dose-effect relations in time-limited combined psycho-pharmacological treatment for depression. Psychol Med 2005; 35(1): 47-58.

22. Dharwadkar N, Dharwadkar V. A naturalistic pilot study-ziprasidone used as an adjunctive therapy in patients with major depressive disorders: impact on symptoms and quality of life. Int J Neuropsychopharmacol 2008; 11(Suppl 1): 198.

23. Dombrovski AY, Mulsant BH, Houck PR, Mazumdar S, Lenze EJ, Andreescu C et al. Residual symptoms and recurrence during maintenance treatment of late-life depression. J Affect Disord 2007; 103(1-3): 77-82.

24. Doree JP, Des Rosiers J, Lew V, Gendron A, Elie R, Stip E et al. Quetiapine augmentation of treatment-resistant depression: a comparison with lithium. Curr Med Res Opin 2007; 23(2): 333-341.

25. Duffy SA, Ronis DL, Valenstein M, Lambert MT, Fowler KE, Gregory L et al. A tailored smoking, alcohol, and depression intervention for head and neck cancer patients. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15(11): 2203-2208.

26. Fabbri S, Fava GA, Rafanelli C, Tomba E. Family intervention approach to loss of clinical effect during long-term antidepressant treatment: a pilot study. J Clin Psychiatry 2007; 68(9): 1348-1351.

27. Fava GA, Ruini C, Rafanelli C, Grandi S. Cognitive behavior approach to loss of clinical effect during long-term antidepressant treatment: a pilot study. Am J Psychiatry 2002; 159(12): 2094-2095.

28. Fava M, Rankin MA, Alpert JE, Nierenberg AA, Worthington JJ. An open trial of oral sildenafilin antidepressant-induced sexual dysfunction. Psychother Psychosom 1998; 67(6): 328-331.

29. Fitzgerald P, O'Brien SM, Scully P, Rijkers K, Scott LV, Dinan TG. Cutaneous glucocorticoid receptor sensitivity and pro-inflammatory cytokine levels in antidepressant-resistant depression. Psychol Med 2006; 36(1): 37-43.

30. Garcia-Toro M, Mayol A, Arnillas H, Capllonch I, Ibarra O, Crespi M et al. Modest adjunctive benefit with transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression. J Affect Disord 2001; 64(2-3): 271-275.

31. Goldberg RJ. Weight change in depressed nursing home patients on mirtazapine. J Am Geriatr Soc 2002; 50(8): 1461.

32. Golden RN, Markey SP, Risby ED, Rudorfer MV, Cowdry RW, Potter WZ. Antidepressants reduce whole-body norepinephrine turnover while enhancing 6-hydroxymelatonin output. Arch Gen Psychiatry 1988; 45(2): 150-154.

33. Goodnick PJ, Extein IL. Bupropion and fluoxetine in depressive subtypes. Ann Clin Psychiatry 1989; 1(2): 119-122.

34. Grasmäder K, Verwohlt PL, Rietschel M, Dragicevic A, Müller M, Hiemke C et al. Impact of polymorphisms of cytochrome-P450 isoenzymes 2C9, 2C19 and 2D6 on plasma concentrations and clinical effects of antidepressants in a naturalistic clinical setting. Eur J Clin Pharmacol 2004; 60(5): 329-336.

35. Greenfield SF, Reizes JM, Muenz LR, Kopans B, Kozloff RC, Jacobs DG. Treatment for depression following the 1996 National Depression Screening Day. Am J Psychiatry 2000; 157(11): 1867-1869.

36. Grohmann R, Engel RR, Geissler KH, Ruther E. Psychotropic drug use in psychiatric inpatients: recent trends and changes over time-data from the AMSP study. Pharmacopsychiatry 2004; 37(Suppl 1): S27-38.

37. Gruwez B, Gury C, Poirier MF, Bouvet O, Gerard A, Bourdel MC et al. Comparison of two assessment tools of antidepressant side-effects: UKU scale versus spontaneous notification [Französisch]. Encephale 2004; 30(5): 425-432.

38. Guo P. Clinical evaluation of mirtazapine and clomipramine for the treatment of depressive disorder asscoiated with anxiety [Chinesisch]. Evaluation and Analysis of Drug Use in Hospitals of China 2006; 6(2): 79-81.

39. Gutierrez RL, McKercher R, Galea J, Jamison KL. Lamotrigine augmentation strategy for patients with treatment-resistant depression. CNS Spectr 2005; 10(10): 800-805.

40. Hausmann A, Kemmler G, Walpoth M, Mechtcheriakov S, Kramer-Reinstadler K, Lechner T et al. No benefit derived from repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a prospective, single centre, randomised, double blind, sham controlled "add on" trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75(2): 320-322.

41. Hegerl U, Mergl R, Henkel V, Pogarell O, Müller Siecheneder F, Frodl T et al. Differential effects of reboxetine and citalopram on hand-motor function in patients suffering from major depression. Psychopharmacology (Berl) 2005; 178(1): 58-66.

42. Heresco-Levy U, Javitt DC, Gelfin Y, Gorelik E, Bar M, Blanaru M et al. Controlled trial of d-cycloserine adjuvant therapy for treatment-resistant major depressive disorder. J Affect Disord 2006; 93(1-3): 239-243.

43. Herwig U, Fallgatter AJ, Hoppner J, Eschweiler GW, Kron M, Hajak G et al. Antidepressant effects of augmentative transcranial magnetic stimulation: randomised multicentre trial. Br J Psychiatry 2007; 191(5): 441-448.

44. Hoppner J, Schulz M, Irmisch G, Mau R, Schlafke D, Richter J. Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures: high frequency over left versus low frequency over right prefrontal cortex compared with sham stimulation. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2003; 253(2): 103-109.

45. Horstmann S, Dose T, Lucae S, Kloiber S, Menke A, Hennings J et al. Suppressive effect of mirtazapine on the HPA system in acutely depressed women seems to be transient and not related to antidepressant action. Psychoneuroendocrinology 2009; 34(2): 238-248.

46. Hsu JH, Shen WW. Male sexual side effects associated with antidepressants: a descriptive clinical study of 32 patients. Int J Psychiatry Med 1995; 25(2): 191-201.

47. Hu S, Xu Y, Wei N. A comparative study of treatment of depression: Mirtazapine vs. fluoxetine [Chinesisch]. Zhejiang Medical Journal 2004; 26(12): 885-887.

48. Huang CC, Su TP, Wei IH. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treating medication-resistant depression in Taiwan: a preliminary study. J Chin Med Assoc 2005; 68(5): 210-215.

49. Hubner-Liebermann B, Zwisler R, Spiessl H, Klein H. Antidepressiva aus Sicht von Internet-Patienten. Psychopharmakotherapie 2003; 10(2): 55-61.

50. Jang BS, Kim H, Lim SW, Jang KW, Kim DK. Serum S100B levels and major depressive disorder: its characteristics and role in antidepressant response. Psychiatry Investigation 2008; 5(3): 193-198.

51. Keitner GI, Garlow SJ, Ryan CE, Ninan PT, Solomon DA, Nemeroff CB et al. A randomized, placebo-controlled trial of risperidone augmentation for patients with difficult-to-treat unipolar, non-psychotic major depression. J Psychiatr Res 2009; 43(3): 205-214.

52. Kirchheiner J, Nickchen K, Sasse J, Bauer M, Roots I, Brockmoeller J. A 40-basepair VNTR polymorphism in the dopamine transporter (DAT1) gene and the rapid response to antidepressant treatment. Pharmacogenomics J 2007; 7(1): 48-55.

53. Kocsis JH, Gelenberg AJ, Rothbaum B, Klein DN, Trivedi MH, Manber R et al. Chronic forms of major depression are still undertreated in the 21st century: systematic assessment of 801 patients presenting for treatment. J Affect Disord 2008; 110(1-2): 55-61.

54. Koszycki D, Lafontaine S, Frasure-Smith N, Swenson R, Lesperance F. An open-label trial of interpersonal psychotherapy in depressed patients with coronary disease. Psychosomatics 2004; 45(4): 319-324.

55. Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Koethe D, Pollmacher T. Body weight, the tumor necrosis factor system, and leptin production during treatment with mirtazapine or venlafaxine. Pharmacopsychiatry 2002; 35(6): 220-225.

56. Kroenke K, Bair M, Damush T, Hoke S, Nicholas G, Kempf C et al. Stepped Care for Affective Disorders and Musculoskeletal Pain (SCAMP) study: design and practical implications of an intervention for comorbid pain and depression. Gen Hosp Psychiatry 2007; 29(6): 506-517.

57. Kuhn KU, Quednow BB, Thiel M, Falkai P, Maier W, Elger CE. Antidepressive treatment in patients with temporal lobe epilepsy and major depression: a prospective study with three different antidepressants. Epilepsy Behav 2003; 4(6): 674-679.

58. Leibenluft E, Moul DE, Schwartz PJ, Madden PA, Wehr TA. A clinical trial of sleep deprivation in combination with antidepressant medication. Psychiatry Res 1993; 46(3): 213-227.

59. Loving RT, Kripke DF, Shuchter SR. Bright light augments antidepressant effects of medication and wake therapy. Depress Anxiety 2002; 16(1): 1-3.

60. Lustman PJ, Griffith LS, Freedland KE, Clouse RE. The course of major depression in diabetes. Gen Hosp Psychiatry 1997; 19(2): 138-143.

61. Lynch TR, Morse JQ, Mendelson T, Robins C. Dialectical behavior therapy for depressed older adults: a randomized pilot study. Am J Geriatr Psychiatry 2003; 11(1): 33-45.

62. Mago R, Monti D. Antiadrenergic treatment of antidepressant-induced excessive sweating in three patients. J Clin Psychiatry 2007; 68(4): 639-640.

63. Mahmoud RA, Pandina GJ, Turkoz I, Kosik-Gonzalez C, Canuso CM, Kujawa MJ et al. Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder: a randomized trial. Ann Intern Med 2007; 147(9): 593-602.

64. McCance-Katz E, Price LH, Charney PS, Heninger GR. Serotonergic function during lithium augmentation of refractory depression. Psychopharmacology (Berl) 1992; 108(1-2): 93-97.

65. McGrath PJ, Stewart JW, Nunes EN, Quitkin FM. Treatment response of depressed outpatients unresponsive to both a tricyclic and a monoamine oxidase inhibitor antidepressant. J Clin Psychiatry 1994; 55(8): 336-339.

66. McIntyre RS, Konarski JZ, Soczynska JK, Kennedy SH. Residual anxiety symptoms in depressed primary care patients. Journal of Psychiatric Practice 2007; 13(2): 125-128.

67. Mogg A, Pluck G, Eranti SV, Landau S, Purvis R, Brown RG et al. A randomized controlled trial with 4-month follow-up of adjunctive repetitive transcranial magnetic stimulation of the left prefrontal cortex for depression. Psychol Med 2008; 38(3): 323-333.

68. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. J Clin Psychiatry 2001; 62(Suppl 3): 10-21.

69. Montoya ID, Svikis D, Marcus SC, Suarez A, Tanielian T, Pincus HA. Psychiatric care of patients with depression and comorbid substance use disorders. J Clin Psychiatry 2000; 61(9): 698-705.

70. Moreno FA, Gelenberg AJ, Bachar K, Delgado PL. Pindolol augmentation of treatment-resistant depressed patients. J Clin Psychiatry 1997; 58(10): 437-439.

71. Morgan ML, Cook IA, Rapkin AJ, Leuchter AF. Estrogen augmentation of antidepressants in perimenopausal depression: a pilot study. J Clin Psychiatry 2005; 66(6): 774-780.

72. Mulert C, Juckel G, Brunnmeier M, Karch S, Leicht G, Mergl R et al. Prediction of treatment response in major depression: integration of concepts. J Affect Disord 2007; 98(3): 215-225.

73. Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. Am J Psychiatry 2002; 159(3): 477-479.

74. Nierenberg AA, Adler LA, Peselow E, Zornberg G, Rosenthal M. Trazodone for antidepressant-associated insomnia. Am J Psychiatry 1994; 151(7): 1069-1072.

75. Niu F, Shen X, Sun S. Comparison of efficacy of mirtazapine and fluoxetine in treatment of depression with generalized anxiety disorder [Chinesisch]. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies 2004; 23(12): 853-855.

76. Orengo CA, Fullerton L, Kunik ME. Safety and efficacy of testosterone gel 1% augmentation in depressed men with partial response to antidepressant therapy. J Geriatr Psychiatry Neurol 2005; 18(1): 20-24.

77. Osvath P, Fekete S, Voros V, Almasi J. Changes in sexual functions under mirtazapine treatment: primary data of a national, multicentre, prospective observational study in depressed patients. Eur Neuropsychopharmacol 2006; 16(Suppl. 4): S314-S315.

78. Padberg F, Zwanzger P, Keck ME, Kathmann N, Mikhaiel P, Ella R et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: relation between efficacy and stimulation intensity. Neuropsychopharmacology 2002; 27(4): 638-645.

79. Padberg F, Zwanzger P, Thoma H, Kathmann N, Haag C, B DG et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. Psychiatry Res 1999; 88(3): 163-171.

80. Pae CU, Patkar AA, Jun TY, Lee C, Masand PS, Paik IH. Aripiprazole augmentation for treatment of patients with inadequate antidepressants response. Depress Anxiety 2007; 24(7): 522-526.

81. Paleacu D, Shutzman A, Giladi N, Herman T, Simon ES, Hausdorff JM. Effects of pharmacological therapy on gait and cognitive function in depressed patients. Clin Neuropharmacol 2007; 30(2): 63-71.

82. Parker G, Brotchie H, Parker K. Is combination olanzapine and antidepressant medication associated with a more rapid response trajectory than antidepressant alone? Am J Psychiatry 2005; 162(4): 796-798.

83. Patkar AA, Masand PS, Pae CU, Peindl K, Hooper-Wood C, Mannelli P et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of augmentation with an extended release formulation of methylphenidate in outpatients with treatment-resistant depression. J Clin Psychopharmacol 2006; 26(6): 653-656.

84. Patkar AA, Peindl K, Mago R, Mannelli P, Masand PS. An open-label, rater-blinded, augmentation study of aripiprazole in treatment-resistant depression. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2006; 8(2): 82-87.

85. Percudani M, Barbui C, Fortino I, Petrovich L. Antidepressant drug prescribing among elderly subjects: a population-based study. Int J Geriatr Psychiatry 2005; 20(2): 113-118.

86. Pogarell O, Mueller-Siecheneder F, Mulert C, Folkerts M, Frodl T, Juckel G et al. Effects of citalopram and reboxetine on the loudness dependence of auditory evoked potentials in patients with major depression. Pharmacopsychiatry 2003; 36(5): 253.

87. Popp J, Leucht S, Heres S, Steimer W. Serotonin transporter polymorphisms and side effects in antidepressant therapy: a pilot study. Pharmacogenomics 2006; 7(2): 159-166.

88. Quilty LC, Meusel LAC, Bagby RM. Neuroticism as a mediator of treatment response to SSRIs in major depressive disorder. J Affect Disord 2008; 111(1): 67-73.

89. Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Deliyannides D, Taylor BP, Davies CA et al. Remission rates with three consecutive antidepressant trials: effectiveness for depressed outpatients. J Clin Psychiatry 2005; 66(6): 670-676.

90. Rampello L, Alvano A. Prediction of the response to citalopram and reboxetine in post-stroke depressed patients: the reasons of the enrollment of patients without cognitive impairment. Psychopharmacology (Berl) 2004; 175(2): 264.

91. Rasmussen KG, Mueller M, Knapp RG, Husain MM, Rummans TA, Sampson SM et al. Antidepressant medication treatment failure does not predict lower remission with ECT for major depressive disorder: a report from the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy. J Clin Psychiatry 2007; 68(11): 1701-1706.

92. Rasmussen NA, Schroder P, Olsen LR, Brodsgaard M, Unden M, Bech P. Modafinil augmentation in depressed patients with partial responce to antidepressants: a pilot study on self-reported symptoms covered by the Major Depression Inventory (MDI) and the Sympton Checklist (SCL-92). Nord J Psychiatry 2005; 59(3): 173-178.

93. Ravindran AV, Kennedy SH, O'Donovan MC, Fallu A, Camacho F, Binder CE. Osmotic-release oral system methylphenidate augmentation of antidepressant monotherapy in major depressive disorder: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 2008; 69(1): 87-94.

94. Reimherr FW, Strong RE, Marchant BK, Hedges DW, Wender PH. Factors affecting return of symptoms one year after treatment in a 62-week controlled study of fluoxetine in major depression. J Clin Psychiatry 2001; 62(Suppl 21): 16-23.

95. Rigler SK, Webb M, Redford L, Brown E, Wallace D. Antidepressant use in nursing facilities: changing patterns in the 1990s. International Journal of Geriatric Psychopharmacology 2000; 2(3): 122-126.

96. Roose SP, Nelson JC, Salzman C, Hollander SB, Betzel JV. Multi-center, open label, naturalistic study of mirtazapine orally disintegrating tablets in depressed nursing home patients. Pharmacotherapy 2002; 22(10): 1342.

97. Rosenberg PB, Mehndiratta RB, Mehndiratta YP, Wamer A, Rosse RB, Balish M. Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment of comorbid posttraumatic stress disorder and major depression. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2002; 14(3): 270-276.

98. Salomon RM, Johnson BW, Schmidt DE. Central neurochemical ultradian variability in depression. Dis Markers 2006; 22(1-2): 65-72.

99. Sanacora G, Kendell SF, Levin Y, Simen AA, Fenton LR, Coric V et al. Preliminary evidence of riluzole efficacy in antidepressant-treated patients with residual depressive symptoms. Biol Psychiatry 2007; 61(6): 822-825.

100. Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction. Circulation 2001; 104(16): 1894-1898.

101. Steffens DC, Doraiswamy PM, McQuoid DR. Bupropion SR in the naturalistic treatment of elderly patients with major depression. Int J Geriatr Psychiatry 2001; 16(9): 862-865.

102. Stoudemire A, Hill CD, Lewison BJ, Marquardt M, Dalton S. Lithium intolerance in a medical-psychiatric population. Gen Hosp Psychiatry 1998; 20(2): 85-90.

103. Straneva-Meuse PA, Light KC, Allen MT, Golding M, Girdler SS. Bupropion and paroxetine differentially influence cardiovascular and neuroendocrine responses to stress in depressed patients. J Affect Disord 2004; 79(1-3): 51-61.

104. Stryjer R, Strous RD, Shaked G, Bar F, Feldman B, Kotler M et al. Amantadine as augmentation therapy in the management of treatment-resistant depression. Int Clin Psychopharmacol 2003; 18(2): 93-96.

105. Su JA, Tsang HY. Comparison of weight changes in patients treated with different antidepressants: Clinical experiences in Taiwanese patients. Chang Gung Med J 2006; 29(2): 154-161.

106. Swartz CM, Guadagno G. Melancholia with onset during treatment with SSRIs. Ann Clin Psychiatry 1998; 10(4): 177-179.

107. Swartz CM, Morrow V, Surles L, James J. Long-term outcome after ECT for catatonic depression. J ECT 2001; 17(3): 180-183.

108. Tao M, Gao J, Tang W, Qian H, Zhang P, Zhou G et al. Clinical efficacy and compliance of mirtazapine in the treatment of depression [Chinesisch]. Chinese Mental Health Journal 2004; 18(5): 360-362.

109. Thomas L, Mulsant BH, Solano FX, Black AM, Bensasi S, Flynn T et al. Response speed and rate of remission in primary and specialty care of elderly patients with depression. Am J Geriatr Psychiatry 2002; 10(5): 583-591.

110. Unutzer J, Rubenstein L, Katon WJ, Tang L, Duan N, Lagomasino IT et al. Two-year effects of quality improvement programs on medication management for depression. Arch Gen Psychiatry 2001; 58(10): 935-942.

111. Van Eijk MEC, Avorn J, Porsius AJ, De Boer A. Reducing prescribing of highly anticholinergic antidepressants for elderly people: randomised trial of group versus individual academic detailing. Br Med J 2001; 322(7287): 654-657.

112. Van Melle JP, De Jonge P, Honig A, Schene AH, Kuyper AMG, Crijns HJGM et al. Effects of antidepressant treatment following myocardial infarction. Br J Psychiatry 2007; 190(6): 460-466.

113. Vanderkooy JD, Kennedy SH, Bagby RM. Antidepressant side effects in depression patients treated in a naturalistic setting: a study of bupropion, moclobemide, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. Can J Psychiatry 2002; 47(2): 174-180.

114. Walter M, Hänni B, Haug M, Amrhein I, Krebs-Roubicek E, Müller-Spahn F et al. Humour therapy in patients with late-life depression or Alzheimer's disease: a pilot study. Int J Geriatr Psychiatry 2007; 22(1): 77-83.

115. Wheatley D. Triple-blind, placebo-controlled trial of Gingko biloba in sexual dysfunction due to antidepressant drugs. Hum Psychopharmacol 2004; 19(8): 545-548.

116. Williams LS, Kroenke K, Bakas T, Plue LD, Brizendine E, Tu W et al. Care management of poststroke depression: a randomized, controlled trial. Stroke 2007; 38(3): 998-1003.

117. Ye CW, Zhou FQ. Mirtazapine in the treatment of depression associated with anxiety. Herald of Medicine. 2005; 24(10): 893-895.

Nicht doppelblind (N=48)

1. Akkaya C, Sivrioglu EY, Akgoz S, Eker SS, Kirli S. Comparison of efficacy and tolerability of reboxetine and venlafaxine XR in major depression and major depression with anxiety features: an open label study. Hum Psychopharmacol 2006; 21(5): 337-345.

2. Aydemir O, Taskin EO, Deveci A. Mirtazapine augmentation in treatment-resistant major depressive disorder: an open-label, six-week trial. Eur Neuropsychopharmacol 2005; 15(Suppl. 3): S401-S402.

3. Baldomero EB, Ubago JG, Cercos CL, Ruiloba JV, Calvo CG, Lopez RP. Venlafaxine extended release versus conventional antidepressants in the remission of depressive disorders after previous antidepressant failure: ARGOS study. Depress Anxiety 2005; 22(2): 68-76.

4. Bian Z. A comparative study of mirtazapine and amitriptyline in the treatment of senile depression with anxiety symptoms [Chinesisch]. Journal of Medical Theory and Practice 2004; 17(12): 1384-1385.

5. Brunnauer A, Laux G, Maurer I, Fric M. The impact of reboxetine and mirtazapine on driving ability in depressed inpatients. Eur Neuropsychopharmacol 2007; 17(Suppl. 4): S350.

6. Cain RA. Relieve depression (STAR*D) study: practical outcomes and implications for depression treatment in primary care. Prim Care 2007; 34(3): 505-519.

7. Davis LL, Frazier E, Husain MM, Warden D, Trivedi M, Fava M et al. Substance use disorder comorbidity in major depressive disorder: a confirmatory analysis of the STAR*D cohort. Am J Addict 2006; 15(4): 278-285.

8. Davis LL, Rush JA, Wisniewski SR, Rice K, Cassano P, Jewell ME et al. Substance use disorder comorbidity in major depressive disorder: an exploratory analysis of the sequenced treatment alternatives to relieve depression cohort. Compr Psychiatry 2005; 46(2): 81-89.

9. Denko TC, Friedman ES. Augmentation strategies in STAR*D: a review. Prim psychiatry 2007; 14(1): 46-50.

10. Dharwadkar N, Gopold M, Samuhel M. Mirtazapine versus venlafaxine in the treatment of major depression. Int J Neuropsychopharmacol 2008; 11(Suppl 1): 197-198.

11. Ehret MJ, Chavez B. A review of the STAR*D trial. J Pharm Pract 2006; 19(6): 353-360.

12. Eker SS, Akkaya C, Akgoz S, Sarandol A, Kirli S. Comparison of reboxetine and sertraline in terms of efficacy and safety in major depressive disorder. Turk Psikiyatri Derg 2005; 16(3): 153-163.

13. Eker SS, Akkaya C, Sarandol A, Cangur S, Sarandol E, Kirli S. Effects of various antidepressants on serum thyroid hormone levels in patients with major depressive disorder. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 2008; 32(4): 955-961.

14. Gallassi R, Di Sarro R, Morreale A, Amore M. Memory impairment in patients with late-onset major depression: the effect of antidepressant therapy. J Affect Disord 2006; 91(2-3): 243-250.

15. Gaynes BN, Davis L, Rush AJ, Trivedi M, Fava M, Wisniewski SR. The aims and design of the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) study. Prim psychiatry 2005; 12(2): 36-41.

16. Gilbert G. Adults with both anxiety and depression respond poorly to treatment. J Natl Med Assoc 2008; 100(7): 870-871.

17. Gong C, Xu H, Xiang D, Zhou X. Comparative study on depression treated by citalopram or mirtazapine [Chinesisch]. Journal of Clinical Psychological Medicine 2005; 15(3): 154-155.

18. Guo P, Guo H, Jia J. Comparison of mirtazapine versus clomipramine in maintenance treatment of depression [Chinesisch]. Journal of Clinical Psychological Medicine 2005; 15(3): 152-153.

19. Hetzel G, Moeller O, Erfurth A, Michael N, Rothermundt M, Arolt V et al. The impact of reboxetine and citalopram on visually-evoked event-related potentials in depressed patients. Pharmacopsychiatry 2003; 36(5): 234.

20. Huynh NN, McIntyre RS. What are the implications of the STAR*D trial for primary care? A review and synthesis. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2008; 10(2): 91-96.

21. Kennedy GJ. The sequenced treatment alternatives to relieve depression studies: how applicable are the results for older adults? Primary Psychiatry 2006; 13(11): 33-36.

22. Kim H, Lee KJ. Effect of bupropion for nicotine dependece in patients with major depressive disorder: an open clinical trial. Eur Neuropsychopharmacol 2008; 18(Suppl 4): S549-S550.

23. Little JT, Ketter TA, Kimbrell TA, Dunn RT, Benson BE, Willis MW et al. Bupropion and venlafaxine responders differ in pretreatment regional cerebral metabolism in unipolar depression. Biol Psychiatry 2005; 57(3): 220-228.

24. McCall WV. What does star*D tell us about ECT? J ECT 2007; 23(1): 1-2.

25. McGrath PJ, Stewart JW, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA et al. Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR*D report. Am J Psychiatry 2006; 163(9): 1531-1541; quiz 1666.

26. Moeller O, Hetzel G, Michael N, Arolt V, Erfurth A. High basal prolactin values predict response to reboxetine treatment in major depression. Pharmacopsychiatry 2003; 36(5): 248.

27. Moeller O, Hetzel G, Michael N, Rothermundt M, Arolt V, Erfurth A. Basal prolactin values correlate with response to reboxetine treatment in major depression, but not with response to citalopram. Neuropsychobiology 2005; 51(2): 67-71.

28. Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Thase ME, McGrath PJ et al. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report. Am J Psychiatry 2006; 163(9): 1519-1530.

29. Perlis RH, Moorjani P, Fagerness J, Purcell S, Trivedi MH, Fava M et al. Pharmacogenetic analysis of genes implicated in rodent models of antidepressant response: association of TREK1 and treatment resistance in the STAR*D study. Neuropsychopharmacology 2008; 33(12): 2810-2819.

30. Quednow BB, Kuhn KU, Stelzenmuelle R, Hoenig K, Maier W, Wagner M. Effects of serotonergic and noradrenergic antidepressants on auditory startle response in patients with major depression. Psychopharmacology (Berl) 2004; 175(4): 399-406.

31. Rush A, Trivedi MH, Wisniewski SR. Re: Depression: augmentation or Switch after Initial SSRI Treatment. N Engl J Med 2006; 354(24): 2612-2613.

32. Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, Lavori PW, Trivedi MH, Sackeim HA et al. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design. Control Clin Trials 2004; 25(1): 119-142.

