

Antidepressiva – wie ist der Forschungsstand ?

Theo Fehr

Psychotherapie und Antidepressiva

Im Rheinischen Ärzteblatt 8/2015 konnte man unter dem Schlagwort „Gefährliche Therapien“ einen Hinweis auf das pharmakritische Buch des dänischen Pharma-Forschers und Mitbegründers der Cochrane Collaboration Prof. Peter Götzsche finden: „Tödliche Medizin und organisierte Kriminalität“ (2015).

Götzsche zitiert in seinem Buch wiederholt das des mehrfach ausgezeichneten amerikanischen Wissenschaftsjournalisten Robert Whitaker: "Anatomy of an Epidemic". Beides empfehlenswerte Bücher für Psychotherapeuten und Patienten. - Auf Whitakers website (www.madinamerica.com) findet sich eine lesenswerte Zusammenfassung des heutigen Standes der Antidepressiva-Forschung (vor allem SSRIs). Ihr ist zu entnehmen, wie sehr heutzutage die kritische Sicht auf Antidepressiva und SSRIs berechtigt ist; die Datei ist herunterzuladen von

<http://www.madinamerica.com/wp-content/uploads/2011/11/SSRIs-in-Society.pdf>

Nachdem die neuesten Meta-Analysen zu so prägnanten für die SSRIs recht negativen Ergebnissen kamen, beginnen Ärzte und Psychotherapeuten, ihre Patienten durch Aufklärung vor den Risiken zu warnen, die nach heutigem Wissensstand mit einer *Langzeiteinnahme* von Antidepressiva *von mehr als fünf bis neun Monaten* verbunden sind. Denn in dieser Zeitspanne erfolgt eine Weichenstellung in Richtung *Rückfall* – „rapid cycling“ – und *Chronifizierung*.

Da nach heutigem Stand eine Verhaltenstherapie während begleitender Psychopharmakologie in der Regel kaum nennenswerte dauerhafte Effekte erzielt, ist zu wünschen, dass die Verordnung von Antidepressiva den heutigen Kenntnisstand der Wissenschaft über die Vor- und Nachteile und die Nebenwirkungen einer Therapie mit Antidepressiva in Kombination mit berücksichtigt.

Antidepressiva, SSRI – Was bringen sie ?

SSRI: Selektive Serotonin Wiederaufnahme-Hemmer, z.B. Fluvoxamin, Fluoxetin, Paroxetin, Citalopram, Escitalopram, Sertralin....

Je mehr SSRIs über die Jahrzehnte – desto mehr Depressionen ! ^{1,2,3,4,5,6}

SSRI sollen ein „chemisches Ungleichgewicht im Gehirn“ beseitigen helfen. Gibt es eine solche chemische Dysbalance ? Es gibt bisher keinen wissenschaftlichen Beweis dafür, dass eine chemische Dysbalance für Depression verantwortlich ist. Es gibt also keinen Beleg für einen Mangel an Serotonin, an Noradrenalin, an Dopamin für Depression ^{7,8,9}.

Im Gegenteil:

Stephen Hyman, früherer Direktor des NIMH National Institute of Mental Health, 1996: SSRI stören die Neurotransmittefunktion (1), als kompensatorische Reaktion darauf versucht das Gehirn sein gestörtes Gleichgewicht aufrecht zu erhalten (2), die „chronische Anwendung der SSRI verursachen substantielle und langdauernde Veränderungen der nervlichen Funktion“ (3), schließlich funktioniert das Gehirn des Patienten nach einigen Wochen in einer Weise, die sich sowohl qualitativ als auch quantitativ vom Normalzustand unterscheidet (4)¹⁰.

Wie versucht das Gehirn das auszugleichen ?

Abnahme der Freisetzung von Serotonin im praesynaptischen Neuron in den Synapsenspalt (1), Verringerung der Dichte der Serotoninrezeptoren im postsynaptischen Neuron („Downregulation“) (2), Mäusestudien zeigen als Langzeiteffekt einen *Abbau von Serotonin im Frontalhirn*.

Noch 1964 war Depression ... im großen ganzen eine der psychiatrischen Konditionen mit der besten Prognose für eine letztendliche Genesung mit oder ohne Behandlung. Die meisten Depressionen sind selbstlimitierend¹¹. Die meisten Depressionen enden in spontanen Remissionen¹².

