

# Warum Antidepressiva nicht so heißen sollten – sie wirken vermutlich nicht gegen Depression

## Martin Plöderl

### Stand 30.06.2018 – Ergänzungen/Korrekturen folgen

#### Vorbemerkung: Warum diese kritischen Informationen?

Leider ist es so, dass psychiatrische Fachpublikationen den Wissensstand sehr einseitig wiedergeben, und leider ist das auch in Leitlinien zur klinischen Behandlung der Fall, wie das vielfach nachgewiesen wurde (z.B. Cosgrove et al. 2017, Hengartner, 2017, Turner et al., 2008). Meiner Erfahrung nach ist das auch bei wissenschaftlichen Kongressen nicht anders.

Angesichts dieser fundamentalen Probleme, die letztendlich das Wohl der Patient\*innen gefährden könnten, möchte ich interessierten Psychiater\*innen und anderen Personen, die in der Versorgung von psychisch kranken Menschen arbeiten, kritische Texte zur Wirksamkeit von Psychopharmaka zur Verfügung stellen, die sie wohl kaum von Pharmareferent\*innen oder hochrangigen Psychiater\*innen auf Konferenzen und in Fortbildungen erfahren werden, damit sie sich selber ein Bild machen können. *Diese Informationen nicht zu teilen ist aus ethischen Gründen für mich nicht mehr vertretbar. Ich stelle diese Information als Privatperson zur Verfügung und vertrete damit auch meine private Meinung.*

Cosgrove, L., Krinsky, S., Wheeler, E. E., Peters, S. M., Brodt, M., & Shaughnessy, A. F. (2017). Conflict of interest policies and industry relationships of guideline development group members: a cross-sectional study of clinical practice guidelines for depression. *Accountability in research*, 24(2), 99-115. [Download](#)

Hengartner, M. P. (2017). Methodological flaws, conflicts of interest and scientific fallacies: Implications for the evaluation of antidepressants' efficacy and harm. *Frontiers in Psychiatry*, 8, 275. [Download](#)

Turner, E. H., Matthews, A. M., Linardatos, E., Tell, R. A., & Rosenthal, R. (2008). Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *New England Journal of Medicine*, 358(3), 252-260. [Download](#)

Wer sich mit depressiven Symptomen an Ärzt\*innen wendet, wird mit hoher Wahrscheinlichkeit ein sogenanntes Antidepressiva verordnet bekommen. Die Wirksamkeit dieser Medikamente ist jedoch schon seit längerem umstritten (z.B. Kirsch u. a., 2008).

Anfang 2018 erschien die vermutlich größte Meta-Analyse zur Wirksamkeit von verschiedenen Antidepressiva (Cipriani u. a., 2018), und in den Medien war zu hören und lesen, dass Antidepressiva unumstritten wirken. Zum Beispiel schrieb die [BBC](#): „Forscher\*innen sagen dass sie nun eine der größten Kontroversen in der Medizin geklärt haben, nachdem ihre riesige Studie zeigte dass Antidepressiva wirken“, und ähnliche Schlussfolgerungen waren im [ORE](#), deutschen [Ärzteblatt](#), oder in der [Apothekerzeitung](#) zu lesen.

Die Schlussfolgerung, dass Antidepressiva wirken, ist mit hoher Wahrscheinlichkeit falsch. Vermutlich wirken sie fast nicht oder sogar überhaupt nicht, und was übrig bleibt, sind Nebenwirkungen, zu denen wahrscheinlich auch Suizide zählen. Im Folgenden möchte ich dies kurz erklären, greife dabei aber ohnehin nur auf Argumente zurück, die schon lange von kompetenten Forscher\*innen vertreten werden (David Healy, Peter Gøtzsche, Irving Kirsch, Michael Hengartner). Ich kann nur versuchen, die Argumente kurz und anschaulich wiederzugeben und anhand der neuen Studie zu demonstrieren.

## 1. Was ist mit „Antidepressiva wirken“ eigentlich gemeint?

In ihrer bemerkenswerten Studie finden Cipriani et al. dass alle Antidepressiva besser wirken als ein Placebo. Dazu zogen sie sogenannte randomisiert kontrollierte Studien heran, bei denen entweder ein Medikament mit einem anderen Medikament verglichen wurde, oder mehrere Medikamente mit Placebo. Bei diesen Studien werden Patient\*innen zufällig in die Medikamenten- oder die Placebogruppe eingeteilt (siehe Abb. 2a), ohne dass sie wissen, in welcher Gruppe sie landen. Auch die behandelnden Ärzt\*innen wissen das nicht (deswegen die Bezeichnung „Doppelblindstudie“). Solche Studien liefern die stärkste wissenschaftliche Evidenz, weil mit diesem strengen Studiendesign Unterschiede zwischen der Placebogruppe und der Medikamentengruppe nur auf die Wirkung des Medikamentes zurückzuführen sind (aber auch das ist umstritten, s.u.). In dieser Hinsicht gibt es an der Meta-Analyse von Cipriani et al. nichts auszusetzen (die Evidenzlage der sog. Alternativmedizin ist bei weitem nicht so gut), im Gegensatz zur Schlussfolgerung der Studie bzw. wie diese in vielen Medien interpretiert wurde.

Oberflächlich betrachtet ist die Aussage „Antidepressiva wirken besser als Placebo“ richtig. In der Meta-Analyse wurde gefunden, dass Patient\*innen unter Antidepressiva nach einer Behandlungszeit von ca. 8 Wochen weniger depressive Symptome aufwiesen als Patient\*innen unter Placebo. Um das zu messen, führten Kliniker\*innen in den Studien regelmäßig mit den Patient\*innen Interviews durch, bei denen die depressiven Symptome erfasst wurden (meist mit der sog. Hamilton Depression Rating Scale, HAMD). Durch die enorm hohe Anzahl an Patient\*innen in der Meta-Analyse (n = 116.477) ist die Einschätzung der Wirksamkeit von Antidepressiva sehr genau, und auch statistisch signifikant. Aber was heißt „Medikamente wirken besser als Placebo“ in diesem Fall? Oder technisch gesprochen, was bedeutet „statistisch signifikant“? Statistiker\*innen wissen, dass die statistische Signifikanz kaum etwas über die Größe eines Unterschiedes aussagt. Bei einer extrem großen Stichprobe, wie das in der Studie von Cipriani et al. der Fall war, wird auch noch der kleinste Unterschied statistisch signifikant (für eine fachliche Kritik am Signifikanztest siehe J. Cohen, 1994). Was aber zählt, und da braucht man nur Hausverstand und keine Statistikausbildung, ist die Stärke eines Effektes. Einfacher gesagt, man möchte doch wissen, um *wieviel* besser ein Medikament im Vergleich zu einem Placebo wirkt und ob das irgendwie *klinisch bedeutsam* (*klinisch signifikant*) ist.

Darüber ist in der Studie von Cipriani nur ein einziger Satz zu finden („and the summary effect sizes were mostly modest“, S. 7). Das könnte man mit „mäßig“ oder „bescheiden“ übersetzen. Dennoch ist das eine Übertreibung. Die fachlich korrekte Interpretation müsste lauten: *Die Wirksamkeit von Antidepressiva im Vergleich zu Placebo ist klinisch bedeutungslos bzw. klinisch nicht signifikant.* Dies wird im folgenden erläutert.

## 2. Antidepressiva haben keine klinisch bedeutsame Wirksamkeit

*Die Wirksamkeit von Antidepressiva im Vergleich zu Placebo ist so klein, dass sie als vernachlässigbar, oder anders ausgedrückt, klinisch nicht relevant zu erachten ist.*

Um von „klinisch wirksam“ oder „klinisch relevant/signifikant“ zu sprechen, muss der Unterschied

zwischen Medikament und Placebo eine bestimmte Mindestgröße erreichen. Über die Wahl der Mindestgröße wird zwar diskutiert, aber bei Antidepressiva ist es so, dass sie in keinem Fall irgendeine Mindestgröße bezüglich „klinischer Signifikanz“ erreichen. Die gefundenen Effekte sind einfach zu klein. Es gibt zwei gängige Arten um festzustellen, ob eine Wirkung als „klinisch Signifikant“ zu beurteilen ist (siehe Jakobsen, 2017; Moncrieff & Kirsch, 2015).

### 2.1. Kriterium 1: *Effektstärke nach Cohen.*

Die Effektstärke  $d$  wurde von Jacob Cohen vorgeschlagen und berechnet sich als standardisierter Mittelwertsunterschied. Per Konvention ist eine Effektstärke von  $d \leq 0,5$  als klein zu bezeichnen,  $0,5 \leq d < 0,8$  als mittelgroß, und darüber hinaus spricht man von großen Effekten (Jacob Cohen, 1988). Bei Cipriani et al. wurde eine Effektstärke von  $d = 0,3$  über alle Medikamente hinweg im Vergleich zu Placebo gefunden (siehe Abbildung 1). Das ist definitiv eine kleine Effektstärke. Ist es Zufall, dass diese kleine Effektstärke im Text nie genauer erläutert wird, und die entsprechende Grafik nur im Online-Appendix (S. 150) zu sehen ist? Zugegeben, die genannte Einteilung von Effektstärken ist von Cohen selbst kritisch gesehen worden ist, weil es sich um eine reine Konvention handelt, und das bedeutet inhaltlich noch nicht viel. Auch sehr kleine Effekte können in gewissen Anwendungsgebieten klinisch bedeutsam sein, z.B. wenn ein Medikament Tode verursacht.

