

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Technischen Universität München  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. Förstl)

**Metaanalyse über die Anwendung atypischer Antipsychotika  
in der Therapie der rezidivierenden depressiven Störung**

Andrea C. Gaudchau

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der  
Technischen Universität München  
zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. St. M. Leucht

2. Univ.-Prof. Dr. J. Förstl

Die Dissertation wurde am 27.08.2013 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 26.02.2014 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>II</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Depression</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Evidenzbasierte Medizin</b> .....	<b>6</b>
<b>1.3 Systematischer Review bzw. Metaanalysen</b> .....	<b>8</b>
<b>1.4 Die Cochrane Collaboration</b> .....	<b>10</b>
<b>1.5 Atypische Antipsychotika</b> .....	<b>12</b>
1.5.1 Amisulprid.....	13
1.5.2 Aripiprazol.....	13
1.5.3 Olanzapin.....	15
1.5.4 Quetiapin.....	15
1.5.5 Risperidon.....	16
1.5.6 Ziel der Untersuchung.....	16
<b>2 Methodik</b> .....	<b>18</b>
<b>2.1 Studienauswahl</b> .....	<b>18</b>
2.1.1 Studiendesign.....	18
2.1.2 Studienteilnehmer.....	18
2.1.3 Interventionen.....	19
<b>2.2 Outcome-Parameter</b> .....	<b>20</b>
2.2.1 Primäre Outcomes.....	20
2.2.2 Sekundäre Outcomes.....	20
<b>2.3 Suchstrategie</b> .....	<b>21</b>
2.3.1 Elektronische Suche.....	21
2.3.2 Literaturverzeichnisse.....	22
2.3.3 Autoren.....	22
2.3.4 Herstellerfirma.....	22
<b>2.4 Datensammlung und Analyse</b> .....	<b>22</b>
2.4.1 Studienelektion.....	22
2.4.2 Datenextraktion und -handhabung.....	23
2.4.3 Bewertung des Risikos von Bias in den eingeschlossenen Studien.....	23
<b>2.5 Messung des Therapieeffektes</b> .....	<b>23</b>
2.5.1 Dichotome Daten.....	23
2.5.2 Kontinuierliche Daten.....	24
2.5.3 Veränderungsdaten versus Endpunktdaten.....	24
2.5.4 Normalverteilung.....	24
<b>2.6 Spezielle Studien</b> .....	<b>25</b>
2.6.1 Cross-over-Studien.....	25
2.6.2 Studien mit mehreren Behandlungsgruppen.....	25
<b>2.7 Umgang mit fehlenden Daten:</b> .....	<b>26</b>
2.7.1 Dichotome Daten.....	26
2.7.2 Kontinuierliche Daten.....	26
2.7.3 Fehlende statistische Daten.....	26
<b>2.8 Bewertung der Heterogenität:</b> .....	<b>27</b>
2.8.1 Publikationsbias.....	27
2.8.2 Statistische Mittelung der Ergebnisse.....	27
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>29</b>
<b>3.1 Ergebnisse der Suche:</b> .....	<b>29</b>
3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	29

3.1.2	Ausgeschlossene Studien.....	34
3.1.3	Randomisierung.....	34
3.1.4	Verblindung.....	34
3.1.5	Unvollständige Outcomedaten .....	35
3.1.6	Selektive Berichterstattung.....	35
3.1.7	Andere potentielle Quellen für Bias .....	36
<b>3.2</b>	<b>Atypische Antipsychotika im Vergleich zu Placebo bei Depression.....</b>	<b>48</b>
<b>3.3</b>	<b>Atypische Antipsychotika im Vergleich zu Antidepressiva bei Depression.....</b>	<b>55</b>
<b>3.4</b>	<b>Atypische Antipsychotika zusätzlich zu Antidepressiva im Vergleich zu Placebo zusätzlich zu Antidepressiva bei Depression .....</b>	<b>59</b>
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>69</b>
<b>4.1</b>	<b>Zusammenfassung der zentralen Ergebnisse .....</b>	<b>69</b>
4.1.1	Atypische Antipsychotika im Vergleich zu Placebo bei Depression .....	69
4.1.2	Atypische Antipsychotika im Vergleich zu Antidepressiva bei Depression .....	70
4.1.3	Atypische Antipsychotika zusätzlich zu Antidepressiva im Vergleich zu Placebo zusätzlich zu Antidepressiva bei Depression.....	71
<b>4.2</b>	<b>Einschränkungen.....</b>	<b>72</b>
<b>4.3</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>74</b>
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>77</b>
<b>6</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>88</b>
<b>7</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>89</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>90</b>

## **Abkürzungen:**

**APA:** American Psychological Association

**CGI:** Clinical Global Impression Scale

**DSM-III/-IV:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

**EPS:** Extrapyramidale Symptome

**F:** Frauen

**HAM-A:** Hamilton Anxiety Rating Scale

**HAM-D:** Hamilton Depression Rating Scale

**ICD-10:** International Classification of Diseases

**J:** Jahre

**KI:** Konfidenzintervall

**M:** Männer

**MADRS:** Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale

**MAO-Hemmer:** Monoaminoxidase-Hemmer

**MD:** Mean difference/ Mittlerer Unterschied

**N:** Anzahl

**onA:** Ohne nähere Angaben

**PET:** Positronenemissionstomographie

**SMD:** Standardized mean difference/ Standardisierter mittlerer Unterschied

**SNRI:** Serotonin-norepinephrin reuptake inhibitor/ Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

**SPECT:** Single-photon emission computed tomography/ Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie

**SSRI:** Selective serotonin reuptake inhibitor/ Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

**WHO:** World Health Organization/ Weltgesundheitsorganisation

# 1 Einleitung

## 1.1 Depression

Die Depression- nicht erst seit dem Tod des Fußballers Robert Enke oder dem amerikanischen Schriftsteller Foster Wallace ein viel diskutiertes Thema in der heutigen Gesellschaft. Wenn auch in der Laienpresse allgegenwärtig, weiß der Leser doch am Ende zu oft nicht wirklich, worum es sich bei dieser Erkrankung eigentlich handelt. Vielleicht auch dies ein Grund dafür, weshalb diese Volkskrankheit noch nicht den Sprung vom „Tabuthema“ zu einer allgemein akzeptierten Erkrankung geschafft hat.

Was ist nun also die Depression genau?

Schon in der Antike wurde der Begriff Melancholie=Schwarzgalligkeit im Corpus hippocraticum geprägt. Im späten Mittelalter entwickelten sich die Entstehungstheorien dieser Gemütslage von dieser biologischen Erklärung weg hin zu einer dämonologischen Interpretation. Die auch für uns noch richtungsweisende Zuordnung gelang Kraepelin 1913, welcher „die Arten der Melancholie als `depressive Zustände´ in das ´manisch-depressive Irresein`“ (Möller et al. 2007, S.1153) eingliederte.

Nach heutiger Einteilung psychischer Erkrankungen gehört die Depression zu den affektiven Störungen. Dabei handelt sich um „eine Krankheitsgruppe, bei der die Hauptsymptome in einer zumeist phasenhaften Veränderung der Stimmung (Affektivität) und der Antriebslage bestehen“ (Kasper et al. 2003, S.118).