Das NICE National Institute of Clinical Excellence (2008): Eine Differenz von drei Punkten in der *Hamilton Depression Rate Scale* HDRS würde einen klinisch signifikanten Nutzen der SSRI demonstrieren. Vier untersuchte SSRIs (Prozac, Venlafaxin, Nefadozone, Paroxetin) erbrachten in den wissenschaftlichen Studien lediglich einen für depressiv erkrankte Patienten kaum bedeutsamen und statistisch

nicht signifikanten Vorteil von 1.8 Punkten. - Es zeigte sich, dass SSRIs, was die Schwere der Erkrankung anbetrifft, fast *ausschließlich bei sehr und extrem schweren Depressionen* (Hamilton Depression Rate Scale über 23 Punkte) einen nennenswerten Effekt, bei mäßiger und schwerer Depression (HDRS unter 25 Punkte) kaum Wirkung zeigten. Deshalb empfiehlt das NICE ausdrücklich, bei leichter bis mittelgradiger Depression KEINE Antidepressiva als Erstzugangstherapie zu verordnen^{13,14}.

Die Langzeitwirkung von Antidepressiva:

Verordnung von Antidepressiva verkürzt die Intervalle zwischen den depressiven Episoden (1) und führt zu einem zunehmend chronischen Verlauf (2)¹⁵.

Eine niederländische Studie zeigte, dass „dass eine überwiegend systematische Langzeit- Medikation mit Antidepressiva den paradoxen Effekt einer *erhöhten Rezidivrate der vitalen Depression* vor allem bei Patientinnen zur Folge hat. Mit anderen Worten, dieser therapeutische Ansatz war mit einer *Zunahme der Rückfallrate und einer Abnahme der Zyklus-Dauer* (Intervall bis zum Rückfall, „rapid cycling“) verbunden es wird ein unerwünschter Langzeit- Nebeneffekt der Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva vermutet¹⁵.

Eine Meta-Analyse 1997 von Forschern von Harvard berichtet, dass 50% aller Patienten nach Absetzen der Medikamente innerhalb von 14 Monaten einen Rückfall hatten. Sie stellten darüber hinaus fest, dass, je länger ein Patient vor dem Absetzen ein Antidepressivum eingenommen hatte, die Rückfallrate umso höher war¹⁶.

Schlussfolgerung: Eine ursprünglich *episodische* Erkrankung wird in der Antidepressiva-SSRI Ära *chronisch*^{17,18,19} !

G. Fava, 1995: Antidepressiva in der Therapie der Depression mögen kurzfristig hilfreich sein, verschlimmern jedoch das Fortschreiten der Erkrankung auf lange Sicht, indem sie die biochemische Vulnerabilität für eine Depression erhöhen... Die Anwendung von Antidepressiva kann die Krankheit in einen *malignen und auf eine Behandlung nicht mehr ansprechbaren Verlauf* treiben^{20,21,22,23,24,25}.

M. Posternak (2006): Wenn soviel wie 85% depressiver Patienten sich ohne medizinische Behandlung innerhalb eines Jahres spontan erholen, könnte es extrem schwierig für irgendeine denkbare andere Intervention sein ein Resultat zu demonstrieren, das besser ist²⁶.

Eine Studie von M. Babyak, 2000²⁷, zeigt, dass Antidepressiva den Langzeit-Nutzen von Verhaltenstherapie deutlich verringern.

SSRIs sind auf lange Sicht depressogen:

G. Fava, 2011²⁸: *Wenn wir die Behandlung auf 6 bis 9 Monate verlängern, können wir Prozesse initiieren, die den anfänglichen akuten Effekten von Antidepressiva entgegenarbeiten* (= Verlust klinischer Wirksamkeit) Wir können die Krankheit darüber hinaus in einen *malignen und behandlungsresistenten Verlauf hinein treiben, der die Form einer Resistenz oder beschleunigter Rückfälle annimmt. Wenn die Medikation beendet wird, können diese Prozesse unkontrolliert werden und Entzugssymptome sowie erhöhte Vulnerabilität für einen Rückfall zur Folge haben. Diese Prozesse sind nicht notwendigerweise reversibel.*

