

Sollten leichte Depressionen ausschließlich psychotherapeutisch behandelt werden? Kontra

Während weitgehend Konsens dahingehend besteht, dass bei mittelschweren und schweren Depressionen die Pharmakotherapie und Psychotherapie zentrale Behandlungssäulen darstellen, ist der Stellenwert dieser beiden Behandlungsansätze bei Patienten mit leichten Depressionen strittig. Einige Leitlinien drücken für diese Patienten eine Präferenz für die Psychotherapie aus. Bei den hier stattfindenden Entscheidungsprozessen werden jedoch oft bedeutsame Faktoren nicht berücksichtigt, die in ihrer Summe zu einer deutlichen Unterschätzung der Wirksamkeit der Antidepressiva und einer Überschätzung der Wirksamkeit der Psychotherapie führen. Folgende Argumente stützen diese Sicht:

- Die Besserung der depressiven Symptomatik sollte unter der Behandlung (Verumbedingung) größer als unter der Kontrollbedingung (z. B. Placebo oder Psychotherapie-Kontrollbedingung) sein. Dieser Unterschied (Delta) sollte nicht nur statistisch gesichert (statistische Signifikanz), sondern auch groß genug sein, um klinisch bedeutsam zu sein (z. B. Delta ≥ 3 Punkte in der Hamilton-Depressionsskala [HAMD-17]; klinische Signifikanz). Bestimmt wird dieses Delta im Rahmen randomisierter, doppelblinder, placebokontrollierter Studien. Zu bedenken ist nun, dass in diesen Studien starke, unspezifische antidepressive Wirkfaktoren zum Tragen kommen, die zusammen mit der allein über den Zeitfaktor zu erwartenden Spontanbesserung zu hohen Placebo-Response-Raten von bis zu 50% führen. Ein bedeutsamer unspezifischer Wirkfaktor ist bei depressiven

Erkrankungen die Hoffnungsvermittlung. Diese ist auch im Medikamenten-Placeboarm wirksam, da die Patienten nicht wissen, ob sie ein Placebo oder ein aktives Antidepressivum erhalten. Zudem führen die inzwischen sehr aufwendigen Studien durch weitere Faktoren, wie z. B. Zuwendung, Aktivierung und Suggestion, zu einer Besserung der depressiven Symptomatik auch im Placeboarm. Letztere Faktoren sind zwar auch im Verumarm wirksam, reduzieren jedoch insgesamt den Besserungsspielraum durch das Verum und damit das Delta. Während die Response-Raten so im Placeboarm durch das Design dieser Studien nach oben getrieben werden, kommt es im Verumarm zu einer Reduktion, da hier die Hoffnungsvermittlung dadurch beeinträchtigt ist, dass die Patienten ja um das Risiko wissen, nur ein unwirksames Placebo zu bekommen. Alle diese Faktoren reduzieren in irreführender und nicht auf den Versorgungsalltag übertragbarer Weise den Behandlungsvorteil des Antidepressivums gegenüber der Kontrollbedingung [1].

- In Studien zur Psychotherapie der Depression ergibt sich eine gegenläufige Lage. Die Patienten müssen über die Studie genau informiert werden und sind hinsichtlich ihrer Behandlungsbedingungen nicht verblindet, sodass, wie im Versorgungsalltag, unspezifische, hoffnungsvermittelnde Effekte im Verumarm voll zum Tragen kommen, dagegen verständlicherweise nicht im Kontrollarm. Für einen depressiv erkrank-

