

Leserbrief zu:

Zu guter Letzt:

Hans Stalder Antidepressiva, Placebo und Alternativmedizin

Schweizerische Ärztezeitung 2009;41:1600.

[http://www.saez.ch/pdf_d/2009/2009-41/2009-41-740.PDF .

Die Antidepressiva mit den Placebos auskippen?

G. Treviranus

Nota: Von diesen, alle nur in dieser Online-Fassung angegebenen, 46 Literaturstellen lassen sich 20 bis zum Gesamttext anklicken.

1. Placebos^{1,2,3,4} waren lange das Einzige⁵ und nur die analgetischen versteht man.⁶ Ist es also šDepressionö, wenn das šIch werde gefallenö nicht wirkt?^{7,8} Dieses Konzentrat mit Links zur Literatur sagt: darum geht es šeher nicht!ö

2. Fachleuten mögen Antidepressiva nicht, u.a. da man im Bipolaren Spektrum - dem 40% der Depressiven zuzuordnen sind⁹ - auf diese schon,¹⁰ aber šandersö anspricht.^{11,12,13} Hier gibt es bis zu 1/3^{14,15} šMischzuständeö¹⁶ und viele cholertisch-aktionsbereite oder sanguinisch gedanken-

¹ Oeltjenbruns J, Schäfer M. Die Klinische Bedeutung des Placeboeffektes. Anaesthesist. 2008 May;57(5):447-63. [www.springerlink.com/index/W5HX44L7708723U0.pdf

² Benedetti F, Lanotte M, Colloca L, Ducati A, Zibetti M et al. Electrophysiological properties of thalamic, subthalamic and nigral neurons during the anti-parkinsonian placebo response. J Physiol 2009;587(Pt 15):3869-83

³ Pollo A, Benedetti F. The placebo response: neurobiological and clinical issues of neurological relevance. Prog Brain Res. 2009;175:283-94 [<http://www.personalweb.unito.it/fabrizio.benedetti/sitolab/publications.html> .

⁴ Benedetti F. [http://www.cortona.ethz.ch/services/archive/2006/P_Benedetti_061002.ppt.

⁵ Blanz M. Placebos: medizinhistorische Aspekte und Definitionsansätze. Fortschr Neurol Psychiatr 1991;361-70

⁶ Watson A, El-Dereby W, Iannetti GD, Lloyd D, Tracey I et al. Placebo conditioning and placebo analgesia modulate a common brain network during pain anticipation and perception. Pain. 2009;145:24-30. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2743811/pdf/main.pdf>.

⁷ Leuchter AF, Cook LA, Witte EA, Morgan M, Abrams M. Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. Am J Psychiatry 2002;159:122-9. [<http://ajp.psychiatryonline.org/cgi/content/full/159/1/122>

⁸ Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, Tekell JL, Mahurin RK, McGinnis S, Jerabek PA. The functional neuroanatomy of the placebo effect. Am J Psychiatry 2002;159:728-37. [<http://ajp.psychiatryonline.org/cgi/content/full/159/5/728>

⁹ Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RMA, Petukhova M, Kessler RC. Lifetime and 12-Month Prevalence of Bipolar Spectrum Disorder in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry. 2007;64(5):543-552 [<http://archpsyc.ama-assn.org/cgi/content/full/64/5/543>

¹⁰ Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. NEJM 2007;356:1711-22. [<http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/356/17/1711> .

¹¹ Leboyer M, Henry C, Demotes-Mainard J. To the editor: On šSachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR. Effectiveness of adjunct antidepressant treatment for bipolar depression. N Eng J Med 2007;356:1711-22.ö N Eng J Med 2007;357:614. [<http://content.nejm.org/cgi/content/extract/357/6/614> .

¹² Gijssman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. Am J Psychiatry. 2004;161:1537-47. [<http://ajp.psychiatryonline.org/cgi/content/full/161/9/1537>.

