

# **Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression**

## **Berichtsplan (vorläufige Version)**

Auftrag A05-20C  
Version 0.1  
Stand: 12.12.2007

# 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: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

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

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Zu diesem Berichtsplan (vorläufige Version) können Stellungnahmen abgegeben werden, die gegebenenfalls zu einer Überarbeitung des Berichtsplans führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen finden Sie auf der Internetseite des Instituts ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und einen Leitfaden.

Schlagwörter: Bupropion, Mirtazapin, Reboxetin, Depression, systematische Übersicht

Der vorliegende Berichtsplan (vorläufige Version) soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression. Berichtsplan A05-20C (vorläufige Version 0.1). Köln: IQWiG; 2007.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Ziele der Untersuchung</b> .....	<b>7</b>
<b>3 Projektablauf</b> .....	<b>8</b>
<b>4 Methoden</b> .....	<b>9</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung</b> .....	<b>9</b>
4.1.1 Population.....	9
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung .....	9
4.1.3 Zielgrößen .....	10
4.1.4 Studientypen.....	11
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika .....	12
4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien .....	12
<b>4.2 Informationsbeschaffung</b> .....	<b>13</b>
<b>4.3 Informationsbewertung</b> .....	<b>15</b>
4.3.1 Identifizierung relevanter Studien.....	15
4.3.2 Zusatzinformationen zu identifizierten Studien .....	16
4.3.3 Bewertung der Datenqualität.....	16
<b>4.4 Informationssynthese und –analyse</b> .....	<b>16</b>
4.4.1 Meta-Analyse .....	16
4.4.2 Sensitivitätsanalyse .....	17
4.4.3 Subgruppenanalyse.....	17
<b>4.5 Projektspezifische Bewertungsmethoden und -kriterien</b> .....	<b>18</b>
<b>5 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>19</b>

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Wirkstoffe, Originalhersteller, Dosierung..... 7

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Schematischer Phasenverlauf der Depression (adaptiert nach [42])..... 5

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5HT	5-Hydroxy-Tryptamin (= Serotonin)
AD	Antidepressivum
BID	zweimal täglich
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
d	Tag
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAMD	Hamilton Depression Rating Scale
HTA	Health Technology Assessment
ICD	International Classification of Diseases
IPD	Individual Patient Data
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LOCF	Last observation carried forward
MADRS	Montgomery Åsberg Depression Rating Scale
max.	maximal
MMRM	Mixed model repeated measures
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
RCT	Randomised controlled trial
RDC	Research Diagnostic Criteria
SID	einmal täglich
SNRI	Selective Serotonin and Norepinephrine Re-uptake Inhibitor
SSRI	Selective Serotonin Re-uptake Inhibitor
TR	Text Revision
TZA	Trizyklisches Antidepressivum
VFA	Verband Forschender Arzneimittelhersteller

## 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) müssen eine bestimmte Anzahl und Ausprägung dieser Beschwerden mindestens zwei Wochen lang vorhanden sein [2]. Abhängig von Anzahl und Schwere der Symptome wird eine depressive Episode nach ICD-10 als leicht, mittelgradig oder schwer bezeichnet. Bei schweren Depressionen können auch psychotische Symptome wie wahnhaftige Verkennungen und Halluzinationen auftreten, die zumeist den negativen Gedanken und der Verstimmung entsprechen. Depressive Episoden können als einmalige Erkrankung (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 zwei bzw. mehrerer Episoden (Major Depression, Rezidivierend; 296.3x). Je nach Anzahl der erfüllten Symptomkriterien, dem Schweregrad der einzelnen Symptome und dem Ausmaß funktionaler Beeinträchtigungen und subjektivem Leidensgefühl wird auch hier der Schweregrad als leicht, mittel oder schwer charakterisiert [3].

