

Effektivität von Antidepressiva bei der vollstationären Psychotherapie von Depression: eine naturalistische kontrollierte Studie

Reinhard Maß Kerstin Backhaus Michael Szeliés Bodo K. Unkelbach

Zentrum für Seelische Gesundheit Marienheide, Marienheide, Deutschland

Schlüsselwörter

Depression · Antidepressiva · Stationäre Behandlung · Naturalistische Studie · Behandlungsergebnis

Zusammenfassung

Hintergrund: Zahlreiche Doppelblindstudien (randomized controlled trials, RCTs) und Metaanalysen verweisen auf die Wirksamkeit von Antidepressiva (AD), zumindest bei schweren Depressionen. Dementsprechend sind AD ein Standard bei der Behandlung von Depressionen und werden mit zunehmender Häufigkeit eingesetzt. In der vorliegenden Arbeit wird die Wirksamkeit von AD unter naturalistischen Bedingungen geprüft. **Patienten und Methoden:** 600 konsekutiv aufgenommene depressive Patient*innen in vollstationärer Behandlung wurden untersucht. Alle Patient*innen wurden mit einem kognitiv-verhaltenstherapeutisch orientierten Konzept behandelt, ein Teil zusätzlich mit AD. Die Depressivität wurde in einem Vorgespräch, bei Aufnahme, bei Entlassung und bei einem 6-Monats-Follow-up mit dem revidierten Beck Depressions-Inventar (BDI-II) erfasst. **Ergebnisse:** Die vollstationäre Behandlung führte zu einem starken Rückgang der BDI-II-Scores, sowohl bei Entlassung als auch sechs Monate später. Die Ergänzung der Psychotherapie mit AD war nicht mit einem stärkeren Symptommrückgang assoziiert, auch unter Kontrolle einiger konfundierender Variablen (Schwere der Depression bei Behandlungsbeginn, Alter, Geschlecht, komorbide Angsterkrankungen, Suizidversuche, Arbeitslosigkeit). Je depressiver die Patient*innen waren, desto wahrscheinlicher war die Verordnung von AD, ohne dass dabei ein therapeutischer Effekt der AD nachweisbar war. **Diskussion:** In unseren Daten fand sich keine Evi-

denz für eine Verbesserung der Wirkung einer vollstationären psychiatrisch-psychotherapeutischen Behandlung durch AD. **Schlussfolgerungen:** Der Nutzen von AD wird möglicherweise überschätzt. Die Effektivität von RCTs sollte durch die Kontrolle des Breaking-Blind-Effekts verbessert werden.

© 2023 S. Karger AG, Basel

Effectiveness of Antidepressants in Inpatient Psychotherapy for Depression: A Naturalistic Controlled Study

Keywords

Major depressive disorder · Antidepressants · Inpatient treatment · Real world clinical trials · Outcome

Abstract

Background: Numerous randomized controlled trials (RCT) and meta-analyses point to the efficacy of antidepressants (AD), at least for major depression. Accordingly, AD are a standard of care in the treatment of depression and are used with increasing frequency. In the present work, the efficacy of AD is investigated under naturalistic conditions. **Patients and Methods:** 600 consecutively admitted depressed inpatients were studied. All patients were treated with a cognitive-behavioral therapy-oriented concept, a part of them additionally took AD. Depressiveness was assessed in a preliminary interview, at admission, at discharge, and at a 6-month follow-up with the revised Beck Depression Inventory (BDI-II). **Results:** Inpa-

tient treatment resulted in a large decrease in BDI-II scores, both at discharge and 6 months later. The addition of AD to psychotherapy was not associated with greater symptom decline, even after controlling for some confounding variables (severity of depression at admission, age, sex, comorbid anxiety disorders, suicide attempts, unemployment). The more depressed the patients were, the more likely they were to be prescribed AD, with no detectable therapeutic effect of AD. **Discussion:** In our data, no evidence was found for an improvement of the effect of inpatient psychiatric-psychotherapeutic treatment by AD. **Conclusions:** The benefits of AD may be overestimated. The effectiveness of RCTs should be improved by controlling for the breaking-blind effect.

© 2023 S. Karger AG, Basel

Hintergrund

Die Verordnungen von Antidepressiva (AD) nehmen stetig zu und sind allein in der letzten Dekade um mehr als 40% angestiegen [Lohse et al., 2021], obwohl die Prävalenz depressiver Erkrankungen gleich zu bleiben scheint [Nübel et al., 2019]. Die Indikation von AD geht mittlerweile weit über Depression hinaus und umfasst zahlreiche weitere psychische Störungen und Symptome (u.a. Zwangs- und Angsterkrankungen, Schlafstörungen, posttraumatische Belastungsstörungen [Bschor et al., 2022]). Es liegen zahlreiche Metaanalysen vor [Kirsch et al., 2008; Cipriani et al., 2018; Stone et al., 2022], die zumindest bei schweren Depressionen auf eine Überlegenheit von AD über Placebos hinweisen. Dementsprechend wird in der nationalen Versorgungsleitlinie „Unipolare Depression“ [Bundesärztekammer et al., 2022] der Einsatz von AD insbesondere bei der Akutbehandlung empfohlen; bei mittelgradiger Depression werden AD und Psychotherapie als gleichwertige Alternativen betrachtet, bei schwerer Depression wird zur parallelen Anwendung von AD und Psychotherapie geraten.

Zugleich gibt es seit vielen Jahren eine Kontroverse um Nutzen und Schaden von AD, so auch in dieser Zeitschrift [Kirsch, 2016]. Die Wirkung von AD wird, z.B. aufgrund der bekannten Publikationstendenz (d.h., Zurückhaltung von Studienergebnissen, die nicht im Interesse des Herstellers sind [Hengartner, 2017]), auch von Fachleuten überschätzt [Kreiß, 2017; Turner et al., 2022]. AD haben zahlreiche Nebenwirkungen [Hiller und Vorderholzer, 2012], das Absetzen führt häufig zu Komplikationen [Bschor et al., 2022], das Suizidrisiko durch AD kann erhöht werden [Bundesärztekammer et al., 2022, S. 73; Hengartner et al., 2021].

Die randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie (randomized controlled trial, RCT) gilt als

Via Regia zur Prüfung der Wirksamkeit von AD. Mit diesem methodisch anspruchsvollen Design soll die rein pharmakologische Wirkung der Medikamente von allen anderen möglichen Einflüssen unterschieden werden; dazu gehören der Placebo-Effekt (Erwartungen, Lernprozesse, Beziehung zwischen Ärzt*innen und Patient*innen [vgl. Enck et al., 2013]), aber u.a. auch der natürliche Krankheitsverlauf oder Regressionseffekte. Durch die randomisierte Zuweisung der Proband*innen sollen Verfälschungen durch Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen ausgeschlossen werden. Weder die Patient*innen noch die Untersucher*innen wissen vor Abschluss der Datenerhebung, ob jeweils das Verum oder Placebo verwendet wurde. Neben RCTs liegen auch Studien vor, bei denen die Effekte von AD unter naturalistischen Bedingungen untersucht werden, die zwar weniger kontrolliert sind, dafür eher dem klinischen Alltag entsprechen. Einige dieser Studien sollen im Folgenden näher betrachtet werden.

In einer Multicenter-Studie an 640 depressiven Patient*innen in ambulanter hausärztlicher Behandlung [Goldberg et al., 1998] wurden 85 Patient*innen mit AD und 71 Patient*innen mit Sedativa behandelt. Die Patient*innen, die medikamentös behandelt wurden, waren zu Beginn der Studie depressiver als die ohne Psychopharmakotherapie. Am Ende des Beobachtungszeitraums von einem Jahr ging es den Patient*innen, denen keine Medikamente verabreicht worden waren, immer noch besser als denen, die Medikamente erhielten, sowohl in Bezug auf den Rückgang der Symptome als auch auf ihren diagnostischen Status; es gab zwischen den Gruppen keinen Unterschied in den Symptomverläufen.

In einer Studie zu den Effekten voll- bzw. teilstationärer Psychotherapie [Dinger et al., 2015] wurden 44 depressive Patient*innen acht Wochen lang behandelt und einen Monat bzw. ein halbes Jahr später nachuntersucht. Bei Entlassung nahmen 51,4% der Patient*innen AD ein. Es zeigten sich deutliche Rückgänge der Depressivität von der Aufnahme bis zur Entlassung und leichte Anstiege zwischen Entlassung und 6-Monats-Follow-up. AD hatten keinen Einfluss auf das Therapieergebnis.