33. Rush AJ, Trivedi M, Fava M. Depression, IV: STAR*D treatment trial for depression. Am J Psychiatry 2003; 160(2): 237.

34. Shen J, Moller HJ, Wang X, Chung SA, Shapiro GK, Li X et al. Mirtazapine, a sedating antidepressant, and improved driving safety in patients with major depressive disorder: a prospective, randomized trial of 28 patients. J Clin Psychiatry 2009; 70(3): 370-377.

35. Shopsin B, Soper R, Tyrer S. Bupropion (Wellbutrin)-imipramine study: a single-blind comparison in depressed outpatients. Curr Ther Res Clin Exp 1983; 33(3 I): 339-361.

36. Suo AQ, Dang L. Treatment of accompanied depression in subcortical arteriosclerotic encephalopathy [Chinesisch]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation 2006; 10(6): 7-9.

37. Sussman N. Translating science into service: Lessons learned from the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) study. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2007; 9(5): 331-337.

38. Taner E, Demir EY, Cosar B. Comparison of the effectiveness of reboxetine versus fluoxetine in patients with atypical depression: a single-blind, randomized clinical trial. Adv Ther 2006; 23(6): 974-987.

39. Thase ME, Friedman ES, Fasiczka AL, Berman SR, Frank E, Nofzinger EA et al. Treatment of men with major depression: a comparison of sequential cohorts treated with either cognitive-behavioral therapy or newer generation antidepressants. J Clin Psychiatry 2000; 61(7): 466-472.

40. Thomas L, Mulligan J, Mason V, Tallon D, Wiles N, Cowen P et al. GENetic and clinical Predictors Of treatment response in Depression: the GenPod randomised trial protocol. Trials 2008; 9: 29.

41. Timer E, Demir EY, Cosar B. Efficacy and tolerability of reboxetine compared to fluoxetine in patients with atypical depression. Int J Neuropsychopharmacol 2006; 9(Suppl 1): S187.

42. Turan M, Askin R, Telcioglu M, Cilli AS. Mirtazapine versus amitriptyline in treatment of major depressive disorder. Eur Neuropsychopharmacol 2000; 10(Supplement 3): S228-S229.

43. Wang L, Li M, Ma Z. A control study of reboxetine and amitriptyline in treatment of senile depression [Chinesisch]. China Journal of Health Psychology 2006; 14(5): 539-541.

44. Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR. The STAR*D project results: a comprehensive review of findings. Curr Psychiatry Rep 2007; 9(6): 449-459.

45. Winokur A, De Martinis N, McNally D, Bauer L, Kaplan R, Kryzkowski P. Mirtazapine and sleepiness/performance measures in depression. Eur Neuropsychopharmacol 2005; 15(Suppl 3): S411.

46. Wisniewski SR, Fava M, Trivedi MH, Thase ME, Warden D, Niederehe G et al. Acceptability of second-step treatments to depressed outpatients: a STAR*D report. Am J Psychiatry 2007; 164(5): 753-760.

47. 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.

48. Zhu J, Jiang X, Zhou D, Zhang F. Comparative study of mirtazapine vs. fluoxetine in treatment of elderly depressive patients [Chinesisch]. Journal of Clinical Psychological Medicine 2005; 15(5): 277-278.

Ausschlussgrund Nicht-Erfüllung E6 (Beobachtungsdauer; N=36)

1. Ban TA, Gaszner P, Aguglia E, Batista R, Castillo A, Lipcsey A et al. Clinical efficacy of reboxetine: a comparative study with desipramine, with methodological considerations. Hum Psychopharmacol 1998; 13(Suppl 1): S29-S39.

2. Bondy B, Baghai TC, Minov C, Schule C, Schwarz MJ, Zwanzger P et al. Substance P serum levels are increased in major depression: preliminary results. Biol Psychiatry 2003; 53(6): 538-542.

3. Branconnier RJ, Cole JO, Ghazvinian S, Spera KF, Oxenkrug GF, Bass JL. Clinical pharmacology of bupropion and imipramine in elderly depressives. J Clin Psychiatry 1983; 44(5 Pt 2): 130-133.

4. Bruijn JA, Moleman P, Mulder PG, Van den Broek WW, Van Hulst AM, Van der Mast RC et al. A double-blind, fixed blood-level study comparing mirtazapine with imipramine in depressed in-patients. Psychopharmacology (Berl) 1996; 127(3): 231-237.

5. Brunnauer A, Laux G, David I, Fric M, Hermisson I, Moller HJ. The impact of reboxetine and mirtazapine on driving simulator performance and psychomotor function in depressed patients. J Clin Psychiatry 2008; 69(12): 1880-1886.

6. Brunnauer A, Laux G, David I, Geiger E, Weigenand S, Fric M. Fahrsimulation und psychomotorische Leistungsfähigkeit depressiver Patienten unter Reboxetin und Mirtazapin. Psychopharmakotherapie 2007; 14(4): 157-162.

7. Brunnauer A, Laux G, Geiger E. Fahrtüchtigkeit depressiver Patienten unter Mirtazapin und Reboxetin. Psychiat Prax 2007; 34(1): S84-S86.

8. Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of mirtazapine augmentation for refractory major depression: preliminary findings. (52nd Institute on Psychiatric Services; 25.-29.10.2000; Philadelphia, USA). URL: http://archive.psych.org/edu/other_res/lib_archives/archives/meetings/IPS/2000ips.cfm.

9. Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of mirtazapine augmentation for refractory depression. 39th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; 10.-14.12.2000; San Juan, Puerto Rico

10. Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. Biol Psychiatry 2002; 51(2): 183-188.

11. Clayton AH, Warnock JK, Kornstein SG, Pinkerton R, Sheldon-Keller A, McGarvey EL. A placebo-controlled trial of bupropion SR as an antidote for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. J Clin Psychiatry 2004; 65(1): 62-67.

12. Davidson J, Miller R, Van Wyck Fleet J, Strickland R, Manberg P, Allen S et al. A double-blind comparison of bupropion and amitriptyline in depressed inpatients. J Clin Psychiatry 1983; 44(5 Pt 2): 115-117.

13. Fabre LF, McLendon DM. Double-blind placebo-controlled study of bupropion hydrochloride (Wellbatrin) in the treatment of depressed in-patients. Curr Ther Res Clin Exp 1978; 23(3, Pt 2): 393-402.

14. Halaris AE, Stern WC, Van Wyck Fleet J, Reno RM. Evaluation of the safety and efficacy of bupropion in depression. J Clin Psychiatry 1983; 44(5 Pt 2): 101-103.

15. Harmer CJ, Bhagwagar Z, Shelley N, Cowen PJ. Contrasting effects of citalopram and reboxetine on waking salivary cortisol. Psychopharmacology (Berl) 2003; 167(1): 112-114.

16. Harto-Truax N, Van Wyck Fleet J, Stern WC. Double-blind comparison of bupropion vs. amitriptyline in depressed out-patients. Psychopharmacol Bull 1982; 18(1): 72-76.

17. Hetzel G, Moeller O, Erfurth A, Michael N, Rothermundt M, Arolt V et al. The impact of the selective monoamine reuptake inhibitors reboxetine and citalopram on visually-evoked event-related potentials in depressed patients. Pharmacopsychiatry 2004; 37(5): 200-205.

18. Iakovlev VA, Belinskii AV, Dorovskikh IV, Zhbrykunov VL. Comparative efficacy of remeron (mirtazapine) and amitriptyline in treatment of patients with depression of moderate intensity [Russisch]. Voen Med Zh 2000; 321(10): 27-29.

19. Juckel G, Pogarell O, Augustin H, Mulert C, Müller-Siecheneder F, Frodl T et al. Differential prediction of first clinical response to serotonergic and noradrenergic antidepressants using the loudness dependence of auditory evoked potentials in patients with major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2007; 68(8): 1206-1212.

20. Kane JM, Cole K, Sarantakos S, Howard A, Borenstein M. Safety and efficacy of bupropion in elderly patients: preliminary observations. J Clin Psychiatry 1983; 44(5 Pt 2): 134-136.

21. Khan MC. A randomised, double-blind, placebo-controlled, 5-weeks' study of Org 3770 (mirtazapine) in major depression. Hum Psychopharmacol 1995; 10(Suppl 2): S119-S124.

22. Mendels J, Amin MM, Chouinard G, Cooper AJ, Miles JE, Remick RA et al. A comparative study of bupropion and amitriptyline in depressed outpatients. J Clin Psychiatry 1983; 44(5 Pt 2): 118-120.

23. Mergl R, Pogarell O, Juckel G, Rihl J, Henkel V, Frodl T et al. Hand-motor dysfunction in depression: characteristics and pharmacological effects. Clin EEG Neurosci 2007; 38(2): 82-88.

24. Merideth CH, Feighner JP. The use of bupropion in hospitalized depressed patients. J Clin Psychiatry 1983; 44(5 Pt 2): 85-87.

25. Mullin J, Lodge A, Bennie E, McCreadie R, Bhatt GS, Fenton G. A multicentre, double-blind, amitriptyline-controlled study of mirtazapine in patients with major depression. J Psychopharmacol (Oxf) 1996; 10(3): 235-240.

26. Ott GE, Rao U, Nuccio I, Lin KM, Poland RE. Effect of bupropion-SR on REM sleep: relationship to antidepressant response. Psychopharmacology (Berl) 2002; 165(1): 29-36.

27. Paul MA, Gray G, Kenny G, Lange M. The impact of bupropion on psychomotor performance. Aviat Space Environ Med 2002; 73(11): 1094-1099.

28. Pizzagalli DA, Dillon DG, Evins AE, Holmes AJ, Birk J, Goetz E et al. Effects of a single dose of bupropion on the neural substrates of reward processing in major depression: a double-blind, placebo-controlled fMRI study. Biol Psychiatry 2008; 63(7 Suppl S): 211S.

29. Pyne JM, Bullock D, Kaplan RM, Smith TL, Gillin JC, Golshan S et al. Health-related quality-of-life measure enhances acute treatment response prediction in depressed inpatients. J Clin Psychiatry 2001; 62(4): 261-268.

30. Remick RA, Campos PE, Misri S, Miles JE, Van Wyck Fleet J. A comparison of the safety and efficacy of bupropion HCL and amitriptyline hcl in depressed outpatients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1982; 6(4-6): 523-527.

31. Salomon RM, Kennedy JS, Johnson BW, Urbano Blackford J, Schmidt DE, Kwentus J et al. Treatment enhances ultradian rhythms of CSF monoamine metabolites in patients with major depressive episodes. Neuropsychopharmacology 2005; 30(11): 2082-2091.

32. Salomon RM, Ripley B, Kennedy JS, Johnson B, Schmidt D, Zeitzer JM et al. Diurnal variation of cerebrospinal fluid hypocretin-1 (Orexin-A) levels in control and depressed subjects. Biol Psychiatry 2003; 54(2): 96-104.

33. Schule C, Baghai TC, Eser D, Hafner S, Born C, Herrmann S et al. The combined dexamethasone/CRH Test (DEX/CRH test) and prediction of acute treatment response in major depression. PLoS ONE 2009; 4(1): e4324.

34. Schule C, Baghai TC, Eser D, Zwanzger P, Jordan M, Buechs R et al. Time course of hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity during treatment with reboxetine and mirtazapine in depressed patients. Psychopharmacology (Berl) 2006; 186(4): 601-611.

35. Schüle C, Baghai TC, Eser D, Zwanzger P, Jordan M, Buechs R et al. Time course of hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity during treatment with reboxetine and mirtazapine in depressed patients. Psychopharmacology (Berl) 2006; 186(4): 601-611.

36. Tulen JH, Bruijn JA, De Man KJ, Pepplinkhuizen L, Van den Meiracker AH, Man in 't Veld AJ. Cardiovascular variability in major depressive disorder and effects of imipramine or mirtazapine (Org 3770). J Clin Psychopharmacol 1996; 16(2): 135-145.

Ausschlussgrund Nicht-Erfüllung E7 (Sprache; N=11)

1. Anonymous. Remeron in the treatment of depression as a model of pharmacoeconomic analysis [Serbisch]. Psihijatrija Danas 2000; 32(1 Suppl 1): 27-40.

2. Chen XG, Tan LW, Zhao JP, Li LH, Chen YG. Randomized controlled clinical trials of remeron and fluoxetine in depressive patients [Chinesisch]. Chinese Journal of Clinical Psychology 2002; 10(2): 100-102.

3. Chen Z, Zhang J, Li Z, Zhang H, Mu X. Efficacy of mirtazapine and sertraline in the treatment of depression with anxiety symptoms [Chinesisch]. Chinese Mental Health Journal 2004; 18(5): 358-359.

4. Guo HR, Ren YM, Li SY. Controlled study of mirtazapine and mianserine in the treatment of senile depression [Chinesisch]. Chinese Mental Health Journal 2005; 19(7): 489-491.

5. Guo JH, Cao CA, Liao CP. Effect of mirtazapine and clomipramine on the life quality of patients [Chinesisch]. Chinese Mental Health Journal 2006; 20(6): 413-415.

6. Guohan Y, Guoan D, Xuan L. Mirtazapine and amitriptyline in the maintenance treatment of depressed patients: comparison of efficacy and compliance [Chinesisch]. Chinese Mental Health Journal 2004; 18(5): 356-357.

7. Ma J, Li X, Feng Y, Xu J, Suo A. Effect of mirtazapine on depression after cerebral infarction and rehabilitation of neurological functions [Chinesisch]. Chinese Mental Health Journal 2006; 20(7): 486-489.

8. Ozcankaya R, Acar A. The comparison of amitriptyline and mirtazapine side effects on depression treatment [Türkisch]. Klinik Psikofarmakoloji Bulteni 2001; 11(1): 17-27.

9. Shen YF, Li HF, Ma C, Chen YG, Fan JX, Lan CA et al. Comparison of reboxetine with fluoxetine in treatment of depression: a randomized, double-blind, multicenter study [Chinesisch]. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies 2005; 24(8): 619-623.

10. Weng SM, Li HF, Zhao JP, Zhang HY, Li T, Shu L et al. Mirtazapine vs fluoxetine in treatment of major depressive disorder: a multicenter clinical trial [Chinesisch]. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies 2001; 20(5): 329-333.

11. Zhang GY, Pan YH. The efficacy of mirtazapine for acute postroke depression and its effect on post stroke rehabilitation [Chinesisch]. Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases 2007; 4(4): 164-167.

Ausschlussgrund Erfüllung A1 (Keine Re-Randomisierung; N=4)

1. Bremner JD, Smith WT. Org 3770 vs amitriptyline in the continuation treatment of depression: a placebo controlled trial. Eur Psychiatry 1996; 10(1): 5-15.

2. Catterson Ml PSH. Double-blind crossover study of mirtazapine, amitriptyline and placebo in patient with major depression. 149th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 04.-09.05.1996; New York, USA.

3. Leinonen E, Skarstein J, Behnke K, Agren H, Schutte AJ. Long-term mirtazapine versus citalopram in major depression. 153rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 13.-18.05.2000; Chicago, USA.

4. Montgomery SA, Reimitz PE, Zivkov M. Mirtazapine versus amitriptyline in the long-term treatment of depression: a double-blind placebo-controlled study. Int Clin Psychopharmacol 1998; 13(2): 63-73.

Ausschlussgrund Erfüllung A4 (Keine Vollpublikation; N=28)

1. Agren H, Leinonen E, Skarstein J, Behke K, Helsdingen JT. Efficacy and tolerability of mirtazapine vs citalopram: a double-blind, randomized study in patients with major depressive disorder. Eur Neuropsychopharmacol 1999; 9(Suppl 5): 228.

2. Agren H, Skarstein J, Behke K, Schutte AJ, Leinonen E. Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram in major depression: a double-blind, randomized study. 152nd Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 15.-20.05.1999; Washington, USA.

3. Baldwin D, Bridgman K, Buis C. Sexual dysfunction in major depression and during double-blind treatment with reboxetine or paroxetine. J Psychopharmacol (Oxf) 2004; 18(3, Suppl S): A12.

4. Benkert O, Kohnen R, Schutte AJ, Szegedi A. Rapid onset of therapeutic action in major depression: a comparative trial of mirtazapine and paroxetine. 152nd Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 15.-20.05.1999; Washington, USA.

5. Berzewski H, Van Moffaert M, Gagiano CA. Reboxetine versus imipramin in the treatment of major depressive episodes. Xth World Congress of Psychiatry; 23.-28.08.1996; Madrid, Spanien.

6. Chrzanowski W, Rousseau R, Hewett K, Gee MD, Wightman D, Richard NE et al. Efficacy and safety of bupropion extended release in elderly patients with major depressive disorder. Eur Neuropsychopharmacol 2006; 16(Suppl. 4): S315-S316.

7. Clayton A, Vester-Blockland E. Sexual function of patients with major depression treated with mirtazapine orally disintegrating tablets or sertraline. Int J Neuropsychopharmacol 2002; 5(Suppl 1): 141.

8. Debonnel G, Gobbi G, Turcotte J, Boucher N, Hebert C, De Montigny C et al. Effects of mirtazapine, paroxetine and their combination: a double-blind study in major depression. Eur Neuropsychopharmacol 2000; 10(Supplement 3): S252.

9. Falk WE, Fava M, Schatzberg AF. Mirtazapine versus paroxetine in elderly patents with anxious depression [NR 372]. (156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 17.-22.05.2003; San Francisco, USA). URL: http://archive.psych.org/edu/other_res/lib_archives/archives/meetings/AMN/2003nra.cfm.

10. Ferguson J, Wesnes K, Barker K, Schwartz G. Reboxetine effects on cognitive functioning in depressed patients. Eur Neuropsychopharmacol 2002; 12(Suppl 3): S206.

11. Gallen CC, Brown MT. Reboxetine vs paroxetine vs placebo in patients with major depressive disorder. Eur Neuropsychopharmacol 2001; 11(Suppl 3): S216.

12. Harmsen H, Van der Flier S, Vester-Blokland E, Schutte AJ, Iglesius G. Sexual function of patients with major depression treated with mirtazapine orally disintegrating tablets or sertraline. J Affect Disord 2004; 78(Suppl 1): S114-S115.

13. Modell JG, Rosenthal NE. Once-daily bupropion XL for the prevention of seasonal major depressive episodes. Neuropsychopharmacology 2004; 29(Suppl. 1): S157.

14. Murphy GM, Hollander SB, Rodrigues HE, Schatzberg AF. Pharmacogenetic markers for antidepressant medication efficacy and side effects in the elderly. 33rd Society for Neuroscience (SfN) annual meeting; 08.-12.11.2003; New Orleans, USA.

15. Peyron E. Efficacy of mirtazapine vs clomipramine in severely depressed, hospitalized patients [P.1.003]. Eur Neuropsychopharmacol 1996; 6(Suppl 4): S4.

16. Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues H. Mirtazapine versus paroxetine in elderly depressed patients [NR 478]. (154th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 05.-10.05.2001; New Orleans, USA). URL: http://archive.psych.org/edu/other_res/lib_archives/archives/meetings/AMN/2001nra.cfm.

17. Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE. Mirtazapine versus paroxetine in elderly depressed patients [P.1.033]. Eur Neuropsychopharmacol 2000; 11(Suppl 3): S195.

18. Schoemaker J, Gailledreau J, Hoyberg OJ. First, randomized, double-blind comparison of mirtazapine (15-45 mg) and fluvoxamine (50-150 mg) in the treatment of depression. Int J Neuropsychopharmacol 2002; 5(Suppl 1): 140.

19. Szegedi A, Philipp M, Benkert O, Kohnen R, Heinrich C, Van der Vegte-Senden M et al. More rapid onset of sleep-improving effects of mirtazapine fast dissolving tablets (FDT) versus venlafaxine extended release (XR) tablets in depressed patients. Eur Neuropsychopharmacol 2005; 15(Suppl. 3): S421.

20. Szegedi A, Philipp M, Benkert O, Kohnen R, Heirich C, Van der Vegte-Senden M et al. More rapid onset of antidepressant efficacy with mirtazapine versus venlafaxine: a randomized, double-blind study. Int J Neuropsychopharmacol 2004; 7(Suppl 1): S353.

21. Thase ME, Nierenberg AA, Keller MB. Mirtazapine in relapse prevention: a double-blind placebo-controlled study in depressed outpatients. Eur Neuropsychopharmacol 2000; 10(Suppl 3): S265-S266.

22. Thum A, Giesler M, Spernal J, Holsboer-Trachsler E, Krieg JC, Hemmeter U. Short and long term effects of mirtazapine and venlafaxine on sleep-EEG in patients with major depression. Pharmacopsychiatry 2003; 36(5): 268.

23. Van der Flier S, Vester-Blokland E. Sexual function of patients with major depression treated with mirtazapine fast dissolving tablets or sertraline. Eur Neuropsychopharmacol 2003; 13(Suppl 4): S251-S252.

24. Van Moffaert M. Efficacy and safety of mirtazapine vs trazodone in hospitalised depressed patients [P-2-105]. Eur Neuropsychopharmacol 1995; 5(3): 310.

25. Vester Blokland MD. Sexual function of patients with major depression treated with mirtazapine orally disintegrating tablet or sertraline [NR 495]. (156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 17.-22.05.2003; San Francisco, USA). URL: http://archive.psych.org/edu/other_res/lib_archives/archives/meetings/AMN/2003nra.cfm.

26. Wade A. Mirtazapine versus paroxetine in depressed primary care patients: a randomised, double-blind, 24-week Study. Eur Neuropsychopharmacol 2003; 13(Suppl 4): S252.

27. Winokur A, Gary KA, DeMartinis NA, McNally DP, Rodner SA, Cormier JL. Comparative effects of mirtazapine and fluoxetine on sleep continuity measures and daytime sleepiness in patients with major depression and insomnia: an interim report. 39th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; 10.-14.12.2000; San Juan, Puerto Rico.

28. Zivkov M, Kremer C. A double-blind comparison of mirtazapine and doxepin. Xth World Congress of Psychiatry; 23.-28.08.1996; Madrid, Spanien.

Nicht beschaffbare Dokumente (N=16)

1. Antidepressive Therapie: massgeschneidert statt "von der Stange"; Bupropion wird vielen Ansprüchen gerecht. Nervenheilkunde 2008; 27(11): 1-2.

2. Bauer M. Making treatment decisions in depression: balancing efficacy and tolerability among contemporary antidepressant treatment options. Eur Neuropsychopharmacol 2008; 18(Suppl 4): S610.

3. Bauer M, Tharmanathan P, Volz HP, Moeller HJ, Freemantle N. The effect of venlafaxine compared with other antidepressants and placebo in the treatment of major depression: a meta-analysis. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2009.

4. Bhatia G. Efficacy and safety of reboxetine vs dothiepin in patients suffering from major depressive disorder [Online]. In: Cochrane Central Register of Controlled Trials. 2009 [Zugriff am 20.03.2009]. URL: http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/068/CN-00418068/frame.html.

5. Fusar-Poli P, Matteo L, Luca DM, Politi P, Cortesi M, Carboni V. Anxiety and depression after lung transplantation: mirtazapine as a first-choice agent? J Psychosom Res 2007; 62(1): 101.

6. Gallen CC, Brown MT. Reboxetine vs paroxetine vs placebo in patients with major depressive disorder. Eur Neuropsychopharmacol 2000; 11(Suppl 3): S216.

7. Klint T, Helsdingen J. Receptor-binding profile of mirtazapine and its relationship to tolerability. Xth World Congress of Psychiatry; 23.-28.08.1996; Madrid, Spanien.

8. Leinonen E, Skarstein J, Kirsten B, Agren H, Schutte Albert J. Long-term mirtazapine versus citalopram in major depression. 155th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 18.-23.05.2002; Philadelphia, USA.

9. Li X, Zheng S, Lu X. A comparative study of reboxetine and doxepine in the treatment of patients with depression in old age [Chinesisch]. Journal of Psychiatry 2007; 20(1): 35-36.

10. Liang K. Comparative study of mirtazapine and sertraline in treatment of elderly depressive patient [Chinesisch]. Journal of Heze Medical College 2006; 18(2): 5-7.

11. Murphy GM. Pharmacogenetics of mirtazapine and paroxetine in the treatment of geriatric major depression. 39th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; 10.-14.12.2000; San Juan, Puerto Rico.

12. Novaes de Borborema AA. New antidepressants: advantages and disadvantages; adverse effects of mirtazapine [Portugiesisch]. Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria 1999; 3(3): 103-107.

13. Ren H, Guo Q, Cheng M. A study of mirtazapine and paroxetine in the treatment of depression [Chinesisch]. Journal of Clinical Psychological Medicine 2004; 14(2): 88-89.

14. Su H, Lei D, Yu H. Comparative study of mirtazapine and paroxetine in the treatment of depression. Modern Medicine and Health 2005; 21(12): 1480-1481.

15. Trivedi A, Srivastava T, Batra D. Comperative study of efficacy for bupropion vs sertraline (SSRI) in depression with Parkinson's disease. XIIth World Congress of Psychiatry; 24.-29.08.2002; Yokohama, Japan.

16. Zhang J, Wang Y, Li Z. A controlled study of mirtazapine and amitriptyline in depression [Chinesisch]. Journal of Clinical Psychosomatic Diseases 2004; 10(3): 184-186.

Anhang C: Liste der gescreenten Sekundärpublikationen

1. 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.

2. Chen Y, Guo JJ, Zhan S, Patel NC. Treatment effects of antidepressants in patients with post-stroke depression: a meta-analysis. Ann Pharmacother 2006; 40(12): 2115-2122.

3. Chuluunkhuu G, Nakahara N, Yanagisawa S, Kamae I. The efficacy of reboxetine as an antidepressant, a meta-analysis of both continuous (mean HAM-D score) and dichotomous (response rate) outcomes. Kobe J Med Sci 2008; 54(2): E147-E158.

4. 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.

5. Cipriani A, Brambilla P, Furukawa T, Geddes J, Gregis M, Hotopf M et al. Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. Cochrane Database Syst Rev 2005; (4): CD004185.

6. Cipriani A, Furukawa TA, Geddes JR, Malvini L, Signoretti A, McGuire H et al. Does randomized evidence support sertraline as first-line antidepressant for adults with acute major depression? A systematic review and meta-analysis. J Clin Psychiatry 2008; 69(11): 1732-1742.

7. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 2009; 373(9665): 746-758.

8. Ferguson JM, Mendels J, Schwart GE. Effects of reboxetine on Hamilton Depression Rating Scale factors from randomized, placebo-controlled trials in major depression. Int Clin Psychopharmacol 2002; 17(2): 45-51.

9. Gartlehner G, Gaynes BN, Hansen RA, Thieda P, DeVeaugh-Geiss A, Krebs EE et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: background paper for the American College of Physicians. Ann Intern Med 2008; 149(10): 734-750.

10. Gartlehner G, Hansen RA, Carey TS, Lohr KN, Gaynes BN, Randolph LC. Discontinuation rates for selective serotonin reuptake inhibitors and other second-generation antidepressants in outpatients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. Int Clin Psychopharmacol 2005; 20(2): 59-69.

11. 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.

12. Gjerdingen D. The effectiveness of various postpartum depression treatments and the impact of antidepressant drugs on nursing infants. J Am Board Fam Pract 2003; 16(5): 372-382.

13. Hackett ML, Anderson CS, House A, Xia J. Interventions for treating depression after stroke. Cochrane Database Syst Rev 2008; (4): CD003437.

14. Hansen R, Gaynes B, Thieda P, Gartlehner G, Deveaugh-Geiss A, Krebs E et al. Meta-analysis of major depressive disorder relapse and recurrence with second-generation antidepressants. Psychiatr Serv 2008; 59(10): 1121-1130.

15. 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.

16. Hirschfeld RM. Efficacy of SSRIs and newer antidepressants in severe depression: comparison with TCAs. J Clin Psychiatry 1999; 60(5): 326-335.