P. Andrews, 2012²⁹: *Je stärker Antidepressiva die Monoamin Niveaus im Hirn stören, um so mehr scheint das Gehirn gegenzuregulieren, was wiederum das Rückfallrisiko erhöht, wenn die Droge abgesetzt wird....die Antidepressiva-Einnahme scheint die (biologische) Empfänglichkeit für Depression zu erhöhen.*

C. Bockting, 2008³⁰: *Kontinuierliche antidepressive Behandlung kann den initialen akuten Wirkungen des Antidepressivums entgegenwirken und die Vulnerabilität für einen Rückfall erhöhen.*

Tardive Dysthymie / Dysphorie:

Rif El-Mallakh, 2011³¹: Ein chronischer und therapieresistenter Zustand entsteht unserem Denkmodell nach bei Patienten, die längere Zeit potenten Antagonisten von Serotonin-Reuptake-Pumpen (d. h. SSRIs) ausgesetzt sind. Aufgrund der Verzögerung im Auftreten dieses chronisch depressiven Zustandes wird er im angloamerikanischen Raum als „tardive dysphoria“ bezeichnet. Tardive Dysphorie manifestiert sich als chronisch dysphorischer Zustand, der anfangs durch antidepressive Medikation vorübergehend erleichtert wird – jedoch letztlich darauf nicht mehr anspricht. Serotonerge Antidepressiva sind wahrscheinlich von besonderer Bedeutung bei der Entwicklung tardiver Dysphorie.

Antidepressiva führen zu vermehrtem Auftreten von manisch-depressiver (bipolarer) Störung:

- Jährliche Prävalenz in der Prae-Lithium-Ära: Einer von 3000 bis einer von 10.900
- Prävalenz heute: Einer von 50 Erwachsenen

Antidepressiva sind heute eines der Einfallstore zu einer **bipolaren** (manisch-depressiven) Erkrankung. Die anderen sind illegale Drogen, Stimulantien und die Neigung der Behandler zu Überdiagnosen. 20 bis 40% der (unipolar) depressiven Patienten in den USA wechselten mit Langzeit Antidepressiva - Medikation in eine bipolare Erkrankung. - In einer Untersuchung von Mitgliedern der „Depressive and Manic-Depressive Association“ waren 60 Prozent der Patienten mit bipolarer Diagnose ursprünglich an einer major Depression erkrankt und ihre Erkrankung hatte sich in eine bipolare gewandelt, nachdem sie Antidepressiva erhalten hatten.

Letztlich wechselten 20 bis 40% der unipolar depressiven Patienten in den USA mit Langzeit Antidepressiva in eine bipolare Erkrankung. A. Martin, 2002^{32,33}

Zusammenfassung³⁴:

- Depression hat sich von einer *episodischen* Erkrankung während der Antidepressiven Ära zu einer *chronischen* verändert.
- In naturalistischen Studien weisen die Patienten ohne Medikamente und nur mit Psychotherapie bessere Langzeitresultate auf.
- Es gibt eine biologische Hypothese, warum Antidepressiva auf lange Sicht zu Depression führen und in zunehmend rascherer Folge („rapid cycling“) Rückfälle verursachen.
- Langzeit Antidepressiva erhöhen das Risiko einer bipolaren Störung.

Suizid und Aggression:

British Medical Journal im Januar 2016³⁵: Die größte durchgeführte Meta-Analyse zu Antidepressiva erschien im Januar 2016 im British Medical Journal. Forscher prüften 70 Studien mit insgesamt 18.526 Patienten. Sie fanden, dass Antidepressiva das Risiko von Suizid und Aggression bei Jugendlichen unter 18 Jahren verdoppelte. Dieses Risiko war nach den Autoren in den originalen Studienberichten fehlinterpretiert worden und sie vermuten, dass die Risiken für Erwachsene in ähnlicher Weise zu niedrig angesetzt worden sein könnten.

„Deutsches Bündnis gegen Depression“ präferiert gleichwohl Antidepressiva vor Psychotherapie:

Das deutsche Bündnis gegen Depression empfiehlt entgegen der S3-Behandlungs-Leitlinie und dem heutigen, hier skizzierten wissenschaftlichen Kenntnisstand Antidepressiva als *Erstzugangstherapie* auch bei leichten und mittelschweren Depressionen. Dazu lieferten sich Befürworter und Gegner einer Psychotherapie bei leichten und mittelschweren Depression eine PRO versus KONTRA – Diskussion^{36,37}.