In einer weiteren Multicenter-Studie [Zeeck et al., 2016] an 500 depressiven Patient*innen in voll- oder teilstationärer psychosomatischer Behandlung wurde nach Prädiktoren für das Behandlungsergebnis bei Entlassung und drei Monate danach gesucht. 52,5% der Patient*innen nahmen AD ein. Für das Ergebnis bei Entlassung waren komorbide Achse-I- und Achse-II-Störungen sowie die Therapiemotivation signifikante Prädiktoren, für das Ergebnis drei Monate später war die soziale Unterstützung relevant. Die Einnahme von AD trug nicht zur Vorhersage des Behandlungsergebnisses bei.

Eine Studie an über 7.000 depressiven Patient*innen [Vittengl, 2017] zeigte, dass nach neun Jahren die depressiven Symptome bei den Patient*innen, die mit AD behandelt worden waren, ausgeprägter waren als bei denen, die keine AD bekommen hatten. Die Ergebnisse werden als Hinweis auf langfristige iatrogene Schäden durch AD interpretiert. In der Züricher Kohortenstudie wurden 591 Patient*innen über einen Zeitraum von nahezu 30 Jahren beobachtet [Hengartner et al., 2018]. Von diesen Patient*innen waren 35% irgendwann mit AD behandelt worden. Die Behandlung mit AD war ein signifikanter Prädiktor für nachfolgende Depressionen. Als mögliche Erklärung wurde eine Rezeptorsensibilisierung vermutet, die zu einem erhöhten Rückfallrisiko führen kann [Fava, 2003]. Eine andere Erklärung könnte in der Vermittlung eines biologischen Krankheitsverständnisses liegen, die implizit oder explizit mit der Verordnung von AD einhergeht; das könnte langfristig zu einer schlechteren Prognose führen [Schroder et al., 2020].

Die widersprüchlichen Befunde könnten mit den oben genannten unkontrollierten Bedingungen naturalistischer Studien erklärt werden. Es wäre denkbar, dass die Patient*innen, denen AD verordnet werden, sich hinsichtlich Alter, Geschlecht, Schweregrad der Depression, Chronifizierung, sozialem Status, Komorbidität etc. von denen unterscheiden, die keine AD erhalten. So haben Ten Have et al. [2017] und Buckman et al. [2021] gezeigt, dass depressive Patient*innen mit komorbider Angststörung häufiger AD bekommen und eine schlechtere Prognose haben. Auch Suizidalität [Reutfors et al., 2021] und Arbeitslosigkeit [Buckman et al., 2022] sind prognostisch relevante Faktoren. Ein möglicher Nutzen von AD könnte so von prognostisch ungünstigen Faktoren überlagert werden.

Naturalistische Studien der Effekte vollstationärer Behandlungen haben selten das Ziel, die Wirksamkeit von AD zu prüfen. Selbst wenn ein Ausbleiben therapeutischer AD-Effekte dokumentiert wurde [Dinger et al., 2015; Zeeck et al., 2016], handelt es sich um kaum beachtete post-hoc-Befunde, die nicht weiter analysiert wurden. Daher soll in der vorliegenden Feldstudie bei depressiven Patient*innen unter vollstationären Bedingungen untersucht werden, ob der ergänzende Einsatz von AD den Erfolg einer verhaltenstherapeutischen Intensivbehandlung verbessert. Um Nachteile des naturalistischen Designs wenigstens teilweise auszugleichen, sollen durch die zusätzliche Erfassung von Angststörungen, Suizidversuchen und Arbeitslosigkeit einige zentrale Faktoren kontrolliert werden, die das Ergebnis der Behandlung ebenfalls beeinflussen könnten.

Material und Patient*innen

Stichprobe

Untersucht wurden 600¹ zwischen Oktober 2012 und Juli 2021 konsekutiv auf der Station „Aaron T. Beck“² aufgenommene Patient*innen, auf die folgende Bedingungen zutrafen:

- Hauptdiagnose einer unipolaren Depression (mittelgradige oder schwere Episode);
- Verweildauer auf der Station mindestens sieben Tage (im Untersuchungszeitraum verließen 11 Patient*innen aus unterschiedlichen Gründen die Station kurz nach der Aufnahme, ohne dass es zu einem Beginn der Behandlung kam);
- Ausschluss von Suchterkrankungen, hirnrorganischen Störungen, Persönlichkeits-, Zwangs- oder Essstörungen, Psychosen, bipolaren Störungen und PTBS; Angsterkrankungen waren als Nebendiagnosen gestattet.

Alle in Frage kommenden Patient*innen waren bereit, an der Studie teilzunehmen. 229 Patient*innen (38,2%) kamen über Vorgespräch und Warteliste auf die Station, aus diesen wurde die Wartelisten-Kontrollgruppe gebildet. Die mittlere Wartezeit betrug 36,9 Tage (SD = 32,2). 575 Patient*innen (95,8%) wurden nach regulärem Abschluss der Behandlung plangemäß entlassen, bei 25 Patient*innen (4,2%) kam es zu einem vorzeitigen Abbruch (davon zwei durch Suizid). 401 der 575 regulär entlassenen Patient*innen (69,7%) beteiligten sich am Follow-up.

Behandlungskonzept

Die Station ist kognitiv-verhaltenstherapeutisch ausgerichtet, mit einem systemisch-biographischen Verständnis von Ätiologie und Aufrechterhaltung der Störung [Zarbock, 2017]. Therapiegrundlage ist ein zu Beginn der Behandlung in mehreren Therapiesitzungen entwickeltes individuelles Konsensmodell der prädisponierenden, auslösenden und aufrechterhaltenden Faktoren. Depression wird als Reaktion auf akute und chronische psychosoziale Belastungen (z.B. Überforderung am Arbeitsplatz bzw. Arbeitslosigkeit, Partnerschaftskonflikte) betrachtet, kombiniert mit besonderen Vulnerabilitäten (z.B. dysfunktionale Grundüberzeugungen, soziale oder emotionale Kompetenzdefizite, somatische Probleme), die zu Überlastung und Dekompensation führen. Hypothesen zu Hirnstoffwechselstörungen oder genetischen Dispositionen sind nicht Bestandteil des Erklärungsmodells. Die Behandlung zielt auf die Entwicklung adäquater Bewältigungsmechanismen und besteht aus zwei psychotherapeutischen Einzelsitzungen pro Woche (gegebenenfalls unter Einbeziehung von Angehörigen), dazu Gruppentherapien (u.a. Depressionsbewältigung, Training sozialer Kompetenzen, Achtsamkeit, Embodiment) sowie adjuvante Therapien (z.B. PMR, Ergo- und Arbeitstherapie, Physiotherapie). Psychopharmaka werden nach Bedarf eingesetzt.

Fragebogen

Die Depressivität wurde mit dem revidierten Beck Depressions-Inventar (BDI-II) [Beck et al., 2006] erfasst. Dieses hochvalide Instrument ist internationaler Standard in der Depressionsforschung. Es besteht aus 21 Symptombeschreibungen, deren

¹ 347 dieser Patient*innen (57,8%) sind Teil der Stichprobe, die bei Maß et al. [2019] beschrieben wurde. Jene Studie hatte das Ziel, die Effekte einer vollstationären Behandlung bei einer gemischten Stichprobe von Patient*innen zu untersuchen.

² Die Station gehört zur Abteilung für Allgemeinpsychiatrie und Psychotherapie am Zentrum für Seelische Gesundheit Marienheide (ZSGM), Teil der Klinikum Oberberg GmbH. Das ZSGM bietet sektorisierte Regelversorgung und hat ein eher ländliches Einzugsgebiet. Alle Autor*innen sind im ZSGM angestellt.

Tabelle 1. Veränderungen im BDI-II zwischen den Messzeitpunkten – Mittelwertsvergleiche und Effektstärken

	\bar{x} (SD)	<i>N</i>	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	<i>d_{RM}</i>
BDI-II (T0)	34,8 (8,9)	229	6,220	228	<0,001	-0,426
BDI-II (T1)	32,1 (9,5)					
BDI-II (T1)	31,3 (10,0)	575	46,531	574	<0,001	-1,847
BDI-II (T2)	11,4 (9,0)					
BDI-II (T2)	11,0 (8,6)	401	-11,985	400	<0,001	0,743
BDI-II (T3)	17,4 (12,0)					
BDI-II (T1)	30,9 (10,1)	401	22,027	400	<0,001	-1,215
BDI-II (T3)	17,4 (12,0)					

BDI-II, Beck Depressions-Inventar (Revision); T0, Vorgespräch; T1, Aufnahme; T2, Entlassung; T3, 6-Monats-Follow-up.