¹³ Sachs GS, Sylvia LG, Lund HG. Pharmacological treatment of acute bipolar depression. In: Zarate CA, Manji HK (eds.) Bipolar Depression: Molecular Neurobiology, Clinical Diagnosis and Pharmacotherapy. (Milestones in drug therapy; eds. Parnham MJ, Bruinvels J) Basel, Birkhäuser:147-55. [S.18 in http://www.springer.com/cda/content/document/cda_downloaddocument/Biokatalog_2010_Internet.pdf?SGWID=0-0-45-456398-0

¹⁴ Suppes T, Mintz J, McElroy SL, Altshuler LL, Kupka RW, et al. Mixed hypomania in 908 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation Bipolar Treatment Network: a sex-specific phenomenon. Arch Gen Psychiatry. 2005 Oct;62(10):1089-96. [<http://archpsyc.ama-assn.org/cgi/reprint/62/10/1089> .

¹⁵ Azorin JM, Aubrun E, Bertsch J, Reed C, Gerard S, Lukasiewicz M. Mixed states vs. pure mania in the French sample of the EMBLEM study: results at baseline and 24 months--European mania in bipolar longitudinal evaluation of medication. BMC Psychiatry. 2009;9:33. [

verlorene Klienten. Dem liegen Verhältnisse¹⁷ von mehr durch Botenstoffe (also Antidepressiva) oder mehr durch Ionenkanälen (also Stimmungsfestiger) beeinflussbaren Systemen zugrunde. Diese steuern auch m.E. vorwiegend die interne šMotivationö bzw. die externe šAktionö.¹⁸ Ohne eine im frühen Ansprechen abzulesende¹⁹ bio-psycho-soziale Hypothese werden durch Antidepressiva ungute Mischzustände ausgelöst.²⁰ Antidepressiva sind aber (beim Hausarzt²¹ oder 2/3 in der Studie STAR*D²², bei Schwerstkranken^{23,24}, in der Grundlagenforschung^{25,26}) nicht šerfolglosö. Die auch kuriosen^{27,28} Arbeiten von Kirsch²⁹ hingegen sind fragwürdig.^{30,31}

3. Die, von 1980 bis 2005 verdoppelte (!), *beobachtete šobjektiveö* Placebo-Effektstärke in 96 Studien betrug zwar šobjektivö 1,85 ó in den selteneren Selbstbeurteilungen aber šsubjektivö nur 0,67. So oder so wurden klassenübergreifend dennoch 2/3 der Wirkung auf Placebo zurückgeführt, die zudem wechselseitig dem Verum (schwere-unabhängig) die Wirkung zur Hälfte voraussagte.³² Spiegeln die Messwerte auf der interessanten³³ Hamilton-Depressionsskala (šHAM-Dö) also wider, dass sich immer mehr Heiler beim Abfragen šeine Freude bereitenö lassen? Nein, da es nach Jules Angst Gruppenmittelwerte sind, die kaum etwas und nichts zum Surplus Ansprechender aussagen, wie Kirsch³⁴ (!) schreibt.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2701946/?tool=pubmed> .