In dieser werden nach der ICD-10-Klassifikation folgende wesentliche Krankheitsbilder unterschieden:

- manische Episode (F 30)
- bipolare affektive Störungen (F 31)
- depressive Episode (F 32)
- rezidivierende depressive Störungen (F 33)
- anhaltende affektive Störungen (F 34)

Die entsprechende Einteilung nach DSM-IV-Klassifikation ist die folgende:

-Bipolare Störung

-bipolar I (Manie, Depression/Manie)

-bipolar II (Depression/Hypomanie)

-zyklothyme Störung

-Depressive Sörung

-Major Depression (einzeln, rezidivierend)

-dysthyme Störung

(Möller et al. 2009, S.80)

Die Hauptsymptome der rezidivierenden depressiven Störung sind:

- depressive Stimmung
- Interesse-/Freudlosigkeit
- Antriebsstörung

Daneben gibt es eine Vielzahl von Nebensymptomen wie Schlafstörungen, Schuldgefühl, Konzentrationsschwäche, Appetitverlust, vermindertes Selbstwertgefühl und viele mehr. Doch auch somatisch spiegelt sich die Depression wider in Form von affektiver Starre, Früherwachen, Gewichtsverlust, Libidoverlust und psychomotorischer Hemmung. Selbst von Wahnideen und Halluzinationen können die Erkrankten betroffen sein. Aufgrund dieser Vielzahl an möglichen Symptomen lässt sich die rezidivierende depressive Störung auch nach dem Schweregrad, dem Vorhandensein bzw. Fehlen psychotischer oder somatischer Symptome und danach unterteilen, wie häufig es im Verlauf der Erkrankung zu Remissionen kommt.

Wichtig zu nennen an dieser Stelle ist auch die um den Faktor 40 erhöhte Suizidalität. 15% der Patienten mit schweren rezidivierenden depressiven Episoden suizidieren sich, wobei das Verhältnis Mann: Frau 3:1 beträgt. Das Vorhandensein von suizidalen Gedanken liegt mit 51-60% selbstverständlich noch weit über der Selbstmordrate (Reeves et al. 2008).

Die Ätiologie der Krankheit ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Derzeit geht man von einem bio-psycho-sozialen Krankheitsmodell aus (Kempe et al. 2009, S.107).

Hier scheint die Genetik eine entscheidende Rolle zu spielen; so liegt die Konkordanzrate bei eineiigen Zwillingen bei 50% und die Erkrankungswahrscheinlichkeit bei einem erkrankten Elternteil bei 15%.

Wichtige Entstehungstheorien auf der biologischen Ebene sind die Monoamindysregulationshypothese, die von gesunkenen Noradrenalin-, Serotonin- und Dopaminspiegeln ausgeht, die Annahme einer cholinergen/ adrenergen Dysbalance und eine Hypothalamus-Nebennierenrinden-Dysfunktion. Viele Studien haben sich auf Grund dieser Theorien mit dem Verhalten von Neurotransmittern befasst, darunter Norepinephrin, Serotonin, Acetylcholin und Gamma-Amino-Buttersäure. Es hat sich

jedoch in vielen Untersuchungen abgezeichnet, dass Dopamin eine entscheidende Rolle in der Entstehung der Depression spielt (Willner et al. 1995 aus Smeraldi et al. 1998). Diese Theorie passt sehr gut zu anderen Dopaminmangelsyndromen, welche sich durch psychomotorische Verlangsamung, Energiemangel und Antriebsmangel darstellen (Smeraldi et al. 1998). Haupthypothese bleibt jedoch weiterhin die der Serotonin-Noradrenalin-Dysbalance, denn „Studien wiesen bei depressiven Patienten im Vergleich zu Gesunden erniedrigte Konzentrationen insbesondere von Noradrenalin und Serotonin nach. Hauptunterstützung erfuhr diese Hypothese durch die Aufklärung des Wirkmechanismus der Antidepressiva, welche die Aminkonzentration im synaptischen Spalt entweder durch Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin und/oder Serotonin oder durch Blockade des Abbaus der genannten Neurotransmitter erhöhen. Auch für das typischerweise Depressionen auslösende Reserpin konnte eine Konzentrationsverringerung biogener Amine im Gehirn sowie die Entleerung der Noradrenalinspeicher in den präsynaptischen Vesikeln nachgewiesen werden.“ (Möller et al. 2009, S.81 f.). Inzwischen gab es jedoch Modifikationen dieser Theorie, da festgestellt wurde, dass neben einer Dysbalance der Transmitter auch die Dichte und Empfindlichkeit der Rezeptoren eine entscheidende Rolle spielen. „So zeigen Untersuchungen der neurobiochemischen Wirkungen der Antidepressiva, dass es nach der akuten Wirkung auf die Neurotransmission vor allem zu Empfindlichkeitsveränderungen der Rezeptoren kommt (u.a. Herabregulierung von  $\beta$ -Rezeptoren). Derzeit werden adaptive Veränderungen auf der Ebene der Rezeptor-gekoppelten Signaltransduktionsmechanismen („Second-messenger-System“) mit Effekten auf die Gen-Expression (über die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren) untersucht. Dies steht im Einklang mit der verzögert einsetzenden klinischen Wirkung („Wirklatenz der Antidepressiva“) (Möller et al., S. 81 f).

Doch auch psychosoziale Faktoren und Lebensereignisse („critical life events“) scheinen eine wichtige Rolle zu spielen.

Des Weiteren gibt es psychodynamische Theorien, die unter anderem von oralen Defiziten und Verlustängsten ausgeht, die durch ein entsprechendes späteres Schlüsselereignis reaktiviert werden.

Auch Kognitions- und Lerntheoretische Modelle bestehen. „Die kognitive Theorie von A.T. Beck sieht als Zentralproblem depressiver Erkrankungen eine Wahrnehmungs- und Interpretationseinseitigkeit, die durch negative Wahrnehmung der eigenen Person, der Umwelt und der Zukunft gekennzeichnet ist (sog. Kognitive Triade). Spezifischer und

unspezifischer Stress führe zur Aktivierung depressionstypischer Kognitionen wie Übergeneralisierung (Verallgemeinerung einzelner negativer Erfahrungen) oder selektiven Abstraktionen („Tunnelblick“). Das Konzept der „gelernten Hilflosigkeit“ basiert auf experimentellen Untersuchungen, die zeigten, dass die Konfrontation mit einem nicht veränderbaren, negativ belastenden Stimulus zu Hilflosigkeit mit Rückzugsverhalten, eingeschränkter Lernfähigkeit, Verschlechterung der Befindlichkeit und psychosomatischen Störungen führt.“ (Möller et al. 2009, S.84).

Die Entstehung der Depression ist also offensichtlich nicht vollständig geklärt. Eine mögliche Erklärung dafür, warum die Depression in der Gesellschaft so ausführlich diskutiert, aber leider sehr oft nicht nachvollzogen wird.

Hier ist folglich noch viel Forschungs- und Aufklärungsarbeit zu leisten, denn die Depression ist mit einer Lebenszeitprävalenz von 8,9% (Möller et al. 2007, S.1160) eine wahre Volkskrankheit. 320 Millionen Menschen weltweit leiden an einer Depression (Weissmann et al. 1996 aus Rapaport et al. 2006) und ihre Behandlung kostet alleine in den USA 83.1 Milliarden \$ pro Jahr (Weisler et al. 2008). Die Depression ist der zweithäufigste Grund für Arbeitsunfähigkeit und wird 2020 der häufigste sein (Cutler et al. 2009). Die Krankheit tritt das erste Mal mit durchschnittlich 27 Jahren auf. Bis zum 65. Lebensjahr durchlebt ein Erkrankter im Durchschnitt 4-6 Episoden mit einer mittleren Phasenlänge von 6-8 Monaten (Kasper et al. 2003, S.128).

