

Pharmakologische Behandlung von Depressionen in der Hausarztmedizin: Eine kritische Analyse

PD Dr. Michael P. Hengartner

Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften ZHAW

28.03.2023

Einführung

- Antidepressiva **gegen Depressionen** polarisieren und interessieren:
- Antidepressiva helfen einigen Menschen mit Depressionen, andere scheinen kaum eine therapeutische Wirkung festzustellen, und einige PatientInnen empfinden sie sogar als schädlich.
- Einige Ärzte erachten Antidepressiva als hochwirksame und unverzichtbare Instrumente, einige als schwach wirksam aber mitunter hilfreiche Stütze, und andere bezeichnen sie als mehrheitlich nutzlos oder sogar schädlich.
- Folglich warnen einige Ärzte vor Überverschreibung, andere finden es werden immer noch viel zu wenig Antidepressiva verschrieben.

Einführung

FEATURE

 Check for updates

Medicines Assessment, Ipswich, Suffolk,
UK

jbowarren5@gmail.com

Cite this as: *BMJ* 2020;370:m3200

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3200>

Published: 03 September 2020

ESSAY

The trouble with antidepressants: why the evidence overplays benefits and underplays risks—an essay by John B Warren

Widespread prescribing has not reduced mental disability or suicide, raising questions about the assessment of evidence on effectiveness and safety of antidepressants, writes **John Warren**

John B Warren *director*

BJPsych

The British Journal of Psychiatry (2018)
213, 454–455. doi: 10.1192/bjp.2018.98

Editorial

The benefits of antidepressants: news or fake news?

Gordon Parker



Summary

Although antidepressant drugs are commonly effective, several meta-analyses of antidepressant drug trials undertaken decades after their introduction suggested that they were effectively acting as placebos. A recent meta-analysis concluded that they were effective. Both conclusions have been widely taken up by the media. This paper seeks to explain the disconnect.

Declaration of interest

None.

Copyright and usage

© The Royal College of Psychiatrists 2018.

GUEST EDITORIAL

Antidepressants Work, Sort of—Our System of Care Does Not

Ronald Pies, MD

ASCP AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY
CORNER

J. Craig Nelson, M.D., Editor

Are Antidepressants Effective? What's a Clinician to Think?

J. Craig Nelson, M.D.; Michael E. Thase, M.D.; and Arif Khan, M.D.

Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine

BioMed Central

Review

Open Access

Effectiveness of antidepressants: an evidence myth constructed from a thousand randomized trials?

John PA Ioannidis^{1,2}

Address: ¹Clinical Trials and Evidence-Based Medicine Unit, Department of Hygiene and Epidemiology, University of Ioannina School of Medicine and the Biomedical Research Institute, Foundation for Research and Technology-Hellas, Ioannina, Greece and ²Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Department of Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, USA

