

**Stellungnahme
der Deutschen Gesellschaft für Soziale Psychiatrie e.V. (DGSP)
vom 5. Oktober 2017**

Der Stellenwert antidepressiver Medikamente

Von Peter Ansari und Markus Kaufmann

Nach allgemeiner Einschätzung handelt jeder grob fahrlässig, der Patienten mit mittelgradigen oder schweren Depressionen antidepressive Medikamente vorenthält.

Aber worauf basiert diese Einschätzung?

Im Gegensatz zu Neuroleptika, Tranquilizern und Schlafmitteln sind Antidepressiva in ihrer Wirkungsweise schwerer fassbar. Sie zeichnen sich durch eine hohe Austauschbarkeit aus, die fast schon einer Beliebigkeit entspricht.

Ein Blick in den Arzneiverordnungsreport zeigt, dass in den vergangenen 25 Jahren kein einziges Antidepressivum einen dauerhaften Spitzenplatz in der Verordnung einnehmen konnte [1]. Ein Mittel wie Fluoxetin, das in den frühen 90er Jahren am häufigsten verschrieben wurde, wird heute nur noch an 4 Prozent der Antidepressiva-Patienten abgegeben. Andere Arzneistoffe wie Ludiomil, das in den siebziger Jahren am häufigsten verordnet wurde, wird heute gar nicht mehr eingesetzt. Andere Substanzen wie das recht bekannt Opipramol gelten heute wiederum gar nicht mehr als Antidepressiva.

Es stellt sich die Frage, was ein Antidepressivum überhaupt ist oder was einen Stoff zu einem Antidepressivum macht.

In biochemischer Hinsicht ist diese „Stoffklasse“ nicht fassbar. Manche erhöhen die Serotoninkonzentration in der Gehirnflüssigkeit, andere Stoffe, wie zum Beispiel Tianeptin, senken die Serotoninkonzentration ab. Sehr viele Substanzen beeinflussen die Serotoninkonzentration überhaupt nicht. So beeinflusst Bupropion zum Beispiel Dopamin-nutzende Nervenzellen. Gemeinsam ist ihnen, dass sie Nervenzellen beeinflussen, die Monoamine (Dopamin, Noradrenalin, Serotonin) als Botenstoff nutzen und dass sie die Konzentration dieser Botenstoffe indirekt erhöhen. Dennoch gibt es in biochemischer Hinsicht bei Antidepressiva keinen gleichartigen Aufbau oder Mechanismus.

Die entscheidende Gemeinsamkeit, die antidepressiven Medikamenten nachgesagt wird, ist ihr spezifisches Wirkprofil. Nach genau 14 Tagen soll eine Wirkung einsetzen – egal welches Medikament man dem Patienten verabreicht hat.

Das ist eine erstaunliche Übereinstimmung – angesichts von Wirkstoffen, die in chemischer und pharmakologischer Hinsicht auf sehr unterschiedliche Zielmoleküle wirken.

Es stellt sich die Frage, worauf diese um 14 Tage versetzte Wirksamkeit basiert. Die direkte biochemische Wirkung im Gehirn setzt bereits nach einer halben bis fünf Stunden ein, wie unlängst gemessen wurde [2]. Die Messungen offenbarten zudem völlig unterschiedliche biochemische Anpassungen im Gehirn, die nach Tagen, Wochen oder auch erst Monaten einsetzen. Dabei zeigten identische Substanzen ein sehr unterschiedliches Ergebnis im Hinblick auf Rezeptoranpassungen [1,2]. Es bleibt daher unklar, welche Anpassung für eine Wirkung entscheidend ist. Sicher ist hingegen, dass die Eingriffe in die Gehirnbiochemie, insbesondere nach langfristiger Einnahme, Probleme beim Absetzen der Antidepressiva verursachen können.

Da also eine spezifische biochemische Wirkung aller Antidepressiva nicht vorhanden ist, muss die Frage, weshalb man grundsätzlich immer 14 Tage warten soll, aus einem anderen Bereich als der Biochemie/Pharmakologie erklärt werden. Wie sich zeigt, findet sich die Antwort in der Geschichte der Antidepressiva [3].