- ¹⁶ Maggini C, Salvatore P, Gerhard A, Migone P. Psychopathology of stable and unstable mixed states: A historical view. *Comprehensive Psychiatry* 2000;41:77-82.
- ¹⁷ Askland K. Toward a biaxial model of "bipolar" affective disorders: further exploration of genetic, molecular and cellular substrates. *J Affect Disord.* 2006;94:35-66. und Askland K, Parsons M. Toward a biaxial model of "bipolar" affective disorders: spectrum phenotypes as the products of neuroelectrical and neurochemical alterations. *J Affect Disord.* 2006;94:15-33.
- ¹⁸ Treviranus G. Poster Berne Clinical Neuroscience Meeting, 1st Dec 2009.
- ¹⁹ Katz MM, Bowden CL, Frazer A. Rethinking depression and the actions of antidepressants: Uncovering the links between the neural and behavioral elements. *J Affect Disord.* 2009 Sep 5.
- ²⁰ Goldberg JF, Perlis RH, Ghaemi SN, Calabrese JR, Bowden CL et al. Adjunctive antidepressant use and symptomatic recovery among bipolar depressed patients with concomitant manic symptoms: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry.* 2007;164:1348-55 [<http://ajp.psychiatryonline.org/cgi/reprint/164/9/1348> .
- ²¹ Arroll B, Elley CR, Fishman T, Goodyear-Smith FA, Kenealy Tet al. Antidepressants versus placebo for depression in primary care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8;(3):CD007954.
- ²² Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry.* 2006;163:1905-17. [<http://ajp.psychiatryonline.org/cgi/content/full/163/11/1905> .
- ²³ Bschor T, Bauer M. Efficacy and mechanisms of action of lithium augmentation in refractory major depression. *Curr Pharm Des* 2006;12:2985-92.
- ²⁴ Heilungsrate schwerster Depressionen in der Berliner Charité ca. 2004 Prof. M. Bauer 1 von 150 Fällen; 3 EKT. persönliche Mitteilung. DGPP 2008 Berlin.
- ²⁵ Chen CH, Suckling J, Ooi C, Fu CH, Williams SC, Walsh ND, Mitterschiffthaler MT, Pich EM, Bullmore E. Functional coupling of the amygdala in depressed patients treated with antidepressant medication. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:1909-18 [<http://www.nature.com/npp/journal/v33/n8/pdf/1301593a.pdf> .
- ²⁶ Harmer CH, O'Sullivan U, Favaron E, Massey-Chase R, Ayres R et al. Effect of acute antidepressant administration on negative affective bias in depressed patients. *Am J Psychiatry* 2009;166:1178-84.
- ²⁷ Kirsch I. Challenging Received Wisdom: Antidepressants and the Placebo Effect. *McGill J Med.* 2008 November; 11(2): 2196222 [<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=2582668&blobtype=pdf> .
- ²⁸ Wampold BE, Imel ZE, Minami T. The placebo effect: öRelatively largeö and örobustö enough to survive another assault. *Journal of Clinical Psychology.* 2007; 63:4016403.
- ²⁹ Kirsch I [<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=2253608&blobtype=pdf> .
- ³⁰ McAllister-Williams RH. Do antidepressants work? A commentary on šinitial severity (...)ö by Kirsch et al. *EBMH* 2008;11:66-8. [<http://ebmh.bmj.com/content/11/3/66.full.pdf> .
- ³¹ Thelander S. Throwing out the baby with the bathwater. Letter 18 July 2005 *BMJ* [<http://www.bmj.com/cgi/eletters/331/7509/155#112381> .
- ³² Rief W, Nestoriuc Y, Weiss S, Welzel E, Barsky AJ, Hofmann SG. Meta-analysis of the placebo response in antidepressant trials. *J Affect Disord* 2009;118:1-8.
- ³³ Gomeni R, Merlo-Pich E. Bayesian modelling and ROC analysis to predict placebo responders using clinical score measured in the initial weeks of treatment in depression trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63:595-613. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1974831/?tool=pubmed> .
- ³⁴ Kirsch I, Moncrieff J. Clinical trials and the response rate illusion. *Contemp Clin Trials* 2007 ;28:348-51

4. HAM-D-Rohdaten belegen,^{35,36} dass alle Antidepressiva etwa glockenförmig verteilt im Mittel (!) um 13 Tage verzögert einen extrem gleichförmigen Rückgang lostreten, welcher in der Placebo-Gruppe genauso, aber bei *wenigeren*, in Gang kommt.

Melander et al.³⁷ von vier europäischen sFDAs haben - privat - an Hand *aller 57* Zulassungs-RCTs von SRI und SNRI zwischen 1984 und 2003 gerechnet, wie viel mehr Patienten unter Verum ansprachen: 16% - ohne Auswirkung der n-Zahl.³⁸ Der Kehrwert der Varianz der n-Zahl diene, wie üblich, der Gewichtung. Kirsch hatte nur bei 35 von 47 Studien hinreichenden *und* vollständige Daten. Die Schwere spielte, wie auch hier,³⁹ entgegen früherer Vermutungen^{40,41} scheinbar *keine* Rolle!

