

Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Hintergrund

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

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

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

jeweils bei erwachsenen Patienten mit Depression hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

Methoden

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

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

Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte doppelblinde Studien, die Bupropion XL, Mirtazapin oder Reboxetin bei Patienten mit Depression mit Placebo oder anderen chemisch definierten Antidepressiva (inkl. der Prüfwerkstoffe) oder Johanniskraut verglichen. Die Mindeststudiendauer betrug 6 Wochen für die Akutbehandlung, 6 Monate für die Rückfallprävention und 12 Monate in der Genesungsphase für die Rezidivprophylaxe. Die Studien mussten Ergebnisse zu mindestens einem der prädefi-

Health Technology Assessment im Auftrag des

nierten patientenrelevanten Endpunkte berichten (Remission, Änderung der depressiven Symptomatik [Response oder mittlere Änderung auf einer Depressionsskala], Änderung von Einzel- oder Begleitsymptomen der Depression, Rückfall / Rezidiv / Verschlechterung der depressiven Symptomatik [Studien zur Rückfallprävention und Rezidivprophylaxe], Mortalität, Suizidalität, Suizidversuche und Suizide, unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Komplikationsrate begleitender Krankheiten, gesundheitsbezogene Lebensqualität, soziales Funktionsniveau einschließlich Arbeits- und Erwerbsfähigkeit).

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

Ergebnisse

Reboxetin

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

Durch die Recherche in bibliografischen Datenbanken, öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen und Studienregistern wurden für Reboxetin 10 relevante Studien, die sicher eingeschlossen werden konnten, identifiziert. Von diesen Studien waren jedoch 3 bezüglich der antidepressiven Wirkung nicht auswertbar, weil die Publikationen nur Daten zu Teilpopulationen (für eine multinationale Studie waren ausschließlich Daten aus Großbritannien publiziert; eine Publikation zeigte ausschließlich Ergebnisse einer Subpopulation, für die Daten zur Kognition erhoben wurden) oder zu selektierten Zielgrößen (für eine Studie waren ausschließlich Daten zur sexuellen Dysfunktion publiziert) enthielten. Darüber hinaus wurden 6 potenziell relevante Studien identifiziert, die nicht eingeschlossen werden konnten, weil keine Vollpublikation vorlag und der Hersteller von Reboxetin (Pfizer) zum Zeitpunkt der Erstellung des Vorberichts nicht bereit war, vollständige Informationen zu allen Studien mit Reboxetin zur Verfügung zu stellen. Wegen der unzureichenden Kooperation des Herstellers von Reboxetin blieb unklar, ob weitere unveröffentlichte Studien vorlagen.

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

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

Health Technology Assessment im Auftrag des

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

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

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

Health Technology Assessment im Auftrag des

Tabelle 1: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien mit Reboxetin

Zielgröße	Ergebnis der Meta-Analysen bzw. Einzelstudien Gruppenunterschied [95 %-KI], p-Wert								
	RBX vs. Plc ^a	RBX vs. SSRI ^{a,b}	SSRI – einzelne Wirkstoffe				RBX vs. TZA ^a	TZA – einz. Wirkstoffe	
			RBX vs. FLU ^a	RBX vs. PAR ^a	RBX vs. CIT ^{b,c}	RBX vs. CIT ^{c,d}		RBX vs. IMI ^a	RBX vs. DOT ^c
Remission ^e	1,17 [0,91; 1,51] p=0,216	0,80 [0,67; 0,96] p=0,015	0,85 [0,62; 1,16] p=0,306	0,79 [0,59; 1,05] p=0,104	0,64 [0,26; 1,57] p=0,362	0,51 [0,32; 0,83] p=0,003 ^g	-	Heterogene Ergebnisse	k.A.
Response ^e	S: 11,43 [3,10; 42,12] p<0,001 ^c A: 1,05 [0,73; 1,50] p=0,796	0,80 [0,67; 0,95] p=0,010	0,82 [0,60; 1,12] p=0,212	0,79 [0,64; 0,99] p=0,040	0,67 [0,26; 1,70] p=0,53	0,60 [0,35; 1,03] p=0,058	Heterogene Ergebnisse	Heterogene Ergebnisse	0,60 [0,38; 0,96] p=0,04 ^g
HAMD- Gesamt- score	S: -1,52 [-2,14; -0,90] p<0,001 ^{c,f,g} A: -0,18 [-0,46; 0,09] p=0,193 ^{c,f}	Heterogene Ergebnisse	-0,09 [-0,27; 0,10] p=0,375 ^f	k.A. p=0,035 ^c 0,24 [0,02; 0,46] ^f	k.A.	1,9 [0,1; 3,6] p=0,034 0,22 [0,00; 0,44] ^f	Heterogene Ergebnisse	-0,06 [-0,25; 0,12] p=0,486 ^f	3,5 [1,7; 5,2] p<0,001 0,47 [0,23; 0,70] p<0,001 ^{f,g}
SUE	0,00 [-0,01; 0,01] p=0,776 ^h	0,00 [-0,01; 0,01] p=0,990 ^h	0,00 [-0,02; 0,01] p=0,578 ^h	0,00 [-0,01; 0,02] p=0,554 ^h	k.A.	0,97 [0,24; 3,95] p=1,0 ^e	Heterogene Ergebnisse	-0,02 [-0,05; 0,02] p=0,356 ^h	2,64 [0,50; 13,84] p=0,24 ^e