Als das erste Antidepressivum im Jahr 1957 in der Schweiz vermarktet wurde, schrieb der Psychiater Roland Kuhn, an dessen Klinik die Experimente erfolgt waren: „Die Wirkung ... auf depressive Zustände tritt bei bestimmten Fällen schlagartig nach einer Behandlung von 2-3 Tagen ein und ist dann gleich voll ausgeprägt, so daß man sagen muss, die ganze Depression sei verschwunden.“[4] In seinen frühesten Rückmeldungen an den Pharmahersteller schrieb Kuhn, dass die Depression der Patienten innerhalb von einer Woche vollständig verschwunden war. Das ist eine erstaunliche Aussage, da in den 50er Jahren nur Patienten mit sehr schweren Depressionen in den Kliniken aufgenommen waren.

Im Laufe der folgenden Jahre veränderte sich diese Zeitspanne und wurde immer weiter ausgedehnt. Fünf Jahre später galt die Heilung nicht mehr nach Wochenfrist erreicht, sondern Besserungen sollten nach 14 Tagen sichtbar werden [5].

Spätere systematische Untersuchungen zeigten, dass sich identische Besserungen auch bei denjenigen Patienten ergaben, die anstelle eines Antidepressivums ein Placebo erhalten hatten [6].

Als der US-Forscher Irving Kirsch im Jahr 2002 der Ursache auf die Spur kam, war der Unmut groß. Kirsch hatte den Placeboeffekt der Medikamente berechnet, und obwohl er für seine Berechnung ausschließlich Daten eingesetzt hatte, die die Pharmaunternehmen für die Zulassung ihrer Medikamente eingereicht hatten [7],

bestreiten noch heute viele Psychiater den hohen Placeboanteil von 82 Prozent von Antidepressiva.

Dabei ist das brisanteste Ergebnis von Kirsch nur den allerwenigsten Menschen bekannt. Für die Zulassungsstudien hatten die Hersteller in den meisten Fällen dreiarmlige Studien angefertigt, in denen das Medikament nicht nur mit einem Placebo verglichen wurde, sondern im dritten Arm noch mit einem älteren Vergleichsmedikament, einem Schilddrüsenpräparat oder einem Schlafmittel.

Als Kirsch die Ergebnisse des dritten Arms ausgewertet hatte, bemerkte er in dieser Gruppe eine identische Besserungsrate. Auch hier hatte das aktive Medikament – egal welches die Forscher gegeben hatten – immer eine um 18 Prozent bessere Wirkung als in der Placebogruppe.

Für Kirsch sind seit dieser Erkenntnis Antidepressiva „Superplacebos“, also Medikamente mit von Patienten bemerkten Nebenwirkungen, jedoch ohne spezifische Wirkung auf die Depression. Auch aus unserer Sicht kann die wesentliche Wirkung von Antidepressiva in einer unspezifischen emotionalen Distanzierung gesehen werden. Dies erleben schwerst depressiv verstimmte Menschen in der Tat zunächst oftmals als hilfreich. Es ist aber keine spezifisch antidepressive Wirkung. Daneben gibt es Antidepressiva, die eine schlaffördernde Wirkung haben und solche, die eine antreibende Wirkung aufweisen. Dies mag ebenfalls zuweilen hilfreich sein.

Die heutigen therapeutischen Erfahrungen mit Depressionen betroffenen Menschen lassen noch einen weiteren Grund für die Postulierung eines Wirkbeginns nach 14 Tagen zu: Insbesondere bei leichten Depressionen zeigt sich 14 Tage, nach denen ein Patient seine Bereitschaft zu einer Behandlung signalisiert hat, eine Besserung.

In den britischen Behandlungsleitlinien wird aus diesem Grund allen Patienten mit leichten und mittelgradigen Depressionen eine Psychotherapie als Methode der ersten Wahl empfohlen [8]. Die britische Regierung hat dafür mehr als 6000 psychologische Gesundheitstherapeuten ausgebildet, die verhindern sollen, dass Patienten vorschnell Medikamente angeboten werden.

Die deutsche Leitlinie ist von diesem Wissen weit entfernt. In ihr findet sich der Satz: „Prinzipiell kann jedes depressive Syndrom mit Antidepressiva behandelt werden.“ (S. 74) [9] Weshalb auf diese Weise gehandelt werden soll und ob alle Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten toleriert werden sollen, diskutiert die Leitlinie jedoch nicht. Ebenfalls wird in der Leitlinie nicht diskutiert, dass sich Untersuchungen häufen, die Antidepressiva mehr Schaden als Nutzen bescheinigen. [10-12]