Der Schweregrad einer Depression wird entsprechend der Forschungskriterien der ICD-10 (WHO 1994) nach der Anzahl der Haupt- und Nebensymptome bestimmt. Auch mit der Hilfe verschiedener Rating Skalen wie der Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) und der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) lässt sich die Ausprägung der Symptome festhalten.

Die Therapie der Depression zeichnet sich durch eine Vielzahl an Ansätzen und Medikamenten aus, wobei für jeden Patienten individuell ein passendes Therapiekonzept gefunden werden muss. Die Möglichkeiten reichen von psychologischen Therapieverfahren wie einer psychodynamisch-tiefenpsychologischen Therapie, einer interpersonellen Psychotherapie, einer kognitiven Verhaltenstherapie, Partner-/ Familientherapie und psycho-sozialen Interventionen bis zu biologischen Therapieverfahren. Hierunter fallen Schlafentzugsbehandlungen, Licht- und Elektrokonvulsionstherapien und schließlich die Pharmakotherapie.



Hier kommen vor allem tri- (Amitriptylin, Clomipramin) und tetrazyklische (Mirtazapin) Antidepressiva, SSRIs (=Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer: Fluoxetin, Citalopram), SNRIs (Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer: Venlafaxin) und MAO-Hemmer (Monoaminoxidase-Hemmer: Moclobemid) zum Einsatz. Wobei SSRIs und SNRIs als first line Therapie gelten (McIntyre et al. 2006). Oft vergehen jedoch mehrere Wochen bis es zu einer Verbesserung der Symptome kommt (Datto et al. 2008). Bei 29-46% der Patienten ist sogar gar kein Therapieeffekt zu sehen. Zusätzlich sprechen die Hälfte der Patienten, bei welchen das erste Antidepressivum nicht zu einer Symptomreduzierung geführt hat, auch nicht auf das zweite Medikament an. Diese dadurch quasi unbehandelten Patienten leiden dann unter einer noch höheren Morbidität und Mortalität und verursachen höhere Kosten (Corya et al. 2006). Daher ist es wichtig, bei Nichtanschlagen einer Therapie verschiedene Arzneimittelkombinationen auszuprobieren. Hierfür kommen ein Wechsel des Medikaments, eine Zusatz- oder eine Kombinationstherapie in Frage (Papakostas 2009). Auf Grund dieser verschiedenen Einsatzmöglichkeiten ist es nötig, die für die meisten Patienten beste Kombination zu finden (Goodwin et al. 2009). Dieser Aufgabe widmet sich auch diese Doktorarbeit.

Das Ansprechen auf die Medikamente dauert in der Regel etwa 2-3 Wochen (Datto et al. 2008). Es gibt jedoch auch Ausnahmen, in denen Patienten schneller eine Symptomverbesserung erfahren. Dies ist dann auch meist ein Zeichen für einen größeren Erfolg der Therapie (Stassen et al. 1993; Nierenberg et al. 2000 aus Amore 2001).

Die Nebenwirkungen dieser Arzneimittel sind vielfältig und reichen von anticholinergen Störungen (Mundtrockenheit, Obstipation) über psychologische Symptome (Unruhe, Müdigkeit) bis zu neurologischen Wirkungen (Tremor, Dyskinesie, zerebrale Krampfanfälle) (Möller et al. 2007, S.1179ff.).

Es ist folglich wichtig, Medikamente mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil zu finden. Einerseits um die Therapiebedingungen für die psychisch vorbelasteten Patienten zu verbessern, aber auch um die „relativ hohe Non-Compliance-Rate“ (Möller et al. 2007, S.1180) zu senken. Zudem ist die Rückfallrate dieser Erkrankung außergewöhnlich hoch (Robins und Regier 1991 aus Rapaport et al. 2006).

Dem neuen Ansatz, nämlich bei Non-Response atypische Antipsychotika einzusetzen, um die Nebenwirkungsrate zu mindern und trotzdem eine Symptomreduktion zu erreichen, widmet sich daher diese Doktorarbeit, vornehmlich basierend auf den

Ergebnissen und der Methodik der Arbeit „Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia.“ Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010;12 Article ID CD008121 Komossa K, Depping AM, Gaudchau A, Kissling W, Leucht S. In dieser Doktorarbeit gibt es aber den entscheidenden Unterschied, dass die Daten der einzelnen Antipsychotika im Gegensatz zu besagtem Review gepoolt dargestellt wurden. Das heißt, dass es hier um die Evaluierung der atypischen Antipsychotika bei Depression als Gruppe geht. Ferner wurde als Effektstärkenmaß anstelle des Quotenverhältnisses (Odds Ratio) das relative Risiko (Risk Ratio) angewendet.

### **1.2 Evidenzbasierte Medizin**

Evidenzbasierte Medizin steht dafür, dass bei jeder Behandlung patientenorientierte Entscheidungen auf der Grundlage empirisch nachgewiesener Wirksamkeit getroffen werden. Der Begriff `evidence-based medicine` wurde von David Sackett, einem kanadischen Mediziner und Gründer einer Universitätsabteilung für Epidemiologie und Biostatistik, das erste Mal verwendet. Er definierte den Begriff folgendermaßen: „Evidenzbasierte Medizin ist der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten, externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten. Die Praxis der Evidenzbasierten Medizin bedeutet die Integration individueller klinischer Expertise mit der bestmöglichen externen Evidenz aus systematischer Forschung (...)“ (Sackett et al. 1996).

Bei der Einführung des Konzepts in Deutschland unterlief den Verfassern allerdings ein Übersetzungsfehler. Heißt `evidence` im Englischen soviel wie Beweis, Beleg oder Hinweis, hat es im Deutschen die Bedeutung von Offensichtlichkeit (die keines Beweises bedarf).

Die externe Evidenz beruht auf klinischen Studien und medizinischen Veröffentlichungen.

Die Suche, das Verständnis und die Interpretation der entsprechenden Studien sind ein langer Prozess. Es gibt 10.000 medizinische Fachzeitschriften, in welchen jährlich über 2.000.000 Artikel erscheinen. Ein Internist müsste täglich 19 Artikel lesen, um immer auf dem neuesten Stand zu sein (Universitätsklinikum Köln). Da dies praktisch

unmöglich ist, werden systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen erstellt, um eine Sicherung der evidenzbasierten Medizin zu gewährleisten.

Um zu einer Handlungsempfehlung zu kommen, wurden diverse Klassifikationssysteme entworfen, die dem Kliniker helfen sollen, die Validität ihrer Quelle einzuschätzen. Ein solches Klassifikationssystem stellt zum Beispiel folgendes vom Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin dar:

Level 1: Es gibt ausreichende Nachweise für die Wirksamkeit aus systematischen Überblicksarbeiten über zahlreiche randomisiert-kontrollierte Studien.

Level 2: Es gibt Nachweise für die Wirksamkeit aus zumindest einer randomisierten, kontrollierten Studie.

Level 3: Es gibt Nachweise für die Wirksamkeit aus methodisch gut konzipierten Studien, ohne randomisierte Gruppenzuweisung.

Level 4a: Es gibt Nachweise für die Wirksamkeit aus Fallberichten.

Level 4b: Stellt die Meinung respektierter Experten dar, basierend auf klinischen Erfahrungswerten bzw. Berichten von Expertenkomitees.

(Das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin)

Diese Einteilung zeigt außerdem, dass „Expertenmeinungen“ nicht mehr einfach hingenommen werden, sondern hinterfragbarer geworden sind, was sicherlich dazu beiträgt, dass in der klinischen Hierarchie auch die höher Stehenden ihre Ansichten durch empirisch ermittelte Daten untermauern müssen.