(Fortsetzung)

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

Zielgröße	Ergebnis der Meta-Analysen bzw. Einzelstudien Gruppenunterschied [95 %-KI], p-Wert								
	RBX vs. Plc ^a	RBX vs. SSRI ^{a,b}	SSRI – einzelne Wirkstoffe				RBX vs. TZA ^a	TZA – einz. Wirkstoffe	
			RBX vs. FLU ^a	RBX vs. PAR ^a	RBX vs. CIT ^{b,c}	RBX vs. CIT ^{c,d}		RBX vs. IMI ^a	RBX vs. DOT ^c
UE ^e	2,14 [1,59; 2,88] p<0,001	1,06 [0,82; 1,36] p=0,667	1,25 [0,89; 1,76]; p=0,192 M: 2,76 [1,28; 5,93]; p=0,010 F: 0,90 [0,51; 1,59]; p=0,724	0,90 [0,61;1,33] p=0,600	k.A.	1,57 [1,03; 2,38] p=0,04	1,31 [0,92; 1,86] p=0,137	1,12 [0,73; 1,73] p=0,591	1,76 [0,96; 3,24] p=0,07
Abbruch wegen UE ^e	2,21 [1,45; 3,37] p<0,001	Heterogene Ergebnisse	1,79 [1,06; 3,05] p=0,031	Heterogene Ergebnisse	k.A.	4,61 [2,15; 9,89] p<0,001	Heterogene Ergebnisse	0,69 [0,40; 1,21] p=0,199	2,03 [1,12; 3,68] p=0,02
Detaillierte Angaben zu den Ergebnissen finden sich im Hauptteil des Berichts a: Ergebnis einer Meta-Analyse (wenn nicht anders bezeichnet); b: ohne Langzeitakutstudie; c: Ergebnis(se) aus Einzelstudie(n); d: Langzeitakutstudie; e: Odds Ratio (wenn nicht anders bezeichnet); f: Cohen's d; g: kein Beleg für einen Nutzen bzw. Zusatznutzen wegen hohen Verzerrungspotenzials; h: Risikodifferenz									

Reboxetin in der Akuttherapie im Vergleich zu Placebo

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

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

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

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

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

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

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

Reboxetin in der Akuttherapie im Vergleich zu anderen Antidepressiva

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Reboxetin in der Rückfallprävention im Vergleich zu Placebo

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

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

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

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

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

Health Technology Assessment im Auftrag des

Landkarten der Beleglage für Reboxetin

Tabelle 2: Reboxetin – Landkarte der Beleglage für die Akutstudien

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

(Fortsetzung)

