DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 58, S. 59; Ausgabe 08 / 2024

REDUCE – eine kontrollierte Studie zur hausärztlichen Unterstützung beim Absetzen von Antidepressiva [CME]

Wie in allen Industrienationen nehmen auch in Deutschland die Verordnungen von Antidepressiva (AD) seit Jahren kontinuierlich zu, besonders die der Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI; z.B. Citalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin). Innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung haben die verordneten SSRI-Tagesdosen (DDD: Daily Defined Doses) zwischen 2013 und 2022 um 45% zugenommen, von 596 auf 860 Mio. [1]. Zählt man 342 Mio. DDD Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI; z.B. Venlafaxin, Duloxetin), 208 Mio. DDD Mirtazapin und weitere, seltener verordnete AD hinzu, summieren sich die Verordnungen auf > 1,5 Mrd. DDD. Somit werden rund 5% der Deutschen über ein ganzes Jahr mit einem AD versorgt. In den USA ist der Wert noch viel höher. Nach einer Erhebung aus dem Jahr 2013 erhielten dort sogar 12% aller Erwachsenen mindestens einmal ein Antidepressivum verordnet; bei etwa 10% handelte es sich um eine Mehrfachverordnung [2].

AD sind indiziert bei einer „Major Depression“. Manche haben auch eine Zulassung für die Behandlung von Angst- und Zwangsstörungen, Bulimie oder von polyneuropathischen Schmerzen. AD werden aber auch sehr häufig bei leichteren Depressionen, Erschöpfungszuständen, Schlafstörungen, Fatigue, Migräne und einigen weiteren gesundheitlichen Störungen verordnet – oft ohne Evidenz und außerhalb der Zulassung („off label“). AD werden darüber hinaus oft nicht zeitlich begrenzt, sondern über viele Jahre verordnet, obwohl eine längere Behandlung nur für Patienten mit Depressionen und hohem Rückfallrisiko empfohlen wird. Es gibt Erhebungen, wonach 30-50% der AD-Dauerverordnungen unbegründet sind [3].

Die großzügige und offenbar bedenkenlose Langzeitverordnung von AD ist auch deshalb verwunderlich, weil die damit verbundenen Risiken ausreichend bekannt sind. Dazu zählen die sehr häufigen sexuellen Funktionsstörungen, Gewichtszunahme und damit verbundene negative metabolische Effekte, ein höheres Blutungs- und Arrhythmierisiko, kognitive Beeinträchtigungen, Stürze, Elektrolytentgleisungen, Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit, Suizidversuche u.v.m. (vgl. [4]).

Ein weiteres Problem, besonders bei der Langzeitverordnung, sind die mitunter großen Schwierigkeiten beim Absetzen von AD. Es gibt teils bizarre Absetzsymptome, pharmakodynamische Gegenreaktionen („rebound“) sowie Rückfälle der Erkrankung und Symptome, die im Einzelfall nur schwer voneinander unterschieden werden können und auch Suizidalität (vgl. [5]). Nach einer aktuellen systematischen Übersicht und Metaanalyse von 79 Studien mit AD beträgt die Inzidenz von Absetzsymptomen 31%, im Vergleich zu 17% nach Absetzen von Plazebo [6]. Dies und die Unsicherheiten bezüglich „Rebound“-Phänomenen und Krankheitsrückfällen führen häufig zum Abbruch oder zur Weiterverordnung der AD. So verwundert es denn auch nicht, dass unstrukturierte

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Absetzversuche nur bei weniger als einem von 10 Patienten erfolgreich sind [3]. Bei strukturierter Begleitung kann die Erfolgsquote auch im Bereich der hausärztlichen Behandlung auf 40% steigen [6]. Solch eine begleitete AD-Entwöhnung ist jedoch aufwändig und nicht immer umzusetzen. Daraus entstand die Idee, dies virtuell zu unterstützen.

In einer aus öffentlichen Forschungsmitteln finanzierten, offenen, zweiarmigen Nichtunterlegenheitsstudie mit dem Akronym REDUCE wurde eine Telefon- und internetbasierte Unterstützung des AD-Absetzens im Rahmen der Primärversorgung getestet [3]. Dabei wurde ein durch die Universität Southampton entwickeltes Programm namens „ADvisor" angewendet. Dieses stellt in Form von Modulen Patienten und Ärzten spezielle Informationen zur Verfügung, u.a. zum Ausschleichen der Medikamente und zum Umgang mit Krankheitsrückfällen und den damit verbundenen Ängsten. Außerdem beinhaltet es auch Elemente einer kognitiven Verhaltenstherapie und Strategien bei allfälligen Problemen, z.B. Telefonkontakte.