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

### **Intervention**

Zur Ätiologie und Pathogenese depressiver Störungen gibt es bisher unterschiedliche Hypothesen. Die Modelle zur Pathophysiologie basieren im Wesentlichen auf Untersuchungen zur Pharmakologie von Antidepressiva, welche die Übertragung von Serotonin, Noradrenalin und/oder Dopamin beeinflussen. Es gibt 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 Substanzen 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 Substanzen entweder andere Transportersysteme beteiligt (Bupropion: Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer [25-27]; Reboxetin: reiner Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer [28-31]), oder ist der Mechanismus des Eingreifens verschieden (Mirtazapin: in erster Linie Hemmung der präsynaptischen  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren und 5HT<sub>2</sub>- und 5HT<sub>3</sub>-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 SSRIs, die in den 80er Jahren eingeführt wurden, sowie TZA und Monoaminoxidasehemmer, die seit den 50er Jahren zur Depressionsbehandlung eingesetzt werden. Neueren Datums sind die SNRI Venlafaxin und Duloxetin. Als pflanzliche Substanz wird auch Johanniskraut zur Behandlung leichter und mittelgradiger depressiver Störungen eingesetzt.

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

### **Weitere Behandlungen**

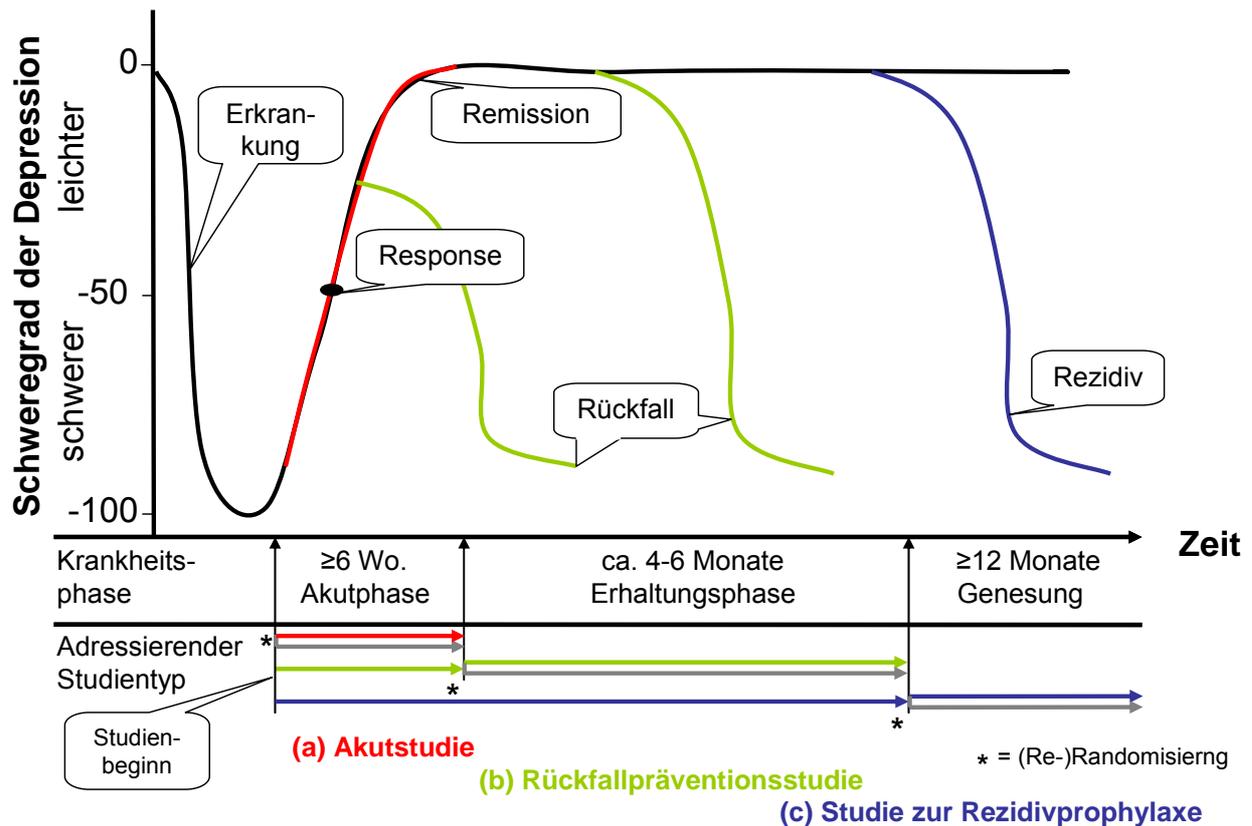
Neben der medikamentösen Therapie werden zur Behandlung von depressiven Erkrankungen unterschiedliche psychotherapeutische und soziotherapeutische sowie weitere somatische Verfahren angewendet, die zum Teil auch in Kombination mit einer medikamentösen Therapie zum Einsatz kommen.

