

Antidepressiva in der Suizidprävention – eine kritische Bestandsaufnahme

Martin Plöderl

Zusammenfassung

Antidepressiva (AD) haben in der Suizidprävention eine zentrale Rolle, basierend auf den Annahmen, dass Suiziden häufig eine Depression zugrunde liegt und dass AD gegen Depressionen wirksam sind und so indirekt das Suizidrisiko senken können. In dieser Arbeit wird anhand einer Übersicht von neueren, hauptsächlich randomisierten kontrollierten Studien (RKS) untersucht, ob diese Annahmen evidenzbasiert sind. Dabei zeigte sich vor allem in RKS zur längerfristigen Behandlung, dass AD das Suizidrisiko nicht senken, sondern eher erhöhen. Studien mit einem niedrigeren Evidenzniveau (Beobachtungs- und ökologische Studien) kommen zu widersprüchlichen Ergebnissen bezüglich der suizidpräventiven Wirkung von AD. Des Weiteren zeigten die aktuellsten Meta-Analysen, dass AD gegenüber Placebo nicht klinisch signifikant überlegen sind, selbst bei schweren Depressionen. Diese Ergebnisse stehen deutlich im Widerspruch zu den gängigen Leitlinien und zur klinischen Praxis. Eine Neubewertung des Einsatzes von AD und alternativen Behandlungen in der Suizidprävention scheint nötig.

Schlüsselwörter: Antidepressiva, Depression, Suizid, Suizidrisiko, Behandlung

Antidepressants in suicide prevention – A critical appraisal

Abstract

Antidepressants (AD) are a cornerstone in suicide prevention, based on the assumptions that suicides are often caused by depression and that AD are effective against depression, thereby indirectly reducing suicide risk. This paper explores if these assumptions are evidence based by reviewing recent, mainly randomized-controlled trials (RCTs). It turns out, especially in RCTs of long-term treatment, that AD do not reduce but rather increase suicide risk. Lower-level evidence from observational and ecological studies about the suicide-preventive effect of AD is mixed and inconclusive. Furthermore, the most recent meta-analyses report that AD are not clinically significantly more effective than placebo, even for severe depression. These results are in obvious contrast with current guidelines and clinical practice. A new discussion of the use of AD and other forms of treatment in suicide prevention is overdue.

Key words: antidepressants, depression, suicide, suicide risk, treatment

1. Einleitung

Antidepressiva (AD) haben in der Suizidprävention einen hohen Stellenwert, was aufgrund zweier Prämissen naheliegend scheint. Erstens zählt die Depression zu denjenigen psychischen Störungen, die am stärksten mit Suizidalität einhergehen (Harris & Barraclough 1997; Holmstrand, Bogren, Mattisson & Brådvik 2015; Qin 2011). Zweitens haben AD einen hohen Empfehlungsgrad in der Depressionsbehandlung, etwa in der derzeitigen S3-Leitlinie (DGPPN 2015). Dies wird auch

in typischen Suizidpräventionskampagnen aufgegriffen, wie etwa von der Europäischen Allianz gegen Depression. Unter anderem sollen dabei Hausärzte Depressionen besser erkennen und mit AD behandeln, um so das Suizidrisiko in der Bevölkerung zu senken (European Alliance Against Depression 2016; Hegerl u. a. 2008).

Seit geraumer Zeit häufen sich die Bedenken über die suizidpräventive Wirksamkeit von AD. Schon 2003 zeigte sich in einer Meta-Analyse, dass es unter AD der neueren Generation verglichen mit Placebo zu signifikant mehr Suizidversuchen und auch Suiziden kam (Healy & Whitaker 2003). Aufgrund ähnlicher problematischer Ergebnisse bei Kindern und Jugendlichen gab die US-Arzneimittelbehörde FDA („Food and Drug Administration“) Ende 2004 eine „Black Box Warning“ heraus, die explizit auf das erhöhte Suizidrisiko bei der Verwendung von AD hinwies, was die Kontroverse bis heute anheizt (Stone 2014, 2018a).

Typische Gegenargumente, unter anderem von hochrangigen Vertretern der Suizidprävention, lauten folgendermaßen: „Solche Bedenken [erhöhtes Suizidrisiko durch AD, Anm.] müssen mit dem erhöhten Risiko einer unbehandelten Depression abgewogen werden, denn Suizide sind die dritthäufigste Todesursache bei Jugendlichen und mehr als 90% der Suizidfälle von depressiven Jugendlichen waren zum Todeszeitpunkt nicht behandelt“ (Mann u. a. 2005, S. 2069, Übersetzung durch den Autor). Auch in einer aktualisierten Überblicksarbeit von vielen renommierten Suizidologen findet sich ein ähnliches Argument (Zalsman u. a. 2016)¹: „Wegen des gegebenen erhöhten Suizidrisikos bei einer unbehandelten Depression und das Fehlen eines erhöhten Risikos für Suizide im Zusammenhang mit Pharmakotherapie wird eine Vermeidung des Beginns und der Fortführung einer Pharmakotherapie gegen Depression bei Kindern und Jugendlichen gemäß der aktuell vorhandenen Evidenz nicht gestützt. Daher soll die laufende Diskussion über die mögliche suizidförderliche Wirkung bei Minderjährigen die Ärzte nicht daran hindern, SSRIs zu verschreiben“ (S. 8, Übersetzung durch den Autor). Diese Aussage erfolgte, obwohl eine große FDA-Meta-Analyse bei unter 25-Jährigen höhere Raten an Suizidversuchen unter AD verglichen mit Placebo fand (Stone u. a. 2009). Auch drei weitere Meta-Analysen an von RKS mit Kindern- und Jugendlichen fanden höhere Raten an suizidalen Ereignissen unter AD als unter Placebo (Bridge u. a. 2007; Hammad u. a. 2006; Hetrick u. a. 2012). Alle vier Meta-Analysen und andere wichtige Studien fehlen übrigens in der Arbeit von Zalsman et al., obwohl es sich um eine systematische Studienübersicht handelt.

Die tragende Rolle von AD in der Suizidprävention scheint nach wie vor Common Sense zu sein. Die Erfahrung zeigt, dass Kliniker gerade bei suizidal-depressiven Patienten eine Behandlung mit AD unerlässlich finden und als wirksam erleben.

Die oben zitierte Fachliteratur ist exemplarisch für viele ähnliche Texte und enthält folgende Prämissen: Erstens ist es unklar ob AD wirklich das Suizidrisiko erhöhen. Zweitens ist die Depression eine Hauptursache für Suizid. Drittens stellt eine unbehandelte Depression ein Risiko

¹ Mehrfache Anfragen an Prof. Zalsman nach dem genauen Suchalgorhythmus, um die systematische Suche nachprüfen zu können, wurden nicht beantwortet.

für Suizide dar. Viertens ist eine Behandlung mit AD wirksam gegen Depressionen. Daraus werden dann folgende Schlüsse gezogen: Erstens ist eine Behandlung von Depressionen mit AD suizidpräventiv. Zweitens ist das möglicherweise geringfügig erhöhte Risiko für Suizidalität durch AD durch den Nutzen aufgehoben, der sich durch ein Verringern des Suizidrisikos durch die wirksame Behandlung der Depression ergibt. Im Folgenden wird diese Argumentationslinie auf dem Prüfstand gestellt. Dabei werden zwei der genannten Prämissen im Lichte aktueller Evidenz hinterfragt: Erhöhen AD das Suizidrisiko? Wie wirksam sind AD in der Depressionsbehandlung?

2 Suizidrisiko und AD

2.1. Studien zur Akutbehandlung:

Wie schon erwähnt zeigte sich in einer der ersten Meta-Analysen von damals verfügbaren RKS zur Akutbehandlung von Depressionen (ca. 4-8 Wochen, vermutlich alle Altersgruppen), dass es unter AD im Vergleich zu Placebo zu mehr Suiziden kam [Odds-Ratio (OR) = 4,40, 95%-Konfidenzintervall (CI) 1,32 - unendlich, $p = 0,01$], und auch zu mehr Suizidversuchen (OR = 2,39, CI 1,66 - unendlich; $p \leq 0,0001$) (Healy & Whitaker 2003). Neuere Meta-Analysen zur Akutbehandlung fanden in Abhängigkeit von der Altersgruppe und Form der Suizidalität gemischte Ergebnisse.

Bei Kindern und Jugendlichen wurden auch in späteren Meta-Analysen wiederholt höhere Raten an suizidalen Ereignissen unter AD im Vergleich zu Placebo gefunden (Hetrick, McKenzie, Cox, Simmons, & Merry 2012; Sharma, Guski, Freund, & Gøtzsche 2016; Stone u. a. 2009). Zum Beispiel ein 1,6-fach (OR = 1,6, CI = 1,02 - 2,45) erhöhtes Risiko für Suizidgedanken und Suizidversuche (Hetrick u. a., 2012), oder ein über 2-fach erhöhtes Risiko für Suizidversuche bei bis zu 25-Jährigen Patienten (OR = 2,30, CI = 1,04 - 5,09) (Stone u. a. 2009). Auch alle seit 2006 erschienenen 16 RKS an Kindern und Jugendlichen fanden durchgängig höhere Raten an Suizidalität unter AD (Healy, Le Noury & Jureidini 2018).