Zutreffen innerhalb der letzten beiden Wochen von den Patient*innen selbst eingeschätzt werden soll (zwischen 0 und 3 Punkten pro Item). Der Gesamtscore ergibt sich aus der Summe aller Punkte und wird wie folgt interpretiert: 0–13 Punkte: keine Depression; 14–19 Punkte: leichte Depression; 20–28 Punkte: mittelgradige Depression; 29 oder mehr Punkte: schwere Depression [Bundesärztekammer et al., 2022, S. 217].

Ablauf

Das BDI-II wurde an bis zu vier Zeitpunkten vorgegeben: Beim Vorgespräch, sofern die Indikation für die stationäre Behandlung gestellt wurde (T0), bei Beginn der stationären Behandlung (T1), bei Entlassung (T2) und beim Follow-up sechs Monate nach der Entlassung (T3). Alle Patient*innen wurden bei Entlassung um ihre Teilnahme an dem Follow-up gebeten. Alle regulär entlassenen Patient*innen waren damit einverstanden. Sie erhielten nach sechs Monaten einen Brief mit dem BDI-II, einigen Zusatzfragen zur retrospektiven Bewertung der Behandlung und einem frankierten, adressierten Rückumschlag.

Statistik

Die statistischen Auswertungen wurden mit dem Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Version 22) durchgeführt. Berechnet wurden *t*-Tests für unabhängige und abhängige Stichproben, parametrische Korrelationen, χ^2 -Tests sowie schrittweise multiple Regressionsanalysen (SMRA). Die Hypothesenprüfungen erfolgten zweiseitig. Effektstärken für Messwiederholungen *d_{RM}* wurden ermittelt [Morris und DeShon, 2002]. Der Konvention entsprechend wurde *d_{RM}* < 0,5 als schwacher Effekt, $0,5 \leq d_{RM} \leq 0,8$ als mittelgradiger Effekt und *d_{RM}* > 0,8 als starker Effekt interpretiert.

Ergebnisse

Stichprobencharakteristika

Bei Aufnahme litten 122 der 600 Patient*innen (20,3%) unter einer komorbiden Angststörung (überwiegend Panikstörungen und soziale Ängste), 137 (22,8%) waren arbeitslos, 81 (13,5%) wiesen mindestens einen Suizidversuch in der Vorgeschichte auf. Die Stichprobe hatte ein Durchschnittsalter von 39,1 Jahren (SD = 13,3, Spanne 18–76) und bestand aus 247 (41,2%) Männern und 353 (58,8%) Frauen. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 58,5 Tage (SD = 21,1). 41 Patient*innen der Stichprobe

wurden während des Untersuchungszeitraums erneut aufgenommen, wobei alle Wiederaufnahmen bis Dezember 2022 berücksichtigt wurden (mittlerer Abstand bis zur Wiederaufnahme 801,3 Tage, SD = 553,9). In die Stichprobe dieser Studie gingen nur die Erstbehandlungen ein.

Bei Aufnahme nahmen 306 Patient*innen (51,0%) Antidepressiva ein, bei Entlassung waren es 289 Patient*innen (48,2%). Die Substanzgruppen verteilten sich bei Aufnahme wie folgt: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) 142 (23,7%), tri- und tetrazyklische AD (TZA) 116 (19,3%), Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) 71 (11,8%), Agomelatin 28 (4,7%), andere AD 14 (2,3%), keine AD 294 (49,0%); bei der Entlassung: SSRI 104 (17,3%), TZA 85 (14,2%), SNRI 90 (15,0%), Agomelatin 46 (7,7%), andere AD 14 (2,3%), keine AD 311 (51,8%). Die Prozentangaben summieren sich auf >100, da manche Patient*innen mehr als ein AD einnahmen. Die Dosierungen richteten sich nach den Angaben der Hersteller und den Empfehlungen der Leitlinie.

Für detailliertere Auswertungen wurden die Patient*innen in vier AD-Gruppen aufgeteilt:

- Gruppe „AD 0-0“ (*N* = 234; 39,0%) nahm zu keinem Zeitpunkt der Behandlung AD ein;
- Gruppe „AD 0-1“ (*N* = 60; 10,0%) nahm bei Aufnahme keine AD ein, erhielt im Verlauf der Behandlung AD und wurde damit entlassen;
- Gruppe „AD 1-0“ (*N* = 77; 12,8%) erschien zur Aufnahme mit vorverordneten AD, die während der Behandlung abgesetzt wurden;
- Gruppe „AD 1-1“ (*N* = 229; 38,2%) nahm bei Aufnahme und bei Entlassung AD, entweder unverändert oder verändert (Wirkstoff, Dosis, Augmentation).

Allgemeine Wirkung der Behandlung

Die interne Konsistenz (Cronbach α) des BDI-II betrug 0,838 (T0), 0,877 (T1), 0,919 (T2) bzw. 0,939 (T3). Tabelle 1 stellt für die Gesamtstichprobe die Veränderungen im BDI-II zwischen den vier Messzeitpunkten dar.

Die Kontrollgruppe zeigte in der Wartezeit einen Rückgang im BDI-II um 2,7 Punkte, der einem schwachen Effekt entspricht und nicht mit der Dauer der Wartezeit zusammenhängt; bei Kontrolle der möglicherweise konfundierenden Faktoren Arbeitslosigkeit, Suizidversuche, Angststörung, Alter, Geschlecht, Behandlungsdauer, BDI-II-Score bei T1 und Einnahme von AD bei T1 ergab sich eine Partialkorrelation von 0,055 ($p = 0,415$). Während der Behandlung ging der BDI-II-Mittelwert um 19,8 Punkte zurück (starker Effekt); dieser Rückgang korreliert schwach mit der Länge der Behandlung ($r = -0,078$, $p = 0,062$). In der Follow-up-Periode stiegen die BDI-II-Werte um durchschnittlich 6,4 Punkte an (mittelstarker Effekt). Im Vergleich zur Aufnahme sind die BDI-II-Werte im Follow-up dennoch um durchschnittlich 13,5 Punkte zurückgegangen (starker Effekt).

Behandlungseffekt von der Aufnahme (T1) bis zur Entlassung (T2; nur reguläre Entlassungen)

Eine SMRA ($N = 575$) mit der Differenz der BDI-II-Scores (T2 minus T1) als abhängiger Variable und BDI-II bei T1, Alter, Geschlecht, Behandlungsdauer, Arbeitslosigkeit, Suizidversuchen in der Vorgeschichte, komorbider Angststörung sowie der Einnahme von AD bei T1 bzw. T2 als Prädiktoren ergab, dass der einzige signifikante Prädiktor der BDI-II-Score bei T1 war (je höher, desto stärker der Rückgang: Beta = $-0,609$, $t = -18,377$, $p < 0,001$); $F(1, 574) = 337,727$, $p < 0,001$; adjustiertes $R^2 = 0,370$. Alle anderen Prädiktorvariablen waren insignifikant und wurden ausgeschlossen.

Behandlungseffekt von der Aufnahme (T1) bis zum Follow-up (T3)

Eine weitere SMRA ($N = 401$) wurde mit der Differenz der BDI-II-Scores (T3 minus T1) als abhängiger Variable und BDI-II bei T1 sowie bei T2, Alter, Geschlecht, Behandlungsdauer, Arbeitslosigkeit, Suizidversuchen in der Vorgeschichte, komorbider Angststörung sowie der Einnahme von AD bei T1 und T2 als Prädiktoren durchgeführt. Signifikante Prädiktoren waren BDI-II-Score bei T1 (je höher der Wert, desto stärker der Rückgang: Beta = $-0,590$, $t = -13,397$, $p < 0,001$), BDI-II-Score bei T2 (je höher der Wert, desto geringer der Rückgang: Beta = $0,399$, $t = 9,054$, $p < 0,001$), Alter (je älter, desto geringer der Rückgang: Beta = $0,125$, $t = 3,081$, $p = 0,001$) und Arbeitslosigkeit (Arbeitslosigkeit war mit einem geringeren Rückgang verbunden: Beta = $0,088$, $t = 2,158$, $p = 0,031$); $F(4, 400) = 52,454$, $p < 0,001$; adjustiertes $R^2 = 0,340$. Ausgeschlossen wurden die Einnahme von AD bei T1 bzw. T2, Geschlecht, Behandlungsdauer, Suizidversuche und Angststörung.