### **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 vier Wochen, eine Remission nach acht Wochen erwartet [38]. Es besteht Konsens, dass Studien in der Akutphase mindestens sechs Wochen dauern sollten, besser acht bis zehn Wochen, um das volle Ausmaß der Symptombesserung zu erfassen [39]. Hält die Remission, also die Symptomfreiheit, über einen bestimmten längeren Zeitraum (etwa sechs 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. Abb. 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. Abb. 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. 4-6 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 die 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 Abschnitt 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<sup>1</sup>, bei der Erhaltungstherapie (Rückfallprävention) und bei der Rezidivprophylaxe im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo
- 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 untereinander und/oder zu einer Behandlung mit anderen Antidepressiva

jeweils bei erwachsenen Patienten mit Depression hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

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

Tabelle 1: Wirkstoffe, Originalhersteller, Dosierung

<b>Wirkstoff</b>	<b>Handelsname</b>	<b>Hersteller</b>	<b>Dosierung*</b>
Mirtazapin	Remergil <sup>®</sup>	Organon	15 (bis 45) mg SID
Bupropion	Elontril <sup>®</sup>	GlaxoSmithKline	150 (bis 300) mg SID
Reboxetin	Edronax <sup>®</sup>	Pfizer	4 mg BID (max. 12mg/d)
	Solvex <sup>®</sup>	Merz	4 mg BID (max. 12mg/d)

\*Gemäß deutscher Zulassung (Stand: 11.12.2007), SID = einmal täglich, BID = zweimal täglich

---

<sup>1</sup> Unter „Depressionen“ werden im weiteren Verlauf des Textes alle Formen der unipolaren Depression außer der Dysthymie verstanden.

### 3 Projektablauf

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 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 Substanzen Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin zu verstehen sind.

Zu dem vorliegenden Berichtsplan (vorläufige Version) können Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf den Internetseiten des Instituts unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf den Internetseiten des Instituts in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Stellungnahmen können zu einer Überarbeitung des Berichtsplans in seiner vorläufigen Version führen.

Die vorläufige Bewertung des IQWiG wird in einem Vorbericht veröffentlicht. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgt eine Anhörung zum Vorbericht mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u.a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen können. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Relevante Informationen aus den schriftlichen Stellungnahmen können in die Nutzenbewertung einfließen.

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

## **4 Methoden**

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

#### **4.1.1 Population**

Für die Nutzenbewertung werden Studien mit erwachsenen Patienten mit einer leichten, mittelschweren oder schweren Depression berücksichtigt. Die Diagnosesicherung muss 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, werden nur Studien berücksichtigt, in denen der Anteil der Patienten mit Primärdiagnose Bipolare Störung bzw. Dysthymie gering ist. Entsprechend dem Vorgehen der Leitliniengruppe Depression des britischen National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) werden 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 werden 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 Begleitsymptome werden hinsichtlich eines 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 s. auch 4.5). Die Antidepressiva müssen in erster Linie zur Depressionsbehandlung (und nicht z.B. zur Angstbehandlung) verwendet worden sein.