Bei Erwachsenen fielen die Ergebnisse gemischt aus. Signifikant mehr Suizidversuche unter AD als unter Placebo fanden sich in der ersten großen Meta-Analyse an SSRI's versus Placebo (OR 2,28, CI = 1,14 - 4,55) (Fergusson u. a. 2005). In einer ebenfalls 2005 erschienen Meta-Analyse wurde dies jedoch nicht gefunden, bzw. nur für gewisse AD (Gunnell, Saperia & Ashby 2005). Auch eine neuere Meta-Analyse fand keine signifikanten Unterschiede zwischen AD und Placebo hinsichtlich Suizidversuche (Jakobsen u. a. 2017). In einer großen FDA-Meta-Analyse hatten erwachsene Personen keine signifikant erhöhten Suizidversuchsraten unter AD, und bei älteren Personen war das Risiko für Suizidversuche sogar signifikant geringer als unter Placebo (Stone u.a. 2009). Bezüglich Suizide fand keine der bisherigen Meta-Analysen signifikante Unterschiede zwischen AD und Placebo. Allerdings zeigt sich bei einer Re-Analyse der FDA-Daten, dass auch bei Erwachsenen sowohl für Suizidversuche als auch für Suizide unter AD zwei- bis dreifach erhöhte Raten im Vergleich zu Placebo gefunden wurden (Hengartner & Plöderl, zur Publikation eingereichtes Manuskript).

2.2. Studien zur längerfristigen Behandlung

Die Ergebnisse von Studien zur längerfristigen Behandlung mit AD sind von besonderem Interesse. Suizide sind statistisch gesehen seltene Ereignisse und sind daher in Kurzzeitstudien schwer genau zu schätzen, d.h. es dauert eine gewisse Zeit, bis die Häufigkeit von Suiziden groß genug wird um

eine sinnvolle statistische Auswertung zu ermöglichen (Aaltonen, Isometsä, Sund & Pirkola 2018). Des Weiteren wird depressiven Patienten eine längerfristige Behandlung mit AD empfohlen und daher braucht es auch langfristige Studien um den (suizidpräventiven) Nutzen dieser Empfehlung zu prüfen. Meines Wissens gibt es bisher nur zwei entsprechende Meta-Analysen von RKS zur längerfristigen Behandlung mit AD², und beide kamen zum Schluss, dass AD im Vergleich zu Placebo mit einer Erhöhung des Suizidrisikos einhergehen (Baldessarini, Lau, Sim, Sum & Sim 2016; Braun, Bschor, Franklin & Baethge 2016). Weil Suizide statistisch selten waren, fanden sich in einigen Studien keine Suizide oder nur in der Placebo- oder nur in der AD-Gruppe, was klassische meta-analytische Prozeduren vor Probleme stellt. Eine Analyse der Ergebnisse von Baldessarini u. a. (2016) mit einer Bayesianischen Variante der Meta-Analyse löst dieses Problem (Plöderl 2018). Die Ergebnisse der Analyse zeigten, dass Suizidversuche unter Placebo deutlich weniger häufig vorkamen als unter AD (0,29 vs. 0,97%, OR = 0,18, CI 0,00-0,90). Auch bei Suiziden war das so, aber der große Unsicherheitsbereich der Schätzung beinhaltete gerade noch den Nulleffekt (0,39 vs. 0,17%, OR = 0,31, 95%-CI 0,01-1,10).³

2.3. Methodische Probleme

Wie valide sind die eben genannten Studienergebnisse? Auch die seriösesten Studien sind nicht frei von möglichen Verzerrungseffekten oder Fehlern. Das wäre an sich nicht problematisch, wenn diese Effekte und Fehler unsystematisch wären. Es weist jedoch vieles darauf hin, dass die Ergebnisse systematisch zugunsten der Wirksamkeit von AD verzerrt sind.

So werden Suizide oder Suizidversuche in den klinischen Studien vermutlich nicht immer erfasst oder fehlklassifiziert, und auch regelrechte Verschleierungsversuche wurden bekannt (Ansari, Ansari, & Müller-Oerlinghausen 2016; Gøtzsche 2016). Vermutlich nicht berichtete Suizidversuche wurden schon in einer Meta-Analyse aus dem Jahre 2005 diskutiert (Gunnell u. a. 2005). Die Autoren fanden, dass das Verhältnis von Suiziden zu Suizidversuchen in den Studien nur 1:10, in der Bevölkerung jedoch 1:30 beträgt. Vermutlich sind daher Suizidversuche in den Studien unterberichtet worden. Dies bestätigte sich anderweitig, wie ein Zitat aus dem Buch von Ansari u. a. (S. 27) verdeutlicht: *„Die Manipulationen um das Medikament Prozac sind besonders gründlich von den Psychiatern David Healy und Peter Breggin recherchiert worden. Sie erhielten als medizinische Gutachter Einblicke in konzerninterne Unterlagen und veröffentlichten mehrere Bücher darüber. Es stellte sich heraus, dass Lilly den Begriff »Suizid« aus seiner Datenbank der Nebenwirkungen gelöscht hatte und anstelle von »einem Suizidversuch unter Prozac« von einer Überdosierung sprach. Nicht allen Lilly-Mitarbeitern gefiel diese Vorgabe. Der deutsche Mitarbeiter Claude Bouchy schrieb in einem internen Memo: »Ich glaube nicht, dass ich dem Bundesgesundheitsamt, einem Richter, einem Reporter oder meiner Familie erklären könnte,*

² Braun u. a. (2016) verwendeten Studien mit mindestens 3 Monaten Behandlung nach der Randomisierung, Baldessarini u. a. (2016) verwendeten 6 Studien mit einer Behandlungsdauer bis zu einem Jahr nach der Akutbehandlung und 6 Studien länger als ein Jahr Behandlungsdauer.

³ Auch hier wurde wieder ein sehr untypisches Verhältnis von Suiziden zu Suizidversuchen gefunden (ca. 1:2,5), zu erwarten wären ca. 1:20 (World Health Organization 2014). Eine Erklärung könnte sein, dass Suizidversuche unterberichtet wurden (Gunnell, Saperia, & Ashby, 2005; Sharma, Guski, Freund, & Gøtzsche 2016) oder dass die Letalität der Suizidversuche in klinischen Trials viel höher ist (Baldessarini, Lau, Sim, Sum, & Sim, 2016).

warum wir das tun. Schon gar nicht, wenn es um so heikle Probleme wie Suizid und Suizidgedanken geht.“ Dieses Zitat ist auch per Video einsehbar (ARD 2013).

In einer neueren Untersuchung wurden Studienprotokolle angefordert und hinsichtlich negativer Ereignisse (inklusive Suizidalität) untersucht (Sharma u. a. 2016). Dabei war nur ein Bruchteil der Studienprotokolle zugänglich, ein grundsätzliches Problem vieler Studien. Die Forscher konnten dennoch schwerwiegende Fehlklassifikationen zugunsten der AD aufweisen. Zum Beispiel wurde ein Patient, der sich in der laufenden AD-Behandlung strangulieren wollte und 5 Tage später im Krankenhaus an den Folgen starb, nicht mitgezählt, sondern als Studienabbrecher klassifiziert. Fast die Hälfte (27 von 62) der Ereignisse, welche dem Protokoll nach Suizidversuche waren, wurden als „emotionale Labilität“ oder „Verschlechterung der Depression“ kategorisiert. Außerdem fanden sich nur 2 der 20 Suizidversuche in den von einer Pharmafirma online verfügbar gemachten Zusammenfassungen ihrer Studien. Geht man davon aus, dass auch nur ein Suizid in der AD-Gruppe nicht als solcher klassifiziert worden ist, so wäre der oben angeführte Unterschied in den Suizidraten bei längerfristigen Behandlungen statistisch signifikant.