### 2.2. Kriterium 2: *Effektstärke nach klinischer Bemerkbarkeit.*

Nach diesem Kriterium ist die Wirksamkeit eines Medikamentes dann klinisch relevant, wenn eine Veränderung durch das Medikament gegenüber Placebo auch beobachtbar/wahrnehmbar ist. Mittlerweile gibt es Studien darüber, welche Ausprägung an Symptomveränderungen von Ärzt\*innen überhaupt wahrgenommen werden können. Wie schon erwähnt verwendeten die meisten Studien die Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-17), bei der man zwischen 0 und 52 Punkte erreichen kann. Wenn Ärzt\*innen in den Studien den Eindruck hatten, dass sich Patient\*innen „nicht verbessert“ hatten, dann entsprach das einer Punktedifferenz von 0-3 Punkten auf der HAMD Skala. Anders ausgedrückt, eine Punktedifferenz  $\leq 3$  ist nicht als Veränderung wahrnehmbar (Moncrieff & Kirsch, 2015). Diese Wahrnehmbarkeitsgrenze entspricht einer Effektstärke von  $d = 0,375$  und ist also weniger streng als die Klassifikation mit der Effektstärken nach Cohen ( $d \leq 0,5$  sind kleine Effekte). *Dennoch liegt die Effektivität der Antidepressiva unter diesem minimal geforderten Maß!* Diese Grenze ist wirklich lächerlich klein, denn was sind 3 Punkte Veränderung auf einer Skala von 0 bis 52 Punkten? Erst ab einer Differenz von 7 Punkten (entspricht  $d = 0,875$ ) kann überhaupt eine „minimale Verbesserung“ von Ärzt\*innen wahrgenommen werden. Davon liegen die Effekte bei Antidepressiva im Vergleich zu Placebo meilenweit entfernt, wie auch in Abbildung 1 ersichtlich ist. In der Meta-Analyse von Cipriani et al. betrug die Effektstärke nur  $d = 0,3$ . Der Unsicherheitsbereich (95% - Konfidenzintervall) lag dabei zwischen 0,26-0,34, d.h. auch die Obergrenze dieses Intervalls liegt unter der Grenze der klinischen Bedeutsamkeit. Anders ausgedrückt, ÄrztInnen könnten nach 8 Wochen Behandlung definitiv nicht feststellen, welcher Patient aus der Placebo- oder Medikamentengruppe stammte. Wie Abbildung 1 zeigt, liegen auch fast alle einzelnen Medikamente klar unter der klinischen Signifikanzgrenze, und keines kommt auch nur annähernd in einen Bereich, wo es wahrnehmbar Placebo überlegen wäre. Interessant ist,

dass das wirksamste Medikament Amitriptylin war, ein altes sogenanntes „Trizyklika“. Dieses Ergebnis basiert aber auf älteren und kleinen Studien mit hohem Risiko für Verzerrungseffekte, wie Cipriani et al. anmerkten, und es ist daher mit Vorbehalt zu interpretieren.

2.2.1. Kriterium 3: Anzahl der notwendigen Behandlungen (Number needed to treat, NNT): Die Effektstärke kann man auch zum einfacheren Verständnis in die Anzahl der notwendigen Behandlung übersetzen, die man machen muss, damit ein zusätzlicher Patient vom Medikament im Vergleich zu Placebo profitiert. Im Falle von Antidepressiva ist NNT ca. 9, bei einer angenommenen Effektstärke von  $d = 0.30$  und einer Placebo-Responderrate von 40% (Toshi A. Furukawa u. a., 2016). Das heißt man muss 9 depressive Patient\*innen behandeln, damit einer dabei ist, der von der Behandlung profitiert, im Vergleich zu Placebobehandlungen. Das heißt aber auch, dass acht Patient\*innen nicht vom Antidepressiva profitieren (bzw. gleich gut wie von Placebo). Aber diese acht Patient\*innen sind dann den Nebenwirkungen ausgesetzt!

Whitaker fordert, dass Patient\*innen genau so aufgeklärt werden müssen, was aber so gut wie nie der Fall ist <https://www.madinamerica.com/2018/06/rcts-of-psychiatric-drugs-tell-of-harm-done/>

Anm: der R-code lautet:

$d = 0.3$ ; CER = 0.4;  $NNT = 1 / (pnorm(d + qnorm(CER)) - CER)$ ; print(NNT)

siehe <http://rpsychologist.com/d3/cohend/> und (Toshi A. Furukawa & Leucht, 2011)

*Egal wie man es dreht und wendet, die Überlegenheit der Antidepressiva gegenüber Placebo ist vernachlässigbar klein, keinesfalls von Kliniker\*innen wahrnehmbar, und daher klinisch nicht relevant bzw. klinisch nicht signifikant. Es ist kaum zu glauben, dass die Autor\*innen dieses so wichtige Faktum nicht erwähnten, obwohl sich unter ihnen sogar der sehr kritische Forscher John Ioannides befand, von dem annehmen kann, dass er sich dieser Limitationen bewusst war.*

Zusammen mit Michael Hengartner, einem Psychologen aus der Schweiz, hatten wir die Hauptargumente, die ich hier gebracht habe, in einem Brief an den Herausgeber von „Lancet“ dargestellt. Der Brief wurde ohne Angabe von Gründen abgelehnt.

Diese kritischen Argumente sind nicht neu. Schon 2008 fanden Kirsch et al. in ihrer Meta-Analyse eine fast gleiche Effektstärke von  $d = 0,32$  (Kirsch u. a., 2008). Letztes Jahr erschien eine Meta-Analyse von Jakobsen et al. (2017), die ebenfalls zu sehr ähnlichen Ergebnissen kam (siehe blaue Linie in Abbildung 1). Im Unterschied zu Cipriani et al. gingen Jakobsen et al. den wissenschaftlich seriöseren Weg und definierten im Vorhinein, was sie für klinisch relevant halten und was nicht, denn eine statistische Signifikanz liefert diese Information nicht. Sie kamen zum Schluss, dass Antidepressiva gegenüber Placebo klinisch nicht signifikant überlegen sind.

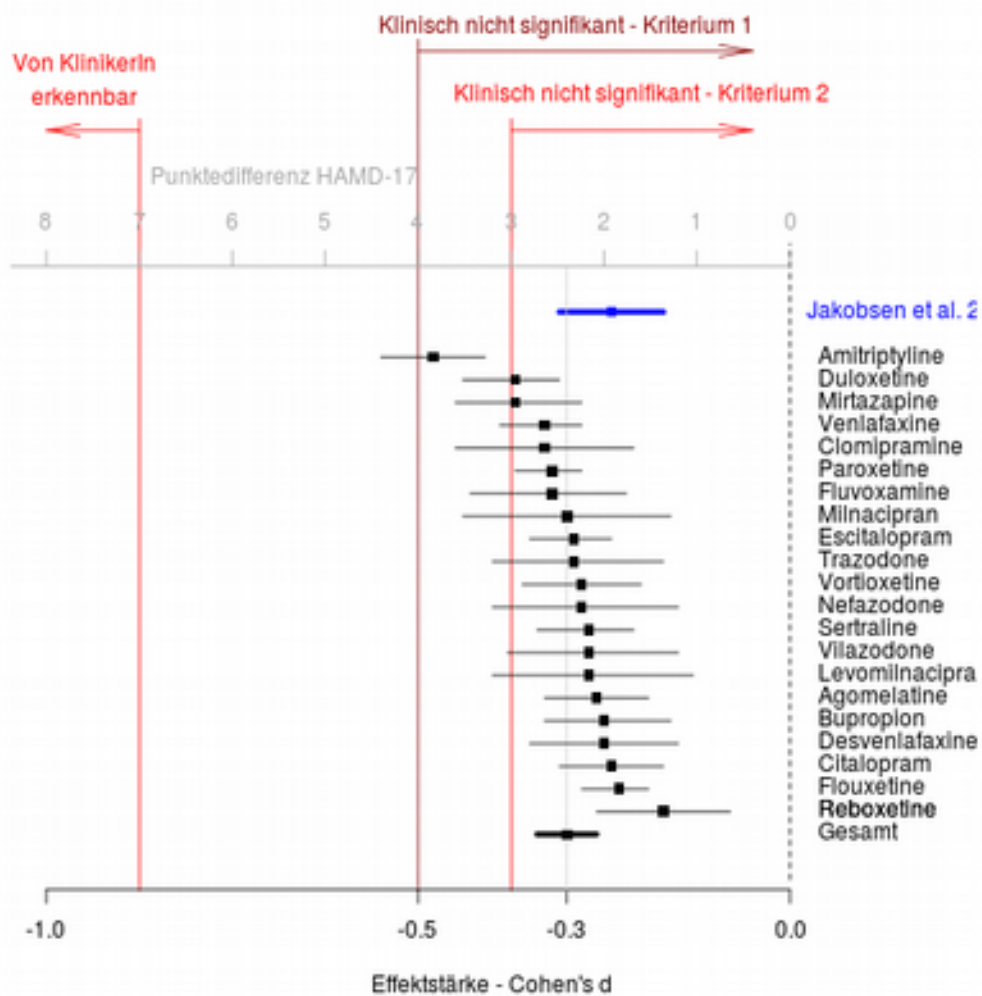
*Wie kann es sein, dass nahezu gleiche Ergebnisse von zwei unterschiedlichen Forschungsgruppen so unterschiedlich interpretiert werden? Vielleicht liegt es an Interessenskonflikten?*

Die Autor\*innen der Meta-Analyse von Jakobsen et al. scheinen unabhängig zu sein, während einige Autor\*innen der Meta-Analyse von Cipriani et al. unter anderem von folgenden Pharmafirmen finanzielle Zuwendungen erhielten: Eli Lilly, Janssen, Merck Sharp & Dohme, Pfizer Lundbeck, SanofiAventis. Zudem kommt, dass Herausgeber hochrangiger Fachzeitschriften direkt

Geld von Pharmafirmen bekommen. Henry Nasrallah, Editor in Chief von „Current Psychiatry“, erhielt von 2013 bis 2016 fast eine Million Dollar, siehe [hier](#).