### Grenzen und Kritik an der evidenzbasierten Medizin

In manchen Fällen stößt die evidenzbasierte Medizin an ihre Grenzen. Dies kann der Fall sein, wenn es zu einer Fragestellung zu wenige Studien gibt. Dies tritt zum Beispiel häufiger in der Pädiatrie auf, da dort im Gegensatz etwa zur Onkologie Studien aus ethischen Gründen häufig nur schwer durchzuführen sind.

Probleme können sich auch ergeben, wenn man sich zu stark an der evidenzbasierten Medizin orientiert. So gibt es Sachverhalte, nach denen seit vielen Jahren gehandelt wird und die unumstritten sind, für die es jedoch nur wenige Studien gibt. Ein Beispiel hierfür ist die Tatsache, dass die Kariesentstehung durch Zucker gefördert wird. Hierzu gibt es allerdings nur eine Studie von Gustafsson aus dem Jahr 1954 (Gustafsson et al.

1954). Gibt es also zu einer Fragestellung nur wenige empirische Daten, heißt das nicht, dass die zu ihr bestehenden Theorien falsch sind. Die ebenfalls zu vermeidende Kehrseite einer lockereren Auslegung der evidenzbasierten Medizin wäre eine nicht konsequente Ausführung von sich aus der evidenzbasierten Medizin ergebenden Handlungsempfehlungen.

Ein weiterer Kritikpunkt wurde von Beck-Bornholdt und Dubben folgendermaßen formuliert: „Große Zahlen liefern ein statistisch gesehen genaues Ergebnis, von dem man nicht weiß, auf wen es zutrifft. Kleine Zahlen liefern ein statistisch gesehen unbrauchbares Ergebnis, von dem man aber besser weiß, auf wen es zutrifft. Schwer zu entscheiden, welche dieser Arten von Unwissen die nutzlosere ist.“ (Beck-Bornholdt und Dubben, 2003). Dies soll bedeuten, dass bei einer großen Anzahl an Patienten zwar ein Durchschnittspatient entsteht, dass es jedoch immer schwieriger wird, die Ergebnisse auf einen speziellen Patienten zu beziehen.

Andere Kritiker behaupten, bei der evidenzbasierten Medizin würden Erfahrung, individuelle Entscheidungen und Emotionen eine zu geringe Rolle spielen. Behandlungen würden demnach nur noch nach auswendig gelernten Schemata durchgeführt.

### **1.3 Systematischer Review bzw. Metaanalysen**

„Unter einem Systematischen Review (Synonym: Systematische Übersichtsarbeit) versteht man den schriftlichen Bericht über das Ergebnis einer Sekundärforschung, bei der zu einer klar formulierten Frage alle verfügbaren Primärstudien systematisch und nach expliziten Methoden identifiziert, ausgewählt, kritisch bewertet, die Ergebnisse extrahiert und deskriptiv oder mit statistischen Methoden quantitativ“, dann als Metaanalyse bezeichnet, zusammengefasst werden. Nicht jeder systematische Review beinhaltet jedoch eine Metaanalyse (Programm für nationale Versorgungsleitlinien).

Der Begriff der Metaanalyse wurde von dem Psychologen Gene V. Glass erstmals 1976 verwendet und beschreibt folgenden Sachverhalt: Eine Metaanalyse ist eine Zusammenfassung von Primäruntersuchungen zu Metadaten, die mit quantitativen, statistischen Mitteln arbeitet. Sie ermöglicht die Zusammenfassung mehrerer Studien zu

einem bestimmten Forschungssachverhalt mit dem Ziel einer Effektgrößeneinschätzung. Voraussetzung ist die Homogenität der Studien (Glass 1976).

Die Erstellung einer Metaanalyse basiert auf fünf Schritten, die nacheinander durchgeführt werden müssen:

1. Zuerst muss der Metaanalytiker eine klare Definition des Forschungsproblems, welchem er sich in der Metaanalyse widmen will, postulieren.
2. Der nächste Schritt ist eine systematische Literaturrecherche, die möglichst umfassend sein soll.
3. Nachdem die entscheidenden Daten aus den Studien extrahiert wurden, werden diese elektronisch gesammelt.
4. Darauf folgen zwei Schritte, welche der eigentlichen statistischen Arbeit entsprechen: Die mathematische Integration der Befunde und die Analyse der Heterogenität der Einzelstudien.
5. Am Ende der Erstellung der Metaanalyse steht die Interpretation der Ergebnisse.

(Cooper 1982)

Metaanalysen helfen bei der Bewältigung mehrerer Probleme, die häufig bei Einzelstudien auftreten. Erstens ist die Anzahl der Probanden in einzelnen Studien oft so gering, dass kein sicheres Ergebnis erreicht werden kann. Die Sicherung der Ergebnisse kann nun gesteigert werden durch die Zusammenfassung von ähnlichen Studien und einer damit erhöhten Fallzahl. Das zweite Problem ist, dass die Primärstudien oft leicht verschiedene Methoden benutzen oder ihre Probanden nicht aus derselben Grundgesamtheit ziehen. Somit käme die Frage auf, wie man diese unterschiedlichen Einflüsse überhaupt vom Gegenstand der Untersuchung trennen kann.

Der Grund jedoch, der eine Metaanalyse quasi unumgänglich macht, ist die Tatsache, dass es Klinikern unmöglich ist, sich alle relevanten Studien zu einer Thematik, die sie in ihrem Alltag betrifft, durchzulesen und adäquat zu beurteilen, um auf der Basis einer evidenzbasierten Medizin zu handeln.

Doch es gibt durchaus auch Kritikpunkte an Metaanalysen. An erster Stelle ist wohl das Apfel-Birnen-Problem zu nennen. Es besagt, dass in Metaanalysen Studien zusammengefasst werden, die dafür eigentlich zu unterschiedlich sind (zum Beispiel Unterschiede in der Patientenauswahl, den Umgebungsbedingungen und Ähnliches). Es

sollte also sichergestellt werden, dass wenigstens in Bezug auf die abhängige Variable homogene Messbarmachungen vorliegen.

Ein weiteres Problem ist das Garbage-In-Garbage-Out-Problem. Dieses besagt, dass Studien in die Metaanalyse eingehen, die sich in ihrer methodischen Qualität unterscheiden und die Studien mitunter nicht den sonst angewendeten Qualitätsstandards entsprechen. Eine per se schon recht hohe Qualität ist allerdings zu erreichen, wenn von Anbeginn an –wie auch in der vorliegenden Metaanalyse durchgeführt- nur randomisierte Doppelblindstudien aufgenommen werden.

Auch der sogenannte Publikationsbias ist ein oft genannter Kritikpunkt. Es werden nämlich häufig nur eben die Studien veröffentlicht, welche ein die Anfangshypothese bestätigendes oder signifikantes Ergebnis liefern. Folglich besteht die Gefahr, dass es bei einer Metaanalyse zu einer Verzerrung der Ergebnisse kommt, da diese die Existenz eines Effektes zu oft oder auch zu selten nachweist. Besteht der Verdacht auf einen Publikationsbias kann dieser allerdings metaanalytisch durch die Funnel-Plot-Methode festgestellt werden.

Der letzte wichtige Punkt, der manchmal kritisiert wird, ist die Problematik der unabhängigen Messung. Diese entsteht, wenn aus einer Studie mehrere Teilergebnisse erhoben werden. Beim Erstellen einer Metaanalyse muss man daher a priori festlegen, ob man entweder nur das wichtigste Teilergebnis wählt oder das arithmetische Mittel errechnet, da sonst der Studie mit der Vielzahl an Teilergebnissen eine höhere Gewichtung zukommt, da sie mehrfach in der Metaanalyse auftaucht.