„Study 329“ ist ein weiteres Beispiel dafür, dass unbequeme Studienergebnisse verschleiert werden. In dieser RKS wurde ein neues Antidepressivum (Paroxetin) mit einem älteren (Imipramin) und mit Placebo bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit in der Behandlung von depressiven Jugendlichen verglichen. Die Ergebnisse der 8-wöchigen Akutbehandlung wurden in einer renommierten Zeitschrift publiziert (Keller u. a. 2001) und vielfach zitiert. Die Ergebnisse bezüglich Rückfallraten und Suizidalität in der 6-monatigen Erhaltungsphase und der etwa zweiwöchigen Ausschleichphase wurden jedoch nur durch das Engagement von unabhängigen Forschern publik (Le Noury u. a. 2016), siehe auch den entsprechenden Wikipedia Eintrag (Wikipedia 2018). Dabei stellte sich heraus, dass es in der Erhaltungstherapie und beim Ausschleichen unter Paroxetin zu mehr Rückfällen und unerwünschten Ereignissen (inklusive suizidalen Ereignissen) kam als unter Placebo. Übrigens zog schon die Publikation zur Akutphase eine falsche Schlussfolgerung: in der Paroxetin-Gruppe kam es zu 5 suizidalen Ereignissen (Suizidgedanken oder suizidale Gesten), in der Placebogruppe zu keinem. Ein entsprechender statistischer Test (Barnards-Test) ergibt sogar einen signifikanten Unterschied ($p = 0,03$, Berechnung durch den Autor). Dennoch steht in der Zusammenfassung der Studie, dass Paroxetin gut verträglich und effektiv sei. Zudem wurden in der Publikation andere Maße zur Wirksamkeit herangezogen als im Studienprotokoll vorgesehen, und die Publikation war größtenteils gar nicht von den Autoren selber verfasst („Ghostwriting“) (McHenry & Jureidini 2008). Die Publikation wurde bis heute nicht zurückgezogen. Ein weiteres problematisches Beispiel ist die TADS Studie. In einer Publikation zu dieser Studie wurde behauptet, dass es bei Adoleszenten unter Fluoxetin nicht signifikant häufiger zu Suizidgedanken oder Suizidversuche kam als unter Placebo (Vitiello u. a. 2009). Von den 12 Adoleszenten mit suizidalen Ereignissen in der Placebogruppe nahmen in Wirklichkeit jedoch 9 Fluoxetin, d.h. sie wurden fehlerhaft klassifiziert. In Wirklichkeit gab es also signifikant mehr suizidale Ereignisse unter Fluoxetin als unter Placebo, was in weiteren Folgepublikationen der TADS Studie oft nicht berichtet wurde (Högberg u. a. 2015).

Selbst Meta-Analysen der FDA wurden bezüglich des korrekten Berichtens suizidaler Ereignisse hinterfragt, etwa von Peter Gøtzsche. Die FDA veröffentlichte im Jahre 2001 eine Meta-Analyse von klinischen Studien, bei der sich 22 von 22.062 Patienten unter AD das Leben nahmen

(Laughren, 2001). Fünf Jahre später erschien eine größere Meta-Analyse dazu, bei der aber nur mehr noch 5 Suizide bei 52.960 Patienten unter AD vorkamen (Laughren & Committee 2006). Laut Marc Stone von der FDA ergab sich die Diskrepanz, weil im früheren Bericht alle Ereignisse angeführt wurden (22 Suizide), in der 2009 publizierten Meta-Analyse aber nur mehr noch Suizide in der eigentlichen Doppelblindphase (siehe <https://www.bmj.com/content/352/bmj.i65/rr-4>). Gøtzsche erwiderte darauf, dass die im ursprünglichen FDA-Bericht verwendete Methode, nämlich sowohl die Suizide in der Behandlungsphase als auch in den folgenden 30 Tagen zu zählen, korrekt und notwendig ist, denn sonst käme es zu Unterschätzungen der Problematik (viele suizidale Handlungen erfolgen erst 24 Stunden nach Studienende). So gerechnet gab es in den Placebogruppen insgesamt nur 2 Suizide, was zu einer statistisch signifikant niedrigeren Suizidrate unter Placebo als unter AD führt. Die Diskrepanz zwischen dem früheren und späteren FDA Bericht bleibt laut Gøtzsche weiterhin ungeklärt, unter anderem weil schon einige Einzelstudien mehr Suizide berichteten als in der Meta-Analyse insgesamt angegeben (siehe <https://www.bmj.com/content/352/bmj.i65/rr-7>). Es gibt noch weitere methodische Probleme, welche das Suizidrisiko unter AD vermutlich unterschätzen lassen, auf die noch eingegangen wird.

2.4. Studien mit niedrigerem Evidenzgrad

Die bisher diskutierten RKS stellen den höchsten Evidenzgrad dar, weil Unterschiede in der Wirksamkeit bzw. Häufigkeit von suizidalen Ereignissen kausal auf das AD zurückgeführt werden können. Aufgrund der Seltenheit von Suiziden, der Untererfassung von suizidalen Ereignissen in RKS, und vor allem, weil suizidale Patienten in den meisten RKS ausgeschlossen werden, wird gerne auf Studien mit niedrigerem Evidenzgrad zurückgegriffen. Zum einen sind dies Beobachtungsstudien, bei denen Patienten mit und ohne einer Selbst Meta-Analysen der FDA wurden bezüglich des korrekten Berichtens suizidaler Ereignisse hinterfragt, etwa von Peter Gøtzsche. Die FDA veröffentlichte im Jahre 2001 eine Meta-Analyse von klinischen Studien, bei der sich 22 von 22.062 Patienten unter AD das Leben nahmen (Laughren, 2001). Fünf Jahre später erschien eine größere Meta-Analyse dazu, bei der aber nur mehr noch 5 Suizide von 52.960 Patienten unter AD vorkamen (Laughren & Committee 2006). Laut Marc Stone von der FDA ergab sich die Diskrepanz, weil im früheren Bericht alle Ereignisse angeführt wurden (22 Suizide), in der 2009 publizierten Meta-Analyse aber nur mehr noch Suizide in der eigentlichen Doppelblindphase (siehe <https://www.bmj.com/content/352/bmj.i65/rr-4>). Gøtzsche erwiderte darauf, dass die im ursprünglichen FDA-Bericht verwendete Methode, nämlich sowohl die Suizide in der Behandlungsphase als auch in den folgenden 30 Tagen zu zählen, korrekt und notwendig ist, denn sonst käme es zu Unterschätzungen der Problematik (viele suizidale Handlungen erfolgen erst 24 Stunden nach Studienende). So gerechnet gab es in den Placebogruppe insgesamt nur 2 Suizide, was zu einer statistisch signifikant niedrigeren Suizidrate unter Placebo als unter AD führt. Die Diskrepanz zwischen dem früheren und späteren FDA Bericht bleibt laut Gøtzsche weiterhin ungeklärt, unter anderem weil schon einige Einzelstudien mehr Suizide berichteten als in der Meta-Analyse angegeben (siehe <https://www.bmj.com/content/352/bmj.i65/rr-7>).

Behandlung mit AD verglichen werden. Zum anderen sind das sogenannte ökologische Studien, bei denen nationale oder regionale Suizidraten und Verschreibungsraten in Zusammenhang

gebracht werden. Es gibt sehr viele solcher Studien und eine systematische Übersicht würde den Rahmen sprengen. Außerdem sind diese Studien in ihrer Aussagekraft beschränkt und müssen mit Vorsicht interpretiert werden.

2.4.1. Beobachtungsstudien

Diese kamen zu gemischten Ergebnissen. In einer viel zitierten Studie wurde gefunden, dass Suizidversuchsraten *vor* der erstmaligen Verschreibung von AD am höchsten waren und mit Behandlungsbeginn kontinuierlich abnahmen (Simon u. a. 2006). Eine weitere Studie verglich Jugendliche mit einer Diagnose einer Depression, die entweder AD verordnet bekamen oder nicht und fand, dass sich diese beiden Gruppen in vielen Merkmalen unterschieden (Gibbons u. a. 2015). Wenn nun diese Unterschiede statistisch berücksichtigt wurden, so zeigte sich kein erhöhtes Suizidrisiko für Jugendliche mit einer AD-Behandlung mehr (allerdings auch kein reduziertes Risiko). Beide Studien bestätigten den sogenannten Indikationsbias. Demnach ist das erhöhte Suizidrisiko unter AD nur scheinbar, weil schwerer erkrankte bzw. suizidal depressive Patienten eher in eine Behandlung gelangen und AD verordnet bekommen. Demgegenüber stehen erstens die Ergebnisse der RKS, welche den Indikationsbias durch die Randomisierung verhinderten und dennoch teilweise erhöhte Suizid(versuchs)raten unter AD fanden. Zweitens gibt es mehrere Beobachtungsstudien, die auch nach Kontrolle des Indikationsbias mehr suizidale Ereignisse bei mit AD behandelten Patienten fanden (Björkenstam u. a. 2013; Coupland u. a. 2015; Valuck u. a. 2016). Dies deckt sich auch mit mehreren Studien, die nach sorgfältiger Kontrolle von Unterschieden zwischen Patienten mit und ohne AD-Behandlung fanden, dass Krankheitsverläufe bei der Behandlung mit einem AD ungünstiger sind als ohne AD (Rückfälle, neuerliche Einweisungen ins Krankenhaus etc.) (Brugha u. a. 1992; Vittengl, 2017; Hengartner u. a. 2018, 2019). Wie sind diese unterschiedlichen Befunde der Beobachtungsstudien zu interpretieren? Normalerweise führen RKS und Beobachtungsstudien zu vergleichbaren Ergebnissen (Anglemyer u. a. 2014). Außerdem gibt es einen massiven Publikationsbias, d.h. Studien zu Gunsten von AD werden viel häufiger publiziert bzw. als positiv dargestellt, im Vergleich zu negativen Studien (Turner u. a. 2008; de Vries u. a. 2018). Dies sollte bei der Interpretation der eben geschilderten diskrepanten Ergebnisse bedacht werden. Es bedarf jedenfalls weiterer Studien, vor allem RKS, um hier wirklich Klarheit zu schaffen.

