

**GESUNDHEIT ÖSTERREICH GMBH
GESCHÄFTSBEREICH BIQG**



QUICK ASSESSMENT ZUR WIRKSAMKEIT UND SICHERHEIT VON SSRI-PRÄPARATEN

**IM AUFTRAG DES
BUNDESMINISTERIUMS FÜR GESUNDHEIT**

Gesundheit Österreich GmbH
Geschäftsbereich BIQG



Quick Assessment zur Wirksamkeit und Sicherheit von SSRI-Präparaten

Sophie Brunner-Ziegler
Johannes Zsifkovits

unter Mitarbeit von:
Barbara Fröschl

Gutachter:
Karl Dantendorfer

erstellt: Wien, im März 2009
veröffentlicht: Wien, im März 2010

Im Auftrag des
Bundesministeriums für Gesundheit

ISBN-10 3-85159-130-5
ISBN-13 978-3-85159-130-5

Gesundheit Österreich GmbH / Geschäftsbereich BIQG, A-1010 Wien, Stubenring 6,
Telefon: +43 1 515 61-0, Fax: +43 1 513 84 72, E-Mail: vorname.nachname@goeg.at

Der Umwelt zuliebe: Dieser Bericht ist auf chlorfrei gebleichtem Papier ohne technische
Aufheller hergestellt.

Kurzfassung

Hintergrund: Depression ist weltweit neben kardiovaskulären Erkrankungen die am häufigsten gestellte Diagnose und wird in den nächsten Jahren auf Platz eins vorrücken. Selektive-Serotonin-Rückaufnahmehemmer (SSRI) zählen zu den Antidepressiva der zweiten Generation und kommen vor allem in der Behandlung der unipolaren Depression von klinisch bedeutsamem Schweregrad zum Einsatz. Neben der steigenden Anzahl an Verordnungen von SSRI verursacht die Depression auch hohe indirekte Kosten durch Arbeitsunfähigkeit der Patienten.

Fragestellung: Ist ein Wirksamkeitsunterschied von SSRI im Vergleich zu Placebos nachweisbar? Wenn ja, gibt es Wirksamkeitsunterschiede bei unterschiedlichem Schweregrad der Depression? Besteht ein Sicherheitsrisiko bei der Einnahme von SSRI-Präparaten aufgrund von Nebenwirkungen?

Methodik: Systematische Literatur- und anschließende Handsuche erzielten 27 Suchergebnisse, wobei 15 in die Beantwortung der Fragestellung und 12 in Darstellung des Hintergrunds einfließen.

Ergebnisse: Die identifizierte Literatur kann beim Vergleich von SSRI-Präparaten und Placebos keine klinische Überlegenheit der SSRI nachweisen. Vielmehr besteht Zweifel an der Wirksamkeit von SSRI bei leichter und mittelschwerer Depression. Die Studien lassen eine erhöhte Wirksamkeit von SSRI-Präparaten bei schwerer Depression zwar erahnen, können diese aber nicht zweifelsfrei belegen. Bei der Einnahme von SSRI können sich sexuelle Funktionsstörungen, ein erhöhtes Blutungsrisiko, gesteigertes suizidales Verhalten, das Serotonin-Syndrom, das SSRI-Absetzsyndrom und das ADH-Sekretionssyndrom manifestieren.

Diskussion: Weitere Langzeit-Primärstudien zu SSRI-Präparaten müssen durchgeführt werden, um deren Wirkung über einen Zeitraum von acht Monaten hinaus zu untersuchen. Da vor allem Studien mit positiven Ergebnissen von SSRI publiziert werden, können Resultate von systematischen Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen zu verfälschten Ergebnissen führen. Wichtig bei der Bewertung von Studien zur Wirksamkeit von SSRI-Präparaten und Antidepressiva im Allgemeinen sind ein adäquates Studiendesign und die Unterscheidung von statistischer und klinischer Signifikanz.

Schlussfolgerungen und Empfehlungen: Es wird empfohlen, die Wirksamkeit von SSRI mit jener von Antidepressiva der ersten Generation oder nichtmedikamentösen Heilmethoden zu vergleichen. Auch der Vergleich von in Österreich zugelassenen SSRI-Präparaten ist naheliegend. Uneingeschränkte Dokumentation von SSRI-assoziierten Nebenwirkungen, sowie groß angelegte längerfristige Studien sind dringend gefragt.

Die Anzahl an Verordnungen für SSRI ist in den letzten Jahren stetig gestiegen. 60 bis 70 Prozent dieser Verordnungen werden in allgemeinmedizinischen Praxen ausgestellt. Diese Entwicklung legt eine kritische Auseinandersetzung mit Verschreibungssancen von SSRI-Präparaten nahe.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung.....	1
1 Hintergrund.....	3
1.1 Gesellschaftspolitischer Hintergrund	3
1.2 Medizinischer Hintergrund	3
1.3 Ökonomischer Hintergrund	6
2 Forschungsfragen	8
3 Methodik	9
3.1 Literatursuche	9
3.2 Selektionskriterien.....	11
3.3 Reviewprozess.....	13
4 Ergebnisse.....	14
4.1 Wirksamkeit von SSRI-Präparaten im Vergleich zu Placebos.....	14
4.1.1 Darstellung der Ergebnisse	14
4.1.2 Diskussion.....	16
4.2 Sicherheit von SSRI-Präparaten.....	18
4.2.1 Darstellung der Ergebnisse	19
4.2.2 Diskussion.....	26
5 Schlussfolgerung und Empfehlungen	29
6 Kommentar des Gutachters	31
Quellenverzeichnis	34

Abbildungsverzeichnis

Abbildung A. 1: Darstellung des Selektionsprozesses als Flowchart	36
---	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1: Verwendete Datenbanken für die Literatursuche	10
Tabelle 3.2: Suchergebnis für Beantwortung der Forschungsfragen (absteigend nach Erscheinungsjahr)	10
Tabelle 3.3: Kriterien zur Erstselektion der Literatur	11
Tabelle 3.4: Bewertung der Studien für die Zweitselektion	12
Tabelle A. 1: Suchbegriffe für die systematische Literatursuche.....	37
Tabelle A. 2: Kirsch et al. (2008).....	37
Tabelle A. 3: Taylor et al. (2006).....	38
Tabelle A. 4: Deshauer et al. (2008)	39
Tabelle A. 5: Barbui et al. (2008)	40
Tabelle A. 6: Segraves et al. (2007)	41
Tabelle A. 7: Barbui et al. (2008)	41
Tabelle A. 8: Rottmann et al. (2007)	42
Tabelle A. 9: Yuan et al. (2006)	43
Tabelle A. 10: Warner et al. (2006).....	44
Tabelle A. 11: Serebruany et al. (2006).....	44
Tabelle A. 12: Boyer et al. (2005)	45
Tabelle A. 13: Gunnell et al. (2005)	46
Tabelle A. 14: Fergusson et al. (2005).....	46
Tabelle A. 15: Hansen et al. (2005)	47

Abkürzungsverzeichnis

AD	Antidepressiva
ADH	Antidiuretisches Hormon
CCRCT	Cochrane Central Register of Controlled Trials
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
FDA	Food and Drug Administration
HRSD	Hamilton Rating Scale of Depression
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors / Selektive-Serotonin-Rückaufnahmehemmer
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NSAID	Non-Steroidal-Antiinflammatory-Drugs / Nicht-Steroidale-Entzündungshemmende-Medikamente
NSMRI	Non Selective Monoamino Reuptake Inhibitors
OR	Quotenverhältnis / Odds Ratio
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SIADH	Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion / Antidiuretisches-Hormon-Sekretionssyndrom
TCA	Tricyclic Antidepressants Trizyklische Antidepressiva
USA	United States of America, dt.: Vereinigte Staaten von Amerika
WHO	World Health Organization

Glossar

Akathisie	Unvermögen, ruhig zu sitzen.
Anorexie	Magersucht
Anorgasmie	Fehlen des Orgasmus beim sexuellen Verkehr.
Apathiesyndrom	Teilnahmslosigkeit gegen äußere Eindrücke.
Beta-2 Agonisten	Auch Beta-2 Sympathomimetika genannt. Imitieren die Wirkung der Catecholamine Adrenalin und Noradrenalin.
Bipolare Depression	Psychische Erkrankung, mit episodischen, willentlich nicht kontrollierbaren, extremen Auslenkungen des Antriebs, der Aktivität und der Stimmung ins Positive und Negative („Manisch – Depressiv“).
Delirante Zustandsbilder	Psychische Störungen, die u. a. im Rahmen von Depressionen auftreten und durch einen Verwirrheitszustand gekennzeichnet sind.
Duodenale Blutergüsse	Blutergüsse im Bereich des Zwölffingerdarms.
Endogene Depression	Depression ohne erkennbare Ursache.
Erektile Dysfunktion	Fehlen der Erektion beim sexuellen Verkehr.
Exogene Depression	Depression aufgrund von verschiedenen Umweltzuständen (z.B. Stress).
Gastrointestinalblutung	Blutung im Bereich des Magen-Darm-Traktes.
HRSD	Fremdbeurteilungsskala zur quantitativen Einschätzung depressiver Patienten.
Hyperaktivität des autonomen Nervensystems	Symptome des Übererregtseins.
Hyperreflexie	Steigerung und Verbreiterung der Reflexe.
Hyperthermie	Erhöhung der Körpertemperatur über die Normaltemperatur.
Hyponaträmie	Verminderung der Natriumkonzentration des Blutes auf Werte unterhalb des Normbereiches.

Ischämischer Schlaganfall	Schlaganfall infolge mangelnder Blutzufuhr zum Gehirn.
Klinische Signifikanz	Im Fall von SSRI-Präparaten ein Unterschied auf der HRSD von mindestens 3 Punkten oder 0,5 beim standardisierten Mittelwert.
Klonus	Verworrene Bewegung
Komorbidität	Ein zusätzlich zu einer Grunderkrankung vorliegendes, diagnostisch abgrenzbares Krankheits- oder Störungsbild
MADRS	Fremdbeurteilungsskala zur quantitativen Einschätzung depressiver Patienten.
MAO-Hemmstoffe	Substanzen, die in vitro und in vivo das Enzym Monoaminooxidase hemmen, mit der Folge, dass sich endogene Amine in den sympathischen Nervenendigungen häufen und das Noradrenalin verdrängen.
Multimorbide Patienten	Patienten, bei denen gleichzeitig mehrere Krankheiten bestehen.
Myoklonus	Blitzartige Zuckungen einzelner Muskeln, die nur einen geringen oder keinen Bewegungseffekt zustande bringen.
NSAID	Non-Steroidal-Antiinflammatory-Drugs / Nicht-Steroidale-Entzündungshemmende-Medikamente.
Odds	Stellen die Möglichkeit dar, Wahrscheinlichkeiten anzugeben.
Ödem	Schmerzlose Schwellung infolge Ansammlung wässriger Flüssigkeiten im Gewebe.
Patientencompliance	Bereitschaft bzw. Mitarbeit des Patienten, besonders bei therapeutischen Maßnahmen.
Perforiertes Magengeschwür	Durchbruch eines Magengeschwürs in die freie Bauchhöhle.
Priapismus	Schmerzhafte Dauererektion des Penis ohne sexuelle Erregung.
Purpuren	Multiple, ausschlagartige Hautblutungen

Quotenverhältnis	Ein Assoziationsmaß, um zwei Odds (Odds Ratio, OR) zu vergleichen und damit Aussagen über die Stärke von Zusammenhängen zu machen. OR = 1 es gibt keinen Unterschied, OR > 1 die Odds der ersten Gruppe sind größer, OR < 1 die Odds der ersten Gruppe sind kleiner.
Relatives Risiko	Ein Assoziationsmaß, um Aussagen über die Stärke von Zusammenhängen zu machen. RR = 1 es gibt keinen Unterschied, RR > 1 die erste Gruppe dominiert, RR < 1 erste Gruppe dominiert nicht.
Retroperitoneal	Hinter dem Bauchfell gelegen.
Serotonin-Syndrom	Syndrom, das durch einen Serotonin-Überschuss im Gehirn infolge der kombinierten Einnahme von MAO-Hemmern, SSRI, trizyklischen Antidepressiva und Johanniskraut zustandekommt.
SSRI	Antidepressiva der zweiten Generation, die am Serotonin-Transporter ihre Wirkung entfalten und dabei die Serotonin-Konzentration in der Gewebeflüssigkeit des Gehirns erhöhen.
SSRI-Absetzsyndrom	„SSRI Discontinuation Syndrome“ ist ein Zustand, der beim Absetzen von Selektiven Serotonin- und/oder Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern auftreten kann.
Statistische Signifikanz	Unterschiede zwischen Messgrößen oder Variablen in der Statistik werden als signifikant bezeichnet, wenn die Wahrscheinlichkeit, dass sie durch Zufall so zustande kommen würden, nur gering ist.
Tremor	Rasch aufeinanderfolgende rhythmische Zuckungen von Muskelgruppen.
Trizyklische Antidepressiva	Trizyklische Antidepressiva („NSMRI = Non Selective Monoamino Reuptake Inhibitors“, „TCA“) sind Medikamente mit antidepressiver Wirkung, die ihren Namen von der dreifachen Ringstruktur dieser Wirkstoffe ableiten.
Unipolare Depression	Psychische Erkrankung mit episodischen Zuständen mit Interessenverlust und Traurigkeit.
Urogenitale Blutungen	Blutung im Bereich der Harn- und Geschlechtsorgane.

Einleitung

Das Bundesinstitut für Qualität im Gesundheitswesen (BIQG) erstellte im Auftrag des Bundesministerium für Gesundheit (BMG) ein Quick Assessment zur Fragestellung „Wirksamkeit und Sicherheit von SSRI-Präparaten“.

In Österreich leiden rund zwei Millionen Menschen an Depressionen, weltweit geht die WHO von circa 121 Millionen Erkrankten aus. Im Jahr 2007 betrug die Kosten für Psychopharmaka in Österreich rund 206 Mio. Euro, wobei auf die Gruppe der Antidepressiva rund 42 Prozent der Kosten fallen. Bei Verordnungen von SSRI ist in den Jahren 1997 bis 2001 ein Zuwachs von rund 96 Prozent zu verzeichnen. Die jährlichen Zuwachsraten pro Jahr liegen diese ab 2003 zwischen 6,3 und 8,2 Prozent. Die Auswirkungen der indirekten Kosten schlagen sich bei Depressionserkrankungen besonders zu Buche, da sie die häufigste Ursache für Arbeitsunfähigkeit darstellen und psychische Krankheiten in der Regel langwierig sind. In Österreich ist der Anteil von Depressionserkrankungen an allen Krankenstandstagen doppelt so hoch, wie der Gesamtanteil von Depressionserkrankungen an allen Krankenstandsfällen.

Den wesentlichen Ansatz für die Fragestellung dieses Quick Assessments liefert der Artikel: „Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration“ von Kirsch et al. vom Februar 2008. In Ihrer Studie kommen die Autoren zur Erkenntnis, dass sich SSRI und Placebos bei leichter und mittelschwerer Depression in ihrer Wirksamkeit kaum voneinander unterscheiden. Nach Veröffentlichung der Studie von Kirsch et al. folgte eine rege Diskussion in der Fachliteratur und in Ärztejournalen. Kritiker und Befürworter von Kirsch et al. präsentierten ihre Argumente, wobei kein Konsens erzielt wurde.

Unter einem **Quick Assessment** ist eine kurzfristige Verfahrensbewertung zu verstehen, die eingesetzt wird, wenn dringliche Entscheidungen getroffen werden müssen bzw. wenn eingeschränkte finanzielle und personelle Ressourcen zur Verfügung stehen. Innerhalb eines knapp bemessenen Zeitrahmens wird eine Zusammenfassung der Evidenz erstellt, um z. B. entscheiden zu können, ob die Verbreitung einer Maßnahme gefördert oder gebremst werden soll. Dabei wird i. d. R. eine sehr fokussierte Fragestellung bearbeitet. Die Erstellung von QA erfolgt zum Teil unter Ausführung derselben Arbeitsschritte wie für ausführliche HTA-Berichte. Durch den stark eingeschränkten Zeitrahmen und die geringeren finanziellen und personellen Ressourcen werden jedoch manche Arbeitsschritte massiv verkürzt, was zu einer geringeren Detailtiefe von QA führt. Aufgrund der vereinfachten Methodik besteht außerdem ein erhöhtes Risiko für Verzerrungen. Die Aussagekraft von Ergebnisdarstellung, Diskussion und Empfehlungen eines QA sind unter diesem Aspekt zu relativieren.

1 Hintergrund

1.1 Gesellschaftspolitischer Hintergrund

Depressionen sind mit einer weltweiten Prävalenz von rund 17 Prozent neben kardiovaskulären Erkrankungen die am häufigsten gestellte Diagnose. Sie werden laut WHO in den nächsten Jahren häufiger als alle anderen Krankheiten diagnostiziert werden. Weltweit leiden circa 121 Millionen Menschen an Depressionen.¹⁷ In Österreich wurde im Jahr 2001 rund zwei Millionen Mal die Diagnose „Depression“ gestellt. Das bedeutet ein Plus von 50 Prozent in nur fünf Jahren in Österreich. Studien der WHO zeigen, dass weniger als 25 Prozent, in manchen Ländern sogar weniger als zehn Prozent der Betroffenen einen Zugang zu effektiven Behandlungen haben.²

Depression ist jedoch nicht gleich Depression. Einerseits kann Depression durch verschiedenste Umweltzustände wie beispielsweise Stress (Burn-Out-Syndrom), den plötzlichen Tod eines Angehörigen oder andere gravierende Lebensumstände verursacht werden (exogene Depression). Andererseits tritt eine endogene Depression ohne erkennbare Ursache auf und ist biologisch (genetisch) bedingt. Diese Unterscheidung ist bei der Auswahl einer Therapie jedenfalls zu beachten.

Im schlimmsten Fall können Depressionen zum Selbstmord führen. Weltweit begehen rund 850.000 Menschen pro Jahr Selbstmord, in Österreich 1.500.

Im Zusammenhang mit Depressionen und Antidepressiva sind zwei Phänomene erkennbar. Zum einen werden Antidepressiva, speziell SSRI-Präparate, häufig bei weiteren Indikationen angewandt, z. B. bei Stottern oder bei Essstörungen als Appetitzügler. In Kauf genommen werden dabei Nebenwirkungen wie erhöhtes Blutungsrisiko und sexuelle Dysfunktion. Zum anderen erkennen Harth et al.¹⁰, dass Depressionen die Liste der psychosomatischen Lifestyle-Erkrankungen anführen und Antidepressiva immer mehr den Status eines „Lifestyle“-Arzneimittels (sog. „Happy Pills“) erlangen.