Trotz dieser genannten Kritikpunkte besteht die Erstellung von Metaanalysen jedoch fort, da die oben beschriebenen Vorteile häufig überwiegen.

### **1.4 Die Cochrane Collaboration**

„Die Cochrane Collaboration (CC) ist eine internationale gemeinnützige Organisation mit dem Ziel, aktuelle medizinische Informationen und Evidenz zu therapeutischen Fragen allgemein verfügbar zu machen. Ziel ist es, allen Akteuren im Gesundheitswesen zu ermöglichen, Entscheidungen zu erleichtern und Patienten aufzuklären und zu beraten. Erreicht wird dies vor allem durch die Erstellung,

Aktualisierung und Verbreitung systematischer Übersichtsarbeiten („systematic reviews“). Sie wurde 1993 gegründet und nach dem britischen Epidemiologen Archie Cochrane benannt. Mit 15000 Mitwirkenden in mehr als 100 Ländern ist sie die weltweit größte Organisation mit dem Ziel die evidenzbasierte Medizin zu fördern. Dafür produziert und verbreitet die Cochrane Collaboration systematische Reviews über verschiedenste Interventionen im Gesundheitssystem und unterstützt klinische und interventionelle Studien. Die Ergebnisse dieser Studien finden sich in der 'Cochrane Database of Systematic Reviews', welche vierteljährlich veröffentlicht wird.

Die Arbeit der Collaboration beruht auf 10 Prinzipien:

1. Die Collaboration legt sowohl in- als auch extern viel Wert auf eine gute Kommunikation, offene Entscheidungsfindung und die Arbeit im Team.
2. Die Arbeit der Gruppe fußt auf der Schaffensfreude von Einzelpersonen. Hierfür ist es nötig, Mitarbeiter mit verschiedensten Fähigkeiten und Hintergründen zu unterstützen.
3. Vermeidung von Duplikationen durch gute Organisation und Koordination, um die Wirtschaftlichkeit des Arbeitens zu maximieren.
4. Minimalisierung von Bias.
5. Die Gruppe setzt es sich zum Ziel, die Reviews durch die Identifizierung und Einarbeitung neuer Studien aktuell zu halten.
6. Des Weiteren hat es sich die Collaboration zum Ziel gemacht relevante Daten zu erheben, die für die Personen, die im Gesundheitssystem Entscheidungen treffen, von Bedeutung sind.
7. Die Arbeitsergebnisse der Gruppe sollen der Öffentlichkeit zugänglich sein. Dies soll durch die Benutzung der richtigen Medien und angemessene Preise gewährleistet werden.
8. Qualitätssicherung durch Offenheit für Kritik und die Anwendung neuer Methoden.
9. Die Kontinuität soll dadurch gesichert werden, dass die Verantwortung für die Reviews, redaktionelle Prozesse und Schlüsselpositionen ständig überprüft und erneuert werden.
10. Außerdem fördert die Collaboration eine weite Beteiligung durch eine Vereinfachung der Voraussetzungen für eine Mitarbeit in der Gruppe und die Förderung von Vielfalt.

(Higgins et al. 2008, S. 3 ff.)

Die Mitarbeit von Menschen auf der ganzen Welt wird möglich durch das Cochrane Handbook, welches die Gruppe veröffentlicht und in welchem alle relevanten Informationen für die Erstellung eines systematischen Reviews dargestellt sind.

Für psychiatrische Themen gibt es derzeit fünf Reviewgruppen:

1. Schizophrenia Group
2. Dementia and Cognitive Improvement Group
3. Developmental, Psychosocial and Learning Problems
4. Drugs and Alcohol Group
5. Depression, Anxiety and Neurosis Group

Wobei die letzte diejenige ist, die uns bei dieser Metaanalyse unterstützt hat.

## **1.5 Atypische Antipsychotika**

In der vorliegenden Arbeit sollten die Wirkungen und auch Nebenwirkungen von atypischen Antipsychotika in der Therapie der monopolen Depression überprüft werden. Da es aber zum Zeitpunkt der Erstellung nur zu fünf atypischen Antipsychotika (Amisulprid, Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon) verwertbare Daten gab, werden zu diesen in der Folge einige wesentliche pharmakologische Daten dargestellt.

Atypische Antipsychotika wurden eigentlich für die Therapie der Schizophrenie entwickelt. Sie sind antipsychotisch wirksam, erzeugen aber geringere extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen, weshalb sie in den letzten Jahren auch eine Option in der Behandlung rezidivierender depressiver Episoden bei Non-respondern geworden sind und diesbezüglich untersucht wurden (Wehling 2005, S.479f). Auch gegen die Negativsymptome der Schizophrenie sollen die atypischen Antipsychotika teilweise (Amisulprid, Clozapin, Olanzapin und Risperidon) besser als die klassischen Antipsychotika wirken (Leucht et al. 2009).

Negativ in Bezug auf die Nebenwirkungen ist allerdings anzumerken, dass viele, wenn auch nicht alle der atypischen Antipsychotika zu einer Gewichtszunahme führen. Gemein ist antipsychotischen Medikamenten, dass sie ihre Wirkung über eine Belegung der Dopamin D2-/D3-Rezeptoren entfalten. Dies konnte durch in vivo SPECT- und PET-Untersuchungen belegt werden (Stone et al. 2009). Das atypische Profil der



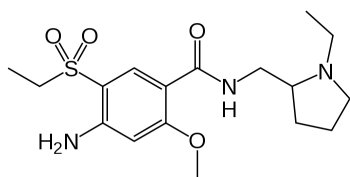
Antipsychotika der zweiten Generation beruht jedoch nicht für alle Medikamente auf denselben Faktoren.

### 1.5.1 Amisulprid

Amisulprid gehört zu der chemischen Gruppe der substituierten Benzamide und ist ein Derivat des Sulpirid.

Es wirkt wie auch die klassischen Neuroleptika „fast ausschließlich auf den D2-Rezeptor (sowie den D3-Rezeptor, einen weiteren Dopaminrezeptor-Subtyp). Das atypische Wirkungsprofil ist hier möglicherweise so zu erklären, dass Amisulprid stärker die mesolimbischen als die striären D2-Rezeptoren hemmt.“ (Aktories et al. 2009, S. 313). Studien konnten zeigen, dass es sich bei den Wirkungen von Amisulprid nicht ausschließlich um die Folgen des 5HT-2/D2-Antagonismus handeln kann (Leucht et al. 2002). Neueste Untersuchungen ergaben, dass es wahrscheinlich ist, dass der antidepressiven Wirkung von Amisulprid auch ein 5-HT (7a)-Antagonismus zu Grunde liegt (Abbas et al. 2009).

Das Nebenwirkungsprofil von Amisulprid ist für viele Patienten günstig. Die einzigen nennenswerten negativen Punkte sind die oftmals hochgradige Prolaktinerhöhung, geringe Gewichtszunahme (Wehling 2005, S.479) und eine geringe Sedierung (Estler et al. 2006, S.232).