2.4.2. Ökologische Studien

Diese fanden ebenfalls gemischte Ergebnisse. Eine systematische Übersicht würde den Rahmen sprengen.⁴ Viele Studien zeigten, dass die eine Zunahme der Verschreibungsraten von AD mit einem Rückgang von Suizidraten einhergingen (Isacsson, 2000; Gibbons u. a. 2005, 2006; Gusmão u. a. 2013). Auch eine frühere Studie mit Daten aus den OECD und anderen Ländern im Zeitraum zwischen 1980 und 2000 kam zu diesem Schluss (Ludwig u. a. 2009). Bei einer späteren Studie mit Daten aus den OECD Ländern zwischen 1995-2008 fand sich jedoch ein statistisch signifikanter aber kleiner Effekt zu Ungunsten von AD, d.h. die Zunahme an Verschreibungen ging mit einer Zunahme an Suizidraten einher (Kamat u. a. 2013). Auch in einer aktuellen Studie mit OECD-Daten

⁴ Eine gerade in Vorbereitung befindliche systematische Übersichtsarbeit beinhaltet ca. 65 Studien, mit gemischten Ergebnissen.

zwischen 2000 und 2016 war das so, d.h. die Suizidraten gingen in jenen Ländern am wenigsten zurück, wo am meisten AD verschrieben wurden (Högberg & Bremberg 2018). Andere neuere Studien fanden entweder keinen positiven Zusammenhang zwischen AD und Suizidraten mehr (Moustgaard u. a. 2014; Zhinchin u. a. 2016), oder sogar eine Zunahme der Suizid(versuchs)raten im Zusammenhang mit einer Zunahme an AD-Verschreibungen (Plöderl & Hengartner, 2018). Darunter befindet sich auch eine deutsche Studie, die nach Kontrolle von anderen Einflussfaktoren keinen signifikanten Zusammenhang der regionalen Verschreibungsraten (2010-2013) mit regionalen Suizidraten fand (Blüml u. a. 2017).

Diese unterschiedlichen Ergebnisse erklären sich wahrscheinlich durch die verwendeten Zeiträume. So sanken etwa in den USA die Suizidraten bei Erwachsenen Mitte der 80-er Jahre bis zur Jahrtausendwende kontinuierlich und steigen seitdem wieder an. Die Verschreibungsraten von AD stiegen jedoch seit den 80-Jahren ununterbrochen und kontinuierlich an. Wenn nun die Verschreibungsraten und Suizidraten zwischen 1985 und 2000 herangezogen werden (bzw. ein x-beliebiger Zeitraum in diesem Zeitfenster), so ergibt sich zwangsläufig ein Effekt zugunsten von AD. Wenn jedoch der Zeitraum zwischen 2000 und 2018 (bzw. ein x-beliebiger Zeitraum in diesem Zeitfenster) gewählt wird, so ergibt sich ein Effekt zu Ungunsten von AD. Wird der gesamte Zeitraum herangezogen, so ergibt sich ein Ergebnis nahe des Null-Effektes. Es ist übrigens auffällig, dass es in letzter Zeit ruhig um ökologische Studien mit aktuelleren Zeiträumen geworden ist. Nach der Logik älterer Publikationen (Gibbons u. a. 2007) wären warnende Publikationen jedoch längst überfällig.

Ein besonderes Ereignis war die FDA-Warnung zum Suizidrisiko bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit AD. Dies war eine Art natürliches Experiment, bei dem der Effekt des Rückganges der Verschreibungsraten auf die Suizidraten untersucht werden konnte. Eine vielzitierte Studie behauptete, dass die Suizidraten nach der Warnung stiegen (Gibbons u. a. 2007) doch war die Interpretation der Ergebnisse schlichtweg falsch, wie andere Forscher in Reaktionen auf die Publikation klarstellten (Überbl. siehe Stone, 2014). Dennoch wurde die Studie weiterhin vielfach als Beleg für den negativen Effekt der Warnung zitiert. Eine weitere Studie fand eine Erhöhung der Rate an Selbstvergiftungen durch psychotrope Medikamente nach der Warnung (Lu u. a. 2014). Auch diese Publikation ist Beispiel schlechter Wissenschaft, wie Marc Stone aufdeckte (Stone, 2014): die (leichte) Zunahme von Selbstvergiftungen betraf nur unbeabsichtigte Selbstvergiftungen. In Wirklichkeit nahmen Vergiftungen in suizidaler Absicht nach der FDA-Warnung sogar ab (die Autoren mussten darüber Bescheid gewusst haben), und auch Suizidversuche und Suizide nahmen nach der Warnung nicht zu sondern ab. Auch andere Studien fanden keine Zunahme von Suiziden nach der Warnung (Rhodes u. a. 2013; Wheeler u. a. 2009) oder sogar eine Abnahme der Suizide und Suizidversuche (Gupta u. a. 2016; Plöderl & Hengartner, 2018). Übrigens hatte die Warnung keinen nachhaltigen Effekt, denn die Verschreibungsraten von AD bei Kindern und Jugendlichen stiegen bald nach der Warnung wieder, trotz der eindeutiger werdenden Evidenzlage, dass suizidale Ereignisse bei einer Behandlung mit AD häufiger vorkommen als bei einer Behandlung mit Placebopillen (Hetrick u. a. 2012; Stone u. a. 2009).

Ob Suizidraten maßgeblich von AD-Verschreibungsraten abhängen ist wissenschaftlich schwer zu beantworten, für eine Übersicht der methodischen Probleme siehe Stone (2014). Daher muss die Priorität auf randomisiert kontrollierte Studien (RKS) gelegt werden, weil sie den höchsten Evidenzgrad aufweisen. Der Rückgriff auf niedrigere Evidenzgrade ist problematisch, wie eben beschrieben wurde. Es ergibt sich der Eindruck, dass in vielen Publikationen selektiv ökologische oder Beobachtungsstudien herangezogen werden. Wie zwei Negativbeispiele von Studien (Gibbons u.a. 2007; Lu u. a. 2014) zeigen, lassen ökologische Studien Wissenschaftlern durch die selektive Auswahl an Zeitfenstern, Variablen und statistischen Methoden viele Freiheitsgrade, um das Ergebnis zu Gunsten (oder zu Ungunsten) von AD ausfallen zu lassen. Wie selektiv und verzerrt dies ausfallen kann, zeigt die neuerlich geführte Kontroverse, ob die FDA-Warnung nicht doch zu einer Erhöhung des Suizidrisikos bei Kindern- und Jugendlichen geführt hat (Lu u. a. 2018; Stone 2018b, 2018a).

3. AD wirken nicht bzw. kaum besser gegen Depression als Placebo Pillen

Die gängige Meinung ist, dass Antidepressiva, wie der Name schon sagt, effektiv gegen Depressionen wirken, und dass sich so ein günstigen Kosten-Nutzen-Verhältnis ergibt, selbst bei einer eventuellen leichten Erhöhung des Suizidrisikos. Die drei aktuellsten Meta-Analysen zur Wirksamkeit der zugelassenen AD zeigten in der Tat, dass fast alle AD statistisch signifikant besser als Placebo wirken (Cipriani u.a. 2018; Jakobsen u.a. 2017; Monden u.a. 2018). Das Problem ist jedoch, dass die gefundenen Unterschiede so klein sind, dass sie für die klinische Praxis kaum relevanten Nutzen haben. Außerdem sind die ohnehin minimalen Effekte sehr wahrscheinlich Überschätzungen der tatsächlichen Wirksamkeit.

3.1. Fehlende klinische Signifikanz von AD in der Akutbehandlung

In der Akutbehandlung beträgt der durchschnittliche Effekt von AD gegenüber Placebo nur rund 2 Punkte auf der Hamilton Depressionsskala (HAMD), bei der man zwischen 0 und 52 Punkte erreichen kann. Das ist offensichtlich ein bescheidener Effekt und wohl kaum jemand würde dies als klinisch bedeutsam einschätzen. Die Wirksamkeit von AD liegt auch unter den üblich verwendeten Grenzen für klinische Signifikanz (Hengartner 2018; Hengartner & Plöderl 2018; Moncrieff & Kirsch 2005). Eine solche Grenze ist die vom National Institute for Health and Care Excellence (NICE) geforderten drei Punkte auf der HAMD-Skala oder alternativ eine Mindesteffektstärke nach Jacob Cohen von $d = 0,5$ (AD haben im Schnitt $d = 0,38$) (National Institute for Health and Clinical Excellence 2010). Warum diese Grenzen absolute Untergrenzen darstellen wird klar, wenn man sie mit dem klinischen Eindruck vergleicht. Wenn Ärzte in den Studien den Eindruck hatten, dass sich Patienten „nicht verbessert“ hatten (Clinical Global Impression Scale), dann entsprach das einer Punktedifferenz von 0-3 Punkten auf der HAMD Skala (Leucht u.a. 2013; Moncrieff & Kirsch 2005). Anders ausgedrückt, eine Punktedifferenz ≤ 3 ist nicht als Veränderung wahrnehmbar. Erst ab 7 HAMD-Punkten können Ärzte dies als „minimale Verbesserung“ wahrnehmen. Keines der untersuchten AD kommt auch nur annähernd an diese Grenze. Das ist keineswegs überraschend, denn schon 2002 fanden Kirsch und Kollegen in ihrer Meta-Analyse vergleichbar kleine Effekte und diskutierten die fehlende klinische Signifikanz

(Kirsch, Moore, Scoboria & Nicholls 2002). Die neueren Meta-Analysen bestätigten dies nur und erreichten durch die weitaus größere Studienanzahl viel genauere Schätzungen.

