



## Pressemitteilung

### **Meta-Analysen zur antidepressiven Wirksamkeit medikamentöser Therapie**

Frühzeitiger Einsatz von Medikamenten hilft spätere Rückfälle in schwerere Depressionen vermeiden

Berlin/Hannover, 15. Oktober 2008 – Medikamentöse Therapien bei Depressionen wurden in vielen Studien auf den Prüfstand gestellt. Die Ergebnisse dieser Studien werden regelmäßig durch Meta-Analysen, ein Verfahren, das den aktuellen Forschungsstand zu einer Fragestellung zusammenfasst, indem es die empirischen Einzelergebnisse inhaltlich homogener Primärstudien statistisch erfasst, dargestellt. Eine viel diskutierte Meta-Analyse sorgte im Frühjahr 2008 für Aufsehen. Die Meta-Analyse von Kirsch et al. stellte fest, dass Medikamente, die Depressionen behandeln (Antidepressiva) nicht wirksam seien. „Das ist so nicht korrekt,“ sagt Prof. Dr. Jürgen Fritze, Arzt für Neurologie & Psychiatrie und Professor für Psychiatrie an der Universität Frankfurt am Main anlässlich des 5. Europäischen Depressionstages in Berlin. Die Meta-Analyse von Kirsch et al. habe nur einen Teil der verfügbaren Studien geprüft und nur wenige davon tatsächlich berücksichtigt. Ebenso seien nicht alle vorhandenen Antidepressiva in die Analyse einbezogen worden, und die Erhebung beziehe sich nur auf Mittelwerte. Für den einzelnen Patienten sei nur wichtig, wie hoch die Wahrscheinlichkeit sei, sich mit Einnahme von Antidepressiva nach sechs Wochen wieder gesund zu fühlen (Remission).

Studien haben belegt, dass im Alltag mit einem ersten Antidepressivum nach sechs Wochen bei rund 60 Prozent der Patienten ein Therapieerfolg erreicht wird; die Hälfte der nicht erfolgreich Behandelten erreicht mit einem zweiten Antidepressivum einen Therapieerfolg. Der eigentliche Wirksamkeitsbeweis verlangt aber den Nachweis einer Überlegenheit gegen Placebo. Es müssen fünf bis zehn Patienten mit einem Antidepressivum behandelt werden, um eine spezifisch dem Antidepressivum zuzuschreibende Remission zu erzielen. Zum Vergleich: etwa 80 herzinfarktgefährdete Patienten müssen mit einem Lipidsenker behandelt werden, um einen dem Lipidsenker ursächlich zuzuschreibenden Herzinfarkt innerhalb von fünf Jahren zu verhindern. Es ist selbstverständlich, dass in jedem Einzelfall die Indikation zur Behandlung mit einem Antidepressivum sorgfältig abzuwägen ist, wobei der Patient auf Basis umfassender Information am Ende nach seinen eigenen Präferenzen entscheidet.



Die Meta-Analyse von Kirsch et al. veranlasste die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zum Hinweis, angesichts der geringen Wirksamkeit von Antidepressiva bei leichter bis mittelschwerer Depression nur auf Psychotherapie oder aktives Beobachten zu setzen. Kirsch et al. analysierten auf Ebene der Änderung der Depressions-Scores Zulassungsstudien von vier Antidepressiva (Fluoxetin, Venlafaxin, Nefazodon, Paroxetin), die der Food and Drug Administrations – FDA (Arzneimittelzulassungsbehörde der USA) vorgelegt worden waren, um jede Form von Studienselektion („publication bias“) zu vermeiden. Die signifikante Überlegenheit der Antidepressiva gegenüber Placebo sei einer abnehmenden Wirkung von Placebo bei zunehmend schwerer Depression zuzuschreiben. Selbst bei den schwerer Kranken sei der Unterschied zwischen den berücksichtigten Antidepressiva und Placebo so gering, dass seine klinische Relevanz (im Sinne eines Nutzens für die Patienten) fragwürdig sei. Implizit halten Kirsch et al. Zulassungsbehörden wie der FDA vor, Antidepressiva zugelassen zu haben, ohne dass eine klinisch relevante Wirkung belegt wäre.

