

38.2 Exkurs: Wirksamkeit von Pharmakotherapie

Die mit Abstand am häufigsten verabreichten Psychopharmaka sind **Antidepressiva** (diese werden nicht nur bei Depression, sondern auch bei anderen Störungen verschrieben, z.B. Angststörungen, Zwangsstörungen, Essstörungen, Persönlichkeitsstörungen usw.). Aus diesem Grunde soll hier ein kurzer Blick auf die Befundlage zur Wirksamkeit von Antidepressiva geworfen werden. Danach wird die Frage des Vergleichs zwischen Psychopharmaka und Psychotherapie bei Depressionen und Angststörungen kurz beleuchtet.

38.2.1 Effekte von Antidepressiva

Galt die Wirksamkeit von Antidepressiva lange als gesichert, da durch zahlreiche RCT-Studien (mit Doppel-blind-Design) belegt, so zeigte sich in jüngster Zeit, dass diese Eindeutigkeit zu relativieren ist, vor allem aufgrund eines ausgeprägten »publication bias«, der darin besteht, dass etliche Studien mit geringen Effekten der jeweiligen Medikamente nicht publiziert wurden. Da aber alle pharmakologischen Studien »angemeldet« und deren Ergebnisse hinterlegt werden müssen (z.B. bei der US-amerikanischen *Food and Drug Administration*, FDA), sind Vergleiche mit den publizierten Daten möglich. Kirsch et al. (2002) analysierten auf der Basis der FDA-Daten die Wirksamkeit von Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs), den derzeit wichtigsten Antidepressiva. Gemäß publizierten Studien wirkten alle sechs auf dem US-amerikanischen Markt zugelassenen SSRIs bei Depressionen signifikant besser als Placebo. Bei Einschluss auch der nicht publizierten Daten zeigte sich allerdings, dass fünf dieser Medikamente keine statistisch signifikanten Effekte gegenüber

Placebo aufwiesen (Kirsch et al. 2002; Turner et al. 2008). Laut Turner et al. (2008) liegt die mittlere Effektstärke in den publizierten Studien bei 0.37 und in den nicht-publizierten Studien bei 0.15. Für alle Medikamente lag die Effektstärke der publizierten Studien signifikant über der der nicht-publizierten Studien.

Werden Antidepressiva mit »aktiven Placebos« verglichen (die zwar kein antidepressives Verum enthalten aber einige der typischen Nebenwirkungen erzeugen, da »erfahrene« Patienten und Ärzte diese kennen und entsprechend wissen, dass es sich um ein Placebo handelt, wenn die Nebenwirkungen fehlen), sinken die Effektstärken ebenfalls, für Trizyklische Antidepressiva beispielsweise auf $d = 0.17$ (Moncrieff et al. 2004).

Kirsch et al. (2008) führten eine Metaanalyse zur Wirksamkeit von Antidepressiva *in Abhängigkeit der Schwere der Depression* durch und kamen zu dem Ergebnis, dass nur bei Patienten mit schwerer Symptomatik ein substanzieller Unterschied zwischen Verum und Placebo festgestellt werden kann. Dieser Unterschied kommt dadurch zustande, dass die schwer depressiven Patienten weniger auf Placebo ansprechen. Eine weitere Metaanalyse zur Wirksamkeit von Antidepressiva im Vergleich zu Placebo von Fournier et al. (2010), in der die Daten von 718 Patienten einbezogen wurden, kommt ebenfalls zu dem Ergebnis, dass nur bei sehr schweren Depressionen (baseline-Wert der Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS > 25) ein klinisch bedeutsamer Unterschied zwischen Placebo und Antidepressiva zu finden ist.

38.2.2 Placebos – nicht nur Nichts

Die eben referierten Befunde legen es nahe, die »Wirksamkeit« von Placebos gesondert

zu betrachten. Eine Metaanalyse von Hróbjartsson & Gøtzsche (2001) zum Unterschied zwischen Placebos und Nichtbehandlung (in Studien mit den unterschiedlichsten, vor allem auch organischen Erkrankungen) kam zu dem Schluss, dass Placebos nur sehr geringe Effekte aufweisen. Eine Reanalyse von Wampold et al. (2005), in der nach Erkrankungen differenziert wurde, kommt allerdings zu einem anderen Ergebnis: »when disorders are amenable to placebos and the design is adequate to detect the effects, the placebo effect is robust and approaches the treatment effect« (ebd., S. 335). Für psychische Störungen, insbesondere Depression, finden sich laut Wampold et al. (2005) nahezu vergleichbare Effekte von Pillenplacebos und echten Medikamenten, während Psychotherapien wirksamer sind als »psychologische Placebos«.