In grundsätzlicher Hinsicht erscheint es fragwürdig, weshalb man Patienten, die sehr stark unter den Folgen einer akuten Depression leiden, Medikamente geben soll, die frühestens nach 14 Tagen eine sehr unspezifische Wirkung haben, häufig genug gar keine positive Verbesserung bewirken [13-15] und zahlreiche Nebenwirkungen verursachen. Insbesondere die Schwierigkeiten, die Antidepressiva wieder

abzusetzen, nachdem sie längerfristig genommen wurden, sind beachtenswert. Die betreffende Person hat mit den biochemischen Anpassungsprozessen (Neuroadaptation) eine Toleranz und Gewöhnung entwickelt, die zu Recht als eine körperliche Abhängigkeit bezeichnet werden kann. [16,17] Je nach Medikament entwickeln ca. 50 Prozent der Nutzer beim stufenweisen Reduzieren bzw. nach dem Absetzen ein Entzugssyndrom, welches häufig äußerst beeinträchtigend ist [18] und bei einem Teil der Patienten durchaus auch anhaltend bestehen kann [19]. Nicht selten veranlasst dies die Patienten dazu, das Medikament wieder weiter zu nehmen; aber auch weil Behandler die Entzugssymptomatik mit der Erkrankung verwechseln und deshalb zur Wiedereinnahme raten [20].

Aus unserer Sicht ist es empfehlenswert, Menschen, die unter Depressionen leiden, bedürfnisorientiert zu behandeln. Dabei sollten psychosoziale Maßnahmen im Vordergrund stehen. Wenn beispielsweise der Schlaf gestört ist, sollten Maßnahmen zur Schlafverbesserung (z.B. Schlafhygiene, Sport, Entspannungstechniken) angeregt werden. Dies wird zuweilen durch ein Schlafmittel unterstützt werden müssen. Das könnte zwar ein verschreibungspflichtiges Medikament sein, es ist jedoch auch möglich ein Präparat auf pflanzlicher Basis einzusetzen. Wenn die Angst oder die Niedergeschlagenheit zu stark sind und psychosoziale Hilfen (z.B. Psychotherapie, Online-Interventionen, Meditation, Selbsthilfegruppen, Sport) nicht greifen, kann ein Tranquilizer zum Einsatz kommen. Der Vorteil einer solchen bedürfnisorientierten Behandlung besteht zunächst in einer stark verkürzten medikamentösen Akut-Behandlungsdauer, die wenige Wochen nicht überschreiten sollte. Vor allem nicht, wenn Tranquilizer zum Einsatz kommen. Außerdem entwickelt der Betroffene frühzeitig andere Techniken, um Krisen zu bewältigen. Er fasst so Vertrauen in seine Selbstheilungskräfte, was gerade bei Menschen mit Depressionen von unschätzbarem Wert ist. Der Betroffene wird frühzeitig zur Nutzung psychosozialer Maßnahmen ermutigt und setzt sich mit den lebensgeschichtlichen und psychosozialen Hintergründen seiner Depression auseinander. Dass diese psychosozialen Interventionen nachweislich eine bessere Genesung auf lange Sicht zeigen, ist bekannt [21-28].

Der Vorteil einer kurzfristigen akuten bedürfnisorientierten Behandlung ist für den Patienten also von großem Wert. Einerseits wird kein Arzt dem Patienten erklären, dass mit diesen Medikamenten die Ursache der Depression bekämpft wird, wodurch eine längerfristige Medikation verhindert werden kann.

Andererseits kann sich aber auch kein Patient mehr einreden, er tue schon genug für seine Genesung, indem er die Medikamente einnimmt. Stattdessen wird er von Anfang an aufgefordert und ermutigt, psychosoziale Maßnahmen und Therapieangebote zu nutzen.