17. 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.

18. Katzman MA, Tricco AC, McIntosh D, Filteau MJ, Bleau P, Chokka PR et al. Paroxetine versus placebo and other agents for depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. J Clin Psychiatry 2007; 68(12): 1845-1859.

19. Mayers AG, Baldwin DS. Antidepressants and their effect on sleep. Hum Psychopharmacol 2005; 20(8): 533-559.

20. McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, Kennedy SH. The effect of antidepressants on lipid homeostasis: a cardiac safety concern? Expert Opin Drug Saf 2006; 5(4): 523-537.

21. Montgomery SA, Baldwin DS, Riley A. Antidepressant medications: a review of the evidence for drug-induced sexual dysfunction. J Affect Disord 2002; 69(1-3): 119-140.

22. Mulrow CD, Williams JW Jr, Trivedi M, Chiquette E, Aguilar C, Cornell JE et al. Newer pharmacotherapies. Psychopharmacol Bull 1998; 34(4): 409-795.

23. Panzer MJ. Are SSRIs really more effective for anxious depression? Ann Clin Psychiatry 2005; 17(1): 23-29.

24. Papakostas GI, Fava M. Does the probability of receiving placebo influence clinical trial outcome? A meta-regression of double-blind, randomized clinical trials in MDD. Eur Neuropsychopharmacol 2009; 19(1): 34-40.

25. Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. Biol Psychiatry 2007.

26. Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. Biol Psychiatry 2008; 63(7): 699-704.

27. Papakostas GI, Homberger CH, Fava M. A meta-analysis of clinical trials comparing mirtazapine with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. J Psychopharmacol (Oxf) 2008; 22(8): 843-848.

28. Papakostas GI, Nelson JC, Kasper S, Moller HJ. A meta-analysis of clinical trials comparing reboxetine, a norepinephrine reuptake inhibitor, with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. Eur Neuropsychopharmacol 2007; 18: 122-127.

29. 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.

30. Petrovic M, De Paepe P, Van Bortel L. Pharmacotherapy of depression in old age. Acta Clin Belg 2005; 60(3): 150-156.

31. Posternak MA, Zimmerman M. Is there a delay in the antidepressant effect? A meta-analysis. J Clin Psychiatry 2005; 66(2): 148-158.

32. 31. Rajji TK, Mulsant BH, Lotrich FE, Lokker C, Reynolds ICF. Use of antidepressants in late-life depression. Drugs Aging 2008; 25(10): 841-853.

33. Rudkin L, Taylor MJ, Hawton K. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. Cochrane Database Syst Rev 2004; (4): CD003382.

34. 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.

35. Salzman C, Wong E, Wright BC. Drug and ECT treatment of depression in the elderly, 1996-2001: a literature review. Biol Psychiatry 2002; 52(3): 265-284.

36. Srisurapanont M. Response and discontinuation rates of newer antidepressants: a meta-analysis of randomized controlled trials in treating depression. J Med Assoc Thai 1998; 81(6): 387-392.

37. Taylor MJ, Rudkin L, Hawton K. Strategies for managing antidepressant-induced sexual dysfunction: systematic review of randomised controlled trials. J Affect Disord 2005; 88(3): 241-254.

38. Taylor WD, Doraiswamy PM. A systematic review of antidepressant placebo-controlled trials for geriatric depression: limitations of current data and directions for the future. Neuropsychopharmacology 2004; 29(12): 2285-2299.

39. Thombs BD, De Jonge P, Coyne JC, Whooley MA, Frasure-Smith N, Mitchell AJ et al. Depression screening and patient outcomes in cardiovascular care: a systematic review. JAMA 2008; 300(18): 2161-2171.

40. 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.

41. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H et al. Mirtazapine versus other antidepressants in the acute-phase treatment of adults with major depression: systematic review and meta-analysis. J Clin Psychiatry 2008; 69(9): 1404-1415.

42. Weintraub D, Morales KH, Moberg PJ, Bilker WB, Balderston C, Duda JE et al. Antidepressant studies in Parkinson's disease: a review and meta-analysis. Mov Disord 2005; 20(9): 1161-1169.

43. Werneke U, Northey S, Bhugra D. Antidepressants and sexual dysfunction. Acta Psychiatr Scand 2006; 114(6): 384-397.

44. 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.

45. Zimmerman M, Posternak MA, Ruggero CJ. Impact of study design on the results of continuation studies of antidepressants. J Clin Psychopharmacol 2007; 27(2): 177-181.

Anhang D: Bislang unveröffentlichte Informationen pharmazeutischer Unternehmen

Anhang D.1: Kurzbeschreibungen bislang unveröffentlichter Studien

Reboxetin

Kurzbeschreibung der Studie 015

Die Studie 015 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Phase III, dreiarmige Studie, in der Reboxetin (8-10 mg/d) mit Imipramin (150-200 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 die mittlere HAMD-21 Änderung am Studienende. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die HAMD-21 Response- und Remissionsrate, die MADRS Änderung und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von 80 Patienten pro Behandlungsarm berücksichtigte eine Differenz in den HAMD-21-Änderungen von 4 Punkten mit einer Standardabweichung von 9, einer 80 % Power und einem Signifikanzniveau von 0,025.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einem vom Sponsor zur Verfügung gestellten Block-Randomisierungsschema zugeteilt. Die Verblindung erfolgte mittels identisch aussehender Kapseln.

Die Studie bestand aus einer bis 14-tägigen Washout-Phase und einer 6-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Die Randomisierung wurde am Anfang der Behandlungsphase vorgenommen. Während der Behandlungsphase bekamen die Patienten am Anfang Reboxetin 8 mg/d, Imipramin 150 mg/d bzw. Placebo, nach 3 Wochen konnten die Dosierungen bis 10 mg/d Reboxetin, bzw. 200 mg/d Imipramin bei Nicht-Response erhöht werden. Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und Ende der Washout-Phase sowie wöchentlich nach Randomisierung 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. ITT war definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, eine Dosis der Studienmedikation erhielten und mindestens eine Messung nach Studienbeginn (für das primäre Zielkriterium) hatten. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den primären Wirksamkeitsnachweis wurde eine einfache ANOVA verwendet. Für den Paarvergleich zwischen jeder der aktiven Behandlungsgruppen und Placebo wurde ein einseitiger Dunnett-Test angewendet. Für den paarweisen Gruppenvergleich dichotomer Zielgrößen (Response, Remission) wurde der Chi-Quadrat Test angewendet.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: MDD nach DSM-III, 1-4 Monate Symptomdauer, Alter ≥ 18 bis 65 Jahre, HAMD-21-Gesamtscore ≥ 22 (im kanadischen Zentrum HAMD-17 ≥ 22) bei Randomisierung. Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren genannt: MDD mit psychotischen Merkmalen, Zyklothymie / Dysthymie, Substanzmissbrauch, Mini Mental State Score < 22, erhöhtes Suizidrisiko, im kanadischen Zentrum: HAMD Reduktion von mindestens einem Punkt nach der Wash-out Phase.

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 022

Die Studie 022 war eine multizentrische, randomisierte, Phase IV, doppelblinde, dreiarmige Studie, in der Reboxetin (8 mg/d) mit Dothiepin (150 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 die mittlere HAMD-17 Änderung am Studienende. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die HAMD-21 Response- und Remissionsrate, das soziale Funktionsniveau, die Energie, die Schlafqualität und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. In den Herstellerunterlagen gibt es keine Angaben zur Fallzahlplanung.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einem Block-Randomisierungsschema zugeteilt. Die Verblindung erfolgte mittels Double-Dummy Verfahren.

Die Studie bestand aus einer bis 28-tägigen Washout-Phase (für die mit Antidepressiva vorbehandelten Patienten) und einer 12-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Die Randomisierung wurde am Anfang der Behandlungsphase vorgenommen. Während der Behandlungsphase bekamen die Patienten Reboxetin 8 mg/d, Dothiepin 150 mg/d bzw. Placebo. Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und Ende der Washout-Phase sowie nach 1, 2, 4, 8 und 12 Wochen nach Randomisierung statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT- („Full analysis set“, FAS) und der Per-Protokoll-Population (PP) durchgeführt. FAS war definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, eine Dosis der Studienmedikation erhielten und mindestens eine Visite nach Randomisierung hatten. Die PP war definiert als alle Patienten aus der FAS die 12 Wochen Studienbehandlung nahmen, Visiten gemäß Protokoll hatten, nicht resistent gegen Dothiepin waren und keine verbotene Medikation einnahmen. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den

primären Wirksamkeitsnachweis wurde eine Kovarianzanalyse verwendet mit dem Baseline-Score als Kovariate. Die Responseraten wurden mittels Logrank Test verglichen.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: MDD nach DSM-IV, Score ≥ 18 auf HAMD-17, Ambulant, Alter 18-65 Jahre. Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren genannt: Therapieresistenz vs. Kontrollsubstanz, psychotische Erkrankung, Substanz- oder Alkoholmissbrauch.

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 032

Die Studie 032 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Phase III Studie, in der Reboxetin (8-10 mg/d) mit Fluoxetin (20-40 mg/d) bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression verglichen wurde.

Primäres Zielkriterium der Studie war die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die mittlere HAMD-21-Änderung am Studienende. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die HAMD-21 Response- und Remissionsrate, soziales Funktionsniveau und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die Fallzahl von 40 Patienten pro Behandlungsarm war mit den taiwanesischen Behörden abgesprochen und kam zu dem Schluss, dass eine Differenz der HAMD-Änderungen zwischen den Behandlungsarmen von ≥ 2 Punkte, mit einer Standardabweichung von 9, eine Power von 25 % auf einem Signifikanzniveau von 0,05 hätte.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einem vom Sponsor zur Verfügung gestellten Randomisierungsschema zugeteilt. Die Verblindung erfolgte mittels identisch aussehender Kapseln.

Die Studie bestand aus einer 4-28-tägigen Wash-out Phase (abhängig von der Vorbehandlung) und einer 8-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Die Randomisierung wurde am Anfang der Behandlungsphase vorgenommen. Während der Behandlungsphase bekamen die Patienten Reboxetin 8 mg/d oder Fluoxetin 20 mg/d, nach 4 Wochen konnten die Dosierungen bis 10 mg/d Reboxetin, bzw. 40 mg/d Fluoxetin bei kleiner oder keiner Verbesserung (≤ 20 % Änderung im HAMD Score oder CGI-I ≥ 3) erhöht werden. Visiten am Studienzentrum fanden nach 7, 14, 21, 28, 42 und 56 Tagen nach Randomisierung 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. ITT war definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Für die Wirksamkeitsauswertung wurden die Patienten aus ITT mit mindestens einen Wert nach der Randomisierungsvisite für den untersuchten Parameter berücksichtigt. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den primären Wirksamkeitsnachweis und die anderen stetigen Variablen wurde die Differenz zwischen Behandlungen mittels einer zweifachen ANOVA mit Behandlung, Investigator und Behandlung- Investigator Interaktion als Faktoren analysiert. Dichotome Zielgrößen wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifiziert nach Investigator analysiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: MDD nach DSM-IV, Score ≥ 22 auf HAMD-21 bei Screening und Baseline, Ambulant oder stationär, Alter 18-65 Jahre. Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren genannt: MDD mit psychotischen Merkmalen, Zyklothymie, bipolare Störung, Schizophrenie, Störungen im Zusammenhang mit psychotropen Substanzen, andere psychotische Störungen, Therapieresistenz, erhöhtes Suizidrisiko.

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 034

Die Studie 034 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Rückfallprävention-Studie, in der Reboxetin (8-10 mg/d) mit Placebo bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression verglichen wurde.

Primäres Zielkriterium der Studie war die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die HAMD-25-Rückfallrate bei der letzten Visite. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die HAMD-25 Änderung und Remissionsrate, die Zeit bis zum Rückfall, MADRS (mittlere Änderung), das soziale Funktionsniveau, die Lebensqualität, sexuelle Dysfunktion und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von 87 Patienten für die Doppelblindphase (geschätzte 200 Patienten für die offene Phase) nach 56 Tagen offener Behandlungsphase berücksichtigte eine 30% Differenz in den HAMD- Rückfallraten mit einer 80 % Power, einem Signifikanzniveau von 0,05 und einer 10 % Quote nicht auswertbarer Patienten. Am Anfang der offenen Phase war der Einschluss von 200 Patienten geplant. Die Studie wurde nach einer geplanten Interimanalyse vorzeitig abgebrochen, mit 128 eingeschlossenen Patienten in der offenen Phase und 47 randomisierten Patienten in der verblindeten Phase.

In den Herstellerunterlagen gab es keine Details zum Randomisierungsverfahren. Die Verblindung erfolgte mittels identisch aussehender Tabletten.

Die Studie bestand aus einer 8-wöchigen offener Akutphase, in der die Patienten Reboxetin 8-10 mg/d bekamen und einer 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase. Am Ende der offenen Phase fand die Randomisierung der Responder statt. Während der doppelblinden Behandlungsphase bekamen die Patienten Reboxetin 8-10 mg/d oder Placebo. Die Patienten, die einen Rückfall erlitten, wurden aus der Studie ausgeschlossen. In der doppelblinden Phase fanden die Visiten am Studienzentrum in den Wochen 9-16 wöchentlich, in den Wochen 20-28 monatlich und einmal in der Woche 32 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. ITT war definiert für die doppelblinde Phase als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens einen Wert nach der Randomisierungsvisite für den untersuchten Parameter hatten. Beschreibung der relevanten Testverfahren für die doppelblinde Phase: Für den Vergleich der Rückfallraten wurde ein Logrank Test verwendet. Die Zeit bis zum Rückfall wurde mittels Kaplan-Meier analysiert. Die stetigen Zielgrößen wurden nur deskriptiv und nur für die Patienten mit Daten (observed cases) dargestellt.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: für die offene 8-Wochen-Akutbehandlung: Non-Response vs. 6-12 Wochen Fluoxetinbehandlung (≥ 3 Wochen mit ≥ 40 mg/d) in der aktuellen Episode (CGI-I 3-7 für die letzten 2 Wochen Behandlung und MDD ohne psychotischen Merkmale nach DSM-IV und HAMD-25 > 8), Fluoxetineinnahme bei Einschluss, Ambulante Patienten, Alter 18-65 Jahre. Für die doppelblinde, randomisierte Phase: Response nach Akutbehandlung mit 8-10mg/d Reboxetin (≥ 50% Verbesserung HAMD-25 und CGI-I 1-2). Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren genannt: MDD mit psychotischen Merkmalen, Zyklothymie, bipolare Störung, Schizophrenie, andere psychotische Störung, Störung im Zusammenhang mit psychotropen Substanzen, erhöhtes Suizidrisiko.

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 045

Die Studie 045 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Phase II, vierarmige Studie, in der Reboxetin in drei Dosierungen (2 mg/d, 4 mg/d und 8 mg/d) mit Placebo bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression verglichen wurde. Die Reboxetin 2 mg/d und 4 mg/d Arme wurden wegen zulassungswidriger Dosierung in der IQWiG- Auswertung nicht aufgenommen.

Primäres Zielkriterium der Studie war die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die mittlere HAMD-21 Änderung am Studienende. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die HAMD-21 Response- und Remissionsrate, die MADRS Änderung und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von 80 Patienten pro Behandlungsarm berücksichtigte eine Differenz in den HAMD-21-Änderungen zwischen dem Reboxetin 8 mg/d Arm und Placebo von 4,7 Punkten (mit einer Standardabweichung von 9,5), einer 88 % Power und einem Signifikanzniveau von 0,05. Wegen hoher Abbruchrate wurde die Patientenzahl zu 91 pro Arm erhöht.

In den Herstellerunterlagen gab es keine Details zum Randomisierungsverfahren. Die Verblindung erfolgte mittels identisch aussehender Kapseln.

Die Studie bestand aus einer bis 14-tägigen Washout-Phase und einer 6-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Die Randomisierung wurde am Anfang der Behandlungsphase vorgenommen. Während der Behandlungsphase bekamen die Patienten Reboxetin in drei Dosierungen (2 mg/d, 4 mg/d und 8 mg/d) bzw. Placebo. Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und Ende der Washout-Phase sowie wöchentlich nach Randomisierung 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. ITT war definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, eine Dosis der Studienmedikation erhielten und mindestens eine Visite nach Randomisierung hatten. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den primären Wirksamkeitsnachweis und die anderen stetigen Variablen wurde die Differenz zwischen allen Gruppen mittels einer zweifachen ANOVA mit Behandlung, Investigator und Behandlung-Investigator Interaktion als Faktoren analysiert. Dichotome Zielgrößen wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifiziert nach Investigator analysiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: MDD nach DSM-IV, Score ≥ 22 und < 35 auf HAMD-21 bei Screening und Baseline, Alter 18-65 Jahre. Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren genannt: MDD mit psychotischen Merkmalen, Zyklothymie / Dysthymie, bipolare Störung, Schizophrenie, Therapieresistenz, Substanzmissbrauch, erhöhtes Suizidrisiko, hochdosierte Benzodiazepine.

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 046

Die Studie 046 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase III Studie, in der Reboxetin (8-10 mg/d) mit Paroxetin (20-40 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 die mittlere MADRS Änderung am Studienende. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die HAMD-21 Änderung, Response- und Remissionsrate, die MADRS Response- und Remissionsraten, soziales Funktionsniveau und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von 215 Patienten pro Behandlungsarm berücksichtigte eine Differenz in den MADRS- Änderungen zwischen Reboxetin und Placebo von 3,5 Punkten mit einer 90 % Power und einem Signifikanzniveau von 0,05 bei einer Abbruchrate von 30 %.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einem vom Sponsor zur Verfügung gestellten Randomisierungsschema zugeteilt. Die Verblindung erfolgte mittels identisch aussehender Kapseln.

Die Studie bestand aus einer Screening Visite und einer 8-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Die Placebo-Washout und die Follow-up Phasen wurden nach Amendment abgeschafft. Die Randomisierung wurde am Anfang der Behandlungsphase vorgenommen. Während der Behandlungsphase bekamen die Patienten nach einer kurzen Titrierungsphase Reboxetin 8 mg/d, Paroxetin 20 mg/d bzw. Placebo, nach 4 Wochen konnten die Dosierungen bis 10 mg/d Reboxetin, bzw. 40 mg/d Paroxetin bei Nicht-Response erhöht werden. Visiten am Studienzentrum fanden nach 7, 14, 21, 28, 42 und 56 Tagen nach Randomisierung 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. ITT war definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Für die Wirksamkeitsauswertung wurden die Patienten aus ITT mit mindestens einen Wert für den untersuchten Parameter nach Randomisierung berücksichtigt. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den primären Wirksamkeitsnachweis und die anderen stetigen Variablen wurde die Differenz zwischen allen Gruppen mittels einer zweifachen ANOVA mit Behandlung, Investigator und Behandlung- Investigator Interaktion als Faktoren analysiert. Im Fall eines signifikanten Unterschiedes wurde der paarweise Vergleich zwischen Reboxetin

und Placebo berechnet. Die Gruppendifferenz zwischen den aktiven Behandlungen wurde nicht berechnet. Dichotome Zielgrößen wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifiziert nach Investigator analysiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: MDD nach DSM-IV, Score ≥ 20 auf HAMD-17, Alter 18-65 Jahre. Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren genannt: MDD mit psychotischen Merkmalen, Zyklothymie, bipolare Störung, Schizophrenie, Störungen im Zusammenhang mit psychotropen Substanzen, andere psychotische Störungen, Therapieresistenz, erhöhtes Suizidrisiko.

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 047

Die Studie 047 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase III Studie, in der Reboxetin (8-10 mg/d) mit Paroxetin (20-40 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 die mittlere MADRS Änderung am Studienende. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die HAMD-21 Änderung, Response- und Remissionsrate, die MADRS Response- und Remissionsraten, soziales Funktionsniveau und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von 215 Patienten pro Behandlungsarm berücksichtigte eine Differenz in den MADRS- Änderungen zwischen Reboxetin und Placebo von 3,5 Punkten mit einer 90 % Power und einem Signifikanzniveau von 0,05 bei einer Abbruchrate von 30 %.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einem vom Sponsor zur Verfügung gestellten Randomisierungsschema zugeteilt. Die Verblindung erfolgte mittels identisch aussehender Kapseln.

Die Studie bestand aus einer Screening Visite und einer 8-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Die Placebo-Washout und die Follow-up Phasen wurden nach Amendment abgeschafft. Die Randomisierung wurde am Anfang der Behandlungsphase vorgenommen. Während der Behandlungsphase bekamen die Patienten nach einer kurzen Titrierungsphase Reboxetin 8 mg/d, Paroxetin 20 mg/d bzw. Placebo, nach 4 Wochen konnten die Dosierungen bis 10 mg/d Reboxetin, bzw. 40 mg/d Paroxetin bei Nicht-Response erhöht werden. Visiten am Studienzentrum fanden nach 7, 14, 21, 28, 42 und 56 Tagen nach Randomisierung 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. ITT war definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Für die Wirksamkeitsauswertung wurden die Patienten aus ITT mit mindestens einen Wert für den untersuchten Parameter nach Randomisierung berücksichtigt. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den primären Wirksamkeitsnachweis und die anderen stetigen Variablen wurde die Differenz zwischen allen Gruppen mittels einer zweifachen ANOVA mit Behandlung, Investigator und Behandlung- Investigator Interaktion als Faktoren analysiert. Im Fall eines signifikanten Unterschiedes wurde der paarweise Vergleich zwischen Reboxetin und Placebo berechnet. Die Gruppendifferenz zwischen den aktiven Behandlungen wurde nicht berechnet. Dichotome Zielgrößen wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifiziert nach Investigator analysiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: MDD nach DSM-IV, Score ≥ 20 auf HAMD-17, Alter 18-65 Jahre. Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren genannt: MDD mit psychotischen Merkmalen, Zyklothymie, bipolare Störung, Schizophrenie, Störungen im Zusammenhang mit psychotropen Substanzen, andere psychotische Störungen, Therapieresistenz, erhöhtes Suizidrisiko.

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 049

Die Studie 049 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Phase III Studie, in der Reboxetin (8-10 mg/d) mit Placebo bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression verglichen wurde.

Primäres Zielkriterium der Studie war die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die mittlere HAMD-21 Änderung am Studienende. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die HAMD-21 Response- und Remissionsrate, die MADRS mittlere Änderung und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die Fallzahl von 100 Patienten pro Behandlungsarm wurde anhand der Ergebnisse aus der Studie 014 geplant, die eine Gruppendifferenz der HAMD-21 Änderungen von 4,7 mit einer Standardabweichung von 9,5 erwies. Eine Fallzahl von 100 Patienten pro Behandlungsarm ergab eine Power von 93 % bei einem Signifikanzniveau von 0,05.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einem vom Sponsor zur Verfügung gestellten Randomisierungsschema zugeteilt. Die Verblindung erfolgte mittels identisch aussehender Tabletten.

Die Studie bestand aus einer bis zu 28-tägigen Wash-out Phase (abhängig von der Vorbehandlung) und einer 6-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Die Randomisierung wurde am Anfang der Behandlungsphase vorgenommen. Während der Behandlungsphase bekamen die Patienten am Anfang Reboxetin 8 mg/d oder Placebo, nach 3 Wochen konnte die Reboxetin Dosis bis 10 mg/d erhöht werden. Visiten am Studienzentrum fanden wöchentlich nach Randomisierung 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. ITT war definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, eine Dosis der Studienmedikation erhielten und mindestens eine Visite nach Randomisierung hatten. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den primären Wirksamkeitsnachweis und die anderen stetigen Variablen wurde die Differenz zwischen Behandlungsgruppen mittels einer zweifachen ANOVA mit Behandlung, Investigator und Behandlung- Investigator Interaktion als Faktoren analysiert. Dichotome Zielgrößen wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifiziert nach Investigator analysiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: MDD nach DSM-IV, Score ≥ 22 auf HAMD-21, Ambulante Patienten, Alter 18-65 Jahre. Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren genannt: MDD mit psychotischen Merkmalen, Zyklothymie / Dysthymie, bipolare Störung, Therapieresistenz, Schizophrenie, Störungen im Zusammenhang mit psychotropen Substanzen, andere psychotische Störungen, Geschichte von Achse-IV-Störungen mit erhöhter Placebo-Response-Wahrscheinlichkeit, erhöhtes Suizidrisiko.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Mirtazapin

Kurzbeschreibung der Studie 003-048

Die Studie 003-048 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie, in der Mirtazapin (45 mg/d) mit Fluoxetin (60 mg/d; Dosis jeweils am Ende der Behandlungsphase) und Placebo bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression verglichen wurde.

Primäres Zielkriterium der Studie war die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die HAMD-17-Responserate nach 14 Tagen. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die mittlere HAMD-17 Änderung, HAMD-17-Response- und Remissionsrate nach 8 Wochen, CGI-I- Responder, Effekte auf den Schlaf, sexuelle Dysfunktion und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von 203 Patienten pro aktivem Behandlungsarm berücksichtigte die Annahme einer Responserate nach 14 Tagen von 20 % im Mirtazapinarm und von 10 % im Fluoxetinarm und einen Anteil von 74 % eingeschlossener Patienten, die bei Randomisierung einen HAMD-17-Wert ≥ 18 hätten (eingeschlossen wurden Patienten mit einem HAMD-17-Wert ab 14), mit einer 80 % Power. Ein zusätzlicher Placeboarm in einem 3:3:1-Verhältnis erhöhte die geplante Fallzahl auf 474 Teilnehmer (203:203:68).

Neu in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde die Behandlungsnummer (und damit die Behandlung) fortlaufend, beginnend mit der kleinsten Nummer, zugewiesen (keine weiteren Angaben bezüglich Randomisierungsverfahren). Die Verblindung erfolgte mittels Double-Dummy-Technik.

Die Studie bestand aus einer bis zu 2-wöchigen Screeningphase ohne Medikation und einer 8-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. 14 Tage nach Studienabschluss erfolgte ein Telefon- Follow-up. Die Randomisierung wurde am Anfang der Behandlungsphase vorgenommen. Während der Behandlungsphase bekamen die Patienten Mirtazapin 45 mg/d, Fluoxetin 60 mg/d (jeweils ab Tag 8), bzw. Placebo. Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und Ende der Screeningphase sowie nach 7, 14, 21, 28 und 57 Tagen nach Randomisierung statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die Wirksamkeitsauswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. ITT war definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, einen HAMD-17-Wert von ≥ 18 zu Studienbeginn hatten und mindestens eine Messung nach Studienbeginn für das primäre Zielkriterium hatten. Für die Sicherheit wurden alle behandelten Patienten ausgewertet. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den primären Wirksamkeitsnachweis und die anderen dichotomen Zielgrößen (Response, Remission) wurde der Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Zentrum angewendet. Für die sekundären Zielgrößen wurde der Behandlungseffekt mittels einer 2-fachen ANOVA mit Zentrum und Behandlung als Faktoren analysiert. Ein Interaktionstest Behandlung-Zentrum wurde berechnet. Die fehlenden Werte wurden nach dem LOCF-Prinzip ersetzt.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: MDD Erst- oder Wiedererkrankung nach DSM-IV, Alter 18 bis 65 Jahre, HAMD-17-Gesamtscore ≥ 14 bei Randomisierung, keine oder stabile Psychotherapie. Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren genannt: Therapieresistenz, HAMD-17-Reduktion ≥ 20 % in der Screening- Phase,

Suizidversuch in der aktuellen depressive Episode, erhöhtes Suizidrisiko, andere psychische Erkrankungen als MDD als Hauptdiagnose, Schizophrenie oder bipolare Störung, Anorexie oder Bulimie, schizoide Persönlichkeitsstörung, schwere Borderline- oder antisoziale Störung, Substanzmissbrauch.