1.2 Medizinischer Hintergrund

SSRI zählen zu den Antidepressiva der zweiten Generation und kommen vor allem in der Behandlung der unipolaren Depression von klinisch bedeutsamen Schweregrad (Schwere Depressive Episode / major depression) zum Einsatz. Die Wirkstoffe von SSRI sind Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Sertralin.²

Der Begriff „Depression“ leitet sich vom lateinischen Wort „deprimere“ = „niederdrücken“ ab und bezeichnet umgangssprachlich den Zustand psychischer Niedergeschlagenheit. In der medizinischen Terminologie lautet die Krankheitsbezeichnung „Depressive Episode“. Dabei bleibt offen, ob die Krankheit reaktiv (als Reaktion auf ein aktuell belastendes Ereignis),

neurotisch (durch länger andauernde belastende Erfahrungen in der Lebensgeschichte) oder endogen (aus sich selbst heraus) entstanden ist. Der Schweregrad der Depression wird mit leicht, mittelgradig, schwer und schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen bezeichnet.

Neben der Depression gelten Zwangsstörungen, verschiedene Angststörungen, Bulimie, Stottern und Adipositas als weitere Indikationen für eine SSRI-Therapie. Für die Pathogene aller genannten Krankheitsbilder, v. a. für die Depression, wird ein zu geringer Serotoningehalt im Gehirn verantwortlich gemacht.

Die Wirkung der SSRI beruht auf der Wiederaufnahme („reuptake“)- Hemmung des Neurotransmitters 5-HT-Serotonin am Serotonin-Transporter, wodurch eine relative Erhöhung des Botenstoffs Serotonin in der Gewebeflüssigkeit des Gehirns erzielt wird. Im Gegensatz zu älteren Antidepressiva wirken SSRI an keinem anderen Monoamin-Transporter, als dem Serotonin-Transporter, weswegen sie als selektiv bezeichnet werden. Die Erhöhung der Serotonin-Konzentration aufgrund der Wiederaufnahmehemmung überflutet die Serotonin-Rezeptoren des zentralen- und peripheren Nervensystems. Auf die andauernde Rezeptor-Reizung reagiert der Körper im Sinne eines negativen Feedback-Mechanismus mit einer Absenkung der Empfindlichkeit, der Anzahl und der Dichte der Rezeptoren. Da dieser Prozess einige Wochen dauern kann, kommt ein nachhaltig antidepressiver Effekt erst nach Wochen der Pharmakotherapie zur vollen Entfaltung. Das verzögerte Einsetzen der antidepressiven Wirkung der SSRI kann v. a. zu Beginn der Behandlung die aktive Mitwirkung des Patienten an der therapeutischen Maßnahme negativ beeinträchtigen, insbesondere, da die im Folgenden beschriebenen Nebenwirkungen einer SSRI-Therapie bereits in den ersten Tagen auftreten.

Vor dem Aufkommen der SSRI wurden v. a. Trizyklische Antidepressiva (Trizyklika) in der Pharmakotherapie der Depression verschrieben, die ihren Namen von ihrer dreifachen Ringstruktur ableiten. Da Trizyklika neben der Wiederaufnahme von Serotonin auch die Wiederaufnahme anderer Neurotransmitter hemmen, ist auch ihr Nebenwirkungsprofil vielfältig. Wegen ihrer unerwünschten Wirkungen, die Mundtrockenheit, Sehstörungen, Kreislaufstörungen, Herzrhythmusstörungen, delirante Zustandsbilder und Vergiftungen beinhalten, werden Trizyklika heute selten als Mittel der ersten Wahl, sondern nur in Ausnahmefällen, wie z. B. bei Unverträglichkeit von SSRI eingesetzt.

Im Vergleich zu den Trizyklika haben SSRI keine anticholinergen Eigenschaften und daher keine unerwünschten Wirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem. Die typischen Nebenwirkungen einer SSRI-Therapie beruhen v. a. auf der Erhöhung der zerebralen Serotoninkonzentration, die sich auf neural vermittelte Prozesse, wie Verdauung und Blutgerinnung negativ auswirken kann. SSRI assoziierte Nebenwirkungen gewinnen zunehmend an Bedeutung, zumal die Zahl ihrer Verschreibungen stetig wächst, insbesondere bei älteren, multimorbiden Patienten.

Häufig beschriebene Nebenwirkungen einer SSRI-Therapie sind Magen-Darm-Trakt-Beschwerden, vermehrte Blutungsneigung, sexuelle Funktionsstörungen und Nervosität sowie Schlafstörungen aufgrund der Antriebssteigerung. Vor allem bei älteren Patienten, Patienten mit Blutungsanamnese und unter Kombination eines SSRI mit Medikamenten, die

direkt oder indirekt das Blutungsrisiko steigern (z. B. Acetylsalicylsäure oder Nicht-steroidale Entzündungshemmende Substanzen), ist die Wahrscheinlichkeit von SSRI-assoziierten Blutungen deutlich erhöht. In diesen Fällen kann es zu einer Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion und damit der Blutgerinnung kommen. Ältere Patienten sind außerdem gefährdet, unter SSRI-Medikation ein Apathiesyndrom zu entwickeln. Weiters wird ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten (d. h. Selbstmordversuche und Suizidgedanken) im Zusammenhang mit einer SSRI-Therapie diskutiert. Wie bereits erwähnt, kann es aufgrund der beschriebenen Nebenwirkungen zu einer Abnahme der Patientencompliance bzgl. regelmäßiger Arzneimittelleinnahme kommen, die wiederum zu einem sogenannten „SSRI-Absetzsyndrom“ (SSRI Discontinuation Syndrome) führen kann. Umgekehrt besteht im Falle der Überdosierung von SSRI oder der Kombinationstherapie von SSRI mit bestimmten anderen Substanzen, die die Synthese oder den Abbau von Serotonin beeinflussen (z. B. Monoaminoxidasehemmer, MAO-Hemmer), die Gefahr der Entstehung eines potenziell lebensbedrohlichen „Serotonin-Syndroms“. Selten beschriebene Nebenwirkungen einer SSRI-Therapie umfassen vermehrtes Schwitzen, Schwindelanfälle, Tremor, Anorexie und Müdigkeit. Fallstudien und Sekundärstudien beschreiben das potenziell erhöhte Risiko für das Auftreten von Stürzen, Hyponaträmie und Leberschäden, allerdings mit deutlich eingeschränkter Evidenz.

Da an Schwangeren grundsätzlich keine randomisierten Studien durchgeführt werden dürfen, beruhen Kenntnisse zur Sicherheit von SSRI-Präparaten auf der Auswertung von klinischen Erfahrungen, wobei sich daraus resultierend unterschiedliche Empfehlungen für die einzelnen Präparate ergeben. Bisher konnten keine eindeutigen Hinweise auf eine erhöhte Fehlbildungsrate von Neugeborenen nach SSRI Einnahme während des ersten Trimeons der Schwangerschaft dokumentiert werden. Eine Einnahme dieser Präparate während des zweiten und dritten Trimeons kann zum Auftreten von selbstlimitierenden serotonergen Toxizitätssymptomen bei Neugeborenen führen.¹⁸ Hier ist zu bedenken, dass es im Falle des Absetzens einer antidepressiven Medikation bei einer therapiebedürftigen Schwangeren zu unzureichender Schwangerschaftsvorsorge von Seiten der Mutter und andererseits zum Auftreten von Frühgeburten, niedrigem Geburtsgewicht, fetalen Wachstumsstörungen, Verhaltensauffälligkeiten und anderen postnatalen Komplikationen beim Neugeborenen kommen kann.¹¹

Für die Therapie von SSRI bei Kindern und Jugendlichen gelten aufgrund klinischer Studien besondere Warnhinweise bzgl. eines erhöhten Risikos für suizidales Verhalten. In dem folgenden Bericht wird nicht weiter auf SSRI-Medikation bei Schwangeren oder Kindern und Jugendlichen eingegangen.

Skalen für die Bewertung des Schweregrads von Depressionen

Um den Schweregrad einer Depression festzustellen, können verschiedene Methoden zur Anwendung kommen. Verbreitete Diagnosewerkzeuge zur Feststellung des Schweregrads von Depressionen sind die Hamilton Rate Scale of Depression, die Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, das Beck-Depressionsinventar und das Inventar depressiver Symptome. Die Hamilton Rate Scale for Depression (HRSD) und die Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) werden in der Praxis am häufigsten eingesetzt, weshalb sie anschließend näher vorgestellt werden.

Die HRSD besteht in der deutschen Version aus 14 Fragen (in der englischsprachigen Originalversion aus 17, 21 oder 24 Fragen), bei denen der Fremduntersucher (nicht der Patient selbst) jeweils auf einer Punkteskala von 0 bis 4 oder 0 bis 2 beurteilt, wie schwer ein bestimmtes Symptom ausgeprägt ist. Als Ergebnis erhält der Untersucher einen Zahlenwert, der den Schweregrad einer Depression angibt. Ein Resultat von 7 bis 17 wird als milde, 18 bis 24 als mittelschwere Depression gewertet. Schwer depressive Patienten erreichen üblicherweise einen Wert über 24. Bei klinischen Studien zu Depressionen ist die HRSD die meistgebrauchte Skala.

Um einen klinisch signifikanten Unterschied bei Depressionen zu definieren, hat das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) in Zusammenarbeit mit der Amerikanischen Psychologen Vereinigung (American Psychological Association, APA) eine Richtlinie entwickelt. Der Richtlinie des NICE zufolge ist bei einer Differenz auf der HRSD von mindestens drei Punkten bzw. bei einer Differenz beim standardisierten Mittelwert von mindestens 0,5 Punkten ein klinischer Unterschied feststellbar.^{12, 14, 16} Diese Richtlinie entstand aufgrund der Ermittlung des HRSD-Wertes: Eine veränderte Tagesverfassung oder leichte Gemütschwankungen können einen veränderten Wert zur Folge haben. Daher sollte der Mindestunterschied des NICE erreicht werden, um klinische Signifikanz auszuweisen.

Die MADRS ist wie die HRSD eine Fremdbeurteilungsskala zur Einschätzung depressiver Patienten. Der Fremduntersucher stellt dem/der Erkrankten zehn Fragen, die jeweils einem Symptom entsprechen (sichtbare Traurigkeit, berichtete Traurigkeit, innere Spannung, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Konzentrationsschwierigkeiten, Untätigkeit, Gefühllosigkeit, pessimistische Gedanken, Selbstmordgedanken). Die Antworten werden je nach Ausprägung der Depression von null bis sechs bewertet. Eine Mindstdifferenz zur Bestimmung von klinischer Signifikanz ist für die MADRS nicht bekannt.

Obwohl die HRSD und MADRS in der Praxis am Häufigsten eingesetzt werden, müssen die Testergebnisse immer kritisch hinterfragt werden. Ein abweichendes Testresultat bei einem / einer Patienten / Patientin kann, wie bereits oben erwähnt, auch auf eine veränderte Tagesverfassung zurück zu führen sein. Außerdem kann auch ein geografischer Unterschied bei der Durchführung von Tests zur Bestimmung des Schweregrads einer Depression festgestellt werden. In Europa werden eher schwer kranke Patienten und Patientinnen zu Tests herangezogen, während in den USA oft Menschen ohne Krankenversicherung an Studien teilnehmen, um an medizinische Versorgung zu gelangen. Die ethischen Kriterien zur Durchführung sind hingegen in den USA strenger als in Europa.

1.3 Ökonomischer Hintergrund

Die Kosten für Psychopharmaka in Österreich betragen im Jahr 2001 150 Millionen Euro und machen 8,8 Prozent der Gesamtheilmittelkosten aus. Antidepressiva verursachten Kosten von 80 Millionen Euro (~50 Prozent der Psychopharmaka), davon entfielen 64 Millionen Euro auf SSRI-Präparate. Demnach rangieren Psychopharmaka nach Antihypertensiva und Gefäßtherapeutika auf Platz drei der kostenintensivsten Indikationsgruppen. Mit einer Stei-

gung der Kosten vom Jahr 2000 auf 2001 um acht Prozent liegen Psychopharmaka über der allgemeinen Kostenentwicklung der Heilmittel von 5,7 Prozent.² Im Jahr 2007 (*Anm.: die Daten zu Verordnungen und Kosten wurden im Dezember 2009 aktualisiert*) betragen die Kosten für Psychopharmaka in Österreich rund 206 Mio. Euro, wobei auf die Gruppe der Antidepressiva rund 42 Prozent der Kosten fallen. Die Entwicklungen von Gesamtkosten für Verordnungen von Psychopharmaka zwischen 2000 und 2007 zeigen, dass der relative Kostenanteil von Antidepressiva sinkt, während die Verordnungszahlen steigen.⁸

Die Zahl der Verordnungen von Antidepressiva liegt in Österreich bei rund 4,7 Mio. Verordnungen im Jahr 2007.²⁰ SSRI-Präparate machen 80 Prozent der Antidepressiva-Verordnungen in Österreich aus und rangieren auf Platz vier der von Allgemeinmedizinern verordneten Arzneimittel. Besonders erstaunlich entwickeln sich die Verordnungsmengen von SSRI sowohl in Österreich als auch international. Wurden in Österreich 1997 noch 137.536 Packungen SSRI verordnet (~60 % der klassischen Antidepressiva), betrug die Anzahl der Verordnungen 2001 bereits 271.590 (+95,5 %) (~80 % der klassischen Antidepressiva).² Verzeichneten Antidepressiva in den 1990er Jahren teilweise noch zweistellige Zuwachsraten pro Jahr, liegen diese Raten ab 2003 zwischen 6,3 und 8,2 Prozent (*Anm.: ein langfristiger Vergleich der Verordnungen von SSRI in Österreich ist aufgrund einer Änderung der Klassifizierung von SSRI nicht möglich*).⁸ Die Ursachen hierfür können im Einsatz bei weiteren Indikationen (Zwangssyndrome, Essstörungen, Stottern), dem Missbrauch als „Lifestyle“-Arzneimittel und den Verschreibungssusancen in allgemeinmedizinischen Praxen (60 – 70 % aller Patienten sind in hausärztlicher Behandlung, es werden signifikant mehr Antidepressiva in Praxen mit Hausapotheke verordnet) liegen.

Neben den direkten Kosten für Arzneimittel und stationäre Behandlungen spielen indirekte Kosten für Depressionserkrankungen volkswirtschaftlich eine wesentliche Rolle. Depression ist weltweit die häufigste Ursache für Arbeitsunfähigkeit. Da die Behandlung von psychischen Krankheiten in der Regel langwierig ist, ist in Österreich der Anteil von Depressionserkrankungen an allen Krankenstandstagen doppelt so hoch, wie der Gesamtanteil von Depressionserkrankungen an allen Krankenstandsfällen.²

2 Forschungsfragen

Es werden für dieses Quick Assessment folgende zwei Forschungsfragen formuliert:

1. Ist ein Unterschied bei der medizinischen Wirksamkeit von SSRI-Präparaten und Placebos zur Behandlung von Depressionen nachweisbar? Wenn ja, gibt es Wirksamkeitsunterschiede bei unterschiedlichem Schweregrad der Depression?
2. Besteht ein Sicherheitsrisiko bei der Einnahme von SSRI-Präparaten aufgrund von Nebenwirkungen?

3 Methodik

3.1 Literatursuche

Die Suchstrategie für die systematische Literatursuche in der MEDLINE Datenbank sieht vor, im ersten Schritt ausschließlich Meta-Analysen und systematischen Übersichtsarbeiten aus Core-Clinical-Journals aus dem Zeitraum der Jahre 2005 bis 2008 zu untersuchen. Liegen für die Beantwortung der Forschungsfrage nicht ausreichende Übersichtsarbeiten oder Meta-Analysen vor, wird auch eine Literatursuche nach Primärstudien durchgeführt. Ergänzend wird eine Handsuche durchgeführt.

Mit der systematischen Literatursuche in der MEDLINE Datenbank wurde eine Vielzahl an Studien gefunden, weshalb auf die Suche nach Primärstudien verzichtet wurde. Da die aktuellste Übersichtsarbeit den Zeitraum bis zum 5. 1. 2008 betrachtet, wurde für den Zeitraum 5. 1. 2008 bis 16. 7. 2008 eine Suche nach klinischen Primärstudien durchgeführt. Dabei wurden keine weiteren Studien identifiziert. Die Suchbegriffe für die systematische Literatursuche in der MEDLINE Datenbank zeigt Tabelle A. 1. Es werden für jede Forschungsfrage verschiedene Suchstrategien definiert und jeweils unterschiedliche Suchbegriffe verwendet. Bei der Frage nach der Wirksamkeit von SSRI im Vergleich zu Placebos steht, per definitionem, der Vergleich zwischen Arzneimittel und Placebo im Vordergrund. Bei der Frage nach der Sicherheit von SSRI-Präparaten wird auf den Vergleich mit Placebos kein Wert gelegt, daher wird auch Literatur identifiziert, die SSRI mit Antidepressiva der ersten Generation vergleicht.

Die Ergebnisse der systematischen Literatursuche werden durch Handsuche ergänzt. Für die Handsuche werden drei Strategien formuliert. Einerseits soll die systematische Suche nach Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen ergänzt werden. Hierfür werden die Referenzlisten der gefundenen Artikel untersucht, und die Suchfunktion „show related articles“ in der MEDLINE Datenbank genutzt. Das zweite Ziel der Handsuche ist, Kommentare und ähnliche Artikel zu Kirsch et al.¹⁴ zu finden, um in der Fachliteratur vertretene Meinungen mit einzubeziehen. Außerdem werden renommierte und für die Fragestellung relevante Datenbanken (siehe Tabelle 3.1) in die Suche miteinbezogen.

Tabelle 3.1: Verwendete Datenbanken für die Literatursuche

Datenbank	Website
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	http://www.ahrq.gov/
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	http://www.bfarm.de/
Cochrane Library	http://www.cochrane.org/
Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)	http://www.dimdi.de
European Medicines Agency (EMA)	http://www.emea.europa.eu/
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	http://www.iqwig.de/
MEDLINE	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
National Institute for Clinical Excellence (NICE)	http://www.nice.org.uk
Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES)	http://www.ages.at/
U.S. Food and Drug Administration (FDA)	http://www.fda.gov/

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Folgende Tabelle zeigt die eingeschlossenen Artikel, welche für die Beantwortung der Forschungsfragen herangezogen werden.

