

Wirksamkeit der Antidepressiva: Mythen und Anekdotisches versus empirische Evidenz¹

■ H. H. Stassen

Psychiatrische Universitätsklinik Zürich

Summary

Stassen HH. [Effects of antidepressants: myths and anecdotal reports versus empirical evidence.] Schweiz Arch Neurol Psychiatr. 2009;160:208–12.

As the pathophysiology of affective disorders is largely unknown, no causal therapies are currently available. Antidepressants exhibit rather unspecific effects in the sense that they affect depressive symptoms only indirectly by triggering and maintaining conditions necessary for recovery, thus converting a certain percentage of patients to responders who otherwise would remain non-responders. In consequence, it is currently impossible to make any predictions of whether or not a particular patient will respond to a particular treatment or develop unwanted side effects. Even a successful antidepressant treatment does not necessarily induce a therapeutic response in subsequent episodes of the same patient. No wonder that the lack of causal knowledge gave rise to a series of “myths” and anecdotal “evidence” among which the myth that “the actions of antidepressants on the clinical aspects of depression are not evident until at least 3–6 weeks of treatment” is still disseminated by psychiatrists even though unambiguously disproved by empirical data. Another bunch of empirical evidence with direct clinical consequences refers to the strong interrelationship between severity of illness at baseline and drug response. For mild depression no superiority of antidepressants over placebo is found for the “average patient”, thus suggesting that the general antidepressant treatment of patients suffering from mild depression is not backed by empirical evidence and, therefore, obsolete. Although our knowledge about the mechanisms of action of antidepressants

and their personalised application in the individual patient, along with their unwanted side effects, is rather incomplete, it is an absolute must that all available empirical evidence is fully exploited to the benefit of patients, despite myths and anecdotal reports that are likely to persist for quite a while.

Keywords: effect of antidepressants; side effects; myths; empirical evidence

Überblick

Depressionen sind komplexe Erkrankungen, die das Leben der Betroffenen in erheblichem Ausmass beeinträchtigen und in schweren Fällen lebensbedrohende Formen annehmen können. Über die Ursachen depressiver Erkrankungen ist trotz Jahrzehnten intensiver Forschung wenig gesichertes Wissen vorhanden. Es ist deshalb nicht weiter verwunderlich, dass es keine kausalen Therapien gibt. Es gibt zwar Hypothesen, wie es zur Wirkung der Antidepressiva kommt, zu prinzipiell neuen Substanzen mit verbesserter Wirksamkeit hat dies aber in den letzten 20 Jahren nicht geführt. Tatsächlich ist es bis heute nicht möglich, verlässlich vorauszusagen, ob und wann ein bestimmter Patient auf ein bestimmtes Medikament ansprechen wird. Selbst bei wiederholten Erkrankungen eines Patienten führt das gleiche Präparat nicht notwendigerweise erneut zum Erfolg. Ähnliches gilt für die Voraussage unerwünschter Nebenwirkungen. Dennoch gibt es kaum ein anderes Gebiet der Medizin, in dem sich trotz gegenteiliger Evidenz Mythen und Anekdotisches so hartnäckig halten. Im «NIMH Five-Year Plan to Defeat Mental Illness» ist die Situation wie folgt beschrieben: Die gegenwärtige Antidepressiva-Forschung basiert immer noch auf vier Grundannahmen, die sich entweder als falsch herausgestellt haben oder deren Validität höchst fraglich ist:

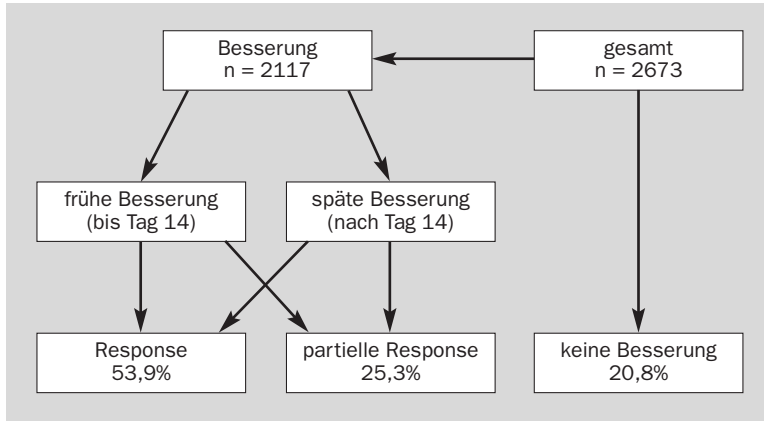
1 Vortrag am 15. Januar 2009 am Symposium «Affektive Erkrankungen im Spannungsfeld von Natur- und Geisteswissenschaften» der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Hans H. Stassen
Psychiatrische Universitätsklinik
Postfach 1931
CH-8032 Zürich
e-mail: k454910@bli.unizh.ch

Abbildung 1

Verlauf der Besserung unter Antidepressiva in einer Studie mit 2848 Patienten unter sieben verschiedenen Antidepressiva und Placebo, davon 2673 Patienten mit mindestens drei wiederholten Messungen (83,3%). Knapp 80% der Patienten zeigen eine zumindest initiale Besserung, wobei Patienten mit einer frühen Besserung innerhalb der ersten 14 Tage eine mindestens dreimal grössere Wahrscheinlichkeit der Therapie-Response nach 6 Wochen haben im Vergleich zu Patienten mit spätem Eintritt der Besserung. Auffällig ist der relativ grosse Anteil an Patienten mit partieller Response [9].



- 1.) Antidepressiva sind spezifisch für die Behandlung der Depression.
- 2.) Die Wirkung der Antidepressiva bezüglich der klinischen Aspekte der Depression tritt frühestens nach der zweiten Behandlungswoche ein.
- 3.) Pharmakologisch verschiedene Antidepressiva verändern depressive Symptome auf die gleiche Weise.
- 4.) Depression ist eine Krankheitsentität mit den Kernsymptomen «depressive Stimmung» und «motorische Verlangsamung».

Ähnliches steht im «CINP Task Force Report 2007»: Trotz der Entwicklung einer Vielzahl neuer Antidepressiva mit unterschiedlichen pharmakologischen Profilen hat sich bis heute die Hoffnung auf bessere Effizienz und klinische Wirksamkeit nicht erfüllt.

Befasst man sich eingehender mit der Wirkung von Antidepressiva, so stellt man in der Tat überrascht fest, dass Präparate mit sehr unterschiedlichen biochemischen und pharmakologischen Eigenschaften sehr ähnliche Wirkungsprofile aufzuweisen scheinen. Trizyklika (TCAs), Monoaminoxidase-Hemmer (MAOIs), selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRIs) und noradrinerg-spezifisch-serotonerge Antidepressiva (NaSSAs) unterscheiden sich nämlich nur marginal in Bezug auf den prozentualen Anteil der Patienten, bei denen ein therapeutischer Effekt induziert wird, oder in Bezug auf den Zeitpunkt, an dem ein statistisch signifikanter Unterschied zu Placebo-behandelten Patienten auftritt.