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 003-020

Die Studie 003-020 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, dreiarmige Studie, in der Mirtazapin 5 bis 35 mg/d mit Amitriptylin 40 bis 280 mg/d und Placebo bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression verglichen wurde. Der Amitriptylinarm wurde wegen zulassungswidriger Dosierung in der IQWiG-Auswertung nicht aufgenommen.

Zielkriterien der Studie waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf den HAMD-17-Gesamtscore und die Responserate. Weitere Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die HAMD-21-, MADRS-, Zung-SDS-, CGI-I-, CGI-S-Skalen und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Im Studienbericht gab es keine Angaben zur Unterscheidung von primären bzw. sekundären Zielkriterien sowie zur Fallzahlplanung.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einem vom Sponsor zur Verfügung gestellten Randomisierungsschema zugeteilt. Die Verblindung erfolgte mittels identisch aussehender Kapseln.

Die Studie bestand aus einer 1-wöchigen Placebo-Washout-Phase und einer 6-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Die Randomisierung wurde am Anfang der Behandlungsphase vorgenommen. Während der Behandlungsphase bekamen die Patienten am Anfang Mirtazapin 5 bis 10 mg/d, Amitriptylin 40 bis 80 mg/d bzw. Placebo, danach konnten die Dosierungen bis 35 mg/d Mirtazapin, bzw. 280 mg/d Amitriptylin nach Prüfarztentscheidung erhöht werden. Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und Ende der Washout-Phase sowie wöchentlich nach Randomisierung statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT- und der „Efficacy-Evaluable“- (Per-Protokoll- = PP) Population durchgeführt. ITT war definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, eine Dosis der Studienmedikation erhielten und mindestens eine Messung nach Studienbeginn für das primäre Zielkriterium hatten. Die PP-Population war definiert als alle Patienten ohne grobe Protokoll-Verletzungen, die mindestens 14 Tage an der Studie teilgenommen haben.

Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den Gesamtvergleich zwischen den 3 Behandlungsgruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test angewendet. Im Fall eines signifikanten Unterschiedes wurde der paarweise Vergleich mittels Wilcoxon's Rangsummentest durchgeführt. Für den paarweisen Gruppenvergleich dichotomer Zielgrößen (Response) wurde Fisher's exakter Test angewendet.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: MDD nach DSM-III, Alter ≥ 18 Jahre, HAMD-17-Gesamtscore ≥ 18 bei Randomisierung. Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren genannt: Schizophrenie oder Angststörungen als Primärdiagnose, bipolare Störung oder Anpassungsstörungen, Substanzmissbrauch, HAMD-21-Reduktion ≥ 20 % in der Placebo-Washout- Phase (Placebo-Responder) und erhöhtes Suizidrisiko.

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 003-021

Die Studie 003-021 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde dreiarmige Studie, in der Mirtazapin 5 bis 35 mg/d mit Amitriptylin 40 bis 280 mg/d und Placebo bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression verglichen wurde. Der Amitriptylinarm wurde wegen zulassungswidriger Dosierung in der IQWiG-Auswertung nicht aufgenommen.

Zielkriterien der Studie waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf den HAMD-17-Gesamtscore und die Responserate. Weitere Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die HAMD-21-, MADRS-, Zung-SDS-, CGI-I-, CGI-S-Skalen und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Im Studienbericht gab es keine Angaben zur Unterscheidung von primären bzw. sekundären Zielkriterien sowie zur Fallzahlplanung.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einem vom Sponsor zur Verfügung gestellten Randomisierungsschema zugeteilt. Die Verblindung erfolgte mittels identisch aussehender Kapseln.

Die Studie bestand aus einer 1-wöchigen Placebo-Washout-Phase und einer 6-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Die Randomisierung wurde am Anfang der Behandlungsphase vorgenommen. Während der Behandlungsphase bekamen die Patienten am Anfang Mirtazapin 5 bis 10 mg/d, Amitriptylin 40 bis 80 mg/d bzw. Placebo, danach konnten die Dosierungen bis 35 mg/d Mirtazapin, bzw. 280 mg/d Amitriptylin nach Prüfarztentscheidung erhöht werden. Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und Ende der Washout-Phase sowie wöchentlich nach Randomisierung statt. Während

der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT- und der „Efficacy-Evaluable"- (Per-Protokoll- = PP) Population durchgeführt. ITT war definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, eine Dosis der Studienmedikation erhielten und mindestens eine Messung nach Studienbeginn für das primäre Zielkriterium hatten. Die PP-Population war definiert als alle Patienten ohne grobe Protokollverletzungen, die mindestens 14 Tage an der Studie teilgenommen haben. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den Gesamtvergleich zwischen den 3 Behandlungsgruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test angewendet. Im Fall eines signifikanten Unterschiedes wurde der paarweise Vergleich mittels Wilcoxon's Rangsummentest durchgeführt. Für den paarweisen Gruppenvergleich dichotomer Zielgrößen (Response) wurde Fisher's exakter Test angewendet.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: MDD nach DSM-III, Alter ≥ 18 Jahre, HAMD-17-Gesamtscore ≥ 18 bei Randomisierung. Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren genannt: Schizophrenie oder Angststörungen als Primärdiagnose, bipolare Störung oder Anpassungsstörungen, Substanzmissbrauch, HAMD- 21-Reduktion ≥ 20 % in der Placebo Washout- Phase (Placebo- Responder) und erhöhtes Suizidrisiko.

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 003-003

Die Studie 003-003 war eine trizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie, in der Mirtazapin 5 bis 35 mg/d mit Placebo bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression verglichen wurde.

Zielkriterien der Studie waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf den HAMD-17-Gesamtscore und die Responserate. Weitere Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die HAMD-21-, MADRS-, Zung-SDS-, CGI-I-, CGI-S-Skalen und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Im Studienbericht gab es keine Angaben zur Unterscheidung von primären bzw. sekundären Zielkriterien sowie zur Fallzahlplanung.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einem vom Sponsor zur Verfügung gestellten Randomisierungsschema zugeteilt. Die Verblindung erfolgte mittels identisch aussehender Tabletten.

Die Studie bestand aus einer 1-wöchigen Placebo-Washout-Phase und einer 6-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Einen Monat nach

Studienabschluss erfolgte ein Telefon- Follow-up. Die Randomisierung wurde am Anfang der Behandlungsphase vorgenommen. Während der Behandlungsphase bekamen die Patienten Mirtazapin 10 mg/d Anfangsdosis (bzw. Placebo) für die erste Woche, dann konnte die Dosis zwischen 5 und 35 mg/d angepasst werden. Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und Ende der Screeningphase sowie wöchentlich nach Randomisierung statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT- und der „Efficacy-Evaluable"- (Per-Protokoll- = PP) Population durchgeführt. ITT war definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, eine Dosis der Studienmedikation erhielten, und mindestens eine Messung nach Studienbeginn für das primäre Zielkriterium hatten. Die PP-Population war definiert als alle Patienten ohne grobe Protokollverletzungen, die mindestens 14 Tage an der Studie teilgenommen haben. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den Gruppenvergleich innerhalb der Wirksamkeitsanalyse wurde der Wilcoxon's Rangsummentest verwendet. Für dichotome Parameter (Response) wurde Fisher's exakter Test angewendet.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: MDD nach DSM-III, Alter 18 bis 65 Jahre, HAMD-17-Gesamtscore ≥ 18 bei Randomisierung. Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren genannt: Schizophrenie oder Angststörung als primäre Diagnose, bipolare Störung, Anpassungsstörung, Substanzmissbrauch, kognitive defizite, HAMD-Reduktion ≥ 20% in der Screening- Phase (Placebo-Responder) und erhöhtes Suizidrisiko.

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 003-008

Die Studie 003-008 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde fünfarmige Studie, in der Mirtazapin in unterschiedlichen Dosierungen (5 mg/d, 15 mg/d, 30 mg/d und 60 mg/d) mit Placebo bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression verglichen wurde. Die 5 mg/d- und 60 mg/d-Arme wurden wegen zulassungswidriger Dosierung in der IQWiG-Auswertung nicht aufgenommen.

Zielkriterien der Studie waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf den HAMD-17-Gesamtscore und die Responserate. Weitere Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die HAMD-21-, MADRS-, Zung-SDS-, CGI-I-, CGI-S-Skalen und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Im Studienbericht gab es keine Angaben zur Unterscheidung von primären bzw. sekundären Zielkriterien sowie zur Fallzahlplanung.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einem vom Sponsor zur Verfügung gestellten Randomisierungsschema zugeteilt. Die Verblindung erfolgte mittels identisch aussehender Kapseln.

Die Studie bestand aus einer 1-wöchigen Placebo-Washout-Phase und einer 6-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Einen Monat nach Studienabschluss erfolgte ein Telefon-Follow-up. Die Randomisierung wurde am Anfang der Behandlungsphase vorgenommen. Während der Behandlungsphase bekamen die Patienten Mirtazapin 5, 15, 30 oder 60 mg/d bzw. Placebo. Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und Ende der Screeningphase sowie wöchentlich nach Randomisierung statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT- und der „Efficacy-Evaluable"- (Per-Protokoll- = PP) Population durchgeführt. ITT war definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, eine Dosis der Studienmedikation erhielten und mindestens eine Messung nach Studienbeginn für das primäre Zielkriterium hatten. Die PP-Population war definiert als alle Patienten ohne grobe Protokollverletzungen, die mindestens 14 Tage an der Studie teilgenommen haben. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den Gesamtvergleich zwischen den 5 Behandlungsgruppen und den paarweise Vergleich wurde eine Rang-Kovarianzanalyse nach Quade mit Investigator, Behandlung und der Investigator-Behandlung-Interaktion als Faktoren und dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate verwendet. Für den Gruppenvergleich dichotomer Zielgrößen (Response) wurde der Cochran-Mantel-Haenszel-Test angewendet.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: MDD nach DSM-III, Alter ≥ 18 Jahre, HAMD-17-Gesamtscore ≥ 18 bei Randomisierung. Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren genannt: Schizophrenie oder Angststörung als primäre Diagnose, bipolare Störung, Substanzmissbrauch, kognitive Defizite, HAMD- 21-Reduktion ≥ 20 % in der Screening- Phase (Placebo-Responder) und erhöhtes Suizidrisiko.

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 003-042

Die Studie 003-042 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde vierarmige Studie, in der Mirtazapin in unterschiedlichen Dosierungen (15 mg/d, 30 mg/d und 45 mg/d) mit Placebo bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression verglichen wurde.

Primäre Zielkriterien der Studie waren die mittlere Änderung des HAMD-21-Gesamtscores und des Einzelitems 1 sowie die Response. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des

Effekts der Testpräparate auf die CGI-I-, CGI-S-Skalen und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von 70 Teilnehmern pro Studienarm wurde anhand der Erfahrung in anderen vorherigen 8 Studien mit Mirtazapin festgelegt.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einem vom Sponsor zur Verfügung gestellten Randomisierungsschema zugeteilt. Neu in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde die Behandlungsnummer (und damit die Behandlung) fortlaufend, beginnend mit der kleinsten Nummer, zugewiesen. Die Verblindung erfolgte mittels identisch aussehender Tabletten.

Die Studie bestand aus einer 1-wöchigen Placebo-Washout-Phase und einer 8-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Einen Monat nach Studienabschluss erfolgte ein Follow-up. Die Randomisierung wurde am Anfang der Behandlungsphase vorgenommen. Während der Behandlungsphase bekamen die Patienten Mirtazapin 15, 30 oder 45 mg/d bzw. Placebo. Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und Ende der Screeningphase sowie wöchentlich im ersten Monat nach Randomisierung, danach 2-wöchentlich statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die Wirksamkeitsauswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. ITT war definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, und mindestens eine Messung nach Studienbeginn für eines der primären Zielkriterien hatten. Für die Sicherheit wurden alle behandelten Patienten ausgewertet. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den Gruppenvergleich der Wirksamkeitsparameter wurde eine Varianzanalyse mit Zentrum, Behandlung und der Zentrum-Behandlung-Interaktion als Faktoren angewendet. Die Adjustierung für multiple Vergleiche wurde mittels Dunnett-Test berechnet. Für den Gruppenvergleich dichotomer Zielgrößen (Response) wurde der Cochran-Mantel-Haenszel-Test angewendet. Die fehlenden Werte werden nach dem LOCF- Prinzip ersetzt.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: MDD nach DSM-IV, Alter ≥ 18 Jahre, HAMD-17 Gesamtscore ≥ 18 bei Randomisierung. Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren genannt: Therapieresistenz, HAMD-17-Reduktion ≥ 20 % in der Screening- Phase (Placebo-Responder), Suizidversuch in der aktuellen depressive Episode, andere psychische Erkrankungen als MDD als Hauptdiagnose, Schizophrenie oder bipolare Störung, Substanzmissbrauch, kognitive Defizite, Anorexie oder Bulimie, schizoide Persönlichkeitsstörung, schwere Borderline-, antisoziale oder Zwangsstörungen.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studien 22532 und 9902

Die Studien 22532 und 9902 waren 2 multizentrische, randomisierte, doppelblinde zweiarmige Zwillingsstudien (mit unterschiedlichen Patientenzahlen), durchgeführt in Europa bzw. Japan, in denen Mirtazapin 15 bis 45 mg/d mit Fluvoxamin 50 bis 150 mg/d bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression verglichen wurden.

Primäres Zielkriterium der Studien war die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf den HAMD-17-Gesamtscore. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die HAMD-17- (Response, Remission), CGI-I-, CGI-S Skalen und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die Fallzahl wurde für die 2 Studien zusammen berechnet. Die geplante Zahl von 200 Patienten pro Behandlungsarm (in der ITT) wurde auf Basis einer Nichtunterlegenheitshypothese bezüglich antidepressiver Wirkung gegen Fluvoxamin festgelegt und berücksichtigte eine obere Konfidenzintervallgrenze für die Differenz in den HAMD-17-Änderungen von 2 Punkten mit einer 80 % Power und einem Signifikanzniveau von 0,05.

Die Erstellung der Randomisierungsliste und die Patientenzuteilung erfolgten durch eine unabhängige Person (Controller). Die Verblindung erfolgte mittels Double-Dummy-Technik.

Die Studie bestand aus einer bis zu 1-wöchigen Screening-Phase ohne Medikation und einer 6-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten, und einer 2-wöchigen Nachverfolgungsphase. Die Randomisierung wurde am Anfang der Behandlungsphase vorgenommen. Während der Behandlungsphase bekamen die Patienten am Anfang Mirtazapin 15 mg/d oder Fluvoxamin 50 mg/d, danach konnten die Dosierungen bis 45 mg/d Mirtazapin, bzw. 150 mg/d Fluvoxamin, bei Non-Reponse erhöht werden, bzw. bei Intoleranz wieder reduziert werden. Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und Ende der Screeningphase sowie wöchentlich nach Randomisierung statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT- und der Per-Protokoll- (PP) Population durchgeführt. ITT war definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, eine Dosis der Studienmedikation erhielten und mindestens eine Messung nach Studienbeginn für das primäre Zielkriterium hatten. Die PP-Population war definiert als alle Patienten ohne grobe Protokollverletzungen. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation bekamen („All subjects treated“) wurden in die Sicherheitsanalyse aufgenommen. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den primären Wirksamkeitsnachweis wurde eine 2-fache ANOVA mit Behandlung, Region und der Interaktion Behandlung-Region als Faktoren in der ITT-Population verwendet. Die dichotomen Zielgrößen (Response, Remission) wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Region analysiert. Die fehlenden Werte wurden nach dem LOCF-Prinzip ersetzt.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studien waren: MDD nach DSM-IV zwischen 2 Wochen und 12 Monaten Dauer (Ersterkrankung oder Rezidiv), HAMD-17 ≥ 18 bei Studienbeginn, ambulante Behandlung, Alter 20 bis 75 Jahre. Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren genannt: psychotische Merkmale, Schizophrenie, bipolare Störung, Substanzmissbrauch, Essstörungen, Wochenbettdepression, schizoide Persönlichkeitsstörung, Borderline-Störung, aktuale Diagnose von Angst, erhöhtes Suizidrisiko.

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 E-1569

Die Studie E-1569 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde zweiarmigen Studie, in der Mirtazapin 30 bis 45 mg/d mit Paroxetin 20 bis 40 mg/d bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression verglichen wurde.

Primäres Zielkriterium der Studie war die Untersuchung der aktivierenden und sedierenden Effekte der Testpräparate mittels VAS-Skalen-Änderungen. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die HAMD-17 (mittlere Änderung, Response, Remission), CGI-I, CGI-S, die Lebensqualität und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von 60 Patienten pro Behandlungsarm berücksichtigte eine durchschnittliche standardisierte Effektstärke von 0,5 Standardabweichungen je VAS-Änderung mit einer 80 % Power und einem Signifikanzniveau von 0,05.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einem vom Sponsor zur Verfügung gestellten Randomisierungsschema zugeteilt. Neu in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde die Behandlungsnummer (und damit die Behandlung) fortlaufend, beginnend mit der kleinsten Nummer, zugewiesen. Die Verblindung erfolgte mittels double-dummy Technik.

Die Studie bestand aus einer 1-wöchigen Placebo-Washout-Phase und einer 6-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Die Randomisierung wurde am Anfang der Behandlungsphase vorgenommen. Während der Behandlungsphase bekamen die Patienten am Anfang Mirtazapin 15 mg/d oder Paroxetin 20 mg/d. Nach 4 Tagen wurde die Mirtazapindosis auf 30 mg/d titriert. Danach konnten die Dosierungen bis 45 mg/d Mirtazapin, bzw. 40 mg/d Paroxetin erhöht werden. Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und Ende der Washout-Phase sowie nach 7, 14, 28 und 42 Tagen nach Randomisierung statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT- und der Per-Protokoll- (PP) Population durchgeführt. ITT war definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, eine Dosis der

Studienmedikation erhielten und mindestens eine Messung zu Studienbeginn für alle VAS-Items und eine Messung nach Studienbeginn für mindestens ein VAS-Item hatten. Die PP-Population war definiert als alle Patienten ohne grobe Protokoll-Verletzungen. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation bekamen wurden in die Sicherheitsanalyse aufgenommen. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den primären und die sekundären Wirksamkeitsparameter wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) verwendet. Die Effektschätzer und die Konfidenzintervalle wurden mittels einer additiven zweifachen ANOVA mit Behandlung, Zentrum und der Interaktion Behandlung-Zentrum als Faktoren analysiert. Die dichotomen Zielgrößen (Response, Remission) wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Zentrum analysiert. Die fehlenden Werte wurden nach dem LOCF-Prinzip ersetzt.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studien waren: MDD nach DSM-IV zwischen 2 Wochen und 12 Monaten Dauer, Ersterkrankung oder Rezidiv, HAMD-17 ≥ 17 bei Screening, Alter 18 bis 75 Jahre. Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren genannt: Depression mit psychotischen Merkmalen, Schizophrenie, bipolare Störung, Persönlichkeitsstörungen, Demenz, erhöhtes Suizidrisiko, Placebo-Responder (≥ 20 % Verbesserung HAMD-17), HAMD-17 ≤ 16 bei Studienbeginn, Therapieresistenz.

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 E-1639

Die Studie E-1639 war eine monozentrische, randomisierte, doppelblinde, dreiarmigen Studie, in der Mirtazapin 30 bis 45 mg/d mit Paroxetin 20 bis 30 mg/d und eine Kombination Paroxetin/Mirtazapin 20/30 mg/d bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression verglichen wurde.

Primäres Zielkriterium der Studie war die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die SCL-90 Depressionssubskala (mittlere Änderung nach 14 Tagen). Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die HAMD-17 (mittlere Änderung, Response), MADRS (mittlere Änderung, Response) CGI-I, CGI-S und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von 20 Patienten pro Behandlungsarm berücksichtigte eine standardisierte Effektstärke zwischen 2 Armen in der mittleren Änderung der SCL-90 Depressionssubskala von 0,9 Standardabweichungen mit einer 80 % Power und einem Signifikanzniveau von 0,05.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einem vom Sponsor zur Verfügung gestellten Blockrandomisierungsschema zugeteilt. Neu in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde die Behandlungsnummer (und damit die Behandlung) fortlaufend, beginnend

mit der kleinsten Nummer, zugewiesen. Die Verblindung erfolgte mittels identisch aussehender Kapseln.

Die Studie bestand aus einer 1-wöchigen Washout-Phase ohne Medikation und einer 6-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Die Randomisierung wurde am Anfang der Behandlungsphase vorgenommen. Während der Behandlungsphase bekamen die Patienten in den ersten 4 wochen Mirtazapin 30 mg/d oder Paroxetin 20 mg/d (und zusätzlich Placebo Dummy-Tabletten), bzw. 30/20 mg/d in der Kombinationsgruppe. Danach konnten die Dosierungen bis 45 mg/d Mirtazapin, bzw. 30 mg/d Paroxetin bei Non-Response erhöht werden. Die Dosierung in der Kombinationsgruppe blieb unverändert bis zur Woche 6. Nach Ende der Behandlungsphase könnten die Non-Responder für weitere 2 Wochen eine Kombination Mirtazapin / Paroxetin 30/20 mg/d in der Mirtazapin oder Paroxetin Gruppe, bzw. eine Dosiserhöhung in der Kombinationsgruppe (45/30 mg/d) verblindet einnehmen. Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und Ende der Washout Phase sowie nach 4, 7, 10, 14, 28 und 42 Tage nach Randomisierung statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT- und der Per-Protokoll- (PP) Population durchgeführt. ITT war definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, eine Dosis der Studienmedikation erhielten und mindestens eine Baseline und eine Postbaseline Messung für die SCL-90 hatten. Die PP-Population war definiert als alle Patienten ohne grobe Protokollverletzungen. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation bekamen wurden in die Sicherheitsanalyse aufgenommen. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den primären und die sekundären kontinuierlichen Wirksamkeitsparameter wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) primär in der ITT-Population verwendet. Die Effektschätzer und die Konfidenzintervalle wurden mittels einer additiven einfachen ANOVA mit Behandlung als Faktor analysiert. Falls die Annahmen für die ANOVA nicht erfüllt waren, wurden weitere nicht-parametrischen Tests für die Paarvergleiche verwendet. Für die dichotomen Parameter (Response) wurde der Fisher's exakter Test verwendet. Die fehlenden Werte wurden nach dem LOCF-Prinzip ersetzt.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studien waren: MDD nach DSM-IV Ersterkrankung oder Rezidiv, HAMD-17 ≥ 18 bei Screening und Studienbeginn, Alter 18 bis 65 Jahre. Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren genannt: Schizophrenie, bipolare Störung, mentale Retardierung, erhöhtes Suizidrisiko, Substanzmissbrauch, Screening-Responder (≥ 25 % Verbesserung HAMD-17).

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 003-900

Die Studie 003-900 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie, in der Mirtazapin 15 bis 45 mg/d mit Sertralin 50 bis 200 mg/d bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression verglichen wurde, bei denen die Behandlung mit einem SSRI in der Indexepisode erfolglos blieb.

Primäres Zielkriterium der Studie war die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die HAMD-17-Responserate nach 8 Wochen. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die HAMD-17 (mittlere Änderung und Remissionsrate), HAMD-21 (mittlere Änderung und Responserate), CGI-I- Responder, Effekte auf das Soziale Funktionsniveau, sexuelle Dysfunktion und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von 120 Patienten pro aktiven Behandlungsarm (in der ITT) berücksichtigte eine signifikante Differenz in der Responserate zwischen Mirtazapin und Sertralin von 15-20 % mit einer 80 %-Power und einem Signifikanzniveau von 0,05.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einem vom Sponsor zur Verfügung gestellten Randomisierungsschema zugeteilt. Neu in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde die Behandlungsnummer (und damit die Behandlung) fortlaufend, beginnend mit der kleinsten Nummer, zugewiesen. Die Verblindung erfolgte mittels identisch aussehender Kapseln.

Die Studie bestand aus einer bis zu 2-wöchigen Screening-Phase ohne Medikation und einer 8-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Nach der Akutphase erfolgte eine 16-wöchige Extensionsphase, die im Studienbericht nicht dargestellt wurde. Die Randomisierung wurde am Anfang der Behandlungsphase vorgenommen. Während der Behandlungsphase bekamen die Patienten Mirtazapin 15 mg/d oder Sertralin 50 mg/d Anfangsdosis, die Dosis konnte bis zu 45 mg/d Mirtazapin bzw. 200 mg/d Sertralin erhöht werden. Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und Ende der Screeningphase sowie nach 7, 14, 21, 28, 42 und 56 Tage nach Randomisierung statt. Während der Visiten wurden die unterschiedlichen Skalenwerte erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die Wirksamkeitsauswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. ITT war definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und mindestens eine Messung nach Studienbeginn für das primäre Zielkriterium hatten. Für die Sicherheit wurden alle behandelten Patienten ausgewertet. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den primären Wirksamkeitsnachweis und die anderen dichotomen Zielgrößen (Response, Remission) wurde der Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Zentrum angewendet. Für die sekundären Zielgrößen wurde der Behandlungseffekt mittels einer 2-fachen ANOVA mit Zentrum und Behandlung als Faktoren analysiert. Ein Interaktionstest Behandlung-Zentrum wurde berechnet. Falls die Annahmen

für die ANOVA nicht erfüllt waren, wurde ein Wilcoxon Test adjustiert nach Zentrum für den Gruppenvergleich verwendet. Die fehlenden Werte wurden nach dem LOCF-Prinzip ersetzt.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: MDD Erst- oder Wiedererkrankung nach DSM-IV, Alter ≥ 18 Jahre, HAMD-17-Gesamtscore ≥ 18 bei Randomisierung, kein Ansprechen auf SSRIs (Fluoxetin, Paroxetin, Citalopram in adäquater Dosis und Dauer), keine oder stabile Psychotherapie. Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren genannt: Therapieresistenz, Suizidversuch in der aktuellen depressive Episode, erhöhtes Suizidrisiko, andere psychischen Erkrankungen als MDD als Hauptdiagnose, Schizophrenie oder bipolare Störung, Anorexie oder Bulimie, Substanzmissbrauch, kognitive Defizite, schizoide Persönlichkeitsstörung, Schwere Borderline- oder antisoziale Störung.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Bupropion XL

Kurzbeschreibung der Studie AK130939

Die Studie AK130939 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, 3-armige Studie, in der Bupropion XL 150 bis 300 mg/d mit Venlafaxin XR 75 bis 150 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 nach 8 Wochen. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die Responserate (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 Blockrandomisierungsschema (generiert mittels RandAll System) in einem 1:1:1-Verhältnis zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte telefonisch mittels Clinphone System. Die Verblindung erfolgte mittels Double-Dummy- Technik.

Die Studie bestand aus einer bis zu 2-wöchigen Screening-Phase, einer 8-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen 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 – http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/23134.pdf – entnommen werden. Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren erhöhtes Suizidrisiko, nicht stabile Psychotherapie, Therapieresistenz, Screening Response (> 25 % Verbesserung zwischen Screening und Baseline auf HAMD-17), Schizophrenie, Substanzmissbrauch, Geschichte von Manien und erhöhte Krampfanfälligkeit 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 SCT-MD 35

Die Studie SCT-MD-35 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, 4-armige Studie, in der Bupropion XL 150 mg/d mit Escitalopram 4 mg/d, Escitalopram 4 mg/d in Kombination mit Bupropion XL 150 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 nach 8 Wochen. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf den HAMD-24 und -17 Gesamtscore, die Responserate (MADRS, HAMD-24), Remissionsrate (MADRS, HAMD-17), Effekte auf Angstsymptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, sexuelle Dysfunktion und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von 135 Patienten pro Behandlungsarm berücksichtigte ein Behandlungseffekt (Behandlungsdifferenz durch gepoolte SD) von 0,408 mit einer 80%-Power und einem Signifikanzniveau von 0,05.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einem vom Sponsor zur Verfügung gestellten Randomisierungsschema zugeteilt. Die Verblindung erfolgte mittels identisch aussehender Kapseln.