Tabelle 2 (Fortsetzung): Reboxetin – Landkarte der Beleglage für die Akutstudien

Zielgröße	RBX vs. Plc	RBX vs. SSRIa	RBX vs. FLU	RBX vs. PAR	RBX vs. CIT	RBX vs. CIT Langzeit	RBX vs. TZA	RBX vs. IMI	RBX vs. DOT
Abbruch wegen UE	R-	Keine –	R-	↔	k.A.	(R-)	Keine Aussage ^b	↔	(R-)
<p>R+ / R-: Beleg für eine Überlegenheit / Unterlegenheit von Reboxetin (R+) / (R-): Hinweis auf eine Überlegenheit / Unterlegenheit von Reboxetin ↔: kein Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen (↔): kein Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen bei unzureichender Datenlage leere Zellen: keine Daten vorhanden a: Befunde aus der einzigen Langzeitakutstudie nicht einbezogen b: wegen Heterogenität keine Nutzaussage im Vergleich zu der Wirkstoffklasse</p> <p>A: ambulant behandelte Patienten; CIT: Citalopram; DOT: Dothiepin; F: Frauen; FLU: Fluoxetin; IMI: Imipramin; k.A.: keine Angaben; M: Männer; PAR: Paroxetin; Plc: Placebo; S: stationär behandelte Patienten; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TZA: trizyklisches Antidepressivum; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>									

Tabelle 3: Reboxetin – Landkarte der Beleglage für die Rückfallpräventionsstudie

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

(Fortsetzung)

Tabelle 3 (Fortsetzung): Reboxetin – Landkarte der Beleglage für die Rückfallpräventionsstudie

Zielgröße	RBX vs. Plc Nicht auf Therapieresistenz hin eingeschränkte Population	BX vs. Plc Fluoxetin- esistente Population
Abbruch wegen UE	↔	↔
<p>R+ / R-: Beleg für eine Überlegenheit / Unterlegenheit von Reboxetin (R+) / (R-): Hinweis auf eine Überlegenheit / Unterlegenheit von Reboxetin ↔: kein Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen (↔): kein Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen bei unzureichender Datenlage</p> <p>k.A.: keine Angaben; Plc: Placebo; RBX: Reboxetin; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Mirtazapin

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

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

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

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

Tabelle 4: Zusammenfassung der Ergebnisse der Akutstudien mit Mirtazapin

Zielgröße	Ergebnis der Meta-Analysen bzw. Einzelstudien Gruppenunterschied [95 %-KI], p-Wert								
	MIR vs. Plc ^a	MIR vs. SSRI ^{a,b}	SSRI – einzelne Wirkstoffe				MIR vs. VEN ^c	MIR vs TRA ^c	MIR vs AMI ^c
			MIR vs. FLU ^a	MIR vs. PAR ^{a,b}	MIR vs. FLUV ^a	MIR vs. SER ^c			
Remission ^d	k.A. p=0,333 ^c	1,10 [0,91; 1,33] p=0,312	1,25 [0,86; 1,83] p=0,241	1,25 [0,90; 1,73] p=0,175	0,85 [0,56; 1,30] p=0,459	1,25 [-8,35; 10,86] ^j ; p=0,798 ^e k.A.: p=0,079 ^f	-0,4 [-11,9; 11,0] p=0,942 ^g	k.A.	k.A.
Response ^d	1,87 [1,36; 2,58] p<0,001	1,09 [0,86; 1,39] p=0,484	1,17 [0,82; 1,67] p=0,388	heterogene Ergebnisse	heterogene Ergebnisse	1,06 [-8,24; 10,35] ^j ; p=0,824 ^e k.A.: p=0,891 ^f	6,4 [-6,1; 18,9] p=0,317 ^g	k.A. p=0,39	k.A. p=0,531
Depressions- skala, Gesamtscore (HAMD)	heterogene Ergebnisse	-0,06 [-0,19; 0,07] p=0,376 ^h	-0,16 [-0,39; 0,07] p=0,182 ^h	heterogene Ergebnisse	heterogene Ergebnisse	-0,65 [-2,26; 0,97] p=0,431 ^{e,i} -0,60 [-2,48; 1,28] p=0,522 ^{f,i}	-0,91 [-2,77; 0,96] p=0,338 ⁱ	k.A. p=0,05	k.A. „n.s.“
SUE ^d	0,00 [-0,01; 0,02] p=0,561 ^j	0,00 [-0,01; 0,01] p=0,983 ^j	0,89 [0,28; 2,87] p=0,848	0,00 [-0,02; 0,02] p=0,659 ^j	1,37 [0,17; 11,37] p=0,768	k.A.: p=0,480 ^e k.A.: p=0,575 ^f	k.A. p=0,015 ^k	k.A.	k.A. p=0,558
UE ^d	heterogene Ergebnisse	1,00 [0,81; 1,22] p=0,972	1,28 [0,71; 2,31] p=0,416	1,06 [0,74; 1,51] p=0,760	0,85 [0,54; 1,33] p=0,468	k.A.: p=0,548 ^e k.A.: p=0,506 ^f	k.A. p=0,904	k.A.	k.A.
Abbruch wegen UE ^d	2,75 [1,28; 5,93] p=0,010	heterogene Ergebnisse	1,81 [1,03; 3,18] p=0,039	0,64 [0,42; 0,99] p=0,046	1,66 [0,85; 3,23] p=0,137	k.A.: p=0,002 ^{e,k} k.A.: p=0,041 ^{f,k}	k.A. p=0,22	k.A.	k.A. p=1,0