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

#### **4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung**

Die zu prüfenden Interventionen sind die drei Antidepressiva Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin im Rahmen des in Deutschland für die Behandlung von Depressionen geltenden bestimmungsgemäßen Gebrauchs.

Eine Abweichung gilt für Bupropion: Daten zu den Immediate-Release- und Sustained-Release-Formulierungen werden in ihren jeweils empfohlenen Dosierungen als äquivalent zur entsprechenden Dosierung der Extended-Release-Formulierung angesehen aufgrund jeweils durchgeführter Bio-Äquivalenzstudien [48] und in die Nutzenbewertung mit aufgenommen (s. auch 4.5).

Für Mirtazapin werden Daten aus der Tablettenformulierung aufgrund von Bio-Äquivalenzstudien als äquivalent zur Schmelztablettenformulierung angesehen [49]. Die nur in der stationären Versorgung relevante intravenöse Darreichungsform wird nicht berücksichtigt.

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

Als Vergleichsinterventionen werden eine Placebobehandlung oder andere, chemisch definierte Substanzen sowie Johanniskraut betrachtet. Auch die Vergleichsinterventionen werden nur im Rahmen des in Deutschland für die Behandlung von Depressionen geltenden bestimmungsgemäßen Gebrauchs betrachtet.

Die Angemessenheit der Dosierung der Interventionen wird 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.) werden ggf. mit einer Sensitivitätsanalyse adressiert.

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

#### **4.1.3 Zielgrößen**

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

- (Voll-) Remission (z.B. Unterschreiten einer absoluten Schwelle der depressiven Symptomatik gemessen anhand geeigneter Depressionsskalen; nur Akutstudien)
- Änderung der depressiven Symptomatik (z.B. Response als  $\geq 50\%$  Reduktion der depressiven Symptomatik oder Veränderung der Symptomatik zwischen Studienbeginn und -ende, gemessen anhand geeigneter Depressionsskalen; nur Akutstudien)

- Ggf<sup>2</sup>. 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 wird hinsichtlich ihrer Angemessenheit, Relevanz und Messsicherheit geprüft.

#### **4.1.4 Studientypen**

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

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

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

---

<sup>2</sup> Zu den Bedingungen der Betrachtung von Einzelsymptomen siehe 4.5

#### 4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

##### Studiendauer

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

Für die Beurteilung der langfristigen Wirksamkeit werden Verlängerungsstudien bei Respondern ohne erneute Randomisierung (*extension studies in responders without re-randomisation*) nicht berücksichtigt. Bei Studien dieser Art setzen nach einem bestimmten Zeitpunkt (üblicherweise 6 oder 8 Wochen) ausschließlich die Responder im Verum- und im Placeboarm die Studie fort. Das Risiko von systematischen Verzerrungen ist in solchen Studien sehr groß, da nicht gewährleistet ist, dass die Patienten in beiden Gruppen tatsächlich miteinander vergleichbar sind; außerdem ist nicht klar, inwieweit diese Personen mit der ursprünglichen Patientenpopulation vergleichbar sind [50]. Für die zu berücksichtigenden Studien zur Rückfallprävention bzw. Rezidivprophylaxe mit Randomisierung der Responder vor der Langzeitphase werden gemäß der EMEA-Richtlinie [37] folgende Mindestbehandlungsdauern festgelegt: Rückfallprävention: 6 Monate (inkl. Akutphase); Rezidivprophylaxe: 12 Monate (nach der Erhaltungsphase).

##### Messung von Einzel- oder Begleitsymptomen

Bzgl. der Beurteilung des Effekts auf Einzel- oder Begleitsymptome müssen die Einzel- bzw. Begleitsymptome mit entsprechend validen Messinstrumenten (Skalen) erfasst worden sein.

Kriterium für die Validität einer Skala ist in der Regel die Möglichkeit, der verwendeten Skala eine Publikation zuzuordnen, die das der Skalenentwicklung zugrunde liegende Konzept beschreibt und akzeptable Angaben zur Reliabilität und Validität vorlegt. Es werden keine nicht-validierten einzelnen Items aus globalen Skalen wie HAMD oder MADRS betrachtet.