Diese auf den ersten Blick überzeugende und in Hunderten von Studien replizierte Datenlage gilt jedoch nur für den hypothetischen «mittleren» Patienten, ein Konstrukt, das den Eindruck vermittelt, dass sich alle Patienten kontinuierlich erholen und einen ähnlichen Verlauf der Besserung haben. In der Praxis existiert dieser «mittlere Patient» jedoch nicht. Vielmehr findet man unter allen Substanzen stark fluktuierende Verläufe mit partieller Besserung, kontinuierlich abnehmenden Symptomen und nachfolgender vollständiger Besserung, wie auch Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen, oder deren Zustand sich sogar verschlechtert. Demzufolge vermitteln Einzelfallanalysen (Längsschnitt- im Gegensatz zu konventionellen Querschnittsanalysen) [1] auch ein völlig anderes Bild. Mehr als zwei Drittel der Patienten unter Antidepressiva (65–80%) zeigen eine frühe und nachhaltige Besserung innerhalb der ersten beiden Behandlungswochen, die zudem hoch prädiktiv für eine spätere Response ist [2–8]. Im Folgenden wird ausgeführt, welche Konsequenzen die empirische Evidenz aus klinischen Studien nahelegt, wie sich diese im klinischen Alltag umsetzen lassen und wie auf diese Weise die Behandlungsmöglichkeiten der Patienten verbessert werden können.

Verlauf der Besserung unter Antidepressiva

Definiert man «Besserung» als eine mindestens 20-prozentige Abnahme im HAM-D17-Ausgangswert ohne nachfolgende Verschlechterung und «Therapie-Response» als eine mindestens 50-prozentige Abnahme im HAM-D17-Ausgangswert ohne nachfolgende Verschlechterung, so zeigt sich ein gut reproduzierbarer Sachverhalt, hier demonstriert an der Zürcher Studie mit 2848 Patienten unter 7 verschiedenen Antidepressiva und Placebo [9]: (1.) 80% der behandelten Patienten zeigen eine zumindest initiale Besserung; (2.) Patienten mit einer frühen Besserung innerhalb der ersten 14 Tage haben eine mindestens dreimal grössere Wahrscheinlichkeit der Therapie-Response nach 6 Wochen als Patienten mit spätem Eintritt der Besserung; (3.) bei einem beträchtlichen Teil der Patienten mit initialer Besserung (31,6%) bleibt der Gesundungsprozess irgendwo «stecken» und damit unvollständig (Abb. 1).

Die Wahrscheinlichkeit einer Therapie-Response nach 6 Wochen Behandlung sinkt unter 15%, wenn nach 14 Tagen keinerlei Anzeichen einer Besserung zu beobachten sind, und unter 8%, wenn auch nach 3 Wochen keine Besserung eingetreten ist. Eine Odds-ratio-Analyse auf der

Basis eines Random-Effekt-Modells lieferte die Aufschlüsselung dieser Wahrscheinlichkeiten nach den untersuchten Substanzen, wobei gewisse Unterschiede zwischen den Substanzen zu beobachten waren (Abb. 2). Die Resultate unterstreichen die prädiktive Bedeutung des frühen Eintritts der Besserung innerhalb der beiden ersten Behandlungswochen, haben doch solche Patienten eine mindestens dreimal grössere Wahrscheinlichkeit einer späteren Therapie-Response als Patienten mit einem späten Eintritt der Besserung (im Mittel sogar eine achtmal grössere Wahrscheinlichkeit).

Abbildung 2 Random-Effects-Modell: Bei Zeichen einer Besserung in den ersten beiden Wochen der Behandlung ist die Wahrscheinlichkeit einer späteren Therapie-Response unter verschiedenen Antidepressiva und Placebo mindestens dreimal so gross (im Mittel achtmal) als ohne frühe Besserung. Die schwarzen Punkte zeigen die Odds Ratio für die einzelnen Substanzen zusammen mit den zugehörigen 95%-Konfidenz-Intervallen. Keines der Konfidenz-Intervalle schliesst die «1» ein, die als schwarze Linie markiert ist [9].