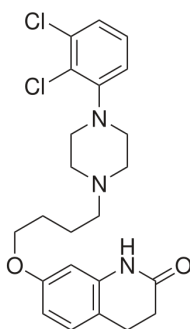
### 1.5.2 Aripiprazol

Aripiprazol wirkt als voller Antagonist am 5-HT-2A-Rezeptor und als Partialagonist am D2-, D3- und 5-HT-1A-Rezeptor. Es führt so zu einer Aktivierung vermindert aktiver Dopaminrezeptoren auch im präfrontalen Cortex (Estler et al. 2006, S.230). Auf

Grundlage dieses Wirkungsprofils ergibt sich die Möglichkeit einer antidepressiven Wirkung, da auch andere Medikamente, die in klinischen Studien als Zusatzmedikation eingesetzt wurden, an diesen Stellen angreifen (Marcus et al. 2008). Der biochemische Hintergrund der Wirkungsweise von Aripiprazol ist folgender: „Partialagonisten wirken wie ein Antagonist, wenn ein Agonist mit höherer intrinsischer Aktivität am gleichen Rezeptor vorhanden ist, ansonsten wie ein Agonist. Das erklärt, weshalb der D2-Partialagonist Aripiprazol in einem dopaminergen Neuronensystem mit Überfunktion als Antagonist, in einem dopaminergen System mit Unterfunktion aber als Agonist wirkt. Man nimmt an, dass das Auftreten von Negativsymptomen mit einer Unterfunktion des mesokortikalen dopaminergen Systems zusammenhängt, was die Wirksamkeit von Aripiprazol gegen Negativsymptome erklären könnte.“ (Aktories et al. 2009, S.313).

Das Nebenwirkungsprofil von Aripiprazol ist noch günstiger als das von Amisulprid. Bis auf eine leichte Erhöhung der Leberwerte und akathisieähnliche Unruhezustände erzeugt dieses atypische Antipsychotikum wenig unerwünschte Wirkungen. (Wehling S.479). Außerdem zeigt sich bei Aripiprazol ein seltenes Auftreten extrapyramidal-motorischer Symptome insgesamt beobachtet, wofür die partialagonistische Wirkung am D2-Rezeptor verantwortlich ist (Aktories et al. 2009, S.313).

Im Fall von Aripiprazol haben Studien nahegelegt, dass es eine Wirkung auf depressive Symptome bei Patienten mit Schizophrenie und bipolarer Depression hat. Auch gibt es zu Aripiprazol schon länger open-label Studien und einen retrospektiven Review, die zeigen, dass es bei therapieresistenter Depression helfen könnte, wenn es zusätzlich zu einem Antidepressivum verabreicht wird (Berman et al. 2007).

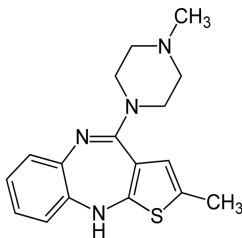


### 1.5.3 Olanzapin

Olanzapin wird zur Gruppe der trizyklischen Stoffe gerechnet.

Es blockiert die 5-HT-2A- stärker als die D2-Rezeptoren. „Es wird diskutiert, dass die extrapyramidal-motorischen Wirkungen eines Neuroleptikums gering sind, wenn die Affinität zu 5-HT-2A-Rezeptoren, verglichen mit der zu D2-Rezeptoren, sehr hoch ist.“ (Aktories et al. 2009, S. 319). Dies erklärt das geringere Auftreten extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen. Die Wirkung gegen Negativsymptome wird ebenfalls mit der Blockade von 5-HT-2A-Rezeptoren in Zusammenhang gebracht; diese Hypothese ist aber nicht gesichert.“ (Aktories et al. 2009, S.319).

Olanzapin hat jedoch andere Nebenwirkungen. Zu diesen zählen Gewichtszunahme, Sedierung und anticholinerge Nebenwirkungen (Estler et al. 2006, S.232).

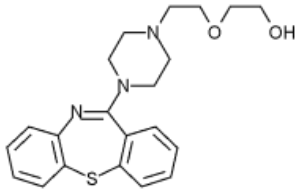


### 1.5.4 Quetiapin

Auch Quetiapin gehört zu der Gruppe der trizyklischen Stoffe.

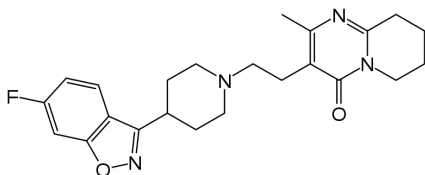
Die Affinität zu den 5-HT-2A-Rezeptoren ist bei Quetiapin fast so ausgeprägt wie für D2-Rezeptoren (Aktories et al. 2009, S.319). Bei Quetiapin ist die Entwicklung extrapyramidal-motorischer Symptome besonders gering. Dies mag neben einer wie beim Olanzapin stärkeren Bindung an 5-HT-2A als an D2-Rezeptoren liegen, als auch am sogenannten „loose binding“, was bedeutet, dass der Komplex aus Antipsychotikum und Rezeptor leicht durch den physiologischen Liganden (Dopamin) gelöst wird.

Das restliche Nebenwirkungsprofil von Quetiapin ähnelt dem von Olanzapin. Es kommt zu einer Gewichtszunahme, geringen kardiovaskulären Einflüssen und Erhöhung von Leberwerten. Anticholinerge Eigenschaften und Sedierung sind leicht bis mäßig ausgeprägt (Wehling 2005, S.319).



### 1.5.5 Risperidon

Risperidon hat einen ähnlichen Wirkmechanismus wie Olanzapin (Aktories et al. 2009, S.319). Das Nebenwirkungsprofil ist jedoch etwas anders. Unerwünschte Wirkungen sind kardiovaskuläre Einflüsse (welche von seiner antagonistischen Wirkung an Adrenorezeptoren herrühren), Gewichtszunahme und Erhöhung von Leberwerten, die jedoch beide schwächer ausfallen als bei Olanzapin. Des Weiteren kann es zu einer deutlichen Prolaktinerhöhung kommen. Ferner ist das Medikament nicht frei von extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen (Wehling 2005, S.319).



### 1.5.6 Ziel der Untersuchung

Ziel der Untersuchung war es, mit Hilfe eines systematischen Reviews die Wirkung und Verträglichkeit der genannten atypischen Antipsychotika in der Therapie der

rezidivierenden depressiven Störung zu überprüfen. Teilweise wurden die atypischen Antipsychotika als Monotherapie gegeben, teilweise jedoch auch zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit Antidepressiva. Für diese Metaanalyse wurden die Daten im Gegensatz zu bereits oben genannter Vorläuferarbeit (Komossa et al. 2010) jedoch nicht zu allen einzelnen atypischen Antipsychotika berechnet, sondern nach ihrem Einsatz als Mono- oder Zusatztherapie und ihren Vergleichsgruppen gepoolt, um den Effekt der atypischen Antipsychotika als Gruppe darstellen zu können.

## **2 Methodik**

Die Methodik entspricht weitgehend einem ursprünglich in der Cochrane Library publizierten Protokoll in Komossa et al. 2011, dem auch weitgehend der folgende Text entspricht. Der entscheidende Unterschied ist jedoch, dass die Ergebnisse zu den Medikamenten in vorliegender Arbeit gepoolt dargestellt werden, wohingegen die Medikamente in der Vorläuferarbeit getrennt analysiert wurden und dass als Effektstärkemaß für dichotome Daten anstelle des Quotenverhältnisses das relative Risiko angewendet wurde.

### **2.1 Studienauswahl**

#### **2.1.1 Studiendesign**

Es kamen alle randomisierten, doppelblinden Studien in Betracht, was bedeutet, dass mindestens die Teilnehmer, die Bewerter und das die Therapie durchführende Team verblindet waren. Randomisierte Cross-over-Studien waren ebenfalls legitim; auf Grund der Instabilität depressiver Symptome und der hohen Wahrscheinlichkeit von sogenannten „carry-over“ Effekten, wurden jedoch nur die Daten bis zum ersten Cross-over für diese Metaanalyse verwendet.