*Analysen der Subgruppe der schwer depressiven Patient*innen*

Da eine Wirkung von AD am ehesten bei schwer Depressiven angenommen wird [Bundesärztekammer et al., 2022], wurden alle Patient*innen mit einem BDI-II-Score ≥ 29 Punkte betrachtet, die bei Aufnahme kein AD einnahmen ($N = 160$); der BDI-II-Mittelwert dieser Subgruppe lag bei Aufnahme bei 37,0 Punkten ($SD = 6,2$). 155 dieser Patient*innen wurden regulär entlassen, 40 davon (25,8%) mit einem während der Behandlung verordneten AD. An dieser Subgruppe wurde die oben beschriebene SMRA zur Vorhersage der Differenzen der BDI-II-Scores (T2 minus T1) mit denselben Prädiktoren durchgeführt. Wiederum wurde allein der BDI-II-Score bei T1 signifikant (je höher der Ausgangswert, desto stärker der Rückgang: Beta = $-0,343$, $t = -4,552$, $p < 0,001$); $F(1, 154) = 20,451$, $p < 0,001$; adjustiertes $R^2 = 0,112$. Bei T3 beteiligten sich 103 dieser Patient*innen, 28 von ihnen hatten bei Entlassung ein AD eingenommen. Die SMRA zur Vorhersage der Differenzen der BDI-II-Scores (T3 minus T1) ist aufgrund der geringen Gruppengrößen nur eingeschränkt aussagefähig. Signifikante Prädiktoren waren BDI-II-Score bei T2 (je höher der Wert, desto geringer der Rückgang: Beta = $0,508$, $t = 6,116$, $p < 0,001$), BDI-II-Score bei T1 (je höher der Wert, desto stärker der Rückgang: Beta = $-0,402$, $t = -4,816$, $p < 0,001$) und Geschlecht (Frauen zeigten einen stärkeren Rückgang als Männer: Beta = $-0,125$, $t = -2,355$, $p = 0,021$); $F(3, 102) = 19,187$, $p < 0,001$; adjustiertes $R^2 = 0,348$.

AD-Gruppenvergleiche

Tabelle 2 zeigt die Vergleiche der Gruppen „AD 0-0“ versus „AD 0-1“. Die Behandlungsdauer war bei der Gruppe „AD 0-1“ um 6,9 Tage länger, diese Gruppe hatte tendenziell mehr Suizidversuche in der Anamnese. Keine Unterschiede fanden sich in Alter, Geschlecht, Arbeitslosigkeit, komorbider Angststörung und im BDI-II bei T0, T1, T2 und T3.

In Tabelle 3 werden die Unterschiede zwischen den Gruppen „AD 1-0“ versus „AD 1-1“ dargestellt. Die Gruppe „AD 1-1“ war häufiger arbeitslos und hatte häufiger Suizidversuche in der Anamnese. Die BDI-II-Werte waren in dieser Gruppe bei Entlassung (T2) und im Follow-up (T3) tendenziell höher, die Gruppe war auch tendenziell älter als Gruppe „AD 1-0“. In Geschlechtsverteilung, Behandlungsdauer, komorbider Angststörung, BDI-II bei T0 und T1 unterschieden sich die beiden Gruppen nicht.

Die Einnahme von AD ging bei T1 und T2 mit tendenziell stärkerer Depressivität einher. Um diesen Zusammenhang näher zu beleuchten, wurde die Häufigkeit der AD-Verordnung in den vier Quartilen der BDI-II-Verteilungen bei T1 und T2 betrachtet. Abbildung 1 zeigt, dass bei Beginn der Behandlung mit wachsender Depres-

Tabelle 2. Vergleiche der Gruppen „AD 0-0“ versus „AD 0-1“ mit t-Tests bzw. χ^2 -Tests

	„AD 0-0“	„AD 0-1“	t (df)	χ^2 (df)	p
Alter, Jahre; \bar{x} (SD) ^a	35,7 (13,6)	37,1 (13,3)	-0,729 (292)	–	0,467
Geschlechtsverteilung, N (%)	♂ 94 (40,2) ♀ 140 (59,8)	♂ 27 (45,0) ♀ 33 (55,0)	–	0,460 (1)	0,498
Behandlungsdauer, Tage; \bar{x} (SD) ^b	56,1 (19,1)	63,0 (21,2)	-2,396 (287)	–	0,017
BDI-II (T0), \bar{x} (SD) ^c	33,5 (9,5)	34,4 (6,2)	-0,348 (122)	–	0,729
BDI-II (T1), \bar{x} (SD) ^a	29,4 (9,8)	31,5 (9,4)	-1,510 (292)	–	0,132
BDI-II (T2), \bar{x} (SD) ^b	10,7 (8,9)	12,3 (9,2)	-1,226 (287)	–	0,221
BDI-II (T3), \bar{x} (SD) ^d	16,0 (11,6)	17,5 (11,5)	-0,723 (188)	–	0,471
Arbeitslosigkeit, N (%) ^a	49 (20,9)	13 (21,7)	–	0,015 (1)	0,902
Suizidversuche, N (%) ^a	27 (11,5)	12 (20,0)	–	2,972 (1)	0,085
Angststörung, N (%) ^a	48 (20,5)	16 (26,7)	–	1,062 (1)	0,303

^a N („AD 0-0“) = 234, N („AD 0-1“) = 60. ^b Nur reguläre Entlassungen; N („AD 0-0“) = 230, N („AD 0-1“) = 59. ^c N („AD 0-0“) = 110, N („AD 0-1“) = 14. ^d Nur reguläre Entlassungen; N („AD 0-0“) = 150, N („AD 0-1“) = 40.

Tabelle 3. Vergleiche der Gruppen „AD 1-0“ versus „AD 1-1“ mit t-Tests bzw. χ^2 -Tests

	„AD 1-0“	„AD 1-1“	t (df)	χ^2 (df)	p
Alter, Jahre; \bar{x} (SD) ^a	39,4 (14,0)	42,9 (12,1)	-1,975 (116) ^e	–	0,051
Geschlechtsverteilung, N (%)	♂ 32 (41,6) ♀ 45 (58,4)	♂ 94 (41,0) ♀ 135 (59,0)	–	0,006	0,937
Behandlungsdauer, Tage; \bar{x} (SD) ^b	60,1 (18,1)	63,0 (20,9)	-0,759 (284)	–	0,449
BDI-II (T0), \bar{x} (SD) ^c	36,7 (8,3)	35,8 (8,4)	0,524 (103)	–	0,601
BDI-II (T1), \bar{x} (SD) ^a	32,0 (10,1)	33,5 (10,0)	-1,147 (304)	–	0,252
BDI-II (T2), \bar{x} (SD) ^b	10,1 (8,0)	12,4 (9,2)	-1,914 (284)	–	0,057
BDI-II (T3), \bar{x} (SD) ^d	16,0 (11,9)	19,3 (12,5)	-1,777	–	0,077
Arbeitslosigkeit, N (%) ^a	7 (9,1)	68 (29,7)	–	13,221 (1)	<0,001
Suizidversuche, N (%) ^a	5 (6,5)	37 (16,2)	–	4,544 (1)	0,033
Angststörung, N (%) ^a	17 (22,1)	41 (17,9)	–	0,654 (1)	0,419

^a N („AD 1-0“) = 77, N („AD 1-1“) = 229. ^b Nur reguläre Entlassungen; N („AD 1-0“) = 75, N („AD 1-1“) = 211. ^c N („AD 1-0“) = 39, N („AD 1-1“) = 66. ^d Nur reguläre Entlassungen; N („AD 1-0“) = 59, N („AD 1-1“) = 152. ^e t-Test bei Varianzungleichheit.

sivität die Wahrscheinlichkeit der Einnahme von AD ansteigt ($N = 600$; $\chi^2 = 21,606$, $df = 3$, $p < 0,001$); bei Entlassung verhielt es sich – trotz wesentlich geringerer BDI-II-Werte – genauso ($N = 575$; $\chi^2 = 9,431$, $df = 3$, $p = 0,024$).

Zu einem Teil tragen vermutlich auch Nebenwirkungen der AD zu diesem Effekt bei, deren schädliche Folgen für sexuelle Funktionen bekannt ist [Rothmore, 2020]; das BDI-II-Item 21 zielt auf sexuelles Interesse und zeigte bei T1 und T2 die deutlichsten Unterschiede (signifikant erhöhte Scores bei Patient*innen, die AD einnahmen; siehe Online-Supplement-Material, verfügbar unter www.karger.com/doi/10.1159/000528902).