Wenn allerdings die Studien »properly designed« sind, finden sich auch zwischen Psychotherapien und psychologischen Placebos vergleichbare Effekte. »Properly designed« sind psychologische Placebos laut Wampold et al. (2005) dann, wenn sie *strukturell äquivalent* zu den aktiven Behandlungsbedingungen sind: »Structurally equivalent placebos had the same number and length of sessions as the active treatment, used the same format (e.g., group, family, individual) as the treatment, used therapists with training comparable to that of therapists of the active treatment, involved treatments that were individualized to the patient, allowed patients to discuss topics logical to the treatment, and did not constrain the conversation to neutral topics« (ebd., S. 850). Unter Verwendung dieser »Placebo«-Definition kommen Baskin et al. (2003) in ihrer Metaanalyse lediglich auf einen Effekt von $d = .15$ zugunsten der aktiven Therapie im Vergleich zum psychologischen Placebo. Es ist allerdings fraglich, worin sich eine solche Placebo-Therapie überhaupt von einer »echten« Therapie unterscheidet.

In der Psychotherapie entsprechen die technischen Interventionen dem Verum. Wie bei anderen medizinischen Maßnahmen auch, besteht die Behandlung aus einem ganzen Ensemble an unterschiedlichsten Wirkfaktoren, von denen das »Verum«, die therapietechnischen Interventionen, nur einen Teil ausmachen. Im Unterschied zu bspw. einer medikamentösen Behandlung, bei der die Dosis leicht zu bestimmen ist (in Form der Milligrammangaben der einzelnen Substanzen), muss bei einer Psychotherapie erst einmal bestimmt werden, welche Interventionskombination (analog: Wirkstoffkombination) in einer Behandlung tatsächlich »appliziert« werden soll. Wie die Psychotherapieprozessforschung (► Kap. 39) zeigt, realisieren Psychotherapeuten meist eine Mischung aus Interventionen unterschiedlicher Schulrichtung, zudem eingebettet in einem Kontext, der wiederum die »common factors«, die allgemeinen Wirkfaktoren, in unterschiedlichem Ausmaß enthält. Aufgrund der Komplexität dieses Geschehens und des nur relativen Anteils von spezifischen technischen Elementen wird vielfach die Möglichkeit (und damit der Sinn) der Kreierung von psychologischen Placebobehandlungen prinzipiell in Frage gestellt. Die systematische Untersuchung von Mechanismen, die in psychologischen Placebobehandlungen wirksam sind, im Vergleich zu den spezifischen Interventionen, könnte vermutlich viel zur Klärung der Wirkmechanismen von Psychotherapie insgesamt beitragen (vgl. Price et al. 2008). Dazu sind allerdings detaillierte Prozessanalysen der Interaktionen notwendig.

38.2.3 Pharmakotherapie im Vergleich mit Psychotherapie

Es soll hier kurz auf Studienergebnisse bezüglich der Behandlung von Depression

sowie von Angststörungen eingegangen werden.

Eine aktuelle Übersicht zur Befundlage der Vergleiche zwischen Pharmakotherapie und Psychotherapie bei Depressionen finden sich in der *Nationalen Versorgungsleitlinie Unipolare Depression*¹⁷⁹.

Während der Akutbehandlung zeigen sich meist keine zusätzlichen Wirksamkeitseffekte von Psychotherapie gegenüber reiner Pharmakotherapie (de Jong-Meyer et al. 1996; Hautzinger et al. 1996; Pampalona et al. 2004; Friedman et al. 2004), außer bei bestimmten klinischen Subgruppen, nämlich bei Patienten mit schweren depressiven Episoden (Thase et al. 1997; Schramm et al. 2007) oder rezidivierenden Depressionen (Sutej et al. 2006) sowie bei chronisch depressiven (Keller et al. 2000) und älteren Patienten (Reynolds, 3rd et al. 1999).

Thase et al. (1997) fanden in ihrer Metaanalyse, dass eine Kombination aus Pharmako- und Psychotherapie (KVT oder IPT) bei höherem Schweregrad der Depression (HDRS > 19) der jeweiligen Monotherapie überlegen war, gegenüber alleiniger Psychotherapie sogar signifikant, was die Remissionshäufigkeit und die Wirklatenz angeht.

Allerdings führt Psychotherapie als Zusatz zur Pharmakotherapie auch bei weniger schweren depressiven Störungen zu deutlich besserer Medikamentenkompliance, geringeren Abbruchraten, geringerer Inanspruchnahme zusätzlicher Behandlungen, besserer sozialer Anpassung und längerfristig geringeren Rückfallquoten (Murphy et al. 1984; de Jong-Meyer et al. 1996; Hautzinger et al. 1996; Hollon et al. 1992; de Jonghe et al. 2004; de Jonghe et al. 2001; Burnand et al. 2002). Geringere Rückfallquoten finden sich sowohl bei alleiniger Psychotherapie als auch für die Kombina-

tionstherapie gegenüber alleiniger Pharmakotherapie (Vittengl et al. 2007). Ebenso reduziert sich die Rückfallquote deutlich durch den Einsatz von Psychotherapie als Erhaltungstherapie (Fava et al. 1994; Fava et al. 1996; Fava et al. 1998a; Fava et al. 1998b; Klein et al. 2004).