5. Dieses zusätzliche Wirkungs-Sechstel ist von Belang, da es viel stärkere Item-Signale verbirgt,⁴² zuweilen auch antidepressiv wirksame zu aktive Placebos mit Atropin⁴³ verwendet wurden⁴⁴ und etwa Lithium-augmentiert werden kann.

6. Kirsch verlor 2005 seine Debatte um schlagartige Anstiege in der Ansprecherkiste durch winzige Arzneieffekte. Bis auf eine als schlechter Pol seiner Regression dienende Studie, zeigten auch 2008 alle für sich, wie er 2005⁴⁵ schrieb, *kein* schwereabhängiges Ansprechen. HAM-D 23 bedeutet auch schwerlich *most extremely depressed*. Er verwendete den Gesamt-HAM-D-Mittelwert obendrein mit willkürlichen sog. NICE-Grenzwerten: ≥ 3 bzw. $\geq 0,5$, was mehr forderte, als seine Analyse mit 1,8 bzw. 0,32 ergab.

Wie oft bewirken doch ideologischer Drill und *Expertise*⁴⁶ ein wunderbares Placebo gegen den Schmerz der Patienten!

Keine Interessensverbindungen.

Gottfried Treviranus, med. pract.
FMH Psychiatrie Psychotherapie
3012 Bern

³⁵ Stassen HH, Angst J, Hell D, Scharfetter C, Szegedi A. Is there a common resilience mechanism underlying antidepressant drug response? Evidence from 2848 patients. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1195-205.

³⁶ Stassen HH, Angst J, Do antidepressants really take several weeks to show effect? In: Leonard BE (ed.). *Antidepressants. (Milestones in drug therapy)*. Basel, Birkhäuser 2001:21-30.

³⁷ Melander H, Salmonson T, Abadie E, van Zwieten-Boot B. A regulatory Apologia--a review of placebo-controlled studies in regulatory submissions of new-generation antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18:623-7

³⁸ Trevilor (R), Cymbalta (R) SNRI: [<http://de.wikipedia.org/wiki/Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer> .

³⁹ Khan A, Brodhead AE, Kolts RL, Brown WA. Severity of depressive symptoms and response to antidepressants and placebo in antidepressant trials. *J Psychiatry Res* 2005;39:145-50.

⁴⁰ Angst J. Severity of depression and benzodiazepine co-medication in relationship to efficacy of antidepressants in acute trials: a meta-analysis of moclobemide trials. *Hum Psychopharmacol* 1993;8:401-7.

⁴¹ Kahn A, Leventhal RM, Khan SR, Brown WA. Severity of depression and response to antidepressants and placebo: an analysis of the FDA database. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:40-5.

⁴² Licht, R. W, Qvitzau, S, Allerup, P, Bech, P. Validation of the Bech- Rafaelsen Melancholia Scale and the Hamilton Depression Scale in patients with major depression; is the total score a valid measure of illness severity? *Acta Psychiatr Scand* 2005;111:144-9

⁴³ Janovsky DS, Overstreet DH. Cholinergic dysfunction in mood disorders. Chp. 6 in: Soares JC, Gershon S. *Bipolar disorders. Basic mechanisms and therapeutic implications*. Basel: Dekker;2000:95-120.

⁴⁴ Salamone JD. A critique of recent studies on placebo effects of antidepressants: importance of research on active placebos. *Psychopharmacology* 2000;152:1-6

⁴⁵ Moncrieff J, Kirsch I. Efficacy of antidepressants in adults. *BMJ* 2005;331(7509):155-7 [<http://www.bmj.com/cgi/content/full/331/7509/155> .

⁴⁶ Cheng Y, Lin CP, Liu HL, Hsu YY, Lim KE, Hung D, Decety J. Expertise modulates the perception of pain in others. *Curr Biol* 2007;17:1-6