Drop-out-Analysen

Behandlungsabbrüche

Die 25 Patient*innen, bei denen es zu vorzeitigen Behandlungsabbrüchen kam, waren im Vergleich mit den 575 Patient*innen, die regulär entlassen wurden, tenden-

ziell älter (43,5 vs. 38,9 Jahre; $t = -1,685$, $df = 598$, $p = 0,093$), hatten eine kürzere Behandlungsdauer (25,8 vs. 60,0 Tage; $t = 8,352$, $df = 598$, $p < 0,001$), hatten bei T1 höhere Scores im BDI-II (37,3 vs. 31,3; $t = -2,976$, $df = 598$, $p = 0,003$), nahmen sowohl bei Aufnahme (80,0 vs. 49,7%; $\chi^2 = 8,779$, $df = 1$, $p = 0,003$) als auch bei Entlassung (76,0 vs. 47,0%; $\chi^2 = 8,095$, $df = 1$, $p = 0,004$) häufiger AD ein und hatten häufiger Suizidversuche in der Anamnese (28,0 vs. 12,9%; $\chi^2 = 4,697$, $df = 1$, $p = 0,030$). Bei Arbeitslosigkeit, komorbiden Angststörungen, Geschlechtsverteilung und BDI-II-Score bei T0 zeigten sich keine Unterschiede.

Drop-out im Follow-up

Die 401 Teilnehmer*innen am Follow-up waren älter als die Patient*innen, die nicht teilnahmen (40,5 vs. 35,2 Jahre; $t = -4,512$, $df = 573$, $p < 0,001$). Hinsichtlich Geschlechtsverteilung, Behandlungsdauer, Zugehörigkeit

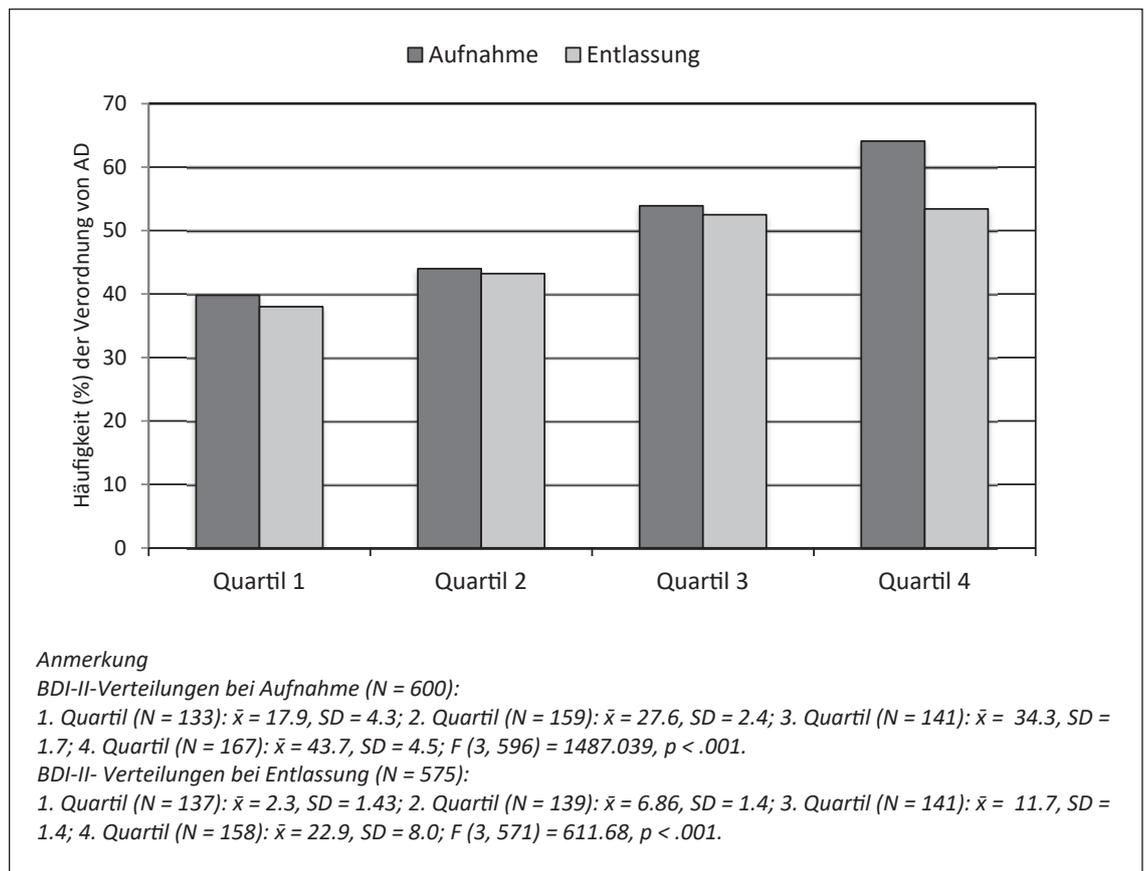


Abb. 1. Häufigkeit der Verordnung von AD in den vier Quartilen der BDI-II-Verteilungen bei Aufnahme und Entlassung.

zu den vier AD-Gruppen, BDI-II-Scores bei T0, T1, T2, Arbeitslosigkeit, Suizidversuchen und komorbider Angststörung gab es keine signifikanten Unterschiede.

Wiederaufnahmen

41 (6,8%) der 600 Patient*innen wurden zu einem späteren Zeitpunkt erneut wegen einer Depression aufgenommen (40 davon waren regulär entlassen worden). Eine SMRA mit Wiederaufnahme (ja vs. nein) als abhängiger Variable und BDI-II bei T1, dem Rückgang im BDI-II (T2 minus T1), der Einnahme von AD bei T1 bzw. T2, Alter, Geschlecht, Behandlungsdauer, Arbeitslosigkeit, Suizidversuchen in der Vorgeschichte sowie komorbide Angststörung als Prädiktoren ergab, dass die Verordnung von AD bei T2 ($Beta = 0,161$, $t = 3,924$, $p < 0,001$) und Arbeitslosigkeit ($Beta = 0,097$, $t = 2,375$, $p = 0,018$) mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit der Wiederaufnahme einher gingen ($F[2, 579] = 11,686$, $p < 0,001$, adjustiertes $R^2 = 0,035$). Alle anderen Prädiktoren waren in-signifikant.

Diskussion

Die Patient*innen zeigten sowohl bei Entlassung als auch ein halbes Jahr danach im BDI-II im Vergleich zur Aufnahme einen starken Rückgang der Depressivität, der gemäß der für den BDI-II gesetzten Cut-off-Grenzen als Rückgang von einer schweren zu einer leichten Depression interpretiert werden kann (siehe Tabelle 1). Das spricht für die Wirksamkeit der vollstationären Behandlung, insbesondere im Vergleich mit der Wartelisten-Kontrollgruppe. Der leichte Rückgang der Depressivität während der Wartezeit ist vermutlich ein Placebo-Effekt, der mit der Hoffnung auf Besserung durch die beginnende Behandlung verbunden ist. Gegen eine Spontanremission zur Erklärung der Symptommrückgänge während der Wartezeit bzw. während der Behandlung spricht das Fehlen eines positiven Zusammenhangs zwischen Symptommrückgang und Dauer. Die zentrale Frage der vorliegenden Arbeit ist, inwiefern AD zu dem Behandlungserfolg beitragen.

Unsere Ergebnisse zeigen wiederholt *positive* Zusammenhänge zwischen AD-Einnahme und Depressivität.

Die Wahrscheinlichkeit der Verordnung eines AD steigt mit der Schwere der Depressivität an; dies wurde schon früher beobachtet [Huber und Liebler, 2006] und ergibt sich auch aus den Leitlinienempfehlungen. Neben den erhöhten Scores im BDI-II (vgl. Abb. 1) fanden sich in unseren Daten auch noch weitere Zusammenhänge mit AD-Verordnungen: Suizidversuche in der Anamnese, häufigere Wiederaufnahmen [vgl. Hengartner et al., 2019], mehr vorzeitige Behandlungsabbrüche, längere Behandlungsdauer.