Die Studie bestand aus einer bis zu 1-wöchigen Placebo Lead-In Phase und einer 8-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Die Randomisierung wurde am Anfang der Behandlungsphase vorgenommen. Während der Behandlungsphase

bekamen die Patienten Bupropion XL 150 mg/d, Escitalopram 4 mg/d, Escitalopram 4 mg/d in Kombination mit Bupropion XL 150 mg/d oder Placebo. Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und Ende der Screeningphase sowie am Ende der Wochen 1, 2, 4, 6 und 8 nach Randomisierung 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 zum Studienbeginn und mindestens eine Messung nach Studienbeginn auf MADRS hatten.

Die wichtigsten Einschlusskriterien sowie Angaben zur Methodik der statistischen Analyse können dem Bericht in der Studienergebnisdatenbank des Herstellers entnommen werden [233]. Als relevante studienspezifische Ausschlusskriterien waren andere psychischen Erkrankungen als MDD, Schizophrenie oder bipolare Störung, psychotische Störung, OCD 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.

Anhang D.2: Liste der für Szegedi 2009 gescreenten Studien

Tabelle 185: Mirtazapin – Liste der für Szegedi 2009 gescreenten Studien

Nr.	*	Proto-koll-Nr.	Pha-se	Studientitel	Popu-lation	Rand.	Design	DB	Mirtazapin	Aktive Kontrolle	Plc	Dauer [w]
1		003-001	II	Org 3770 dose-finding study in moderately depressed patients.	MDD	N	Anderes		5-35 mg		N	4
2	X	003-002	IIb	A placebo controlled study of Org 3770 in moderately depressed outpatients.	MDD	J	Parallel	J	5-35 mg		J	6
3	X	003-003	IIb	A placebo-controlled study of Org 3770 in moderately depressed outpatients.	MDD	J	Parallel	J	5-35 mg		J	6
4		003-006	I	A pharmacokinetic study of Org 3770 in healthy, normal, adult and elderly volunteers.	Gesunde Proban-den	N	Anderes		20 mg		N	17d
5	X	003-008	III	A controlled dose range study of Org 3770 in outpatients with major depression.	MDD	J	Parallel	J	5 mg, 5-15 mg, 5-30 mg, 5-60 mg		J	6
6		003-011	I	Pharmacokinetics of Org 3770 in young, healthy subjects receiving escalating daily doses (15, 30, 45, 60 and 75 mg).	Gesunde Proban-den	NA	Anderes		15-75 mg		N	30d
7		003-012	I	The effect of a high fat meal on the oral bioavailability of a 15 mg Org 3770 tablet in eighteen, normal healthy volunteers.	Gesunde Proban-den	J	Crossov er		15 mg		N	2xSD
8	X	003-020	IIb	A controlled study of Org 3770 in out-patients with major depression.	MDD	J	Parallel	J	5-35 mg	Amitriptylin, 40-280 mg	J	6
9	X	003-021	IIb	A controlled study of Org 3770 in out-patients with major depression.	MDD	J	Parallel	J	5-35 mg	Amitriptylin, 40-280 mg	J	6
10	X	003-022	IIb	A controlled study of Org 3770 in out-patients with major depression.	MDD	J	Parallel	J	5-35 mg	Amitriptylin, 40-280 mg	J	6
11	X	003-023	III	A controlled study of Org 3770 in elderly outpatients with major depression.	MDD	J	Parallel	J	5-35 mg	Trazodon, 40-280 mg	J	6
12	X	003-024	III	A controlled study of Org 3770 in outpatients with major depression.	MDD	J	Parallel	J	5-35 mg	Amitriptylin, 40-280 mg	J	6

(Fortsetzung)

Tabelle 185 (Fortsetzung): Mirtazapin – Liste der für Szegedi 2009 gescreenten Studien

Nr.	*	Proto-koll-Nr.	Pha-se	Studientitel	Popu-lation	Rand.	Design	DB	Mirtazapin	Aktive Kontrolle	Plc	Dauer [w]
13		003-030	IV	An Eight-Week Single Site Open-Label Trial of Remeron® (mirtazapine) in Patients Immediately Switched from Prozac®	MDD	N	Anderes		15 mg, 7.5-30 mg		N	8
14		003-040	IV	Remeron®'s Efficacy in Subjects with Major Depressive Disorder Who are SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor) Treatment Failures	MDD	N	Anderes		15-45 mg		N	8
15		003-041_OL	IIIb	A Multicenter, Placebo-Controlled Study of Relapse Prevention by Long-Term Treatment with the Recommended Dose Range of Remeron® in Outpatients with Major Depressive Episode (Open-label phase)	MDD	N	Anderes		15-45 mg		N	12
16	X	003-042	IIIb	An Eight-Week, Multicenter, Double-Blind Placebo-Controlled Fixed Dose Response Study to Define the Antidepressant Effectiveness and Sedation Properties of Remeron® in Outpatients with Major Depression	MDD	J	Parallel	J	15 mg, 15-30 mg, 15-45 mg		J	8
17	X	003-045	IIIa	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of Remeron® in outpatient children and adolescents with major depressive disorder.	MDD	J	Parallel	J	15-45 mg		J	8
18		003-046	IIIb	A parallel group, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of Remeron® as an adjunct agent in the maintenance treatment of schizophrenia	Schizoph renie	J	Parallel	J	15-45 mg		J	12
19		003-047	I	A single dose, pharmacokinetic trial of Remeron (mirtazipine) in children and adolescents with major depression.	MDD	N	Anderes		15 mg		N	SD
20	X	003-048	IIIb	Multi-center, randomized, double-blind, fluoxetine and placebo-controlled study of the efficacy and safety of Remeron SolTab (mirtazapine) orally disintegrating tablets in subjects with major depressive disorder	MDD	J	Parallel	J	15-45 mg (SolTab)	Fluoxetin, 20-60 mg	J	8

(Fortsetzung)

Tabelle 185 (Fortsetzung): Mirtazapin – Liste der für Szegedi 2009 gescreenten Studien

Nr.	*	Proto-koll-Nr.	Pha-se	Studientitel	Popu-lation	Rand.	Design	DB	Mirtazapin	Aktive Kontrolle	Plc	Dauer [w]
21		003-050	IIIb	Multi-center, open label study of the efficacy and safety of Remeron SolTab® (mirtazapine) orally disintegrating tablets in long-term care subjects with physician-diagnosed depression who are at least 70 years of age	MDD	N	Anderes		15-45 mg (SolTab)		N	12
22	X	003-900	IV	Multicenter, Randomized, Double-Blind, Sertraline-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Remeron® (Mirtazapine) in Subjects with Major Depressive Disorder Who Failed on SSRI Treatment Due to Lack of Efficacy	MDD	J	Parallel	J	15-45 mg	Sertralin, 50-200mg	N	8
23	X	003-901	IV	Multicenter, randomized, double-blind, paroxetine-controlled study of the efficacy and safety of Remeron (mirtazapine) in subjects with major depressive disorder who are at least 65 years of age	MDD	J	Parallel	J	15-45 mg	Paroxetin, 20-40 mg	N	8
24		003-902	IV	Multi-site, Open Label, Observational Study of the Effectiveness and Safety of REMERON® SolTab™ (mirtazapine) Orally	MDD	N	Anderes		30-45 mg (SolTab)		N	6
25		003041 _OL										
26		00857	I	A single rising dose human tolerance study with Org 3770 in female volunteers.	Gesunde Probanden	N	Parallel		0.5-10 mg, 2-25 mg, 5-35 mg		N	SDXSD
27		01333	I	A chronic human tolerance study with Org 3770 in healthy female volunteers.	Gesunde Probanden	N	Anderes		15 mg		N	10d
28		01430	I	Human tolerance study with single doses of Org 3770 in healthy volunteers.	Gesunde Probanden	J	Crossover			Kombiniert, Mirtazapin: 0.1, 1, 5 mg / Placebo:	J	SDXSDXSDXSD

(Fortsetzung)

Tabelle 185 (Fortsetzung): Mirtazapin – Liste der für Szegedi 2009 gescreenten Studien

Nr.	*	Proto-koll-Nr.	Pha-se	Studientitel	Popu-lation	Rand.	Design	DB	Mirtazapin	Aktive Kontrolle	Plc	Dauer [w]
29		03420	I	Org 3770: Quantitative EEG analysis of enantiomeric activity.	Gesunde Probanden	N	Crossover			Kombiniert, Mirtazapin((-) or (+) enantioner): 0.5 mg oder 1.0 mg / Placebo: 1 Tablette	J	SDXSDXSDXSDXSD
30		03421	I	Org 2305 and Org 3770: EEG and behavioural study in volunteers.	Gesunde Probanden	N	Crossover			Kombiniert, Mirtazapin: 2.0 mg / Org 2305: 40 mg / Placebo: 2 Kapseln	J	SDXSDXSD
31		03773	III	Compassionate use protocol, ORG 3770	MDD	N	Anderes				N	91
32		05093	IIIb	A Multicentre, Double-blind, Randomised, Group-comparative., Phase IIIb Study to Evaluate the Tolerability of Initial Doses of 15 or 30 mg Org3770 (Dosed as Ante Nocte) in Patients with Major Depressive Disorder.	MDD	J	Parallel	J	30 mg, 15-30 mg		N	15d
33		22501	I	ADME study in 6 healthy volunteers using a single oral dose of 15 mg Org 3770 consisting of 50% 13 C-labelled Org 4419 and 50% unlabelled Org 4420 (the enantiomers of Org 3770).	Gesunde Probanden	NA	Anderes		15 mg (Org 4419 labelled)		N	SD
34		22503	I	A clinical study to assess the effect of renal impairment on the pharmacokinetics of Org 3770	Nierenin suffizienz	NA	Anderes		15 mg		N	SD

(Fortsetzung)

Tabelle 185 (Fortsetzung): Mirtazapin – Liste der für Szegedi 2009 gescreenten Studien

Nr.	*	Proto-koll-Nr.	Pha-se	Studientitel	Popu-lation	Rand.	Design	DB	Mirtazapin	Aktive Kontrolle	Plc	Dauer [w]
35		22505	I	A single-centre, double-blind, placebo-controlled phase I study in healthy male volunteers to assess the safety, tolerance and pharmacokinetics of intravenously administered Org 3770 (clinical sub-report)	Gesunde Probanden	J	Parallel	J	3.5-7 mg (i.v.)		J	15d
36		22506	II/III	An assessor-blind, randomized, multicentre, group-comparative Clinical Trial of intravenously administered Org 3770 and Clomipramine in depressed patients with a treatment period of 10 days followed by a double-blind oral treatment period of 32 days.	MDD	J	Parallel	J	9-21 mg (i.v.) / 30-60 mg (p.o.)	Clomipramin, 50-150 mg (i.v.) / 100-200 mg (p.o.)	N	6
37	X	22507	II	An assessor-blind, randomized, multicentre, group-comparative Clinical Trial of intravenously administered Org 3770 and Maprotiline in depressed patients with a treatment period of 14 days followed by a double-blind oral treatment period of 28 days.	MDD	J	Parallel	J	3-18 mg (i.v.) / 30-60 mg (p.o.)	Maprotilin, 25-150 mg (i.v.) / 125-250 mg (p.o.)	N	6
38		22508	II	Pilot open study on tolerability and efficacy of Org 3770 (5-15 mg daily) administered to patients affected by depression.	MDD	N	Anderes		5-15 mg		N	8d
39		22509	I	A double-blind, placebo-controlled, randomized, two way crossover study of the pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction of Org 3770 and lithium.	Gesunde Probanden	J	Crossover	J		Kombiniert, Mirtazapin: 30 mg / Lithium Karbonat: 600 mg / Placebo: 4 Kapseln	J	SDxSD
40		22510	IV	An open-label, non-randomized pilot study concerning a possible interaction between Org 3770 and risperidone in twelve psychiatric patients.	MDD	N	Crossover			Kombiniert, Mirtazapin: 15-30 mg / Risperidon: 2-6 mg	N	3+4

(Fortsetzung)

Tabelle 185 (Fortsetzung): Mirtazapin – Liste der für Szegedi 2009 gescreenten Studien

Nr.	*	Proto-koll-Nr.	Pha-se	Studientitel	Popu-lation	Rand.	Design	DB	Mirtazapin	Aktive Kontrolle	Plc	Dauer [w]
41		22511	I	A phase I, single center, randomized, partially double-blind, multiple dose three-way cross-over study of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic interaction of Org 3770 (Mitrazapine) and Paroxetine in healty volunteers.	Gesunde Probanden	J	Crossover			Kombiniert, Mirtazapin: 15-30 mg / Paroxetin: 20-40 mg / Placebo: 0-2 (Tabletten oder Kapseln)	J	9dX9dX9d
42		22512	I	A randomized, partially double blind, placebo-controlled, multiple dose, three-way crossover study concerning the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic interaction of Org 3770 and Amitriptyline	Gesunde Probanden	J	Crossover	J		Kombiniert, Mirtazapin: 15-30 mg / Amitriptylin: 25-75 mg / Placebo: 1 Kapsel	J	9dX9dX9d
43		22513	I	A phase I single-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple dose cross-over study of the pharmacokinetic interaction of Mitrazapine and Cimetidine in healthy male volunteers	Gesunde Probanden	J	Crossover	J		Kombiniert, Mirtazapin: 30 mg / Cimetidin: 1600 mg / Placebo: 4 Tabs	J	2X2
44		22514	I	A phase I single-centre,single-blind, placebo-controlled, multiple dose study of the interaction between Org 3770 and Carbamazepine in healthy volunteers.	Gesunde Probanden	N	Crossover			Kombiniert, Mirtazapin: 15-30 mg / Carbamazepin : 200-800 mg / Placebo: 1-2 Tabs/2-4 Tabs	J	31d
45		22518	IV	An open, randomized, group comparative study of Remeron (mitrazapine) versus amitriptyline in depressed patients.		J	Parallel				N	6

(Fortsetzung)

Tabelle 185 (Fortsetzung): Mirtazapin – Liste der für Szegedi 2009 gescreenten Studien

Nr.	*	Proto-koll-Nr.	Pha-se	Studientitel	Popu-lation	Rand.	Design	DB	Mirtazapin	Aktive Kontrolle	Plc	Dauer [w]
46		22519	IIIb	A Multicenter, Open, Randomized, Fluoxetine-controlled Study To Evaluate Efficacy and Safety of Six Weeks Treatment with Oral Administration of 30 mg Org 3770 (Mirtazapine, Remeron®) Once Daily to Subjects with Major Depressive Disorder	MDD	J	Parallel		30 mg	Fluoxetin, 20 mg	N	6+18
47		22520	IV	A multicentric open label trial to evaluate the efficacy and safety of 6 weeks once daily oral treatment with Mirtazapine in Indian patients.	MDD	N	Anderes		15-45 mg	Amitriptylin, 50-175 mg	N	6
48	X	22521	III	A double-blind, randomized, fluoxetine-controlled, group-comparative study, comparing the tolerability and efficacy of six weeks treatment with Org 3770 and fluoxetine in depressed patients.	MDD	J	Parallel	J	30-45 mg	Fluoxetin, 20-40 mg	N	6
49		22522	I	Pilot study to evaluate taste and pharmacokinetic characteristics of a single dose of 15 mg Org 3770 oral solution in thirty healthy volunteers.	Gesunde Probanden	J	Parallel		15 mg (unmasked solution), 15 mg (masked solution), 15 mg (diluted masked solution)		N	SD
50		22523	I	Single-dose, fasting. open, randomized, two-way crossover bioequivalence trial on Org 3770 oral liquid versus 15 mg tablet in thirty-two healthy volunteer subjects.	Gesunde Probanden	J	Crossover		15 mg (tablet) / 15 mg liquid		N	SDxSD
51		22525	I	A phase I, multiple dose, pharmacokinetic and safety comparison study of Org 3770 between healthy male Japanese and Caucasian volunteers	Gesunde Probanden	N	Parallel	J	15-45 mg		J	27d
52		22526	I	Single-dose, fasting, open, randomized, 2-way cross-over bioequivalence trial on Org 3770 30 mg OraSolvâ tablet versus 30 mg Org 3770 marketed tablet in 20 healthy male subjects	Gesunde Probanden	J	Crossover				N	SDxSD

(Fortsetzung)

Tabelle 185 (Fortsetzung): Mirtazapin – Liste der für Szegedi 2009 gescreenten Studien

Nr.	*	Proto-koll-Nr.	Pha-se	Studientitel	Popu-lation	Rand.	Design	DB	Mirtazapin	Aktive Kontrolle	Plc	Dauer [w]
53		22527	I	Single-dose, fasting, open, 2-way cross-over bioequivalence trial on Org 3770 30 mg orally disintegrating tablet (OraSolv®) versus 30 mg Org 3770 marketed tablet in 40 healthy subjects.	Gesunde Probanden	J	Crossover		30 mg (Tablet) / 30 mg (SolTab)		N	SDxSD
54		22528	I	A single dose pharmacokinetic interaction study between Org 3770 and the cytochrome P450 3A4 inhibitor, ketoconazole in healthy male volunteers.	Gesunde Probanden	J	Crossover			Kombiniert, Mirtazapin: 30 mg / Ketoconazol: 400 mg	N	SDxSD
55		22530	II	Effects of three low doses of mitrazapine on sleep in patients with primary insomnia: a parallel randomized double-blind multi-center comparison with placebo and temazepam.	Insomnie	J	Parallel	J	0.5 mg, 1.5 mg, 4.5 mg	Temazepam, 20 mg	J	2
56		22531	III	Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized, cross-over, dose finding trial of low dose mirtazapine in elderly subjects with primary insomnia	Insomnie	J	Crossover	J			J	4
57	X	22532	IV	A double-blind, randomized, flexible dose, fluvoxamine controlled, group-comparative trial, comparing the efficacy and safety of six weeks treatment with Org 3770 and fluvoxamine in patients suffering from major depressive disorder (according to DSM-IV).	MDD	J	Parallel	J	15-45 mg	Fluvoxamin, 50-150 mg	N	6
58		22533	I	Phase I, open-label, randomized, two parallel groups, single center, multiple dose, interaction trial between Remeron (Org 3770) and phenytoin.	Gesunde Probanden	J	Parallel			Kombiniert, Mirtazapin: 15-30 mg / Phenytoin: 200 mg	N	17d

(Fortsetzung)

Tabelle 185 (Fortsetzung): Mirtazapin – Liste der für Szegedi 2009 gescreenten Studien

Nr.	*	Proto-koll-Nr.	Pha-se	Studientitel	Popu-lation	Rand.	Design	DB	Mirtazapin	Aktive Kontrolle	Plc	Dauer [w]
59		22534	I	A phase I trial to study the effects of multiple dose Org 3770 on steadystate pharmacodynamics of orally administered warfarin in healthy male volunteers.	Gesunde Probanden	N	Anderes			Kombiniert, Mirtazapin: 15-30 mg / Warfarin: 15 mg Flexible dose	N	3
60		22536	II	Single dose, open, fasting, two-way cross-over, bioequivalence trial on Org 3770 30 mg SolTab™ tablet versus 30 mg Org 3770 marketed tablet.	Gesunde Probanden	J	Crossover		30 mg (Tablet) / 30 mg (SolTab)		N	SDxSD
61		80035	II	The effect of Org 3770 compared to that of diazepam and placebo on self-rated sleep and anxiety when administered the night preceding elective gynaecological surgery.	Insomnie	J	Parallel	J	5 mg, 15 mg, 30 mg	Diazepam, 10 mg	J	SD
62		80036	II	A single-blind, dose-finding, pilot efficacy study with Org 3770 in anxious patients.	Angst	N	Anderes		5-30 mg		N	4
63		80037	II	A single-blind, dose-finding, pilot efficacy study with Org 3770 in nine hospitalized patients with a primary depressive disorder.	MDD	N	Anderes		3-40 mg		N	4
64		81011	II	A phase II, double-blind, placebo-controlled, rising dose efficacy and safety study with Org 3770 administered orally for a period of 4 weeks to patients suffering from anxiety.	Angst	J	Parallel	J	15-25 mg		J	4
65	X	81025	II	A single-blind, pilot (phase II), dose-finding, efficacy and safety study of Org 3770 in depression.	MDD	N	Parallel		3-6 mg, 9-12 mg		N	4+2
66	X	81068	II	A single-blind, pilot (phase II), dose-finding, efficacy and safety study of Org 3770 in depression.	MDD	N	Anderes		5-10 mg		N	4+2
67		81069	II	A single-blind, pilot (phase II), dose-finding, efficacy and safety study of Org 3770 in depression.	MDD	N	Anderes		5 mg		N	2

(Fortsetzung)

Tabelle 185 (Fortsetzung): Mirtazapin – Liste der für Szegedi 2009 gescreenten Studien

Nr.	*	Proto-koll-Nr.	Pha-se	Studientitel	Popu-lation	Rand.	Design	DB	Mirtazapin	Aktive Kontrolle	Plc	Dauer [w]
68		82007	I	Effects of oral administration of Org 3770 on plasma concentrations of testosterone, 5?-dihydrotestosterone and other parameters in healthy male volunteers.i	Gesunde Probanden	N	Crossover	J		Kombiniert, Mirtazapin: 20 mg / Placebo: 2 Tablets	J	1X1
69		82028	II	A phase II, double-blind, diazepam- and	MDD	J	Parallel	J	10-40 mg	Amitriptylin, 50-200 mg,	N	4
70		82032	II	A double-blind, pilot (phase II), placebo-controlled, efficacy and safety study of Org 3770 in depressed outpatients.	MDD	J	Anderes	J	5-30 mg		J	4
71	X	83047	IIIa	A double-blind, amitriptyline-controlled, rising dose efficacy and safety study with Org 3770 administered orally for a period of six weeks to hospitalized patients with major depressive illness (multicentre study)	MDD	J	Parallel	J	20-60 mg	Amitriptylin, 75-225 mg	N	6
72		84008	II	A phase II, double-blind, placebo-controlled, rising dose efficacy and safety study with Org 4419 and Org 4420, the enantiomers of Org 3770, administered orally for a period of 5 weeks to patients suffering from major depression	MDD	J	Parallel	J		Org 4419, 20-60 mg, Org 4420, 20-60 mg	J	5
73		84009	I	Descriptive pharmacokinetics of Org 3770 in young healty volunteers after a single and chronic oral administration.	Gesunde Probanden	NA	Anderes		20 mg		N	1d+7d
74		84023	IIIa	A double-blind, placebo-controlled, flexible dose, efficacy and safety study with Org 3770 administered orally for a period of six weeks to hospitalized patients with major depressive episode (multicentre study)	MDD	J	Parallel	J	15-50 mg		J	6
75		84027	II	A double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of Org 3770 in depression.	MDD	N	Parallel	J			J	5

(Fortsetzung)

Tabelle 185 (Fortsetzung): Mirtazapin – Liste der für Szegedi 2009 gescreenten Studien

Nr.	*	Proto-koll-Nr.	Pha-se	Studientitel	Popu-lation	Rand.	Design	DB	Mirtazapin	Aktive Kontrolle	Plc	Dauer [w]
76		84050	II	A double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study with Org 3770 (15, 30 and 60 mg daily) administered orally for a period of 5 weeks to patients suffering from major depression.	MDD	J	Parallel	J	15 mg, 15-30 mg, 15-60 mg		J	5
77	X	84062	III	A single-centre, double-blind, randomized group comparative study to evaluate the effect of six weeks treatment with Org 3770 and amitriptyline administered to patients with major depressive disorder in comparison with the effect of placebo.	MDD	J	Parallel	J	30-60 mg	Amitriptylin, 113-150 mg	J	6
78	X	84072	IIIa	A double-blind, clomipramine-controlled, rising dose efficacy and safety study with Org 3770 administered orally for a period of six weeks to patients suffering fom major depression (multicentre study).	MDD	J	Parallel	J	20-80 mg	Clomipramin, 50-200 mg	N	6
79	X	85002	II	A double-blind, fixed dose efficacy and safety study with Org 3770 (5, 10, 20 and 40 mg/day) administered orally for a period of six weeks to patients with major depressive episode (multicenter study).	MDD	J	Parallel	J	5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg		N	6
80	X	85003	III	A double-blind, doxepin-controlled, flexible dose efficacy and safety study with Org 3770 administered orally for a period of six weeks to patients with major depressive episode (multicenter study).	MDD	J	Parallel	J	20-60 mg	Doxepin, 75-300 mg	N	6
81	X	85004	III	A double-blind, maprotiline-controlled, flexible dose efficacy and safety study with Org 3770 administered orally for a period of six weeks to hospitalized patients with major depressive episode (multicenter study).	MDD	J	Parallel	J	20-80 mg	Maprotilin, 50-200 mg	N	6
82		85004-2	III	A double-blind, randomized group comparative study to evaluate the effect of six weeks treatment with Org 3770 and maprotiline administered to patients with major depressive episode.	MDD	J	Parallel	J	20-80 mg	Maprotilin, 50-150 mg	N	6 (eigentlich 4)

(Fortsetzung)

Tabelle 185 (Fortsetzung): Mirtazapin – Liste der für Szegedi 2009 gescreenten Studien

Nr.	*	Proto-koll-Nr.	Pha-se	Studientitel	Popu-lation	Rand.	Design	DB	Mirtazapin	Aktive Kontrolle	Plc	Dauer [w]
83	X	85027	IIIa	A double-blind, placebo-controlled, flexible dose efficacy and safety study with Org 3770 administered orally for a period of five weeks to patients with major depressive episode (multicentre study).	MDD	J	Parallel	J	20-60 mg		J	5
84	X	85031	IIIa	A double-blind, trazodone-controlled, flexible dose efficacy and safety study with Org 3770 administered orally for a period of six weeks to hospitalized patients with major depressive episode (multicentre study).	MDD	J	Parallel	J	24-72 mg	Trazodon, 150-450 mg	N	6
85	X	85042	IIIa	A double-blind, amitriptyline-controlled, flexible dose efficacy and safety study with Org 3770 administered orally for a period of five weeks to patients with major depressive episode (multicentre study).	MDD	J	Parallel	J	20-60 mg	Amitriptylin, 75-225 mg	N	5
86		85138	I	Biotransformation of Org 3770 in man and laboratory animals	Gesunde Probanden	N	Anderes		20 mg		N	2
87		85146	III	A double-blind, randomized, group-comparative trial to assess the relative efficacy of Org 3770 in the acute treatment of major depression in comparison to amitriptiline (multicenter study).	MDD	J	Parallel	J	20-60 mg	Amitriptylin, 75-225 mg	N	6
88		85147	I	The effects of Org 3770, a novel antidepressant, on human psychomotor performance and mood after acute and sub-chronic doses, alone and in combination with ethanol.	Gesunde Probanden	J	Crossover	J		Kombiniert, Mirtazapin: 15-30 mg / Placebo: 1-2 Tabletten / Ethanol: 60 g	J	8dX8dX8dX8d

(Fortsetzung)

Tabelle 185 (Fortsetzung): Mirtazapin – Liste der für Szegedi 2009 gescreenten Studien

