

Annahmen und Fakten: Antidepressiva

Positionspapier des Fachausschusses Psychopharmaka der DGSP

In der Behandlung von depressiven Erkrankungen nimmt die Verschreibung von antidepressiven Medikamenten konstant zu. Aktuell werden in Deutschland 1,5 Milliarden Tabletten pro Jahr verordnet. Das ist eine Versiebenfachung im Vergleich zu 1991 – bei nur geringer Erhöhung der Bevölkerungszahl [1]. Gleichzeitig zeigt sich keine Verringerung der krankheitsbedingten Ausfälle und sogar eine lineare Erhöhung der Anzahl der Berufsunfähigkeitsstage und der Berufsunfähigkeitsrenten wegen Depressivität [2,3].

Was sind die Gründe für die immer höher werdenden Verordnungszahlen?

Bei einer europaweiten Umfrage im Jahr 2013 zu Antidepressiva beklagten viele Ärzten/innen eine leichtfertige Verordnung, fehlende Therapieplätze und den Trend, normale Empfindungen wie Traurigkeit zu pathologisieren und mit Medikamenten zu behandeln. Die Umfrage richtete sich auch an Patienten/innen: Nur 51 Prozent der deutschen Teilnehmer/innen gaben an, dass ihnen Therapiemöglichkeiten abseits der Medikation angeboten wurden [4]. Aus weiteren Untersuchungen geht hervor, dass viele Patienten eine Psychotherapie bevorzugen würden, sie aber nur begrenzte Informationen über die Medikamente und andere Behandlungsoptionen erhielten. Deshalb tendierten sie dazu, den Empfehlungen der Ärzte zu folgen, obwohl sie eigentlich den Medikamenten ablehnend gegenüberstehen würden. [61,62] Frances und Dowrick sprechen von einer „Medikalisierung und Medikamentierung von Unglücklichsein“ durch die Expandierung des Krankheitsbegriffs bei Depressionen und einer daraus folgenden Zunahme von Diagnosen und Behandlungen mit Antidepressiva [57]. Moore et al. zeigten, dass es zu einer Zunahme der Antidepressiva-Verordnungen hauptsächlich wegen Langzeitverordnungen oder immer wiederkehrender Behandlungen bei Patienten/innen mit mehreren Krankheitsepisoden kam [58]. Häufige starke Entzugserscheinungen beim Reduzieren bzw. Absetzen, die zu fortgesetzter Einnahme oder Wiedereinnahme nach dem Absetzen zwingen, tragen ebenfalls zu immer höher werdenden Verordnungszahlen von Antidepressiva bei; ebenso die Verwechslung von Entzugsphänomenen beim Reduzieren und Absetzen mit Symptomen der psychischen Erkrankung, die zu weiterer Medikamentierung führt [23]. Beim Reduzieren und Absetzen von Antidepressiva gibt es zudem kaum Hilfsangebote [5,6]. Des Weiteren haben auch die deutlichen Indikationsausweitungen zu steigenden Antidepressiva-Einnahmen beigetragen, denn Antidepressiva werden z.B. auch bei Angsterkrankungen, Zwangsstörungen, Schmerzsyndromen und Stressinkontinenz eingesetzt [59]. Allen Gründen für die rasante Zunahme der Antidepressiva-Verordnungen voran stand jedoch die Propagierung eines biochemischen Ungleichgewichts (Serotonindefizit) als Ursache einer Depression seitens der Herstellerfirmen im Zuge der Markteinführung der Selektiven Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Ende der 80er Jahre [60].

Die DGSP betrachtet diese Situation mit großer Sorge, aus der heraus diese Schrift entstanden ist. Betroffene, Angehörige und professionelle Helfer erhalten einen Überblick über die tatsächliche Faktenlage einer medikamentösen, antidepressiven Therapie sowie Argumente für eine umfassende Therapieentscheidung.