Patient*innen, die ohne AD zur Aufnahme erschienen und erst während der Behandlung ein AD erhielten (Gruppe „AD 0-1“), hatten eine um ca. 1 Woche längere Behandlungsdauer als solche, die durchgehend ohne AD behandelt wurden (Gruppe „AD 0-0“). Die längere Behandlungsdauer kann einerseits ein Hinweis auf eine schwierigere Behandlung sein, andererseits könnte sie die Folge der Eindosierung des Medikaments sein. Patient*innen, die bereits bei Aufnahme ein AD einnahmen und durchgehend mit AD weiterbehandelt wurden (Gruppe „AD 1-1“), zeigten im Vergleich mit den Patient*innen, bei denen das AD abgesetzt wurde (Gruppe „AD 1-0“), einige Risikofaktoren (häufigere Arbeitslosigkeit, häufigere Suizidversuche), außerdem waren sie tendenziell älter und wiesen im BDI-II bei T2 und T3 tendenziell höhere Scores auf. Da frühere Suizidversuche der sicherste Prädiktor für künftige Suizidversuche sind [Simon et al., 2018], spielt hierbei möglicherweise auch die Sorge eine Rolle, mit dem etwaigen Absetzen des AD das Suizidrisiko zu erhöhen. Weder scheint das Absetzen von AD zu einer Verschlechterung des Behandlungsergebnisses zu führen, noch scheint das Ansetzen von AD einen therapeutischen Vorteil zu bringen (entgegen der weit verbreiteten Denkfigur [z.B. Schnell, 2013], dass Patient*innen durch die Gabe von AD stärker von Psychotherapie profitieren oder überhaupt erst psychotherapiefähig würden).

Die SMRA erbrachten keinen Hinweis auf einen Beitrag der AD bei dem Rückgang der Depressivität, weder während der Behandlung noch sechs Monate danach. Das trifft sowohl auf die Gesamtstichprobe als auch auf die Subgruppe der schwer Depressiven zu. Einige möglicherweise konfundierende Variablen (vor allem Höhe der Ausgangswerte im BDI-II, Alter, Geschlecht, Behandlungsdauer, Arbeitslosigkeit, Suizidversuche in der Vorgeschichte, komorbide Angststörungen), die Einfluss auf das Ausmaß des Rückgangs der Scores im BDI-II haben können, wurden kontrolliert. Es zeigten sich bei den Ausgangswerten starke Regressionseffekte („Regression to the Mean“ [Yu und Chen, 2014]) sowie – nur für den Rückgang von T1 zu T3 – Einflüsse von BDI-II-Score bei T2, Alter und Arbeitslosigkeit (Gesamtstichprobe) bzw. Geschlecht (schwer Depressive). Trotz der statistischen Kontrolle konfundierender Variablen war die AD-Ver-

ordnung weder bei Entlassung noch beim Follow-up ein signifikanter Prädiktor für den Rückgang der Depression.

Unsere Ergebnisse passen zu denen von Blom et al. [2007]. Diese verglichen vier Gruppen depressiver Patienten, die entweder mit AD (Nefazodon), interpersoneller Psychotherapie (IPT), einer Kombination aus IPT und AD oder einer Kombination aus IPT und einem Placebo behandelt wurden. Es wurde kein Unterschied im Ergebnis zwischen IPT mit versus ohne AD festgestellt; gleichzeitig war die Kombination von IPT und AD mit einem stärkeren Behandlungseffekt verbunden als mit AD allein. Die Autoren ziehen den (etwas ironischen) Schluss, dass eine Kombinationsbehandlung aus Psychotherapie und AD einer Monotherapie nur dann überlegen ist, wenn AD mit Psychotherapie ergänzt werden, nicht umgekehrt.

Die Verordnung von AD könnte als ein „psychosozialer Marker“ für schwere, schwierig zu behandelnde und prognostisch ungünstige Formen der Depression interpretiert werden. Möglicherweise wird das ärztliche Verschreibungsverhalten dadurch beeinflusst: Je größer das Leiden der Patient*innen, desto größer der Wunsch der Behandler*innen bzw. der auf sie wirkende Druck, eine schnelle Hilfe anzubieten – zumal die Wirksamkeit von AD an den medizinischen Fakultäten gelehrt wird und die Wartezeit für einen ambulanten Psychotherapieplatz, vor allem in ländlichen Regionen, viele Monate beträgt [Bundespsychotherapeutenkammer, 2018]. Ein weiteres Motiv für die Verschreibung von AD könnte auch die Sorge sein, sich juristisch angreifbar zu machen, wenn es bei Abweichen von den Leitlinienempfehlungen zu Komplikationen kommt (z.B. Suizidversuch): Eine Befragung unter 515 Psychiater*innen [Mendel et al., 2010] zeigte, dass diese ihren depressiven Patient*innen wesentlich häufiger AD verordnen, als sie selbst im Falle eines vergleichbaren Zustandes einnehmen würden: »[...] psychiatrists might hesitate to recommend the more risky option (for example ‚wait and see‘) to the patient, because they might be held accountable for negative consequences [...] of this decision« [Mendel et al., 2010, S. 445]. Die Verordnung von AD führt bei den Behandler*innen vermutlich kurzfristig zu einer Entlastung. Es ist jedoch nicht erkennbar, dass damit ein Rückgang der Depressivität verbunden ist. Im Gegenteil, die Verordnung von AD scheint in unserer Stichprobe eher mit einem schlechteren Krankheitsverlauf einherzugehen, wie auch frühere Arbeiten zeigten [vgl. Vittengl, 2017; Hengartner et al., 2018, 2019]. Es wurde ferner gezeigt, dass Patient*innen, denen AD verordnet wurden, nach einer vollstationären Behandlung seltener eine ambulante Psychotherapie planen [Huber und Liebler, 2006], was mit der oben genannten Orientierung auf ein biologisches Krankheitsverständnis zusammenhängen [Schroder et al., 2020] und zu einer ungünstigeren Prognose führen könnte.

Da die Serotoninhypothese der Depression unhaltbar ist [Bundesärztekammer et al., 2022; Moncrieff et al., 2022, S. 66], bleibt der Placebo-Effekt der einzige empirisch gesicherte Wirkmechanismus von AD [Kirsch et al., 2008; Cipriani et al., 2018; Stone et al., 2022]; diskutiert wird gegenwärtig, ob es darüber hinaus andere Wirkfaktoren geben könnte, z.B. die Neuroplastizitätshypothese [Liu et al., 2017]. Umso mehr stellt sich die Frage, warum wir in unserer Studie keinen Placebo-Effekt der AD beobachten konnten. Zur Erklärung gibt es zwei sich ergänzende Hypothesen: (1) Ein großer Teil der Patient*innen unserer Stichprobe hat die Erfahrung gemacht, dass sie trotz AD depressiv wurden bzw. blieben; (2) das oben beschriebene, zu Beginn der Behandlung entwickelte psychosoziale Modell zur Erklärung der Depression macht die Erkrankung für die Betroffenen aus ihrer aktuellen Lebenssituation und ihrer Biographie heraus verstehbar. Die Stärke des Placebo-Effekts hängt entscheidend von den jeweiligen situativen Bedingungen ab; die Erwartung der Patient*innen ist dabei eine wesentliche Komponente [Enck et al., 2013]. Da die oben genannten Faktoren wenig Raum dafür lassen, Hilfe von AD zu erwarten, kann dadurch ein Placebo-Effekt verhindert worden sein.

Die oben zitierten Metaanalysen, die viele RCTs an Tausenden von Proband*innen zusammenfassen [Kirsch et al., 2008; Cipriani et al., 2018; Stone et al., 2022], demonstrieren eine Wirkung von AD in der Akutbehandlung von schweren Depressionen. Bei einigen (wenigen) RCTs wurden auch Langzeiteffekte 6–8 Monate nach der Akutbehandlung beobachtet [Deshauer et al., 2008]. Wie sind unsere Ergebnisse mit dieser Datenlage in Einklang zu bringen? Wie oben gezeigt, ist unsere Beobachtung kein Einzelfall [vgl. Goldberg et al., 1998; Dinger et al., 2015; Zeeck et al., 2016]. Es ist denkbar, dass es – trotz der Kontrolle einiger möglicherweise konfundierender Variablen – weitere, in unserem Design nicht berücksichtigte Störvariablen gibt, die erklären könnten, warum eine gegebene Wirksamkeit der AD mit unseren Daten statistisch nicht nachweisbar war (siehe unten). Es gibt allerdings auch eine kontroverse Diskussion um die Methodik der RCTs. Wie bereits erwähnt, handelt es sich dabei um eine anspruchsvolle, komplexe Forschungsstrategie, die insbesondere bei Arzneimittel-Wirksamkeitsstudien eingesetzt wird und mit der ziemlich sicher der rein pharmakologische Effekt von allen anderen Effekten zu trennen ist. Das setzt allerdings u.a. voraus, dass die Doppelblindbedingung eingehalten wird. Es wurde bereits vor langer Zeit gezeigt [Rabkin et al., 1986], dass dies bei der Untersuchung von AD nicht der Fall ist; aufgrund der Nebenwirkungen können sowohl Patient*innen als auch Untersucher*innen relativ gut erkennen, ob das Placebo oder das Verum verwendet wird [Baethge et al., 2013; Kirsch, 2019]. Margraf et al. [1991] wiesen darauf hin, dass die Einhaltung der Doppelblindbedingung entschei-