Es gibt übrigens eine ähnliche Meta-Analyse zu Antidepressiva bei Kindern und Jugendlichen, ebenfalls unter der Federführung von Cipriani (Cipriani u. a., 2016). Die Effektstärken waren in der Regel noch kleiner als die in der Meta-Analyse bei Erwachsenen und rangierte zwischen  $d = 1.14$  (Placebo besser als Nortryptiline) und  $d = -0.51$  (Flouxetine besser als Placebo). Allerdings waren die meisten Effektstärken unter  $d = 0.3$ , nur Doloxetine ( $d = -0.35$ ), Desimpramine ( $d = -0.45$ ) und Flouxetine ( $d = -0.51$ ) waren geringfügig besser, und bis auf Flouxetine nicht statistisch signifikant. Die Autoren schließen im Abstract auch skeptischer als in der Erwachsenen-Metaanalyse: „Unter Berücksichtigung des Risiko-Nutzen Profils von Antidepressiva in der Akutbehandlung von Depression scheinen diese Medikamente keinen klaren Vorteil für Kinder und Jugendliche zu bringen“. Wenn man die Studien einzeln unter die Lupe nimmt, stellt sich heraus, dass alle 20 Studien, die zwischen 1990 und 2006 erschienen, negativ waren (im Sinne der Studienhypothese), und dass die meisten Studien auch mehr Suizidalität unter Antidepressiva als unter Placebo fanden (Healy, Le Noury, & Jureidini, 2018). Auch die 15 Studien, die seit 2006 erschienen, fanden negative Ergebnisse und meist mehr Suizidalität unter Antidepressiva.

*Abbildung 1.* Ergebnisse der Meta-Analyse von Cipriani et al. (2018), angelehnt am Online-Appendix S. 150. Horizontale Linien entsprechen den 95% Konfidenzintervallen, die Quadrate der Punktschätzung der Effektivität von Antidepressiva, jeweils im Vergleich zu Placebo. Fette horizontale Linien sind die Ergebnisse über alle Antidepressiva hinweg (gegenüber Placebo). Die blaue Linie ist das Gesamtergebnis der Meta-Analyse von Jakobsen et al. (2017).



### 3. Die minimale, klinisch unbedeutende Wirksamkeit von Antidepressiva ist ziemlich sicher eine Überschätzung der tatsächlichen Wirksamkeit.

Zwar liefern die klinischen Studien mit einem Randomisierungs- und Doppelblinddesign den höchsten Evidenzgrad, doch sind auch sie nicht frei von Fehlerquellen. Das wäre auch nicht problematisch, wenn die Fehlerquellen unsystematisch wären. *Die Fehlerquellen verzerren in der Regel aber die Ergebnisse der Studien so, dass Antidepressiva besser abschneiden als Placebo.* Auch dazu gibt es mittlerweile eine ganze Forschungslinie, die sich mit diesen Fehlern auseinandersetzt (Ansari, Ansari, & Müller-Oerlinghausen, 2016; Gøtzsche, 2016; Hengartner, 2017). Im Folgenden eine Auflistung der wichtigsten Fehlerquellen.

3.1. *Fehlende Verblindung auf Arzt\*innenseite:* Im Vergleich zu Placebo haben Antidepressiva bestimmte Nebenwirkungen, die unter Umständen von den Studienarzt\*innen wahrgenommen werden können. Damit ist die Verblindung nicht mehr garantiert. Dies führt dazu, dass Arzt\*innen nun wissen, welche Patient\*innen in der Medikamenten- oder Placebogruppe sind. Da es die Arzt\*innen sind, welche per Interview die depressive Symptomatik feststellen, könnten sie bewusst

oder unbewusst dazu tendieren, die depressive Symptomatik bei Patient\*innen mit Medikamenten besser zu beurteilen als bei jenen mit Placebo. Tatsächlich zeigen Studien, dass nicht-verblindete Studienleiter\*innen die Wirksamkeit von Medikamenten um ca 36% überschätzen (Hrobjartsson, z.n. Gøtzsche, 2016, S. 53). *Alleine diese Fehlerquelle könnte die gesamte gefundene Überlegenheit von Antidepressiva gegenüber Placebo erklären.* Wie Gøtzsche in seinem Buch demonstriert, geht die Wirksamkeit von Antidepressiva auf Null, wenn nur 5% durch fehlende Verblindung falsch eingeschätzt werden (Gøtzsche, 2016, S. 53). Die geringe Wirksamkeit von Antidepressiva geht auch dann auf nahezu null, wenn anstelle von Interviews, die von Ärzt\*innen durchgeführt werden, Fragebögen verwendet werden, die von Patient\*innen selber ausgefüllt werden (siehe Gøtzsche, 2016, S. 58). Auch in einer Meta-Analyse an Kindern und Jugendlichen wurden kleine und signifikante Effekte bei Kliniker\*innen-Einschätzungen gefunden (3,5 Punkte auf der CDRS-R Skala), aber nahezu Null-Unterschiede bei Selbsteinschätzungen (0,5 Punkte beim BDI) (Hetrick, McKenzie, Cox, Simmons, & Merry, 2012).

3.2. *Fehlende Verblindung auf Patient\*innenseite:* Antidepressiva verursachen wie gesagt spezifische Nebenwirkungen, die Placebos nicht verursachen. Daher wäre ein ideales Placebo ein solches, das die Nebenwirkungen des Medikamentes nachahmt, aber sonst keine Wirkung zeigt (ein sogenanntes aktives Placebo). Für die neueren Antidepressiva gibt es leider keine Studien mit aktiven Placebos. Für die alten Antidepressiva, die sog. Trizyklika, gab es ein paar Studien mit aktiven Placebos, welche ebenso wie die Trizyklika Mundtrockenheit bewirkten. In diesen Studien betrug der Unterschied zwischen Antidepressiva und Placebos nur  $d = 0.17$  (0.00-0.37) (unter Ausschluss einer Studie mit extrem großer Wirkung) (Moncrieff, Wessely, & Hardy, 2004). Eine Erklärung könnte sein, dass Patient\*innen aufgrund der Nebenwirkung wissen, ob sie das Placebo oder das Medikament bekommen. Dadurch glauben Patient\*innen, etwas Wirksames zu bekommen, was, den Placeboeffekt verstärkt.

3.3. *Placebopatient\*innen haben Absetzsymptome:* In Studien nehmen auch Patient\*innen teil, die schon in einer laufenden Antidepressivabehandlung standen. Einige Tage vor der zufälligen Zuordnung der Patient\*innen in die Antidepressiva- oder die Placebogruppe, werden die Medikamente abgesetzt („lead-in Phase“, siehe Abb. 2a). Bekanntlich kommt es durch ein abruptes Absetzen von Antidepressiva zu Absetzsymptomen, die denjenigen einer Depression sehr ähneln können. Diese Absetzsymptome treten zum Teil verzögert auf (Fava, Gatti, Belaise, Guidi, & Offidani, 2015). Das heißt, dass es in der Placebogruppe wahrscheinlich Personen mit Absetzsymptomen gibt, nicht aber in der Antidepressivagruppe, weil dort die Absetzsymptome natürlich durch die Medikamente wieder verschwinden. Dies führt zu einem künstlich erzeugten günstigen Effekt für die Antidepressiva.

3.4. *Wirken Antidepressiva oder doch die Benzodiazepine:*

In vielen Studien sind auch Benzodiazepine erlaubt, z.B. bei zumindest 71% der Studien, im Fall von Schlafstörungen, in einer Meta-Analyse (Sharma, Guski, Freund, & Gøtzsche, 2016). Es gibt meines Wissens noch keine Studien, die zeigen, inwieweit Benzodiazepine als Zusatzmedikation das Ergebnis beeinflusst, und in welche Richtung das geht. So könnten Nebenwirkungen der Antidepressiva wie Unruhe zur mehr Benzodiazepingaben in der Antidepressiva-Gruppe führen und

so die Medikamentengruppe bevorteilen. Andererseits könnten durch die Absetzsymptome in der Placebogruppe Nebenwirkungen wie Akathisia mit Benzodiazepinen behandelt worden sein, was wiederum einen Vorteil in der Placebo-Gruppe darstellen könnte. Meine Vermutung ist, dass dies entweder noch nie systematisch ausgewertet wurde, oder es wurde ausgewertet mit dem Ergebnis, dass dies die Wirkung der Antidepressiva künstlich verstärkt hat.

