

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Trends & Perspektiven in der Psychiatrie: Über den Wert von Metaanalysen in der ärztlichen Praxis

Kasper S

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2025; 26 (3), 63-64

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

e-Abo kostenlos

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal **Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie**

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr

Über den Wert von Metaanalysen in der ärztlichen Praxis

S. Kasper

In letzter Zeit sind wieder Metaanalysen publiziert worden, die nicht so sehr in der wissenschaftlichen als in der Laienpresse breitere Erwähnung finden. Angeblich soll es auf Grund der sog. „Umbrellaanalyse“ – diese ist eine Zusammenfassung von verschiedenen Metaanalysen – der Gruppe um Moncrief keinen Hinweis für eine Störung des serotonergen Systems bei Depressionen geben und daher auch die Gruppe der Antidepressiva, die auf den Serotonin-Transporter als primäre Eintrittspforte wirken, bei depressiven Patienten nicht gegeben werden (Kommentar dazu von: Kasper et al., 2021 [1]). Interessanterweise haben jedoch sowohl die amerikanische als auch die europäische Zulassungsbehörde (FDA: Food and Drug Administration; EMA: European Medicine Agency) diese Medikamente nach sorgfältiger Prüfung der Zulassungsstudien als wirksam bezeichnet, was sich in der Praxis auch widerspiegelt, indem dieser Wirkmechanismus, nach anfänglicher Skepsis [2], einen erfolgreichen Einsatz bei über 90 Prozent der depressiven Patienten belegt.

Es ist fast die Regel, dass, wenn ein neues Psychopharmakon auf den Markt kommt, dessen Wirkung und damit der Nutzen durch verschiedene, meist unwissenschaftliche Medien angezweifelt wird. Interessanterweise besteht keine Parallele zu Antibiotika oder Medikamenten gegen Bluthochdruck. Umso verwunderlicher ist jedoch, dass namhafte wissenschaftliche Journale immer wieder entsprechende Arbeiten, die eine neu eingeführte Medikation in Frage stellen, zur Publikation annehmen.

Da die Qualität der Journale, auch im universitären Bereich, durch die Anzahl der Zitierungen der einzelnen publizierten Arbeiten durch den sog. Impactfaktor bewertet wird, werden Arbeiten, die eine hohe Wahrscheinlichkeit haben, zitiert zu werden, d. h. wenn man etwas dagegen schreibt und dadurch die Zitierwahrscheinlichkeit erhöht ist, gerne angenommen. Die vor kurzem publizierte Metaanalyse von Fountoulakis et al. [3], welche die therapeutische Wertigkeit des vor ein paar Jahren eingeführten Medikaments Esketamin (Spravato®) [4] in der intranasalen Anwendung in Frage stellt, ist ein aktuelles Beispiel zu dieser Thematik. Diese in der renommierten wissenschaftlichen Zeitschrift „American Journal of Psychiatry“ erschienene Arbeit verwendet jedoch Daten, die nach genauer Kenntnis der Datenlage nicht in die Analyse eingehen sollten, so z. B. Dosisfindungsstudien, unterschiedliche Studiendesigns, unterschiedliche Patientenpopulationen, unterschiedliche Dauer der Studien und Vermischung von primären und sekundären End-



em. o. Univ.-Prof. Dr. hc. mult.
Dr. med. Siegfried Kasper

punkten, um nur ein paar dieser wichtigen Kriterien zu erwähnen.

Als Gegenteil dazu kann die Metaanalyse von Dold et al. [5] angesehen werden, die alle bei der FDA eingereichten Daten zur intranasalen Anwendung von Esketamin sowie bei der FDA eingereichten Daten zu den sog. atypischen Antipsychotika (Risperidon, Olanzapin, Aripiprazol, Brexpiprazol und Cariprazin) bei der Indikation „Therapieresistente Depression“ (TRD) bzw. bei ungenügendem Ansprechen auf eine anti-

depressive Therapie in die Berechnung eingeschlossen haben. Es wurde außer der genannten Selektion (d. h. die bei der FDA eingereichten Daten) keine neue Selektion von Kriterien für den Einschluss in die Metaanalyse vorgenommen. Aus dieser Studie kann eindeutig abgelesen werden, dass die intranasale Anwendung von Esketamin der Gabe von sog. Antipsychotika überlegen ist – ein Ergebnis, das auch unabhängig davon von einer englischen Gruppe zur Darstellung kam [6].