Auf zwei typische Gegenargumente, nämlich dass AD vor allem bei schweren Depressionen wirken und dass sie Rückfälle verhindern, sei an dieser Stelle kurz eingegangen: Anders als viele meinen und anders als es die derzeitige S3 Leitlinie (DGPPN 2015) behauptet, wirken AD auch bei schweren Depressionen nicht klinisch signifikant besser als Placebopillen. Die gängige Meinung bezüglich der Wirksamkeit bei schweren Depressionen stützt sich auf ältere Studien, vor allem auf jene von Kirsch et al. (2008). Diese ist jedoch vom Studiendesign her wenig geeignet, weil der Schweregrad der Depression durch Gruppenmittelwerte der einzelnen Stichproben gemessen wurde. Um die Frage eindeutig zu beantworten müssen individuelle Verläufe von Patienten analysiert werden. Neuere Meta-Analysen mit solchen individuellen Patientendaten zeigen, dass auch innerhalb der schwer depressiven Patienten der Unterschied zwischen AD und Placebo weniger als 3 Punkte beträgt (Furukawa u. a. 2018; Gibbons, Hur, Brown, Davis & Mann 2012; Rabinowitz u. a. 2016).⁵ Ein weiteres Gegenargument ist, dass AD erfolgreich Rückfälle verhindern und so den Verlauf einer Depression begünstigen können (DGPPN 2015). In der Tat zeigen typische Langzeitstudien, dass eine Erhaltungstherapie mit AD mit weniger Rückfällen einhergeht, verglichen mit Placebo. In den meisten Langzeitstudien werden Patienten jedoch erst nach einer Stabilisierungsphase mit AD in die Weiterbehandlung mit AD oder in die Placebogruppe randomisiert, und sie sind daher vom Design her problematisch. Dies wird aus Studien deutlich, in denen Patienten *von Beginn an* Placebo verordnet bekamen. Die Rückfallraten waren hier deutlich niedriger als wenn vorher eine AD-Behandlung erfolgte (Andrews, Kornstein, Halberstadt, Gardner & Neale 2011). Warum das möglicherweise so ist wird weiter unten diskutiert. Auch Beobachtungsstudien, bei denen sorgfältig der Indikationsbias kontrolliert wurde, deuten darauf hin, dass AD den Langzeitverlauf verschlechtern (Hengartner 2017; Hengartner, Angst & Rössler 2018; Hengartner u.a. 2019; Vittengl 2017). Eine entsprechende neurobiologische Hypothese dazu wurde übrigens schon früh von Mauricio Fava formuliert (Fava 2003; Fava, Gatti, Belaise, Guidi & Offidani 2015).

3.2. Methodische Verzerrungen zur Wirksamkeit von AD

Auch die Wirksamkeitsstudien zu AD sind durch methodische Verzerrungen kritisch zu beurteilen, denn sie lassen die Wirkung von AD fast immer günstiger erscheinen. Dazu zählen die mögliche Aufhebung der Verblindung durch offensichtliche spezifische Nebenwirkungen von AD, eine damit verbundene verzerrte Beurteilungen der Depressivität, der selektive Ausschluss von Patienten, die auf das Placebo in der Lead-In Phase ansprechen, Absetzeffekte in der Placebogruppe und andere Effekte (Gøtzsche 2016; Hengartner 2017; Wang u.a. 2018). Einige dieser Verzerrungseffekte wie beispielsweise die Verletzung der Doppelverblindung durch korrektes Erraten von Verum oder Placebo sind gut empirisch belegt und schon länger bekannt (Even, Siobud-Dorocant & Dardennes 2000; Fisher & Greenberg 1993). Dass unverblindete Ärzte das Verum wirksamer einschätzen als verblindete Ärzte, wurde ebenfalls überzeugend nachgewiesen (Hrobjartsson u.a. 2012, 2013). Im

⁵ Schwere Depression mit hohen Werten auf einer Ratingskala oder einem Fragebogen gleich zu setzen ist möglicherweise problematisch, doch beziehen sich die Leitlinien ebenfalls auf diese Klassifikation.

Gegensatz dazu finden sich zu den wenigen postulierten Verzerrungseffekten, welche zu einer Unterschätzung der Wirksamkeit von AD führen könnten (Hegerl & Mergl 2010; Möller 2008), keine empirische Studien, oder sie konnten inzwischen eindeutig widerlegt werden. So wirken AD in der klinischen Praxis keinesfalls besser wie in den klinischen Studien, wie die STAR*D Studie (Kirsch, Huedo-Medina, Pigott & Johnson 2018; Pigott 2015) und eine Meta-Analyse von Hausarztpatienten zeigten (Arroll u.a. 2009). Manche anderen Argumente erscheinen wenig plausibel zur Erklärung der kaum vorhandenen Wirksamkeit von AD, etwa dass Patienten unrichtige Angaben zur Depression machen, um in Studien eingeschlossen zu werden und so eine kostenlose Behandlung oder eine Aufwandsentschädigung zu erhalten. Im Lichte der empirisch belegten Verzerrungseffekte ist die ohnehin bescheidene, klinisch nicht relevante Wirksamkeit von AD in der Akut-Behandlungsphase daher höchstwahrscheinlich eine Überschätzung der tatsächlichen Wirksamkeit, die dann gegen null gehen könnte.

Ein besonderes Problem sind die Verzerrungseffekte in typischen Langzeitstudien aufgrund des verwendeten Absetzdesigns („discontinuation studies“). In diesen Studien werden zunächst alle Patienten mit AD behandelt. Jene, die nicht auf AD ansprechen (in den neueren Studien sind das im Schnitt ca. 50%), scheiden aus den Studien aus. Das heißt, es werden nur jene weiter untersucht, die sich besserten und das Medikament gut vertragen hatten. Diese verbleibenden Patienten werden dann zufällig in die Placebo- oder AD Gruppe eingeteilt. Durch das meist abrupte Absetzen der AD kann es dann bei Patienten in der Placebogruppe zu Absetzsymptomen kommen (Davies & Read 2018; Fava u. a. 2018, 2015). Dies könnte durch die sogenannte „oppositional tolerance theory“ erklärt werden. Demnach versucht das Gehirn den durch die Medikamente veränderten monoaminergen Haushalt auszugleichen (z.B. durch quantitative oder qualitative Rezeptorumbildung). Wenn dann das Medikament abgesetzt wird, kann dies mit zum Teil schwerwiegenden Absetzsymptomen einhergehen. Durch die selektive Auswahl von Patienten, die auf das AD angesprochen hatten, und durch die künstlich erzeugten Absetzeffekte in der Placebogruppe ist es kaum verwunderlich, dass in den Absetzstudien AD besser abschneiden als Placebopillen. In einem fairen Studiendesign wird hingegen von Beginn an entweder AD oder Placebo verordnet und längerfristig angewandt („extension studies“). Bei solchen Studien zeigte sich, dass Patienten bei einer längeren Behandlung mit Placebo (also über die Akutbehandlungsphase hinaus) deutlich niedrigere Rückfallraten hatten als wenn sie in der Akutphase AD bekamen und erst dann auf Placebo umgestellt wurden, wie Andrews u. a. (2011) meta-analytisch zeigen konnten. Diese Meta-Analyse ist zudem bemerkenswert, weil sie die Rückfallquoten nach dem Wechsel von einer AD-Behandlung in die Placebo-Behandlung in Zusammenhang mit den aus Vorstudien bekannten durch die jeweiligen AD verursachten Veränderungen im monoaminergen Haushaltes im Gehirn brachten. Je stärker diese Veränderungen waren, umso höher war die Rückfallquote. Dies ist ein starkes Indiz für die oppositional tolerance theory. Es ist merkwürdig, dass die derzeitige S3-Leitlinie überhaupt nicht darauf eingeht. Der wichtigste Punkt ist jedoch, dass in den typischen Langzeitstudien dennoch Patienten unter AD höhere Raten an Suiziden und Suizidversuchen haben als unter Placebo, trotz der erheblichen methodischen Verzerrungseffekte zugunsten von AD.