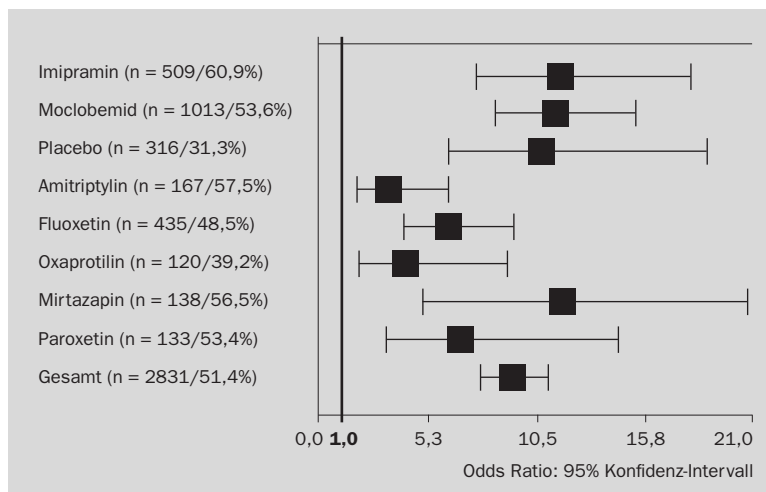
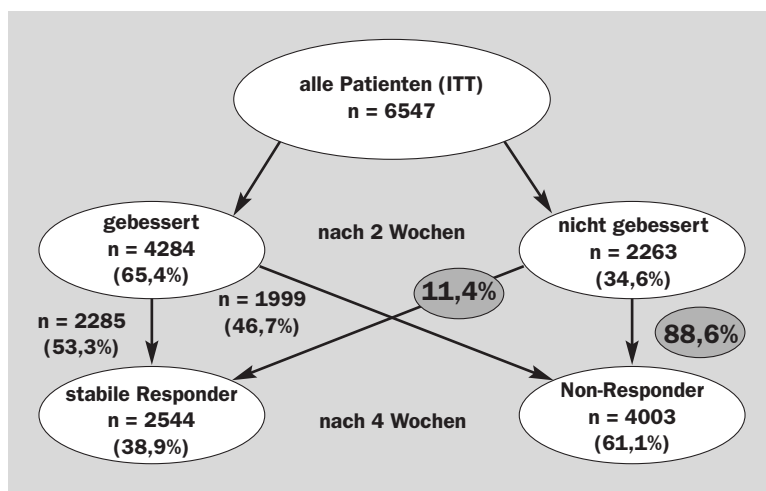


Abbildung 3 Verlauf der Besserung unter Antidepressiva in einer Studie mit 6547 Patienten unter verschiedenen Antidepressiva. Nur 11,4% der Patienten mit einem späten Eintritt der Besserung, das heisst nach der zweiten Behandlungswoche, erreichen noch eine Therapie-Response ohne nachfolgende Verschlechterung. Auffällig ist der relativ kleine Anteil an Patienten mit stabiler Therapie-Response (38,9%) [8].



Die prädiktive Bedeutung des frühen Eintritts der Besserung wurde kürzlich in einer unabhängigen Studie mit 6562 Patienten erneut eindrücklich bestätigt [8]. In dieser Stichprobe zeigte es sich, dass nur 11,4% der Patienten mit einem späten Eintritt der Besserung, das heisst nach mehr als zwei Wochen Behandlung, nach 6 Wochen eine Therapie-Response erreichten (Abb. 3). Dieser Wert ist in guter Übereinstimmung mit der Zürcher Studie. Auffällig ist der im Vergleich zur Zürcher Studie wesentlich grössere Anteil an Patienten ohne Besserung (30,7%) oder unvollständiger Besserung (30,5%).

Die grossen interindividuellen Unterschiede im Verlauf der Besserung unter Antidepressiva lassen auf grosse Heterogenität sowohl bei der Erkrankung selbst wie auch bei der therapeutischen Wirkung schliessen. Antidepressiva wirken indirekt und unspezifisch durch Anstossen der Besserung («Triggereffekt») in einer Untergruppe von Patienten, bei denen sonst keine Besserung eintreten würde. Insbesondere sind Antidepressiva «polyvalent» und zeigen eine vergleichbare Wirkung auch bei anderen klinischen Indikationen. Eine spezifische antidepressive Wirkung hat sich bisher nicht nachweisen lassen. So erklären beispielsweise die verschiedenen Serotonin-Polymorphismen, die in pharmakogenetischen Studien recht gut reproduzierbar sind, weniger als 1,5% der beobachteten phänotypischen Varianz. Die erklärten Varianzen sind aber nicht additiv, das heisst, 20 Polymorphismen mit jeweils 1,5% erklärter Varianz erklären nicht etwa $20 \times 1,5\% = 30\%$ der beobachteten Verlaufsunterschiede, sondern gemäss empirischer Daten lediglich 2%, was auf komplexe Interaktionen zwischen den involvierten Faktoren hindeutet sowie die ätiologische Heterogenität der Erkrankung unterstreicht.