Literatur:

1. U.S. Social Security Administration Reports, 1987-2010; https://www.ssa.gov/policy/docs/statcomps/di_asr/index.html
 2. New Zealand Ministry of Social Development, National Benefits Factsheets, 2004-2011; New Zealand Ministry of Social Development, National Benefit Factsheets, 2004-2011; online at: <https://www.msd.govt.nz/about-msd-and-our-work/publications-resources/statistics/benefit/2010-national-benefit-factsheets.html>
 3. Australian Government, Characteristics of Disability Support Pension Recipients, June 2011; [Characteristics of Disability Support Pension Recipients](https://www.dss.gov.au/our-responsibilities/disability-and-carers/publications-articles/policy-research/characteristics-of-disability-support-pension-recipients). Online verfügbar unter <https://www.dss.gov.au/our-responsibilities/disability-and-carers/publications-articles/policy-research/characteristics-of-disability-support-pension-recipients>; (zuletzt abgerufen 31.03.2016, 12:00)
 4. Thoriacius, S. Increased incidence of disability due to mental and behavioural disorders in Iceland, 1990-2007. J Ment Health (2010) 19: 176-83; ARTICLE CAN BE FOUND ON PUBMED AT: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Increased+incidence+of+disability+due+to+mental+and+behavioural+disorders+in+Iceland%2C+1990-2007>, OR AT: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/09638230902968316?journalCode=ijmh20>
 5. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Health, United States, 2010;
 6. IMS Health, Top Therapeutic Classes by U.S. Dispensed Prescriptions. Derzeit verfügbare Reports gehen lediglich bis zum Jahr 2011 zurück: <http://www.imshealth.com/en/about-us/news/top-line-market-data>
- NIMH, National Institute of Mental Health 1984; J. Maas, (1984) "Pretreatment neurotransmitter metabolite levels and response to tricyclic antidepressant drugs," American Journal of Psychiatry 141 (1984): 1159-71. Pubmed link: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J.+Maas%2C+%22Pretreatment+neurotransmitter+metabolite+levels+and+response+to+tricyclic+antidepressant+drugs%2C%22>
8. Stahl, S. (2000). Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge University Press