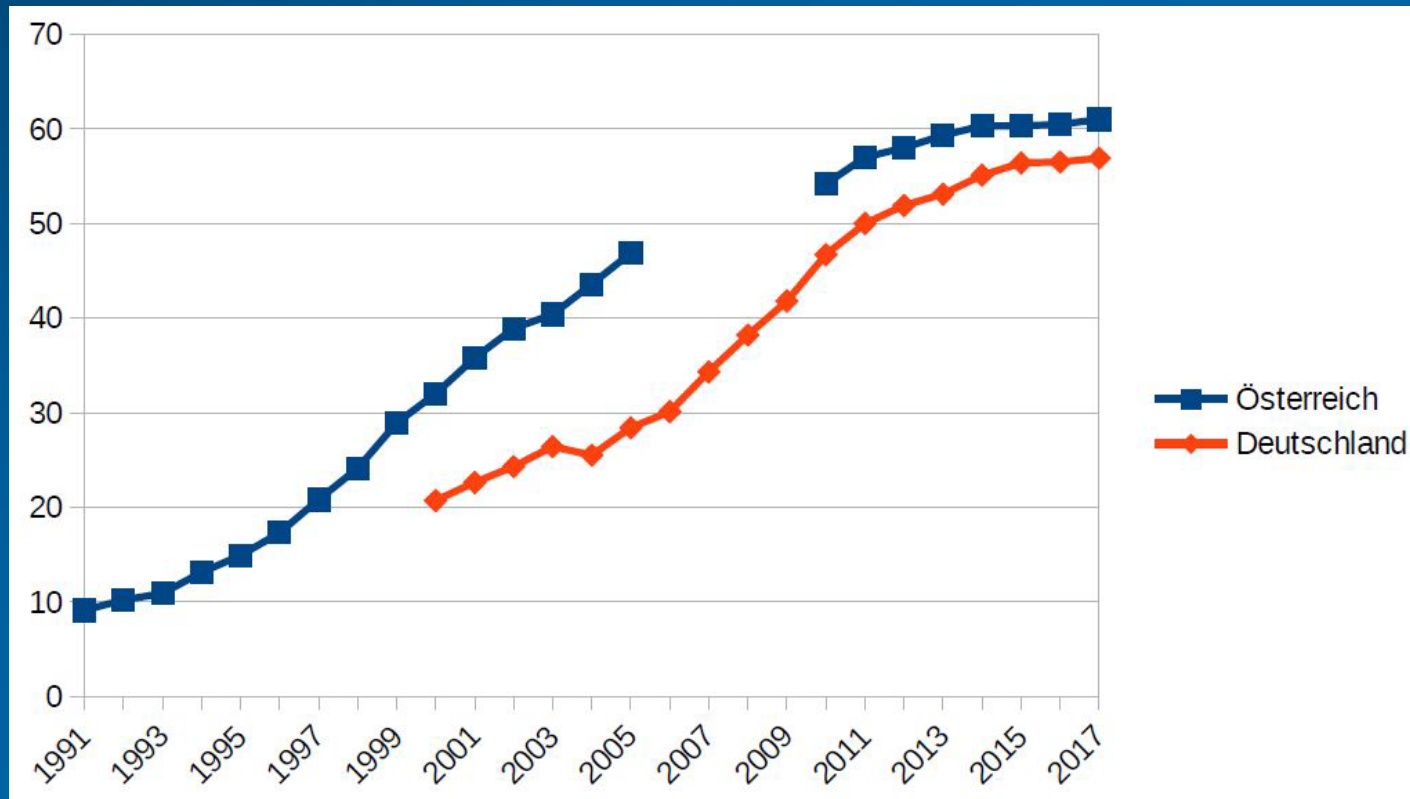
Email: John PA Ioannidis - jioannid@cc.uoi.gr

Verschreibungsraten Antidepressiva

- Im Widerspruch zur Kontroverse um Wirksamkeit und Verträglichkeit nehmen Antidepressiva-Verschreibungen weltweit zu. In der Schweiz haben rund 9% der Erwachsenenbevölkerung im letzten Jahr Antidepressiva eingenommen (nicht nur gegen Depressionen), in Deutschland fast 7%.
- In einigen Westlichen Ländern sind es sogar deutlich mehr, beispielsweise 17% in England und rund 15% in den USA.
- Seit den 1980er-Jahren haben die Verschreibungsraten in Westlichen Ländern um das 6- bis 10-fache zugenommen. Insbesondere in den 90er-Jahren, als die SSRIs aggressiv vermarktet wurden, war der Anstieg massiv.

Verschreibungsraten Antidepressiva

- Österreich und Deutschland:



Verschreibungsraten Antidepressiva

- Nehmen Verschreibungen zu weil die Prävalenz von Depressionen zugenommen hat?
- Ausgewählte europäische Länder (Jahresprävalenzen):
 - Niederlande: 1996: 7%; 2009: 6%
 - Deutschland: 1999: 10%; 2011: 8%
 - Frankreich: 2000: 8%; 2010: 10%
- Weltweit (Punktprävalenz): 1990: 4.4%; 2010: 4.4%
- Baxter et al 2014; Depression and Anxiety 31: 506-516.

Verschreibungsraten Antidepressiva

- Diagnosekriterien einer depressiven Störung nach ICD-10:

| | Hauptsymptome | Zusatzsymptome | | |
|---------------------|--|---|---------------------------------------|-------------------------------------|
| Über mind. 2 Wochen | gedrückte Stimmung Interessenverlust und Freudlosigkeit Antriebsmangel | verminderte Konzentration vermindertes Selbstwertgefühl Gefühle von Schuld oder Wertlosigkeit pessimistische Zukunftsgedanken Suizidgedanken, erfolgte Selbstverletzung Schlaflosigkeit Appetitmangel | | |
| | | 2 Hauptsymptome 2 Zusatzsymptome | 2 Hauptsymptome 3-4 Zusatzsymptome | 3 Hauptsymptome 4 Zusatzsymptome |
| | | Leichte depressive Episode | Mittelgradige depressive Episode | Schwere depressive Episode |

- Problem unspezifische Symptome: Antriebsmangel, gedrückte Stimmung, verminderte Konzentration, Schlaflosigkeit, Appetitmangel können auch Folgen akuter Belastung (z.B. wegen Arbeit, Trennung) oder körperlicher Erkrankungen (z.B. endokrine Störung) sein.