Nr.	*	Proto-koll-Nr.	Pha-se	Studientitel	Popu-lation	Rand.	Design	DB	Mirtazapin	Aktive Kontrolle	Plc	Dauer [w]
89		85148	I	Actions and interactions of psychotropic drugs on human performance and mood: single doses of Org 3770, amitriptyline and diazepam.	Gesunde Probanden	J	Crossover	J		Kombiniert, Mirtazapin: 15 mg / Placebo: / Amitriptylin: 50 mg / Diazepam: 15 mg	J	SDXSDXSDXSDXSD XSD
90		85150	I	Phase I, double-blind, cross-over,pharmacokinetic study comparing 20 mg p.o. and 0.1 mg/kg i.v. Org 3770 in four healthy male volunteers	Gesunde Probanden	N	Crossover	J	Mirtazapine: 20 mg / Mirtazapine: 0.1 mg/kg		J	SDXSD
91		86005	III	A twelve-month, open label, rising dose safety study with Org 3770 administered orally to non-hospitalized patients with depression.	MDD	N	Anderes		20-60 mg		N	52
92		86017	III	A single-centre, double-blind, randomized group-comparative study of the differential antidepressant effects of Org 3770 and imipramine in depressed in	MDD	J	Parallel	J	20 mg (flexibel dosiert)	Imipramin, 75 mg (flexibel dosiert)	N	Steady State+90d
93		86020	I	Pharmacokinetics of Org 3770 in young healthy male volunteers after a single oral administration of 30 or 45 mg: dose linearity testing.	Gesunde Probanden	J	Parallel	J	30 mg, 45 mg		J	SD
94		86021	I	A double-blind, placebo-controlled, clinical pharmacological study on the effect of an alpha2-adrenoceptor antagonist, Org 3770, on melatonin secretion in healthy volunteers	Gesunde Probanden	N	Crossover	J		Kombiniert, Mirtazapin: 30 mg / Placebo: 3 Tabletten	J	SDXSD
95		86022	I	A double-blind, placebo-controlled, clinical pharmacological study on the effects of Org 3770 on the autonomic function of the pupil in healthy volunteers.	Gesunde Probanden	J	Crossover	J		Kombiniert, Mirtazapin: 30 mg / Placebo: 3 Tabletten	J	SDXSDXSD

(Fortsetzung)

Tabelle 185 (Fortsetzung): Mirtazapin – Liste der für Szegedi 2009 gescreenten Studien

Nr.	*	Proto-koll-Nr.	Pha-se	Studientitel	Popu-lation	Rand.	Design	DB	Mirtazapin	Aktive Kontrolle	Plc	Dauer [w]
96		86022R	I	A double-blind, placebo-controlled, clinical pharmacological study on the effects of Org 3770 on the autonomic function of the pupil in healthy volunteers.	Gesunde Probanden	J	Crossover	J		Kombiniert, Mirtazapin: 30 mg / Placebo: 3 Tabletten	J	SDXSDXSD
97		87003	I	Pharmacokinetics of Org 3770 in young healthy male volunteers after sub-chronic oral administration of escalating daily doses (15-80 mg): dose linearity testing.	Gesunde Probanden	N	Parallel	J	15-80 mg		J	17d
98		87024	II	A double-blind, placebo-controlled, cross-over 24-h EEG-study to evaluate the effects of a single oral dose of 30 mg Org 3770 in 6 young healthy male volunteers.	Gesunde Probanden	J	Crossover	J		Kombiniert, Mirtazapin: 30 mg / Placebo: 2 Tabletten	J	SDXSD
99		87027	I	Cardiovascular effects of Org 3770, a new tetracyclic antidepressant, in healthy volunteers (pilot study)	Gesunde Probanden	N	Anderes		15-30 mg		N	6d
100		88001	I	Comparison of the pharmacokinetics of Org 3770 using a BID (2x15 mg p.o.) and a NOCTE (1x30 mg p.o.) regimen in healthy young male subjects	Gesunde Probanden	N	Crossover		30 mg (1x30 mg or 2x15 mg)		N	SDXSD
101		88003	I	Assessment of bioquivalence of four oral Org 3770 formulations (30-mg tablet, 15-mg tablet, 5-mg tablet and 5-mg capsule) in healthy young male subjects.	Gesunde Probanden	J	Crossover		Tablet: 1x30 mg / 2x15 mg / 6x5 mg / Capsule: 6x5 mg		N	SDXSDXSDXSD
102		88005	I	Absolute bioavailability of Org 3770 tablets in healthy male subjects after single and multiple oral dosing.	Gesunde Probanden	N	Anderes		15 mg (p.o.) + 7-3.5 (i.v.)		N	SD+1
103		88006	II	A clinical pharmacological study to assess the effect of Org 3770 upon melatonin secretion in depressed patients. (Clinical sub-report)	MDD	N	Anderes		30-60 mg		N	4

(Fortsetzung)

Tabelle 185 (Fortsetzung): Mirtazapin – Liste der für Szegedi 2009 gescreenten Studien

Nr.	*	Proto-koll-Nr.	Pha-se	Studientitel	Popu-lation	Rand.	Design	DB	Mirtazapin	Aktive Kontrolle	Plc	Dauer [w]
104		88007	I	An open, single-dose pharmacokinetic study with 15 mg Org 3770 administered orally in a group of elderly subjects with hepatic disease and an age-matched control group.	Lebererkrankung	N	Anderes		15 mg		N	SD
105	X	88013	III	A multicentre, double-blind, randomized, group comparative study to evaluate the effects of six weeks treatment with Org 3770 and amitriptyline administered to elderly patients with major depressive disorder.	MDD	J	Parallel	J	15-45 mg	Amitriptylin, 30-90 mg	N	6
106		88024	I	A bioavailability study in eight healthy male volunteers using Org 3770 both after a single oral dose and at steady state against intravenous 3.5 mg 13C-Org 3770 infused over one hour.	Gesunde Probanden	NA	Anderes		15 mg (p.o) / 3.5 mg (i.v.)		N	SD+1
107		88032	II	A double-blind, placebo-controlled study to assess the effect of the addition of Org 3770 treatment to the treatment of depressed patients not responding to desipramine with respect to depressive symptoms and melatonin secretion. (clinical sub-report)	MDD	J	Parallel	J	30-60 mg		J	4
108		88043	I	A pilot study to determine the effects of a single dose of Org 3770 (15 mg) in combination with two doses of ethanol (30 g and 45 g) in healty volunteers.	Gesunde Probanden	NA	Anderes			Kombiniert, Mirtazapin: 15 mg + Ethanol: 45 g	N	SD
109	X	C-1763	IV	A double-blind, randomized, multicenter trial to compare the onset of antidepressant response under mirtazapine ODT and venlafaxine XR in subjects with major depressive disorder (according to DSM-IV criteria).	MDD	J	Parallel	J	30-45 mg (SolTab)	Venlafaxin, 75-225 mg	N	6

(Fortsetzung)

Tabelle 185 (Fortsetzung): Mirtazapin – Liste der für Szegedi 2009 gescreenten Studien

Nr.	*	Proto-koll-Nr.	Pha-se	Studientitel	Popu-lation	Rand.	Design	DB	Mirtazapin	Aktive Kontrolle	Plc	Dauer [w]
110		E-1490	IV	Single-center double-blind placebo-controlled trial in eight healthy male volunteers (6 on Org 3770, 2 on placebo) to determine whether tolerance to the sedative effects of Org 3770 (Remeron) on performance occurs during 19 days of dosing, beginning at 15 mg hs and rising to 45 mg hs.	Gesunde Probanden	J	Parallel	J			J	19d
111	X	E-1527	IV	A multicenter, randomized, double-blind group comparative study comparing the tolerability and efficacy of 6 weeks treatment with Remeron (Org 3770) and fluoxetine inseveral depressed patients.	MDD	J	Parallel	J	15-60 mg	Fluoxetin, 20-40 mg	N	6
112		E-1546	IV	Protocol for a single-center double-blind, crossover study in 18 volunteers to investigate the effects of Org 3770 (Remeron) on performance tests during 15 days of dosing and to compare these to the active control mianserin and to placebo	Gesunde Probanden	J	Crossover	J		Kombiniert, Mirtazapin: 15-30 mg / Mianserin: 30-60 mg / Placebo: 1-2 Tabs	J	15dX15dX 15d
113		E-1551	IV	A pilot open non-controlled study of the effect of Remeron (mirtazapine) on the sleep parameters and clonidine REM suppression test (CREST) in 25 patients with major depressive disorder	Insomnie	N	Anderes		15-60 mg		N	4-12
114		E-1558	IV	An open trial to assess the effect of Remeron (mirtazapine, Org 3770) in patients with Irritable Bowel Syndrome.	Irritable Bowel Synd	N	Anderes		15-60 mg		N	57d
115	X	E-1559	IV	Single-centre, double-blind, randomised, paroxetine controlled efficacy and safety study with Remergil (Org 3770) in depressed patients	MDD	J	Parallel	J	15-45 mg	Paroxetin, 20-40 mg	N	6
116		E-1562	IV	A Multicenter, Double-blind, Randomized, Citalopram Controlled Efficacy and Safety Study with Remeron (Org 3770) in Depressed Subjects.	MDD	J	Parallel	J	15-60 mg	Citalopram, 20-60 mg	N	8

(Fortsetzung)

Tabelle 185 (Fortsetzung): Mirtazapin – Liste der für Szegedi 2009 gescreenten Studien

Nr.	*	Proto-koll-Nr.	Pha-se	Studientitel	Popu-lation	Rand.	Design	DB	Mirtazapin	Aktive Kontrolle	Plc	Dauer [w]
117	X	E-1563	IV	A multi-center, randomized, two-way, double-blind, long-term study to prove the equivalence of the efficacy of Org 3770 (mirtazapine) and amitriptyline after six weeks of treatment and to compare the efficacy and tolerability of these two substances over a maximum period of six months in subjects with a major depression (according to DSM-III-R-criteria)	MDD	J	Parallel	J	15-60 mg	Amitriptylin, 50-200 mg	N	6
118	X	E-1565	IV	Protocol for a single centre, randomized double-blind group comparative study comparing the efficacy, tolerability and cardiac safety of 6 weeks treatment with Mirtazapine (Remeron) and Paroxetine (Aropax) in depressed subjects.	MDD	J	Parallel	J	15-45 mg	Paroxetin, 20-40 mg	N	6
119	X	E-1569	IV	A multicenter, randomised, double-blind group comparative study comparing the tolerability of six weeks treatment with Remeron (Org 3770) and paroxetine in depressed patients in general practice.	MDD	J	Parallel	J	15-45 mg	Paroxetin, 20-40 mg	N	6
120		E-1600	IV	The study of the pharmacokinetics of mirtazapine in healthy extensive and poor metabolizers of debrisoquine.	Extensiv e and poor m	N	Parallel		7.5 mg, 15 mg		N	SD
121	X	E-1620	IV	A multicenter, double blind, randomized, fluoxetine-controlled efficacy and safety study with mirtazapine (Remeron®, Rexer®) in severely depressed patients.	MDD	J	Parallel	J	15-60 mg	Fluoxetin, 20-40 mg	N	57d
122	X	E-1621	IV	A multicenter, double blind, randomized, venlafaxine controlled efficacy, safety and tolerability study (phase IIIb/phase IV) with mirtazapine (Org 3770) in severely depressed patients with melancholic features.	MDD	J	Parallel	J	15-60 mg	Venlafaxin, 75-375 mg	N	57d

(Fortsetzung)

Tabelle 185 (Fortsetzung): Mirtazapin – Liste der für Szegedi 2009 gescreenten Studien

Nr.	*	Proto-koll-Nr.	Pha-se	Studientitel	Popu-lation	Rand.	Design	DB	Mirtazapin	Aktive Kontrolle	Plc	Dauer [w]
123		E-1626	IV	A multicenter, double blind, randomized, citalopram controlled tolerability and safety study with mirtazapine (Remeron) in severely depressed eldery patients.	MDD	J	Parallel	J			N	57d+16
124		E-1627	IV	A Single Center, Open, Randomized, Maprotiline Controlled Study Versus Remeron (Org 3770) in Depressed Patients.	MDD	J	Parallel				N	6
125	X	E-1639	IV	A single-center, randomized, double blind, group comparative study on the therapeutic effects of six weeks treatment with mirtazapine, paroxetine and their combination in 60 patients with major depression.	MDD	J	Parallel	J	30 mg	Paroxetin, 20 mg, Kombiniert, Mirtazapin: 15 mg + Paroxetin: 10 mg	N	6
126		E-1640	IV	A single-blind pilot study on the effects of 12 weeks of treatment with mirtazapine on the number and intensity of panic attacks in patients with panic disorder	Panikstö rung	N	Parallel		30-60 mg		N	12
127		E-1656	IV	Long term effects of mirtazapine (Remeron) on platelet alpha2A adrenoceptors in depressed patients.	MDD	N	Anderes		30-60 mg		N	24
128		E-1687	IV	Efficacy, tolerability and safety of Mirtazapine in the treatment of patients with moderate or severe major depression.	MDD	N	Anderes		15-45 mg		N	8
129	X	E-1690	IV	A multicenter, double-blind randomized sertraline-controlled efficacy and safety trial with mirtazapine (Remeron) in subjects with a major depressive episode (according to DSM-IV criteria).	MDD	J	Parallel	J	30-45 mg (SolTab)	Sertralin, 50-150 mg	N	8

(Fortsetzung)

Tabelle 185 (Fortsetzung): Mirtazapin – Liste der für Szegedi 2009 gescreenten Studien

Nr.	*	Proto-koll-Nr.	Pha-se	Studientitel	Popu-lation	Rand.	Design	DB	Mirtazapin	Aktive Kontrolle	Plc	Dauer [w]
130		E-1699	IV	Multicenter randomized double-blind comparative groups trial in 168 patients with severe depression, intended to compare the efficacy, safety and clinical acceptability during 10 days' treatment with intravenous mirtazapine in comparison with treatment with oral mirtazapine, followed by 46 days of oral treatment.	MDD	J	Parallel	J	7.5-45 mg (i.v.), 15-45 mg		N	8
131		E-1711	IV	An open, multicenter trial with mirtazapine (Remeron, Organon) in moderate to severe major depressive episode, assessing its therapeutic efficacy, safety and tolerability and exploring clinical predictors of therapeutic outcome.	MDD	NA	Anderes		30-45 mg		N	6
132		E-1712	IV	The efficacy and safety of Remeron (mirtazapine) in treatment of depressed patients in Korea.	MDD	N	Anderes		30-45 mg		N	6
133		E-1715	IV	Protocol for a multi-centre, open-labelled, randomised, prospective, clinical naturalistic pharmacokinetic and pharmacodynamic postmarketing surveillance study based on Therapeutic Drug Monitoring (TDM) with mirtazapine in depressed patients.	MDD	J	Anderes		30 mg (flexible dosing)		N	156d
134		E-1718	IV	An open label study on the effects of 8 weeks of treatment with mirtazapine on the efficacy and quality of life in 250 adult outpatients with moderate to severe major depression.	MDD	N	Anderes		30 mg (flexible dosing)		N	8
135		E-1719_AU	IV	A prospective, open-label, multicenter Phase-IV-study to evaluate safety, tolerability and therapeutic effects of intravenously administered Mirtazapine (Remergil® Konzentrat 15 mg/5 ml) in patients with major depressive disorder	MDD	N	Anderes		15 mg (iv)		N	15d

(Fortsetzung)

Tabelle 185 (Fortsetzung): Mirtazapin – Liste der für Szegedi 2009 gescreenten Studien

Nr.	*	Proto-koll-Nr.	Pha-se	Studientitel	Popu-lation	Rand.	Design	DB	Mirtazapin	Aktive Kontrolle	Plc	Dauer [w]
136		E-1719_GE	IV	A prospective, open-label, multicenter Phase-IV-study to evaluate safety, tolerability and therapeutic effects of intravenously administered Mirtazapine (Remergil® Konzentrat 15 mg / 5 ml) in patients with major depressive disorder.	MDD	N	Anderes		15 mg (iv)		N	15d
137	X	E-1720	IV	Elderly people with depression – a comparative trial of mirtazapine and citalopram	MDD	J	Parallel	J	15-45 mg	Citalopram, 10-40 mg	N	12
138	X	E-1721	IV	A 24 week double-blind, randomised controlled trial comparing the efficacy, tolerability and health economic aspects of mirtazapine and paroxetine in depressed patients presenting to their general practitioners in the United Kingdom.	MDD	J	Parallel	J	30-45 mg	Paroxetin, 20-30 mg	N	24
139		E-1724	IV	A multicenter, double blind, randomized trial to compare the safety and efficacy profile of mirtazapine (Remeron®) and paroxetine during a 12-weeks treatment period in subjects with panic disorder (according to DSM-IV).	Panikstörung	J	Parallel	J	15-45 mg	Paroxetin, 10-40 mg	N	12
140		E-1734	IV	An open-label, multicentre study of Mirtazapine (Remeron®, Organon) in the treatment of moderate to severe major depressive episodes	MDD	N	Anderes		30-45 mg		N	6
141		E-1737	IV	Mirtazapine in the treatment of adolescents with major depression. an open-label, multicenter pilot study	MDD	N	Anderes		30-45 mg		N	85d
142		E-1739	IV	A two-phase, multi-center, double-blind randomized, placebo controlled trial with Remeronâ (mirtazapine) (Phase A) to compare the efficacy, tolerability and safety in patients with Social Phobia (Social Anxiety Disorder), followed by a 12-week extension phase (Phase B) of the responders to treatment and an augmentation of the non-responders with paroxetine.	Sozialphobie	J	Parallel	J			J	24

(Fortsetzung)

Tabelle 185 (Fortsetzung): Mirtazapin – Liste der für Szegedi 2009 gescreenten Studien

Nr.	*	Proto-koll-Nr.	Pha-se	Studientitel	Popu-lation	Rand.	Design	DB	Mirtazapin	Aktive Kontrolle	Plc	Dauer [w]
143		E-1745	IV	Efficacy and safety profile of Mirtazapine in patients with moderate to severe major depression disorder	MDD	N	Anderes		15-45 mg		N	6
144		E-1771	IV	Multicenter, open, non-comparative, efficacy and safety trail with mirtazapine (Remeron SolTab®) in subjects with a Major Depressive Episode (according to DSM-IV criteria)	MDD	N	Anderes		30 mg (SolTab)		N	6
145	X	P9902	III	A double-blind, randomized, flexible dose, fluvoxamine controlled, group-comparative trial, comparing the efficacy and safety of six weeks treatment with Org 3770 and fluvoxamine in patients suffering from major depressive disorder (according to DSM-IV).	MDD	J	Parallel	J	30-45 mg	Fluvoxamin, 50-150 mg	N	6
DB: Doppelblind; MDD: Major depressive disorder; Plc: Placebo, Rand.: Randomisiert												

Anhang D.3: Weitere Daten und Analysen

Reboxetin

Tabelle 186: Reboxetin – Komedikationen während der Studie

Studie	Erlaubte Psychotrope Begleitbeh (inkl. Psychotherap.)	Andere, die ausgeschlossen ist
Kurzzeitakutstudien		
Aktiv- und placebokontrolliert		
014	*k. A.*	*k. A.*
015	*Keine außer Chloralhydrat (0.5- 1 g) oder Temazepam 10 mg im Kanada Zentrum)*	*keine*
046	*Keine außer Temazepam, Lorazepam, Zolpidem, oder Oxazepam*	*Keine*
047	*Keine außer Temazepam, Lorazepam, Zolpidem, oder Oxazepam*	*Keine*
050	*Keine außer Temazepam oder Chloralhydrat*	*keine*
Placebokontrolliert		
045	*Keine außer Lorazepam, Oxazepam, Temazepam (S. 23)*	*keine*
049	*Keine außer Hypnotika während der Washout Phase*	*keine*
Aktivkontrolliert		
016	*Keine außer Hypnotika (Chloralhydrat 0.5-l g)*	*keine*
017	*Keine außer Hypnotika (Chloralhydrat 0.5-l g)*	*keine*
022	*k. A.*	*k.A.*
032	*Keine außer Temazepam, Lorazepam, Flurazepam, Estazolam, Oxazepam*	*Keine*
052	*Keine außer Lorazepam, Zolpidem, Chloralhydrat*	*Azole Antifungals, Macrolide Antibiotics (wie Erythromycin); orale Anticoagulantien (wie Warfarin oder Coumadin)*
Berlanga 2006	Keine außer Clonazepam (nur in den ersten 2 Wochen der Studie)	Keine
In schwer depressiven, stationären Patienten – placebokontrolliert		
091	*Im Protokoll- Ausschlusskriterien: Chloralhydrat (bis zu 3 Tage konsekutiv)*	
Langzeitakutstudie – aktivkontrolliert		
043	*Keine außer Temazepam, Lorazepam, Oxazepam, Zoplicone und Zolpidem*	*Keine*
Rückfallpräventionsstudien – placebokontrolliert		
013	*Keine außer Chloralhydrat*	*Keine*
034	*Keine außer Temazepam or Zolpidem*	*Keine*
kursiv: Angaben aus Studienberichten; k.A.: keine Angaben		

Remission
Reboxetin vs. Placebo

Studie	Reboxetin n/N	Placebo n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
014	60/126	34/128		13.19	2.51	[1.49, 4.25]
015	47/110	40/111		12.76	1.32	[0.77, 2.27]
046	128/252	121/247		19.09	1.07	[0.76, 1.53]
047	113/238	102/239		18.69	1.21	[0.85, 1.74]
050	48/144	54/143		14.41	0.82	[0.51, 1.34]
045	30/88	33/86		10.85	0.83	[0.45, 1.54]
049	29/106	27/104		11.01	1.07	[0.58, 1.98]
Gesamt (95%-KI)	455/1064	411/1058		100.00	1.18	[0.92, 1.53]

Heterogenität: Q=11.86, df=6 (p=0.065), I²=49.4%
Gesamteffekt: Z Score=1.28 (p=0.199), tau²=0.057

Abbildung 116: Meta-Analyse zur Remission, primär MADRS: Reboxetin gegenüber Placebo

KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery Åsberg Depression Rating Scale; n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Remission
Reboxetin vs. SSRI

Studie	Reboxetin n/N	SSRI n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR	95%-KI
014	60/126	57/127		11.98	1.12	[0.68, 1.83]
046	128/252	147/244		23.11	0.68	[0.48, 0.97]
047	113/238	131/242		22.76	0.77	[0.54, 1.10]
050	48/144	66/144		12.87	0.59	[0.37, 0.95]
016	51/79	58/89		7.27	0.97	[0.52, 1.84]
032	14/38	16/40		3.51	0.88	[0.35, 2.18]
052	69/152	89/164		14.91	0.70	[0.45, 1.09]
Berlanga 2006	12/42	17/44		3.59	0.64	[0.26, 1.57]
Gesamt (95%-KI)	495/1071	581/1094		100.00	0.76	[0.64, 0.90]

Heterogenität: Q=4.71, df=7 (p=0.695), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-3.21 (p=0.001), tau²=0.000

Abbildung 117: Meta-Analyse zur Remission, primär MADRS: Reboxetin gegenüber SSRI

KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery Åsberg Depression Rating Scale; n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Response
Reboxetin vs. Placebo

Studie	Reboxetin n/N	Placebo n/N	OR 95%-KI	OR 95%-KI
014	70/126	43/128	2.47	[1.49, 4.11]
015	65/110	58/111	1.32	[0.78, 2.25]
046	140/251	132/247	1.10	[0.77, 1.56]
047	127/238	108/239	1.39	[0.97, 1.99]
050	60/144	63/143	0.91	[0.57, 1.45]
045	38/88	39/86	0.92	[0.50, 1.67]
049	42/106	35/104	1.29	[0.74, 2.27]
091	20/27	5/25	11.43	[3.10, 42.12]

Heterogenität: Q=21.4, df=7 (p=0.003), I²=67.3%

Abbildung 118: Meta-Analyse zur Response, primär MADRS: Reboxetin gegenüber Placebo

KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery Åsberg Depression Rating Scale; n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Response
Reboxetin vs. SSRI

Studie	Reboxetin n/N	SSRI n/N	OR (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	OR 95%-KI
014	70/126	72/127	12.15	0.95	[0.58, 1.57]
046	140/251	158/244	22.86	0.69	[0.48, 0.99]
047	127/238	149/242	22.71	0.71	[0.50, 1.03]
050	60/144	79/144	13.78	0.59	[0.37, 0.94]
016	59/79	64/89	6.36	1.15	[0.58, 2.29]
032	21/38	23/40	3.74	0.91	[0.37, 2.24]
052	80/152	100/164	14.99	0.71	[0.45, 1.11]
Berlanga 2006	28/42	33/44	3.42	0.67	[0.26, 1.70]
Gesamt (95%-KI)	585/1070	678/1094	100.00	0.74	[0.62, 0.88]

Heterogenität: Q=4.04, df=7 (p=0.775), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-3.4 (p=0.001), tau²=0.000

Abbildung 119: Meta-Analyse zur Response, primär MADRS: Reboxetin gegenüber SSRI

KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery Åsberg Depression Rating Scale; n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in Auswertung, OR: Odds Ratio, vs.: versus

Tabelle 187: Reboxetin – Remissionsraten in der MADRS

Studie	N[a]	HAMD Remissionsrate N (%)[b,c]	Gruppenunterschied [b] Differenz [95 %-KI]; p-Wert	
			vs. Placebo-Kontrolle	vs. Aktiv-Kontrolle
Kurzzeitakutstudien				
Aktiv- und placebokontrolliert				
046				
Reboxetin	*252[d]*	*128 (50,8)*	*k.A.; 0,708*	*k.A.*
Paroxetin	*244[d]*	*147 (60,2)*	*k.A.; 0,011*	
Placebo	*247[d]*	*121 (49,0)*		
047				
Reboxetin	*238[d]*	*113 (47,5)*	*k.A.; 0,254*	*k.A.*
Paroxetin	*242[d]*	*131 (54,1)*	*k.A.; 0,013*	
Placebo	*239[d]*	*102 (42,7)*		
Aktivkontrolliert				
052				
Reboxetin	*152*	*k.A.*	-	*k.A.*
Paroxetin	*164*	*k.A.*		
Langzeitakutstudien – aktivkontrolliert				
043				
Reboxetin	*177*	*k.A.*	-	*k.A.*
Citalopram	*173*	*k.A.*		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Unterlagen der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.
a: Zahl der Patienten in Auswertung aus ITT-Population
b: wenn nicht anders angegeben: LOCF- Auswertung
c: Remissionsdefinition: MADRS-Gesamtscore am Studienende ≤ 12
d: Zahl der ausgewerteten Patienten aus den Ereignissen und den Prozenten zurückgerechnet.

ITT: Intent-to-Treat; k.A.: keine Angaben; LOCF: Last Observation Carried Forward; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; vs.: versus

Tabelle 188: Reboxetin – Responseraten in der MADRS

Studie	N[a]	HAMD Responserate N (%)[b,c]	Gruppenunterschied[b] Differenz [95 %-KI]; p-Wert	
			vs. Placebo-Kontrolle	vs. Aktiv-Kontrolle
Kurzzeitakutstudien				
Aktiv- und placebokontrolliert				
046				
Reboxetin	*251[d]*	*140 (55,8)*	*k.A.; 0,604*	*k.A.*
Paroxetin	*244[d]*	*158 (64,8)*	*k.A.; 0,009*	
Placebo	*247[d]*	*132 (53,4)*		
047				
Reboxetin	*238[d]*	*127 (53,4)*	*k.A.; 0,067*	*k.A.*
Paroxetin	*242[d]*	*149 (61,6)*	*k.A.; <0,001*	
Placebo	*239[d]*	*108 (45,2)*		
Aktivkontrolliert				
052				
Reboxetin	*152*	*k.A.*	-	*k.A.*
Paroxetin	*164*	*k.A.*		
Langzeitakutstudien – aktivkontrolliert				
043				
Reboxetin	*177*	*k.A.*	-	*k.A.*
Citalopram	*173*	*k.A.*		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Unterlagen der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Zahl der Patienten in Auswertung aus ITT-Population
b: wenn nicht anders angegeben: LOCF- Auswertung
c: Responsedefinition: 50% Verbesserung im Vergleich zu Studienbeginn
d: Zahl der ausgewerteten Patienten aus den Ereignissen und den Prozenten zurückgerechnet.