Dieser letztere Punkt wird besonders deutlich, wenn man den Schweregrad der Erkrankung bei Beginn der Behandlung bei der Analyse des Verlaufs der Besserung mit berücksichtigt. Dann zeigt sich, was praktisch alle publizierten Studien für den hypothetischen «mittleren Patienten» zeigen: bei milden Depressionen ($\text{HAM-D17} \leq 19$ bei Beginn der Behandlung) sind keine Unterschiede zwischen Antidepressiva und Placebo nachzuweisen (Abb. 4). Mit dem Einbeziehen mittel-schwerer Depressionen ($\text{HAM-D17} \leq 24$ bei Beginn der Behandlung) fällt hingegen die Überlegenheit der aktiven Substanzen über Placebo bereits deutlich ins Gewicht (Abb. 5).

In Abbildung 5 werden zudem zwei Dinge deutlich: (1.) Die Unterschiede zwischen beiden Antidepressiva und Placebo entwickeln sich vom ersten Behandlungstag an, und es gibt keinerlei An-

zeichen für einen verzögerten Wirkungseintritt, und (2.) die Unterschiede zwischen den beiden Antidepressiva sind, bezogen auf den «mittleren Patienten», vernachlässigbar und ohne klinische Relevanz.

Der Schweregrad der Depression bei Beginn der Behandlung bestimmt ganz wesentlich die Response-Raten bei klinischen Akutstudien: Bei kleinem Anteil milder Depressionen an der Studienpopulation erreichen die Response-Raten

typisch 50%, bei grösserem Anteil fallen diese Raten unter 40%, wie es zum Beispiel bei der bekannten Star*D-Studie mit 35% milden Depressionen der Fall ist [10].

Klinische Konsequenzen

Alle empirischen Daten belegen, dass die Pathophysiologie affektiver Erkrankungen weitgehend unverstanden ist und die derzeit verfügbaren Substanzklassen keine kausale Therapie erlauben. Antidepressiva haben recht unspezifische Wirkungen, das heisst, sie beeinflussen die depressive Symptomatik nur indirekt, sie sind «polyvalent» und zeigen eine vergleichbare Wirkung auch bei anderen klinischen Indikationen. Sie scheinen eine Art «Triggereffekt» auszulösen, indem sie einen bestimmten Prozentsatz von Patienten zu Therapie-Respondern machen, die sich ohne Einsatz von Antidepressiva nicht bessern oder keinen Therapieerfolg erfahren würden. Darüber hinaus scheinen Antidepressiva Bedingungen zu schaffen, die den weiteren Verlauf der Besserung stabilisieren.

