

Zum Beitrag: Palmowski B. Aspekte der Pharmakotherapie depressiver Syndrome in der Psychosomatischen Medizin und Psychotherapie. *Ärztliche Psychotherapie* 2007; 2: 157–160.

Herr Dr. Palmowski hat sich im Namen des Landesverbandes Berlin/Brandenburg zur antidepressiven Pharmakotherapie geäußert. Für ihn sind „Arzneimittel ein unverzichtbarer Bestandteil ärztlichen Handelns“. Damit nicht ohne weiteres kongruent und erklärungsbedürftig sind einige Detailaussagen zur Antidepressiven Pharmakotherapie.

Vermutlich nur einer unscharfen Formulierung anzulasten ist, dass der Eindruck erweckt wird, der Wirksamkeitsbeleg sei für „Amphetamine, Barbiturate, Benzodiazepine, trizyklische Antidepressiva, selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer und Johanniskrautextrakte“ gleichermaßen unsicher. Amphetamin ist arzneimittelrechtlich nicht zugelassen. Chemisch und pharmakodynamisch dem Amphetamin verwandte Psychostimulanzien (z.B. Methylphenidat) sind nicht für die Therapie der Depression zugelassen. Auch wenn Amphetamin in den 40er und 50er Jahren – mangels Alternativen – als Antidepressiva verwendet wurden, spielt diese Indikation heute keine Rolle. Allerdings können Stimulanzien bei therapierefraktärer Depression zur Augmentation (also adjuvant) hilfreich sein (z.B. Schmauß & Messer 2007), wozu es weiterer systematischer Studien bedarf, auch wegen des möglichen Mißbrauchspotentials.

Barbiturate haben in der Psychopharmakotherapie wegen ihrer unvertretbaren Nutzen-Risiko-Relation keinen Platz. Vor Jahren wurde vergeblich die Idee verfolgt, einzelne Benzodiazepin-ähnliche Pharmaka als Antidepressivum zur Zulassung zu bringen; etabliert ist (Furukawa et al. 2000), daß Benzodiazepine adjuvant zu Antidepressiva die drop-out-Rate mindern und nach 4 Wochen höhere

Responseraten ermöglichen, was aber gegen das Risiko von Benzodiazepin-Abhängigkeit und Unfällen abgewogen werden muß.

Dass Antidepressiva nicht spezifisch nur bei Depression wirken, sondern auch z.B. bei den Angstkrankheiten (bei Zwangskrankheit nur selektiv-serotonerge und Clomipramin), ist nicht neu und kaum ein Argument gegen ihren Einsatz. Das gilt ebenso für das „Fehlen einer Dosis-Wirkungsrelation“, auch wenn dieses Fehlen „ungewöhnlich“ erscheinen mag. Entscheidend ist der klinische Wirksamkeitsbeleg. Außerdem ist zu bezweifeln, dass eine Dosis-Wirkungsbeziehung tatsächlich fehlt; vielmehr verläuft die Dosis-Wirkungskurve wahrscheinlich so flach, dass der Nachweis des Zusammenhangs methodisch schwierig ist (Baker et al. 2003). Jedenfalls bedarf es einer bestimmten Mindestdosis. Abgesehen davon ist die Frage der Dosis-Wirkungsrelation in der Pharmakologie doch etwas komplexer (Aronson 2007).

Selektiv-serotonergen Antidepressiva (SSRI) pauschal „somatische Nebenwirkungen wie Blutdrucksteigerungen und Arrhythmieinduktion“ anzulasten, ist falsch. Blutdrucksteigerung ist nur von Venlafaxin, einem selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer und nicht SSRI, bekannt. Auch unter SSRI können Arrhythmien auftreten, das Risiko ist aber deutlich geringer (Sala et al. 2006) als unter trizyklischen Antidepressiva wie Amitriptylin, das Palmowski als Mittel der ersten Wahl empfiehlt.