Im Gegensatz zu weit verbreiteten Behauptungen sind bei einer Depression keine biochemischen Funktionsstörungen im Gehirn bekannt, die durch eine Medikamentengabe wieder in Ordnung gebracht werden könnten [7]. Die Gehirnforschung hat einen gewaltigen technologischen Fortschritt erlebt und viele Theorien über Transmitter und Botenstoffe widerlegt [8]. Es zeigte sich, dass die stärkste Wirkung eines Antidepressivums auf dem Placebo-Effekt basiert, der unabhängig vom eingesetzten Wirkstoff eintritt [9]. Dieses Wissen wird jedoch oftmals nicht angemessen weitergegeben [10]. Im Folgenden sind die wichtigsten neuen Erkenntnisse über antidepressive Medikamente aufgeführt:

Annahmen und Fakten: Antidepressiva

1. Annahme: Antidepressiva beseitigen ein Serotonin-Defizit, das für die Entwicklung einer Depression verantwortlich ist.

Fakten: Eine Depression entsteht nicht durch eine Absenkung der Serotoninkonzentration im Gehirn [11]. Eine Depression endet nicht, wenn der Serotoningehalt im Gehirn erhöht wird [12]. Depressive Patienten haben keinen zu niedrigen Serotoninwert [13]. SSRI-Medikamente erhöhen die Serotoninkonzentration bei vielen, aber nicht allen Patienten [14]. Das Antidepressivum Tianeptin senkt (!) die Serotoninkonzentration im Gehirn und gilt als Wirkstoff gegen depressive Verstimmungen [15].

2. Annahme: Studien beweisen die Wirksamkeit von Antidepressiva.

Fakten: Antidepressive Medikamente haben nach Studienlage gegenüber Placebo eine geringe Wirkung, die statistisch signifikant, aber von klinisch fragwürdiger Relevanz ist [16,63]. Berechnungen ergeben, dass neun Patienten/innen mit Antidepressiva behandelt werden müssen, um bei einer/m eine geringe Besserung zu erreichen, im Vergleich mit der Wirkung einer Placebogabe [17].

Zudem gibt es diese geringe Besserung auch nur bei seltenen schweren Depressionen. [18]. Patienten mit leichten und mittelschweren Depressionen profitieren nicht von der Einnahme von Antidepressiva [19, 20]. Möglicherweise leiden diese Patienten jedoch unter den häufigen Nebenwirkungen.

Es hat sich herausgestellt, dass es keine Rolle spielt, ob die bei einer Depression verabreichten Tabletten einen spezifischen Wirkstoff enthalten. Auch bei schweren Depressionen tritt unter Patienten, die ein Placebo erhalten eine Besserung auf [21], in vielen Studien fanden sich gleich viele Besserungen bei „medikamentierten“ und Placebo Patienten [22].

3. Annahme: Antidepressiva verursachen keine Abhängigkeit.

Fakten: Die Hälfte aller Menschen, die Antidepressiva eingenommen hat, erleidet Entzugssymptome beim Absetzen [23]. Je länger die Einnahme dauert, desto mehr Nutzer sind davon betroffen und umso schwerer ist es, das Antidepressivum wieder abzusetzen[24]. Häufig tritt eine stark ausgeprägte Absetzsymptomatik auf, die mehrere Wochen, Monate, schlimmstenfalls sogar Jahre anhalten kann [23,25,26,64]. Häufig werden Entzugssymptome fälschlicherweise als Rückfall der Grunderkrankung diagnostiziert und unnötigerweise wieder

mit Antidepressiva behandelt [6,23,26,27]. Mehrere Wissenschaftler bewerten die beim Absetzen auftretenden Beschwerden als „Entzugssymptome“ [23,26,28].

Wir wollen den alten Streit um die Begriffe Abhängigkeit und Entzug nicht weiter verfolgen. Es ist eindeutig, dass die Patienten körperliche Entzugserscheinungen beim Absetzen der Medikamente erleiden können. Hauptstreitpunkt der Debatte ist das nicht vorhandene drogensuchende Verhalten bei Nutzern von Antidepressiva. Ob dies eine Rechtfertigung für den Nichtgebrauch des Wortes Abhängigkeit darstellt, darf bezweifelt werden.

4. Annahme: Antidepressiva haben fast keine Nebenwirkungen.

Fakten: Bis zu 80 Prozent der Patienten, die Antidepressiva einnehmen, beklagen sexuelle Funktionsstörungen wie Impotenz und Anorgasmie [29, 30]. Entzugssymptome beim Reduzieren und Absetzen von Antidepressiva können bei durchschnittlich 56% der Patientinnen und Patienten auftreten; bei 46% davon sind die Symptome schwerwiegend [23]. Knapp 10 Prozent erleiden Herzrhythmusstörungen [31]. Häufig kommt es bei einigen Antidepressiva zu einer Gewichtszunahme [32], zu Gefühllosigkeit [33] und das Risiko, starke Blutungen zu erleiden, ist deutlich erhöht [34]. Bei vielen Patienten treten Schwindelgefühle auf, die bei älteren Menschen zu Stürzen und Knochenbrüchen führen können [35]. Weitere Wirkungen wie z.B. Bewegungsunruhe [36] und Schlafstörungen [37] verschlimmern das Krankheitsbild der Ursprungserkrankung.