#### **2.1.2 Studienteilnehmer**

Probanden mit unipolarer Depression nach DSM-III- (APA 1980) /DSM-IV- (APA 1987; APA 1994) (296.2 oder 296.3) oder ICD-10-Kriterien (F32 oder F33) (WHO 1992) wurden eingeschlossen. Es gab keine Beschränkungen bezüglich Setting und Alter der Patienten. Patienten mit komorbider oder primärer Diagnose von Schizophrenie, bipolarer Störung, geistiger Retardierung oder Demenz, sowie Menschen mit primärer Angststörung wurden ausgeschlossen. Probanden mit einer schwerwiegenden körperlichen Begleiterkrankung wurden in die Analyse eingeschlossen.

### 2.1.3 Interventionen

Antipsychotika der zweiten Generation konnten als Mono- oder Kombinationstherapie gegeben werden. Diese konnten mit Antidepressiva, Mood-Stabilizern, Benzodiazepinen oder Placebo verglichen werden. In Bezug auf die Studiendauer gab es keine Beschränkungen.

a.) Die experimentelle Medikation bestand aus einem der folgenden Antipsychotika (jeglicher Dosis und oraler Darreichungsform): Amisulprid, Aripiprazol, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Paliperidon, Risperidon, Sertindol, Ziprasidon, Zotepin.

b.) Vergleichssubstanzen waren Placebo, ein Benzodiazepin oder eines der folgenden Antidepressiva (alle in jeglicher Dosierung und oraler Darreichungsform): Trizyklische/heterozyklische Antidepressiva, SSRIs (Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Fluvoxamin, Citalopram, Escitalopram), SNRIs (Venlafaxin, Duloxetin, Milnacipran), MAOIs oder neuere Wirkstoffe (Mirtazapin, Bupropion, Reboxetin) oder Johanniskraut. Die Medikamente konnten als Monotherapie oder als Zusatz gegeben werden.

Studien, in welchen Antipsychotika der ersten Generation angewendet wurden, wurden ausgeschlossen, da diese ein höheres Risiko für extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen haben und deshalb für gewöhnlich nicht die Zusatzmedikation der ersten Wahl bei Depression sind. Auch Studien, die verschiedene Zweitgenerationsantipsychotika miteinander verglichen, wurden nicht in die Arbeit aufgenommen. Psychologische Behandlung war erlaubt, solange sie sowohl in der Interventions-, als auch in der Placebogruppe angewendet wurde. Studien, die als Vergleich aber eine rein nichtpharmakologische Behandlung nutzten, wurden ausgeschlossen. Es gab keine Beschränkungen in Bezug auf die Dauer der Therapie. Die Outcomes wurden als Kurzzeit- (bis 12 Wochen), Mittellang- (3-6 Monaten) und Langzeiteffekte (länger als 6 Monate) klassifiziert.

## **2.2 Outcome-Parameter**

### **2.2.1 Primäre Outcomes**

Das primäre Outcome war die Anzahl an Patienten, die auf die Therapie ansprachen. Hierfür wurden folgende Kriterien angewendet: Entweder erreichten die Teilnehmer eine mindestens 50%ige Reduktion auf der Hamilton Depression Scale (HAM-D (Hamilton 1960)) oder der Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS (Montgomery 1979)) oder mindestens ein „sehr verbessert“ auf der Clinical Global Impression Scale (CGI (Guy 1976)), was einem Score von 1 oder 2 entspricht. Nur wenn keines dieser Kriterien in der Studie angewendet worden war, wurde das jeweilige Kriterium des Autors übernommen.

### **2.2.2 Sekundäre Outcomes**

- 1.) Mittlere MADRS und HAM-D Scores am Ende der Studie beziehungsweise die mittlere Veränderung dieser Scores vom Studienbeginn bis zum Ende.
- 2.) Remission, definiert durch einen Score von 7 oder weniger auf der 17-item HAM-D (8 oder weniger für alle anderen Formen des HAM-D) oder 10 oder weniger auf der MADRS (Zimmermann 2004).
- 3.) Rückfall, wie vom jeweiligen Autor definiert.
- 4.) Angstsymptome wurden durch den mittleren Score auf der Hamilton Anxiety Scale (HAM-A (Hamilton 1959)) am Ende der Studie beziehungsweise die mittlere Veränderung dieses Scores vom Studienbeginn bis zum Ende gemessen.
- 5.) Vorzeitiger Studienabbruch auf Grund irgendeines Grundes, fehlender Wirksamkeit der Behandlung oder Nebenwirkungen.
- 6.) Nebenwirkungen (In Bezug auf extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen: Verwendung von Antiparkinsonmedikation, Akathisie, Akinesie, Dystonie, Parkinsonismus, Rigor, Tremor, tardive Dyskinesie und des weiteren: Gewichtszunahme, Sedierung, Prolaktinanstieg).



7.) Tod: Aus natürlichen Gründen und Selbstmorde beziehungsweise Selbstmordversuche.

8.) Anzahl der Teilnehmer, die erneut ins Krankenhaus aufgenommen wurden.

Alle Wirksamkeitsdaten (CGI, HAM-D, MADRS, HAM-A) wurden auch dichotom ausgewertet, insofern hierfür Daten vorhanden waren.

## **2.3 Suchstrategie**

### **2.3.1 Elektronische Suche**

Mit Hilfe des Trials Search Coordinator (TSC) der Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis (CCDAN) wurde das „Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Controlled Trials Register (CCDANCR-References und CCDANCR-Studies)“ durchsucht. Dieses einfach verständliche Register bleibt stets auf dem neuesten Stand, indem wöchentlich die neuesten Ergebnisse von Durchsuchungen der Cochrane Library, MEDLINE (1966-), EMBASE (1980-), CINAHL (1982-), PsycINFO (1974-) eingearbeitet werden. CENTRAL wird alle drei Monate durchsucht, wobei jede dort neu erschienene Veröffentlichung in die Database der Cochrane Group eingefügt wird. PSYINDEX (1977-), LILACS (1982-), KoreaMed und IndMed werden jährlich durchsucht und AMED(1985-) und CINAHL (1980-) werden auf individueller Reviewbasis durchforstet (oder zumindest einmal jährlich). Außerdem werden Referenzen der wichtigsten psychiatrischen und medizinischen Journals und medizinischen Tagungsberichten zugefügt.

Suchbegriffe waren „Depress\*“, „Adjustment Disorder\*“, „Mood Disorder\*“, „Affective Disorder\*“ und „Affective Disorder“ oder amisulprid\*, aripiprazol\*, clozapin\*, olanzapin\*, quetiapin\*, palliperidon\*, risperidon\*, sertindol\*, ziprasidon\* und zotepin\*.

Die Suche erfolgte bis zum 21.07.2010.

### **2.3.2 Literaturverzeichnisse**

Es wurden die Quellenangaben aller Studien und Reviews nach bis zu diesem Zeitpunkt noch nicht gefundenen Studien durchsucht.

### **2.3.3 Autoren**

Es wurde der erste Autor jeder Studie kontaktiert und nach fehlenden Informationen und weiteren Studien gefragt.

### **2.3.4 Herstellerfirma**

Des Weiteren wurden die Herstellerfirmen von atypischen Antipsychotika angeschrieben und nach weiteren Studien und fehlenden Informationen zu den bereits vorliegenden Studien befragt.