Der klinisch wichtigste Befund ist jedoch, dass es *keinen* – wie auch immer gearteten – verzögerten Wirkungseintritt bei Antidepressiva gibt. Vielmehr sind die Zeiten bis zum Eintritt der Besserung angenähert normalverteilt mit einem Median um den Tag 12, für die Therapie-Response liegt dieser Median um den Tag 20. Der Eintritt der Besserung ist hoch prädiktiv für die spätere Therapie-Response: Gibt es innerhalb der ersten zwei Wochen der Behandlung keinerlei Anzeichen einer Besserung, so liegt die Wahrscheinlichkeit für eine spätere Therapie-Response unter 15%, nach drei Wochen ohne Zeichen einer Besserung liegt diese Wahrscheinlichkeit unter 8%. Hieraus ergeben sich direkte klinische Konsequenzen: (1.) Man muss in Absprache mit dem Patienten möglichst rasch die Zieldosis erreichen, damit die Besserung möglichst effektiv angestossen wird («Triggereffekt»); (2.) spätestens nach zwei Wochen ohne jedes Anzeichen einer Besserung besteht Handlungsbedarf, z.B. Dosiserhöhung oder Augmentierung; (3.) sind jedoch Anzeichen einer Besserung vorhanden, so ist die Therapie unbedingt weiterzuführen, da dann die Wahrscheinlichkeit einer späteren Therapie-Response gross ist, auch wenn dies angesichts eines Anteils von 25 bis 35% unvollständiger Responder keine hinreichende Bedingung darstellt; (4.) spätestens nach 3 Wochen ohne jedes Anzeichen einer Besserung ist ein Wechsel des Antidepressivums ins Auge zu fassen; (5.) Antidepressiva haben nur bezüglich eines hypothetischen «mittleren Patienten» an-

Abbildung 4 Milde Depressionen (HAM-D17 ≤ 19 bei Beginn der Behandlung): Verlauf der Besserung dargestellt als Reduktion des Ausgangswertes für hypothetische «mittlere Patienten» unter Imipramin (weisse Kreise; n = 102), Moclobemid (graue Dreiecke; n = 103) und Placebo (schwarze Quadrate; n = 33) über vier Wochen. Unterschiede zwischen Antidepressiva und Placebo sind marginal und ohne klinische Relevanz [9].

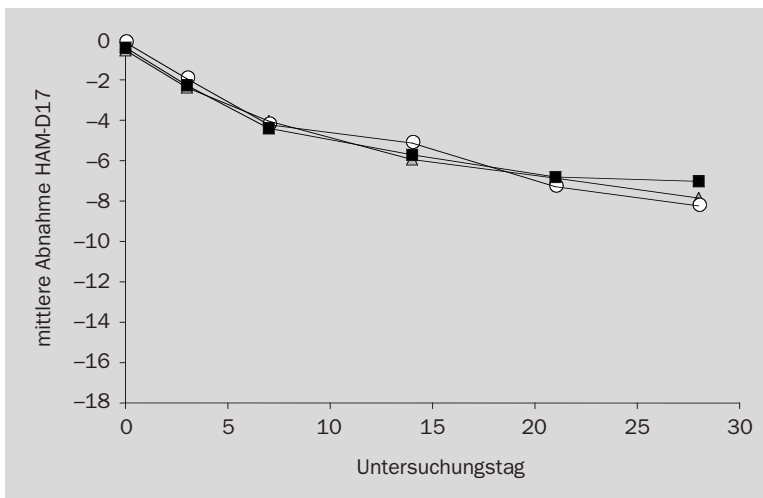
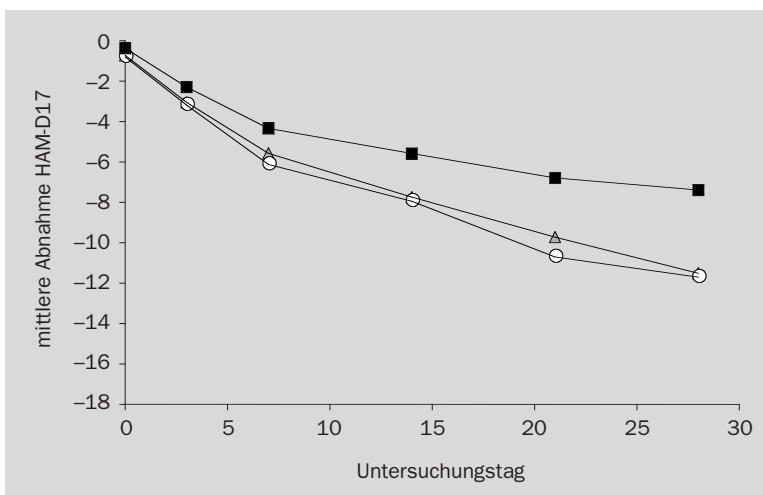