#### 4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung werden alle Studien einbezogen, die

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

<b>Einschlusskriterien</b>	
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 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 $\geq 6$ Wochen bei Akutstudien wie unter 4.1.5 definiert
E6b	Behandlungsdauer $\geq 6$ Monate bei Rückfallpräventionsstudien wie unter 4.1.5 definiert
E6c	Behandlungsdauer $\geq 12$ Monate in der Genesungsphase bei Studien zur Rezidivprophylaxe wie unter 4.1.5 definiert
E7	Publikationssprache Deutsch, Englisch oder Französisch. Andere Sprachen, wenn englischer Titel oder Abstract, aus denen die Relevanz der Studie hervorgeht, vorhanden sind

<b>Ausschlusskriterien</b>	
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 <sup>a</sup>
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 [51] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglichte.	

## 4.2 Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung ist, die Nutzenbewertung auf einer möglichst vollständigen Datenbasis, insbesondere auch unter Einbeziehung bisher nicht publizierter Studien,

vorzunehmen. Neben einer bibliographischen Suche werden daher schriftliche Anfragen bei den Herstellern gestellt und Studienregister durchsucht.

Um die Übermittlung und Vertraulichkeit der notwendigen Dokumente (unpublizierte Studien oder Zusatzinformationen zu publizierten Studien) mit den Herstellern zu regeln, und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen und Daten zu gewährleisten, werden die Hersteller um den Abschluss einer Vereinbarung für eine vollständige und geregelte Informationsübermittlung gemäß einer Mustervereinbarung gebeten, die mit dem VFA abgeschlossen wurde [52]. Auch im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan (vorläufige Version) wird die Frage nach bislang unpublizierten, relevanten Daten explizit gestellt.

Die Suche nach relevanten Studien wird in folgenden Quellen durchgeführt:

<b>Quelle</b>	<b>Kommentar</b>
Bibliographische Datenbanken	Suche in folgenden Datenbanken: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ EMBASE</li> <li>▪ MEDLINE</li> <li>▪ BIOSIS</li> <li>▪ Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)</li> <li>▪ PsycINFO</li> </ul>
Hersteller	Anfrage an Hersteller von Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin in Deutschland bzgl. publizierter und unpublizierter Studien Notwendige Voraussetzung für die Berücksichtigung von Daten aus bislang nicht publizierten Studien: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Die Daten sind nachweislich unter Berücksichtigung der generellen methodischen Standards entstanden.</li> <li>b) Der Hersteller stimmt der Veröffentlichung der Daten im Rahmen des Institutsberichtes zu.</li> <li>c) Der Hersteller verpflichtet sich, Daten aus allen relevanten, unpublizierten Studien zur Verfügung zu stellen.</li> </ol>
Unterlagen des G-BA	Es wurden keine Unterlagen durch den G-BA übermittelt.
Sonstiges	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Suche in den Literaturverzeichnissen relevanter systematischer Übersichten und HTA-Berichte; Identifizierung solcher Artikel mittels Suche in EMBASE, MEDLINE und Cochrane Datenbanken (CDSR, DARE, HTA Database)</li> <li>▪ Suche in öffentlich zugänglichen Dokumenten der Zulassungsbehörden EMEA und FDA</li> </ul>

Quelle	Kommentar
	<ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="515 297 1402 376">▪ Suche in öffentlich zugänglichen Studien- und Studienergebnisregistern</li> <li data-bbox="515 398 1402 477">▪ Ggf. Kontaktaufnahme mit Autoren einzelner Publikationen, z.B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten</li> </ul>

### 4.3 Informationsbewertung

#### 4.3.1 Identifizierung relevanter Studien

##### Aus Literaturdatenbankrecherche

Im Selektionsprozess werden die Suchergebnisse zunächst 3 Kategorien zugeordnet:

1. Dokumente zum Thema

Dies sind Dokumente, die folgende minimale Einschlusskriterien erfüllen:

- a) Patienten mit Depression
- b) Studie mit Bupropion, Mirtazapin und/oder Reboxetin
- c) Humanstudie (Beobachtung am Menschen, Originalarbeit)

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 (systematische Übersichten, HTA-Berichte) zur vorliegenden Fragestellung oder narrative Reviews sind

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

Ausgeschlossene Studien zu 1. werden im Vorbericht mit Ausschlussgrund dokumentiert; nicht themenrelevante Dokumente (zu 3.) werden nicht dokumentiert.

#### Suche in Literaturverzeichnissen von systematischen Übersichten / HTA-Berichten

Die Literaturverzeichnisse der im oben beschriebenen Selektionsprozess identifizierten systematischen Übersichten/HTA-Berichte werden nach weiteren relevanten Primärpublikationen durchsucht. Die Volltexte dieser aus den Übersichtsarbeiten identifizierten Publikationen werden bezüglich ihrer Relevanz bewertet.

Systematische Übersichten, die Meta-Analysen mit individuellen Patientendaten enthalten (IPD-Meta-Analysen), werden nicht nur nach relevanten Primärpublikationen durchsucht sondern auch daraufhin bewertet, ob sie eine relevante Fragestellung behandeln, die eine bessere Einschätzung der Lage ermöglicht als auf Basis aggregierter Daten, und deshalb eine Einbeziehung in die Nutzenbewertung rechtfertigt (siehe 4.4.1 zur genaueren Darstellung des Stellenwertes von IPD-Meta-Analysen).

#### **Aus Herstellerunterlagen**

Zusätzliche relevante Studien werden in den im Abschnitt 4.2 beschriebenen Quellen gesucht.

#### **Aus Studienregistern und öffentlich zugänglichen Dokumenten von Zulassungsbehörden**

Zusätzliche relevante Studien werden in den im Abschnitt 4.2 beschriebenen Studienregistern und Dokumenten von Zulassungsbehörden gesucht.

#### **4.3.2 Zusatzinformationen zu identifizierten Studien**

Sofern in den vorhandenen Dokumenten wesentliche, für die Nutzenbewertung relevante Aspekte offen bleiben, werden diese Informationen bei herstellergesponsorten Studien beim Hersteller, bei allen anderen beim jeweiligen Autor angefragt.

#### **4.3.3 Bewertung der Datenqualität**

Die Dokumentation der Studiencharakteristika und -ergebnisse (Datenextraktion) sowie deren Bewertung erfolgt anhand von standardisierten Dokumentationsbögen.

Daran an schließt sich die Bewertung der Qualität der extrahierten Daten. Die Datenqualität wird in erster Linie im Hinblick auf das Verzerrungspotential der extrahierten Daten bewertet.

#### **4.4 Informationssynthese und –analyse**

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

##### **4.4.1 Meta-Analyse**

#### **Durchführung von Meta-Analysen**

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch sinnvoll erscheinen lässt, erfolgt eine quantitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse im Sinne einer Meta-Analyse gemäß den Methoden des Instituts. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den Publikationen beschrieben waren, verwendet. Für die primäre Analyse wird ein Modell mit zufälligen Effekten verwendet. Bei Abwesenheit

von Heterogenität der Einzelstudienresultate ( $I^2=0$ ) konvergiert das Modell mit zufälligen Effekten gegen ein Modell mit festen Effekten. Zur weiteren Untersuchung von Heterogenität kann ggf. eine Meta-Regressionsanalyse durchgeführt werden. Aufgrund ihrer Anfälligkeit für nicht kontrollierbare Verzerrungen können ihre Ergebnisse nur hypothesengenerierend interpretiert werden, und allein keine Nutzenbewertung rechtfertigen.