4. Patienten in Studien versus in der klinischen Praxis

Suizidalität ist in den meisten klinischen Studien ein Ausschlussgrund, zum Beispiel in mindestens 63% der Studien gemäß einer Meta-Analyse (Sharma u. a. 2016). Vermutlich ist der wahre Prozentsatz viel höher. Es ist daher unklar, ob die Studienergebnisse auf typische suizidal-depressive Patienten in der täglichen Praxis übertragen werden können. Der Erfahrung nach sehen Ärzte aber gerade bei diesen Patienten eine besondere Dringlichkeit zur Behandlung mit AD, vermutlich basierend auf dem eingangs von Experten erwähnten Argument, dass es hier besonders fahrlässig ist, eine Depression unbehandelt zu lassen.

Die wenigen Studien dazu deuten darauf hin, dass bei suizidal-depressiven Patienten AD *weniger* gut wirken als bei nicht-suizidal depressiven Patienten. In einer Studie wurden chronisch depressive Patienten in einer psychiatrischen Einrichtung 6 Wochen intravenös mit AD behandelt, nachdem die orale Behandlung vorher nicht wirkte (Pompili u.a. 2010). Das waren Patienten aus der klinischen Praxis, also nicht selektiert wie in typischen RKS. Es zeigte sich, dass bei Behandlungsbeginn suizidale Patienten (definiert als jene mit Suizidgedanken oder Suizidhandlungen, gemessen mit Item Nr. 4 der HAMD-17 Skala), deutlich weniger häufig auf die Behandlung ansprachen als nicht-suizidale Patienten (Verbesserung < 20% auf der HAMD Skala, 75% vs. 43%), selbst nach Kontrolle für Substanzmissbrauch und Länge der Krankheitsepisode (weil in diesen Punkten signifikante Unterschiede je nach Suizidalität gefunden wurden). Interessant war, dass zu Studienbeginn suizidale und nicht-suizidale Patienten gleich hohe Werte auf der HAMD Skala hatten, aber die Reduktion der Werte deutlich unterschiedlich ausfiel (13 Punkte bei suizidalen vs. 25 Punkte bei nicht-suizidalen Patienten). Eine weitere Beobachtungsstudie mit gut 4000 Patienten, in der Suizidalität kein Ausschlussgrund war, fand ebenfalls, dass Suizidgedanken zu Behandlungsbeginn oder ein Suizidversuch in der Vorgeschichte mit einer signifikant geringeren Remissionsrate (HAMD-Wert ≤ 7) verbunden war, auch nach Kontrolle vieler Störvariablen (Lopez-Castroman, Jaussent, Gorwood & Courtet 2016; Nobile u.a. 2018). Insgesamt waren nach der 6-wöchigen Behandlungszeit mit vier verschiedenen AD 50% Responder, bei Personen mit Suizidversuchen oder bei Suizidgedanken ca. 40%. Bei einer Kombination von AD mit Psychotherapie oder mit Psychotherapie alleine fanden sich gemischte Ergebnisse, d.h. in manchen Studien bzw. für manche Behandlungsergebnisse profitierten suizidale im Vergleich zu nicht-suizidalen Patienten entweder gleich gut oder etwas schlechter von der Behandlung (von Brachel, Teismann, Feider & Margraf 2019). Jedenfalls überrascht es, wie wenig Evidenz zur Wirksamkeit von AD bei suizidal-depressiven Patienten vorhanden ist und es bräuchte dringend mehr Studien dazu.

5. Diskussion

Basierend auf der aktuellen Evidenzlage ist die derzeitige Verschreibungspraxis von AD in der Suizidprävention fragwürdig, weil AD in der Behandlung von depressiven Patienten weder das Suizidrisiko senken bzw. dieses sogar erhöhen könnten, und weil AD gemäß den aktuellen Studien nicht klinisch bedeutsam besser als Placebo gegen eine eventuell zugrundeliegende Depression wirken, auch im Falle von schweren Depressionen.

Placebobehandlungen in den klinischen Studien sind alles andere als trivial und unterscheiden sich erheblich von einer Nicht-Behandlung. Unter anderem gibt es neben der Einnahme von

Placebopillen hochfrequente Kontakte zu Studienärzten, welche depressive Symptome und Nebenwirkungen abfragen. Dies erklärt vermutlich die außergewöhnlich hohe Responderrate von ca. 40% (verglichen mit ca. 50% unter AD). Außerdem scheint die Qualität der therapeutischen Beziehung wichtiger zu sein als der Umstand, ob man Placebo oder ein AD einsetzt: Wenn zwischen den Ärzten und den Patienten unter Placebo eine gute therapeutische Beziehung vorhanden war, dann ging das mit einem besseren Behandlungsergebnis einher, verglichen zu Patienten mit AD und einer weniger guten Beziehung zu ihren Ärzten (McKay, Imel & Wampold 2006). Weiters zeigte sich, dass jeder Arztkontakt weniger mit einer geringeren Wirksamkeit von AD oder Placebo einherging (Posternak & Zimmerman 2007). Anders als in vielen organmedizinischen Bereichen spielen bei der pharmakologischen Behandlung vieler psychischer Erkrankungen kontextuelle Faktoren vermutlich eine größere Rolle als die verwendeten Substanzen selbst (van Os, Guloksuz, Vijn, Hafkenscheid & Delespaul 2019).

Alternativen zur aktuellen pharmakologischen Praxis zu diskutieren würde den Rahmen sprengen. Wie ein Gutachter zu diesem Artikel zu Recht anmerkt, muss betont werden, dass die Behandlung von Depressionen mit AD nur einer von vielen Zugängen in der Suizidprävention ist. Ein Suizid sollte immer im Kontext eines komplexen Bio-Psycho-Sozialen Prozesses verstanden und nicht als Ergebnis einer zugrundeliegenden Depression simplifiziert werden. Dennoch bildet die pharmakologische und anderweitige Behandlung von Depressionen zweifellos einen Schwerpunkt in der Suizidprävention. Mittlerweile gibt es Ansätze, wie man AD sinnvoll, vorsichtig und im Einklang mit der Evidenz verwenden kann, und wie man auf Augenhöhe mit Patienten das Kosten-Nutzen-Verhältnis von AD und anderen Behandlungsformen (Psychotherapie, Bewegung, Abwarten) thematisieren kann (Bschor 2018; Healy 2016; Steingard 2019; van Os u.a. 2019).

Frühere Überblicksarbeiten kamen zu weniger kritischen oder sogar gegenteiligen Schlussfolgerungen (Hegerl 2007; Gründer u. a. 2014; Brent 2016; Haußmann u. a. 2016). Seit dem Erscheinen dieser Arbeiten wurden jedoch wichtige Studien publiziert, die zum Teil im Widerspruch zur früheren Evidenzlage stehen, und die ich in diesem Artikel darstellte. Zudem finden sich zunehmend vorsichtigere und kritischere Haltungen zu AD, auch von hochrangigen deutschsprachigen Vertretern der Psychiatrie (Bschor 2018; Gärtner & Voderholzer 2018). Jedenfalls spricht die Datenlage dafür, die Diskussion neu zu führen und die hier angeführten Kritikpunkte ernst zu nehmen.

Literatur

- Aaltonen KI, Isometsä E, Sund R et al. (2018) Risk factors for suicide in depression in Finland: first-hospitalized patients followed up to 24 years. *Acta Psychiatr Scand* <https://doi.org/10.1111/acps.12990>
- Anglemyer A, Horvath HT, Bero L (2014) Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. *Cochrane Database Syst Rev*
- Andrews PW, Kornstein SG, Halberstadt LJ et al. (2011). Blue again: Perturbational effects of antidepressants suggest monoaminergic homeostasis in major depression. *Frontiers Psychol* 2. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00159>
- Ansari P, Ansari S, Müller-Oerlinghausen B (2016). *Unglück auf Rezept: die Antidepressiva-Lüge und ihre Folgen*. Stuttgart: Klett-Cotta
- ARD (2013) *Gefährliche Glückspillen - Milliardenprofite mit Antidepressiva - ARD Reportage*. Abgerufen von https://www.youtube.com/watch?v=4Uk4f_hMvT4
- Arroll B, Elley CR, Fishman T et al. (2009). Antidepressants versus placebo for depression in primary care. *Cochrane Database Systematic Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007954>

Baldessarini RJ, Lau WK, Sim J et al. (2016). Suicidal risks in reports of long-term controlled trials of antidepressants for major depressive disorder II. *Internat J Neuropsychopharmacol* 20, 281–284

Björkenstam C, Möller J, Ringbäck G et al. (2013) An Association between Initiation of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Suicide - A Nationwide Register-Based Case-Crossover Study. *PLoS ONE* 8(9): e73973

Blüml V, Helbich M, Mayr M et al. (2017) Antidepressant sales and regional variations of suicide mortality in Germany. *J Psychiatr Res* 87: 88–94

Braun C, Bschor T, Franklin J et al. (2016). Suicides and suicide attempts during long-term treatment with antidepressants: A meta-analysis of 29 placebo-controlled studies including 6,934 patients with major depressive disorder. *Psychother Psychosomat* 85(3):171–179

Brent DA (2016) Antidepressants and Suicidality. *Psychiatr Clin North Am* 39(3): 503–512

Bridge JA, Iyengar S, Salary CB et al. (2007) Clinical Response and Risk for Reported Suicidal Ideation and Suicide Attempts in Pediatric Antidepressant Treatment: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA* 297(15): 1683

Brugha TS, Bebbington PE, MacCarthy B et al. (1992) Antidepressants may not assist recovery in practice: a naturalistic prospective survey. *Acta Psychiatr Scand* 86(1): 5–11

Bschor T (2018) *Antidepressiva: wie man sie richtig anwendet und wer sie nicht nehmen sollte*. München: Südwest.

Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G et al. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 391(10128):1357–1366

Coupland C, Hill T, Morriss R et al. (2015) Antidepressant use and risk of suicide and attempted suicide or self harm in people aged 20 to 64: cohort study using a primary care database. *BMJ* 350(feb18 32): h517–h517

Davies J, Read J (2018) A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: Are guidelines evidence-based? *Addictive Behaviors*. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.08.027>

DGPPN (2015) S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung, 2. Auflage. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN); Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). <https://doi.org/10.6101/AZQ/000364>

European Alliance Against Depression (2016) Suicide Prevention: How to implement a 4-level community-based intervention targeting depression and suicidal behaviour. Abgerufen von http://www.eaad.net/uploads/media/EAAD_Manual_web_02.pdf

Even C, Siobud-Dorocant E, Dardennes RM (2000) Critical approach to antidepressant trials. *Brit J Psychiat* 177(01):47–51

Fava GA (2003) Can long-term treatment with antidepressant drugs worsen the course of depression? *J Clin Psychiat* 64(2):123–133

Fava GA, Benasi G, Lucente M et al. (2018) Withdrawal symptoms after serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor discontinuation: Systematic review. *Psychother Psychosomat*: 87(4):195–203

Fava GA, Gatti A, Belaise C et al. (2015) Withdrawal symptoms after selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: A systematic review. *Psychother Psychosomat* 84(2):72–81

Fergusson D, Doucette S, Glass KC et al. (2005) Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *Brit Med J* 330:396–403

Fisher S, Greenberg RP (1993) How sound is the double-blind design for evaluating psychotropic drugs? *J Nerv Ment Dis* 181(6):345–350

Furukawa TA, Maruo K, Noma H et al. (2018) Initial severity of major depression and efficacy of new generation antidepressants: individual participant data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 137(6):450–458

Gärtner T, Voderholzer U (2018) Differenzielle Therapieentscheidung bei unipolaren Depressionen. *DNP- Neurol Psychiatr* 19(6):24–30

Gibbons RD, Brown CH, Hur K et al. (2007) Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 164(9): 1356–1363

Gibbons RD, Coca Perrailon M, Hur K et al. (2015) Antidepressant treatment and suicide attempts and self-inflicted injury in children and adolescents: ANTIDEPRESSANT TREATMENT AND SUICIDE ATTEMPTS IN YOUTH. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 24(2): 208–214

Gibbons RD, Hur K, Bhaumik DK et al. (2005) The relationship between antidepressant medication use and rate of suicide. *Arch Gen Psychiatry* 62(2): 165–172

Gibbons RD, Hur K, Bhaumik DK et al. (2006) The relationship between antidepressant prescription rates and rate of early adolescent suicide. *Am J Psychiatry* 163(11): 1898–1904

Gibbons RD, Hur K, Brown CH et al. (2012). Benefits from antidepressants: Synthesis of 6-week patient-level outcomes from double-blind placebo-controlled randomized trials of Fluoxetine and Venlafaxine. *Arch Gener Psychiat* 69(6). <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.2044>

- Götzsche PC (2016) *Tödliche Psychopharmaka und organisiertes Leugnen: wie Ärzte und Pharmaindustrie die Gesundheit der Patienten vorsätzlich aufs Spiel setzen* (1. Auflage). München: riva.
- Gründer G, Veselinović T, Paulzen M (2014) Antidepressiva und Suizidalität. *Nervenarzt* 85(9): 1108–1116
- Gunnell D, Saperia J, Ashby D (2005) Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *BMJ* 330(7488):385
- Gupta S, Gersing KR, Erkanli A et al. (2016) Antidepressant Regulatory Warnings, Prescription Patterns, Suicidality and Other Aggressive Behaviors in Major Depressive Disorder and Anxiety Disorders. *Psychiatr Q* 87(2): 329–342
- Gusmão R, Quintão S, McDaid D et al. (2013) Antidepressant Utilization and Suicide in Europe: An Ecological Multi-National Study. *PLoS ONE* 8(6): e66455
- Hammad TA, Laughren T, Racoosin J (2006) Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry* 63(3): 332–339
- Harris EC, Barraclough B (1997) Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiat* 170:205–228
- Haußmann R, Bauer M, Lewitzka U et al. (2016) Psychopharmaka zur Behandlung suizidaler Patienten und zur Suizidprävention. *Nervenarzt* 87(5): 483–487
- Healy D (2016) *Psychiatric drugs explained* (6. Aufl.). Elsevier Health Sciences
- Healy D, Le Noury J, Jureidini J (2018) Paediatric antidepressants: Benefits and risks. *Intern J Risk & Safety Med* 1–7. <https://doi.org/10.3233/JRS-180746>
- Healy D, Whitaker C (2003) Antidepressants and suicide: risk-benefit conundrums. *J Psychiat Neuroscience JPN* 28(5):331–337
- Hegerl U (2007) Antidepressiva und Suizidalität: Nutzen-Risiko-Abschätzung. *Nervenarzt* 78(1): 7–14.
- Hegerl U, Mergl R (2010) The clinical significance of antidepressant treatment effects cannot be derived from placebo-verum response differences. *J Psychopharmacol* 24(4):445–448
- Hegerl U, Wittmann M, Arensman E et al. (2008) The 'European Alliance Against Depression (EAAD)': A multifaceted, community-based action programme against depression and suicidality. *World J Biolog Psychiat* 9(1):51–58
- Hengartner MP (2017) Methodological flaws, conflicts of interest, and scientific fallacies: implications for the evaluation of antidepressants' efficacy and harm. *Frontiers Psychiat* 8. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00275>
- Hengartner MP (2018) What is the threshold for a clinical minimally important drug effect? *BMJ Evidence-Based Medicine* 23(6):225–227
- Hengartner MP, Angst J, Rössler W (2018) Antidepressant use prospectively relates to a poorer long-term outcome of depression: Results from a prospective community cohort study over 30 years. *Psychother Psychosomat.* 87(3):181–183
- Hengartner MP, Passalacqua S, Andreae A et al. (2019) Antidepressant Use During Acute Inpatient Care Is Associated With an Increased Risk of Psychiatric Rehospitalisation Over a 12-Month Follow-Up After Discharge. *Front Psychiatry* 10. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00079>
- Hengartner MP, Plöderl M (2018) Statistically Significant Antidepressant-Placebo Differences on Subjective Symptom-Rating Scales Do Not Prove That the Drugs Work: Effect Size and Method Bias Matter! *Frontiers Psychiat* 9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00517>
- Hengartner MP, Plöderl M (zur Publikation eingereichtes Manuskript). Newer-generation antidepressants and suicide risk in randomized controlled trials: A re-analysis of the FDA database.
- Hetrick SE, McKenzie JE, Cox GR et al. (2012) Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Systematic Reviews* 11, CD004851. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004851.pub3>
- Högberg GN, Bremberg SG (2018) Antidepressant medication might increase the risk of self-harm injuries: findings in 17 OECD countries. *Eur J Public Health.* <https://doi.org/10.1093/eurpub/cky268>
- Högberg G, Antonuccio DO, Healy D (2015) Suicidal risk from TADS study was higher than it first appeared. *Int J Risk Saf Med* 27(2): 85–91
- Holmstrand C, Bogren M, Mattisson C et al. (2015) Long-term suicide risk in no, one or more mental disorders: the Lundby Study 1947-1997. *Acta Psychiat Scand* 132(6):459–469
- Hrobjartsson A, Thomsen ASS, Emanuelsson F et al. (2012) Observer bias in randomized clinical trials with binary outcomes: systematic review of trials with both blinded and non-blinded outcome assessors. *BMJ* 344:e1119–e1119. <https://doi.org/10.1136/bmj.e1119>
- Hrobjartsson A, Thomsen ASS, Emanuelsson F et al. (2013) Observer bias in randomized clinical trials with measurement scale outcomes: a systematic review of trials with both blinded and nonblinded assessors. *Canad Med Ass J* 185(4):E201–E211. <https://doi.org/10.1503/cmaj.120744>
- Isacsson G (2000) Suicide prevention - a medical breakthrough? *Acta Psychiatr Scand* 102(2): 113–117

Jakobsen JC, Katakam KK, Schou A et al. (2017) Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *BMC Psychiat*. Abgerufen <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1173-2>

Kamat M, Edgar L, Niblock P et al. (2013) Association between Antidepressant Prescribing and Suicide Rates in OECD Countries: An Ecological Study. *Pharmacopsychiatry* 47(01): 18–21

Keller MB, Ryan ND, Strober M et al. (2001) Efficacy of Paroxetine in the Treatment of Adolescent Major Depression: A Randomized, Controlled Trial. *J Am Acad Child & Adolesc Psychiat* 40(7):762–772

Kirsch I (2008) Challenging Received Wisdom: Antidepressants and the Placebo Effect. *McGill J Med MJM* 11(2):219–222

Kirsch I, Huedo-Medina TB, Pigott HE et al. (2018) Do outcomes of clinical trials resemble those “real world” patients? A reanalysis of the STAR* D antidepressant data set. *Psychol Consciousness: Theory, Research, Practice* 5(4), 339–345

Kirsch I, Moore TJ, Scoboria A et al. (2002) The emperor’s new drugs: an analysis of antidepressant medication data submitted to the US Food and Drug Administration. *Prevent Treatm* 5(1):23a

Laughren T (2001) The scientific and ethical basis for placebo-controlled trials in depression and schizophrenia: an FDA perspective. *Europ Psychiat* 16(7):418–423.