(Fortsetzung)

Tabelle 4 (Fortsetzung): Zusammenfassung der Ergebnisse der Akutstudien mit Mirtazapin

Zielgröße	Ergebnis der Meta-Analysen bzw. Einzelstudien Gruppenunterschied [95 %-KI], p-Wert								
	MIR vs. Plc ^a	MIR vs. SSRI ^{a,b}	SSRI – einzelne Wirkstoffe				MIR vs. VEN ^c	MIR vs TRA ^c	MIR vs AMI ^c
			MIR vs. FLU ^a	MIR vs. PAR ^{a,b}	MIR vs. FLUV ^a	MIR vs. SER ^c			
Sexuelle Dysfunktion ^l	k.A. p=0,300 ^c	0,06 [-0,11; 0,22] p=0,512 ^h	k.A. p=0,854 ^c	nicht erhoben	nicht erhoben	p=0,536/0,279 ^{e,m} p=0,642/0,196 ^{f,m}	p=0,967/0,305 ^m	nicht erhoben	nicht erhoben
<p>Detaillierte Angaben zu den Ergebnissen finden sich im Hauptteil des Berichts</p> <p>a: Ergebnis einer Meta-Analyse (wenn nicht anders bezeichnet); b: ohne Langzeitakutstudie; c: Ergebnis(se) aus Einzelstudie(n); d: Odds Ratio (wenn nicht anders bezeichnet); e: Studie mit depressiven Patienten ohne weitere Einschränkung; f: Studie mit SSRI-resistenten depressiven Patienten; g: Gruppenunterschied in %; h: Cohen's d; i: Gruppenunterschied für HAMD-Gesamtscore; j: Risikodifferenz; k: höhere Rate unter Mirtazapin; l: anhand CSFQ oder ASEX; m: Ergebnis für Frauen / Männer</p> <p>AMI: Amitriptylin; ASEX: Arizona Sexual Experience Questionnaire; CSFQ: Changes in Sexual Function Questionnaire; FLU: Fluoxetin; FLUV: Fluvoxamin; HAMD: Hamilton Depression Scale; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MIR: Mirtazapin; n.s.: nicht signifikant; PAR: Paroxetin; SER: Sertralin; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TRA: Trazodon; UE: unerwünschte Ereignisse; VEN: Venlafaxin XR</p>									

Mirtazapin in der Akuttherapie im Vergleich zu Placebo

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

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

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

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

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

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

Mirtazapin in der Akuttherapie im Vergleich zu anderen Antidepressiva

Die Mehrzahl der aktivkontrollierten Studien untersuchte die Kurzzeitakuttherapie (6 bis 8 Wochen). Zur Langzeitakuttherapie (24 Wochen) wurde eine Paroxetin-kontrollierte Studie identifiziert. Keine der aktivkontrollierten Studien und keine Meta-Analyse zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied in der **Remissionsrate** zwischen Mirtazapin und einem der aktiven Komparatoren. Damit gibt es in der Kurzzeitakuttherapie keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Mirtazapin bezüglich der Remission.

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

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

einen Zusatznutzen von Mirtazapin bezüglich der Remission, Response und der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik vor.