Methodik: Randomisiert wurden 131 britische Hausarztpraxen, 66 Interventionspraxen und 65 Kontrollpraxen. Die Hausärztinnen und Hausärzte rekrutierten über 3,3 Jahre Patienten, die mindestens 2 Jahre lang ein AD einnahmen, die ihnen für ein Absetzen ausreichend stabil erschienen und die bereit und willens hierzu waren.

Die Arztpraxen im Interventionsarm und deren Patienten erhielten via Internet Zugang zum ADvisor-Programm. Der Zugriff war jedoch nicht obligat. Nutzungen wurden aber aufgezeichnet, um dessen Effekte abzuschätzen („per protocol"). Den Patienten im Interventionsarm wurden auch drei strukturierte Telefongespräche mit einem „NHS Talking Therapies Psychological Well-being Practitioner" (PWP) angeboten, bei Bedarf auch mehr. Patienten und Ärzte in den Kontrollpraxen wurden nur darüber informiert, dass sie die AD-Dosen möglichst schrittweise reduzieren sollten. Eine strukturierte Schulung fand nicht statt.

Die Patienten wurden zu Beginn sowie nach 3, 6, 9 und 12 Monaten untersucht. Primärer Studienendpunkt war der PHQ-9-Wert nach 6 Monaten. Dieser „Patient Health Questionnaire No. 9" misst die Schwere der Symptome einer depressiven Störung. Der Score liegt zwischen 0-27 Punkten, wobei mit dem Punktwert die Schwere der Depression ansteigt. Als klinisch relevant wird eine Veränderung um 1,7 Punkte angesehen. Es erfolgten viele weitere Messungen (insgesamt 13 verschiedene Tests), u.a. zum Gelingen des Absetzens (Definition: mind. 8 Wochen ohne AD), dem Auftreten von Entzugssymptomen sowie zur Angstsymptomatik oder zur Lebensqualität.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 6.725 Personen von den Hausarztpraxen zur Studienteilnahme eingeladen. Nur 550 (8,2%) zeigten sich interessiert, 330 erfüllten die Einschluss- und hatten keine Ausschlusskriterien. Insgesamt 325 Personen wurden eingeschlossen, davon 178 in die Interventions- und 147 in die Kontrollpraxen. 68,6% waren Frauen, das mittlere Alter betrug 54 Jahre und der PHQ-9-Wert betrug 4,2 bzw. 4,3 Punkte. 38% gaben an, in ihrem Leben mindestens zwei, 20% eine und 41% noch nie eine Depression gehabt zu haben.

Die Nachbeobachtung war nach 6 Monaten bei 276 Personen (83%) und nach 12 Monaten bei 240 Personen (72%) vollständig. Das ADvisor-Instrument wurde von zwei Dritteln der Patienten im

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Interventionsarm mindestens einmal genutzt, am häufigsten das Modul zum Umgang mit Entzugssymptomen.

Das Absetzen der AD (mind. 8 Wochen) gelang in beiden Armen bei 4 von 10 Patienten: im Interventionsarm waren nach 6 Monaten 45,5% ohne AD und im Kontrollarm 41,9%. Nach 12 Monaten betrugen die Abstinenzraten 43,8% bzw. 38%. Die Unterschiede sind statistisch jeweils nicht signifikant (n.s.). Die genauen Gründe des Scheiterns werden in der Arbeit nicht genannt. Es gibt auch keine Subgruppenanalysen, z.B. hinsichtlich der verwendeten AD oder der Behandlungsindikation.

Der PHQ-9-Score nach 6 Monaten (primärer Studienendpunkt) betrug im Interventionsarm 4,0 und im Kontrollarm 5,0 (n.s.). Entzugssymptome waren etwas häufiger im Kontrollarm („DESS Withdrawal Symptoms Scale“: 11,8 vs. 12,8 Punkte; p = 0,02), ansonsten fanden sich bei keinem weiteren der durchgeführten Tests (z.B. zur Angstsymptomatik oder Lebensqualität) signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Auch die Auswertung der Nutzer des ADvisor-Instruments zeigte kein anderes Ergebnis.