Literatur

1. Schwabe, U. and D. Paffrath, *Arzneiverordnungs-Report 2015: Aktuelle Zahlen, Kosten, Trends und Kommentare*. Berlin Heidelberg: Springer 2015.
2. Paterson, L.M., et al., *Measuring endogenous 5-HT release by emission tomography: promises and pitfalls*. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010. 30(10): p. 1682-706.
3. Ansari, P., *Die Therapieggeschichte der Depression und die Einführung der antidepressiven medikamentösen Therapie in der BRD im Zeitraum von 1945-1970*, in *Institut für Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin*. 2014, Medizinische Hochschule Hannover: Hannover. p. 353.
4. Kuhn, R., *Über die Behandlung mit einem Iminodibenzylderivat (G22355)*. *Schweiz Med Wochenschr*, 1957. 87(35-36): p. 1135-40.
5. Degkwitz, R., *Über die Imipraminwirkung bei Depressionen*. *Nervenarzt*, 1962. 33: p. 450-7.
6. Stassen, H.H., J. Angst, and A. Delini-Stula, *Delayed onset of action of antidepressant drugs? Survey of recent results*. *Eur Psychiatry*, 1997. 12(4): p. 166-76.
7. Kirsch, I., et al., *The emperor's new drugs: an analysis of antidepressant medication data submitted to the US Food and Drug Administration*. *Prevention & Treatment*, 2002. 5(1): p. 23a.
8. UK, N. *NICE guideline CG91*. 2013 December 2013 [cited 2016 18.03.2016]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90>.
9. DGPPN, B., KBV, AWMF, AkdÄ, BpTK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW, *S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression-Langfassung, Version 3*. 3.0 ed, ed. P.u.N.D. Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie. 2015, [s.l.]: Springer-Verlag.
10. Jacobsen, J.C., et al., *Selective Serotonine Reuptake Inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta analysis and trial sequential analysis*. *BMC Psychiatry*, 2017. 17(1): p. 58.
11. Andrews, P.W., et al., *Primum non nocere: an evolutionary analysis of whether antidepressants do more harm than good*. *Frontiers in psychology*, 2012. 3: p. 117.
12. Gøtzsche, P.C., *Why I think antidepressants cause more harm than good*. *Lancet Psychiatry* 2014;1:104-6:13.
13. Rush, A.J., et al., *One-year clinical outcomes of depressed public sector outpatients: a benchmark for subsequent studies*. *Biol Psychiatry*, 2004. 56(1): p. 46-53.14.
14. Ansari, P. and S. Ansari, *Unglück auf Rezept*. Stuttgart: Klett-Cotta 2016.
15. Pigott, H.E., et al., *Efficacy and effectiveness of antidepressants: current status of research*. *Psychother Psychosom*, 2010. 79(5): p. 267-79.
16. Fava, G.A., Offidani, E., *The mechanism of tolerance in antidepressant action*. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 35 (2011) 1593–1602.
17. Nielsen, M., Hansen, E.H., Gøtzsche, P. C., *What is the difference between dependence and withdrawal reactions? A comparison of benzodiazepines and selective serotonin re-uptake inhibitors*. *Addiction*. 2012 May;107(5):900-8.
18. Fava, G.A., et al., *Withdrawal symptoms after selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: A systematic review*. *Psychother Psychosom*, 2015. 84: p. 72-81.
19. Belaise, C., Gatti, A., Chouinard, V.-A., Chouinard, G., *Patient Online Report of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-Induced Persistent Postwithdrawal Anxiety and Mood Disorders*. *Psychother Psychosom* 2012;81:386–388.
20. *Arzneimittelbrief, AMB 2015*, 49, 65.
21. Farah, W. H., et al., *Non-pharmacological treatment of depression: A systematic review and evidence map*. *Evid Based Med*, 2016. 21(6): p. 214-221.
22. DeSilva, M. J., Cooper, S. et al., *Effect of psychosocial interventions on social functioning in depression and schizophrenia: meta-analysis*. *The British Journal of Psychiatry* (2013) 202, 253–260.

23. Pfeiffer, Paul M., Heisler, Michele et al., Efficacy of Peer Support Interventions for Depression: A Meta-Analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2011 ; 33(1): 29–36.
24. Hunsley, J., K. Elliot and Z. Therrien, *The Efficacy and Effectiveness of Psychological Treatments*. Canadian Psychological Association 2013.
25. Ekers, D., Webster, L. et al., Behavioural Activation for Depression; An Update of Meta-Analysis of Effectiveness and Sub Group Analysis. *PloS One*. 2014 Jun 17;9(6).
26. Saddichha, S. et al., Online interventions for depression and anxiety – a systematic review, *Health Psychology & Behavioural Medicine* , 2014, Vol. 2, No. 1, 841-881.
27. Alderman, BL, Olson, RL, Brush, CJ and Shors, TJ, MAP training: combining meditation and aerobic exercise reduces depression and rumination while enhancing synchronized brain activity. *Translational Psychiatry* (2016) 6, e726.
28. Josefsson, T., Lindwall, M., Archer, T., Physical exercise intervention in depressive disorders: Meta-analysis and systematic review. *Scand J Med Sci Sports* 2014: 24: 259–272.

gez. der Vorstand