Eine bereits im Jahr 2004 in Deutschland veröffentlichte Studie namens „Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie“ zeigte, dass Antidepressiva in den Kliniken häufig sehr schwere Nebenwirkungen verursachen [38].

5. Annahme: Antidepressiva reduzieren das Suizidrisiko.

Fakten: Antidepressiva reduzieren das Suizidrisiko nicht [39-41]. In mehreren Studien fanden Forscher mehr Suizide oder Suizidversuche in der Medikamenten- als in der Placebogruppe [42]. Aktuell gilt als bewiesen, dass sich bei Menschen unter 25 Jahren durch Einnahme von Antidepressiva das Risiko für Suizidversuche verdoppelt [43]. Bei Menschen unter 18 Jahren zeigt sich ein erhöhtes Risiko für Suizidalität und aggressives Verhalten [44].

6. Annahme: Antidepressiva schützen vor Rückfällen der Erkrankung.

Fakten: Patienten/innen, die dauerhaft Antidepressiva einnehmen, erleiden mehr Rückfälle als depressive Patienten/innen, die sich gegen eine Dauermedikation entscheiden [45]. Die Beobachtung, dass Antidepressiva den Verlauf einer Depression verschlechtern können, wurde erstmals in den 60er Jahren gemacht und in späteren Jahren wurde immer wieder darauf hingewiesen [46-52]. Im Jahr 2011 wurde diese Verschlechterung erneut berechnet [53].

Mittlerweile steht in jedem Beipackzettel, dass antidepressive Medikamente oft eine Depression auslösen können [54]. Auch Menschen, die diese Medikamente ursprünglich wegen anderer Erkrankungen einnehmen, können unter der Einnahme eine Depression entwickeln. Der Begriff „Tardive Dysphorie“ bezeichnet das Krankheitsbild einer chronischen Depression, die durch eine Langzeitverordnung von Antidepressiva verursacht wurde. [54,49]

7. Annahme: Depression ist eine ernstzunehmende Erkrankung, die professionell behandelt werden muss

Fakten: Vor allem leichte bis mittelschwere Depressionen können oft auch ohne Behandlung überwunden werden. Nach Studienlage genesen zwischen 50-76% der Betroffenen im Verlauf von 12 Monaten aus eigener Kraft und ohne spezifische medizinische oder psychotherapeutische Interventionen [55, 56]. Zwischen 23 und 50 % der Betroffenen bewältigen ihre Depression dabei innerhalb von 3 Monaten, und 32 bis 63 % innerhalb von 6 Monaten.

Im Sinne der bestmöglichen therapeutischen Versorgung der Patienten hoffen wir, dass diese Fakten Eingang in die psychiatrische Diskussion finden. Wir erhoffen uns dadurch eine weitere Öffnung für nicht-medikamentöse Therapieverfahren, mit denen Patienten, die unter Depressionen leiden, eine bessere Langzeitprognose erreichen können.

Wir sind uns bewusst, dass Antidepressiva von vielen Menschen als ein nützliches Mittel bei der Bewältigung ihrer (schweren) Depression angesehen werden.

Wir warnen vor einer unkritischen Verordnung und Anwendung von Antidepressiva. Sehr deutlich warnen wir auch vor einem abrupten Weglassen dieser Medikamente oder einem zu schnellen Absetzen in wenigen Tagen (bzw. bei längerer Einnahme: in wenigen Wochen). Die chemische Manipulation von Nervenzellen führt zu Veränderungen, die sich nicht innerhalb einer kurzen Zeit wieder normalisieren. Ein zu schnelles Absetzen oder auch nur Reduzieren der Antidepressiva kann schwere Entzugssymptome hervorrufen.