### 3.5. *Selektierte Patient\*innen:*

Die meisten Antidepressivastudien schließen Patient\*innen, wie sie in der täglichen Praxis erscheinen, aus. Zum Beispiel wenn sie Suizidgedanken oder ein erhöhtes Suizidrisiko haben, wie das in zumindest 63% der Studien in einer Meta-Analyse der Fall war (Sharma u. a., 2016).

STAR\*D Studie mit „echten“ Patient\*innen – Niedrige Responderrate (ca. 30%), extrem niedrige langfristige Erfolge.

Bei 86% der Studien wurden PatientInnen ausgeschlossen, die sich in der im Schnitt 7-Tage langen Placebo-Lead Phase verbesserten, aber wieviele das waren wurde kaum berichtet (Sharma u. a., 2016)

### 3.6. *Ansprechquoten anstelle von tatsächlichen Unterschieden:*

### 3.5. *Viele Studien werden nicht publiziert:*

Studien mit günstigen Effekten werden viel häufiger publiziert als jene, bei denen Antidepressiva Placebo nicht überlegen sind (Turner, Matthews, Linardatos, Tell, & Rosenthal, 2008)

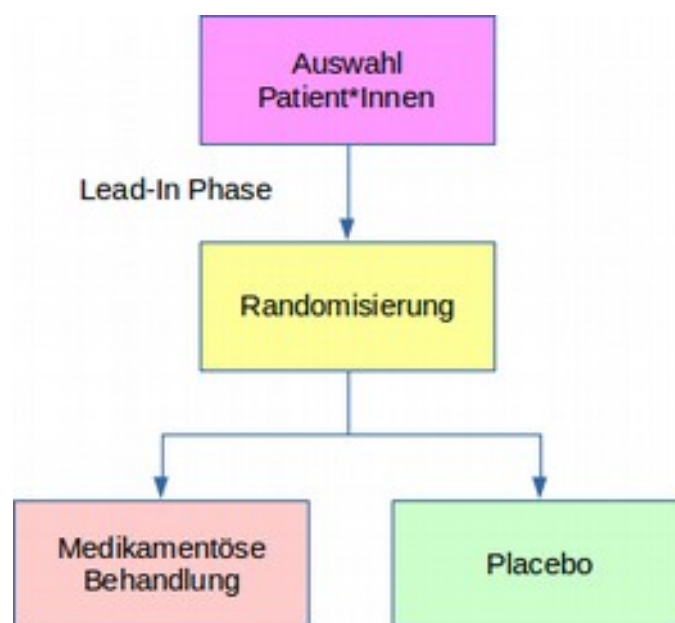




Abbildung 2a . Klassisches Design einer randomisierten kontrollierten Studie für Akutbehandlungen

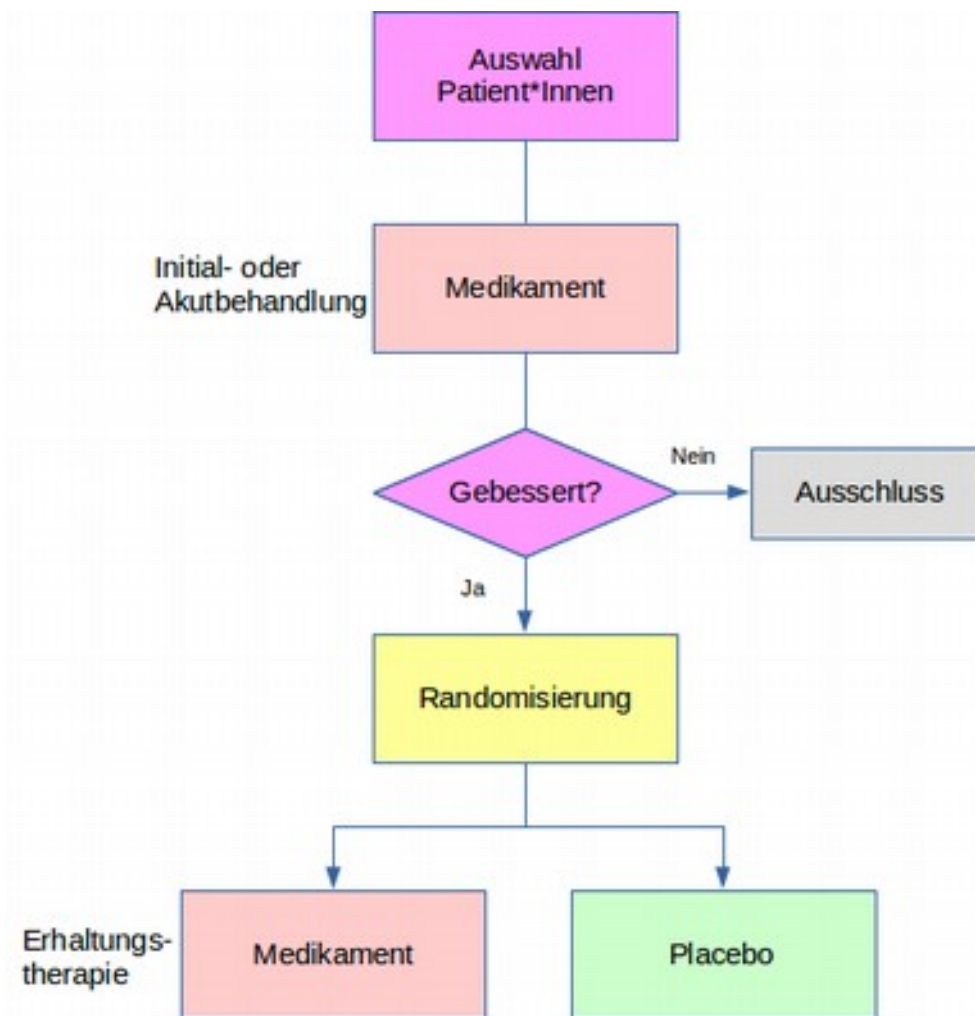


Abbildung 2b . Klassisches Design einer randomisierten kontrollierten Studie für Langzeitbehandlungen

#### 4. Antidepressiva wirken auch bei starken Depressionen nicht

Der Mythos, dass Antidepressiva bei schweren Depressionen eher helfen als bei mittleren und leichten Formen ist eine gängige, aber mittlerweile widerlegte Meinung. Vor 10 Jahren konnte Kirsch et al. in einer Meta-Analyse zeigen, dass der Unterschied zwischen Antidepressiva und Placebo mit dem Schweregrad der Depression stieg. Dies lag aber nicht daran, dass Antidepressiva bei schweren Depressionen besser wirken, sondern dass Placebo bei schweren Depressionen weniger wirkt (Kirsch u. a., 2008). Auch in der neueren Meta-Analyse von Jakobsen et al. (2017) zeigte sich das: 2,69 Punktedifferenz in Studien mit schwerer depressiven Patient\*innen (Mittelwert HAMD > 23 Punkte) im Vergleich zu 1,29 Punkte Unterschied bei weniger depressiven Patient\*innen (Mittelwert HAMD ≤ 23 Punkte). Die klinische Signifikanz von Antidepressiva ist

aber in keinem Fall gegeben.

Das eigentliche Problem ist jedoch, dass die Vergleiche von Gruppenmittelwerten keine klare Aussage liefern können, ob die Wirksamkeit der Antidepressiva vom Schweregrad der Depression abhängt. Dazu müssten die individuellen Verläufe der einzelnen PatientInnen beobachtet werden. Mittlerweile gibt es erste Meta-Analysen mit solchen individuellen Verlaufsdaten. Zwei aktuelle Meta-Analysen mit mehreren tausenden Patient\*innen Patient\*innen fand keinen nennenswerten Unterschied je nach Schweregrad (T. A. Furukawa u. a., 2018; Rabinowitz u. a., 2016). Der Unterschied zwischen Antidepressiva und Placebo war 2,04 Punkte bei leichten Depressionen, 1,82 bei mittleren, und 2,41 bei schweren Depressionen, also auch in keinem Fall klinisch signifikant (Rabinowitz u. a., 2016). Rabinowitz et al. machten mit den gleichen Daten auch den „klassischen“ Vergleich von Gruppenmittelwerten und siehe da, so wie in den alten Studien zeigte sich, dass die Differenz zwischen Antidepressiva und Placebo mit dem Schweregrad der Depression zunahm. Dieser falsche Mythos ist somit als methodisches Artefakt enttarnt.