dend für die Effektivität dieser Strategie ist, und schlugen die Verwendung sogenannter „aktiver Placebos“ vor; das sind Placebos, die eine pharmakologische Wirkung haben, die den Nebenwirkungen von AD gleicht. Dadurch wird es bei einem RCT schwerer, Placebo und Verum zu unterscheiden. In den (wenigen) RCTs, bei denen AD mit aktiven Placebos verglichen wurden, verschwand der Unterschied zwischen AD und Placebo [Moncrieff et al., 2004]. Die Tragweite dieses methodischen Problems zeigt sich auch in der aktuellen Arbeit von Stone et al. [2022], die berichten, dass lediglich 15% aller mit AD behandelten Patient*innen von diesen Medikamenten über den Placebo-Effekt hinaus profitieren; dabei weisen sie ausdrücklich auf die Möglichkeit hin, dass selbst diese Differenz die Folge der unbeabsichtigten Entblindung bei den RCTs sein könnte. Darüber hinaus gibt es noch weitere methodische Probleme, z.B. die bereits erwähnte Publikationstendenz, minimale Unterschiede zwischen Verum- und Placebo-Gruppen an der Grenze zur klinischen Relevanz, Fehlinterpretation von Absetzeffekten als Rückfälle [Kirsch, 2016, 2019; Hengartner, 2017; Munkholm et al., 2019]. Verfälschungen durch die Publikationstendenz wurden immerhin durch die Einführung von Studienregistern begrenzt, wenn auch noch nicht aufgehoben [Turner et al., 2022]. Die Aussagekraft von RCTs in der AD-Forschung könnte durch den konsequenten Einsatz aktiver Placebos erheblich gesteigert werden; zusätzlich sollten die Einschätzungen von Patient*innen und Behandler*innen bezüglich des Inhalts der verwendeten Tabletten (Placebo vs. Verum) vor der Entblindung dokumentiert und bei der Auswertung als statistische Kovariaten kontrolliert werden. Weitere Möglichkeiten zur Kontrolle des Breaking-Blind-Effekts wurden beschrieben [Even et al., 2000]. Aufgrund der gegenwärtigen Datenlage kann die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, dass AD in der Behandlung von Depression pharmakologisch nicht wirksam sind.

Limitationen

Design

Zwar haben naturalistische Studien wie unsere eine hohe ökologische und externe Validität, allerdings ergeben sich aus dem Design auch einige Nachteile, die es ausschließen, kausale Schlussfolgerungen zu ziehen. So wurden die AD-Gruppen nicht durch randomisierte Zuweisung gebildet; Rekrutierung, Behandlungsdauer, Pharmakotherapie etc. folgten keinem festgelegten Versuchsplan, sondern ergaben sich aus den Spezifika der individuellen Behandlungsverläufe. Wie oben beschrieben, scheinen Patient*innen, die mit AD behandelt werden, sich von denen zu unterscheiden, bei denen kein AD eingesetzt wurde; sie sind depressiver und sprechen weniger gut auf die Behandlung an. Denkbar sind weitere, von uns nicht kontrollierte konfundierende Variablen wie schwe-

re körperliche Krankheiten, chronische Partnerschaftskonflikte oder Unzufriedenheit am Arbeitsplatz. Es fanden keine systematischen Serumspiegelbestimmungen statt. Es gibt keine systematischen Informationen darüber, was in den sechs Monaten zwischen T2 und T3 geschah, z.B. fehlen Angaben über therapeutische Maßnahmen oder psychosoziale Belastungsfaktoren.

Primary Outcome Measure

Wir verwendeten mit dem BDI-II ein Selbstbeurteilungsinstrument. Dessen Validität hängt von der Fähigkeit zur Introspektion ab; in einigen (seltenen) Fällen war diese – möglicherweise als Folge der Depression – eingeschränkt, so dass der BDI-II-Score das tatsächliche Ausmaß der Depressivität unterschätzte.

Stichprobe

Die Stichprobe wurde aus depressiven Patient*innen gebildet, die gezielt eine verhaltenstherapeutisch ausgerichtete Station aufgesucht hatten. Von daher kann man eine hohe Motivation für Psychotherapie und eine weniger hohe Motivation für die Einnahme von AD annehmen. Das wäre zwar einerseits repräsentativ für die Gesamtbevölkerung [Angermeyer et al., 2017], andererseits nicht unbedingt repräsentativ für die Gesamtheit aller Psychiatriepatient*innen. Auch könnte sich unsere Stichprobe von Teilnehmer*innen an RCTs unterscheiden, die möglicherweise stärker auf Hilfe durch AD hoffen und sich deswegen entscheiden, an einer Medikamentenstudie teilzunehmen.

Schlussfolgerung

In dieser naturalistischen Studie ließen sich trotz statistischer Kontrolle wichtiger, potentiell konfundierender Variablen keine Hinweise auf die Unterstützung der stationären Psychotherapie von Depression durch AD finden. Je ausgeprägter die Depressivität war, desto grö-

ßer war die Wahrscheinlichkeit der Anordnung von AD, ohne dass dabei eine therapeutische Wirkung der AD erkennbar war. Unsere Befunde sollten in weiteren naturalistischen Studien unter Einbeziehung zusätzlicher Störvariablen überprüft werden. Die Aussagekraft von RCTs sollte durch die Kontrolle des Breaking-Blind-Effekts verbessert werden.

Statement of Ethics

Die Studie wurde unter der Nummer 2014346 mit einem positiven Votum der Ethik-Kommission der Ärztekammer Nordrhein versehen. Alle Patient*innen wurden über die Ziele der Studie aufgeklärt und haben sich schriftlich zur Teilnahme bereiterklärt.

Conflict of Interest Statement

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Funding Sources

Die Studie wurde nicht gefördert.

Author Contributions

R. Maß: Ursprüngliche Idee, Konzeption der Studie, statistische Auswertung, Federführung beim Verfassen und Überarbeiten des Manuskripts. R. Maß, K. Backhaus und M. Szeliés: Datenerhebung. K. Backhaus, M. Szeliés und B.K. Unkelbach: Diskussion und Interpretation der Ergebnisse, Mitarbeit bei der Fertigstellung des Manuskripts. B.K. Unkelbach: Supervision der Studie.

Data Availability Statement

Die Daten, auf denen die Ergebnisse der Studie beruhen, können beim korrespondierenden Autor mit Begründung angefragt werden.

Literatur

- Angermeyer MC, van der Auwera S, Carta MG, Schomerus G. Public attitudes towards psychiatry and psychiatric treatment at the beginning of the 21st century: a systematic review and meta-analysis of population surveys. *World Psychiatry*. 2017;16(1):50–61.
- Baethge C, Assall OP, Baldessarini RJ. Systematic review of blinding assessment in randomized controlled trials in schizophrenia and affective disorders 2000–2010. *Psychother Psychosom*. 2013;82(3):152–160.
- Beck AT, Steer RA, Brown GK. *Beck-Depressions-Inventar II (Deutsche Bearbeitung von Hautzinger M, Keller F, Kühner C)*. Frankfurt/Main: Pearson Clinical and Talent Assessment; 2006.
- Blom MBJ, Jonker K, Dusseldorp E, Spinhoven P, Hoencamp E, Haffmans J, et al. Combination treatment for acute depression is superior only when psychotherapy is added to medication. *Psychother Psychosom*. 2007;76(5):289–297.
- Bschor T, Bonnet U, Pitzer M, Baethge C, Lieb K, Gertz HJ, et al. Absetzen von Antidepressiva: Absetzsymptome und Rebound-Effekte. *Nervenarzt*. 2022;93(1):93–101.
- Buckman JEJ, Saunders R, Cohen ZD, Barnett P, Clarke K, Ambler G, et al. The contribution of depressive “disorder characteristics” to determinations of prognosis for adults with depression: an individual patient data meta-analysis. *Psychol Med*. 2021;51(7):1068–81.
- Buckman JEJ, Saunders R, Stott J, Cohen ZD, Arundell LL, Eley TC, et al. Socioeconomic indicators of treatment prognosis for adults with depression. A systematic review and individual patient data meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2022;79(5):406–16.
- Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung*, Version 3.0. 2022.