Es gibt eine Vielzahl an nichtmedikamentösen Hilfen, Interventionen und Therapien, deren Wirksamkeit nachgewiesen ist. Sie sind häufig nebenwirkungsarm und binden den Patienten aktiv mit ein. Leider stehen sie nicht immer zeit- und wohnortnah ausreichend zur Verfügung. Wir nennen hier nur einige Alternativen. Sie sollen eine erste Übersicht darstellen und sind keineswegs vollständig. Viele Ärzte, Psychotherapeuten, aber auch Kontakt- und Beratungsstellen und Selbsthilfegruppen können über diese und andere geeignete Behandlungsformen informieren.

- Psychotherapie (inkl. achtsamkeitsbasierte und Online-Verfahren),
- Sport und Bewegungstherapien, Körpertherapie (inkl. Massage-Therapie),
- Kunsttherapie, Musiktherapie, Ergotherapie,
- Psychosoziale Hilfen und Sozialberatung (z.B. bei Problemen im Bereich Arbeit, Wohnen, Finanzen)
- Selbsthilfegruppen (ggf. als Online-Forum), Peer-Counseling.

Die genannten Möglichkeiten werden, gerade in Kombination, der Komplexität von Depressionen besser gerecht. Die Genesung von Depressionen braucht Zeit, Vermittlung von Hoffnung und Mitmenschlichkeit. Wir empfehlen deshalb einen Wechsel der Blickrichtung.

Gez. Fachausschuss Psychopharmaka der DGSP

(12. Juni 2019)

Literatur

1. Schwabe, U., et al., *Arzneiverordnungs-Report*. 2018: Springer, Berlin/Heidelberg.
2. Anonymous, *Rentenversicherung in Zeitreihen 2015 Band 22*. 2015, Deutsche Rentenversicherung, p. 335.
3. Storm, A., *DAK Gesundheitsreport 2018*. 2018: medhochzwei Verlag.
4. Fishwick, C. und M. RiceOxley, *Online Umfrage zu Antidepressiva "Antidepressiva werden viel zu leichtfertig verschrieben"*, in *Süddeutsche Zeitung*. 2013: München.
5. Ansari, P. und S. Ansari, *Unglück auf Rezept*. 2016, Stuttgart: Klett-Cotta.
6. Arzneimittelbrief 2015, 49, 65
7. Stiftung-Deutsche-Depressions-Hilfe. *Neurobiologische Seite*. 2018 [cited 2019 Jan 8]; Available from: <https://www.deutsche-depressionshilfe.de/depression-infos-und-hilfe/ursachen-und-ausloeser/neurobiologische-seite>
8. Krishnan, V. und E.J. Nestler, *Linking molecules to mood: new insight into the biology of depression*. *Am J Psychiatry*, 2010. 167(11): p. 1305-20.
9. Kirsch, I., et al., *The emperor's new drugs: an analysis of antidepressant medication data submitted to the US Food and Drug Administration*. *Prevention & Treatment*, 2002. 5(1): p. 23a.
10. Moller, H.J., *Isn't the efficacy of antidepressants clinically relevant? A critical comment on the results of the metaanalysis by Kirsch et al. 2008*. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2008. 258(8): p. 451-5.
11. Praschak-Rieder, N., et al., *Tryptophan depletion and serotonin loss in selective serotonin reuptake inhibitor-treated depression: an [(18)F] MPPF positron emission tomography study*. *Biol Psychiatry*, 2004. 56(8): p. 587-91.
12. Lacasse, J.R. und J. Leo, *Serotonin and depression: a disconnect between the advertisements and the scientific literature*. *PLoS Med*, 2005. 2(12): p. e392.
13. Becker, U., et al., *Direktes Serotonin (5-HT) im Liquor psychiatrischer Patienten*, in *Aktuelle Perspektiven der Biologischen Psychiatrie*, H.J. Möller, F. Müller-Spahn, and G. Kurtz, Editors. 1996, Springer Vienna, p. 161-165.
14. Andrews, P.W., et al., *Is serotonin an upper or a downer? The evolution of the serotonergic system and its role in depression and the antidepressant response*. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015. 51: p. 164-188.
15. Fattaccini, C.M., et al., *Tianeptine stimulates uptake of 5-hydroxytryptamine in vivo in the rat brain*. *Neuropharmacology*, 1990. 29(1): p. 1-8.
16. *Arznei-Telegramm 2018; Jg. 49, Nr. 5, p. 41-43*
17. Hengartner, M.P. und M. Ploderl, *Statistically Significant Antidepressant-Placebo Differences on Subjective Symptom-Rating Scales Do Not Prove That the Drugs Work: Effect Size and Method Bias Matter!* *Front Psychiatry*, 2018. 9, p. 517.
18. Pigott, H.E., *STAR*D: A Tale and Trail of Bias*. *Ethical Human Psychology and Psychiatry*, 2011. 13(1): p. 6-28.
19. Kirsch, I., et al., *Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration*. *PLoS Med*, 2008. 5(2), p. e45.
20. Fournier, J.C., et al., *Antidepressant drug effects and depression severity: A patient-level meta-analysis*. *JAMA*, 2010. 303(1), p. 47-53.
21. Rabinowitz, J., et al., *Initial depression severity and response to antidepressants v. placebo: patient-level data analysis from 34 randomised controlled trials*. *Br J Psychiatry*, 2016. 209(5), p. 427-428.
22. Turner, E.H., et al., *Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy*. *N Engl J Med*, 2008. 358.
23. Davies, J. und J. Read, *A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: Are guidelines evidence-based?* *Addict Behav*, 2018.
24. Ostrow, L. et al., *Discontinuing Psychiatric Medications: A Survey of Long-Term Users*. *Psychiatric Services*, 2017. 68(12), p. 1232-1238.