## **5. Antidepressiva haben Nebenwirkungen, vermutlich auch Suizidversuche und Suizide**

### *5.1. Nebenwirkungen von Antidepressiva*

In der Meta-Analyse von Jakobsen et al. (2017) hatten PatientInnen unter Antidepressiva signifikant häufiger schwerwiegende Nebenwirkungen als unter Placebo (2.7% vs. 2.1%). Schwerwiegende Nebenwirkungen sind solche, die lebensbedrohlich oder tödlich sind, oder zu schwerwiegendem Funktionsverlust, Krankenhauseinweisungen oder längeren Krankenhausaufenthalten führen (S. 4). Der Unterschied ist, in Odds-Ratios ausgedrückt, 1,37 (1,08-1,75) und statistisch signifikant ( $p = 0,009$ ). Per Konvention ist das ein kleiner Effekt. Nachdem es sich aber um schwerwiegende Nebenwirkungen handelt (auch Todesfälle), hat dieser Unterschied eine klinische Relevanz. Vor allem vor dem Hintergrund, dass Antidepressiva gegenüber Placebo keinen klinischen Nutzen haben. Auch die meisten anderen erfassten, weniger schwerwiegenden Nebenwirkungen traten signifikant häufiger unter Antidepressiva auf. Folgende traten doppelt so häufig ( $OR > 2$ ) und statistisch signifikant häufiger unter Antidepressiva als unter Placebo auf: Geschmacksveränderung, Ejakulationsprobleme, reduzierte Libido, sexuelle Funktionsstörungen, Impotenz, Zittern, Schütteln, Anorexie, Übelkeit, Schläfrigkeit, Schwitzen, weniger Appetit, Gewichtsverlust, grippeähnliche Symptome, Mattigkeit. So ist es auch kaum verwunderlich, dass der Prozentsatz an PatientInnen, welche die Studie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen hatte, bei allen Medikamenten höher war als bei Placebo, wie Cipriani et al. berichten ( $1.20 < OR < 4.45$ ), und die Unterschiede waren hier bis auf ein Medikament (Agomelatin) auch statistisch signifikant.

Diese Daten beziehen sich nur auf die Akutphase der Behandlung, daher sagt das noch wenig über die langfristigen Nebenwirkungen auf. Darauf einzugehen sprengt den Rahmen, doch auf drei mögliche Langzeitschäden durch Antidepressiva sollte schon hingewiesen werden. Erstens der unumkehrbare sexuelle Funktionsverlust (Hogan, Le Noury, Healy, & Mangin, 2014). Zweitens die Verschlechterung/Chronifizierung der depressiven Symptomatik. *Das mag absurd klingen, aber die Hinweise häufen sich, dass der Langzeitverlauf unter „Antidepressiva“ schlechter ist als unter Placebo* (Hengartner, Angst, & Rössler, 2018; Vittengl, 2017). Eine aktuelle Langzeitbeobachtung (30 Jahre) aus der Schweiz zeigt, dass Patient\*innen, die Antidepressiva verordnet bekamen, einen

schlechteren Verlauf hatten (Hengartner, Angst, & Rössler, 2018). Weil es sich um eine Beobachtungsstudie handelte, könnte das Problem vorliegen, dass jene, die eine schlechtere Prognose hatten, häufiger Antidepressiva verordnet bekamen, d.h. die Kausalrichtung könnte anders sein. Hengartner et al. hatten aber sorgfältig für kritische Variablen statistisch kontrolliert (soziodemografische Variablen, familiäre Depression, schwere Depressivität, affektive Störungen und Suizidalität), sodass diese Alternativerklärung nicht plausibel ist. Schon vor vielen Jahren hat Mauricio Fava anhand einer Literaturübersicht formuliert, dass Antidepressiva erst recht den Verlauf der Depression verschlechtern könnten (Fava, 2003). Er fasste Studien zusammen, die folgende Effekte von Antidepressiva fanden: Ungünstige Langzeiteffekte, Entstehung von Depression unter „Antidepressiva“ (z.B. bei Behandlung von Panikstörungen), Auslösen von manischen Episoden, Toleranzentwicklung (Rückfälle tauchen dann auch in der Erhaltungstherapie auf), Resistenz (ein Antidepressiva wirkt beim zweiten Mal nicht mehr), Absetzsymptome und Abhängigkeit. Er spekuliert, dass Antidepressiva im Gehirn gegensteuernde Mechanismen in Gang setzen. Nach Absetzen der Medikamente können diese neuen Mechanismen erst recht Symptome ähnlich wie bei der Depression auslösen. Eine Meta-Analyse von Absetzstudien bestätigte diese Hypothesen und kann so erklären, warum es nach einer Behandlung mit Antidepressiva zu deutlich mehr Rückfällen kommt (42-56% je nach Substanzgruppe) als in der Placebogruppe (25%) (Andrews, Kornstein, Halberstadt, Gardner, & Neale, 2011). Die derzeitigen Empfehlungen zur längerfristigen Einnahme von Antidepressiva um Rückfälle zu vermeiden steht auch nach einer neuen Literaturübersicht nicht evidenzbasiert (Berwian, Walter, Seifritz, & Huys, 2017).

Drittens, die eben beschriebenen Nebenwirkungen könnten auch erklären, warum es unter Antidepressiva häufiger zu Suiziden oder Suizidversuchen kommt, im Vergleich zu Placebo. Dies wird im nächsten Punkt diskutiert.

## 5.2. Antidepressiva und Suizide bzw. Suizidversuche

### 5.2.1 Vorbemerkungen

Zwar geben manche Autor\*innen ein erhöhtes Suizidrisiko zu bzw. schließen ein solches nicht aus, aber dann liest man in der Fachliteratur Sätze wie: „anhand der vorhandenen Evidenz ist es so, dass jegliches erhöhtes Suizidrisiko welches durch SSRIs bei einer Untergruppe von depressiven Patient\*innen ausgelöst werden könnte, durch den gesundheitlichen Nutzen einer häufigeren Diagnose und Behandlung in der Hausarztpraxis ausgeglichen wird“ (Hall, 2006, S. 948, meine Übers.).

„Solche Bedenken [erhöhtes Suizidrisiko durch Antidepressiva, 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 bei depressiven Jugendlichen waren zum Todeszeitpunkt nicht behandelt“ (Mann u. a., 2005, S. 2069, meine Übers.).

Bei dieser Argumentation wird angenommen, dass Antidepressiva gegen Depression helfen was zu bezweifeln ist, wie ich in diesem Text und viele andere versucht haben zu zeigen. Leider

finden sich solche unkritischen und angesichts der Evidenzlage sehr einseitigen Argumente häufig in der Literatur zur Suizidprävention, auch in sehr hochrangigen Artikeln dazu, die in Lancet und JAMA publiziert wurden (Mann u. a., 2005; Zalsman u. a., 2016).

Daher ist es natürlich extrem kontrovers und provokant, wenn man behauptet, dass Antidepressiva das Gegenteil bewirken, nämlich eine Zunahme von Suizidversuchen oder sogar Suiziden. Ich habe selber auf der eMail-Liste der American Association for Suicidology die Expert\*innen mit entsprechenden Daten konfrontiert, aber hauptsächlich Schweigen geerntet, oder es wurde als „Meinung“ abgetan. Wissenschaftliche Gegenargumente kamen so gut wie gar nicht, oder sie waren einfach zu widerlegen, und daraufhin gab es wieder Schweigen. Privat hatten mich jedoch ein paar bekannte Suizidforscher kontaktiert und positiv reagiert. Diese Nicht-Reaktion oder „Evidenz-Resistenz“ begegnet mir leider häufig (siehe auch unten – Reaktion von Fachärzt\*innen).

Aber wie sieht es nun wirklich mit der Evidenzlage aus? Dazu muss zunächst gesagt werden, dass die Evidenzlage sehr dünn ist. Suizide sind statistisch seltene Ereignisse und es braucht sehr große Stichproben. Diese gäbe es mittlerweile, wie die Meta-Analyse von Cipriani et al. beweist. Das Problem sind aber wiederummal Verzerrungseffekte, die im Falle von Suiziden schwerwiegend sind und daher vor dem Bericht der Evidenzlage erläutert werden müssen.

### 5.2.1 Methodische „Probleme“ oder ist das schon Kriminalität?

Leider werden Suizide oder Suizidversuche in den klinischen Studien vermutlich nicht immer erfasst, oder sogar fehlklassifiziert bis hin zu offensichtlicher Manipulationen, wie das in den Büchern von Peter Gøtzsche und Peter und Sabine Ansari sehr gut recherchiert dargestellt wurde (Ansari u. a., 2016; Gøtzsche, 2016).