Ähnliche Ergebnisse finden sich bei der Behandlung von **Panikstörungen**: Psychotherapeutische Monotherapie sowie kombinierte Pharmako- und Psychotherapie ist wirksamer als pharmakologische Monotherapie (Furukawa et al. 2006). Bei Therapieende finden die meisten Studien zunächst keine Unterschiede zwischen einer Psychotherapie alleine und einer Kombinations-therapie mit zusätzlicher Medikation (Mitte 2005). Allenfalls zeigen sich Kombinationsbehandlungen in der Akutphase der Behandlung etwas schneller wirksam als Psychotherapie alleine (Furukawa et al. 2006).

Im langfristigen Verlauf erzielt die Psychotherapie alleine jedoch stabilere und auch höhere Effektstärken als eine Kombinationsbehandlung (Clum & Surls 1993; Gould et al. 1995). Auch Barlow et al. (2000) zeigen, dass die psychotherapeutische Monotherapie (KVT alleine sowie KVT plus Placebo) langfristig bessere Ergebnisse erzielte, als Pharmakotherapie (Imipramin) alleine und auch als die Kombination von Psychotherapie und Pharmakotherapie. Watanabe et al. (2009) fanden ebenfalls, dass Psychotherapie alleine oder in Kombination mit Benzodiazepinen am Ende der Behandlung von Patienten mit Panikstörungen gleich wirksam sind, dass aber zum Katamnese Zeitpunkt die mit der Kombination behandelten Patienten schlechter abschnitten als die ausschließlich psychotherapeutisch behandelten Patienten. Guid et al. (2011) fanden in einer Metaanalyse, dass Psychotherapie nach me-

179 AWMF-Leitlinie; <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-005.html>.

dikamentöser Akutbehandlung das Rückfallrisiko erheblich senkt. Dies zeigt sich umso mehr, wenn während der Psychotherapie *keine* Medikation mehr erfolgt.

Bei der Behandlung von Panikstörungen sprechen diese Ergebnisse m.E. insgesamt überwiegend dafür, dass der Einsatz von Psychopharmaka langfristig zu schlechteren Behandlungsergebnissen führen kann. Erklärt werden könnte dies damit, dass die für eine psychische Veränderung *notwendige Affektaktivierung* durch Pharmakotherapie möglicherweise *gedämpft* wird. Dies könnte zur Folge haben, dass es den Patienten zwar unter der Medikation kurzfristig

besser geht, es aber zu keinen oder nur geringeren Veränderungen der pathogenen psychischen Dimensionen (z.B. Kognitionen, emotionale Schemata) kommt.

Vor dem Hintergrund der niedrigeren Effektstärken bei Berücksichtigung des *publication bias*, der geringen Wirkung bei leichten bis mittelgradigen Depressionen, der zudem üblicherweise nicht unerheblichen Nebenwirkungen, insbesondere bei langfristiger Einnahme, erscheint die Indikation für Pharmakotherapie bei etlichen Patienten mit psychischen Störungen zumindest fraglich, zumal eine nachgewiesenermaßen sehr gute Alternative existiert: die Psychotherapie.

38.3 Befundlage zur Wirksamkeit von Psychotherapie

Die Wirksamkeit einer Reihe von Psychotherapieverfahren gilt mittlerweile als »über jeden vernünftigen wissenschaftlichen Zweifel hinaus belegt« (Margraf 2009, S. 39).

Dass Psychotherapie im Allgemeinen als wirksam gelten kann, wird durch verfahrensübergreifende Metaanalysen von Wirksamkeitsstudien gestützt: Smith et al. (1980) führten eine Metaanalyse über 475 Primärstudien (Wirksamkeitsstudien mit verschiedenen Therapieformen und verschiedenen Störungen) durch: Die durchschnittliche Effektstärke von Psychotherapie (im Vergleich zu Kontrollgruppen) wurde mit 0.85 angegeben. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen beispielsweise die Metaanalysen von Robinson et al. (1990) oder Lambert & Bergin (1994).

Diese Aussagen basieren auf den oben dargestellten RCT-Designs. Allerdings werden in RCT-Studien üblicherweise bis zu zwei Drittel der Patienten mit der Zieldiagnose ausgeschlossen (Westen et al. 2004). Je mehr Patienten ausgeschlossen werden, desto erfolgreicher erweisen sich dann die

Therapien (Messer 2004). Zudem behält der *durchschnittliche* RCT-Studien-Patient laut einer Studie von Westen & Morrison (2001) eine milde, gleichwohl klinisch signifikante Symptomatik nach der Behandlung in einer EST-Studie (EST = empirically supported treatment). Nur ca. 40 % aller Patienten profitieren von einer Behandlung; bezieht man die Anzahl der Therapieabbrüche mit ein, dann reduziert sich die Erfolgsquote auf nur noch 27 %. Über 50 % suchen in einem Zeitraum von zwei Jahren nach einer EST-Behandlung eine neue Therapiehilfe (Messer 2004). Diese recht ernüchternden Befunde beziehen sich auf Kurz-Psychotherapien, die in den RCT-Studien dominieren (► Kap. 38.3.4 zu den Dosis-Effekten).

38.3.1 Wirksamkeit einzelner Verfahren

Im Folgenden soll die Befundlage für einzelne Therapieverfahren dargestellt werden. Aufgrund der Fülle der mittlerweile vorliegenden Studien kann hier nur eine grobe Übersicht gegeben werden.