

Wirksamkeit von Antidepressiva Stellungnahme zu Irving Kirsch

J Fritze^{1,2}, J Aldenhoff^{1,2}, F Bergmann¹, G. Eckermann¹, W Maier¹, H-J Möller¹, W. Gaebel¹

für die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)

und die Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP)

Irving Kirsch (Department of Psychology, University of Hull, United Kingdom) und Mitarbeiter stellen nun zum dritten Mal innerhalb der letzten 10 Jahre die Wirksamkeit von Antidepressiva auf Basis einer Meta-Analyse (PLoS Medicine | www.plosmedicine.org) in Frage, und das wird von der Laienpresse anscheinend begierig aufgenommen. Dabei berichtet Kirsch nichts wirklich Neues.

Es ist in zahlreichen Studien beobachtet worden, dass sich ein Antidepressivum desto ausgeprägter von Placebo abgrenzt, je schwerer die Depression der untersuchten Patienten ist. Das haben Kirsch et al. nun an Zulassungsstudien, die der FDA vorgelegt worden waren, repliziert. Dabei sei die signifikante Überlegenheit der Antidepressiva gegenüber Placebo einer abnehmenden Wirkung von Placebo bei zunehmend schwerer Depression zuzuschreiben. Auch das ist seit Jahrzehnten bekannt: Placebo wirkt desto weniger, je schwerer die Depression. Der von Kirsch et al. replizierte Befund bestätigt gerade die Wirksamkeit von Antidepressiva. Kirsch et al. finden und beklagen außerdem, dass selbst bei den schwerer Kranken der Unterschied zwischen den berücksichtigten Antidepressiva und Placebo so gering sei, dass seine klinische Relevanz (im Sinne eines Nutzens für die Patienten) fragwürdig sei.

Kirsch et al. haben auch diesmal nur eine kleine Auswahl von Antidepressiva (Fluoxetin, Venlafaxin, Nefazodon, Paroxetin) in ihrer Analyse berücksichtigt. Eines dieser Antidepressiva – Nefazodon – wurde vor Jahren wegen Todesfällen (Leberversagen) vom Markt genommen. Von diesen Antidepressiva gingen Daten aus nur 35 Studien in die Analyse ein. Kirsch et al. habe sich ausschließlich auf diese wenigen zur FDA-Zulassung eingereichten Studien beschränkt, angeblich um jede Form von Studienselektion („publication bias“) zu vermeiden. Für diese Antidepressiva liegen inzwischen viel mehr Studien vor. Allein für Venlafaxin gibt es mindestens 22 Placebo-kontrollierte Studien.

Implizit halten Kirsch et al. der FDA vor, Antidepressiva zugelassen zu haben, ohne dass eine klinisch relevante Wirkung belegt gewesen sei. Hier offenbaren Kirsch et al. einen grundlegenden methodischen Irrtum: Meta-Analysen bergen immer das Risiko, die Ergebnisse methodisch mangelhafter Studien mit solchen aussagefähiger Studien zu vermischen. Mit guten Gründen akzeptieren Zulassungsbehörden keine Meta-Analysen als Wirksamkeitsbeleg, sondern verlangen – mindestens - zwei von einander unabhängige, positive Studien mit klinisch relevantem Ausmaß der Wirkung. Das kann die Meta-Analyse von Kirsch nicht widerlegen.

Schließlich stellt sich die Frage, ob in Studien gemessene mittlere Besserungen tatsächlich ein geeignetes Maß für klinische Relevanz im Sinne des Patientennutzens darstellen. Den einzelnen Patienten interessiert, welche

Wahrscheinlichkeit ihm geboten wird, sich in einer Zeit von z.B. 6 Wochen gesund zu fühlen (Remission). Hier liegt der Unterschied zwischen einem Antidepressivum und Placebo typischerweise bei 10-20% (unter dem Antidepressivum z.B. bei 35%, unter Placebo bei 30%). Das bedeutet, es müssen 5-10 Patienten mit dem Antidepressivum behandelt werden, um eine spezifisch dem Antidepressivum zuzuschreibende Remission zu erzielen (Number needed to treat NNT=10). Das ist eine im Vergleich zu vielen anderen medizinischen Interventionen beachtliche Wirksamkeit.

Ob dabei Antidepressiva alle gleichermaßen wirksam – wie von Kirsch et al. behauptet – sind, mag dahingestellt bleiben; jedenfalls fand die Meta-Analyse von Machado et al. (2006) gerade in der Remissionsrate eine Überlegenheit u.a. von Venlafaxin (und anderen Antidepressiva vom Typ der selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Aufnahmehemmer) gegenüber selektiven Serotonin-Aufnahmehemmern wie Fluoxetin, ebenso die Meta-Analyse von Nemeroff et al. (2008).

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.

Literatur:

Machado M, Iskedjian M, Ruiz I, Einarson TR: Remission, dropouts, and adverse drug reaction rates in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head trials. *Curr Med Res Opin* 22 (2006) 1825-1837

Nemeroff CB, Entsuah R, Benattia I, Demitrack M, Sloan DM, Thase ME: Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs. *Biol Psychiatry* 63 (2008) 424-434

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Jürgen Fritze
Gesundheitspolitischer Sprecher der Deutschen
Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und
Nervenheilkunde (DGPPN)
D-50259 Pulheim
Asterweg 65