Es trifft nicht zu, dass „im Zusammenhang mit SSRI-Antidepressiva zahlreiche Fälle von ... Gewalthandlungen beschrieben“ wurden. Healy et al. (2006) berichten – soweit statistisch beurteilbar – über 20 Fälle (0,14%) von Gewalthandlungen (darunter ein Mord) unter Paroxetin und 12 Fälle (0,1%) unter Fluoxetin sowie über eine im Vergleich zu Placebo signifikant häufigere „Feindseligkeit“ (Hostility)

in verschiedenen Paroxetin-Studien. In Placebo-kontrollierten Studien erfasste Feindseligkeit ist nicht mit „Gewalthandlungen“ gleichzusetzen. Healy et al. (2006) formulieren selbst als Schlußfolgerung „Both clinical trial and pharmacovigilance data point to possible links between these drugs and violent behaviours“ und betonen „serious violence on antidepressants is likely to be very rare“. Die Möglichkeit vermehrter fremdaggressiver (und autoaggressiver) Handlungen unter SSRI ist nicht auszuschließen, weshalb es der vorsorgenden Aufmerksamkeit des Arztes und der weiteren wissenschaftlichen Evaluation bedarf.

Dass „der stimmungsaufhellende Effekt erst mit erheblicher Latenz nach Wochen“ einsetze, ist ein Missverständnis, zu dem der traditionelle Begriff „Wirklatenz“ verführt. In nahezu jeder klinischen Studie zu Antidepressiva kann man am Zeitverlauf z.B. des Hamilton-Score erkennen, dass der Patient nicht wochenlang gleichmäßig depressiv bleibt, um sich dann unvermittelt zu bessern. Vielmehr entwickelt sich die Stimmungsaufhellung allmählich und nicht bei jedem gleich schnell (Marathon-Phänomen). Zweifelsfrei aber tritt die antidepressive Wirkung nicht unmittelbar mit der Einnahme des Antidepressivums ein, worin sich Antidepressiva von der unmittelbar psychostimulierenden (Euphorie, Aktivitätssteigerung) Wirkung der Stimulanzien unterscheiden. Dies erklärt sich daraus, dass die antidepressive Wirkung durch – bisher nicht abschließend aufgeklärte – adaptive Mechanismen vermittelt wird (z.B. Herabregulation von Rezeptoren). Damit erklärt sich auch das Auftreten von Absetzphänomenen. Die antidepressive Wirkung aber schlicht mit dem „Rückgang unerwünschter Arzneimittelwirkungen“ erklären zu wollen, ist schon deshalb widersinnig, weil dann das Antidepressiva akut die Depression verstärken müsste (So etwas hat Valenstein in seinem Buch „Blaming the Brain: The

Truth About Drugs and Mental Health“ nicht behauptet, sondern er hat Skepsis gegenüber einem ausschließlich psychopharmakologischen Therapieansatz begründet). Dann wäre es unvertretbar, Antidepressiva als „unverzichtbaren Bestandteil ärztlichen Handelns“ zu bezeichnen.

Prof. Dr. med. Jürgen Fritze, Pulheim

Literatur

1. Aronson JK: Concentration-effect and dose-response relations in clinical pharmacology. *Br J Clin Pharmacol* 63 (2007) 255-257
2. Baker CB, Tweedie R, Duval S, Woods SW: Evidence that the SSRI dose response in treating major depression should be reassessed: A meta-analysis. *Depression and Anxiety* 17:1-9, 2003
3. Furukawa TA, Streiner DL, Young LT, Kinoshita Y. Antidepressants plus benzodiazepines for major depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No.: CD001026. DOI: 10.1002/14651858.CD001026
4. Healy D, Herxheimer A, Menkes DB: Antidepressants and Violence: Problems at the Interface of Medicine and Law. *PLoS Med* 2006 3(9): e372. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030372
5. Palmowski B. Aspekte der Pharmakotherapie depressiver Syndrome in der Psychosomatischen Medizin und Psychotherapie. *Ärztliche Psychotherapie* 2007; 3: 157-160.
6. Sala M, Coppa F, Cappucciati C, Brambilla P, d'Allio G, Caverzasi E, Barale F, De Ferrari GM. Antidepressants: their effects on cardiac channels, QT prolongation and Torsade de Pointes. *Curr Opin Investig Drugs* 2006; 7: 256-263.
7. Schmauß M, Messer T. Augmentationsstrategien bei Therapieresistenz auf Antidepressiva. *Psychiatr Prax* 2007; 34: 165-174.