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

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

Ergebnisse zu Einzel- und Begleitsymptomen zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Mirtazapin und Paroxetin bezüglich der **Angst**. Bezüglich der **Kognition** ergaben sich (jeweils bei älteren Patienten) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Mirtazapin und Amitriptylin bzw. zwischen Mirtazapin und Paroxetin. In den Studien zu Einzel- und Begleitsymptomen fehlte der Nachweis eines Nutzens bezüglich der antidepressiven Zielgrößen. Die Ergebnisse zu Einzel- und Begleitsymptomen gehen deshalb nicht in die Nutzenbewertung ein, sondern werden hier nur ergänzend dargestellt.

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

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

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

Mirtazapin in der Rückfallprävention im Vergleich zu Placebo

In der Rückfallpräventionsstudie erlitten unter Mirtazapin statistisch signifikant weniger Patienten einen Rückfall als unter Placebo (Mirtazapin 20 %, Placebo 44 %, $p = 0,001$). Die Zunahme der depressiven Symptomatik, gemessen als mittlere Änderung auf der HAMD, war in der Rückfallpräventionsstudie unter Mirtazapin statistisch signifikant und relevant kleiner als unter Placebo (Mittelwert zu Studienende: Mirtazapin 6,1, Placebo 10,7, $p = 0,01$; Cohen's $d: -0,57 [-0,89; -0,25]$). Damit gibt es einen Hinweis auf einen Nutzen von Mirtazapin bezüglich der Rückfallprävention.

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

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

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

Landkarten der Beleglage für Mirtazapin

Tabelle 5: Mirtazapin – Landkarte der Beleglage für die Akutstudien

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

(Fortsetzung)

Tabelle 5 (Fortsetzung): Mirtazapin – Landkarte der Beleglage für die Akutstudien

Zielgröße	MIR vs. Plc	MIR vs. SSRib	MIR vs. FLU	MIR vs. PARc	MIR vs. SE	MIR vs. FLUV	MIR vs. VEN	MIR vs. TRA	MIR vs. AMI
Sexuelle Dysfunktion	↔ k.A.	↔	↔		↔ ↔		↔		

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

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

Tabelle 6: Mirtazapin – Landkarte der Beleglage für die Rückfallpräventionsstudie

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

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Mirtazapin – Landkarte der Beleglage für die Rückfallpräventionsstudie

	MIR vs. Plc
Zielgröße	
UE	↔
Abbruch wegen UE	(M-)
<p>M+ / M-: Beleg für eine Überlegenheit / Unterlegenheit von Mirtazapin (M+) / (M-): Hinweis auf eine Überlegenheit / Unterlegenheit von Mirtazapin ↔: kein Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen (↔): kein Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen bei unzureichender Datenlage</p> <p>MIR: Mirtazapin; Plc: Placebo; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Bupropion XL

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

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

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

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

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

Tabelle 7: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien mit Bupropion XL

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

(Fortsetzung)

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

Angst (HAMA) ^b	-1,24 [-2,03; -0,46] p=0,002 Cohen's d: -0,17 [-0,28; -0,06]	1,17 [-0,06; 2,39] p=0,062	nicht erhoben
Motivation und Energie (MEI) ^b	5,55 [2,66; 8,44] p<0,001 Cohen's d: 0,27 [0,12; 0,41]	-2,08 [-5,01; 0,85] p=0,164	nicht erhoben
Schmerz (VAS) ^b	nicht erhoben	nicht erhoben	-0,03 [-0,60; 0,55] p=0,921
<p> Detaillierte Angaben zu den Ergebnissen finden sich im Hauptteil des Berichts a: Odds Ratio (wenn nicht anders bezeichnet); b: gewichtete Mittelwertsdifferenz; c: Risikodifferenz; d: Cohen's d ASEX: Arizona Sexual Experience Scale; CSFQ: Changes in Sexual Funktion Questionnaire; HAMA: Hamilton Anxiety Scale; HAMD: Hamilton Depression Scale; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MEI: Motivation and Energy Inventory; Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire; SAD: Seasonal Affective Disorder; SDS: Sheehan Disability Scale; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; VAS: visuelle Analogskala; XL: XR: Extended release </p>			