Tabelle 3.2: Suchergebnis für Beantwortung der Forschungsfragen (absteigend nach Erscheinungsjahr)

Autor	Jahr	Titel	Forschungsfrage
Barbui, C. et al.	2008	Effectiveness of Paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: A systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials	SSRI vs. Placebo, SSRI Sicherheit
Kirsch, I. et al.	2008	Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration	SSRI vs. Placebo
Deshauer, D. et al.	2008	Selective serotonin reuptake inhibitors for unipolar depression: a Systematic review of classic long-term randomized controlled	SSRI vs. Placebo
Segraves, R.T.	2007	Sexual Dysfunction Associated with Antidepressant Therapy	SSRI Sicherheit
Rottmann, C.N.	2007	SSRI and the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion	SSRI Sicherheit
Taylor, M.J.M. et al.	2006	Early Onset of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor. Antidepressant Action: Systematic Review and Meta-analysis	SSRI vs. Placebo

Fortsetzung Tabelle 3.2

Serebruany, V.L.	2006	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Increased Bleeding Risk: Are We Missing Something?	SSRI Sicherheit
Yuan, Y. et al.	2006	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk of Upper GI Bleeding: Confusion or Confounding?	SSRI Sicherheit
Warner, C.H. et al.	2006	Antidepressant discontinuation syndrome	SSRI Sicherheit
Fergusson, D. et al.	2005	Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: Systematic review of randomised controlled trials	SSRI Sicherheit
Hansen, R.A. et al.	2005	Efficacy and Safety of Second-Generation Antidepressants in the Treatment of Major Depressive Disorder	SSRI Sicherheit
Gunnell, D. et al.	2005	Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) and suicide in adults: Meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review	SSRI Sicherheit
Boyer, E.W. et al.	2005	The Serotonin Syndrome	SSRI Sicherheit

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

3.2 Selektionskriterien

Die Erstselektion der Literatur wird anhand der Titel und Kurzzusammenfassungen der Studien nach den Kriterien in Tabelle 3.3 durchgeführt. Um die Studienqualität der in der Erstselektion ausgewählten Arbeiten zu bewerten, werden die Studien einer Zweitselektion (siehe Tabelle 3.4) unterzogen.

Tabelle 3.3: Kriterien zur Erstselektion der Literatur

<p>Einschlusskriterien</p> <p>Formale Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studien mit Bezug auf europäische Länder oder die Vereinigte Staaten von Amerika • Veröffentlichte Publikationen ab einschließlich 1. 1. 2005 <p>Medizinische Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intervention: Überprüfung der Wirksamkeit von SSRI-Präparaten bei erwachsenen Patienten mit unipolarer Depression <p>Zielgruppe:</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene Patienten mit unipolarer Depression <p>Studiendesign:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen aus Core Clinical Journals
<p>Ausschlusskriterien</p> <p>Formale Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studien, die nicht in deutscher oder englischer Sprache publiziert sind • Studien ohne Bezug auf europäische Länder oder die Vereinigten Staaten von Amerika • Publikationsdatum vor dem 1. 1. 2005 <p>Medizinische Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere Erkrankung als Schwerpunkt bzw. Folgeerkrankungen • Andere Indikationen (z. B. Zwangsstörungen, Angststörungen, Bulimie, Stottern und Adipositas) • Andere Fragestellung <p>Zielgruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere Zielgruppe (z. B. Kinder, Patienten mit bipolarer Depression, Schwangere)

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle 3.4: Bewertung der Studien für die Zweitselektion

<p>Bewertung der Studienqualität anhand folgender Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wurde eine ausreichend formulierte und beantwortbare Frage gestellt? • Wurde das Spektrum an eingeschlossenen Personen bzw. Patienten beschrieben, und ist es adäquat? (Rekrutierung, Einschluss- und Ausschlusskriterien definiert/beschrieben, demografische Daten angegeben?) • Wurden Effektivität und/oder Nebenwirkungen der Therapie objektiv bewertet? • War die Zuweisung der Therapieverfahren zu den eingeschlossenen Patienten ausreichend randomisiert? • Wurden alle eingeschlossenen und randomisierten Patienten analysiert? • War die Art der Therapie für den Analytiker unbekannt (ausreichendes „Blinding“ der Untersucher)? <p>Die letzten drei Kriterien dienen dazu, eventuelle Bias in den Studien zu erkennen.</p>
--

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Von insgesamt 100 Suchergebnissen bei der systematischen Literatursuche in der MEDLINE Datenbank und 47 Treffern bei der Handsuche fließen 24 Studien in das Quick Assessment ein. Davon werden 12 Studien zum Hintergrund, fünf Studien zur Wirksamkeit von SSRI-Präparaten und zehn Studien zur Sicherheit von SSRI herangezogen. Der detaillierte Ablauf des Selektionsprozesses wird in Abbildung A. 1 dargestellt.

3.3 Reviewprozess

Dieses Quick Assessment wird lektoriert und sowohl einem internen als auch einem externen Reviewprozess unterzogen. Bei der internen Begutachtung wird das fertiggestellte Quick Assessment an eine/n nicht im Projektteam befindliche/n HTA-erfahrene/n Mitarbeiterin/Mitarbeiter übermittelt und mit Hilfe einer Checkliste auf Schlüssigkeit, Nachvollziehbarkeit und Verständlichkeit der Berichtsdarstellung überprüft. Des Weiteren wird das fertiggestellte Quick Assessment an einen qualifizierten externen Fachexperten (Univ. Prof. Dr. Karl Dantendorfer) zur Begutachtung übermittelt. Die inhaltliche Darstellung und Korrektheit des Berichts werden dabei aus fachlicher Sicht überprüft. Die schriftlichen Gutachten bilden die Grundlage für die Überarbeitung des QA. Die externe Begutachtung des Quick Assessments wird im Dokument im Kapitel „Kommentar des Gutachters“ veröffentlicht. Die Letztverantwortung für den Bericht liegt bei den Autorinnen/Autoren.

Nach Fertigstellung des Quick Assessment wurden in einer Pilotphase des Stellungnahmeprozesses für HTA und QA ausgewählte Institutionen schriftlich eingeladen, eine Stellungnahme zum QA abzugeben. Der Bericht „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen“ zum QA wird auf der Webseite der GÖG (www.goeg.at) in einem gesonderten Dokument veröffentlicht.

4 Ergebnisse

4.1 Wirksamkeit von SSRI-Präparaten im Vergleich zu Placebos

Zur Beantwortung der Frage, ob ein Unterschied bei der medizinischen Wirksamkeit von SSRI-Präparaten und Placebos nachweisbar ist, wurden vier systematische Übersichtsarbeiten^{1, 4, 14, 23} identifiziert. Die Studien von Kirsch et al.¹⁴, Deshauer et al.⁴ und Taylor et al.²³ betrachten die im jeweiligen Land zugelassenen Präparate. Barbui et al.¹ hingegen beschränken ihre Analyse auf das Präparat Paroxetin.

Im folgenden Abschnitt werden die Studien vorgestellt und die Ergebnisse sowie die Interpretation der statistischen Resultate besprochen. Eine detaillierte Auswertung der Übersichtsarbeiten ist dem Anhang zu entnehmen. In der Diskussion werden Reaktionen bzw. Richtlinien aus der Fachliteratur wiedergegeben.

4.1.1 Darstellung der Ergebnisse

Kirsch et al. 2008 (vgl. Tabelle A. 2)

Kirsch et al.¹⁴ untersuchen in ihrer Meta-Analyse die Beziehung zwischen dem ursprünglichen Schweregrad und dem Schweregrad der Depression nach der Therapie mit SSRI-Präparaten und Placebos.

Die Autoren untersuchen alle vorhandenen publizierten und nicht-publizierten klinischen Studien, die bei der Arzneimittelzulassungsbehörde der USA (Food and Drug Administration, FDA) in den Jahren 1987 bis 1999 eingereicht wurden. Ausgewählt werden nur Studien mit lückenloser Angabe von Werten der Hamilton Rank Scale of Depression (HRSD). Von ursprünglich 47 werden 35 Studien mit einer Dauer von vier bis acht Wochen in die Analyse miteinbezogen.

Als Ergebnisparameter betrachten die Autoren die Veränderung der Werte auf der HRSD vor und nach der Therapie mit SSRI und Placebos. Die Verbesserung beträgt 9,6 Punkte (standardisierter Mittelwert 1,24) bei SSRI und 7,8 Punkte (standardisierter Mittelwert 0,92) bei Placebos. Der Vergleich zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil (Differenz 1,8 bzw. 0,32) von SSRI im Vergleich zu Placebos. Die Autoren stellen daher fest, dass eine statistische Überlegenheit von SSRI gegeben ist, eine klinische Überlegenheit jedoch nicht bewiesen werden kann. Eine Aufteilung der Patienten nach Schweregrad der Depression zeigt, dass SSRI bei schwerer Depression (HRSD > 28) klinisch signifikant überlegen sind.

Taylor et al. 2006 (vgl. Tabelle A. 3)

Taylor et al.²³ untersuchen mit ihrer Meta-Analyse die Wirksamkeit von SSRI verglichen mit Placebos in den ersten sechs Behandlungswochen bei Patienten/Patientinnen. Die These lautet, dass SSRI schon ab der ersten Behandlungswoche wirken, und die Wirksamkeit nicht wie bisher angenommen verspätet einsetzt.

Es wird eine systematische Literatursuche in Central und der Cochrane Library bis zum Jahr 2005 durchgeführt. Die Suche ist auf publizierte, randomisierte Studien mit mindestens zwei Ergebnispunkten in vier Wochen für SSRI-Präparate mit Zulassung in Großbritannien eingeschränkt. Studien mit Patienten/Patientinnen über 65 Jahren und Patienten/Patientinnen mit Komorbiditäten werden bei der Selektion ausgeschlossen. In die Analyse fließen 16 Artikel mit insgesamt 25 Studien ein. Um die Veränderung des Gesundheitszustandes der Patient/Patientinnen zu bestimmen, werden Werte auf der HRSD und Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) analysiert.

Die Ergebnisse der Analyse zeigen, dass der inkrementelle Behandlungseffekt in der ersten Woche am größten ist und bis zur sechsten Woche stetig abnimmt. Vergleicht man die Werte der durchschnittlichen Verbesserung bei SSRI- und Placebo-Therapie auf der HRSD und MADRS, zeigt sich ein signifikanter statistischer Vorteil bei SSRI. Jedoch liegen alle standardisierten Mittelwerte unter der empfohlenen Marke von 0,5 Punkten. Die absoluten HRSD-Werte liegen im Durchschnitt (2,35 Punkte, Ausreißer Woche vier und sechs: 3,3 Punkte) auch unter dem empfohlenen Differenzwert von drei Punkten. Somit liegt eine statistisch signifikante Wirksamkeit von SSRI vor, eine signifikante klinische Wirksamkeit kann nicht bewiesen werden.

Deshauer et al. 2008 (vgl. Tabelle A. 4)

Deshauer et al.⁴ untersuchen die Wirksamkeit und Akzeptanz von SSRI im Vergleich zu Placebos. Ziel der Studie ist es, die Langzeitwirksamkeit von SSRI (ein bis zwei Jahre) zu überprüfen.

Eine Literatursuche in Medline, Embase und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCRCT) bis zum zweiten Quartal 2007 wird durchgeführt. Eingeschlossen werden englischsprachige Studien mit einer Mindestdauer von sechs Monaten. Sechs Studien von ursprünglich 2.693 Suchergebnissen (Studiendauer sechs bis acht Monate) werden zur Beantwortung der Forschungsfragen herangezogen.

Die Wirksamkeit des jeweiligen Präparats wird mit dem Ansprechen auf die Therapie (Verbesserung der Werte auf der HRSD um mind. 50 %) und dem Nachlassen der Depression (ein Wert kleiner oder gleich sieben auf der HRSD) festgestellt. Um die Akzeptanz der Therapie zu untersuchen, wird die Anzahl abgebrochener Therapien bei SSRI und Placebos verglichen. Angegeben werden die Ergebnisse mittels Quotenverhältnis (Odds Ratio, OR). Beim Ansprechen auf die Therapie dominieren die SSRI, keine Dominanz von SSRI-Präparaten ist jedoch beim Nachlass der Depression und der Akzeptanz der Therapie feststellbar. Die Unterscheidung von Patienten/Patientinnen mit- oder ohne Komorbidität

zeigt, dass SSRI bei Patienten/Patientinnen ohne Komorbiditäten dominieren und bei Patienten/Patientinnen mit Komorbidität keine Dominanz feststellbar ist. Eine Bewertung der Ergebnisse nach den Kriterien des NICE ist in diesem Fall nicht möglich, da nur OR und keine Werte auf der HRSD angegeben werden.

Die Autoren weisen auf die 48-Prozent-Ausfallsquote der Patienten in den Primärstudien hin (maximal empfohlen 15 %) und hinterfragen die Aussagekraft der Ergebnisse. Das Studienziel, die Wirksamkeit von SSRI im Vergleich zu Placebos langfristig zu betrachten, konnte nicht erreicht werden.

Barbui et al. 2008 (vgl. Tabelle A. 5)

Barbui et al.¹ vergleichen die Wirksamkeit von Paroxetin, einem SSRI-Präparat, mit einem Placebo.

Eine Literatursuche in Medline, Embase, dem CCRCT, dem Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Controlled Trials Register und dem GlaxoSmithKline Clinical Trial Register wird bis einschließlich 2006 durchgeführt und liefert 41 (29 veröffentlichte und 11 unveröffentlichte) verwertbare Studien. In die Analyse eingeschlossen werden randomisierte kontrollierte Studien mit mittel- bis stark depressiven Patienten/Patientinnen.

Die Wirksamkeit von Paroxetin oder einem Placebo wird in erster Linie mit dem Abbruch der Therapie gemessen. Weitere Ergebnisparameter sind das Ansprechen auf die Therapie (Verbesserung der Werte auf der HRSD um mind. 50 %) und der standardisierte Mittelwert der Verbesserung auf der HRSD. Paroxetin dominiert bei den Studienabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen, keine Dominanz ist bei einem Studienabbruch ohne Angabe von Gründen feststellbar. Beim Ansprechen auf eine Therapie und bei der Differenz im standardisierten Mittelwert der HRSD ist eine signifikante Dominanz von Paroxetin gegeben. Die Ergebnisse werden als relatives Risiko (RR) angegeben (Ausnahme standardisierter Mittelwert), was eine Bewertung nach den Kriterien des NICE nicht zulässt. Der standardisierte Mittelwert der HRSD wird mit 0,31 angegeben. Eine klinische Wirksamkeit ist bei der Betrachtung dieser Größe nicht gegeben, da die Wirksamkeitsgrenze laut NICE bei 0,5 liegt.

4.1.2 Diskussion

Kirsch et al. sorgten in der ersten Hälfte des Jahres 2008 für eine rege Diskussion zum Thema Wirksamkeit von SSRI-Präparaten. Die Ergebnisse der Studie und die daraus resultierende Diskussion tragen zur Beantwortung von Unklarheiten dieses Thema bei.

Das Ergebnis der Meta-Analyse von Kirsch et al. liefert eine kleine, aber statistisch signifikante Verbesserung auf der HRSD für SSRI im Vergleich zu Placebos. Die statistische Signifikanz darf jedoch nicht mit klinischer Signifikanz, gerade bei der HRSD, gleichgestellt werden.¹²

Kirsch et al. holen alle bei der FDA eingegangenen, publizierten und nicht-publizierten Studien ein, um die Wirksamkeit von SSRI zu untersuchen. Eine Studie von Turner et al.²⁴ zeigt, dass 51 Prozent der bei der FDA eingehenden Studien ein positives Ergebnis (49 % ein negatives) aufweisen. Jedoch sind 94 Prozent der publizierten Studien positiv. Die Mehrheit der veröffentlichten systematischen Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen berücksichtigen nur publizierte Ergebnisse und greifen daher fast ausschließlich auf positive Ergebnisse zurück, obwohl diese nur 51 Prozent Gesamtergebnisse ausmachen.

Kritik an der Studie von Kirsch et al. äußert die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) in einer Stellungnahme von Fritze et al.⁶ Die DGPPN stellt fest, dass Kirsch et al. nur eine kleine Auswahl von SSRI berücksichtigen und inzwischen (Kirsch et al. betrachten nur Studien bis zum Jahr 1999) viel mehr Studien bei der FDA vorliegen. Ein in der Studie berücksichtigtes Präparat (Nefazodon) wurde sogar vor einigen Jahren wegen Todesfällen vom Markt genommen. Jedoch können die anderen, in diesem Quick Assessment bewerteten Studien, mit Suchzeitraum bis zu den Jahren 2005 bis 2007 keine klinische Wirksamkeit von SSRI nachweisen. Zahlreiche Studien, so auch die von Kirsch et al. zeigen eine größere Abgrenzung zwischen Antidepressivum und Placebo, je schwerer die Depression. Hier sieht die DGPPN eine Bestätigung der Wirksamkeit von SSRI, weil bekannt ist, dass die Wirksamkeit von Placebos nachlässt, je schwerer die Depression ist. Außerdem bezweifeln die DGPPN und Melander et al.¹⁵ die Aussagekraft der gemessenen mittleren Bemessungen als geeignetes Maß zur Darstellung der klinischen Relevanz im Sinne des Patientennutzens. Auch die Behauptung alle SSRI-Präparate seien gleichermaßen wirksam, ist laut DGPPN fraglich.

Die Studie von Kirsch et al. richtet auch indirekte Kritik an die FDA und das NICE. Beide Institutionen haben die Behandlung mit Antidepressiva ab einem HRSD-Wert größer 18 empfohlen, Kirsch et al. sehen eine klinisch signifikante Wirksamkeit jedoch erst ab HRSD größer 28. Besonders betroffen ist das NICE, da Kirsch et al. die vom NICE empfohlenen Richtlinien anwenden. Zum Zeitpunkt der Literatursuche gab es noch keine offizielle Stellungnahme von der FDA oder NICE.