25. Belaise, C., et al., *Patient online report of selective serotonin reuptake inhibitor-induced persistent postwithdrawal anxiety and mood disorders*. *Psychother Psychosom*, 2012. 81(6): p. 386-8.
26. Fava, G.A., et al., *Withdrawal Symptoms after Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Discontinuation: A Systematic Review*. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 2015. 84(2): p. 72-81.
27. Chouinard, G. und V.A. Chouinard, *New Classification of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Withdrawal*. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 2015. 84(2): p. 63-71.
28. Nielsen, M., E.H. Hansen, und P.C. Gøtzsche, *What is the difference between dependence and withdrawal reactions? A comparison of benzodiazepines and selective serotonin re-uptake inhibitors*. *Addiction*, 2012. 107(5): p. 900-8.
29. Montejo, A.L., et al., *Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction*. *J Clin Psychiatry*, 2001. 62 Suppl 3: p. 10-21.
30. Serretti, A. und A. Chiesa, *Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis*. *J Clin Psychopharmacol*, 2009. 29(3): p. 259-66.
31. Castro, V.M., et al., *QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records*. Vol. 346. 2013.
32. Serretti, A., Mandelli, L., *Antidepressants and body weight: A comprehensive review and meta-analysis*, *J Clin Psychiatry*, 2010 Oct;71(10):1259-72.
33. Read et al., *Adverse emotional and interpersonal effects reported by 1829 New Zealanders while taking antidepressants*, *Psychiatry Research* 216 (2014) 67–73.
34. Laporte, S., et al., *Bleeding risk under selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants: A meta-analysis of observational studies*. *Pharmacol Res*, 2017. 118: p. 19-32.
35. Coupland, C., et al., *Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study*. *BMJ*, 2011. 343: p. d4551.
36. Kolisak et Makela, *Selective serotonin reuptake inhibitor-induced akathisia*. *J Am Pharm Assoc* 2009 Mar-Apr;49(2):e28-36
37. Papakostas, G.I., *The efficacy, tolerability, and safety of contemporary antidepressants*. *J Clin Psychiatry*, 2010. 71 Suppl E1: p. e03.
38. Degner, D., et al., *Severe Adverse Drug Reactions of Antidepressants: Results of the German Multicenter Drug Surveillance Program AMSP*. *Pharmacopsychiatry*, 2004. 37(S 1): p. 39-45.
39. Bschor, T. und B. Müller-Oerlinghausen, *Antidepressiva verringern nicht das Risiko von Suiziden oder Suizidversuchen bei depressiven Patienten - Eine Entgegnung zur Presseerklärung der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)*. *Arzneiverordnung in der Praxis*, 2014. 41(2): p. 2-4.
40. Braun, C., et al., *Suicides and Suicide Attempts during Long-Term Treatment with Antidepressants: A Meta-Analysis of 29 Placebo-Controlled Studies Including 6,934 Patients with Major Depressive Disorder*. *Psychother Psychosom*, 2016. 85(3): p. 171-9.
41. Baldessarini, R.J., et al., *Suicidal Risks in Reports of Long-Term Controlled Trials of Antidepressants for Major Depressive Disorder II*. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2017. 20(3): p. 281-284.
42. Healy, D. und C. Whitaker, *Antidepressants and suicide: risk-benefit conundrums*. *J Psychiatry Neurosci*, 2003. 28(5): p. 331-7.
43. Stone, M., et al., *Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration*. *BMJ*, 2009. 339: p. b2880.
44. Sharma, T., et al., *Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports*. *BMJ*, 2016. 352(65).
45. Hengartner, M.P., J. Angst, und W. Rossler, *Antidepressant Use Prospectively Relates to a Poorer Long-Term Outcome of Depression: Results from a Prospective Community Cohort Study over 30 Years*. *Psychother Psychosom*, 2018.
46. Van Scheyen JD, 1973, *Recurrent vital depressions*, *Psychiatria, Neurologia, Neurochirurgia* 76 (1973): 93-112