#### 4.4.2 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen sind 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 bei einer durchgeführten Meta-Analyse, wenn eine solche beobachtet wird

#### 4.4.3 Subgruppenanalyse

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

- Geschlecht
- Alter
- Ggf. Begleiterkrankungen
- Depressionstyp
- Schweregrad
- Ggf. unterschiedliche Dosierungen (innerhalb des bestimmungsgemäßen Gebrauchs)
- Ggf. Versorgungssetting (stationär vs. fachärztlich ambulant vs. nicht fachärztlich ambulant)

- Ggf. Folgetherapie nach Therapieresistenz mit Wechsel auf hier betrachtetes AD
- Ggf. Folgetherapie nach Therapieresistenz mit hier betrachtetem AD 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

#### **4.5 Projektspezifische Bewertungsmethoden und -kriterien**

##### **Einbeziehung von Einzel- oder Begleitsymptomen**

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

Die Betrachtung von Zusatznutzen bei Einzel- oder Begleitsymptomen wird 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 wurde.

Eine Nutzenbewertung hinsichtlich Komorbiditäten wird nicht vorgenommen.

##### **Aspekte zu den Wirkstoffen**

Eine Zusammenfassung von Daten verschiedener Komparatoren aus einer Wirkstoffklasse (z.B. SSRI) ist zur Erhöhung der Power vorgesehen, sofern keine Hinweise auf eine durch die verschiedenen Substanzen einer Klasse bedingte Heterogenität vorliegen. Diese Betrachtung erfolgt auf Zielgrößenebene. Schlussfolgerungen werden bei Abwesenheit von Hinweisen auf Heterogenität auch in Bezug auf die Komparatorklasse gezogen.

Im Falle einer auf verschiedene Formulierungen zurückgehenden Heterogenität werden die Schlussfolgerungen nur im Hinblick auf die in Deutschland zugelassenen Formulierungen gezogen.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Üstün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJ. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry* 2004; 184(5): 386-392.
2. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Schulte-Markwort E. Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F); diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis. Bern: Huber; 2004.
3. Saß H, Wittchen HU, Zaudig M, Houben I. Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen: 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 PuN. 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" (Bundesgesundheitsurvey 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 0880489103. In: Faller H (Ed). Psychotherapie bei somatischen Erkrankungen: Krankheitsmodelle und Therapiepraxis; störungsspezifisch und schulübergreifend. Stuttgart: Thieme; 2005. S. 7-17.
16. Jacobi F, Wittchen HU, Höltling C, Höfler M, Pfister H, Müller N et al. Prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *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-HT<sub>2</sub> receptors. *Psychopharmacol Bull* 2006; 39(1): 147-166.
23. Gershon AA, Vishne T, Grunhaus L. Dopamine D<sub>2</sub>-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 Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. London: EMEA; 2002.
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). *Treatment of psychiatric disorders*. Washington D.C.: 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 Clinical Excellence. Depression: management of depression in primary and secondary care. London: NICE; 2004. (National Clinical Practice Guideline; Vol 23).
48. Center for drug evaluation and research. Wellbutrin XL: application number 021515; prescribing information [Online-Text]. 02. Aug 2007 [Zugriff am 09. Nov 2007]. Gelesen unter: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/021515s0201bl.pdf>.
49. Center for drug evaluation and research. Remeron: application number 21-208; final printed labeling [Online-Text]. 12. Jan 2001 [Zugriff am 09. Nov 2007]. Gelesen unter: [http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21-208\\_Remeron\\_prntlbl.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21-208_Remeron_prntlbl.pdf).
50. Storosum JG, Van Zwieten BJ, Vermeulen HDB, Wohlfarth T, Van den Brink W. Relapse and recurrence prevention in major depression: a critical review of placebo-controlled efficacy studies with special emphasis on methodological issues. *Eur Psychiatry* 2001; 16(6): 327-335.
51. 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.
52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [Online-Text]. 19. Aug 2005 [Zugriff am 10. Dez 2007]. Gelesen unter: <http://www.iqwig.de/download/IQWiG-VFA-Mustervertrag.pdf>.