Verschreibungsraten Antidepressiva

- Verschreibungsraten bei Depressionen nehmen hauptsächlich zu weil:
- HausärztInnen entgegen der Behandlungsleitlinien immer häufiger Antidepressiva bei milden und subklinischen Depressionen (bzw. Anpassungsstörungen, akuten Belastungsstörungen) verschreiben. PatientInnen mit milden und subklinischen Depressionen bilden in der Hausarztmedizin die grösste Patientengruppe!
- Antidepressiva werden in der Hausarztmedizin häufig bei falsch-positiven Depressions-Diagnosen verschrieben (d.h. PatientIn erhält Diagnose Depression und Antidepressiva-Verschreibung, obwohl die Diagnosekriterien einer Depression nicht erfüllt sind)

Verschreibungsraten Antidepressiva

- Die Ergebnisse einer umfassenden, internationalen Meta-Analyse von Mitchell und Kollegen zeigen, dass Hausärzte häufiger eine Depression diagnostizieren, wenn eigentlich keine depressive Störung vorliegt (falsch-positive Diagnose), als dass sie keine Depression diagnostizieren, wenn eigentlich eine depressive Störung vorliegt (falsch-negative Diagnose):
- «This finding suggests that for every 100 unselected cases seen in primary care, there are more false positives (n=15) than either missed (n=10) or identified cases (n=10)»
- Mitchell et al 2009; Lancet 374: 609-619.

Verschreibungsraten Antidepressiva

- Eine neuere Studie von Mojtabai bestätigt die hohe Rate an falsch-positiven Diagnosen und suggeriert, dass Überbehandlung häufig ist:
- Von 5639 Personen in den USA, welchen vom Hausarzt eine Depression diagnostiziert wurde, ergab eine sorgfältige psychiatrische Begutachtung, dass nur 38% tatsächlich eine depressive Störung hatten. Somit waren 62% der gestellten Diagnosen falsch-positiv; 74% dieser falsch-positiv diagnostizierten Personen wurden Medikamente verschrieben
- «Depression overdiagnosis and overtreatment is common in community settings in the USA»
- Mojtabai 2013; Psychotherapy and Psychosomatics 82: 161-169.

Verschreibungsraten Antidepressiva

- Verschreibungsraten bei Depressionen nehmen ausserdem zu weil:
- HausärztInnen die Medikamente nicht leitliniengerecht wieder absetzen, das heisst, Langzeitverschreibungen haben deutlich zugenommen und die durchschnittliche Einnahmedauer hat über die letzten 30 Jahre stetig zugenommen.
- Problem Entzugssymptomatik – Aufgrund neurophysiologischer Adaptationen (z.B. Serotoninrezeptor-Herabregulierung) kann eine Dosisreduktion bzw. zu rasches Absetzen zu heftigen Entzugssymptomen führen (z.B. Angst, Stimmungsschwankungen, Schwindel, Unruhe, Schlafprobleme, Reizbarkeit) welche als psychische (Wieder-)Erkrankung fehldiagnostiziert werden und was in vielen Fällen zur Wiedereinstellung der Medikation führt.

Wirksamkeit Antidepressiva

- Bei leichten und subklinischen Depressionen («minor depression») konnte über alle verfügbaren Studien hinweg kein signifikanter Nutzen gegenüber Placebo festgestellt werden (Meta-Analysen: Barbui et al., 2011; Cameron et al., 2014; Fournier et al., 2010)
- Antidepressiva sind bei leichten Depressionen über alle verfügbaren Studien hinweg nicht wirksamer als beratend-unterstützende ärztliche Gespräche (z.B. Hermens et al., 2007; Iglesias-Gonzales et al., 2018)

Wirksamkeit Antidepressiva

- Behandlungsleitlinien (darunter auch CH und DE) erachten die sofortige Behandlung mit Antidepressiva bei leichten Depressionen darum als nicht sinnvoll. Sie empfehlen zuerst beobachtendes Abwarten («watchful waiting») oder niederschwellige psychosoziale Interventionen (z.B. Tagesstrukturierung, Psychoedukation, Schlafhygiene)
- Wirksame und nebenwirkungsarme Alternativen zu Antidepressiva bei leichten Depressionen sind ausserdem online Selbsthilfe-Programme wie «moodgym», Sport, Achtsamkeitstraining, und Johanniskraut

Wirksamkeit Antidepressiva

- Bei mittelgradigen bis schweren Depressionen sind Antidepressiva über alle verfügbaren Studien gemittelt statistisch signifikant besser als Placebo. Rund jede zweite Antidepressiva-Studie ist aber negativ und der durchschnittliche Behandlungseffekt ist sehr gering:
- Durchschnittlicher Effekt gemäss Hamilton Depressionsskala: 2 Punkte (Spannbreite: 0-52 Punkte; klinisch minimalst bedeutsamer Effekt: >2 Punkte)
- Durchschnittlicher Effekt gemäss Montgomery-Asberg Depressionsskala: 3 Punkte (Spannbreite: 0-60 Punkte; klinisch minimalst bedeutsamer Effekt: >3 Punkte).
- Hengartner & Plöderl 2022; BMJ Evidence-Based Medicine 27: 69-73.