ten Patienten, der sich bereit erklärt, in einer Studie mitzumachen, wird die Erkenntnis, „nur in einer Kontrollbedingung“ zu sein, sogar Frustration und zahlreiche andere negative Gefühle und Reaktionen auslösen, sodass hier nicht mit einem Placeboeffekt (Placebo: „ich werde gefallen“), sondern eher einem Noceboeffekt zu rechnen ist. In einer eigenen Studie wurde dies sehr deutlich [2]. Bei Patienten in der Psychotherapiekontrollgruppe, die hinsichtlich des zeitlichen Rahmens und der Zuwendung (Selbsthilfeaspekte, progressive Muskelentspannung, Psychoedukation) mit der spezifischen Psychotherapie (kognitive Verhaltenstherapie) vergleichbar war, ergaben sich deutliche Hinweise auf Noceboeffekte: Der Krankheitsverlauf war nicht nur signifikant schlechter als der unter der spezifischen Psychotherapie, sondern auch als der unter Medikamentenplacebo. Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass in Psychotherapiestudien dann die Effektstärken besonders beeindruckend sind, wenn die Kontrollgruppe eine Wartegruppe ist [3], ein für einen depressiv Erkrankten sehr frustrierender, die Hoffnungslosigkeit verstärkender Ausgang der Randomisierung. Die fehlende Verblindung sowohl des Patienten als auch des Therapeuten und oft auch des Raters in Psychotherapiestudien wird zu zahlreichen weiteren und großen Verzerrungen führen. Genannt sei hier nur die Neigung der Patienten auf Fragen des Raters mit der Tendenz zur sozialen Erwünschtheit zu reagieren oder die größere Überzeugungskraft und

suggestive Wirkung eines von seinem Psychotherapieverfahren überzeugten Therapeuten gegenüber einem, der seinen therapeutischen Eifer bremsen und eine Kontrollbedingung durchführen muss. All diese Punkte führen zu einer Überschätzung der Wirksamkeit der Psychotherapie.

- Bei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Antidepressivastudien wird das Delta im HAMD-17 berechnet basierend auf Intent-to-treat-Analysen mit „Last-observation-carried-forward“-Methode (ITT mit LOCF). Dies bedeutet, dass auch Patienten, die bereits nach Randomisierung oder Einnahme nur einer Tablette ausscheiden, statistisch so behandelt werden, als ob sie über den gesamten Studienzeitraum regelrecht die Studienmedikation eingenommen hätten. Weiter nimmt ein beträchtlicher Teil, wenn nicht die Mehrheit der Studienteilnehmer, die Medikamente nur unregelmäßig oder auch gar nicht ein. In Ländern mit schlechtem Gesundheitssystem gibt es zudem „Profistudienpatienten“, die nicht selten gleichzeitig in mehreren Studien teilnehmen und initial falsche Angaben machen, um in die Vorteile einer kostenfreien medizinischen Betreuung oder finanzieller Erstattungen zu kommen. Häufig werden auch von den Studienzentren, die unter hohem Zeitdruck oft eine große Zahl von Patienten einschließen müssen, die Depressionsratings so durchgeführt, dass die Einschlusskriterien erfüllt sind. All diese Faktoren führen zu einer massiven Verdünnung des Therapieeffektes. Das Delta im HAMD-17 in diesen Studien gibt deshalb keine Auskunft zu der im Versorgungsalltag relevanten Frage, welchen Behandlungserfolg ein Patient, der das Medikament regelmäßig einnimmt, erwarten kann.
- Bisweilen wird argumentiert, dass Antidepressiva stärkere und gefährlichere Nebenwirkungen als Psychotherapie hätten. Eine Aussage zu den relativen Risiken von Psycho- und Pharmakotherapie ist jedoch schwierig, da zwar die Nebenwirkungen der Antidepressiva inzwischen mit großer

Sorgfalt dokumentiert werden, dies für Psychotherapie jedoch kaum der Fall ist. Besonders drastisch wird dieses Missverhältnis bei der Frage, ob antidepressive Behandlungen Suizidalität auslösen können. Basierend auf der Auswertung von Antidepressivastudien bei insgesamt ca. 4000 Kindern und Jugendlichen wurde diese Frage sorgfältig diskutiert, obwohl es in diesen Studien nicht zu einem einzigen Suizid gekommen war. Ähnlich sorgfältige und systematische Analysen zu einer möglichen suizidinduzierenden Wirkung der Psychotherapie fehlen dagegen, obwohl es gute Gründe zur Annahme gibt, dass hier beträchtlichen Risiken liegen können. Am Rande sei hier erwähnt, dass sich von den 42 von Sigmund Freud im Jahre 1898 behandelten Patienten 4 suizidierten. Die Risiken der Psychotherapie können beträchtlich sein, sind aber weitgehend unbekannt.