Vermutlich nicht-berichtete Suizid(versuche) wurden schon in einer Meta-Analyse aus dem Jahre 2005 diskutiert, bei der Suizidversuche (aber nicht Suizide) bei Erwachsenen häufiger unter Antidepressiva als unter Placebos auftraten (OR 1.57 95%-CI 0.99-2.55) (Gunnell, Saperia, & Ashby, 2005). Die Autor\*innen fanden, dass das Verhältnis von Suiziden zu Suizidversuchen in den Studien nur 1:10 betrug, während das in der Bevölkerung 1:30 beträgt. Vermutlich sind daher Suizidversuche in den Studien nicht berichtet worden. Dies bestätigte sich anderweitig, wie ein Zitat aus dem Buch der Ansaris (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, warum wir das tun. Schon gar nicht, wenn es um so heikle Probleme wie Suizid und Suizidgedanken geht.“*

Sind auch Gesundheitsbehörden beim Verschleiern von Suiziden involviert? Peter Gøtzsche berichtet diesbezüglich, dass die U.S. Regulierungsbehörde FDA „Food and Drug Administration“ im Jahre 2001 eine Meta-Analyse von Klinischen Studien veröffentlichte, bei der sich 22 von 22.062 Patient\*innen unter Antidepressiva das Leben nahmen (interessanterweise ist das Dokument

nicht mehr beim Elsevier Verlag erhältlich, obwohl es eine DOI-Nummer hat). Fünf Jahre später erschien eine größere Meta-Analyse dazu, bei der nur mehr noch 5 Suizide von 52960 Patient\*innen unter Antidepressiva vorkamen. Diese Diskrepanz wurde meines Wissens nie von der FDA erklärt. Eine neuere Studie von Gøtzsche und KollegInnen untersuchte die Studienprotokolle hinsichtlich negativer Effekte (inklusive Suizidalität) von Antidepressiva (Sharma u. a., 2016). Dabei war nur ein Bruchteil der Studienprotokolle zugänglich. Sie konnten eindeutige schwerwiegende Fehlklassifikationen nachweisen, „natürlich“ immer zugunsten der Antidepressiva. Ein Patient, der sich in der laufenden Antidepressiva-Behandlung strangulieren wollte und 5 Tage später im Krankenhaus starb, wurde nicht mitgezählt sondern als Abbrecher klassifiziert. Umgekehrt wurde ein Patient der Placebogruppe, der sich 26 Tage nach dem Ende der Studie das Leben nahm, dennoch mitgezählt.

Ein großes Problem ist, dass problematische Studienergebnisse nicht publik werden. Ein besonders dramatisches Beispiel ist „Study 329“, eine Studie an Jugendlichen, in der zwei Antidepressiva (Paroxetin und Imipramin) mit Placebo verglichen wurden. Die Studie war als Langzeitstudie konzipiert, aber nur die Ergebnisse der Akutphase wurden publiziert, diese dafür in einer renommierten Zeitschrift (Keller u. a., 2001). Nur durch das Engagement von unabhängigen Forscher\*innen wurden die längerfristigen Ergebnisse publik (Le Noury u. a., 2016), siehe auch den entsprechenden [Wikipedia Eintrag](#). Es zeigte sich, dass es längerfristig, d.h. in der Erhaltungstherapie und beim Ausschleichen, unter Paroxetine zu mehr Rückfällen und zu mehr suizidalen Ereignissen kam als unter Placebo. Die Studie wurde nie zurückgezogen. Und das, obwohl schon die publizierte Version über die Akutphase eine falsche Schlussfolgerung zog. Wie üblich wurden nur die Responderraten berichtet, bei der es unter Antidepressiva signifikant häufiger zu einem Ansprechen kam als unter Placebo (dabei wurde allerdings eine andere als die geplante Auswertung gemacht, sonst wäre selbst dieser Effekt nicht signifikant geworden). Ein Vergleich der HAMD-Punkte ergibt jedoch wie üblich einen lächerlich kleinen Effekt, der weder berichtet noch diskutiert wurde ( $d = 0.21$ ,  $p = 0.13$ , meine Berechnung). In der Antidepressiva-Gruppe kam es zu 5 suizidalen Ereignissen (Suizidgedanken oder suizidale Gesten), in der Placebogruppe zu keinem. Ein entsprechender Signifikanztest (Barnards-Test) ergibt sogar einen signifikanten Unterschied ( $p = 0.03$ , meine Berechnung). Dennoch steht in der Zusammenfassung der Studie, dass Paroxetine gut verträglich und effektiv ist. Eigentlich unfassbar, dass diese Studie nicht zurückgezogen wurde.

### 5.2.2 Evidenzlage

Schon 1993 zeigte sich in einer Meta-Analysen, dass es unter Antidepressiva zu mehr Suiziden (OR 4.40, 95% CI 1.32–unendlich,  $p = 0.01$ ) kam, und auch zu mehr Suizidversuchen (OR 2.39, CI 1.66–unendlich;  $p \leq 0.0001$ ) (Healy & Whitaker, 2003). Bemerkenswert an dieser alten Meta-Analyse ist, dass jene Suizide oder Suizidversuche, die in der Wash-Out Phase statt fanden, herausrechneten. Viele Studien rechnen diese Ereignisse einfach der Placebo-Gruppe zu, was völlig fahrlässig ist.

Mehr Suizidversuche unter Antidepressiva als unter Placebo fanden sich auch in der ersten richtig großen Meta-Analyse an SSRI's versus Placebo (OR 2.28, 95% CI 1.14 – 4.55) (Fergusson u. a., 2005).

Ergebnisse Akutphase: keine signifikanten Unterschiede bezüglich Suizide oder Suizidversuche (Jakobsen, 2017)

Bei Kindern und Jugendlichen in mehreren Meta-Analysen höhere Raten and Suizidgedanken und Suizidversuchen unter Antidepressiva im Vergleich zu Placebo.

z.B. Suizidgedanken und Suizidversuche: RR 1.58; 95% CI 1.02 to 2.45 (Hetrick u. a., 2012).

OR 2.30 für Suizidversuche (1.04 to 5.09) bei bis zu 25 Jährigen (Stone u. a., 2009)

..... Under construction.....

*Langzeiteffekte:* Meines Wissens gibt es bisher nur eine Meta-Analyse über randomisiert-kontrollierte Langzeitstudien zu Suiziden oder Suizidversuchen (Baldessarini, Lau, Sim, Sum, & Sim, 2016). Wie oben erwähnt muss man bedenken, dass aufgrund des Studiendesigns die Placebogruppe benachteiligt wird, weil die Patient\*innen erst randomisiert werden, nachdem sie sich unter dem Medikament gebessert waren. Nicht gebesserte PatientInnen scheiden aus der Studien aus, d.h. es werden nur jene weiter untersucht, die das Medikament gut vertragen. Dazu kommt, dass durch Absetzsymptome in der Placebogruppe das Ergebnis verzerrt wird (siehe Abb. 2b). *Trotz der Bevorteilung von Antidepressiva durch das Studiendesign wurden mehr Suizide und Suizidversuche unter Antidepressiva als unter Placebo gefunden.* Weil in vielen Studien weder in der Placebo- noch in der Antidepressivagruppe Suizide vorkamen, rechnete ich mit den Daten von Baldessarini eine Bayesianische Random-Effect-Meta-Analyse zu Suizidversuchen und Suiziden. Dieser Ansatz hat kein Problem mit solchen Null-Ereignissen. Die Ergebnisse der Analyse zeigen, dass Suizidversuche unter Placebo eindeutig weniger häufig vorkamen als unter Antidepressiva: OR = 0,18 (95%-CI 0,00-0,90). Das ist ein großer Unterschied. Auch bei Suiziden war das so, aber das Ergebnis war knapp nicht signifikant, weil der Unsicherheitsbereich zu groß war (OR = 0,31, 95%-CI 0,01-1,10). Bei einem zusätzlichen Suizid in der Antidepressiva-Gruppe wäre das Ergebnis eindeutig. Durch die oben berichteten Verzerrungseffekte und Fehlklassifikation ist es durchaus wahrscheinlich, dass ein Suizid in den Antidepressivagruppen nicht mitgezählt wurde. Aber unabhängig davon sind die Ergebnisse auch so problematisch genug.

Abbildung 3a. Suizidversuche - Bayesianische Meta-Analyse der Daten von Baldessarini et al. (2016)