- Bundespsychotherapeutenkammer. **Studie: Ein Jahr nach der Reform der Psychotherapie-Richtlinie. Wartezeiten** 2018. Berlin: BPTK; 2018. www.bptk.de/wp-content/uploads/2019/01/20180411_bptk_studie_wartezeiten_2018.pdf.
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018;391(10128):1357–66.
- Deshauer D, Moher D, Fergusson D, Moher E, Sampson M, Grimshaw J. Selective serotonin reuptake inhibitors for unipolar depression: a systematic review of classic long-term randomized controlled trials. *Can Med Assoc J*. 2008;178(10):1293–301.
- Dinger U, Köhling J, Klipsch O, Ehrental JC, Nikendei C, Herzog W, et al. Tagesklinische und stationäre Psychotherapie der Depression (DIP-D): Sekundäre Erfolgsmaße und Katamneseergebnis einer randomisiert-kontrollierten Pilotstudie. *Psychother Psych Med*. 2015;65(7):261–7.
- Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(3):191–204.
- Even C, Siobud-Dorocant E, Dardennes RM. Critical approach to antidepressant trials. Blindness protection is necessary, feasible and measurable. *Br J Psychiatry*. 2000;177:47–51.
- Fava GA. Can long-term treatment with antidepressant drugs worsen the course of depression? *J Clin Psychiatry*. 2003;64(2):123–33.
- Goldberg D, Privett M, Ustun B, Simon G, Linden M. The effects of detection and treatment on the outcome of major depression in primary care: a naturalistic study in 15 cities. *Br J Gen Pract*. 1998;48(437):1840–4.
- Hengartner MP. Methodological flaws, conflicts of interest, and scientific fallacies: implications for the evaluation of antidepressants' efficacy and harm. *Front Psychiatry*. 2017;8:275.
- Hengartner MP, Angst J, Rössler W. 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;87(3):181–3.
- Hengartner MP, Passalacqua S, Andreae A, Heinsius T, Hepp U, Rössler W, et al. Antidepressant use during acute inpatient care is associated with an increased risk of psychiatric rehospitalisation over a 12-month follow-up after discharge. *Front Psychiatry*. 2019;10:79.
- Hengartner MP, Amendola S, Kaminski JA, Kindler S, Bschor T, Ploderl M. Suicide risk with selective serotonin reuptake inhibitors and other new-generation antidepressants in adults: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Epidemiol Community Health*. 2021;75(6):523–30.
- Hiller G, Voderholzer U. Nebenwirkungen von Antidepressiva. *Psychiatr Psychother up-2date*. 2012;6(3):149–64.
- Huber TJ, Liebler A. Einsatz von Antidepressiva bei depressiven Patienten in stationärer Psychotherapie. *Nervenheilkunde*. 2006;25(5):368–71.
- Kirsch I. Der Placeboeffekt in der antidepressiven Behandlung. *Verhaltenstherapie*. 2016;26(1):55–61.
- Kirsch I. Placebo effect in the treatment of depression and anxiety. *Front Psychiatry*. 2019;10:407.
- Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the food and drug administration. *PLoS Med*. 2008;5(2):e45.
- Kreiß C. Wer zahlt, schafft an? Folgen der zunehmenden Drittmittelfinanzierung. In: Keller A, Staack S, Tschaut A, editors. *Von Pakt zu Pakt? Perspektiven der Hochschul- und Wissenschaftsfinanzierung (GEW-Materialien aus Hochschule und Forschung, 123)*. Bielefeld: W. Bertelsmann Verlag; 2017. p. 91–101.
- Liu B, Liu J, Wang M, Zhang Y, Li L. From serotonin to neuroplasticity: evolution of theories for major depressive disorder. *Front Cell Neurosci*. 2017;11:305.
- Lohse MJ, Seifert J, Bleich S. Psychopharmaka. In: Ludwig WD, Mühlbauer B, Seifert R, editors. *Arzneiverordnungs-Report 2021*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2021. p. 689–725.
- Margraf J, Ehlers A, Roth WT, Clark DB, Sheikh J, Agras WS, et al. How “blind” are double-blind studies? *J Consult Clin Psychol*. 1991;59(1):184–7.
- Maß R, Backhaus K, Hestermann D, Balzer C, Szelies M. Inpatient treatment decreases depression but antidepressants may not contribute. A prospective quasi-experimental study. *Compr Psychiatry*. 2019;94:152124.
- Mendel R, Hamann J, Traut-Mattausch E, Buhner M, Kissling W, Frey D. “What would you do if you were me, doctor?": randomised trial of psychiatrists' personal v. professional perspectives on treatment recommendations. *Br J Psychiatry*. 2010;197(6):441–7.
- Moncrieff J, Wessely S, Hardy R. Active placebos versus antidepressants for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;2004(1):CD003012.
- Moncrieff J, Cooper RE, Stockmann T, Amendola S, Hengartner MP, Horowitz MA. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Mol Psychiatry*. 2022.
- Morris SB, DeShon RP. Combining effect size estimates in meta-analysis with repeated measures and independent-groups designs. *Psychol Methods*. 2002;7(1):105–25.
- Munkholm K, Paludan-Müller AS, Boesen K. Considering the methodological limitations in the evidence base of antidepressants for depression: a reanalysis of a network meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(6):e024886.
- Nübel J, Müllender S, Hapke U, Jacobi F. Epidemie der Depression? Prävalenzentwicklung und Inanspruchnahme von Hilfs- und Versorgungsangeboten. *Nervenarzt*. 2019;90(11):1177–86.
- Rabkin JG, Markowitz JS, Stewart J, McGrath P, Harrison W, Quitkin FM, et al. How blind is blind? Assessment of patient and doctor medication guesses in a placebo-controlled trial of imipramine and phenelzine. *Psychiatry Res*. 1986;19(1):75–86.
- Reutfors J, Andersson TML, Tanskanen A, DiBernardo A, Li G, Brandt L, et al. Risk factors for suicide and suicide attempts among patients with treatment-resistant depression: nested case-control study. *Arch Suicide Res*. 2021;25(3):424–38.
- Rothmore J. Antidepressant-induced sexual dysfunction. *Med J Aust*. 2020;212(7):329–34.
- Schnell K. Depressionen verlernen: Modelle und Strategien für die Praxis. *DNP*. 2013;14(10):54–9.
- Schroder HS, Duda JM, Christensen K, Beard C, Bjorgvinsson T. Stressors and chemical imbalances: beliefs about the causes of depression in an acute psychiatric treatment sample. *J Affect Disord*. 2020;276:537–45.
- Simon GE, Johnson E, Lawrence JM, Rossom RC, Ahmedani B, Lynch FL, et al. Predicting suicide attempts and suicide deaths following outpatient visits using electronic health records. *Am J Psychiatry*. 2018;175(10):951–60.
- Stone MB, Yaseen ZS, Miller BJ, Richardville K, Kalaria SN, Kirsch I. Response to acute monotherapy for major depressive disorder in randomized, placebo controlled trials submitted to the US Food and Drug Administration: individual participant data analysis. *Brit Med J*. 2022;378:e067606.
- Ten Have M, Penninx BWJH, Tuithof M, van Dorsselaer S, Kleinjan M, Spijker J, et al. Duration of major and minor depressive episodes and associated risk indicators in a psychiatric epidemiological cohort study of the general population. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;136(3):300–12.
- Turner EH, Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, de Vries YA. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy: updated comparisons and meta-analyses of newer versus older trials. *PLoS Med*. 2022;19(1):e1003886.
- Vittengl JR. Poorer long-term outcomes among persons with major depressive disorder treated with medication. *Psychother Psychosom*. 2017;86(5):302–4.
- Yu R, Chen L. The need to control for regression to the mean in social psychology studies. *Front Psychol*. 2014;5:1574.
- Zarbock G. *Verhaltenstherapie Praxisbuch. Grundlagen und Anwendungen biografisch-systemischer Verhaltenstherapie. 4. Auflage*. Lengerich/Berlin: Pabst Science Publishers; 2017.
- Zeeck A, von Wietersheim J, Weiss H, Scheidt CE, Volker A, Helesic A, et al. Prognostic and prescriptive predictors of improvement in a naturalistic study on inpatient and day hospital treatment of depression. *J Affect Disord*. 2016;197:205–14.