Bupropion XL in der Kurzzeitakuttherapie

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

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

Der Einfluss von Bupropion XL auf das **soziale Funktionsniveau, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Angstsymptomatik** sowie auf die **Motivation und Energie der Patienten** war statistisch signifikant größer als der von Placebo. Weil die Relevanz der Effekte nicht sicher eingeschätzt werden konnte, ist der Nutzen bezüglich dieser Zielgrößen in der Kurzzeitakuttherapie jedoch nicht belegt. Im Vergleich von Bupropion XL und Venlafaxin XR traten bezüglich der oben genannten Zielgrößen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf (siehe Tabelle 7). Daher ergab sich kein Beleg für einen Zusatznutzen in der Kurzzeitakuttherapie.

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

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

Bupropion XL zur Prävention des Rückfalls in eine „Winterdepression“

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

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

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

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

Landkarten der Beleglage für Bupropion XL

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

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

(Fortsetzung)

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

Zielgröße	Bupropion XL vs. Placebo	Bupropion XL vs. Venlafaxin XR
Sexuelle Dysfunktion	↔	↔
<p>B+ / B-: Beleg für eine Überlegenheit / Unterlegenheit von Bupropion (B+) / (B-): Hinweis auf eine Überlegenheit / Unterlegenheit von Bupropion ↔: kein Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen (↔): kein Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen bei unzureichender Datenlage</p> <p>a: Definitionen: leicht / mittel depressiv: MADRS zu Studienbeginn ≤ 30; schwer depressiv: MADRS zu Studienbeginn > 30 b: Der geringere Schaden von Bupropion XL gegenüber Placebo geht auf SUE in der Placebogruppe zurück, die mit der Verschlechterung der Grunderkrankung einhergehen (SUE zu Suizidalität bzw. verschlechterter Depression). Insofern spiegelt dieser Unterschied auch einen Nutzenaspekt wider, der sich in den entsprechenden Zielgrößen (z. B. Response) auch gezeigt hat.</p> <p>MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; XL, XR: Extended release</p>		

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

Zielgröße	Bupropion XL vs. Placebo
Rückfallrate Studienende	B+
Depressionsskala Gesamtscore (HAMD-24-SAD)	↔
Depressions-skala Gesamtscore (HAMD-17)	↔
Schmerz	↔
Mortalität	(↔) (keine Ereignisse)

(Fortsetzung)

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

Suizidalität	(↔) (keine Ereignisse)
Suizidversuche und Suizide	(↔) (keine Ereignisse)
SUE	↔
UE	↔
Abbruch wegen UE	↔
<p>B+ / B-: Beleg für eine Überlegenheit / Unterlegenheit von Bupropion (B+) / (B-): Hinweis auf eine Überlegenheit / Unterlegenheit von Bupropion ↔: kein Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen (↔): kein Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen bei unzureichender Datenlage</p> <p>HAMD-17: Hamilton Depression Rating Scale (17-Item Version); HAMD-24-SAD: HAMD (24-Item Version); SAD: Seasonal Affective Disorder; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; XL: Extended release</p>	

Fazit

Reboxetin

Reboxetin in der Akuttherapie

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

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

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

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

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

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

Reboxetin in der Rückfallprävention

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

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

Mirtazapin

Mirtazapin in der Akuttherapie

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

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

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

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

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

Bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse gibt es einen Hinweis auf einen größeren Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu Venlafaxin XR in der Kurzzeitakuttherapie. Die weiteren aktiven Vergleiche zeigten bezüglich unerwünschter Ereignisse keine Belege für einen größeren oder geringeren Schaden

von Mirtazapin. Ein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu anderen Antidepressiva bezüglich der sexuellen Dysfunktion liegt nicht vor.

Mirtazapin in der Rückfallprävention

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

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

Bupropion XL

Bupropion XL in der Kurzzeitakuttherapie

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

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

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

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

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

Bupropion XL zur Prävention des Rückfalls in eine „Winterdepression“

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

Health Technology Assessment im Auftrag des

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

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

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

Abschließender Kommentar

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

Der deutsche Volltext ist erhältlich unter

https://www.iqwig.de/download/A05-20C_Abschlussbericht_1-1_Bupropion_Mirtazapin_und_Reboxetin_bei_Depressionen.pdf