Taylor et al.²³ kommen in ihrer Studie zum Ergebnis, dass der inkrementelle Behandlungseffekt von SSRI in der ersten Woche am größten ist und bis zur sechsten Woche stetig abnimmt. Da das Prinzip der Wirkung von SSRI dieser Behauptung widerspricht, sind die Ergebnisse aus medizinischer Sicht sehr zu hinterfragen. Einerseits unterstellen Barbui et al. in einem Leserbrief Befangenheit der Autoren bei der Auswahl der Primärstudien, andererseits zeigt auch der Ausschluss von Patient/Patientinnen mit Komorbiditäten eine mögliche Verfälschung der Ergebnisse (vgl. Deshauer et al.⁴). Die Werte der durchschnittlichen Verbesserung bei SSRI- und Placebo-Therapie auf der HRSD und MADRS zeigen einen signifikanten statistischen Vorteil bei SSRI. Jedoch können die vom NICE empfohlenen Werte nicht erreicht werden. Somit liegt eine statistisch signifikante Wirksamkeit von SSRI vor, eine signifikante klinische Wirksamkeit kann allerdings nicht bewiesen werden.

Deshauer et al.⁴ erkennen bei ihrer Studie eine Dominanz von SSRI gegenüber Placebos beim Ansprechen auf die Therapie, können jedoch keine Dominanz beim Nachlassen der Depression und Akzeptanz der Therapie beweisen. Unterschiedliche Ergebnisse ergeben sich für Patienten mit (keine Dominanz) bzw. ohne Komorbiditäten (SSRI dominiert). Die

Autoren präsentieren die Ergebnisse mittels Quotenverhältnis, was für randomisierte Studien ungewöhnlich ist, da man in diesem Fall das Relative Risiko dem Quotenverhältnis vorzieht. Bei beiden Varianten ist eine Messung der Effektgröße auf der HRSD jedenfalls nicht möglich. Außerdem fallen die äußerst hohe Ausfallsquote von 48 Prozent (bei empfohlenen 15 %) in den Primärstudien und die Tatsache, dass fünf von sechs Primärstudien kommerziell gesponsert werden, auf. Die Autoren weisen auf diese mögliche Schwäche der Primärstudien hin und empfehlen außerdem die Durchführung von Langzeitstudien von ein bis zwei Jahren.

Barbui et al.¹ kommen bei ihrer Analyse der Wirksamkeit von Paroxetin zum Ergebnis einer Dominanz des SSRI gegenüber Placebos für drei von vier Kriterien (Abbruch der Studie aufgrund von Nebenwirkungen, Ansprechen auf die Therapie und Differenz der Verbesserung auf der HRSD). Beim Abbruch der Studie ohne die Angabe von Gründen ist keine Dominanz von SSRI nachweisbar. Um eine statistisch signifikante Überlegenheit eines Präparats nachzuweisen, verwenden die Autoren das Relative Risiko (Ausnahme Differenz auf der HRSD). Die Berechnung dieser Größe wird bei randomisierten Studien empfohlen, eine Aussage über die Effektgröße auf der HRSD ist jedoch nicht möglich. Bei der Angabe der Differenz auf der HRSD kommt es zwar zu einem statistisch signifikanten, aber klinisch nicht signifikanten Ergebnis (standardisierter Mittelwert 0,31 bei empfohlenen 0,5). In Anbetracht der erhöhten Wirksamkeit von SSRI bzw. nachlassender Wirksamkeit von Placebos je stärker die Depression, fällt auf, dass nur vier von 40 Studien Patienten/Patientinnen mit leichter Depression betrachten. Dennoch sprechen die Ergebnisse nicht eindeutig für eine höhere Wirksamkeit vom SSRI-Präparat Paroxetin. Die Wirksamkeit von SSRI an der Anzahl von Studienabbrüchen zu messen, ist äußerst fraglich.

Die Auswertung der vier systematischen Übersichtsarbeiten zur Wirksamkeit von SSRI-Präparaten im Vergleich zu Placebos konnte eine klinische Überlegenheit der Arzneimittel nicht nachweisen. Vielmehr besteht ein großer Zweifel an der Wirksamkeit von SSRI bei leichter und mittelschwerer Depression. Die Studien lassen eine erhöhte Wirksamkeit von SSRI-Präparaten bei schwerer Depression zwar erahnen, können diese aber nicht zweifelsfrei belegen. Fest steht, dass weitere Langzeit-Primärstudien zu SSRI-Präparaten durchgeführt werden müssen, um deren Wirkung über den Zeitraum von acht Monaten hinaus zu untersuchen. Wichtig bei der Bewertung von Studien zur Wirksamkeit von SSRI-Präparaten und Antidepressiva im Allgemeinen ist neben dem adäquaten Studiendesign und der Problematik von Positivpublizierungen vor allem die Unterscheidung von statistischer und klinischer Signifikanz.

4.2 Sicherheit von SSRI-Präparaten

Für die Beantwortung der Frage, ob ein Sicherheitsrisiko bei der Einnahme von SSRI-Präparaten aufgrund von Nebenwirkungen besteht, werden zehn Übersichtsarbeiten identifiziert. In einer Übersichtsarbeit⁹ wird die allgemeine Sicherheit der Therapie von SSRI und anderen Antidepressiva der zweiten Generation in der Behandlung der Depression besprochen. Eine Arbeit²¹ behandelt das Auftreten von sexuellen Funktionsstörungen im Zusam-

menhang mit antidepressiver Therapie. Zwei der zehn Studien^{22, 26} untersuchen erhöhtes Blutungsrisiko, drei^{1, 5, 7} gesteigertes suizidales Verhalten als mögliche unerwünschte Nebenwirkungen einer SSRI-Therapie. Ein Artikel³ gibt eine breite Übersicht über das klinische Bild eines Serotonin-Syndroms, ein weiterer²⁵ über das SSRI-Absetzsyndrom. Das seltene Auftreten eines ADH-Sekretionssyndroms unter SSRI-Medikation wird an Hand einer Fallstudie¹⁹ demonstriert.

Im folgenden Abschnitt werden die identifizierten Studien zu Nebenwirkungen einer SSRI-Therapie beschrieben.

4.2.1 Darstellung der Ergebnisse

Magen-Darm-Trakt-Beschwerden

Obwohl Beschwerden den Magen-Darm-Trakt betreffend als häufige Nebenwirkungen einer SSRI-Therapie gelten, ist diesbezüglich nur wenig Literatur zu finden. Hansen et al.⁹ (vgl. Tabelle A. 15) postulieren in ihrer Vergleichsanalyse über die Wirksamkeit und Sicherheit von sechs SSRI-Präparaten und vier weiteren Substanzen aus der Klasse der Antidepressiva der zweiten Generation, dass Übelkeit und Erbrechen übereinstimmend seltener bei SSRI als bei den anderen Antidepressiva der zweiten Generation gefunden werden (mit signifikanten Unterschieden in sechs Studien). Die Methoden zur Erhebung von Nebenwirkungen unterscheiden sich innerhalb der einzelnen Studien. Die Mehrheit der Studien vollzieht die Technik der offenen Befragung nach dem Auftreten von Nebenwirkungen, während nur ein geringer Teil der Studien (13 %) Skalen zur quantitativen Beurteilung von Nebenwirkungen verwendet. Die Autoren verweisen auf die Variabilität der Qualität und Quantität der Berichterstattung bei Verwendung offener Fragestellungen.

Sexuelle Funktionsstörungen

Im Rahmen der Verschreibung von Antidepressiva wird vor dem möglichen Auftreten von sexuellen Funktionsstörungen, wie Nachlassen der Potenz, Ejakulationsstörungen und Orgasmusschwierigkeiten gewarnt. In der Mehrzahl der Fälle normalisieren sich diese Störungen unter Dauertherapie oder verschwinden nach Absetzen der ursächlichen Substanz innerhalb von Tagen zur Gänze. Unabhängig von der antidepressiven Pharmakotherapie können Benzodiazepine zur Behandlung von Depression-assoziierten Angst- und Erregungszuständen und antipsychotische Präparate sexuelle Funktionsstörungen bewirken. Außerdem sind gewisse sexuelle Funktionsstörungen, wie z. B. erektile Dysfunktion oder reduziertes sexuelles Verlangen häufig per se mit depressiven Episoden assoziiert. Um das komplexe Zusammenspiel zwischen sexueller Dysfunktion als Nebeneffekt der Depression, Verbesserung sexueller Funktionsstörungen durch erfolgreiche Behandlung der Grunderkrankung oder Verschlechterung der Sexualfunktion aufgrund einer Pharmakotherapie untersuchen zu können, sind randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) erforderlich.²¹

Segraves et al.²¹ (vgl. Tabelle A. 6) beschreiben in ihrer Übersichtsarbeit Inzidenz und unterschiedliche Formen sexueller Funktionsstörungen, die als Nebenwirkung einer antide-

pressiven Therapie auftreten können. Die häufigste sexuelle Nebenwirkung einer antidepressiven Therapie mit SSRI ist die Anorgasmie, die bei 30–40 Prozent aller Patienten zu finden ist und meist innerhalb der ersten beiden Wochen nach Therapiebeginn, also noch vor Einsatz der antidepressiven Wirkung, auftritt. Herabgesetzte Libido und verminderte erektile Funktion finden sich in zehn bis 20 Prozent der therapierten Patienten. Einzelne Fallberichte beschreiben das Auftreten von Priapismus nach der Einnahme von Paroxetin, Sertralin Fluoxetin und Citalopram. Interessanterweise wurden einzelne Fallberichte über gesteigertes sexuelles Verhalten und spontane Orgasmen nach der Einnahme von SSRI-Präparaten publiziert. Die eingeschlossenen Untersuchungen zeigen, dass alle Präparate aus der Substanzklasse der SSRI mit sexuellen Dysfunktionen assoziiert sein können. Es finden sich Hinweise, dass die Einnahme von Paroxetin mit einer relativ höheren, hingegen die Einnahme von Fluvoxamin mit einer relativ geringeren Rate an sexuellen Funktionsstörungen einhergeht.

Auch die Autorengruppe um Hansen et al.⁹ bestätigt in ihrer oben genannten Vergleichsanalyse, dass sexuelle Funktionsstörungen häufiger unter Therapie mit Paroxetin und Sertralin als unter Therapie mit anderen Antidepressiva gefunden werden.

Blutungskomplikationen

Ein potenzieller Zusammenhang zwischen SSRI und einer Erhöhung des Blutungsrisikos wird in einer Vielzahl an Arbeiten in der Medline Datenbank und Berichten im Internet, thematisiert. Wenn auch die epidemiologische Datenlage über SSRI und Blutungskomplikationen rar und unklar ist und die klinische Evidenz daher schwach ist, so liegt doch eine alarmierend große Anzahl an Fallberichten über dieses Thema vor.

Für den vorliegenden Bericht wurden zwei Übersichtsarbeiten zu diesem Thema ausgesucht (Serebruany et al.²² vgl. Tabelle A. 11, Yuan et al.²⁶ vgl. Tabelle A. 9). Beide Arbeiten beinhalten ein ähnliches Erklärungskonzept für die Pathogenese der SSRI-induzierten Erhöhung des Blutungsrisikos: Die Konzentration an 5-HT-Serotonin eines Blutplättchens ist entscheidend für seine Funktion innerhalb der Gerinnungskaskade. Serotonin wird nicht im Blutplättchen selbst produziert, sondern vielmehr über Plättchenrezeptoren aus dem Blutkreislauf aufgenommen. Durch die Gabe von SSRI in therapeutischer Dosierung scheint - analog der Abregulierung der Dichte der Serotoninrezeptoren auf zerebralen Neuronen - auch die Anzahl der 5-HT-Serotoninrezeptoren auf Blutplättchen abreguliert zu werden. Die Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin in das Blutplättchen bewirkt nach einigen Behandlungswochen eine Serotoninentleerung aller Blutplättchen. Der Mangel an Serotonin führt zu einer Hemmung der Plättchenaggregation, Verminderung der Blutgerinnung und Verlängerung der Blutungszeit und damit zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Blutungskomplikationen.

Die Übersichtsarbeit von Serebruany et al.²² zu diesem Thema umfasst mehr als 120 Arbeiten aus der Medline Datenbank und mehr als 50.000 Seiten aus dem Internet. Die Studie ist sehr allgemein gehalten ohne detaillierte quantitative Angaben. Die behandelten Arbeiten zeigen, dass sämtliche SSRI plättcheninhibierende Eigenschaften haben, wenn auch Blutungskomplikationen häufiger im Zusammenhang mit älteren, sich schon länger auf dem Markt befindenden Präparaten als mit jüngeren geschildert werden. In der Mehrzahl der Fälle

sind die Blutungskomplikationen nicht schwerwiegend und ohne oder mit nur geringem, nicht transfusionsbedürftigem Blutverlust behaftet. Solche Blutungsepisoden umfassen spontane Blutergüsse, Purpuren, Nasenbluten sowie Hautblutungen und lösen sich innerhalb weniger Tage nach Unterbrechung der SSRI-Therapie auf. Lebensgefährliche Blutungen, wie schwere Magen-Darmblutungen oder zerebrale Blutungen sind sehr selten zu finden. Vereinzelt werden urogenitale Blutungen, retroperitoneale oder duodenale Blutergüsse und Blutungen im Bereich des Augenhintergrundes dokumentiert. Die Therapie mit SSRI ist mit einem erhöhten perioperativen Blutungsrisiko assoziiert. Das Blutungsrisiko ist deutlich erhöht, wenn SSRI in Kombination mit anderen blutungsfördernden Substanzen, wie beispielsweise Aspirin oder NSAID verabreicht werden. Das erhöhte Risiko unter SSRI-Therapie eine Blutung zu erleiden, tritt erst nach mehrtägiger Therapiedauer auf, während zu Beginn einer SSRI-Therapie ein erhöhtes Thromboserisiko im Vordergrund steht. Das Ausmaß der Serotonin-Wiederaufnahmehemmung und der Zeitpunkt der SSRI-Verabreichung sind entscheidende Faktoren für das Auftreten von Blutungsepisoden. Paradoxerweise sind in den meisten Fällen von SSRI-assoziierten Blutungsereignissen keine Auffälligkeiten in den laborchemischen Funktionstests zu finden.

Yuan et al.²⁶ schließen in ihre Übersichtsarbeit vier prospektive Studien (eine Fall-Kontrollstudie und drei Kohortenstudien) und drei retrospektive Arbeiten (Kohortenstudien) zum Thema „SSRI-Therapie und Risiko für obere Gastrointestinalblutung“ ein. Im Vergleich zu dem allgemein gehaltenen Artikel von Serebruany et al.²², fasst die Übersichtsarbeit von Yuan et al.²⁶ detaillierte quantitative Ergebnisse der einzelnen Studien zusammen. Diese Studien beinhalten unterschiedliche Kontrollgruppen und zeigen uneinheitliche Ergebnisse.

Eine 1999 publizierte Fall-Kontrollstudie²⁶ umfasst 1.651 Personen mit oberer Gastrointestinalblutung (davon 248 perforierte Ulcera) und 10.000 alters- und geschlechtsgematchte Kontrollpersonen mit 95 oberen Gastrointestinalblutungsereignissen. In 3,1 Prozent der Fälle und nur einem Prozent der Kontrollpersonen sind SSRI verabreicht worden. Das adjustierte Risiko, eine obere Gastrointestinalblutung zu erleiden, ist für Personen unter SSRI-Therapie um 2,6-mal grösser als das von Kontrollpersonen ohne solche Therapie, wobei sich kein Zusammenhang zwischen oberen Gastrointestinalblutungsereignissen und der Einnahme anderer Antidepressiva findet. Die Kombinationstherapie von SSRI und NSAID oder Aspirin erhöht das relative Risiko auf das 15,6-, bzw. 7,2-fache. Das Risiko, eine obere Gastrointestinalblutung zu erleiden, wird von den Autoren mit einem Ereignis auf 8.000 SSRI-Verschreibungen eingeschätzt. Es zeigt sich kein Zusammenhang zwischen SSRI-Therapie und dem Auftreten eines perforierten Magengeschwürs. Dosis und Behandlungsdauer haben keinerlei Einfluss auf das Blutungsrisiko.

Eine Kohorten Studie aus England²⁶ zeigt kein unterschiedliches oberes Gastrointestinalblutungsrisiko für Patienten in SSRI-Therapie und Patienten in Therapie mit anderen Antidepressiva, wie MAO-Hemmern oder Beta-2 Agonisten.

Eine dänische Kohortenstudie²⁶ untersucht bei mehr als 26.000 Patienten in antidepressiver Therapie die Anzahl an Spitalweisungen aufgrund von oberen Gastrointestinalblutungen und findet eine 3,6-fache Erhöhung des relativen Blutungsrisikos bei Patienten in SSRI-Therapie im Vergleich zu Patienten ohne antidepressive Therapie, wobei die gleichzeitige Einnahme von NSAID oder Aspirin das Risiko auf das Zwölf-, bzw. Fünffache steigert.

In einer kanadischen Studie²⁶ über mehr als 300.000 Patienten, älter als 65 Jahre, zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Häufigkeit der oberen Gastrointestinalblutungsereignisse und dem Ausmaß der Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme, wobei die Ergebnisse für die Parameter Alter und vormals stattgehabte Blutung korrigiert sind. Die Kombinationstherapie mit NSAID oder Aspirin birgt ein zusätzliches Risikopotential und erhöht das Risiko einer oberen Gastrointestinalblutung um das 2,8- oder 1,7-Fache im Vergleich zur SSRI-Monotherapie.

Die Zusammenfassung der Daten aus drei retrospektiven Studien²⁶ mit insgesamt mehr als 400.000 Patienten in SSRI-Therapie zeigt eine Inzidenz von 7,1 oberen gastrointestinalen Blutungsereignissen pro 1.000 Personen-Jahre. Das Risiko eine obere Gastrointestinalblutung zu erleiden, ist höher in SSRI-Therapie als in antidepressiver Therapie mit anderen Substanzen und korreliert mit dem Ausmaß der Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme.

Weiters umfasst der Übersichtsartikel von Yuan et al.²⁶ Daten aus Studien zum Thema „SSRI-Therapie und Risiko für allgemeine Blutungsereignisse“. Die Arbeiten beinhalten unterschiedliche Fragestellungen, Ergebnisse und Schlussfolgerungen.

Eine retrospektive Fall-Kontrollstudie²⁶ mit beinahe 1.000 Personen belegt den Zusammenhang zwischen SSRI-Therapie und dem Auftreten von gastrointestinalen Blutungen, ohne jedoch die Blutungslokalisierung näher zu spezifizieren.

Ergebnisse einer Untersuchung²⁶ von 147 Patienten nach ischämischem Schlaganfall zeigen, dass „Blutungskomplikationen“ häufiger bei jenen Personen auftreten, die nach dem Schlaganfall mit einem SSRI therapiert werden. Da die Daten jedoch nur in Abstraktform vorliegen, fehlt Detailinformation bzgl. Methodik und statistischer Auswertung.