ITT: Intent-to-Treat; k.A.: keine Angaben; LOCF: Last Observation Carried Forward; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; vs.: versus

Tabelle 189: Reboxetin – Schweregradsubgruppen bzgl. Zielgröße mittlere Änderung HAMD

Studie	N[a]	Wert bei Studien-beginn (SD)	Wert zum Studien-ende (SD)[b]	Änderung verglichen zu Studien-beginn[b,c] (SD)	Gruppenunterschied Differenz [95 %-KI]; p-Wert vs. Placebo	vs. Aktivkontrolle
Kurzzeitakutstudien						
Aktiv- und placebokontrolliert						
014						
CGI-S 5-7						
Reboxetin	83	k.A.	k.A.	-14,0[d] (k.A.)	k.A.; <0,024	k.A.
Fluoxetin	87	k.A.	k.A.	-13,6[d] (k.A.)	k.A.; <0,024	
Placebo	95	k.A.	k.A.	-8,4[d] (k.A.)		
015						
CGI-S 5-7						
Reboxetin	*77*	*28,61 (5,48)*	*13,94 (9,43)*	*-14,68 (9,92)*	*-3,26 [-6,62; 0,11];n.s.*	*k.A.*
Imipramin	*80*	*28,08 (4,92)*	*13,28 (10,54)*	*-14,80 (10,85)*	*-3,38 [-6,71; -0,05]; <0,05*	
Placebo	*69*	*28,49 (6,06)*	*17,07 (10,10)*	*-11,42 (10,89)*		
CGI-S < 5						
Reboxetin	*33*	*25,00 (2,61)*	*14,27 (8,86)*	*-10,73 (9,69)*	*k.A.*	*k.A.*
Imipramin	*31*	*23,97 (1,91)*	*12,84 (8,20)*	*-11,13 (7,98)*	*k.A.*	
Placebo	*42*	*24,86 (2,47)*	*13,79 (8,39)*	*-11,07 (8,62)*		
Placebo kontrolliert						
045						
CGI-S 5-7						
Reboxetin	*k.A.*	*k.A.*	*k.A.*	*k.A.*	*k.A.; n.s.*	-
Placebo	*k.A.*	*k.A.*	*k.A.*	*k.A.*		
Aktivkontrolliert						
016						
CGI-S 5-7						
Reboxetin	*55*	*29,84 (5,71)*	*8,31 (6,58)*	*-21,53 (7,42)*	*-5,3 [-8,44; -2,16]; 0,0011*	-
Fluoxetin	*66*	*28,23 (4,10)*	*12,02 (8,82)*	*-16,21 (9,63)*		
017						
CGI-S 5-7						
Reboxetin	99	*29,45 (4,81)*	*12,96 (10,73)*	*-16,51 (10,94)*	-	*-2,00 [-4,98; 0,98]; 0,18*
Imipramin	87	*29,10 (5,44)*	*14,61 (10,52)*	*-14,49 (9,42)*		
Langzeitakutstudien – aktivkontrolliert						
043						
HAMD > 32						
Reboxetin	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	-	k.A.; n.s.
Citalopram	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.		
HAMD ≤ 32						
Reboxetin	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.		k.A.; n.s.
Citalopram	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.		

(Fortsetzung)

Tabelle 189 (Fortsetzung): Reboxetin – Schweregradsubgruppen bzgl. Zielgröße mittlere Änderung HAMD

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population
b: Wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF Auswertung.
c: negative Änderung im Lauf der Studie: Verbesserung der Symptomatik

HAMD: Hamilton Depression Scale; ITT: Intent-to-Treat; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; n.s.: nicht significant; SD: Standardabweichung; vs.: versus

Tabelle 190: Reboxetin – Alterssubgruppen bzgl. Zielgröße Gesamtrate UE

Studie	N	Patienten mit mindestens einem UE; n (%)
Kurzzeitakutstudien		
Aktiv- und placebokontrolliert		
015		
18-30 Jahre		
Reboxetin	*14*	*10 (71,42)*
Imipramin	*17*	*12 (70,58)*
Placebo	*15*	*8 (53,33)*
31-45 Jahre		
Reboxetin	*41*	*29 (70,73)*
Imipramin	*44*	*31 (70,45)*
Placebo	*50*	*28 (56,00)*
> 45 Jahre		
Reboxetin	*57*	*32 (56,14)*
Imipramin	*54*	*38 (70,37)*
Placebo	*47*	*22 (46,80)*
Aktivkontrolliert		
016		
18-30 Jahre		
Reboxetin	*14*	*9 (64,28)*
Fluoxetin	*13*	*9 (69,23)*
31-45 Jahre		
Reboxetin	*29*	*21 (72,41)*
Fluoxetin	*37*	*26 (70,27)*
> 45 Jahre		
Reboxetin	*36*	*23 (63,88)*
Fluoxetin	*39*	*25 (64,1)*
017		
18-30 Jahre		
Reboxetin	*19*	*16 (84,21)*
Imipramin	*34*	*29 (85,29)*
31-45 Jahre		
Reboxetin	*42*	*35 (83,33)*
Imipramin	*34*	*25 (73,52)*
> 45 Jahre		
Reboxetin	*69*	*55 (79,71)*
Imipramin	*58*	*49 (84,48)*
052		
≤ 65		
Reboxetin	*k.A.*	*114*
Paroxetin	*k.A.*	*125*
> 65		
Reboxetin	*k.A.*	*1*
Paroxetin	*k.A.*	*0*

k.A.: Keine Angaben; N: Anzahl Patienten in der Safety Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis.

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

Tabelle 191: Reboxetin – Geschlechtssubgruppen bzgl. Zielgröße Gesamtrate UE (Rückfallprävention)

Studie	**N**	**Patienten mit mindestens einem UE; n (%)**
Placebokontrolliert		
013		
Frauen		
Reboxetin	*114*	*28 (24,56)*
Placebo	*94*	*19 (20,21)*
Männer		
Reboxetin	*29*	*12 (41,37)*
Placebo	*46*	*13 (28,26)*

N: Anzahl Patienten in der Safety Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; UE unerwünschtes Ereignis.

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

Mirtazapin

Tabelle 192: Mirtazapin – Komedikationen während der Studie

Studie	Erlaubte Psychotrope Begleitbeh (inkl. Psychotherap.)	Andere, die ausgeschlossen ist
Akutstudien		
Aktiv- und Placebo-kontrolliert		
003-048	*keine*	*Keine*
Placebokontrolliert		
003-002	*Keine außer Chloralhydrat 500 mg/d*	*Keine*
003-003	*Keine außer Chloralhydrat 500 mg/d*	*Keine*
003-008	*Keine außer Chloralhydrat 500 mg/d*	*Keine*
003-020	*Keine außer Chloralhydrat 500 mg/d*	*Keine*
003-021	*Keine außer Chloralhydrat 500 mg/d*	*Keine*
003-022	*Keine außer Chloralhydrat 500 mg/d*	*Keine*
003-024	*Keine außer Chloralhydrat 500 mg/d*	*Keine*
003-042	*Keine*	*Keine*
84023	*Keine außer Chloralhydrat bis zu 3 g/d und Benzodiazepine in den ersten 2 Wochen der Studie*	*Keine*
Aktiv kontrolliert		
22521	*Lorazepam (≤ 4 mg/day) oder Estazolam (≤ 4 mg/day).*	*Keine*
22532	*Stabile Benzodiazepin- oder Zolpidem-Administration (≥ 14 Tage vor Studienbeginn in fixer Dosis)* *10 mg/d Diazepam oder äquivalente Dosis Benzodiazepin oder Zolpidem*	*Terfenadine, Astemizole, Warfarin, Theophylline, oder Cisapride*
9902	*Stabile Benzodiazepin- oder Zolpidem-Administration (≥ 14 Tage vor Studienbeginn in fixer Dosis)* *10 mg/d Diazepam oder äquivalente Dosis Benzodiazepin oder Zolpidem*	*Terfenadine, Astemizole, Warfarin, Theophylline, oder Cisapride*
C-1763	*Stabile Benzodiazepin-Administration (≥14 Tage vor Studienbeginn in fixer Dosis)* *Zopiclone (7,5 mg/d) oder Zolpidem (10 mg/d)*	*Keine*
E-1559	*Chloralhydrat 1g / d bis zu 3 Tage konsekutiv in einer Woche*	*Antihypertensive Medikation mit Guanethidin, Guanoxan, Clonidin, Prazosin und Alpha-Methyldopa*
E-1569	*Keine*	*Antihypertensive Medikation mit Guanethidin, Guanoxan, Clonidin, Prazosin und Alpha-Methyldopa*
E-1639	*Clonazepam (≤ 3 mg/d) and Zoplicone (≤ 7.5 mg/d*	*Sedativa (inkl. Antihistaminika mit sedativer Wirkung).*

(Fortsetzung)

Tabelle 192 (Fortsetzung): Mirtazapin – Komedikationen während der Studie

Studie	Erlaubte Psychotrope Begleitbeh (inkl. Psychotherap.)	Andere, die ausgeschlossen ist
E-1690	*Stabile Benzodiazepin-Administration (≥ 16 Tage vor Studienbeginn in fixer Dosis)* *Nur in den ersten 2 Wochen der Studie: Oxazepam, bis zu 50 mg/d oder Temazepam, bis zu 20 mg/d, Zolpidem (10 mg/d) or zopiclon (7,5 mg/d)*	*Keine*
Amini 2005	Keine außer Oxazepam 10-20 mg/d	Keine
Winokur 2003	Keine	Keine
Akutstudien – Aktiv-kontrolliert, SSRI-resistente Patienten		
003-900	*Chloralhydrat 500 mg to 1000 mg prn oder Zolpidem 5 to 10 mg prn*	*Keine*
Akutstudien Ältere		
Aktiv- und Placebo-kontrolliert		
003-023	*Keine außer Chloralhydrat 500 mg/d*	*Keine*
Aktiv kontrolliert		
88013	*Keine; ≥ 4 Monate Therapie mit Benzodiazepine in stabiler Dosierung konnte weiter geführt werden.*	*Antihypertensive Medikation mit Guanethidin, Guanoxan, Propranolol und lipophile ß-Blocker*
003-901	*Keine außer Chloralhydrat 50-1000 mg oder Zolpidem 5-10 mg*	*Keine*
Langzeitakutstudien		
Aktiv kontrolliert		
E-1721	Keine	Keine
Langzeitakutstudien mit MDD-Patienten nach akutem Herzinfarkt		
Placebokontrolliert		
Honig 2007	k.A.	Keine
Rückfallpräventionsstudien		
Placebo-kontrolliert		
003-041	*Keine außer Chloralhydrat 500-1000 mg/d*	*Keine*

k.A.: keine Angaben
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

Tabelle 193: Mirtazapin – Schweregradsubgruppen bzgl. Zielgröße mittlere Änderung des Gesamtscores HAMD

Studie	N	Wert bei Studien-beginn (SD)	Änderung verglichen zu Studien-beginn[a,b] (SD)	Behandlungsunterschied Differenz [95 %-KI]; p-Wert vs. Aktivkontrolle
Akuttherapie				
Aktivkontrolliert				
E-1559				
HAMD < 25				
Mirtazapin	*93*	*20,8 (1,9)*	*−11,7 (6,4)*	*k.A.; 0,1703*
Paroxetin	*96*	*21,1 (2,0)*	*−10,4 (6,8)*	
HAMD ≥ 25				
Mirtazapin	*34*	*27,3 (2,0)*	*−11,7 (7,2)*	*k.A.; 0,8321*
Paroxetin	*27*	*27,3 (2,0)*	*−11,3 (7,2)*	
HAMD < 21				
Mirtazapin	*43*	*19,0 (0,8)*	*−11,2 (5,4)*	*k.A.; 0,6701*
Paroxetin	*40*	*19,1 (0,9)*	*−10,7 (6,5)*	
HAMD ≥ 21				
Mirtazapin	*84*	*24,1 (2,7)*	*−11,9 (7,3)*	*k.A.; 0,2054*
Paroxetin	*83*	*24,0 (2,7)*	*−10,5 (7,1)*	
E-1690				
HAMD ≥ 25				
Mirtazapin	*85*	*28,7 (3,3)*	*−17,5 (8,7)*	*−0,19 [−3,02; 2,64]; 0,894*
Sertralin	*71*	*28,0 (3,1)*	*−17,1 (8,7)*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller.

a: Wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF Auswertung.
b: negative Änderung im Lauf der Studie: Verbesserung der Symptomatik

HAMD: Hamilton Depression Scale; k.A. keine Angaben; N: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; n.s.: nicht signifikant

Tabelle 194: Mirtazapin – Subgruppe der schwer depressiven Patienten bzgl. Zielgröße Response

Studie	N	Response (%)	Behandlungsunterschied Differenz [95%KI]; p-Wert vs. Aktivkontrolle
Akuttherapie			
Aktivkontrolliert			
E-1690			
HAMD ≥ 25			
Mirtazapin	*85*	*62 (72,9)*	*2,65 [-11,10; 16,40]; 0,706*
Sertralin	*71*	*51 (71,8)*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller.

HAMD: Hamilton Depression Scale; N: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population

Tabelle 195: Mirtazapin – Subgruppen nach Geschlecht bzgl. Zielgröße Response

Studie	N[a]	Response (%)	Behandlungsunterschied Differenz [95%KI]; p-Wert vs. Aktivkontrolle
Kurzzeitstudie mit SSRI resistenten Patienten – Aktivkontrolliert			
003-900			
Frauen			
Mirtazapin	*74*	*35 (47,3)*	*k.A.; 0,404*
Sertralin	*81*	*41 (50,6)*	
Männer			
Mirtazapin	*45*	*26 (57,8)*	*k.A.; 0,292*
Sertralin	*43*	*22 (51,2)*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population

HAMD: Hamilton Depression Scale; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Bupropion XL

Tabelle 196: Bupropion XL – Komedikationen während der Studie

Studie	Erlaubte Psychotrope Begleitbeh (inkl. Psychotherap.)	Andere, die ausgeschlossen ist
AK 130939	*Keine außer Zolpidem, Zaleplon, Zoplicone*	Keine
WXL 1011497	*Keine außer Zolpidem, Zaleplon, Zoplicone*	Keine
WELL100006	*Keine (auch keine Fototherapie) außer Zolpidem, Zaleplon,* Psychotherapie wenn angefangen vor >3 Mo (Weiterführung)	Keine
SCT-MD-35	*Keine außer Zolpidem, Zaleplon (max 10 mg/d, bis zu 3 mal in der Woche)*	Keine
AK130936	*Keine (auch keine Fototherapie) außer Zolpidem, zaleplon,* Psychotherapie wenn angefangen vor > 3 Mo (Weiterführung)	Keine
AK130930	*Keine (auch keine Fototherapie) außer Zolpidem, Zaleplon,* Psychotherapie wenn angefangen vor > 3 Mo (Weiterführung)	Keine
AK130940	*Keine außer Zolpidem, Zopiclon, Zaleplon,* Psychotherapie wenn angefangen vor > 3 Mo (Weiterführung)	Keine

Tabelle 197: Bupropion XL – Veränderung des MADRS nach Alter

Studie	N[a]	Änderung verglichen zu Studienbeginn[b,c] (SE)	Behandlungsunterschied Differenz [95 %-KI]; p-Wert vs. Placebo	vs. Aktivkontrolle
Aktiv- und Placebokontrolliert				
AK130939				
18-29				
Bupropion XL	*26*	*−12,2 (2,19)*	*k.A.*	*k.A.*
Venlafaxin XR	*25*	*−15,3 (2,02)*	.	
Placebo	*16*	*−10,7 (3,55)*		
30-39				
Bupropion XL	*34*	*−15,6 (2,04)*	*k.A.*	*k.A.*
Venlafaxin XR	*36*	*−17,1 (1,99)*		
Placebo	*42*	*−14,3 (1,86)*		
40-49				
Bupropion XL	*50*	*−16,0 (1,50)*	*k.A.*	*k.A.*
Venlafaxin XR	*56*	*−18,0 (1,44)*		
Placebo	*57*	*−15,1 (1,48)*		
50-64				
Bupropion XL	*5*	*−16,4 (1,21)*	*k.A.*	*k.A.*
Venlafaxin XR	*6*	*−19,1 (1,23)*		
Placebo	*5*	*−14,3 (1,21)*		
WXL101497				
18-29				
Bupropion XL	*31*	*−16,4 (1,82)*	*k.A.*	*k.A.*
Venlafaxin XR	*9*	*−17,7 (1,78)*		
Placebo	*36*	*−12,0 (1,73)*		
30-39				
Bupropion XL	*47*	*−15,5 (1,28)*	*k.A.*	*k.A.*
Venlafaxin XR	*39*	*−16,8 (1,76)*		
Placebo	*43*	*−13,2 (1,25)*		
40-49				
Bupropion XL	*53*	*−14,8 (1,40)*	*k.A.*	*k.A.*
Venlafaxin XR	*56*	*−15,9 (1,16)*		
Placebo	*64*	*−14,0 (1,15)*		
50-64				
Bupropion XL	*10*	*−17,7 (1,19)*	*k.A.*	*k.A.*
Venlafaxin XR	*3*	*−19,1 (1,08)*		
Placebo	*14*	*−14,5 (1,22)*		
Ältere Patienten				
AK130940				
65-74				
Bupropion XL	*162*	*−14,1 (0,76)*	*k.A.*	*k.A.*
Placebo	*150*	*−13,0 (0,79)*		
≥75				
Bupropion XL	*45*	*−12,2 (1,52)*	*k.A.*	*k.A.*
Placebo	*53*	*−10,9 (1,26)*		

(Fortsetzung)

Tabelle 197 (Fortsetzung): Bupropion XL – Veränderung des MADRS nach Alter

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.
k.A.: keine Angaben
a: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population
b: Wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF Auswertung.
c: negative Änderung im Lauf der Studie: Verbesserung der Symptomatik
ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; SE: Standardfehler; vs.: versus; XL: extended release; XR: extended release

Tabelle 198: Bupropion XL – Veränderung des MADRS nach Geschlecht

Studie	N[a]	Änderung verglichen zu Studienbeginn[b,c] (SE)	Behandlungsunterschied Differenz [95 %-KI]; p-Wert	
			vs. Placebo	vs. Aktivkontrolle
Kurzzeitstudien (Akuttherapie)				
AK130939				
Frauen				
Bupropion XL	*127*	*−16,0 (1,01)*	*k.A.*	*k.A.*
Venlafaxin XR	*128*	*−17,7 (0,96)*		
Placebo	*122*	*−14,3 (1,08)*		
Männer				
Bupropion XL	*75*	*−15,0 (1,33)*	*k.A.*	*k.A.*
Venlafaxin XR	*61*	*−18,2 (1,37)*		
Placebo	*62*	*−14,2 (1,25)*		
WXL101497				
Frauen				
Bupropion XL	*138*	*−15,8 (0,81)*	*k.A.*	*k.A.*
Venlafaxin XR	*125*	*−16,6 (0,82)*		
Placebo	*142*	*−13,8 (0,77)*		
Männer				
Bupropion XL	*49*	*−16,8 (1,35)*	*k.A.*	*k.A.*
Venlafaxin XR	*57*	*−19,1 (1,24)*		
Placebo	*55*	*−13,2 (1,24)*		
Ältere Patienten				
AK130940				
Frauen				
Bupropion XL	*155*	*−13,5 (0,80)*	*k.A.*	*k.A.*
Placebo	*142*	*−12,6 (0,82)*		
Männer				
Bupropion XL	*52*	*−14,3 (1,31)*	*k.A.*	*k.A.*
Placebo	*61*	*−12,1 (1,14)*		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population
b: Wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF Auswertung.
c: negative Änderung im Lauf der Studie: Verbesserung der Symptomatik

ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; SE: Standardfehler; vs.: versus; XL: extended release; XR: extended release

Tabelle 199: Bupropion XL – Rate der depressionsfreien Patienten nach Geschlecht

Studie	N[a]	Rate der depressionsfreien Patienten	
		Werte am Ende der Behandlung	Gruppenunterschied
Präventionsstudien			
AK 130930			
Frauen			
Bupropion XL	*105*	*78,0%*[b]	*12,6%*
Placebo	*95*	*65,4%*[b]	
Männer			
Bupropion XL	*35*	*72,8%*[b]	*6,0%*
Placebo	*37*	*66,8%*[b]	
AK 130936			
Frauen			
Bupropion XL	*103*	*80,8%*[b]	*6,8%*
Placebo	*104*	*74,0%*[b]	
Männer			
Bupropion XL	*53*	*91,5%*[b]	*12,9%*
Placebo	*46*	*78,6%*[b]	
WELL100006			
Frauen			
Bupropion XL	*164*	*140 (85,4%)*[c]	*19,5%*
Placebo	*158*	*104 (65,8%)*[c]	
Männer			
Bupropion XL	*74*	*60 (81,1%)*[c]	*4,6%*
Placebo	*68*	*52 (76,5%)*[c]	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung in der jeweiligen Gruppe.
b: Kaplan Meier Schätzer
c: Anteil der am Ende der Saison beobachteten depressionsfreien Patienten.

Anhang E: Meta-Analysen zur Zielgröße Mortalität und zu den Zielgrößen zur Suizidalität

Reboxetin

Mortalität

Mortalitaet
Reboxetin vs. Placebo

Studie	Reboxetin n/N	Placebo n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD	95%-KI
014	0/126	1/128		4.22	-0.01	[-0.03, 0.01]
015	0/264	0/254		34.27	0.00	[-0.01, 0.01]
046	0/112	0/115		6.67	0.00	[-0.02, 0.02]
047	0/258	0/254		33.51	0.00	[-0.01, 0.01]
050	0/150	0/150		11.59	0.00	[-0.01, 0.01]
045	0/89	0/87		4.03	0.00	[-0.02, 0.02]
049	0/106	0/104		5.72	0.00	[-0.02, 0.02]
Gesamt (95%-KI)	0/1105	1/1092		100.00	-0.00	[-0.00, 0.00]

-0.10 -0.05 0.00 0.05 0.10
Placebo besser Reboxetin besser

Heterogenität: Q=0.54, df=6 (p=0.997), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.15 (p=0.884), tau²=0.000

Abbildung 120: Meta-Analyse zur Mortalität: Reboxetin gegenüber Placebo

Mortalitaet
Reboxetin vs. SSRI

Studie	Reboxetin n/N	SSRI n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD	95%-KI
014	0/126	0/127		7.67	0.00	[-0.02, 0.02]
046	0/264	0/262		32.81	0.00	[-0.01, 0.01]
047	0/258	0/262		32.07	0.00	[-0.01, 0.01]
050	0/150	0/150		10.75	0.00	[-0.01, 0.01]
016	0/79	0/89		3.38	0.00	[-0.02, 0.02]
032	0/43	0/42		0.90	0.00	[-0.04, 0.04]
052	0/157	0/166		12.42	0.00	[-0.01, 0.01]
Gesamt (95%-KI)	0/1077	0/1098		100.00	0.00	[-0.00, 0.00]

-0.10 -0.05 0.00 0.05 0.10
Reboxetin besser SSRI besser

Heterogenität: Q=0, df=6 (p=1.000), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0 (p=1.000), tau²=0.000

Abbildung 121: Meta-Analyse zur Mortalität: Reboxetin gegenüber SSRI

Mortalitaet
Reboxetin vs. TZA

Studie	Reboxetin n/N	TZA n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
015	0/112	1/112		17.41	-0.01 [-0.03, 0.02]
017	1/130	0/126		22.99	0.01 [-0.01, 0.03]
022	0/145	0/150		59.61	0.00 [-0.01, 0.01]
Gesamt (95%-KI)	1/387	1/388		100.00	0.00 [-0.01, 0.01]

Heterogenität: Q=1, df=2 (p=0.606), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.04 (p=0.967), tau²=0.000

Abbildung 122: Meta-Analyse zur Mortalität: Reboxetin gegenüber TZA

Mortalitaet
Reboxetin vs. Imipramin

Studie	Reboxetin n/N	Imipramin n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
015	0/112	1/112		43.11	-0.01 [-0.03, 0.02]
017	1/130	0/126		56.89	0.01 [-0.01, 0.03]
Gesamt (95%-KI)	1/242	1/238		100.00	0.00 [-0.02, 0.02]

Heterogenität: Q=1, df=1 (p=0.316), I²=0.4%
Gesamteffekt: Z Score=0.06 (p=0.949), tau²=0.000

Abbildung 123: Meta-Analyse zur Mortalität: Reboxetin gegenüber Imipramin

Suizidalität

Suizidalitaet
Reboxetin vs. Placebo

Studie	Reboxetin n/N	Placebo n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI	
015	0/112	2/112		3.61	-0.02	[-0.05, 0.01]
046	2/264	1/254		18.96	0.00	[-0.01, 0.02]
047	0/258	0/254		55.08	0.00	[-0.01, 0.01]
050	0/150	1/150		9.57	-0.01	[-0.02, 0.01]
045	1/89	0/87		3.38	0.01	[-0.02, 0.04]
049	0/106	0/104		9.40	0.00	[-0.02, 0.02]
Gesamt (95%-KI)	3/979	4/961		100.00	-0.00	[-0.01, 0.01]

Heterogenität: Q=2.76, df=5 (p=0.738), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.07 (p=0.943), tau²=0.000

Abbildung 124: Meta-Analyse zur Suizidalität: Reboxetin gegenüber Placebo

Suizidalitaet
Reboxetin vs. SSRI

Studie	Reboxetin n/N	SSRI n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI	
046	2/264	1/262		23.63	0.00	[-0.01, 0.02]
047	0/258	1/262		35.02	-0.00	[-0.01, 0.01]
050	0/150	0/150		23.24	0.00	[-0.01, 0.01]
016	1/79	1/89		3.59	0.00	[-0.03, 0.03]
032	0/43	2/42		0.66	-0.05	[-0.12, 0.03]
052	0/157	1/166		13.86	-0.01	[-0.02, 0.01]
Gesamt (95%-KI)	3/951	6/971		100.00	-0.00	[-0.01, 0.00]

Heterogenität: Q=2.72, df=5 (p=0.744), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.48 (p=0.631), tau²=0.000

Abbildung 125: Meta-Analyse zur Suizidalität: Reboxetin gegenüber SSRI

Suizidalitaet
Reboxetin vs. Fluoxetin

Studie	Reboxetin n/N	Fluoxetin n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
050	0/150	0/150		75.02	0.00 [-0.01, 0.01]
016	1/79	1/89		20.65	0.00 [-0.03, 0.03]
032	0/43	2/42		4.33	-0.05 [-0.12, 0.03]
Gesamt (95%-KI)	1/272	3/281		100.00	-0.00 [-0.02, 0.01]

Heterogenität: Q=2.34, df=2 (p=0.310), I²=14.6%
Gesamteffekt: Z Score=-0.21 (p=0.835), tau²=0.000

Abbildung 126: Meta-Analyse zur Suizidalität: Reboxetin gegenüber Fluoxetin

Suizidalitaet
Reboxetin vs. Paroxetin

Studie	Reboxetin n/N	Paroxetin n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
046	2/264	1/262		32.58	0.00 [-0.01, 0.02]
047	0/258	1/262		48.30	-0.00 [-0.01, 0.01]
052	0/157	1/166		19.12	-0.01 [-0.02, 0.01]
Gesamt (95%-KI)	2/679	3/690		100.00	-0.00 [-0.01, 0.01]

Heterogenität: Q=1.1, df=2 (p=0.576), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.47 (p=0.639), tau²=0.000

Abbildung 127: Meta-Analyse zur Suizidalität: Reboxetin gegenüber Paroxetin

Suizidalitaet
Reboxetin vs. TZA

Studie	Reboxetin n/N	TZA n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
015	0/112	2/115		12.90	-0.02 [-0.05, 0.01]
017	1/130	0/126		24.27	0.01 [-0.01, 0.03]
022	0/145	0/150		62.84	0.00 [-0.01, 0.01]
Gesamt (95%-KI)	1/387	2/391		100.00	-0.00 [-0.01, 0.01]