47. Shea M T,1992, Course of symptoms over follow-up, Arch Gen Psychiatry 49:782-87.
48. Fava G,1994, Do antidepressant and anti-anxiety drugs increase chronicity in affective disorders?, Psychotherapy and Psychosomatics 61:125-31
49. Fava G, 2003, Can long-term treatment with antidepressant drugs worsen the course of depression?, J Clin Psychiatry 64: 123-33
50. Viguera AC , 1998, 'Discontinuing antidepressant treatment in major depression', Harvard Review of Psychiatry 5:293-305
51. Weel-Baumgarten E, 2000, Treatment of depression related to recurrence, J Clin Pharmacy and Therapeutics, 25:61-66
52. Coryell W, 1995, Characteristics and significance of untreated major depressive disorder, AJP 152:1124-29
53. Andrews, P., et al., *Blue again: Perturbational effects of antidepressants suggest monoaminergic homeostasis in major depression*. Frontiers in Psychology, 2011. 2.
54. El-Mallakh, R.S., Y. Gao, and R. Jeannie Roberts, *Tardive dysphoria: the role of long term antidepressant use in-inducing chronic depression*. Med Hypotheses, 2011. 76(6): p. 769-73.
55. Spijker, J., Graaf, R. de, Bijl, R.V., Beekman, A.T.F., Ormel, J. und W.A. Nolen, *Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS)*. British Journal of Psychiatry, 2002. 181: p. 208-213.
56. Whiteford, H.A., M. G. Harris, M.G., , G. McKeon, G., Baxter, A., Pennell, C., J. Barendregt, J. und J. Wang, *Estimating remission from untreated major depression: a systematic review and meta-analysis*. Psychological Medicine, 2013. 43: p. 1569–1585.
57. Dowrick C, Frances A. Medicalising und medicating unhappiness. *BMJ* 2013;347:f7140
58. Moore M, Yuen HM, Dunn N, Mullee MA, Maskell J, Kendrick T. Explaining the rise in antidepressant prescribing: a descriptive study using the general practice research database. *BMJ* 2009;339:b3999
59. Lohse MJ, Lorenzen A, Müller-Oerlinghausen B. Psychopharmaka. Arzneiverordnungsreport 2007. p 776
60. Lacasse JR, Leo J. Antidepressants and the chemical imbalance theory of depression: A reflection and update on the discourse. *The Behavior Therapist*, 2015, 38(7), 206-213.
61. Gibson K, Cartwright C, Read J. Patient-Centered Perspectives on Antidepressant Use. *International Journal of Mental Health*. 2014; 43:1, 81-99
62. McHugh RK, Whitton SW, Peckham AD, Welge JA, Otto MW. Patient Preference for Psychological vs. Pharmacological Treatment of Psychiatric Disorders: A Meta-Analytic Review. *J Clin Psychiatry*. 2013 June ; 74(6): 595–602
63. Jacobsen JC et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *BMC Psychiatry*. 2017 Feb 8;17(1):58.
64. Davies J, Regina P, Montagu L. Antidepressant withdrawal: A survey of patients' experience by the All-Party Parliamentary Group for Prescribed Drug Dependence. [Internet] 2018 [cited 2019 Apr 2]. Available from: <http://prescribeddrug.org/wp-content/uploads/2018/10/APPG-PDD-Survey-of-antidepressant-withdrawal-experiences.pdf>.