Die Übersichtsarbeit beinhaltet auch zwei Arbeiten²⁶ (eine Fall-Kontroll-Studie und eine Beobachtungsstudie) mit jeweils großer Studienpopulation, die keinerlei Zusammenhang zwischen SSRI-Therapie und gastrointestinalem Blutungsrisiko finden.

Suizidales Verhalten

Unter den eingeschlossenen Studien befinden sich insgesamt drei Arbeiten (Barbui et al.¹, Fergusson et al.⁵, Gunnell et al.⁷) über den Zusammenhang zwischen der Einnahme von SSRI und dem Auftreten von suizidalem Verhalten. Die Studie von Barbui et al.¹ (vgl. Tabelle A. 7) bezieht sich ausschließlich auf die Verwendung des SSRI Paroxetin in der Behandlung von schweren depressiven Episoden und verwendet den Parameter Studienabbruch aufgrund von Nebenwirkungen als primären Endpunkt. Zwei weitere Arbeiten (Fergusson et al.⁵ vgl. Tabelle A. 14, Gunnell et al.⁷ vgl. Tabelle A. 13) schließen neben schweren depressiven Episoden auch eine breite Palette an weiteren Indikationen für die Verschreibung einer SSRI-Therapie ein.

Die von Barbui et al.¹ verfasste Übersichtsarbeit gibt Überblick über 40 RCT, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Paroxetin im Vergleich zu Placebo in der Behandlung von schweren depressiven Episoden untersuchen. Paroxetin wurde gewählt, da es einerseits die meist verschriebene Substanz aus der Medikamentengruppe der SSRI ist, und wegen

andererseits rezent vermehrter Sicherheitsbedenken bzgl. erhöhtem Risiko für das Auftreten von suizidalen Absichten unter laufender Paroxetintherapie. Es zeigt sich, dass signifikant mehr Patienten in der Medikamentengruppe (n=3.704) als in der Placebogruppe (n=2.687) über das Auftreten von Nebenwirkungen berichten, wegen des Auftretens von Nebenwirkungen die Studie abbrechen oder suizidale Absichten zeigen, wobei keinerlei Unterschied bzgl. tatsächlich ausgeübtem Suizids besteht. Die Ergebnisse sind unbeeinflusst von dem Schweregrad der Depression und der Dosishöhe der SSRI-Therapie.

Die Übersichtsarbeit von Fergusson et al.⁵ zum Thema SSRI-assoziiertes suizidales Verhalten umfasst 702 RCT mit insgesamt 87.650 Patienten. Neben schweren depressiven Episoden sind auch andere Behandlungsindikationen für eine SSRI-Therapie eingeschlossen, wobei sich kein signifikant unterschiedliches Suizidrisiko für die unterschiedlichen klinischen Bilder zeigt. Insgesamt wird in 345 Studien mindestens ein Ereignis eines Suizidversuches vermerkt, wobei sich für schwere depressive Episoden eine Gesamtrate von 4,9 Suizidversuchen pro 1.000 Patienten ergibt. Die Resultate dokumentieren eine signifikant höhere Rate an Suizidversuchen bei Patienten mit SSRI-Therapie, sowohl im Vergleich zu Patienten aus der Placebogruppe (OR: 2,28), als auch im Vergleich zu Patienten mit nicht-medikamentösen antidepressiven Therapien, wie beispielsweise Psychotherapie (OR: 1,94). Zwischen SSRI-Therapie und Therapie mit trizyklischen Antidepressiva findet sich kein unterschiedliches suizidales Risiko.

Gunnell et al.⁷ untersuchen in ihrer Meta-Analyse über 477 RCT mit insgesamt 40.000 Patienten, einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von SSRI und suizidalem Verhalten, wobei suizidales Verhalten als vollzogener Suizid, nicht-tödliches, selbstschädigendes Verhalten oder suizidale Gedanken definiert wird. Auch in dieser Arbeit werden neben schweren depressiven Episoden andere Behandlungsindikationen für eine SSRI-Therapie eingeschlossen. Das Gesamtrisiko für die drei Endpunkte für Patienten unter SSRI-Therapie im Vergleich zu Placebo beträgt 0,85 für Suizid, 1,57 für nicht-tödliches selbstschädigendes Verhalten und 0,77 für suizidale Gedanken. Anhand der Konfidenzintervalle ergibt sich keine Risikoerhöhung für Suizid und suizidale Gedanken im Zusammenhang mit der Einnahme von SSRI-Präparaten. Die Ergebnisse zeigen einen schwachen Zusammenhang zwischen der Einnahme von SSRI und einem erhöhten Risiko für selbstschädigendes Verhalten, wobei sich nur relativ geringe Unterschiede zwischen den einzelnen SSRI-Präparaten zeigen.

Serotonin-Syndrom

Im Rahmen einer Überdosierung von SSRI oder einer Kombinationstherapie von SSRI mit Substanzen, die die Synthese oder den Abbau von Serotonin beeinflussen, kann sich ein sogenanntes "Serotonin-Syndrom" entwickeln, welches durch erhöhte Serotoninkonzentrationen im Blut gekennzeichnet ist. Zu Substanzen, die in Kombination mit einem SSRI ein Serotonin-Syndrom auslösen können, zählen u. a. Antidepressiva, wie z. B. MAO-Hemmstoffe und Trizyklika, echtes Johanniskraut, Opiate und Opioide, wie z. B. Codein und Morphin, ZNS-Stimulantien und bestimmte Drogen, wie z. B. Ecstasy, LSD, Kokain und Heroin.³

Boyer et al.³ (vgl. Tabelle A. 12) geben in ihrem Übersichtsartikel Einsicht in Pathophysiologie, klinisches Bild, Diagnose und Therapie des SSRI-induzierten Serotonin-Syndroms. Für das Zustandekommen dieses Syndroms ist eine überschießende Stimulierung sowohl der serotonergen Rezeptoren des zentralen Nervensystems als auch der peripheren Serotoninrezeptoren verantwortlich. Das Serotonin-Syndrom tritt altersunabhängig bei etwa 14–16 Prozent aller Patienten mit Überdosierung eines SSRI-Präparates auf, wobei exakte Schätzungen bzgl. Inzidenz aufgrund vieler unerkannter Fälle unmöglich sind. Das klinische Bild stellt ein breites Spektrum an Einzelmanifestationen dar, die unter der Symptomentrias psychische Veränderungen, Hyperaktivität des autonomen Nervensystems und neuromuskuläre Auffälligkeiten subsumiert werden können. Die Ausprägung der klinischen Symptomatik reicht von kaum bemerkbarem Tremor und Durchfall im leichtesten Fall bis hin zu Hyperthermie in schweren, potenziell lebensgefährlichen Fällen. In der Mehrzahl der Fälle eines Serotonin Syndroms findet sich ein plötzliches Auftreten der Symptome. Etwa 60 Prozent aller Patienten entwickeln das klinische Bild innerhalb von sechs Stunden nach erstmaliger Verschreibung, Überdosierung oder Dosismodifikation eines serotoninhaltigen Präparates. Eine große Gefahr des Serotonin-Syndroms ist, dass dieses in seiner leichten Form oftmals nicht erkannt wird und ohne Intervention rasch in ein Zustandsbild mit dramatisch klinischer Verschlechterung übergehen kann. Bei der Diagnosestellung eines Serotonin-Syndroms sind laborchemische Tests nicht hilfreich. Im Falle des gleichzeitigen Auftretens von Tremor, Hyperreflexie, Klonus und Akathisie ohne zusätzliche extrapyramidale Zeichen sollte der Arzt bei der Anamneseerhebung und körperlichen Untersuchung das Vorliegen eines Serotonin-Syndroms als Verdachtsdiagnose berücksichtigen. Die klinischen Leitsymptome sind Myoklonus und Hyperreflexie, die jedoch durch das gleichzeitige Vorliegen einer Muskelstarre maskiert sein können und daher die Diagnosestellung erheblich beeinträchtigen können. Weiters erschwert das breite Spektrum an klinischen Veränderungen die differentialdiagnostische Abklärung, wobei psychische Veränderungen oftmals als Verschlechterung der Grunderkrankung fehlinterpretiert werden und die Diagnose „Serotonin-Syndrom“ primär gar nicht in Betracht gezogen wird. Die Therapie des Serotonin-Syndroms besteht aus dem sofortigen Absetzen der auslösenden Substanz, der Leistung symptomatischer Hilfe und der Verabreichung von 5-HT_{2A}-Antagonisten. Die Intensität der symptomatischen therapeutischen Maßnahmen hängt vom Ausmaß des klinischen Schweregrades ab. In besonders schweren Fällen mit hyperthermen Temperaturen von mehr als 40 Grad Celsius sollte umgehend eine Intubation vorgenommen werden. Bei sofortigem Absetzen der auslösenden Substanz und prompter Verabreichung entsprechender Therapie ist bei serotonergen Substanzen mit kurzer Halbwertszeit eine vollständige Auflösung der Symptome des Serotonin-Syndroms innerhalb von 24 Stunden möglich. Durch simple präventive Maßnahmen, wie gesteigerte Aufmerksamkeit bei der Verschreibung von Kombinationstherapien oder Früherkennung erster Warnsymptome, kann die Entstehung eines schweren Serotonin-Syndroms verhindert werden.

SSRI-Absetzsyndrom

Unregelmäßigkeiten in der Einnahme oder abruptes Absetzen einer laufenden SSRI-Medikation kann zu einem sogenannten „SSRI-Absetzsyndrom“ („SSRI Discontinuation Syndrome“) führen.

Warner et al.²⁵ (vgl. Tabelle A. 10) postulieren im Abstrakt ihres Reviews, dass sich ein SSRI-Absetzsyndrom bei 20 Prozent der Patienten nach abruptem Absetzen einer mindestens sechswöchigen antidepressiven Therapie findet und häufig unerkannt bleibt. Die typischen Symptome beinhalten grippeähnliche Beschwerden, Schlafstörungen, gesteigerte Erregbarkeit, Gleichgewichtsstörungen, Übelkeit und sensorische Störungen. Typischerweise sind diese Beschwerden mild und dauern ein bis zwei Wochen und verschwinden bei Wiederaufnahme der antidepressiven Therapie. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines SSRI-Absetzsyndroms ist höher unter Langzeittherapie und unter Medikation mit serotonergen Substanzen mit kurzer Halbwertszeit.

ADH-Sekretionssyndrom

Von den selten beschriebenen Nebenwirkungen einer SSRI-Therapie, zu denen u. a. vermehrtes Schwitzen, Schwindelanfälle, Anorexie, Leberschäden und Hyponaträmie zählen, wird im Folgenden nur auf die Hyponaträmie im Rahmen eines ADH-Sekretionssyndroms näher eingegangen, da diese als eigenständiges Krankheitsbild in Fallberichten behandelt wird.

Rottmann et al.¹⁹ (vgl. Tabelle A. 8) beschreiben anhand eines Fallberichtes das „ADH (antidiuretische Hormon)-Sekretionssyndrom“ („syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion“-„SIADH“) als selten auftretende Nebenwirkung einer SSRI-Therapie (wobei in Deutschland für das SSRI-induzierte SIADH eine Inzidenz von 0,06 Prozent angegeben wird). Erste Fallberichte über das Auftreten eines SSRI-induzierten SIADH datieren von 1989. SIADH ist charakterisiert durch eine vermehrte ADH-Ausschüttung und eine ausgeprägte, potenziell lebensbedrohliche Verminderung des Natriumspiegels im Blut, die typischerweise primär asymptomatisch verbleibt und erst in schwerer Ausprägung erkannt wird. Der genaue Zusammenhang zwischen einer SSRI-Therapie und dem ADH-Sekretionssyndrom ist bislang nicht geklärt, jedoch wird angenommen, dass die Erhöhung der Serotoninkonzentration eine vermehrte ADH-Sekretion und Ausschüttung bewirken. ADH ist verantwortlich für die Wasserregulation über die Niere. Pathophysiologisch bewirkt eine vermehrte ADH-Ausschüttung eine erhöhte Durchlässigkeit der Nierentubuli für Wasser, die eine vermehrte Rückresorption und verminderte renale Ausschüttung von Wasser zur Folge hat. Als kompensatorischer Mechanismus der vermehrten Wasserretention reagiert die Niere mit erhöhter Natriumausscheidung, die wiederum zu einer Hyponaträmie führt. Die Hyponaträmie ist sowohl klinisch als auch diagnostisch das Leitsymptom des SIADH.

Patienten präsentieren sich innerhalb der ersten beiden Wochen asymptomatisch und in weiterer Folge mit allgemeinem Krankheitsgefühl (welches oft schwer von Beschwerden im Rahmen der depressiven Grunderkrankung abzugrenzen ist), zerebralen Ödemen und neurologischen Symptomen. Als prädisponierende Faktoren werden die Verwendung von Diuretika, das gleichzeitige Erkranken an einer Lungenentzündung, niedere Natriumkonzentrationen, geringer Body-Maß-Index sowie weibliches Geschlecht und höheres Alter gelistet. Unter SSRI-Therapie sollte v. a. bei diesen Risikopatienten eine engmaschige Kontrolle des Natriumspiegels im Blut erfolgen. Die Therapie des SIADH besteht neben dem sofortigen Absetzen des auslösenden Medikamentes in einer strikten Wasserrestriktion und Natriumsubstitution. Als präventive Maßnahme empfiehlt sich, speziell bei Risikogruppen, eine wöchentliche Kontrolle der Serum-Natriumspiegel während des ersten Therapiemonates und

danach einmalig pro Monat über weitere drei Monate. Die Autoren verweisen auf die Notwendigkeit von bislang fehlenden prospektiven Studien über diese potenziell lebensbedrohliche, wenn auch selten auftretende Nebenwirkung einer SSRI-Therapie.

4.2.2 Diskussion

Die Aussagekraft der meisten Studien zum Thema Sicherheit und Verträglichkeit einer SSRI-Therapie ist aufgrund unterschiedlicher Limitierungen deutlich herabgesetzt und Ergebnisse sind daher mit Vorbehalt zu betrachten.

Zum einen finden sich deutlich mehr Daten über ältere SSRI-Präparate, wie z. B. Fluoxetin, als über SSRI mit jüngerem Zulassungsdatum, für die ein geringeres Potenzial für Nebenwirkungen angegeben wird. Zum anderen kann auf Basis der aktuellen Studienlage keinerlei endgültige Aussage darüber getroffen werden, ob es ein unterschiedliches Risikoprofil zwischen den einzelnen SSRI oder zwischen SSRI und länger am Markt befindlichen Antidepressiva gibt. Hansen et al.⁹ finden z. B. keinen Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen oder von Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Wirkungen zwischen unterschiedlichen Antidepressiva der zweiten Generation, wenn sich auch für die einzelnen Substanzen ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil zeigt.

Eine wichtige Limitierung der in den Bericht eingeschlossenen Studien ist, dass mögliche Unterschiede in der mittleren Beobachtungsdauer nicht ausgeschlossen werden können, da in vielen Arbeiten keinerlei detaillierte Angaben bezüglich Beobachtungszeitraum zu finden sind. Da die wenigen Arbeiten mit Angabe über die Studiendauer, Beobachtungszeiträume von weniger als zehn Wochen umfassen, sind diese Aussagen nur auf die frühe Behandlungsphase einer SSRI-Medikation zu beziehen.

Da laut Hansen et al.⁹ zwischen den Ergebnissen von unabhängigen und gesponserten Berichten ein bis zu fünfprozentiger Unterschied bzgl. Therapieansprechens zu finden ist, ist auch bzgl. Sicherheit und Verträglichkeit das Vorliegen eines solchen „Sponsorship-Publication-bias“ nicht auszuschließen.

Bezüglich der Frage, ob eine SSRI-Therapie das gastrointestinale Blutungsrisiko erhöht, herrscht in der ausgewählten Literatur Uneinigkeit. Allerdings besteht Übereinstimmung bzgl. der deutlichen SSRI-assoziierten Risikoerhöhung für gastrointestinale Blutungen bei postoperativen Patienten und Patienten höheren Alters, bei Patienten mit Blutungsanamnese oder primär erhöhtem Blutungsrisiko und bei Patienten in NSAID- oder Aspirin-Therapie. Für Patienten in Kombinationstherapie mit SSRI und NSAID wird ein bis zu 15-fach höheres Risiko²⁶ für das Auftreten einer gastrointestinalen Blutung beschrieben im Vergleich zu Patienten ohne Therapie und ein bis zu 2,8-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zu Patienten in SSRI-Monotherapie. NSAID und Aspirin sind per se mit einem erhöhten gastrointestinalen Blutungsrisiko behaftet. SSRI sind Inhibitoren des Cytochrom-P-450-Systems in der Leber, das maßgeblich für den Abbau vieler Medikamente verantwortlich ist. Unerwünschte Wechselwirkungen zwischen SSRI und NSAID und anderen Substanzen dürften zum Teil auf dieser Enzymhemmung basieren.

Eine Schwachstelle vieler Untersuchungen über das Thema SSRI-assoziiertes gastrointestinales Blutungsrisiko ist, dass über „Blutungsereignisse“ ohne nähere Angaben berichtet wird, womit keine klaren Aussagen über die Blutungslokalisierung zu machen sind. Eine weitere Einschränkung ist, dass in den meisten Arbeiten keine separaten Analysen für milde und lebensbedrohliche Blutungen durchgeführt werden, dass kein exakter zeitlicher Zusammenhang zwischen Therapiebeginn und dem Auftreten der Blutung dokumentiert wird und nicht sämtliche potenziellen Risikofaktoren für gastrointestinale Blutungen kontrolliert werden. Weiters sollte berücksichtigt werden, dass ein enger Zusammenhang besteht zwischen dem Auftreten von Depression und dem Auftreten von Dyspepsien oder peptischen Ulcera, wobei diese beiden Krankheitsbilder ihrerseits das Risiko für gastrointestinale Blutungen erhöhen können. Bislang ist nicht geklärt, ob eine zusätzliche „Magenschutztherapie“ (z. B. eines Protonenpumpenhemmers) das SSRI-induzierte gastrointestinale Blutungsrisiko reduziert.

In jedem Fall ist für die Pharmakotherapie der Depression bei Personen mit primär erhöhtem Blutungsrisiko ein Antidepressivum ohne serotonerge Wirkung einem SSRI vorzuziehen.