- Aus Platzgründen nur kurz erwähnt seien als Vorteile der Pharmakotherapie der raschere Wirkbeginn und die geringeren benötigten zeitlichen und finanziellen Ressourcen. Auch ist die rückfallverhütende Wirkung der Antidepressiva beträchtlich und vielfach belegt, während die diesbezüglichen Psychotherapiestudien wegen fehlender Verblindung der Beteiligten und oft auch fehlender ITT-Analyse schwer zu interpretieren sind. Schließlich sei noch erwähnt, dass auch eine neuere Metaanalyse bei Dysthymie eine signifikant größere Wirksamkeit der Antidepressiva gegenüber der Psychotherapie nachweisen konnte, dies trotz der Tatsache der fehlenden Verblindung in den Psychotherapiearmen [4].

Es gibt auch Faktoren, die dazu führen können, dass das Delta im HAMD-17 in klinischen Studien zu einer Überschätzung der Wirksamkeit der Antidepressiva im Versorgungsalltag führt, z. B. eine mögliche Teilentblindung über spürbare Wirkungen und Nebenwirkungen bei Antidepressivastudien oder der im Versorgungsalltag im Vergleich zu den Studien höhere Anteil multimorbider und multimedizierter Patienten. Diese und

andere Gegenargumente werden jedoch sicherlich von meinen Kollegen von der Pro-Seite vorgetragen werden und haben nach meiner Einschätzung bei Weitem nicht das Gewicht der hier vorgetragenen.

Zusammenfassend möchte ich festhalten, dass die Psychotherapie ohne Frage ein zentraler Bestandteil im Behandlungskonzept für depressiv Erkrankte ist. Die Evidenz für ihre Wirksamkeit liegt aus obigen Gründen jedoch nicht auf dem gleichen Level wie die der Pharmakotherapie, ihre Risiken sind kaum untersucht (z. B. Suizidalität!) und methodische Faktoren führen zu einer deutlichen Überschätzung der antidepressiven Wirksamkeit der Psychotherapie im Versorgungsalltag und einer deutlichen Unterschätzung der der Pharmakotherapie. Es besteht die Gefahr, dass depressiv erkrankte Patienten wirksame Antidepressivabehandlungen vorenthalten werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. U. Hegerl

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Leipzig
Semmelweisstr. 10, 04103 Leipzig
ulrich.hegerl@medizin.uni-leipzig.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist für sich und seine Koautoren auf folgende Beziehungen hin: Lilly, Lundbeck, Nycomed, Takeda, Bristol-Myers Squibb, Wyeth.

Literatur

1. Hegerl U, Allgaier AK, Henkel V, Mergl R (2012) Can effects of antidepressants in patients with mild depression be considered as clinically significant? *J Affect Disord* 138(3):183–91
2. Hegerl U, Hautzinger M, Mergl R et al (2010) Effects of pharmacotherapy and psychotherapy in depressed primary-care patients: a randomized, controlled trial including a patients' choice arm. *Int J Neuropsychopharmacol* 13:31–44
3. Robinson LA, Berman JS, Neimeyer RA (1990) Psychotherapy for the treatment of depression: a comprehensive review of controlled outcome research. *Psychol Bull* 108:30–49
4. Cuijpers P, Straten A van, Schuurmans J et al (2010) Psychotherapy for chronic major depression and dysthymia: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 30:51–62