Laughren T, Committee O. for M. of P. D. A. (2006). Memorandum, Department of Health and Human Services. *Public Health Service, Food and Drug Administration, Centre for Drug Evaluation and Research*. Abgerufen von <https://pdfs.semanticscholar.org/ca1c/2dbc82bb014b586612d42199ff35860274da.pdf>

Le Noury J, Nardo JM, Healy D et al. (2016) Study 329 continuation phase: Safety and efficacy of paroxetine and imipramine in extended treatment of adolescent major depression. *Intern J Risk Safety Med* 28(3):143–161

Leucht S, Fennema H, Engel R et al. (2013) What does the HAMD mean? *J Affect Disord* 148(2–3):243–248

Lu CY, Penfold RB, Toh S et al. (2018) Near Real-time Surveillance for Consequences of Health Policies Using Sequential Analysis. *Med Care* 56(5):365–372

Lu CY, Zhang F, Lakoma MD et al. (2014) Changes in antidepressant use by young people and suicidal behavior after FDA warnings and media coverage: quasi-experimental study. *BMJ* 348(jun18 24): g3596–g3596

Ludwig J, Marcotte DE, Norberg K (2009) Anti-depressants and suicide. *J Health Econ* 28(3): 659–676

Mann JJ, Apter A, Bertolote J et al. (2005) Suicide prevention strategies: a systematic review. *JAMA* 294(16):2064–2074

McHenry LB, Jureidini JN (2008) Industry-Sponsored Ghostwriting in Clinical Trial Reporting: A Case Study. *Account Res* 15(3): 152–167

McKay KM, Imel ZE, Wampold BE (2006) Psychiatrist effects in the psychopharmacological treatment of depression. *J Affect Disord* 92(2–3):287–290

Möller HJ (2008). Isn’t the efficacy of antidepressants clinically relevant? A critical comment on the results of the metaanalysis by Kirsch et al. 2008. *Europ arch psychiat clin neuroscience* 258(8):451–455

Moncrieff J, Kirsch I (2005) Efficacy of antidepressants in adults. *BMJ* 331(7509):155–157

Monden R, Roest AM, van Ravenzwaaij D et al. (2018) The comparative evidence basis for the efficacy of second-generation antidepressants in the treatment of depression in the US: A Bayesian meta-analysis of Food and Drug Administration reviews. *J Affect Disord* 235:393–398

Moustgaard H, Joutsenniemi K, Myrskylä M et al. (2014) Antidepressant Sales and the Risk for Alcohol-Related and Non-Alcohol-Related Suicide in Finland—An Individual-Level Population Study. *PLoS ONE* 9(6): e98405

National Institute for Health and Clinical Excellence (2010) Depression: the treatment and management of depression in adults. Leicester: Brit Psycholog Society

Pigott HE (2015) The STAR*D trial: It is time to reexamine the clinical beliefs that guide the treatment of major depression. *Canad J Psychiat* 60(1):9–13

Plöderl M (2018) Warum Antidepressiva (AD) nicht so heißen sollten – sie wirken vermutlich nicht besser als ein Placebo. Abgerufen 18. November 2018 <http://drmartinploderl.zohosites.com/sogeanante-antidepressiva.html>

Plöderl M, Hengartner MP (2018) Antidepressant prescription rates and suicide attempt rates from 2004 to 2016 in a nationally representative sample of adolescents in the USA. *Epidemiol Psychiatr Sci* : 1–3

Pompili M, Baldessarini RJ, Tondo L et al. (2010) Response to intravenous antidepressant treatment by suicidal vs. nonsuicidal depressed patients. *J Affect Disord* 122(1–2):154–158

Posternak MA, Zimmerman M (2007) Therapeutic effect of follow-up assessments on antidepressant and placebo response rates in antidepressant efficacy trials. *Brit J Psychiat* 190(04): 287–292

Qin P (2011) The impact of psychiatric illness on suicide: Differences by diagnosis of disorders and by sex and age of subjects. *J Psychiat Res* 45(11):1445–1452

Rabinowitz J, Werbeloff N, Mandel FS et al. (2016) Initial depression severity and response to antidepressants v. placebo: patient-level data analysis from 34 randomised controlled trials. *Brit J Psychiat* 209(05):427–428

Rhodes AE, Skinner R, McFaul S et al. (2013) Canada-Wide Effect of Regulatory Warnings on Antidepressant Prescribing and Suicide Rates in Boys and Girls. *Can J Psychiatry* 58(11): 640–645

- Sharma T, Guski LS, Freund N et al. (2016) Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *BMJ* i65. <https://doi.org/10.1136/bmj.i65>
- Simon GE, Savarino J, Operskalski B et al. (2006) Suicide Risk During Antidepressant Treatment. *Am J Psychiatry* 163(1): 41-47
- Steingard S (Hrsg) (2019) *Critical Psychiatry: Controversies and Clinical Implications*. Cham: Springer Internat Publish.
- Stone MB (2014) The FDA Warning on Antidepressants and Suicidality — Why the Controversy? *New Engl J Med* 371(18):1668–1671
- Stone MB (2018a) Honest Opinion Versus Dishonest Analysis: *Med Care* 56(5):391–393
- Stone MB (2018b) In Search of a Pony: Sources, Methods, Outcomes, and Motivated Reasoning. *Med Care* 56(5):375-381
- Stone MB, Laughren TP, Jones ML et al. (2009) Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ* 339:1–10
- Turner EH, Matthews AM, Linardatos E et al. (2008) Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 358(3): 252–260
- Valuck RJ, Libby AM, Anderson HD et al. (2016) Comparison of antidepressant classes and the risk and time course of suicide attempts in adults: propensity matched, retrospective cohort study. *Br J Psychiatry* 208(03): 271–279.
- Vries YA de, Roest AM, Jonge P de et al. (2018) The cumulative effect of reporting and citation biases on the apparent efficacy of treatments: the case of depression. *Psychol Med* 48(15): 2453–2455
- van Os J, Guloksuz S, Vijn TW et al. (2019) The evidence-based group-level symptom-reduction model as the organizing principle for mental health care: time for change? *World Psychiat: Official J World Psychiat Ass (WPA)* 18(1):88–96
- Vittengl JR (2017) Poorer long-term outcomes among persons with major depressive disorder treated with medication. *Psychoth Psychosomat* 86(5):302–304
- Vitiello B, Silva SG, Rohde P et al. 2009) Suicidal events in the Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS). *J Clin Psychiatry* 70(5): 741–747
- von Brachel R, Teismann T, Feider L et al. (2019) Suicide ideation as a predictor of treatment outcomes in cognitive-behavioral therapy for unipolar mood disorders. *Intern J Clin Health Psychol* 19(1):80–84
- Wang SM, Han C, Lee SJ et al. (2018) Efficacy of antidepressants: bias in randomized clinical trials and related issues. *Expert Rev Clin Pharmacol* 11(1):15–25
- Wheeler BW, Metcalfe C, Martin RM et al. (2009) International impacts of regulatory action to limit antidepressant prescribing on rates of suicide in young people. *Pharm Drug Safety* 18(7), 579-588
- Wikipedia (2018) Study 329. In *Wikipedia*. Abgerufen von https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Study_329&oldid=854607166
- World Health Organization and others (2014) *Preventing suicide: A global imperative*. World Health Organization. Abgerufen von http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/11/9789241564779_fin.pdf
- Zalsman G, Hawton K, Wasserman D et al. (2016) Suicide prevention strategies revisited: 10-year systematic review. *Lancet Psychiat* 3(7):646–659
- Zhinchin G, Zarate-Escudero S, Somyaji M et al. (2016) The relationship between the prescription of psychotropic drugs and suicide rates in adults in England and Wales. *Med Sci Law* 56(3): 205–209

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. Martin Plöderl

Bereich für Krisenintervention und Suizidprävention

Christian Doppler Klinik, Paracelsus Privatmedizinische Universität

Ignaz-Harrer-Straße 79

5020 Salzburg, Österreich

E-Mail: m.ploederl@salk.at