In den meisten Studien zur Untersuchung von suizidalem Verhalten sind die Fallzahlen und daher die statistische Aussagekraft zu gering, um signifikante, klinisch relevante Aussagen bzgl. suizidaler Risiken einer SSRI-Therapie machen zu können. Um eine 20-prozentige Risikoreduktion für Suizidalität detektieren zu können, müssten laut Gunnell et al.⁷ 1,9 Millionen Personen in eine Untersuchung eingeschlossen werden und 262.000 zur Ermittlung einer 50-prozentigen Reduktion des Suizidalitätsrisikos. Bei der Untersuchung des Endpunktes nicht-tödliches selbstschädigendes Verhalten, müssten 220.000 Personen randomisiert werden, um eine 20-prozentige Verminderung des Risikos aufdecken zu können und 31.000 Personen, zur Feststellung einer 50-prozentigen Risikoreduktion. Andererseits ist mit dem Auftreten von einer einzigen Episode von nicht-tödlichem selbstschädigenden Verhalten, erst bei der antidepressiven Behandlung einer Population, bestehend aus 759 Patienten, zu rechnen. Außerdem wird in den einzelnen Studien suizidales Verhalten auf sehr unterschiedliche Weise klassifiziert: Während in einigen Arbeiten Stimmungsschwankungen oder emotionale Labilität bereits als suizidales Verhalten gewertet werden, richten sich andere Untersuchungen nach dem FDA Coding System, das härtere Kriterien verwendet. Fergusson et al.⁵ schränken die Aussagekraft ihrer Meta-Analyse selbstkritisch dahingehend ein, dass in zehn Prozent der eingeschlossenen Studien keinerlei Angaben über suizidales Verhalten gemacht werden. Da außerdem ein beträchtlicher Prozentsatz an Suizidversuchen nicht publik gemacht wird, dürfte unter Berücksichtigung einer Dunkelziffer die reale Inzidenz an Suizidversuchen deutlich höher einzustufen sein. Eine insgesamt 28,7-prozentige Drop-out-Quote und daher große Rate an fehlenden Follow-up-Daten schränkt die Risikoeinschätzung für suizidales Verhalten erheblich ein. Letztlich sind Faktoren, wie geringe Beobachtungsdauer und geringe Größe der Studienpopulation (62,3 % der Studien umfassen weniger als 100 Patienten; weniger als sieben Prozent der Studien haben eine Beobachtungsdauer von mehr als sechs Monaten) bedeutend limitierende Parameter für die Erhebung von Zusammenhängen zwischen Einnahme eines Medikaments und dem Auftreten von seltenen Nebenwirkungen, wie z. B. Suizidversuch. Die Autoren schließen, dass auf Basis der aktuellen Studienlage v. a. in der Anfangsphase der Behandlung mit SSRI mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von suizidalem Verhalten gerechnet werden muss.

In der Behandlung einer neurologischen Erkrankung ist die uneingeschränkte Vertrauensbasis zwischen Arzt und Patient von entscheidender Bedeutung für Patient compliance und Therapieerfolg. Speziell bei der Beurteilung von Nebenwirkungen, wie suizidales Verhalten und sexuelle Funktionsstörungen, sind standardisierte Untersuchungs- und Bewertungskriterien nötig. Segraves et al.²¹ verweisen z. B. darauf, dass die Inzidenz von sexuellen Nebenwirkungen in Studien, die auf Selbsteinschätzung von Patienten beruhen, möglicherweise unterschätzt wird im Vergleich zu Studien mit gezielter Befragung. Wenn der/die Patient/Patientin aufgrund einer Nebenwirkung (z. B. sexuelle Funktionsstörung) die Therapie abrupt abbricht, erleidet er ein SSRI-Absetzsyndrom, das per se eine Nebenwirkung ist

5 Schlussfolgerung und Empfehlungen

Obwohl bei der gegebenen Fragestellung die Problematik von Positivpublizierungen, es werden fast ausschließlich Studien mit positivem Ergebnis für SSRI veröffentlicht, gegeben ist, zeigen die Ergebnisse keine klinische Überlegenheit von SSRI im Vergleich mit Placebos bei leichter bis mittelschwerer Depression, eine teilweise Wirksamkeit bei schwerer Depression und eine erhöhte Belastung der Patienten durch das Auftreten von Nebenwirkungen. Weiters stellt sich als problematisch heraus, dass die Langzeitbetrachtung vernachlässigt wird und Patienten mit Komorbiditäten ausgeschlossen werden. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss jedenfalls berücksichtigt werden, dass die Skalen zur Bewertung der Depression HRSD und MADRS zwar am Häufigsten eingesetzt werden, aber nicht zwingend aussagekräftige Ergebnisse liefern.

Nach der Zusammenschau aller Ergebnisse können folgende Empfehlungen abgegeben werden:

- Angesichts steigender Verordnungszahlen von SSRI-Präparaten, der sozialen Problematik der Depression und den gefährlichen Nebenwirkungen von SSRI-Präparaten muss die Verordnungssituation, speziell in allgemeinmedizinischen Arztpraxen zur Diskussion gestellt werden. Die Verschreibung von SSRI ist erst nach einer umfassenden Nutzen-Risikoanalyse und Aufklärung des/der Patienten/Patientin über das Nebenwirkungsprofil angezeigt und muss von einer engmaschigen Überwachung des Patienten begleitet werden. Die eingehende Aufklärung des/der Patienten/Patientin beinhaltet die Warnung vor dem potenziellen Auftreten eines Serotonin-Syndroms oder SSRI-Absetzssyndroms. Das therapiebegleitende engmaschige Monitoring des Patienten umfasst die regelmäßige Kontrolle der Serum-Natriumspiegel, um das Auftreten eines SSRI-assoziierten SIADH zu vermeiden.
- Da keine klinische Wirksamkeit von SSRI gegenüber Placebos in den identifizierten Übersichtsarbeiten nachgewiesen werden konnte, empfiehlt sich eine Auseinandersetzung mit der Wirksamkeit von SSRI, auch im Vergleich mit Antidepressiva der ersten Generation oder nichtmedikamentösen Heilmethoden¹³ (Arztgespräche, Ernährungsumstellung,...).
- Die Frage nach Wirksamkeits- und Sicherheitsunterschieden bei den verschiedenen SSRI-Präparaten ist strittig. Eine Analyse und Vergleiche von Studien zu den einzelnen in Österreich verfügbaren SSRI-Präparaten scheint daher sinnvoll.
- Da SSRI-Verschreibungen kontinuierlich zunehmen, gewinnen Fragen bzgl. Sicherheit und Verträglichkeit dieser Substanzen stetig an Bedeutung. Uneingeschränkte Dokumentation von SSRI-assoziierten Nebenwirkungen sowie groß angelegte prospektive RCT sind sowohl aus wissenschaftlicher, als auch aus ethischer Sicht dringend gefragt.
- Primärstudien zu SSRI-Präparaten müssen auch mit einer längerfristigen Studiedauer durchgeführt werden. Die Dauer der meisten Studien beträgt rund acht bis

zehn Wochen. Nur eine systematische Übersichtsarbeit identifiziert Studien mit einer Dauer von maximal acht Monaten. Um die Langzeitfolgen von SSRI zu untersuchen, sind langfristig angelegte Primärstudien sehr zu empfehlen.

6 Kommentar des Gutachters

Die Ausführungen des Quick Assessments zu SSRI der Gesundheit Österreich GmbH sind in Bezug auf die referierten wissenschaftlichen Publikationen korrekt. Die in der Folge der Arbeit von Kirsch et. al. 2008 weltweit begonnene, umfangreiche fachlich-wissenschaftliche Diskussion die aktuell noch nicht abgeschlossen ist, ist nicht umfassend berücksichtigt (Anmerkung der Autoren: Die zum Zeitpunkt der Literaturrecherche vorhandenen Kommentare zu Kirsch et al. werden im Bericht erwähnt).

Aus Zusammenschau von wissenschaftlicher Evidenz und klinischer Praxis ergibt sich für mich folgendes Bild:

1. Bei „leichter“ depressiver Symptomatik ist der Einsatz von Antidepressiva (AD) generell als fraglich einzustufen. Das gilt allerdings für alle AD-Substanzgruppen, nicht nur die SSRI. Dies aus zwei Gründen. Erstens gibt es keine verlässliche wissenschaftliche Evidenz für eine Wirksamkeit der AD bei dieser Gruppe. Zweitens gibt es sehr wohl wissenschaftliche Evidenz für verschiedene nicht pharmakologische Interventionen (Beratung, Psychosoziale Unterstützungsmaßnahmen, Psychotherapie). Für eine Ausnahme von dieser Feststellung siehe unten den Abschnitt „endogen vs. exogen“.
2. Bei „schwerer“ depressiver Symptomatik steht wissenschaftlich und klinisch außer Zweifel, dass AD relevant wirksam sind. Eine mit statistischen Methoden darstellbare „Zunahme der Wirksamkeit“ parallel zur „Zunahme des Schweregrads der Störung“ ist nicht überraschend, sondern trivial (das gleiche Resultat würde sich bei der Therapie unterschiedlicher Kopfschmerzstärken mit Schmerzmitteln ergeben). Diese Aussage gilt für alle wesentlichen AD-Substanzklassen, auch für SSRI. Siehe dazu beispielsweise den Review von Möller (Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2008).
3. Ob bestimmte AD-Substanzklassen bei besonders schwerer Symptomatik anderen überlegen sind, ist noch nicht abschließend beurteilbar und immer noch Gegenstand von Studien. Die Forderung, SSRI mit trizyklischen AD (TZA) zu vergleichen, ist als generelle Forderung nicht vertretbar. Dies aus einem Hauptgrund: Es sind die Nebenwirkungen von TZA sowohl in der Häufigkeit als auch in der potentiellen Gefährlichkeit mit denen von SSRI nicht zu vergleichen. TZA zählten in der Vergangenheit nicht zufällig zu den häufigsten Suizidsubstanzen. Die klinisch wesentlichste Frage in diesem Zusammenhang ist eigentlich, wie das individuelle Ansprechen oder Nicht-Ansprechen eines Patienten auf ein bestimmtes AD oder eine bestimmte AD-Substanzklasse vorhergesagt werden könnte.
4. Prinzipiell ist die Diskussion über Umfang und Indikationssicherheit des Einsatzes von AD in Österreich sehr zu begrüßen. Dies nicht zuletzt vor dem Hintergrund mehrerer Tatsachen, auf die im Folgenden eingegangen wird. Erstens wird der größte An-

teil von AD von Allgemeinmedizinern verschrieben. Obwohl darüber keine Daten vorliegen, ist davon auszugehen, dass diese Patienten an eher leichten und vielfach stressbedingten („exogenen“) Depressionen leiden (es ist anzunehmen, dass schwerer Erkrankte zumindest zur Einstellung oft an Fachärzte oder Ambulanzen verwiesen werden). Gerade für diese Gruppe ist klar (s. o.) dass für AD Wirksamkeitsnachweise fehlen und sowohl aufgrund wissenschaftlicher Studien als auch aus Sicht der klinischen Erfahrung psychotherapeutische und/oder psychosoziale Maßnahmen wirkungsvoll und sinnvoll sind.

Angesichts des Faktums, dass gesamt-österreichisch allein für SSRI mehr (64 Mio. €) als für Psychotherapie (57 Mio. €) ausgegeben wird, ist anzuregen, Anreize für eine Mittelverschiebung zwischen diesen Bereichen zu schaffen. Darüber hinaus ist klar, dass sich aus der Diskussion notwendigerweise eine Forderung nach Erhöhung der Mittel für störungsadäquate Psychotherapie ableitet.

5. Die nunmehr beginnende Diskussion muss auch die derzeitige durchschnittliche Verschreibungsdauer von AD berücksichtigen. Diese ist nicht Thema des Assessments, und mir liegen derzeit nur Schätzungen aus dem Burgenland vor. Allerdings ist davon auszugehen (dies sollte noch genau erhoben werden), dass in vielen Fällen die Verschreibungsdauer so kurz ist (wenige Wochen), dass eine auch nur theoretisch mögliche antidepressive Wirkung gar nicht eintreten kann, weil die Einnahmedauer zu kurz ist. Klinisch ist eindeutig festzustellen, dass mit positiven Effekten von AD auf die Psychopathologie erst nach drei bis sechs Einnamewochen zu rechnen ist. Für solche „Kurzverschreibungen“ gibt es daher, völlig unabhängig von Substanzgruppe oder Schweregrad der Störung, überhaupt keine Indikation.
6. Endogen vs. exogen in der Depressionsbehandlung: Die derzeit verwendeten Diagnosesysteme, sowohl in Europa als auch in Nordamerika (ICD und DSM), berücksichtigen schwerpunktmäßig syndromale diagnostische Gesichtspunkte und vernachlässigen ätiologische Überlegungen. Ätiologische Überlegungen haben aber in der klinischen Therapie, besonders depressiver Erkrankungen, wesentlichen (und berechtigten) Einfluss auf therapeutische Entscheidungen. So besteht bei einer bekannten, monopolar rezidivierenden „endogenen“ Depression durchaus eine pharmakologische Behandlungsindikation bereits beim Auftreten einer leichten depressiven Symptomatik, um die Entwicklung einer neuerlichen schwer depressiven Phase zu verhindern (ebenso wie bei solchen Patienten durchaus auch die Indikation für eine langdauernde Phasenprophylaxe beispielsweise mit antiepileptischen Medikamenten bestehen kann). Andererseits ist eine leichte (bis mittelschwere) Depression mit deutlicher exogener Ätiologie vielfach zielführender ohne Medikation durch psychotherapeutische und/oder psychosoziale Maßnahmen zu behandeln. Dieser Aspekt fehlt in der bisherigen Diskussion noch weitgehend.
7. Zur Frage von SSRI-Nebenwirkungen: Die Forderung, SSRI-Nebenwirkungen „uneingeschränkt“ zu dokumentieren, ist berechtigt, allerdings trivial. Die Forderung nach einer solchen Dokumentation muss für alle zugelassenen Medikamente aller medizi-

nischen Fachrichtungen gelten. Bei der Bewertung der Nebenwirkungen von SSRI muss ein Vergleich mit den Nebenwirkungen anderer AD-Substanzgruppen erfolgen.

8. Zur Notwendigkeit von Langzeitstudien: Die Forderung nach Langzeitstudien ist berechtigt. Die Forderung gilt allerdings nicht nur für SSRI, sondern für praktisch alle Medikamente aller medizinischen Fachrichtungen, die langfristig verabreicht werden. Studienziele müssen u. a. Langzeitwirksamkeit in Bezug auf die Indikationssymptomatik und allfällige, nicht intendierte Langzeiteffekte sein.
9. Zur Verwendung von SSRI in anderen Indikationen: In der bisherigen Diskussion unzureichend erfasst ist die Verwendung von SSRI in anderen Indikationen als Depression. Dazu zählen als häufigste Panikstörung, Generalisierte Angststörung, Sozialphobie, Zwangsstörungen, somatoforme Störungen, chronischer Schmerz u. a. Obwohl gesicherte Daten über den quantitativen Anteil an den Gesamtverschreibungen von SSRI für Österreich nicht vorliegen, ist davon auszugehen, dass dieser Anteil beträchtlich ist. Das oben hinsichtlich des Einsatzes von nichtmedikamentösen Therapiemöglichkeiten, besonders bei „leichten“ Störungsbildern, gesagte gilt auch für diese Erkrankungen. Diesbezüglich sollte eine entsprechende Datenbasis aufgebaut werden, um allfällige Steuerungsmaßnahmen rational begründbar einzusetzen. Auch in diesem Bereich werden dann, wie oben für Depression ausgeführt, mehr Mittel für psychotherapeutische Maßnahmen zu diskutieren sein.

Quellenverzeichnis

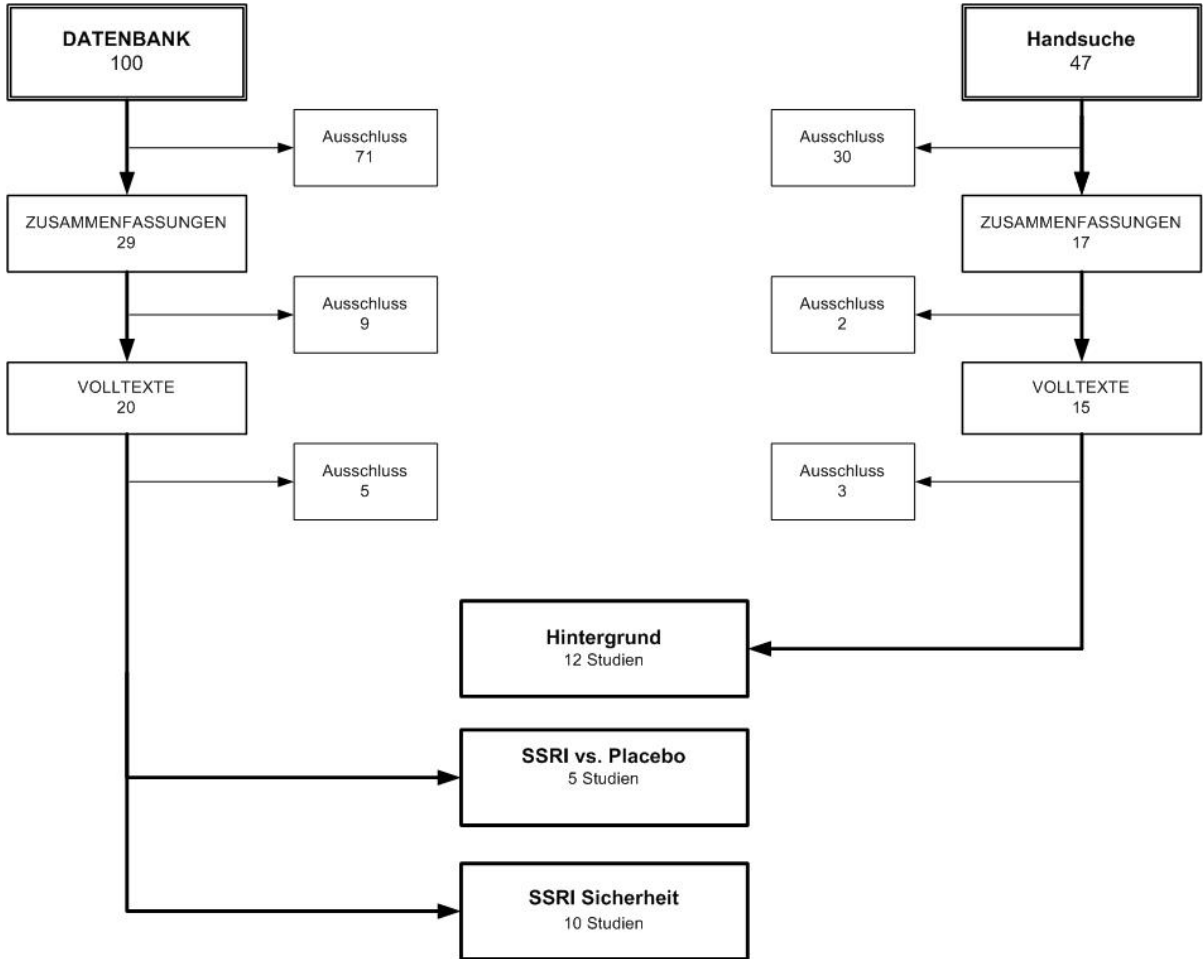
1. Barbui C, Furukawa TA, Cipriani A. Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: A systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials. *Canadian Medical Association Journal* 2008; 178(3): 296-305.
2. Bencic W. Versorgung mit Antidepressiva. *Gesundheitswissenschaften* 2003; Band 23: 1-119.
3. Boyer EW, Shannon M. The Serotonin Syndrome. *The New England Journal of Medicine* 2005; 352(11): 1112-1120.
4. Deshauer D, Moher D, Fergusson DME, Sampson MGJ. Selective serotonin reuptake inhibitors for unipolar depression: a Systematic review of classic long-term randomized controlled trials. *Canadian Medical Association Journal* 2008; 178(10): 1293-1301.
5. Fergusson D, Doucette SGKC, Shapiro S, Healy DHP, Hutton B. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: Systematic review of randomised controlled trials. *British Medical Journal* 2005; 330: 1-7.
6. Fritze J, Aldenhoff JBF, Eckerman GMWMHJ, Gaebel W. Wirksamkeit von Antidepressiva. Stellungnahme zu Irving Kirsch. www.dgppn.de (16-7-2008).
7. Gunnel DSJAD. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: Meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *British Medical Journal* 2005; 330: 1-5.
8. Hagleitner J, Eggerth A. Versorgung mit Psychotherapie und Psychopharmaka. GÖG/ÖBIG im Auftrag BMGFJ 2009; 1-48.
9. Hansen RA, Gartlehner G, Lohr KNGBN, Carey TS. Efficacy and Safety of Second-Generation Antidepressants in the Treatment of Major Depressive Disorder. *Annals of International Medicine* 2005; 143(6): 415-426.
10. Harth W, Hillert A. Zivilisations- Lifestyle-Erkrankungen in der Dermatologie. *Der Hautarzt* 2007; 58: 864-869.
11. Hoffman SHMC. Depressive symptomatology during pregnancy: evidence for an association with decreased fetal growth in pregnancies of lower social class women. *Health Psychology* 2000; 19(6): 535-543.
12. Ioannidis JPA. Effectiveness of antidepressants: An evidence myth constructed from a thousand randomized trials? *philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine* 2008; 3(14): 1-9.
13. Kemper KJ, Guth CJ, Shannon S. CAM Therapies to Promote Healthy Moods. *Pediatric Clinics of North America* 2007; 54(6): 901-926.

14. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Medicine* 2008; 5(2): 260-268.
15. Melander HST, Abadie E, van Zwieten-Boot B. A regulatory Apologia - A review of placebo-controlled studies in regulatory submissions of new-generation antidepressants. *European Neuropsychopharmacology* 2008; 18: 623-627.
16. Moncrieff J, Kirsch I. Efficacy of antidepressants in adults. *British Medical Journal* 2005; 331: 155-159.
17. N.N. Depression. What is a depression? www.who.int (23-10-2008).
18. N.N. Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit. www.embryotox.de (26-2-2009).
19. Rottmann CN. SSRIs and the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion. *The American Journal of Nursing* 2007; 107(1): 51-58.
20. Ruschitzka A. Heilmittelstatistik für 2007. Trends und Informationen über den Medikamentenverbrauch in Österreich. Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger 2008; 21-VPM: 1-20.
21. Segraves RT. Sexual Dysfunction Associated with Antidepressant Therapy. *The Urologic Clinics of North America* 2007; 34(4): 575-579.
22. Serebruany VL. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Increased Bleeding Risk: Are We Missing Something? *The American Journal of Medicine* 2006; 119(2): 113-116.
23. Taylor MJMFn, Geddes JR, Bhawagar Z. Early Onset of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor. Antidepressant Action: Systematic Review and Meta-analysis. *Archives of General Psychiatry* 2006; 63(11): 1217-1223.
24. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective Publication of Antidepressant Trials and its Influence on Apparent Efficacy. *The New England Journal of Medicine* 2008; 358(3): 252-260.
25. Warner CH, Bobo W, Warner C, Reid S, Rachal J. Antidepressant discontinuation syndrome. *American Family Physician* 2006; 74(3): 449-456.
26. Yuan Y, Tsoi K, Hunt RH. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk of Upper GI Bleeding: Confusion or Confounding? *The American Journal of Medicine* 2006; 119(9): 719-727.

Anhang

Literatursuche

Abbildung A. 1: Darstellung des Selektionsprozesses als Flowchart



Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle A. 1: Suchbegriffe für die systematische Literatursuche

Wirksamkeit von SSRI-Präparaten	Sicherheit von SSRI-Präparaten
Antidepressant Efficacy	Antidepressant Safety
Antidepressant Placebo	Antidepressant Addiction
Initial Severity Antidepressant	Antidepressant Adverse effect
SSRI Efficacy	Antidepressant Bleeding
SSRI Placebo	Antidepressant Gastrointestinal
	Antidepressant Sexual disfunction
	Antidepressant Side effect
	Antidepressant Suizide
	Discontinuation SSRI
	Serotonin Syndrome
	SSRI safety

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabellen zur Wirksamkeit von SSRI-Präparaten

Tabelle A. 2: Kirsch et al. (2008)

Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration				
Forschungsfrage(n)/ Studienziel(e)	Eine Analyse zur Darstellung der Beziehung vom Basis-Schweregrad einer Depression und der Wirksamkeit von SSRI-Präparaten unter Einbeziehung von un- und veröffentlichten klinischen Studien			
Studiendesign	Meta-Analyse			
Literaturdatenbanken	Alle vorhandenen klinischen Studien der Food and Drug Administration (FDA)			
Suchzeitraum	1987 bis 1999			
Land/Ort	USA			
Methodik (soweit angegeben)	Die bei der FDA eingereichten Studien sind methodisch sehr ähnlich und ausreichend kontrolliert. Ausgewählt wurden Studien mit Angabe vollständiger Durchschnittswerte der HRSD.			
Inkludierte Primärstudien	35 von ursprünglich 47 Primärstudien (5 Fluoxetine, 6 Venlaxine, 8 Nefazodone, 16 Paroxetin). 5.133 Patienten, davon erhielten 3.292 SSRI-Präparate und 1.841 Placebos. Die Studiendauer beträgt 4 bis 8 Wochen.			
Ergebnisse		SSRI	Placebo	Differenz
	Durchschnittliche Verbesserung auf der HRSD	9,6	7,8	1,8*
	Durchschnittliche Verbesserung im std. Mittelwert	1,24	0,92	0,32**
Mögliche Interessenkonflikte der Autoren	Keine bekannt			
Auftraggeber/Sponsoren	Keine Angabe			
Schlussfolgerungen der Autoren	Die statistische Wirksamkeit von SSRI-Präparaten ist größer als die statistische Wirksamkeit von Placebos, jedoch liegt die beobachtete Effektgröße unter den empfohlenen Richtwerten des NICE. SSRI-Präparate erreichen nur bei sehr schwer depressiven Patienten (HRSD >28) klinische Effizienz nach NICE. Es konnten keine Unterschiede zwischen den verschiedenen SSRI-Präparaten festgestellt werden.			
Bemerkungen	Nicht nachvollziehbar ist die Einschränkung der Literatursuche auf die Jahr 1987 bis 1999, obwohl die Studie im Jahr 2008 publiziert wurde.			

HRSD = Hamilton Rating Scale of Depression, std. = standardisiert

* Vom NICE empfohlene Differenz = 3

** Vom NICE empfohlene Differenz = 0,5

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle A. 3: Taylor et al. (2006)

Early Onset of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor. Antidepressant Action: Systematic Review and Meta-analysis							
Forschungsfrage(n)/ Studienziel(e)	Ziel ist es zu testen, ob SSRI-Präparate verspätet (nach einigen Wochen) oder bereits ab der ersten Woche ihre Wirksamkeit zeigen.						
Studiendesign	Systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse						
Literaturdatenbanken	Central, The Cochrane Library						
Suchzeitraum	Bis einschließlich 2005						
Land/Ort	Keine Angabe						
Methodik (soweit angegeben)	Die Suche wurde auf publizierte, randomisierte Studien mit mindestens 2 Ergebnispunkten in 4 Wochen für SSRI-Präparate mit Zulassung in Großbritannien eingeschränkt. Diagnose: unipolare Depression. Ausgeschlossen wurden Studien mit Patienten >65 Jahre und Patienten mit speziellen Komorbiditäten.						
Inkludierte Primärstudien	16 Artikel (25 Studien) mit insgesamt 3.883 Patienten, davon erhielten 2.260 SSRI-Präparate (Fluoxetine, Hydrochloride, Fluvoxamine Maleate, Citalopram Hydrobromide oder Hydrochloride, Escitalopram Oxalate, Sertraline Hydrochloride und Paroxetin Hydrochloride) und 1.623 Placebos, wurden identifiziert um Werte auf der HRSD bzw. MADRS zu vergleichen.						
Ergebnisse*	Der inkrementelle Behandlungseffekt ist in der ersten Woche am größten und nimmt bis zur sechsten Woche stetig ab.						
		Wochen					
		1	2	3	4	5	6
	Differenz der Verbesserung auf der HRSD**	1	1,5	2,2	3,3	2,8	3,3
	Differenz der Verbesserung auf der MADRS	0,09	0,13	0,25	0,3	0,7	0,35
Differenz der Verbesserung im std. Mittel***	0,1	0,2	0,22	0,24	0,26	0,27	
Mögliche Interessenkonflikte der Autoren	Keine bekannt						
Auftraggeber/Sponsoren	Wellcome Trust Research Fellowship und Young Investigator Award von der National Alliance for Research on Schizophrenia and Depression						
Schlussfolgerungen der Autoren	SSRI-Präparate entfallten ihre Wirksamkeit schon ab der ersten Behandlungswoche, und nicht wie bisher angenommen erst zu einem späteren Zeitpunkt.						
Bemerkungen	Die Methode zur Bewertung der Wirksamkeit von SSRI-Präparaten (inkrementeller Behandlungseffekt) ist aus mathematischer und medizinischer Sicht fraglich. Die statistische Signifikanz wird angegeben. Die Richtwerte für die klinische Signifikanz nach Vorgabe des NICE wird nur in Ausnahmefällen erreicht. Der Ausschluss von Patienten/Patientinnen mit Komorbiditäten kann die Studienergebnisse verfälschen (vgl. unten, Deshauer et al.).						

HRSD = Hamilton Rating Scale of Depression, MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

* Die Ergebnisse werden nicht explizit angegeben und mussten von einer Grafik abgelesen werden. Daher können die angegebenen Zahlen von den exakten Werten abweichen. Unter "Differenz" wird der Unterschied zwischen SSRI-Präparat und Placebo angegeben.

** Vom NICE empfohlene Differenz = 3

*** Vom NICE empfohlene Differenz = 0,5

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle A. 4: Deshauer et al. (2008)

Selective serotonin reuptake inhibitors for unipolar depression: a Systematic review of classic long-term randomized controlled				
Forschungsfrage(n)/ Studienziel(e)	Die Analyse der Wirksamkeit und Akzeptanz von SSRI-Präparaten bei ein- bis zweijähriger Theraphiedauer			
Studiendesign	Systematische Übersichtsarbeit			
Literaturdatenbanken	Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCRCT)			
Suchzeitraum	Einschließlich erste Maiwoche 2007 in Medline, einschließlich 18 Kalenderwoche 2007 in Embase, 2003 bis einschließlich zweites Quartal 2007 im CCRCT			
Land/Ort	Keine Angabe			
Methodik (soweit angegeben)	Randomisierte kontrollierte Studien mit einer Mindestdauer von 6 Monaten. Patienten/Patientinnen >18 Jahre mit Diagnose: unipolare Depression.			
Inkludierte Primärstudien	6 von ursprünglich 2.693 Studien (Sertraline, Citalopram, Paroxetin) mit 1.299 Patienten/Patientinnen bei einer Studiendauer zwischen 6 - 8 Monaten.			
Ergebnisse		Komorbidität*	Keine Kommorbidität*	Gesamt SSRI dominiert
	Ansprechen auf die Therapie**	Keine Dominanz OR 0,84-2,06	SSRI dominiert OR 1,11-4,08	OR 1,12-2,48
	Nachlass der Depression***	Keine Dominanz OR 0,44-1,72	SSRI dominiert OR 1,41-3,01	Keine Dominanz OR 0,84-2,32
	Akzeptanz der Therapie****			Keine Dominanz OR 0,67-1,14
Mögliche Interessenkonflikte der Autoren	Keine bekannt			
Auftraggeber/Sponsoren	Keine Angabe			
Schlussfolgerungen der Autoren	Bei der Akzeptanz der Therapie und dem Nachlassen der Depression ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen SSRI-Präparaten und Placebos erkennbar, beim Ansprechen auf die Therapie ist eine Dominanz von SSRI vorhanden. Die Aussagekraft dieser systematischen Übersichtsarbeit ist aufgrund von Schwächen der Primärstudien (48 % Ausfallsquote bei maximal empfohlenen 15 %) kritisch zu hinterfragen. Die Autoren empfehlen die Durchführung von Studien mit einer Dauer zwischen 1 - 2 Jahren.			
Bemerkungen	Das Studienziel wurde von den Autoren nicht erreicht, da nur Studien mit einer Dauer von maximal 8 Monaten identifiziert wurden. Die statistische Signifikanz wird angegeben. Die Betrachtung der klinischen Signifikanz nach Vorgabe des NICE ist aufgrund fehlender Daten nicht möglich. 5 der 6 Primärstudien wurden kommerziell gesponsert.			

HRSD = Hamilton Rating Scale of Depression, OR = Quotenverhältnis (Odds Ratio), angegeben im Konfidenzintervall von 95 %

* Patienten mit oder ohne Komorbidität

** Verbesserung der Werte auf der HRSD um mind. 50 %

*** Ein Wert kleiner oder gleich 7 auf der HRSD

**** Abbruch der Therapie

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle A. 5: Barbui et al. (2008)

Effectiveness of Paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: A systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials		
Forschungsfrage(n)/ Studienziel(e)	Analyse der Wirksamkeit von Paroxetin, einem SSRI-Präparat, im Vergleich mit einem Placebo.	
Studiendesign	Systematische Übersichtsarbeit	
Literaturdatenbanken	Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Controlled Trials Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCRCT), GlaxoSmithKline Clinical Trial Register, Medline, Embase	
Suchzeitraum	Bis einschließlich Dezember 2006	
Land/Ort	Keine Angabe	
Methodik (soweit angegeben)	Randomisierte kontrollierte Studien mit Patienten/Patientinnen >18 Jahre mit der Diagnose mittelschwere bis starke Depression.	
Inkludierte Primärstudien	41 Studien (29 veröffentlichte, 11 unveröffentlichte). 3.704 Patienten/Patientinnen erhielten Paroxetin und 2.687 Placebos.	
Ergebnisse		Resultat
		Keine Dominanz
	Abbruch der Studie ohne Angabe von Gründen	RR 0,88-1,11
	Abbruch der Studie aufgrund von Nebenwirkungen	Paroxetin dominiert RR 1,44-2,18
	Ansprechen auf die Therapie*	Paroxetin dominiert RR 0,77-0,9
	Differenz der Verbesserung im std. Mittel der HRSD**	Paroxetin dominiert 0,31
Mögliche Interessenkonflikte der Autoren	Keine Bekannt	
Auftraggeber/Sponsoren	Keine Angabe	
Schlussfolgerungen der Autoren	Bei der Anzahl der abgebrochenen Studien konnte keine statistische Überlegenheit von Paroxetin oder einem Placebo nachgewiesen werden. Alle anderen Ergebnisse liefern statistische Überlegenheit des SSRI-Präparats Paroxetin.	
Bemerkungen	Die Wirksamkeit eines Präparats an den Studienaustritten zu messen, ist fraglich. Die statistische Signifikanz wird angegeben. Die Betrachtung der klinischen Signifikanz nach Vorgabe des NICE ist aufgrund fehlender Daten (Ausnahme standardisiertes Mittel) nicht möglich. Nur 4 der 40 Studien betrachten Patienten/Patientinnen mit leichter bis mittelschwerer Depression.	

RR = relatives Risiko, angegeben im Konfidenzintervall von 99 %
std. = standardisiert

* Keine Verbesserung der Werte auf der HRSD um mind. 50 %. Der RR-Wert <1 impliziert keine Verbesserung der HRSD Werte für Placebos. Paroxetin dominiert daher das Ansprechen der Therapie.

** Vom NICE empfohlene Differenz = 0,5

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabellen zur Sicherheit von SSRI-Präparaten

Tabelle A. 6: *Segraves et al. (2007)*

Sexual dysfunction associated with antidepressant therapy	
Forschungsfrage(n)/ Studienziel(e)	Darstellung von Inzidenz und unterschiedlichen Formen von sexuellen Funktionsstörungen im Zusammenhang mit antidepressiver Therapie.
Studiendesign	Systematische Übersichtsarbeit
Literaturdatenbanken	Keine Angabe
Suchzeitraum	Keine Angabe
Land/Ort	USA
Methodik (soweit angegeben)	Keine Angabe
Inkludierte Primärstudien	47 Primärstudien
Ergebnisse	Es besteht ein komplexes Zusammenspiel zwischen sexueller Dysfunktion, Depression und antidepressiver Pharmakotherapie. Anorgasmie: 30–40 % aller Patienten unter antidepressiver Therapie Herabgesetzte Libido und verminderte erektile Funktion: 10–20 % Priapismus nach der Einnahme von Paroxetin, Sertralin Fluoxetin und Citalopram: Fallberichte. Gesteigertes sexuelles Verhalten und spontane Orgasmen: Fallberichte. Alle SSRI können sexuelle Funktionsstörungen hervorrufen (Paroxetin: relative höhere Raten, Fluvoxamin: relativ geringere Raten), die meist noch vor Einsatz der antidepressiven Wirkung auftreten, sich unter Dauertherapie der nach dem Absetzen normalisieren. Die Ursache scheint multifaktoriell zu sein.
Mögliche Interessenkonflikte der Autoren	Keine bekannt
Auftraggeber/Sponsoren	Keine Angabe
Schlussfolgerungen der Autoren	An das potenzielle Auftreten von sexuellen Funktionsstörungen unter antidepressiver Therapie sollte von Seiten des verschreibenden Arztes gedacht werden. Ziel sollte sein, den erwünschten antidepressiven Effekt möglichst groß und die sexuelle Nebenwirkungsrate möglichst klein zu halten.
Bemerkungen	Bei der Erhebung von sexuellen Nebenwirkungen ist eine gezielte Befragung des Patienten die Methode der Wahl. Die Inzidenz kann unterschätzt werden in Studien, die auf Selbsteinschätzung von Patienten beruhen.