9. Krishnan, V. & Nestler, E. J. (2010). Linking Molecules to Mood: New Insight Into the Biology of Depression. American Journal of Psychiatry, 167(11): 1305–1320. Online verfügbar unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3031089/> (zuletzt abgerufen 31.03.2016, 12:30)
10. Hyman, S. & Nestler, E. J. (1996). Initiation and adaptation: A paradigm for understanding psychotropic drug action. American Journal of Psychiatry (153):151-61.
11. Cole J., (1964) "Therapeutic efficacy of antidepressant drugs," Journal of the American Medical Association 190 (1964):448-55. <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1165179>
12. N. Kline (1964) "The practical management of depression." Journal of the American Medical Association 190 (1964):122-30. <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1165487>
13. Kirsch I. et al. (2008). Initial severity and antidepressant benefits. PLoS Medicine (5):260-68. Online verfügbar unter <http://journals.plos.org/plosmedicine/article/asset?id=10.1371%2Fjournal.pmed.0050045.PDF> (zuletzt abgerufen 31.03.2016, 12:30)
14. Fournier, J. C. et al. (2010) Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. Journal of the American Medical Association (303): 47-53. Online verfügbar unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3712503/> (zuletzt abgerufen 31.03.2016, 12:40)
15. Van Scheyen, J.D. (1973). Recurrent Vital Depressions. Journal of Psychiatria, Neurologia, Neurochirurgia (76): 93-112.
16. Viguera, A. Discontinuing antidepressant treatment in major depression, Harvard Review of Psychiatry 5 (1998):293-305.
17. Pigott H.E., Leventhal, A.M., Alter, G.S. & Boren, J.J. (2010) Efficacy and effectiveness of antidepressants. Psychotherapy and Psychosomatic (79): 267-79
18. Rush, J. (2004) One-year clinical outcomes of depressed public sector outpatients, Biological Psychiatry 56 (2004): 46-53.
19. MN Community Measures, 2010 Health Care Quality Report; http://mncm.org/wp-content/uploads/2013/04/2010_Health_Care_Quality_Report.pdf: p 62
20. G. Fava, (1995) Holding on: depression, sensitization by antidepressant drugs, and the prodigal experts. Psychotherapy and Psychosomatics 64 (1995):57-61. At pubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Holding+on%3Adepression%2C+sensitization+by+antidepressant+drugs%2C+and+the+prodigal+experts>
21. Weel-Baumgarten, E. (2000). Treatment of depression related to recurrence. Journal of Clinical Psychiatry & Therapeutics (25):61-66
22. Patten, S. B. (2004). The Impact of antidepressant treatment on population health. Population Health Metrics 2 (2004): 9. Online verfügbar unter <http://link.springer.com/article/10.1186%2F1478-7954-2-9> (zuletzt abgerufen 31.03.2016, 13:00)
23. Goldberg, D., Privett, M., Ustun, B., Simon, G. & Linden, M. (1998). The effects of detection and treatment of major depression in primary care. British Journal of General Practice (48):1840-44
24. Dewa, C. S. et al. (2003). Pattern of antidepressant use and duration of depression-related absence from work. British Journal of Psychiatry (183):507-13
25. Coryell, W. et al. (1995). Characteristics and significance of untreated major depressive disorder. American Journal of Psychiatry (152):1124-1129
26. Posternak, M. A. et al. (2006). The naturalistic course of unipolar major depression in the absence of somatic therapy. Journal of Nervous and Mental Disease (194):324-349
27. Babyak, M (2000) Exercise Treatment for Major Depression: Maintenance of Therapeutic Benefit at 10 Months. Psychosomatic Medicine 62:633–638
28. Fava, G. A. & Offidani, E. (2011). The mechanisms of tolerance in antidepressant action. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry (35): 1593-1602
29. Andrews, P. W., Thomson, J. A., Amstadter, A. & Neale, M. C. (2012). Primum non nocere: an evolutionary analysis of whether antidepressants do more harm than good. Frontiers in Psychology (3): 1-18
30. Bockting, C. L. et al. (2008). Continuation and maintenance use of antidepressants in recurrent depression. Psychotherapy and Psychosomatics (77): 17-26
31. El-Mallakh, R.S., Gao Y. & Roberts, J. R. (2011). Tardive dysphoria: The role of long-term antidepressant use in inducing chronic depression. Medical Hypotheses (76): 769-773
32. Martin, A. et al. (2002). Age effects on antidepressant-induced manic conversion. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine (158):773-780.
33. El-Mallakh, R.S. & Karipott, A. (2002). Use of antidepressants to treat depression in bipolar disorder. Psychiatric Services (53): 58-84.
34. Surveys on prevalence of affective disorders in 1990 and 2003, and percentage of those with disorders who were treated; SSI and SSDI disability data for 1990 to 2003. THIS IS COMPILED FROM THE FOLLOWING SOURCES: R. Kessler, "Prevalence and Treatment of Mental Disorders, 1990-2003", New England Journal of Medicine 352 (2005): 2515-2523. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMsa043266>. And then the SSI and SSDI disability data, as cited in citation number one, for the 1990-2003 years.
35. Sharma, T., Guski, L., Freund, N. & Göttsche, P. (2016). Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. British Medical Journal (27): 352:i65.
36. Schauenburg, H., Bschor, T. ((2013) Sollten leichte Depressionen ausschließlich psychotherapeutisch behandelt werden? Pro. Nervenarzt 2013 · 84:386–387 DOI 10.1007/s00115-012-3728-x Online publiziert: 2. Februar 2013; http://www.deutsche-depressionshilfe.de/stiftung/media/Schauenburg_Bschor_Nervenarzt_Januar_2013_Pro.pdf
37. Hegerl, U. (2013) Sollten leichte Depressionen ausschließlich psychotherapeutisch behandelt werden? Kontra. Nervenarzt 2013 · 84:388–389 DOI 10.1007/s00115-012-3729-9 Online publiziert: 20. Januar 2013 http://www.deutsche-depressionshilfe.de/stiftung/media/Hegerl_Nervenarzt_Januar_2013_Kontra.pdf