Stellungnahme

Die aufmerksame und detaillierte Rezeption des Artikels durch Herrn Prof. Fritze ist erfreulich, vor allem, wenn sie als Beitrag zu einem konstruktiven Dialog zwischen den Fachgebieten Psychiatrie und Psychosomatische Medizin verstanden werden könnte.

Auf die im Leserbrief formulierten Positionen und Behauptungen im Detail einzugehen, würde den Rahmen der Zeitschrift sprengen. Es sei jedoch an dieser Stelle auf eine gravierende Schwierigkeit hingewiesen, die den Weg zu einer sinnvollen und sachlichen Diskussion erschwert. Der erforderliche freie Zugang zur wissenschaftlichen Datenlage erscheint zunehmend in erheblichem Maße beeinträchtigt.

Die brandaktuelle Arbeit „Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy“ im *New England Journal of Medicine* von Turner et al. im Januar 2008 (1) verdeutlicht dieses Problem eindrucksvoll. Nach der veröffentlichten Datenlage zeigen 94% der Studien zu neuen Antidepressiva ein positives Ergebnis. Nach der tatsächlichen, der Federal Drug Administration (FDA) vorliegenden internen Datenlage, sind es aber lediglich 51%. Die Autoren berichten, dass in nur 38 von 74 vorhandenen Studien die zwölf geprüften Antidepressiva als positiv betrachtet wurden. Nach Darstellung der Autoren wurden von den 36 restlichen Arbeiten 22 überhaupt nicht publiziert und 11 so, dass sie trotz negativer oder fragwürdiger Resultate dennoch ein positives Ergebnis vermitteln würden. Bereits im Jahre 2002 hat die Arbeitsgruppe um Kirsch et al. (2) nach Sichtung der veröffentlichten Studien im Vergleich zu den wirklich vorliegenden Arbeiten der FDA eindringlich auf diese Diskrepanz hingewiesen.

In diesem Zusammenhang sehen Antonuccio et al. (3) ein schwerwiegendes Problem darin, dass Leitlinien, die auf Grundlage einseitig publizierter Literatur erstellt werden, eben diese Verzerrung der realen Datenbasis übersehen („This is a serious problem, because clinical practice guidelines

based on the published literature fail to take this distortion of the literature into account.“).

Ein weiteres Beispiel: es ergibt sich ein völlig anderes Bild hinsichtlich Verträglichkeit und unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW), je nachdem, ob beispielsweise im Vergleich von SSRI mit Amitriptylin letzteres in einer Dosierung von 150 mg/d oder von 10-25 mg/d verabreicht wird, wie in der Psychosomatischen Medizin bzw. Schmerztherapie häufig mit gutem Erfolg.

Wie kürzlich auch in der „Welt“ nachzulesen war, sind hier grundlegende Fragen der Glaubwürdigkeit in der wissenschaftlichen Medizin und Patientenversorgung berührt. Wie valide sind die uns angebotenen, scheinbar objektiven Daten? Welche empirischen Befunde werden uns vorenthalten? Wonach sollen wir entscheiden? Wie sollen wir als verantwortliche Ärzte handeln?

Es würde der Debatte guttun, wenn die Ärzteschaft auch in der Pharmakotherapie depressiver Syndrome wieder die Informationshoheit über die notwendigen medizinischen Daten erringen würde. Als Ärzte sind wir an das „nihil nocere“ gebunden, unabhängig vom Fachgebiet.

B. Palmowski, Berlin

Literatur

1. Turner E, Matthews AM et al. Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy. *N Engl J Med* 2008; 358: 252-260.
2. Kirsch I et al. The Emperor's New Drugs: An Analysis of Antidepressant Medication Data Submitted to the U.S. Food and Drug Administration. *Prevention & Treatment*, Volume 5, Article 23, 2002.
3. Antonuccio DO, Burns DD, Danton WG. Antidepressants: A Triumph of Marketing Over Science? *Prevention & Treatment*, Volume 5, Article 25, 2002.