Von den Antidepressiva gingen Daten aus nur 35 Studien in die Kirsch-Analyse ein. Für diese Antidepressiva liegen inzwischen aber viel mehr Studien vor. Nefazodon wurde vor Jahren wegen Todesfällen (Leberversagen) vom Markt genommen. Allein für Venlafaxin gibt es mindestens 22 Placebo-kontrollierte Studien, für Fluoxetin sieben, für Paroxetin 42. Die Wirkung der Antidepressiva mit einer abnehmenden Wirkung von Placebo erklären zu wollen, ist unlogisch. Tatsächlich ist lange bekannt, dass die Placebo-Wirkung mit der Schwere der Depression abnimmt. Der Placebo-Effekt zeigt einen sekularen Trend, nicht aber die Wirkung der Antidepressiva. Die von Kirsch et al. beklagte geringe Effektstärke der Antidepressiva ( $d=0,32$ ) ist seit Jahren bekannt. Mittlere Änderungen sind aber nicht patientenrelevant, vielmehr Response- (>50% Besserung) und Remissionsraten (z.B. HAMD<8, also klinische Symptombefreiheit). Die Zulassungsbehörden akzeptieren Meta-Analysen aus guten Gründen nicht als Wirksamkeitsbeweis, sie verlangen vielmehr mindestens zwei unabhängige, positive pivotale Studien. Seit Jahren ist bekannt, dass in einer von drei Studien etablierter Antidepressiva der Nachweis der Überlegenheit gegenüber Placebo aus vielfältigen methodischen Gründen scheitert; dazu gehört die hohe und über die Jahre steigende Placebo-Response.

Insbesondere bei leichten bis mittelschweren Depressionen fällt der Überlegenheitsnachweis schwer. Dazu tragen die Schwächen der verfügbaren Beurteilungsverfahren bei. Das kann aber nicht bedeuten, Antidepressiva seien bei leichten bis mittelschweren Depressionen unwirksam.



Das wäre auch kontraintuitiv, indem leichte und subsyndromale Depression Risikofaktor für spätere schwere Depression ist (z.B. Lyness et al. 2006). Auch leichte Depressionen weisen ein Rückfallrisiko auf, das mit der Schwere der Depression steigt. Dasselbe gilt für das Suizidrisiko (Kessing et al. 2004). Bei frühzeitiger (also auch bei schon leichter Depression) antidepressiver Therapie lassen sich höhere Remissionsraten erreichen (Kelsey & Entsuah 2002). Unzureichende Remission ist mit erhöhtem Rückfallrisiko assoziiert (z.B. Paykel et al. 1995). Die Kombination antidepressiver Pharmakotherapie mit Psychotherapie scheint zumindest bei schwererer Depression additiv die Remissionsraten zu erhöhen (Thase et al. 1997). In der Rückfallprophylaxe (Relapse und Recurrence), die Kirsch et al. argumentativ ignorieren, sind Antidepressiva hoch wirksam (Geddes et al. 2003). Entsprechend hat die europäische Zulassungsbehörde (EMA/CHMP 2008) mit besonderem Hinweis auf die Relevanz von Response und Remission die Kritik von Kirsch et al. zurückgewiesen.

**Metaanalysen** ermöglichen die Zusammenfassung von verschiedenen Untersuchungen zu einem wissenschaftlichen Forschungsgebiet. Dabei werden die empirischen Einzelergebnisse inhaltlich homogener Primärstudien zusammengefasst. Es soll untersucht werden, ob ein Effekt vorliegt und wie groß dieser ist. Metaanalysen werden v. a. in der Medizin, Psychologie und der empirischen Sozialforschung häufig eingesetzt.

Ansprechpartner:

Prof. Dr. med. Jürgen Fritze  
Arzt für Neurologie & Psychiatrie  
Professor für Psychiatrie  
Universität Frankfurt am Main  
Gesundheitspolitischer Sprecher der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)  
50259 Pulheim, A sternweg 65  
Tel. dienstl. (0221) 9987-1800  
juergen.fritze@dgn.de

Mögliche Interessenkonflikte In den letzten zwei Jahren  
Honorare für Vorträge bzw. Beratertätigkeit von Boehringer Ingelheim, Wyeth, Janssen, Lundbeck, BMS, Lilly, Merz, AstraZeneca, GSK, Arzneimittelwerke Dresden, Pfizer, Eisai  
Verband der privaten Krankenversicherung e.V.  
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)  
Unentgeltliche Beratung von Selbsthilfeorganisationen