Es wurden 69 unerwünschte Ereignisse (UAE) gemeldet, 28 im Interventionsarm und 22 im Kontrollarm (n.s.), davon 11 schwerwiegende. Neun davon waren Krankenhauseinweisungen, die nicht mit der Studie in Zusammenhang standen. Jeweils ein Patient in beiden Armen wurde wegen eines Rückfalls einer Angststörung bzw. wegen geäußerter Suizidgedanken eingewiesen.

Diskussion: Ein besonders bemerkenswertes Ergebnis dieser Studie ist die Beobachtung, dass 6 von 10 Patienten, die über mehr als 2 Jahre aus unterschiedlichen Gründen AD einnahmen und willens waren, diese abzusetzen, das nicht schafften – auch nicht, wenn sie von ihren Hausärzten dabei intensiv unterstützt wurden. Auch die getestete Telefon- und Internetbasierte Unterstützung scheint die Erfolgsrate nicht zu erhöhen, wobei diese nur von zwei Dritteln genutzt wurde. Dennoch lohnt sich das hausärztliche Engagement, denn ohne diese Unterstützung und ohne ein strukturiertes Vorgehen sind die Erfolgsraten noch wesentlich geringer (ca. 10%).

Tabelle 1
Ergebnisse der CHANCE-3- und CONVINCE-Studie (nach 12 und 13)

Parameter	CHANCE-3-Studie			CONVINCE-Studie		
Dauer	90 Tage			Bis zu 4 Jahre, im Mittel 34 Monate		
Therapie	Colchicin 0,5 mg/d	Plazebo	Vergleich	Colchicin + ST 0,5 mg/d	Standard-therapie (ST)	Vergleich
Teilnehmer (n)	4.176	4.167		1.569	1.575	
Primärer kombinierter Endpunkt n (%)	264 (6,3)	270 (6,5)	HR: 0,98 (0,83-1,16) p = 0,79	153 (9,8)	185 (11,7)	HR: 0,84 (0,68-1,05) p = 0,12
Ischämischer Schlaganfall n (%)	257 (6,2)	263 (6,3)	HR: 0,98 (0,82-1,16)	108 (6,9)	136 (8,6)	HR: 0,80 (0,62-1,03)
Vaskuläres Ereignis n (%)	298 (7,1)	309 (7,4)	HR: 0,96 (0,82-1,13)	147 (9,4)	177 (11,2)	HR: 0,85 (0,68-1,05)
Tod durch Gefäß-verschluss n (%)	19 (0,5)	27 (0,7)	p = 0,23	16 (1,0)	17 (1,1)	HR: 0,97 (0,49-1,92)
Schwere unerwünsch-te Ereignisse n (%)	91 (2,2)	88 (2,1)	p = 0,83	1.096 Ereignisse	1.115 Ereignisse	RR: 0,99 (0,94-1,03)

HR = Hazard Ratio mit 95% Konfidenzintervall; RR = Relatives Risiko; Vaskuläres Ereignis: Schlaganfall, Herzinfarkt, Herz-Kreislauf-Stillstand, Tod durch Gefäßverschluss

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Fazit

Das Absetzen von langfristig eingenommenen Antidepressiva ist auch bei absetzwilligen Patienten aus verschiedenen Gründen sehr schwierig. Die Patienten benötigen dabei die hausärztliche Unterstützung. Eine Übertragung dieser Aufgabe an Computerprogramme scheint nach den Ergebnissen dieser Studie keine Vorteile zu bieten. Besser ist sowieso die Prävention: also Antidepressiva nur sehr zurückhaltend und zeitlich begrenzt verordnen.

Literatur

1. Seifert, J., Bleich, S., Seifert, R.: Depression, Angststörungen, bipolare Störung, Schizophrenie, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. In: Ludwig, W.-D., Mühlbauer, B., Seifert, R. (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2023, Springer Verlag Berlin 2024. S. 483. (Link zur Quelle)
2. Moore, T.J., und Mattison, D.R.: JAMA Intern. Med. 2017, 177, 274. (Link zur Quelle)
3. Kendrick, T. et al. (REDUCE = REviewing long term anti-Depressant Use by Careful monitoring in Everyday practice): JAMA Network Open 2024, 7, e2418383. (Link zur Quelle)
4. AMB 2011, 45, 89. AMB 2016, 50, 37. AMB 2020, 54, 17. AMB 2024, 58, 45a. (Link zur Quelle)
5. AMB 2015, 49, 65. (Link zur Quelle)
6. Henssler, J., et al.: Lancet Psychiatry 2024, 11, 526. (Link zur Quelle)

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.