Interessanterweise ist bis jetzt von der EMA kein Medikament außer der intranasalen Anwendung von Esketamin für die Indikation TRD zugelassen. Quetiapin hatte aufgrund der vorliegenden Studien die Zulassung für ein ungenügendes Ansprechen auf Antidepressiva erhalten, was jedoch nicht der Definition der TRD entspricht [7–9]. Um die Rückerstattung sicherzustellen, wurde vom Hersteller auch eine Vergleichsstudie von intranasalem Esketamin und Quetiapin initiiert, die eine eindeutige Überlegenheit von intranasalem Esketamin bestätigte [10].

In der Arbeit von Fountoulakis et al. [3] werden auch die FDA und die EMA kritisiert, die angeblich bei der Beurteilung der individuellen Studien nicht korrekt gearbeitet hätten, da z. B. unterschiedliche statistische Auswertungen (MMRM, last observation carried forward) zur Anwendung kamen. Dabei wird jedoch vergessen, dass vor Beginn der Studie das Design den Zulassungsbehörden vorgelegt und nach Diskussionen mit dem Hersteller der neuen Medikation (im Fall der intranasalen Anwendung von Esketamin Johnson & Johnson Innovative Medicine, früher Fa. Janssen) die jeweilige Auswertung *a priori* (d. h. vor Durchführung der Studie) akzeptiert wurde. Mit anderen Worten: Eine Firma würde nie eine kostspielige Studie durchführen, die aufgrund des Designs und der Statistik keine Aussicht auf Anerkennung durch die Zulassungsbehörde hat. Dies entspricht auch einer soliden wissenschaftlichen Praxis, dass Kriterien der Auswertung vor der Durchführung der Studie festgelegt werden (pre-specified in the protocol), nach denen nach

Abschluss der Studie dann die Auswertung erfolgt. Die Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen Universität Wien (MUW) hat auch an zahlreichen dieser sog. „Zulassungsstudien“ teilgenommen und die Protokolle sind von der Ethikkommission der MUW genehmigt worden.

Die intranasale Anwendung von Esketamin wurde aufgrund der vorgelegten Studien von der EMA und der FDA für die Indikation 1) behandlungsresistente Depression (treatment-resistant Depression, TRD) und 2) für die Reduktion der Depression bei suizidalen depressiven Patienten, die in der Produktbeschreibung als psychiatrische Notfälle bezeichnet werden, zugelassen. Wenn von den Autoren angezweifelt wird, dass sich die Suizidalität nicht isoliert von der Depression gebessert hat, ist dies klinisch vollkommen unverständlich, da sich selbstverständlich die Depression verbessert, wenn die Suizidalität zurückgeht – eine klinische Weisheit, die auch in der Diskussion der Ergebnisse der Studie angeführt wird [11].

Diese oben geführte Diskussion verdeutlicht, dass die neue Medikation für unsere Patienten hilfreich sein und sich in der realen Welt behaupten muss, was zweifelsohne für intranasales Esketamin aufgrund der nun vorliegenden sog. „Real World Data“ (RWD) und persönlicher Praxis von mir und der diese Therapie durchführenden Ärztinnen und Ärzten belegt werden kann [12]. Natürlich ist es kein Wundermedikament, das bei jedem Patienten wirkt, aber bei etwa 60–70 Prozent kann dieser Erfolg verzeichnet werden. Wissenschaftlich wird auch verlangt – und daran halten sich die Zulassungsbehörden –, dass „Randomised Controlled Trials“ (RCT) mit einer Placebo- bzw. einer Verum-Vergleichsgruppe durchgeführt werden. Wenn das alles erfolgt ist, können auch Metaanalysen durchgeführt werden, die bei den Zulassungsbehörden jedoch kein Gewicht haben, da, wie oben beschrieben, die in die Metaanalyse eingehenden Studien und die dabei angewandten Kriterien das Ergebnis bestimmen und mit dem einzelnen Patienten nur mehr wenig zu tun haben.