Wirksamkeit Antidepressiva

- Alle zugelassenen Antidepressiva sind statistisch besser als Placebo, aber...
- Durchschnittliche Effektstärke ist mit $d=0.3$ schwach/bescheiden.
- Was eine durchschnittliche Effektstärke von $d=0.3$ statistisch bedeutet:
 - Behandlungsergebnis mit AD und Placebo überschneidet sich um 88% (bei identischem Behandlungsergebnis wäre die Überschneidung 100%)
 - Eine zufällig aus der AD-Gruppe ausgewählte Person hat eine Chance von lediglich 58% ein besseres Behandlungsergebnis vorzuweisen als eine zufällig ausgewählte Person aus der Placebo-Gruppe (bei identischem Behandlungsergebnis wäre die Chance 50%)
- Hengartner & Plöderl 2018; Frontiers in Psychiatry 9: 517.

Wirksamkeit Antidepressiva

- Was die aktuelle IPD Meta-Analyse der FDA zeigt:
- Vorteil: Präzisere Schätzungen durch individuelle Patientendaten (nicht bloss Studienmittelwerte), keine Verzerrung durch selektives Publizieren und Berichten. Umfassendste jemals durchgeführte Untersuchung zu Symptomveränderungen unter AD und Placebo.
- Durchschnittlicher Behandlungseffekt in Erwachsenen nur $d=0.24$ (HAMD: 1.8 Punkte). Schwacher aber signifikanter Interaktionseffekt mit Schweregrad bei Behandlungsbeginn: Nahezu Null-Effekt bei leichten Depressionen, schwacher Effekt bei schweren Depressionen.
- Stone et al. 2022; British Medical Journal 378: e067606.

Wirksamkeit Antidepressiva

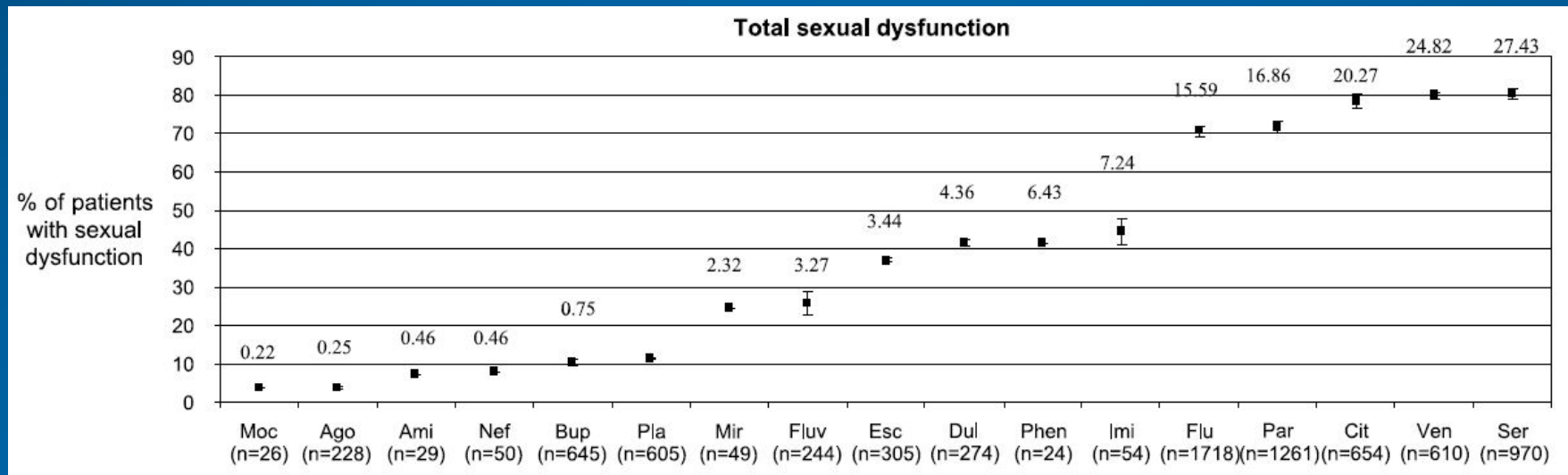
- Was die aktuelle IPD Meta-Analyse der FDA zeigt:
- Aber: Nicht alle Patient:Innen scheinen gleich gut von AD zu profitieren, darum sind Mittelwertsunterschiede weniger aussagekräftig. Es scheint einige wenige PatientInnen zu geben, die stark profitieren und eine grosse Mehrheit, die gar nicht profitiert (sondern lediglich Nebenwirkungen ausgesetzt wird)
- Explorative Analyse (Finite Mixture Modeling) suggeriert, dass nur 15% aller Patient:Innen einen klinisch bedeutsamen Medikamenten-Nutzen haben, die restlichen 85% profitieren gleich wie unter Placebo.
- Stone et al. 2022; British Medical Journal 378: e067606.