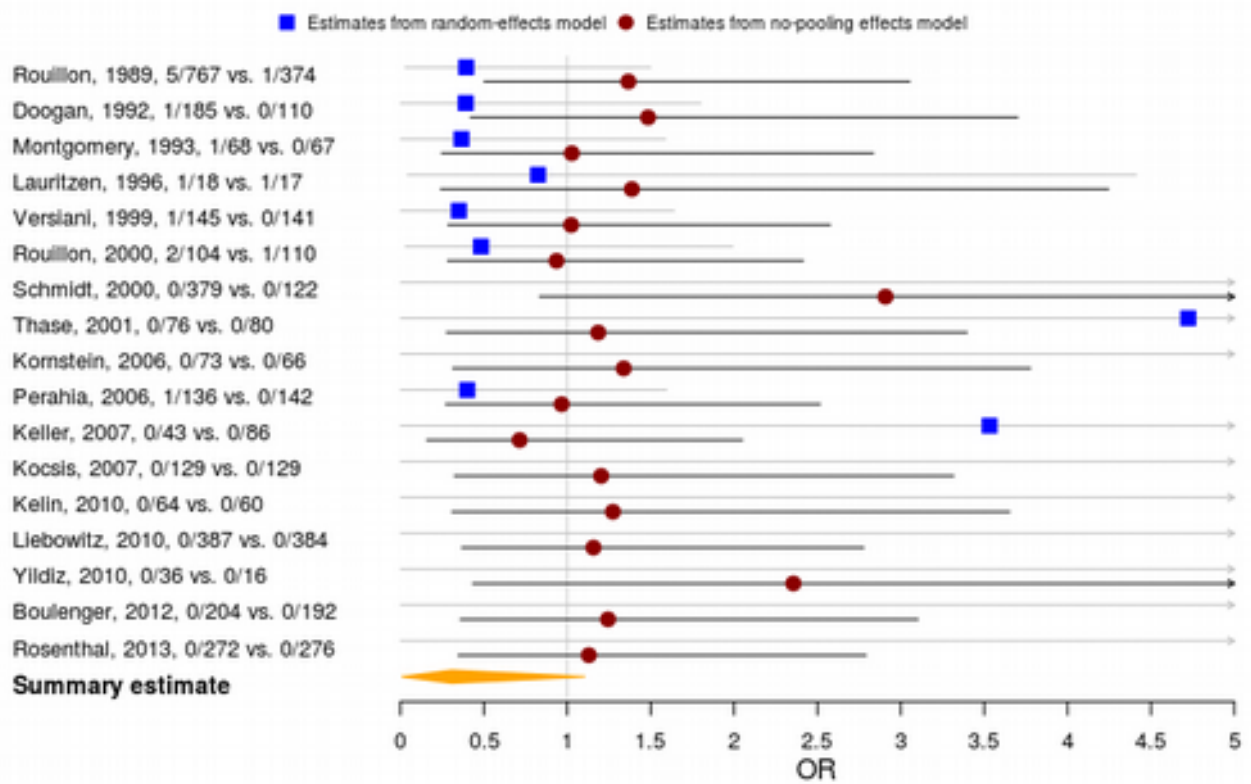
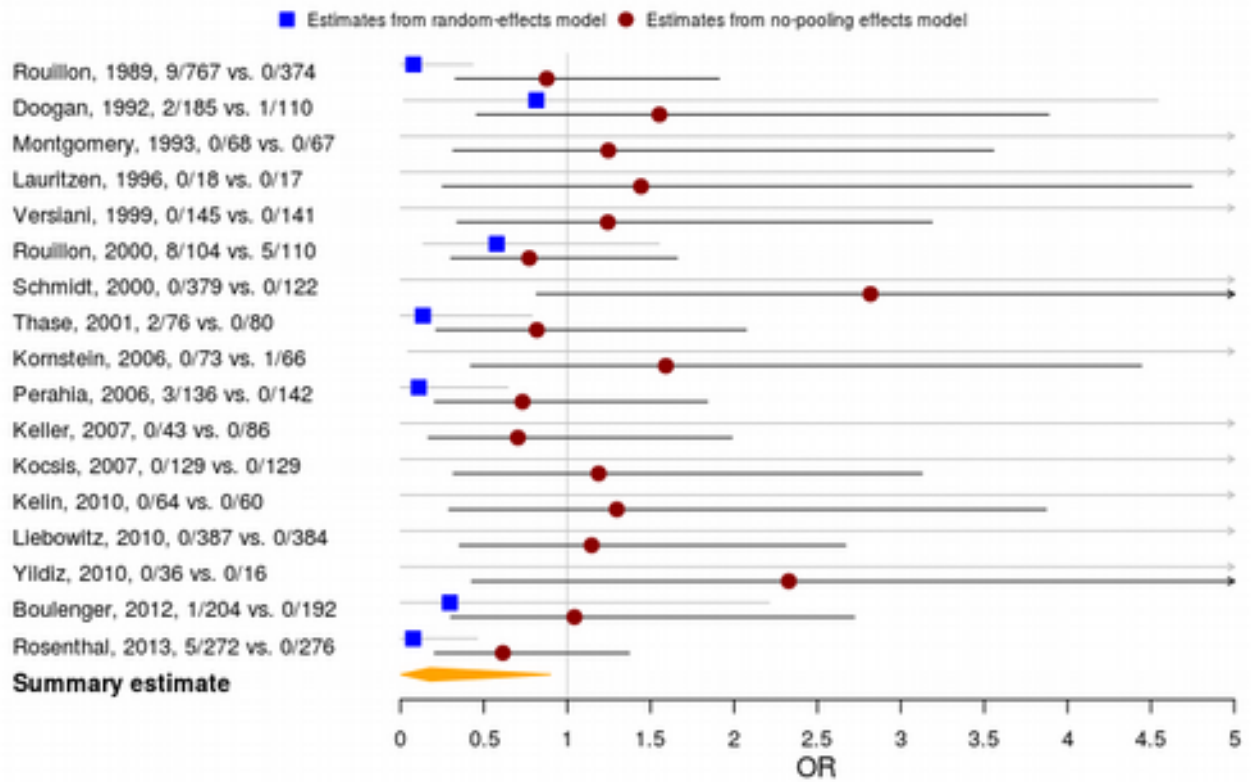


Abbildung 3b. Suizide - Bayesianische Meta-Analyse der Daten von Baldessarini et al. (2016)

*Antidepressiva wirken bei suizidalen PatientInnen noch weniger.* Wie schon erwähnt wird in der Suizidprävention argumentiert, dass das Risiko einer unbehandelten Depression größer ist als das eventuelle erhöhte Risiko bei manchen mit Antidepressiva behandelten depressiven Menschen. Dabei wird davon ausgegangen, dass Antidepressiva wirken, das tun sie aber nicht klinisch bedeutsam, vermutlich gar nicht (siehe oben). Wie Antidepressiva bei suizidalen Patient\*innen wirken ist kaum bekannt, weil diese in der Regel von Studien ausgeschlossen werden. Zum Beispiel in mindestens 63% der Studien in einer Meta-Analyse (Sharma u. a., 2016). Das ist absurd, denn genau hier wäre Hilfe dringlich, und meiner Erfahrung nach werden suizidgefährdeten Patient\*innen viel eher Medikamente verordnet. Antidepressiva scheinen bei suizidalen Patient\*innen noch weniger zu wirken als bei nicht-suizidalen Patient\*innen, wie zwei mir bekannte Studien zeigten.

In einer Studie wurden chronisch depressive Patient\*innen in einer psychiatrischen Einrichtung 6 Wochen intravenös mit Antidepressiva behandelt, nachdem die orale Behandlung vorher nicht wirkte (Pompili u. a., 2010). Das waren „echte“ Patient\*innen, also nicht selektiert wie in sonstigen klinischen Studien. Es zeigte sich, dass bei Behandlungsbeginn suizidale Patient\*innen (definiert als jene mit Suizidgedanken oder Suizidhandlungen, gemessen mit Item 4 der HAMD-17 Skala) fünfmal so häufig nicht auf die Behandlung ansprachen (Verbesserung < 20% auf der HAMD Skala, 75% vs. 43%) als nicht-suizidale Patient\*innen, selbst nach Kontrolle für Substanzmissbrauch und längere Krankheitsperiode (weil in diesen Punkten signifikante Unterschiede zwischen suizidalen und nicht-suizidalen Patient\*innen gefunden wurden). Interessant war, dass zu Studienbeginn suizidale und nicht-suizidale Patient\*innen gleich hohe Werte auf der HAMD Skala hatten, aber die Reduktion der Werte deutlich unterschiedlich war (13 Punkte bei suizidale vs. 25 Punkte bei nicht-suizidalen).

Eine weitere Beobachtungsstudie mit gut 4000 „echten“ Patient\*innen fand ebenfalls, dass Suizidgedanken zu Behandlungsbeginn oder ein Suizidversuch in der Vorgeschichte mit einer signifikant geringeren Remissionsrate (HAMD-Wert  $\leq 7$ ) 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 Antidepressiva 50% Responder, bei Personen mit Suizidversuchen oder bei Suizidgedanken nur ca. 40%.

Die beiden Studien bestätigen übrigens auch, dass die hohen Responderraten in den randomisiert kontrollierten Studien mit sehr selektierten PatientInnen die Wirksamkeit der Antidepressiva generell überschätzen, wie das ja auch in der STAR\*D Studie gefunden wurde.

*Resümee: Die Evidenzlage spricht ziemlich eindeutig dagegen, dass Antidepressiva Suizide oder Suizidversuche verhindern. Meist wird entweder kein protektiver Effekt gefunden oder sogar, dass Suizidversuche oder Suizide häufiger unter Antidepressiva als unter Placebo vorkommen. Vor allem die Ergebnisse der Langzeitstudien sprechen für eine erhöhte Suizidgefährdung unter Antidepressiva.*

## **6. Reaktionen von Fachärzt\*innen**

Seit einiger Zeit habe ich angefangen, Ärzt\*innen auf die Problematik der fehlenden Effektivität



und die Risiken von Antidepressiva hinzuweisen. Das ist schwierig. Viele meiner bekannten Ärzt\*innen sind sehr motiviert und wollen Patient\*innen wirklich helfen. Bei Depressionen Antidepressiva zu verordnen war und ist eine jahrelange Selbstverständlichkeit, und plötzlich sollte das alles nichts gebracht oder sogar geschädigt haben? Zu den Reaktionen zählen Äußerungen und Reaktionen wie:

- Also ich habe den Eindruck dass Antidepressiva bei manchen schon helfen
- Es gibt aber andere Meinungen
- Bei schweren Depressionen helfen Antidepressiva sehr wohl
- Oft braucht es halt lange, bis die Antidepressiva wirken
- Bei den wirklich depressiven Patient\*innen helfen sie schon, es wird halt keine ordentlich Depressionsdiagnose mehr gemacht
- Das kann schon sein, aber ich muss die Leitlinien befolgen. Wenn ich nichts verschreibe, mache ich mich angreifbar
- Und was soll ich dann sonst tun? Sie sehen ja, draußen warten jede Menge Leute, soll ich mit denen alle reden?