Heterogenität: Q=2, df=2 (p=0.368), I²=0.1%
Gesamteffekt: Z Score=-0.07 (p=0.945), tau²=0.000

Abbildung 128: Meta-Analyse zur Suizidalität: Reboxetin gegenüber TZA

Suizidalitaet
Reboxetin vs. Imipramin

Studie	Reboxetin n/N	Imipramin n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
015	0/112	2/115		42.16	-0.02 [-0.05, 0.01]
017	1/130	0/126		57.84	0.01 [-0.01, 0.03]
Gesamt (95%-KI)	1/242	2/241		100.00	-0.00 [-0.03, 0.02]

Heterogenität: Q=1.95, df=1 (p=0.162), I²=48.8%
Gesamteffekt: Z Score=-0.22 (p=0.822), tau²=0.000

Abbildung 129: Meta-Analyse zur Suizidalität: Reboxetin gegenüber Imipramin

Suizidversuche und Suizide

Suizidversuche + Suizide
Reboxetin vs. Placebo

Studie	Reboxetin n/N	Placebo n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
015	0/112	2/112		3.19	-0.02 [-0.05, 0.01]
046	1/264	0/254		25.46	0.00 [-0.01, 0.01]
047	0/258	0/254		48.71	0.00 [-0.01, 0.01]
050	0/150	1/150		8.46	-0.01 [-0.02, 0.01]
045	0/89	0/87		5.86	0.00 [-0.02, 0.02]
049	0/106	0/104		8.31	0.00 [-0.02, 0.02]
Gesamt (95%-KI)	1/979	3/961		100.00	-0.00 [-0.01, 0.01]

Heterogenität: Q=2.84, df=5 (p=0.724), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.06 (p=0.951), tau²=0.000

Abbildung 130: Meta-Analyse zur Suizidversuchen und Suiziden: Reboxetin gegenüber Placebo

Suizidversuche + Suizide
Reboxetin vs. SSRI

Studie	Reboxetin n/N	SSRI n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD	95%-KI
046	1/264	0/262		24.39	0.00	[-0.01, 0.01]
047	0/258	0/262		47.36	0.00	[-0.01, 0.01]
050	0/150	0/150		15.88	0.00	[-0.01, 0.01]
016	1/79	1/89		2.45	0.00	[-0.03, 0.03]
032	0/43	2/42		0.45	-0.05	[-0.12, 0.03]
052	0/157	1/166		9.47	-0.01	[-0.02, 0.01]
Gesamt (95%-KI)	2/951	4/971		100.00	0.00	[-0.00, 0.01]

Heterogenität: Q=3.06, df=5 (p=0.691), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.07 (p=0.946), tau²=0.000

Abbildung 131: Meta-Analyse zur Suizidversuchen und Suiziden: Reboxetin gegenüber SSRI

Suizidversuche + Suizide
Reboxetin vs. Fluoxetin

Studie	Reboxetin n/N	Fluoxetin n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD	95%-KI
050	0/150	0/150		75.02	0.00	[-0.01, 0.01]
016	1/79	1/89		20.65	0.00	[-0.03, 0.03]
032	0/43	2/42		4.33	-0.05	[-0.12, 0.03]
Gesamt (95%-KI)	1/272	3/281		100.00	-0.00	[-0.02, 0.01]

Heterogenität: Q=2.34, df=2 (p=0.310), I²=14.6%
Gesamteffekt: Z Score=-0.21 (p=0.835), tau²=0.000

Abbildung 132: Meta-Analyse zur Suizidversuchen und Suiziden: Reboxetin gegenüber Fluoxetin

Suizidversuche + Suizide
Reboxetin vs. Paroxetin

Studie	Reboxetin n/N	Paroxetin n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
046	1/264	0/262		30.03	0.00 [-0.01, 0.01]
047	0/258	0/262		58.31	0.00 [-0.01, 0.01]
052	0/157	1/166		11.66	-0.01 [-0.02, 0.01]
Gesamt (95%-KI)	1/679	1/690		100.00	0.00 [-0.01, 0.01]

Heterogenität: Q=0.99, df=2 (p=0.611), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.15 (p=0.882), tau²=0.000

Abbildung 133: Meta-Analyse zur Suizidversuchen und Suiziden: Reboxetin gegenüber Paroxetin

Suizidversuche + Suizide
Reboxetin vs. TZA

Studie	Reboxetin n/N	TZA n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
015	0/112	2/115		12.90	-0.02 [-0.05, 0.01]
017	1/130	0/126		24.27	0.01 [-0.01, 0.03]
022	0/145	0/150		62.84	0.00 [-0.01, 0.01]
Gesamt (95%-KI)	1/387	2/391		100.00	-0.00 [-0.01, 0.01]

Heterogenität: Q=2, df=2 (p=0.368), I²=0.1%
Gesamteffekt: Z Score=-0.07 (p=0.945), tau²=0.000

Abbildung 134: Meta-Analyse zur Suizidversuchen und Suiziden: Reboxetin gegenüber TZA

Suizidversuche + Suizide
Reboxetin vs. Imipramin

Studie	Reboxetin n/N	Imipramin n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
015	0/112	2/115		42.16	-0.02 [-0.05, 0.01]
017	1/130	0/126		57.84	0.01 [-0.01, 0.03]
Gesamt (95%-KI)	1/242	2/241		100.00	-0.00 [-0.03, 0.02]

Heterogenität: Q=1.95, df=1 (p=0.162), I²=48.8%
Gesamteffekt: Z Score=-0.22 (p=0.822), tau²=0.000

Abbildung 135: Meta-Analyse zur Suizidversuchen und Suiziden: Reboxetin gegenüber Imipramin

Mirtazapin

Mortalität

Mortalität
Mirtazapin vs. Placebo

Studie	Mirtazapin n/N	Placebo n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
003-002	0/45	0/45		5.62	0.00 [-0.04, 0.04]
003-003	0/45	0/45		5.62	0.00 [-0.04, 0.04]
003-008	0/60	0/30		4.07	0.00 [-0.05, 0.05]
003-020	0/44	0/41		5.01	0.00 [-0.04, 0.04]
003-021	0/50	0/50		6.90	0.00 [-0.04, 0.04]
003-022	0/50	0/50		6.90	0.00 [-0.04, 0.04]
003-023	0/49	0/50		6.76	0.00 [-0.04, 0.04]
003-024	0/50	0/50		6.90	0.00 [-0.04, 0.04]
003-042	0/210	0/70		23.94	0.00 [-0.02, 0.02]
003-048	0/208	0/72		25.10	0.00 [-0.02, 0.02]
84023	2/59	0/55		3.19	0.03 [-0.02, 0.09]
Gesamt (95%-KI)	2/870	0/558		100.00	0.00 [-0.01, 0.01]

-0.10 -0.05 0.00 0.05 0.10
Mirtazapin besser Placebo besser

Heterogenität: Q=1.44, df=10 (p=0.999), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.21 (p=0.836), tau²=0.000

Abbildung 136: Meta-Analyse zur Mortalität: Mirtazapin gegenüber Placebo

Mortalität
Mirtazapin vs. SSRI

Studie	Mirtazapin n/N	SSRI n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
003-048	0/208	0/210		31.25	0.00 [-0.01, 0.01]
22521	0/66	0/66		3.20	0.00 [-0.03, 0.03]
22532	0/103	0/105		7.83	0.00 [-0.02, 0.02]
9902	0/101	0/102		7.46	0.00 [-0.02, 0.02]
E-1559	0/135	0/134		13.03	0.00 [-0.01, 0.01]
E-1569	0/73	0/74		3.95	0.00 [-0.03, 0.03]
E-1639	0/21	0/21		0.35	0.00 [-0.09, 0.09]
E-1690	0/176	0/169		21.31	0.00 [-0.01, 0.01]
003-901	0/128	0/126		11.63	0.00 [-0.02, 0.02]
Gesamt (95%-KI)	0/1011	0/1007		100.00	0.00 [-0.01, 0.01]

-0.10 -0.05 0.00 0.05 0.10
Mirtazapin besser SSRI besser

Heterogenität: Q=0, df=8 (p=1.000), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0 (p=1.000), tau²=0.000

Abbildung 137: Meta-Analyse zur Mortalität: Mirtazapin gegenüber SSRI

Mortalität
Mirtazapin vs. Paroxetin

Studie	Mirtazapin n/N	Paroxetin n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
E-1559	0/135	0/134		44.99	0.00 [-0.01, 0.01]
E-1569	0/73	0/74		13.64	0.00 [-0.03, 0.03]
E-1639	0/21	0/21		1.21	0.00 [-0.09, 0.09]
003-901	0/128	0/126		40.15	0.00 [-0.02, 0.02]
Gesamt (95%-KI)	0/357	0/355		100.00	0.00 [-0.01, 0.01]

Heterogenität: Q=0, df=3 (p=1.000), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0 (p=1.000), tau²=0.000

Abbildung 138: Meta-Analyse zur Mortalität: Mirtazapin gegenüber Paroxetin

Mortalität
Mirtazapin vs. Fluvoxamin

Studie	Mirtazapin n/N	Fluvoxamin n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
22532	0/103	0/105		51.20	0.00 [-0.02, 0.02]
9902	0/101	0/102		48.80	0.00 [-0.02, 0.02]
Gesamt (95%-KI)	0/204	0/207		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 139: Meta-Analyse zur Mortalität: Mirtazapin gegenüber Fluvoxamin

Suizidalität

SUEs zu Suizidalität
Mirtazapin vs. Placebo

Studie	Mirtazapin n/N	Placebo n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
003-002	0/45	0/45	8.43	0.00	[-0.04, 0.04]
003-003	0/45	0/45	8.43	0.00	[-0.04, 0.04]
003-008	0/60	0/30	6.11	0.00	[-0.05, 0.05]
003-023	0/50	0/50	10.35	0.00	[-0.04, 0.04]
003-042	2/210	0/70	25.60	0.01	[-0.01, 0.03]
003-048	0/210	0/72	37.76	0.00	[-0.02, 0.02]
84023	2/59	2/55	3.31	-0.00	[-0.07, 0.07]
Gesamt (95%-KI)	4/679	2/367	100.00	0.00	[-0.01, 0.01]

-0.10 -0.05 0.00 0.05 0.10
Mirtazapin besser Placebo besser

Heterogenität: Q=0.45, df=6 (p=0.998), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.37 (p=0.709), tau²=0.000

Abbildung 140: Meta-Analyse zur Suizidalität: Mirtazapin gegenüber Placebo

SUEs zu Suizidalität
Mirtazapin vs. SSRI

Studie	Mirtazapin n/N	SSRI n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
003-048	0/208	2/210	21.99	-0.01	[-0.03, 0.01]
22521	2/66	2/66	1.65	0.00	[-0.06, 0.06]
22532	2/103	0/105	5.45	0.02	[-0.01, 0.05]
9902	0/101	1/102	7.86	-0.01	[-0.04, 0.02]
E-1559	0/135	1/136	13.88	-0.01	[-0.03, 0.01]
E-1569	0/73	0/74	8.22	0.00	[-0.03, 0.03]
E-1639	0/21	0/21	0.73	0.00	[-0.09, 0.09]
E-1690	2/176	0/169	15.34	0.01	[-0.01, 0.03]
Amini 2005	0/18	0/18	0.55	0.00	[-0.10, 0.10]
Winokur 2003	0/9	1/13	0.13	-0.08	[-0.29, 0.13]
003-901	0/128	0/126	24.20	0.00	[-0.02, 0.02]
Gesamt (95%-KI)	6/1038	7/1040	100.00	-0.00	[-0.01, 0.01]

-0.50 -0.25 0.00 0.25 0.50
Mirtazapin besser SSRI besser

Heterogenität: Q=5.41, df=10 (p=0.862), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.31 (p=0.760), tau²=0.000

Abbildung 141: Meta-Analyse zur Suizidalität: Mirtazapin gegenüber SSRI

SUEs zu Suizidalität
Mirtazapin vs. Fluoxetin

Studie	Mirtazapin n/N	Fluoxetin n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
003-048	0/208	2/210		90.44	-0.01 [-0.03, 0.01]
22521	2/66	2/66		6.80	0.00 [-0.06, 0.06]
Amini 2005	0/18	0/18		2.24	0.00 [-0.10, 0.10]
Winokur 2003	0/9	1/13		0.52	-0.08 [-0.29, 0.13]
Gesamt (95%-KI)	2/301	5/307		100.00	-0.01 [-0.02, 0.01]

Heterogenität: Q=0.46, df=3 (p=0.927), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-1.15 (p=0.250), tau²=0.000

Abbildung 142: Meta-Analyse zur Suizidalität: Mirtazapin gegenüber Fluoxetin

SUEs zu Suizidalität
Mirtazapin vs. Paroxetin

Studie	Mirtazapin n/N	Paroxetin n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
E-1559	0/135	1/136		29.52	-0.01 [-0.03, 0.01]
E-1569	0/73	0/74		17.48	0.00 [-0.03, 0.03]
E-1639	0/21	0/21		1.55	0.00 [-0.09, 0.09]
003-901	0/128	0/126		51.45	0.00 [-0.02, 0.02]
Gesamt (95%-KI)	0/357	1/357		100.00	-0.00 [-0.01, 0.01]

Heterogenität: Q=0.37, df=3 (p=0.947), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.39 (p=0.700), tau²=0.000

Abbildung 143: Meta-Analyse zur Suizidalität: Mirtazapin gegenüber Paroxetin

SUEs zu Suizidalität
Mirtazapin vs. Fluvoxamin

Studie	Mirtazapin n/N	Fluvoxamin n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
22532	2/103	0/105		45.24	0.02 [-0.01, 0.05]
9902	0/101	1/102		54.76	-0.01 [-0.04, 0.02]
Gesamt (95%-KI)	2/204	1/207		100.00	0.00 [-0.03, 0.03]

Heterogenität: Q=1.9, df=1 (p=0.168), I²=47.5%
Gesamteffekt: Z Score=0.23 (p=0.818), tau²=0.000

Abbildung 144: Meta-Analyse zur Suizidalität: Mirtazapin gegenüber Fluvoxamin

Suizidversuche und Suizide

Suizidversuche und Suizide
Mirtazapin vs. Placebo

Studie	Mirtazapin n/N	Placebo n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
003-002	0/45	0/45		8.43	0.00 [-0.04, 0.04]
003-003	0/45	0/45		8.43	0.00 [-0.04, 0.04]
003-008	0/60	0/30		6.11	0.00 [-0.05, 0.05]
003-023	0/50	0/50		10.35	0.00 [-0.04, 0.04]
003-042	2/210	0/70		25.60	0.01 [-0.01, 0.03]
003-048	0/210	0/72		37.76	0.00 [-0.02, 0.02]
84023	2/59	2/55		3.31	-0.00 [-0.07, 0.07]
Gesamt (95%-KI)	4/679	2/367		100.00	0.00 [-0.01, 0.01]

Heterogenität: Q=0.45, df=6 (p=0.998), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.37 (p=0.709), tau²=0.000

Abbildung 145: Meta-Analyse zur Suizidversuchen und Suiziden: Mirtazapin gegenüber Placebo

Suizidversuche und Suizide
Mirtazapin vs. SSRI

Studie	Mirtazapin n/N	SSRI n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
003-901	0/128	0/126		22.46	0.00 [-0.02, 0.02]
003-048	0/208	2/210		20.41	-0.01 [-0.03, 0.01]
22521	2/66	2/66		1.53	0.00 [-0.06, 0.06]
22532	2/103	0/105		5.06	0.02 [-0.01, 0.05]
9902	0/101	0/102		14.42	0.00 [-0.02, 0.02]
E-1559	0/135	1/136		12.89	-0.01 [-0.03, 0.01]
E-1569	0/73	0/74		7.63	0.00 [-0.03, 0.03]
E-1639	0/21	0/21		0.68	0.00 [-0.09, 0.09]
E-1690	2/176	0/169		14.24	0.01 [-0.01, 0.03]
Amini 2005	0/18	0/18		0.51	0.00 [-0.10, 0.10]
Winokur 2003	0/9	0/13		0.19	0.00 [-0.17, 0.17]
Gesamt (95%-KI)	6/1038	5/1040		100.00	-0.00 [-0.01, 0.01]

Heterogenität: Q=4.65, df=10 (p=0.913), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.08 (p=0.937), tau²=0.000

Abbildung 146: Meta-Analyse zur Suizidversuchen und Suiziden: Mirtazapin gegenüber SSRI

Suizidversuche und Suizide
Mirtazapin vs. Fluoxetin

Studie	Mirtazapin n/N	Fluoxetin n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
003-048	0/208	2/210		90.15	-0.01 [-0.03, 0.01]
22521	2/66	2/66		6.77	0.00 [-0.06, 0.06]
Amini 2005	0/18	0/18		2.24	0.00 [-0.10, 0.10]
Winokur 2003	0/9	0/13		0.84	0.00 [-0.17, 0.17]
Gesamt (95%-KI)	2/301	4/307		100.00	-0.01 [-0.02, 0.01]

Heterogenität: Q=0.2, df=3 (p=0.977), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-1.1 (p=0.271), tau²=0.000

Abbildung 147: Meta-Analyse zur Suizidversuchen und Suiziden: Mirtazapin gegenüber Fluoxetin

Suizidversuche und Suizide
Mirtazapin vs. Paroxetin

Studie	Mirtazapin n/N	Paroxetin n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
003-901	0/128	0/126		51.45	0.00 [-0.02, 0.02]
E-1559	0/135	1/136		29.52	-0.01 [-0.03, 0.01]
E-1569	0/73	0/74		17.48	0.00 [-0.03, 0.03]
E-1639	0/21	0/21		1.55	0.00 [-0.09, 0.09]
Gesamt (95%-KI)	0/357	1/357		100.00	-0.00 [-0.01, 0.01]

Heterogenität: Q=0.37, df=3 (p=0.947), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.39 (p=0.700), tau²=0.000

Abbildung 148: Meta-Analyse zur Suizidversuchen und Suiziden: Mirtazapin gegenüber Paroxetin

Suizidversuche und Suizide
Mirtazapin vs. Fluvoxamin

Studie	Mirtazapin n/N	Fluvoxamin n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
22532	2/103	0/105		32.00	0.02 [-0.01, 0.05]
9902	0/101	0/102		68.00	0.00 [-0.02, 0.02]
Gesamt (95%-KI)	2/204	0/207		100.00	0.01 [-0.01, 0.03]

Heterogenität: Q=1.33, df=1 (p=0.248), I²=25%
Gesamteffekt: Z Score=0.6 (p=0.550), tau²=0.000

Abbildung 149: Meta-Analyse zur Suizidversuchen und Suiziden: Mirtazapin gegenüber Fluvoxamin

Bupropion XL

Mortalität

Abbildung 150: Meta-Analyse zur Risikodifferenz der Mortalität: Bupropion XL gegenüber Placebo.

Abbildung 151: Meta-Analyse zur Risikodifferenz der Mortalität: Bupropion XL gegenüber Venlafaxin XR.

Suizidalität

Abbildung 152: Meta-Analyse zur Risikodifferenz der Suizidalität: Bupropion XL gegenüber Placebo

Abbildung 153: Meta-Analyse zur Risikodifferenz der Suizidalität: Bupropion XL gegenüber Venlafaxin XR.

Suizidversuche und Suizide

Suizidversuche + Suizide (Akutstudien)
Bupropion vs. Placebo

Studie	Bupropion n/N	Placebo n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
AK130939	0/203	0/187		29.73	0.00 [-0.01, 0.01]
WXL101497	0/187	0/197		28.92	0.00 [-0.01, 0.01]
SCT-MD-35	0/134	1/133		7.06	-0.01 [-0.03, 0.01]
AK130940	0/211	0/207		34.29	0.00 [-0.01, 0.01]
Gesamt (95%-KI)	0/735	1/724		100.00	-0.00 [-0.01, 0.00]

Heterogenität: Q=0.56, df=3 (p=0.905), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.19 (p=0.850), tau²=0.000

Abbildung 154: Meta-Analyse zur Risikodifferenz der Suizidversuche/Suizide: Bupropion XL gegenüber Placebo

Suiziversuche + Suizide (Akutstudien)
Bupropion vs. Venlafaxin

Studie	Bupropion n/N	Venlafaxin n/N	RD (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RD 95%-KI
AK130939	0/203	0/198		69.58	0.00 [-0.01, 0.01]
WXL101497	0/187	1/187		30.42	-0.01 [-0.02, 0.01]
Gesamt (95%-KI)	0/390	1/385		100.00	-0.00 [-0.01, 0.01]

Heterogenität: Q=0.4, df=1 (p=0.526), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.39 (p=0.696), tau²=0.000

Abbildung 155: Meta-Analyse zur Risikodifferenz der Suizidversuche/Suizide: Bupropion XL gegenüber Venlafaxin XR.

Anhang F: Charakterisierung der potenziell relevanten Studien

Tabelle 200: Charakterisierung der potenziell relevanten Studien

Studie	Interventionen	N	Quelle	Erfüllung der entsprechenden Einschluss- bzw. Nicht-Erfüllung der Ausschlusskriterien									
				E1: Population									
				Allgemein (depressive Pat.)	Spezifisch (z. B.: MDD nach DSM)	Alter: Erwachsene	E2: Dosis Prüf [mg/d]	E3: Dosis Komp.	E4: Zielgrößen	E5: RCT	E5: doppelblind	E6: Dauer (≥ 6 Wochen)	A4: Vollpublikation
Reboxetin													
Schwartz 2002	RBX vs. VEN	167	[56]	Ja	Ja	Ja	8-10	Ja[a]	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Mirtazapin													
ISRCTN 44468346	MIR+FLU vs. Plc+FLU		[58]	Ja	Ja	Ja	?	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Huang 2007	MIR vs. PAR	90	[55]	Ja	MDD oder Bipolar	Ja	30	Ja[b]	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Iglesias 2004	MIR vs. Plc	20	[57]	Ja	Ja	PD Patienten	30	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Bupropion XL													
NCT00296933	BUP XL vs. ESC	39	[72]	Ja	Ja	Ja	150-300	Ja[c]	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

a: Venlafaxin 225-375mg/d
b: Paroxetin: 20mg/d
c: Escitalopram 10-20mg/d
BUP: Bupropion; DSM: Diagnostic and Statistical Manual; ESC: Escitalopram; FLU: Fluoxetin; MDD: Major Depressive Disorder; MIR: Mirtazapin; PAR: Paroxetin; PD: Parkinson Disease; Plc: Placebo; RBX: Reboxetin

Anhang G: 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 [184].
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 [184].
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 [184].
Angst	
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 verwendet, um den Schweregrad der Angst zu messen. Die Skala wird als reliabel und valide beschrieben [184].
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

Zielgröße / Instrument	Erläuterung / Kommentar
	(kein Schmerz) und 100 (extremer Schmerz). Sie wird vom Patienten auf einer visualisierten horizontalen Linie aufgetragen. Die Skala wurde an unterschiedlichen Patientenkollektiven validiert [235].
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 [236].
MFI: Multidimensional Fatigue Inventory	Selbstbeurteilungsskala zu Motivation und Energie Das MFI ist eine 5-dimensionale Skala zur Messung verschiedener Aspekte von Erschöpfung (Energie): Generelle Erschöpfung, Physische Erschöpfung, Reduzierte Aktivität, Reduzierte Motivation, Mentale Erschöpfung. Sie besteht aus 20 Items, jeweils aus einer 7-stufigen Likert-Skala bestehend. Die Skala wird als reliabel und valide beschrieben, auch je Dimension [237].
CFS: Chalder Fatigue Scale	Selbstbeurteilungsskala zu Motivation und Energie Das MFI ist eine 2-dimensionale Skala zur Messung verschiedener Aspekte von Erschöpfung (Energie): Physische Erschöpfung, und Mentale Erschöpfung. Sie besteht aus 14 Items, jeweils aus einer 4-stufigen Likert-Skala (besser als normal bis viel schlechter als normal) bestehend. Die Skala wird als reliabel und valide beschrieben [238].
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 [235].
BCRS: Brief Cognitive Rating Scale	Die BCRS ist eine auf einem strukturierten Interview basierende Fremdbeurteilungsskala zur Beurteilung der kognitiven Kompetenz auf 5 Achsen (Konzentration, Kurzzeitgedächtnis, Langzeitgedächtnis, Orientiertheit, Funktionieren und Selbstversorgung; jeweils 7-stufige Likert-Skala). Sie wurde spezifisch für die Erfassung des Syndroms kognitive Verschlechterung entwickelt. Das Instrument wird als relaibel und valide beschrieben [239].
Schlaf	
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 [235].
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

Zielgröße / Instrument	Erläuterung / Kommentar
	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 [235].
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 [235].
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
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 [240].
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 [235].
SF-36: Short Form 36	Selbstbeurteilungsskala zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, indikationsunabhängig, Standardinstrument. Die SF-36 besteht aus 36 Items, die 8 Skalen bilden, die wiederum zu 2 Faktoscores, „psychische Gesundheit“ und „körperliche Gesundheit“ zusammengefasst werden können. Ein Gesamtscore kann nicht gebildet werden. Reliabilität und Validität sind beschrieben [184].
Soziales Funktionsniveau	
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 [235].
SASS: Social Adpatation Self-evaluation Scale	Selbstbeurteilungsskala zur sozialen Motivation und dem Sozialverhalten bei depressiven Patienten; 21 Items (u. a. Arbeit, Famlie, Freizeit, Freunde, intellektuelles Interesse), jeweils mit 4-stufiger Likert-Skala gemessen („3“ positiver Anker, „0“ negativer Anker); Bildung eines ungewichteten Gesamtscores. Es liegen Daten zu Reliabilität und Validität vor [241]

Anhang H: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und des externen Reviewers

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und des externen Reviewers dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 12/2006 (8 Fragen) bzw. des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 03/2009 (6 Fragen). Das aktuelle Formblatt ist unter http://www.iqwig.de abrufbar. Die in den jeweiligen Versionen der Formblätter aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige, Berichterstellung

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Martin Gerken	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Prof. Dr. Dr. Martin Härter	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Dr. Monika Lelgemann, MSc	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Dr. Hans Wille	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Externer Reviewer

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Prof. Dr. Klaus Lieb	nein	nein	ja	nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Stand 12/2006) wurden folgende 8 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma[10] abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut[11] finanziell profitieren könnte?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt[12] beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren - auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-) wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten?[13]

Frage 4: Haben Sie und/oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre von einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder die Einrichtung, bei der Sie angestellt bzw. beschäftigt sind innerhalb der letzten 3 Jahre sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistung) von einer Person, Institution oder Firma erhalten, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

---

[10] Mit solchen „Personen, Institutionen, oder Firmen“ sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z. B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

[11] Mit „wissenschaftlicher Arbeit für das Institut“ sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und/oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

[12] „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z. B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

[13] Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.

Frage 7: Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution bzw. Mitarbeitern einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 8: Gibt es andere bislang nicht dargestellte potenzielle Interessenkonflikte, die in Beziehung zu Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut stehen könnten?

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Stand 03/2009) wurden folgende 6 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter[14] abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor einen Interessenverband im Gesundheitswesen oder einen vergleichbaren Interessenvertreter direkt oder indirekt beraten? Falls ja, wen und wie hoch ist / war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor im Auftrag eines Interessenverbands im Gesundheitswesen oder eines vergleichbaren Interessenvertreters Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-) wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeiten und wie hoch war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 4: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution[15], bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Institution, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistungen) von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter erhalten? Falls ja, von wem, aus welchem Anlass und in welcher Höhe?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die zu einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter gehört? Falls ja, von wem und welchen Wert haben diese aktuell?

---

[14] Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

[15] Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.