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle A. 7: *Barbui et al. (2008)*

Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: A systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials	
Forschungsfrage(n)/ Studienziel(e)	Analyse der Verträglichkeit von Paroxetine, einem SSRI-Präparat, im Vergleich mit einem Placebo.
Studiendesign	Systematische Übersichtsarbeit
Literaturdatenbanken	Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Controlled Trials Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCRCT), GlaxoSmithKline Clinical Trial Register, Medline, Embase
Suchzeitraum	Bis einschließlich Dezember 2006
Land/Ort	Keine Angabe
Methodik (soweit angegeben)	Randomisierte kontrollierte Studien mit Patienten/Patientinnen >18 Jahre mit der Diagnose mittelschwere bis starke Depression.

Fortsetzung Tabelle A. 7

Inkludierte Primärstudien	41 Studien (29 veröffentlichte, 11 unveröffentlichte). 3.704 Patienten/Patientinnen erhielten Paroxetine und 2.687 Placebos.
Ergebnisse	Signifikant mehr Patienten in der Medikamentengruppe (n=3.704) als in der Placebogruppe (n=2.687) berichten über das Auftreten von Nebenwirkungen (RR: 1,15; CI: 1,11–1,19), brechen die Studie wegen Nebenwirkungen ab (RR: 1,77; CI: 1,44 - 2,18) oder haben suizidale Absichten (OR: 2,55; CI: 1,17–5,54). Kein Unterschied besteht bzgl. tatsächlich ausgeübtem Suizid. Schweregrad der Depression und Dosishöhe der SSRI-Therapie haben keinen Einfluss auf die Ergebnisse.
Mögliche Interessenkonflikte der Autoren	Keine bekannt
Auftraggeber/Sponsoren	Keine Angabe
Schlussfolgerungen	Mehr Patienten unter SSRI als unter Placebo berichten über das Auftreten von Nebenwirkungen, brechen wegen des Auftretens von Nebenwirkungen die Studie ab oder haben suizidale Absichten. Die Ergebnisse sind unbeeinflusst von dem Schweregrad der Depression und der Dosishöhe der SSRI-Therapie.
Bemerkungen	Paroxetin wird gewählt, da es die meist verschriebene Substanz aus der Medikamentengruppe der SSRI ist und da rezent vermehrte Sicherheitsbedenken bzgl. erhöhtem Risiko für das Auftreten von suizidalen Absichten unter laufender Paroxetintherapie geäußert werden.

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle A. 8: Rottmann et al. (2007)

SSRI and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion	
Forschungsfrage(n)/ Studienziel(e)	Darstellung der Inzidenz, Pathomechanismus, Symptome, Diagnose und Therapieoptionen des SIADH anhand eines Fallberichtes.
Studiendesign	Fallbericht
Literaturdatenbanken	Keine Angabe
Suchzeitraum	Keine Angabe
Land/Ort	USA
Methodik (soweit angegeben)	Keine Angabe
Inkludierte Primärstudien	Keine Angabe
Ergebnisse	Inzidenz in Deutschland: 0,06 %. Pathomechanismus: noch nicht gänzlich geklärt Symptome und Diagnose: vorest asymptomatisch; in weiterer Folge mit allgemeinem Krankheitsgefühl, zerebralen Ödemen und neurologischen Symptomen. Die Hyponaträmie kann ein potenziell lebensbedrohliches Ausmaß erreichen und ist sowohl klinisch, als auch diagnostisch das Leitsymptom des SIADH. Therapie: sofortigen Absetzen des auslösenden Medikamentes, strikte Wasserrestriktion, Natriumsubstitution, präventive Maßnahme (regelmäßige Kontrollen des Serum-Natriumspiegels).
Mögliche Interessenkonflikte der Autoren	Keine bekannt
Auftraggeber/Sponsoren	Keine Angabe
Schlussfolgerungen der Autoren	Die Autoren verweisen auf die Notwendigkeit von bislang fehlenden prospektiven Studien
Bemerkungen	Keine

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle A. 9: Yuan et al. (2006)

Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk of Upper GI Bleeding: Confusion or Confounding?	
Forschungsfrage(n)/ Studienziel(e)	Analyse des Zusammenhanges zwischen einer SSRI-Therapie und dem Risiko für das Auftreten einer oberen Gastrointestinalblutung.
Studiendesign	Systematische Übersichtsarbeit
Literaturdatenbanken	Medline, EMBASE, Cochrane databases, Handuche
Suchzeitraum	Bis Mai 2005
Land/Ort	Kanada
Methodik (soweit angegeben)	Observations- und Interventionsstudien
Inkludierte Primärstudien	Vier prospektive Studien (eine Fall-Kontrollstudie und drei Kohortenstudien) und drei retrospektive Arbeiten (Kohortenstudien). Studien zum Thema „SSRI-Therapie und Risiko für allgemeine Blutungsereignisse“. Eine retrospektive Fall-Kontrollstudie, eine Untersuchung von 147 Patienten nach ischämischem Schlaganfall, eine Fall-Kontroll-Studie und eine Beobachtungsstudie.
Ergebnisse	Inzidenz der oberen gastrointestinalen Blutung: 7,1 pro 1.000 Personen-Jahre / ein Ereignis auf 8.000 SSRI-Verschreibungen. Das adjustierte Risiko für eine obere Gastrointestinalblutung ist unter SSRI-Therapie um 2,6–3,6-fach grösser als ohne SSRI-Therapie. Die Kombinationstherapie von SSRI und NSAIDs oder Aspirin erhöht das relative Risiko auf das 5– 7,2-, bzw. 12–15,6-Fache im Vergleich zu keiner Therapie und um das 1,7–, bzw. 2,8-Fache im Vergleich zur SSRI-Monotherapie. Es zeigt sich kein Zusammenhang zwischen SSRI-Therapie und dem Auftreten eines perforierten Magengeschwürs. Dosis und Behandlungsdaür haben keinerlei Einfluss auf das Blutungsrisiko. Es zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Häufigkeit der oberen Gastrointestinalblutungsereignisse und Ausmaß der Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme. Das Risiko für eine obere Gastrointestinalblutung ist höher unter SSRI-Therapie als unter antidepressiver Therapie mit anderen Substanzen.
Mögliche Interessenkonflikte der Autoren	Keine bekannt
Auftraggeber/Sponsoren	Keine Angabe
Schlussfolgerungen der Autoren	Es gibt nur wenig epidemiologische Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen einer SSRI-Therapie und dem Risiko einer oberen Gastrointestinalblutung. Die Evidenz eines solchen Zusammenhanges ist schwach. Einheitlich belegt ist ein Zusammenhanges zwischen einer Kombinationstherapie von SSRI mit NSAIDs oder Aspirin und dem Risiko einer oberen Gastrointestinalblutung. Bei Personen mit primär erhöhtem Blutungsrisiko ist ein Antidepressivum ohne serotonerge Wirkung einem SSRI vorzuziehen.
Bemerkungen	In vielen Arbeiten finden sich keine klaren Aussagen über die Blutungslokalisierung, keine separaten Analysen für milde und lebensbedrohliche Blutungen, keine Dokumentation des zeitlichen Zusammenhanges zwischen Therapiebeginn und dem Auftreten der Blutung, keine Kontrolle für sämtliche potenzielle Risikofaktoren für gastrointestinale Blutungen.

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle A. 10: Warner et al. (2006)

Antidepressant Discontinuation Syndrome	
Forschungsfrage(n)/ Studienziel(e)	Darstellung der Inzidenz, Symptome und Therapieoptionen des SIADH anhand eines Fallberichtes.
Studiendesign	Systematische Übersichtsarbeit
Literaturdatenbanken	Keine Angabe
Suchzeitraum	Keine Angabe
Land/Ort	USA
Methodik (soweit angegeben)	
Inkludierte Primärstudien	Keine Angabe
Ergebnisse	Inzidenz: bei 20 % der Patienten nach abruptem Absetzen einer mindestens sechs wöchigen antidepressiven Therapie. Symptome: grippeähnliche Beschwerden, Schlafstörungen, gesteigerte Erregbarkeit, Gleichgewichtsstörungen, Übelkeit, sensorische Störungen. Therapie: Wiederaufnahme der antidepressiven Therapie. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens ist höher unter Langzeittherapie und bei Substanzen mit kurzer Halbwertszeit.
Mögliche Interessenkonflikte der Autoren	Keine bekannt
Auftraggeber/Sponsoren	Keine Angabe
Schlussfolgerungen der Autoren	Dem Auftreten eines „SSRI-Absetzsyndroms“ kann durch Aufklärung der Patienten und der Ärzte vorgebeugt werden.
Bemerkungen	Das „SSRI-Absetzsyndrom“ ist oftmals Folge einer verminderten Patientencompliance.

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle A. 11: Serebruany et al. (2006)

Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Increased Bleeding Risk: Are We Missing Something?	
Forschungsfrage(n)/ Studienziel(e)	Darstellung der Häufigkeit, klinischen Charakteristika und Risiken von Blutungskomplikationen unter SSRI-Therapie
Studiendesign	Systematische Übersichtsarbeit
Literaturdatenbanken	Medline, Internet.
Suchzeitraum	Keine Angabe
Land/Ort	USA
Methodik (soweit angegeben)	
Inkludierte Primärstudien	120 Arbeiten aus der Medline, 50.000 Seiten aus dem Internet
Ergebnisse	Alle SSRI-Präparate haben plättcheninhibierende Eigenschaften. Häufig auftretende Blutungen: spontane Blutergüsse, Purpuren, Nasenbluten, Hautblutungen, perioperative Blutungen. Selten auftretende Blutungen: schwere Magen-Darmblutungen, zerebrale Blutungen, urogenitale Blutungen, retroperitoneale Blutergüsse, duodenale Blutergüsse, Blutungen im Bereich des Augenhintergrundes. Die Kombinationstherapie von SSRI und NSAIDs oder Aspirin erhöht das Blutungsrisiko. Es zeigt sich ein Zusammenhang zwischen Häufigkeit von Blutungen und Ausmaß der Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme und Zeitpunkt der SSRI-Verabreichung. Meist finden sich keine Auffälligkeiten in den laborchemischen Funktionstests.

Fortsetzung Tabelle A. 11

Mögliche Interessenkonflikte der Autoren	Keine bekannt
Auftraggeber/Sponsoren	Keine Angabe
Schlussfolgerungen der Autoren	Bei Personen mit primär erhöhtem Blutungsrisiko ist bei der Wahl der antidepressiven Pharmakotherapie besondere Vorsicht geboten.
Bemerkungen	Die Studie ist sehr allgemein gehalten ohne detaillierte quantitative Angaben.

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle A. 12: Boyer et al. (2005)

The Serotonin Syndrom	
Forschungsfrage(n)/ Studienziel(e)	Darstellung der Pathophysiologie, Inzidenz, klinischem Bild, Diagnose und Therapie des SSRI-induzierten Serotonin-Syndroms.
Studiendesign	Systematische Übersichtsarbeit
Literaturdatenbanken	Keine Angabe
Suchzeitraum	Keine Angabe
Land/Ort	USA
Methodik (soweit angegeben)	
Inkludierte Primärstudien	Keine Angabe
Ergebnisse	Pathophysiologie: überschießende Stimulierung der serotonergen Rezeptoren (im zentralen und peripheren Nervensystem). Inzidenz: bei 14–16 % aller Patienten mit Überdosierung eines SSRI-Präparates. Klinisches Bild: Symptomentrias psychische Veränderungen, Hyperaktivität des autonomen Nervensystems und neuromuskuläre Auffälligkeiten (in leichten Fällen: Tremor, Durchfall; in schweren Fällen: potenziell lebensgefährliche Hyperthermie). Leitsymptome: Myoklonus und Hyperreflexie (oftmals durch eine Muskelstarre maskiert). Diagnose: Laborchemische Tests sind nicht hilfreich, differentialdiagnostische Abklärung ist schwierig. Therapie: Absetzen der auslösenden Substanz, symptomatische Therapie, Verabreichung von 5-HT _{2A} -Antagonisten, Prävention.
Mögliche Interessenkonflikte der Autoren	Keine bekannt
Auftraggeber/Sponsoren	National Institute of drug abuse
Schlussfolgerungen der Autoren	Das Serotonin-Syndroms wird in seiner leichten Form oftmals nicht erkannt und kann ohne Intervention rasch in ein Zustandsbild mit dramatisch klinischer Verschlechterung übergehen. Durch Vermeidung von Kombinationstherapien und Früherkennung erster Warnsymptome kann die Entstehung eines schweren Serotonin-Syndroms verhindert werden.
Bemerkungen	

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle A. 13: Gunnell et al. (2005)

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) and suicide in adults: Meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review	
Forschungsfrage(n)/ Studienziel(e)	Analyse des Zusammenhanges zwischen SSRI-Therapie und suizidalem Verhalten
Studiendesign	Metaanalyse
Literaturdatenbanken	Report der „Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)“ über die Sicherheit von SSRI
Suchzeitraum	Keine Angabe
Land/Ort	Grossbritannien
Methodik (soweit angegeben)	Suizidales Verhalten wird durch drei Endpunkte (vollzogener Suizid, nicht-tödliches, selbstschädigendes Verhalten oder suizidale Gedanken) definiert.
Inkludierte Primärstudien	477 randomisierte kontrollierte Studien.
Ergebnisse	Gesamtrisiko für drei Endpunkte für Patienten unter SSRI-Therapie im Vergleich zu Placebo: Suizid: 0,85 (CI: 0,20–3,40); nicht-tödliches selbstschädigendes Verhalten: 1,57 (CI: 0,99–2,55); suizidale Gedanken: 0,77 (CI: 0,37–1,55) für suizidale Gedanken. Es zeigen sich nur relativ geringe Unterschiede zwischen den einzelnen SSRI-Präparaten.
Mögliche Interessenkonflikte der Autoren	Keine
Auftraggeber/Sponsoren	“MHRA's expert working group”
Schlussfolgerungen der Autoren	Die Ergebnisse zeigen einen schwachen Zusammenhang zwischen der Einnahme von SSRI und einem erhöhten Risiko für selbstschädigendes Verhalten.
Bemerkungen	Wichtige Limitierung: kurzer Beobachtungszeitraum (< 10 Wochen) der meisten analysierten Arbeiten.

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle A. 14: Fergusson et al. (2005)

Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: Systematic review of randomised controlled trials	
Forschungsfrage(n)/ Studienziel(e)	Analyse des Zusammenhanges zwischen SSRI-Therapie und suizidalem Verhalten
Studiendesign	Systematische Übersichtsarbeit
Literaturdatenbanken	Medline, Cochrane Collaboration's register
Suchzeitraum	Medline: 1967 bis Juni 2003; Cochrane Collaboration's register: bis November 2004
Land/Ort	Kanada
Methodik (soweit angegeben)	
Inkludierte Primärstudien	702 randomisierte kontrollierte Studien
Ergebnisse	In 345 aus 702 Studien zeigt sich mindestens ein Suizidversuch. Inzidenz: 4,9 Suizidversuche pro 1.000 Patienten mit schweren depressiven Episoden. Es zeigt sich eine höhere Rate an Suizidversuchen unter SSRI-Therapie als unter Placebo (OR: 2,28) und unter Psychotherapie (OR: 1,94). Kein unterschiedliches suizidales Risiko zwischen SSRI und trizyklischen Antidepressiva ist zu erkennen.
Mögliche Interessenkonflikte der Autoren	Keine bekannt
Auftraggeber/Sponsoren	Canadian Institutes of Health Research
Schlussfolgerungen der Autoren	Es zeigt sich ein Zusammenhang zwischen einer SSRI-Therapie und der Rate an Suizidversuchen
Bemerkungen	Limitierungen: geringe Fallzahlen, kurze Beobachtungszeiträume, hohe drop-out Raten, 10% der Studien geben keine Auskunft bzgl. suizidalem Verhalten

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung

Tabelle A. 15: Hansen et al. (2005)

Efficacy and Safety of Second-Generation Antidepressants in the Treatment of Major Depressive Disorders	
Forschungsfrage(n)/ Studienziel(e)	Vergleichsanalyse über die Sicherheit von sechs SSRI-Präparaten und vier Substanzen der Klasse der Antidepressiva der zweiten Generation
Studiendesign	Systematische Übersichtsarbeit
Literaturdatenbanken	Medline, Embase, PsychLit, Cochrane Library, International Pharmaceutical Abstracts
Suchzeitraum	Von Jänner 1980 bis Februar 2005
Land/Ort	USA
Methodik (soweit angegeben)	Bei der Datensynthese (Nebenwirkungen) wurden das durchschnittliche Auftreten von Nebenwirkungen und die Konfidenzintervalle (95%) für aufgetretene Nebenwirkungen errechnet.
Inkludierte Primärstudien	46 randomisierte kontrollierte Studien, 24 Beobachtungsstudien und Placebo-kontrollierte Studien
Ergebnisse	Übelkeit und Erbrechen sind seltener bei SSRI als bei den anderen Antidepressiva (mit signifikanten Unterschieden in sechs Studien), Sexuelle Funktionsstörungen häufiger unter Therapie mit Paroxetin und Sertralin als unter Therapie mit anderen Antidepressiva gefunden worden.
Mögliche Interessenkonflikte der Autoren	Die Autoren geben an von GlaxoSmithKline, Pfizer, Inc. und Ovation pharmaceuticals gesponsert zu sein.
Auftraggeber/Sponsoren	Oregon Drug Class Review Project
Schlussfolgerungen der Autoren	Insgesamt zeigt sich kein signifikanter Unterschied innerhalb der Antidepressiva der zweiten Generation
Bemerkungen	Die Autoren verweisen auf die Variabilität der Qualität und Quantität der Berichterstattung bei Verwendung offener Fragestellungen

Quelle: GÖG/BIQG-eigene Darstellung