Wirksamkeit Antidepressiva

- Nebst Wirksamkeit (benefit) müssen aber auch Verträglichkeit/Risiken (harm) berücksichtigt werden:
- Keine Unterschiede zwischen AD und Placebo bezüglich der gesamthaften Behandlungsabbrüche (all-cause treatment discontinuation), was einige Experten als globales Mass der Wirksamkeit und Annehmbarkeit erachten.
- Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (Indikator für Verträglichkeit) unter AD mehr als doppelt so hoch wie unter Placebo.
- Cipriani et al. 2018; Lancet 391: 1357-1366.

Wirksamkeit Antidepressiva

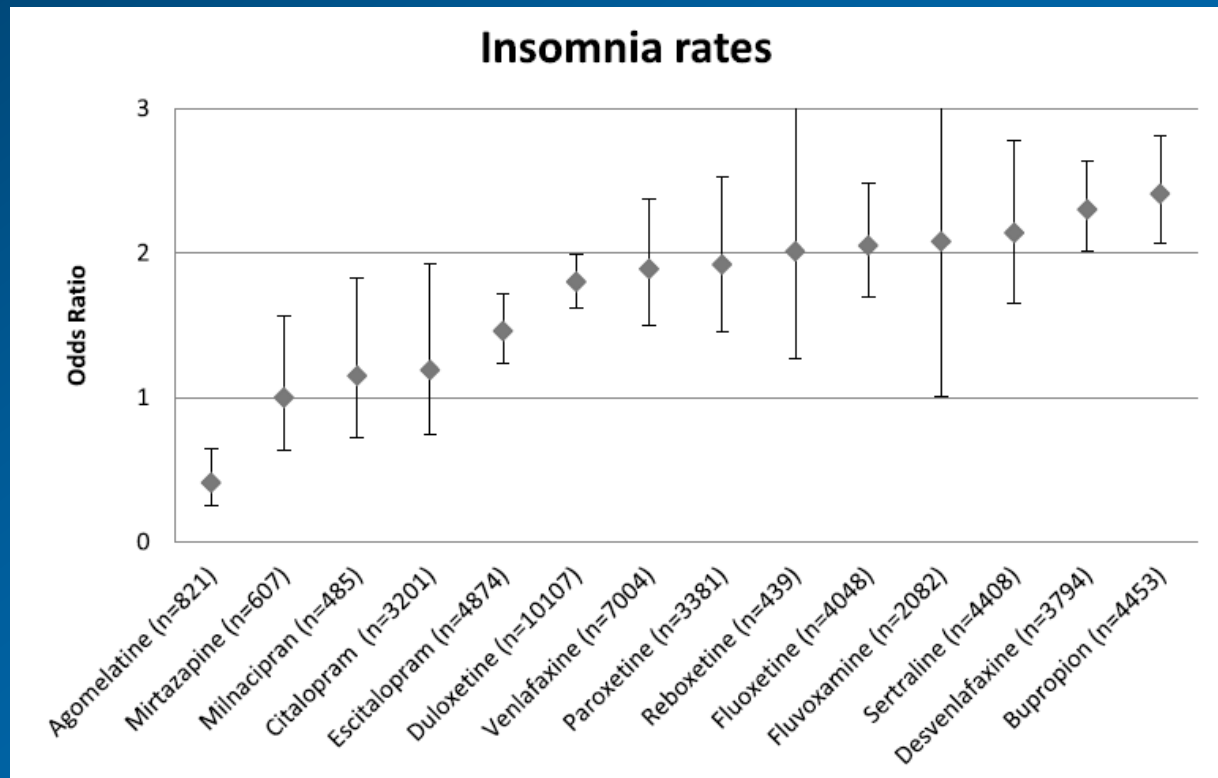
- Sexuelle Funktionsstörungen sind eine häufige Nebenwirkung und können sich negativ auf die Lebensqualität auswirken, werden aus Scham von Patient:Innen aber spontan oftmals nicht berichtet. In klinischen Studien mit systematischer Erfassung ist der Effekt aber markant, insbesondere für die meistverschriebenen SSRI/SNRI:



Serretti & Chiesa 2009; Journal of Clinical Psychopharmacology 29: 259-266

Wirksamkeit Antidepressiva

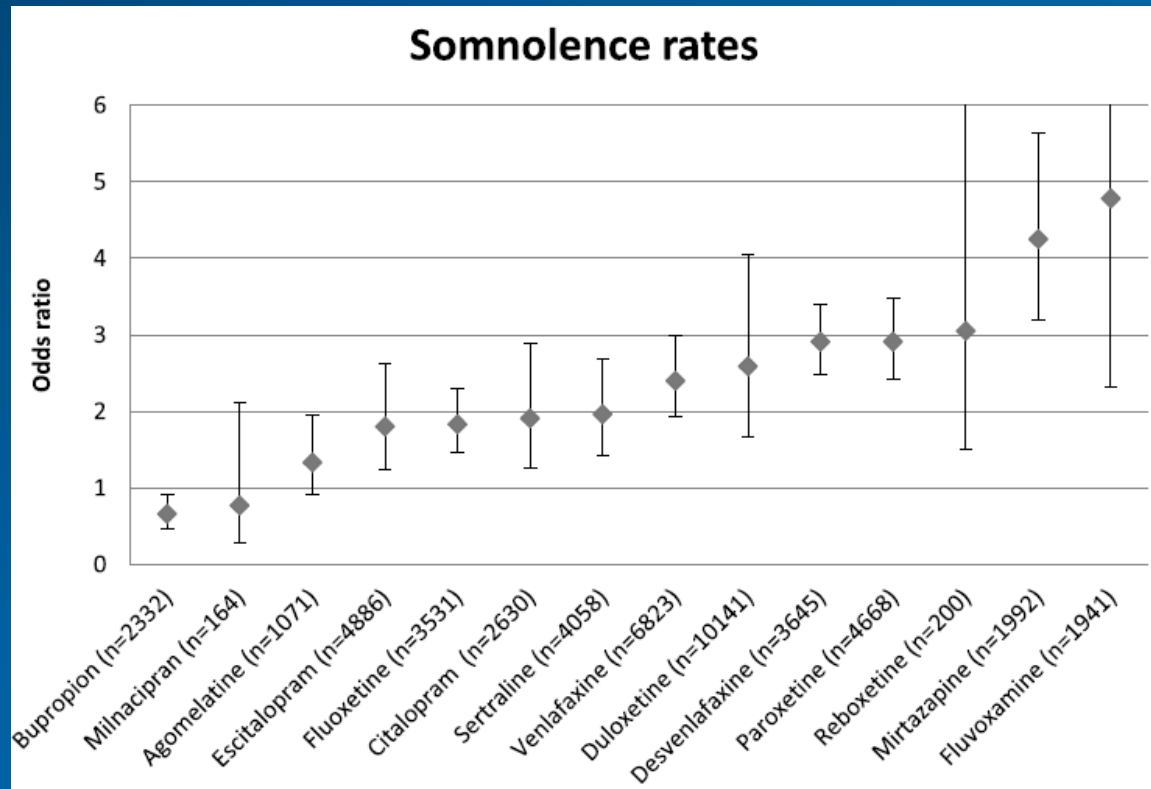
- Auch Schlafstörungen sind häufige Nebenwirkungen:



Alberti et al 2015; Journal of Clinical Psychopharmacology 35: 296-303

Wirksamkeit Antidepressiva

- Auch Schlafstörungen sind häufige Nebenwirkungen:



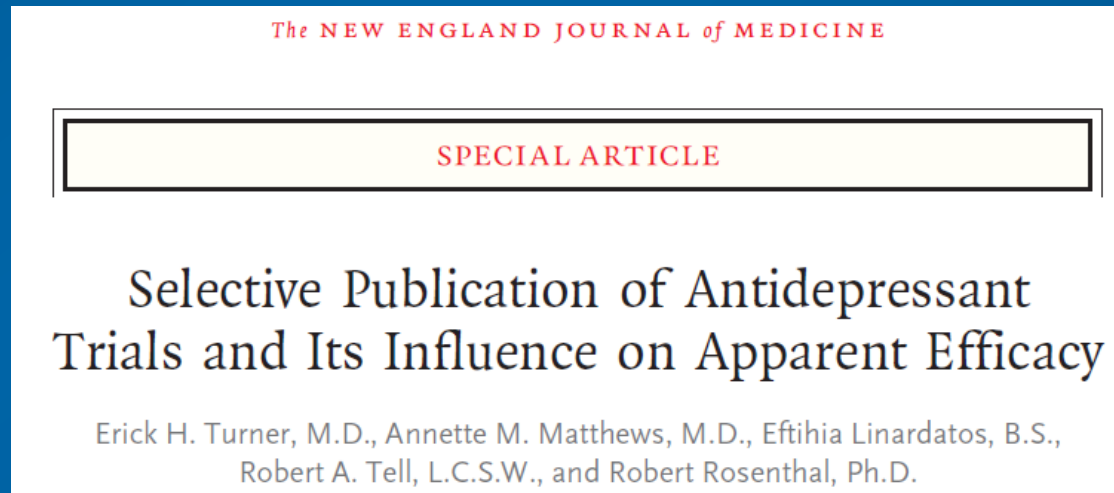
Alberti et al 2015; Journal of Clinical Psychopharmacology 35: 296-303

Wirksamkeit Antidepressiva

- Da Nebenwirkungen heftig bzw. unerträglich sein können: Wie wirksam sind Antidepressiva bei mittelgradigen und schweren Depressionen im Vergleich zu Psychotherapie?
- In der Akutbehandlung (bis 12 Wochen) kein Unterschied bezüglich Wirksamkeit, aber weniger Behandlungsabbrüche bei Psychotherapie
- Längerfristig (>6 Monate) ist Psychotherapie wirksamer als Antidepressiva, insbesondere wenn die Medikamente abgesetzt werden, aber selbst bei medikamentöser Erhaltungstherapie (Meta-Analysen: Cuijpers et al., 2013; 2023; Furukawa et al., 2021; Spielmans et al., 2011)!

Verzerrungen in der Fachliteratur

- Durchschnittliche Wirksamkeit wird in der Fachliteratur durch selektives Berichten von positiven Studienergebnissen systematisch überschätzt:
- Negative Studien werden oftmals nicht publiziert, Outcomes mit negativen Resultaten werden ausgeklammert, neue Outcomes mit positiven Resultaten werden post-hoc kreiert, nur Teilstichproben oder einzelne Studienzentren werden ausgewertet