Nur eine einzige Ärztin wusste bisher über die Problematik Bescheid und vertritt auch eine kritische Haltung in ihrer Klinik – es besteht also Hoffnung.

## Literatur

- Andrews, P. W., Kornstein, S. G., Halberstadt, L. J., Gardner, C. O., & Neale, M. C. (2011). Blue Again: Perturbational Effects of Antidepressants Suggest Monoaminergic Homeostasis in Major Depression. *Frontiers in Psychology*, 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.
- Baldessarini, R. J., Lau, W. K., Sim, J., Sum, M. Y., & Sim, K. (2016). Suicidal Risks in Reports of Long-Term Controlled Trials of Antidepressants for Major Depressive Disorder II. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, pyw092. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw092>
- Berwian, I. M., Walter, H., Seifritz, E., & Huys, Q. J. M. (2017). Predicting relapse after antidepressant withdrawal – a systematic review. *Psychological Medicine*, 47(03), 426–437. <https://doi.org/10.1017/S0033291716002580>
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L. Z., Ogawa, Y., ... Geddes, J. R. (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 (London, England)*, 391(10128), 1357–1366.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)

Cipriani, A., Zhou, X., Del Giovane, C., Hetrick, S. E., Qin, B., Whittington, C., ... Xie, P. (2016).

Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *The Lancet*, 388(10047), 881–890.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30385-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30385-3)

Cohen, J. (1994). The earth is round ( $p < .05$ ). *American Psychologist*, 997–1003.

Cohen, Jacob. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed). Hillsdale, N.J: L. Erlbaum Associates.

Fava, G. A. (2003). Can Long-Term Treatment With Antidepressant Drugs Worsen the Course of Depression? *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64(2), 123–133.

<https://doi.org/10.4088/JCP.v64n0204>

Fava, G. A., Gatti, A., Belaise, C., Guidi, J., & Offidani, E. (2015). Withdrawal Symptoms after Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Discontinuation: A Systematic Review.

*Psychotherapy and Psychosomatics*, 84(2), 72–81. <https://doi.org/10.1159/000370338>

Fergusson, D., Doucette, S., Glass, K. C., Shapiro, S., Healy, D., Hebert, P., & Hutton, B. (2005).

Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *British Medical Journal*, 330, 396–403.

Furukawa, T. A., Maruo, K., Noma, H., Tanaka, S., Imai, H., Shinohara, K., ... Cipriani, A. (2018).

Initial severity of major depression and efficacy of new generation antidepressants: individual participant data meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 137(6), 450–458.

<https://doi.org/10.1111/acps.12886>

Furukawa, Toshi A., Cipriani, A., Atkinson, L. Z., Leucht, S., Ogawa, Y., Takeshima, N., ... Salanti,

G. (2016). Placebo response rates in antidepressant trials: a systematic review of published and unpublished double-blind randomised controlled studies. *The Lancet. Psychiatry*, 3(11),

1059–1066. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30307-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30307-8)

Furukawa, Toshi A., & Leucht, S. (2011). How to obtain NNT from Cohen's d: comparison of two

methods. *PloS One*, 6(4), e19070. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019070>

Gøtzsche, P. C. (2016). *Tödliche Psychopharmaka und organisiertes Leugnen: wie Ärzte und*

*Pharmaindustrie die Gesundheit der Patienten vorsätzlich aufs Spiel setzen* (1. Auflage).

München: riva.

- 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.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.330.7488.385>
- Hall, W. D. (2006). How have the SSRI antidepressants affected suicide risk? *The Lancet*, *367*(9527), 1959–1962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68860-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68860-0)
- Healy, D., Le Noury, J., & Jureidini, J. (2018). Paediatric antidepressants: Benefits and risks. *International Journal of Risk & Safety in Medicine*, 1–7. <https://doi.org/10.3233/JRS-180746>
- Healy, D., & Whitaker, C. (2003). Antidepressants and suicide: risk-benefit conundrums. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, *28*(5), 331–337.
- Hengartner, M. P. (2017). Methodological Flaws, Conflicts of Interest, and Scientific Fallacies: Implications for the Evaluation of Antidepressants' Efficacy and Harm. *Frontiers in Psychiatry*, *8*. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00275>
- Hengartner, M. P., 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. *Psychotherapy and Psychosomatics*.  
<https://doi.org/10.1159/000488802>
- Hetrick, S. E., McKenzie, J. E., Cox, G. R., Simmons, M. B., & Merry, S. N. (2012). Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *11*, CD004851.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD004851.pub3>
- Hogan, C., Le Noury, J., Healy, D., & Mangin, D. (2014). One hundred and twenty cases of enduring sexual dysfunction following treatment. *The International Journal of Risk & Safety in Medicine*, *26*(2), 109–116. <https://doi.org/10.3233/JRS-140617>
- Jakobsen, J. C. (2017). Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis, 28.
- Keller, M. B., Ryan, N. D., Strober, M., Klein, R. G., Kutcher, S. P., Birmaher, B., ... Mccafferty, J.

- P. (2001). Efficacy of Paroxetine in the Treatment of Adolescent Major Depression: A Randomized, Controlled Trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 40(7), 762–772. <https://doi.org/10.1097/00004583-200107000-00010>
- Kirsch, I., Deacon, B. J., Huedo-Medina, T. B., Scoboria, A., Moore, T. J., & Johnson, B. T. (2008). Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Medicine*, 5(2), e45. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050045>
- Le Noury, J., Nardo, J. M., Healy, D., Jureidini, J., Raven, M., Tufanaru, C., & Abi-Jaoude, E. (2016). Study 329 continuation phase: Safety and efficacy of paroxetine and imipramine in extended treatment of adolescent major depression. *International Journal of Risk & Safety in Medicine*, 28(3), 143–161. <https://doi.org/10.3233/JRS-160728>
- Lopez-Castroman, J., Jaussent, I., Gorwood, P., & Courtet, P. (2016). SUICIDAL DEPRESSED PATIENTS RESPOND LESS WELL TO ANTIDEPRESSANTS IN THE SHORT TERM: Research Article: Antidepressants Response and Suicidal Status. *Depression and Anxiety*, 33(6), 483–494. <https://doi.org/10.1002/da.22473>
- Mann, J. J., Apter, A., Bertolote, J., Beautrais, A., Currier, D., Haas, A., ... Hendin, H. (2005). Suicide prevention strategies: a systematic review. *JAMA*, 294(16), 2064–2074. <https://doi.org/10.1001/jama.294.16.2064>
- Moncrieff, J., & Kirsch, I. (2015). Empirically derived criteria cast doubt on the clinical significance of antidepressant-placebo differences. *Contemporary Clinical Trials*, 43, 60–62. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2015.05.005>
- Moncrieff, J., Wessely, S., & Hardy, R. (2004). Active placebos versus antidepressants for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003012.pub2>
- Nobile, B., Jaussent, I., Gorwood, P., Lopez Castroman, J., Olié, E., Guillaume, S., & Courtet, P. (2018). Tianeptine is associated with lower risk of suicidal ideation worsening during the first weeks of treatment onset compared with other antidepressants: A naturalistic study. *Journal of Psychiatric Research*, 96, 167–170. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.10.007>
- Pompili, M., Baldessarini, R. J., Tondo, L., Innamorati, M., Tatarelli, R., Girardi, P., & De Pisa, E.

(2010). Response to intravenous antidepressant treatment by suicidal vs. nonsuicidal depressed patients. *Journal of Affective Disorders*, 122(1–2), 154–158.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.07.018>

Rabinowitz, J., Werbeloff, N., Mandel, F. S., Menard, F., Marangell, L., & Kapur, S. (2016). Initial depression severity and response to antidepressants v. placebo: patient-level data analysis from 34 randomised controlled trials. *British Journal of Psychiatry*, 209(05), 427–428.

<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.173906>

Sharma, T., Guski, L. S., Freund, N., & Gøtzsche, P. C. (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>

Stone, M., Laughren, T., Jones, M. L., Levenson, M., Holland, P. C., Hughes, A., ... Rochester, G. (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, E. H., Matthews, A. M., Linardatos, E., Tell, R. A., & Rosenthal, R. (2008). Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *The New England Journal of Medicine*, 358(3), 252–260. <https://doi.org/10.1056/NEJMs065779>

Vittengl, J. R. (2017). Poorer Long-Term Outcomes among Persons with Major Depressive Disorder Treated with Medication. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 86(5), 302–304. <https://doi.org/10.1159/000479162>

Zalsman, G., Hawton, K., Wasserman, D., van Heeringen, K., Arensman, E., Sarchiapone, M., ... Zohar, J. (2016). Suicide prevention strategies revisited: 10-year systematic review. *The Lancet Psychiatry*, 3(7), 646–659. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30030-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30030-X)