Eine Metaanalyse von Metaanalysen, sog. „Umbrella-Analysen“, können evtl. dazu herangezogen werden, um Subgruppen zu charakterisieren, die besonders gut oder schlecht auf die zu untersuchende Medikation ansprechen, aber diese Analysen sind nicht geeignet, das Ergebnis der placebokontrollierten Studien zu widerlegen und auch nicht, um die Erfahrungen der in der Akutversorgung tätigen Ärztinnen und Ärzte anzuzweifeln.

Die **Hierarchie des Erkenntnisgewinns** wäre meiner Ansicht nach wie folgt festzulegen:

1. Klinische Wirksamkeit in der Praxis (Real World Data, RWD)
2. Placebokontrollierte Studien, die diese Wirksamkeit bestätigen
3. Metaanalysen mit konsistenten Kriterien der eingeschlossenen Studien als mögliche Guidance zur Erforschung weiterer Subgruppen und evtl. Prädiktoren
4. Umbrella-Analysen, d. h. Metaanalysen von Metaanalysen, sind für die Praxis kaum zu verwerten, weil die verschiedenen Metaanalysen aufgrund der unterschiedlichen Kriterien nicht vergleichbar sind.

Literatur:

1. Kasper S, Young AH, Vieta E, Goodwin G, Meyer-Lindenberg A. Letter to BJPsych in response to Horowitz and Moncrieff (electronic response to Horowitz MA and Moncrieff J, 2021: Are we repeating mistakes of the past? A review of the evidence for esketamine). Br J Psychiatr 2021; 219: 619–20.
2. Kasper S, Möller HJ. Antidepressive Psychopharmakotherapie. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) als neues Wirkprinzip. Dt Ärztebl 1995; 92: A428–34.
3. Fountoulakis KN, Saitis A, Schatzberg AF. Esketamine treatment for depression in adults: a PRISMA systematic review and meta-analysis. Am J Psychiatry 2025; 182: 259–75.
4. Spravato (esketamine) Summary of Product Characteristics. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_en.pdf [Accessed 11th August 2025].
5. Dold M, Bartova L, Kasper S. Treatment response of add-on esketamine nasal spray in resistant major depression in relation to add-on second-generation antipsychotic treatment. Int J Neuropsychopharmacol 2020; 23: 440–5.
6. Carter B, Strawbridge R, Husain MI, Jones BDM, Short R, Cleare AJ, et al. Relative effectiveness of augmentation treatments for treatment-resistant depression: a systematic review and network meta-analysis. Int Rev Psychiatry 2020; 32: 477–90.
7. Bartova L, Dold M, Kautzky A, et al. Results of the European Group for the Study of Resistant Depression (ESRD) – basis for further research and clinical practice. World J Biol Psychiatry 2019; 20: 427–48.
8. Kasper S, Erfurth A, Sachs G, Aichhorn W, Bartova L, Bengesser S, et al. Therapieresistente Depression: Diagnose und Behandlung, Konsensus-Statement. Sonderheft JATROS Neurologie & Psychiatrie 2021; 3.
9. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT, Berk M, Correll CU, Fagioli A, et al. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. World Psychiatry 2023; 22: 394–412.
10. Reif A, Bitter I, Buyze J, Cebulla K, Frey R, Fu DJ, et al. Esketamine nasal spray versus quetiapine for treatment-resistant depression. N Engl J Med 2023; 389: 1298–309.
11. Ionescu DF, Fu DJ, Qiu X, Lane R, Lim P, Kasper S, et al. Esketamine nasal spray for rapid reduction of depressive symptoms in patients with major depressive disorder who have active suicide ideation with intent: results of a phase 3, double-blind, randomized study (ASPIRE II). Int J Neuropsychopharmacol 2021; 24: 22–31.
12. Buchmayer F, Kasper S. Overcoming the myths of esketamine administration: different and not difficult. Front Psychiatry 2023; 14: 1279657.

Korrespondenzadresse:

em. o. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. med. Siegfried Kasper
Hirnforschungszentrum
Abteilung für Molekulare Neurowissenschaften
A-1090 Wien, Spitalgasse 4
E-mail: siegfried.kasper@meduniwien.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)