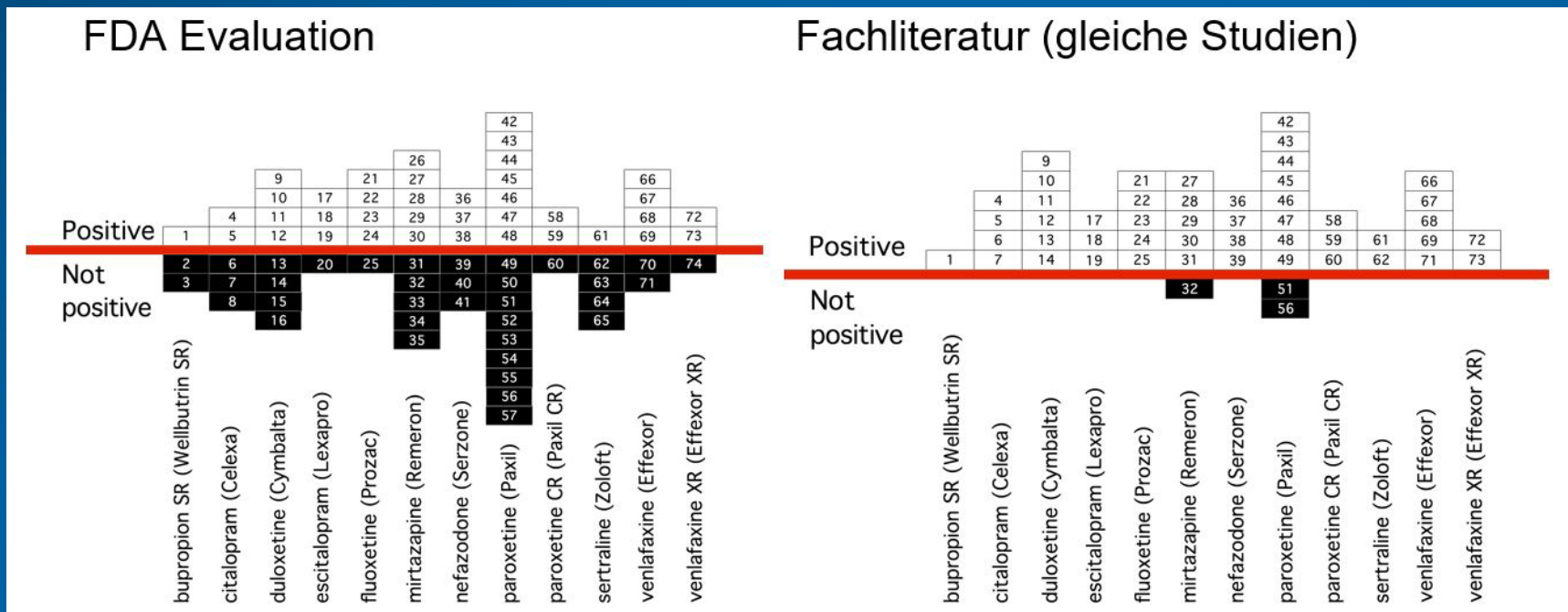


Verzerrungen in der Fachliteratur

- Durchschnittliche Wirksamkeit wird in der Fachliteratur durch selektives Berichten von positiven Studienergebnissen systematisch überschätzt:
- Turner et al untersuchten alle 74 Pharma-gesponserten Wirksamkeits-Studien, welche von 1987-2004 zwecks Marktzulassung bei der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA eingereicht wurden:
- 37 von 74 Studien (50%) waren positiv und 36 aller positiven Studien (97%) wurden publiziert. 23 von 37 negativen Studien (62%) wurden nicht publiziert; weitere 11 (30%) wurden verfälscht als positiv publiziert; nur 3 negative Studien (8%) wurden korrekt als negativ publiziert.
- Die durchschnittliche Wirksamkeit der Medikamente wurde in der Fachliteratur durch das selektive Berichten/Publizieren um 32% aufgebläht. Effektstärke gemäss FDA Evaluation (alle Studien): $d=0.31$; gemäss Fachliteratur: $d=0.41$

Verzerrungen in der Fachliteratur

- Durchschnittliche Wirksamkeit wird in der Fachliteratur durch selektives Berichten von positiven Studienergebnissen systematisch überschätzt:



- Turner et al. 2008; New England Journal of Medicine 358: 252-260

Verzerrungen in der Fachliteratur

- Risiken und Nebenwirkungen werden unvollständig erfasst und berichtet, dadurch wird das Schadenpotential in der Fachliteratur deutlich unterschätzt:
- Nebenwirkungen, selbst häufige wie sexuelle Funktionsstörungen, werden oftmals nicht systematisch erfasst und ausgewertet. Klinische Studien haben nicht ausreichend statistische Power um selbst geläufige, geschweige denn seltenere, Nebenwirkungen nachzuweisen.
- Nur 37% der Fachartikel zur Wirksamkeit von Antidepressiva berichteten über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE). In Fachartikeln, wo detaillierte SUE Angaben mit der Evaluation der FDA verglichen werden konnten, wurden in 43% aller Fälle systematische Diskrepanzen zugunsten der Medikamente festgestellt.
- De Vries et al. 2016; European Neuropsychopharmacology 26: 1752-1759

Schlussfolgerungen

- Antidepressiva können helfen, negative Gefühle zu dämpfen, schlafanstossend wirken, oder auch aktivieren. Einige Konsumenten beschreiben die Medikamente darum als wichtige Stütze oder sogar als Lebensretter.
- Andere Konsumenten empfinden die Wirkungen teilweise oder überwiegend negativ, sie fühlen sich innerlich unruhig, emotional abgestumpft, benommen, und entwickeln Schlafprobleme und/oder sexuelle Funktionsstörungen, was sich negativ auf das depressive Störungsbild und die Lebensqualität auswirken kann.
- Die durchschnittliche Wirkung ist gering wenn auch unveröffentlichte Studienergebnisse berücksichtigt werden. Es erhärtet sich zudem immer mehr, dass nur eine kleine Minderheit der AD-KonsumentInnen (15%) eine klinisch bedeutsame pharmakologische antide-depressive Wirkung erfährt.

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit

- Bei Fragen, Anmerkungen oder Anliegen kontaktieren Sie mich unter:
- heng@zhaw.ch

- Wie ergeht es PatientInnen in der Hausarztmedizin beim und nach dem Absetzen von Antidepressiva?
- Wir suchen HausärztInnen, die Interesse haben, für eine prospektive, naturalistische Beobachtungsstudie einige PatientInnen zu rekrutieren.
- Bei Interesse, melden Sie sich ebenfalls unter heng@zhaw.ch