Abbildung 5 Mittelschwere Depressionen (HAM-D17 ≤ 24 bei Beginn der Behandlung): Verlauf der Besserung dargestellt als Reduktion des Ausgangswertes für hypothetische «mittlere Patienten» unter Imipramin (weisse Kreise; n = 269), Moclobemid (graue Dreiecke; n = 296) und Placebo (schwarze Quadrate; n = 101) über vier Wochen. Unterschiede zwischen Antidepressiva und Placebo entwickeln sich vom ersten Behandlungstag an, während die Unterschiede zwischen den beiden aktiven Substanzen über den gesamten Verlauf marginal und ohne klinische Relevanz bleiben [9].



genähert gleiche Wirkung, im Einzelfall muss dies keineswegs zutreffen, was insbesondere auch für das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen gilt.

Ein weiterer wichtiger Befund mit direkten klinischen Konsequenzen betrifft den engen Zusammenhang zwischen Schweregrad der Depression und Therapie-Response. Für milde Depressionen findet man keinen Vorteil der Antidepressiva über Placebo. Dies gilt natürlich auch nur für den hypothetischen «mittleren Patienten» und muss im Einzelfall nicht zutreffen. Andererseits spricht ein solcher Befund aber ganz klar gegen einen generellen Einsatz von Antidepressiva bei milden Depressionen.

Zusammenfassend ist festzuhalten: Trotz Jahrzehnten intensiver Forschung ist unser Wissen über die Wirkungsweise der verschiedenen Klassen von Antidepressiva, ihren Einsatz beim individuellen Patienten und ihre unerwünschten Nebenwirkungen recht bescheiden geblieben. Das wenige gesicherte Wissen, das wir haben, muss aber unbedingt und vollständig – und zwar unabhängig von Mythen und anekdotischen Berichten – zum Wohle der betroffenen Patienten umgesetzt werden.

Literatur

- 1 Tamura RN, Faries DE, Feng J. Comparing time to onset of response in antidepressant clinical trials using the cure model and the Cramer-von Mises test. *Stat Med.* 2000;19(16):2169–84.
- 2 Khan A, Khan SR, Leventhal RM, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: a replication analysis of the Food and Drug Administration Database. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2001;4(2):113–8.
- 3 Khan A, Khan SR, Leventhal RM, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk among patients treated with placebo in antipsychotic clinical trials: an analysis of the food and drug administration database. *Am J Psychiatry.* 2001;158(9):1449–54.
- 4 Stolk P, Ten Berg MJ, Hemels ME, Einarson TR. Meta-analysis of placebo rates in major depressive disorder trials. *Ann Pharmacother.* 2003;37(12):1891–9.
- 5 Posternak MA, Zimmerman M. Is there a delay in the antidepressant effect? A meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(2):148–58.
- 6 Papakostas GI, Perlis RH, Scalia MJ, Petersen TJ, Fava M. A meta-analysis of early sustained response rates between antidepressants and placebo for the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26(1):56–60.
- 7 Stassen HH, Szegedi A, Scharfetter C. Modeling activation of inflammatory response system. A molecular-genetic neural network analysis. *BMC Proceedings.* 2007;1(Suppl 1):S61, 1–6.
- 8 Szegedi A, Jansen WT, van Willigenburg AP, van der Meulen E, Stassen HH, Thase ME. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(3):344–53.
- 9 Stassen HH, Angst J, Hell D, Scharfetter C, Szegedi A. Is there a common resilience mechanism underlying antidepressant drug response? Evidence from 2848 patients. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(8):1195–205.
- 10 Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry.* 2006;163(11):1905–17.