## **2.4 Datensammlung und Analyse**

### **2.4.1 Studienselektion**

Die gefundenen Literaturangaben wurden unabhängig von drei Mitarbeitern überprüft. Dies erfolgte durch die Autorin dieser Doktorarbeit, die Supervisorin Frau Dr. Komossa und eine weitere Doktorandin, Frau Magdalena Meier. Potentiell relevante Berichte wurden identifiziert und die vollständigen Artikel bestellt, um zu einer sicheren Bewertung der Studie zu gelangen. Bei nicht zu klärenden Unstimmigkeiten, wurde die Studie unter „Awaiting assessment“ (weiterer Klärungsbedarf) geführt und die Autoren angeschrieben, um die Probleme zu lösen.

## **2.4.2 Datenextraktion und -handhabung**

Die Datenextraktion erfolgte durch drei unabhängige Reviewer. Diese waren die Autorin dieser Doktorarbeit, die Supervisorin Frau Dr. Komossa und eine weitere Doktorandin, Frau Magdalena Meier. Nach der Extraktion der Daten, wurden bei Unklarheiten die Autoren der Studien angeschrieben und um eine Klärung der Fragestellung gebeten.

Die Daten wurden in einfache standardisierte Extraktionsblätter aufgenommen.

## **2.4.3 Bewertung des Risikos von Bias in den eingeschlossenen Studien**

Um das Risiko möglicherweise auftretender Bias zu bewerten, wurde das im Cochrane Handbuch beschriebene „Risk of Bias Tool“ verwendet (Higgins et al. 2008). Dieses hilft bei der Bewertung der Randomisierungsmethode, der Verschleierung der Medikamentenzuteilung, der Vollständigkeit der Verblindung, der Vollständigkeit der Daten zu den Outcomes, der selektiven Darstellung von Daten und anderen Formen von Bias. Studien, bei welchen die Gefahr hoch war, dass die Randomisierungsmethode einem Bias unterlag, bei denen die Medikamentenzuteilung nicht verdeckt durchgeführt wurde oder die nicht doppelt verblindet waren, wurden nicht in die Doktorarbeit aufgenommen.

## **2.5 Messung des Therapieeffektes**

### **2.5.1 Dichotome Daten**

Als Effektstärke für dichotome Daten wurden das relative Risiko und die dazugehörigen 95%igen Konfidenzintervalle (KI) berechnet. Es konnte in Studien gezeigt werden, dass das relative Risiko intuitiver ist als das Quotenverhältnis (Boissel et al. 1999) und dass bei Klinikern eine Tendenz dazu besteht, das Quotenverhältnis wie das relative Risiko zu interpretieren (Deeks 2002), was zu einer Überschätzung der Effekte führt. Im Gegensatz zu der in der Cochrane Library publizierten Vorläuferversion Komossa et al. 2011 wurde daher das relative Risiko und nicht das Quotenverhältnis verwendet.

### **2.5.2 Kontinuierliche Daten**

Für die Berechnung kontinuierlicher Daten wurde der standardisierte mittlere Unterschied (Standardized Mean Difference, SMD) verwendet. Mit dieser Methode ist es möglich, die Ergebnisse verschiedener Skalen, die das selbe Outcome messen, zu kombinieren.

### **2.5.3 Veränderungsdaten versus Endpunktdaten**

Es gab eine Präferenz zu Gunsten der Veränderungsdaten vom Beginn der Studie bis zum Endpunkt, waren diese jedoch nicht vorhanden, so wurden die Endpunktdaten mit in die Analyse aufgenommen.

### **2.5.4 Normalverteilung**

Kontinuierliche Daten, die soziale und klinische Outcomes wiedergeben, sind häufig nicht normal verteilt. Um den Fehler zu vermeiden, parametrische Tests auf nicht-parametrische Daten anzuwenden, mussten die Studien vor ihrem Einschluss folgende Voraussetzungen erfüllen: (a) Daten aus Studien mit mindestens 200 Teilnehmern wurden in die Analyse aufgenommen, unabhängig von den folgenden Regeln. Dies wurde damit begründet, dass Datenverzerrungen in großen Studien ein geringeres Problem darstellen. (b) Endpunktdaten: Wenn eine Skala mit der endlichen Zahl 0 begann, wurde der kleinste mögliche Wert vom Mittelwert subtrahiert und durch die Standardabweichungen geteilt. Ist dieser Wert kleiner als 1 spricht das für nicht normalverteilte Daten, weshalb entsprechende Studien ausgeschlossen wurden. Liegt der Wert zwischen 1 und 2 besteht die Möglichkeit einer Verzerrung. Diese Studien wurden in die Analyse mit aufgenommen und daraufhin getestet, ob ihr Ein- oder Ausschluss die Ergebnisse grundlegend verändern würde. Wenn der Quotient über 2 lag, wurde die Studie eingeschlossen, da eine Datenverziehung in diesem Fall sehr unwahrscheinlich ist (Altmann et al. 1996, Higgins et al. 2008). (c) Wurden kontinuierliche Daten durch eine Skala dargestellt, bei der die Möglichkeit von negativen Ergebnissen besteht (wie Daten, die eine Veränderung wiedergeben), ist es

schwer zu sagen, ob eine Verzerrung besteht. In diesem Fall wurden die Studien eingeschlossen, da Veränderungsdaten weniger zu Verzerrungen neigen und der Ausschluss von Studien ebenfalls einen Bias darstellt, da nicht alle vorhandenen Informationen benutzt würden.

## **2.6 Spezielle Studien**

### **2.6.1 Cross-over-Studien**

Ein großer Vorbehalt gegenüber Cross-over-Studien sind sogenannte „Carry-over“-Effekte. Diese treten auf, wenn der Effekt (zum Beispiel pharmakologisch, physiologisch oder psychologisch) einer Intervention, der in der ersten Phase auftritt, noch in der zweiten Phase weiterhin wirkt. Die Konsequenz daraus ist, dass sich der Proband in der zweiten Phase, trotz einer Auswaschperiode, in einem anderen Zustand als zu Beginn der ersten Phase befindet. Aus demselben Grund sind Cross-over-Studien nicht angebracht, wenn der Zustand, welcher von Interesse ist, instabil ist (Elbourne et al. 2002). Da diese beiden Faktoren in Bezug auf die Depression sehr wahrscheinlich sind, sollten für die Analyse nur die Daten bis zu Beginn der zweiten Phase verwendet werden.

### **2.6.2 Studien mit mehreren Behandlungsgruppen**

#### a.) Gruppen mit verschiedenen Medikamentendosen

Es war zu erwarten, dass manche Studien die Effekte verschiedener Dosen desselben Medikaments untersuchen würden (zum Beispiel Amisulprid 200 mg/Tag, Amisulprid 400 mg/Tag und Placebo). Im Fall von dichotomen Daten wurden die Daten der beiden (Amisulprid-) Gruppen addiert. Bei kontinuierlichen Daten wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen nach der in Kapitel 7 (Abschnitt 7.7.3.8) des Cochrane Handbuchs beschriebenen Methode kombiniert (Higgins et al. 2008).

## b.) Mehrere Medikamente

Auch war davon auszugehen, dass andere Studien mehrere Interventionen zu nur einer Vergleichsgruppe in Bezug setzen würden (zum Beispiel eine dreiarmlige Studie, die Amisulprid und Olanzapin mit Placebo vergleicht). In diesem Fall wurden die Effekte von Amisulprid und Olanzapin gegenüber Placebo separat analysiert, wobei die Zahl an Teilnehmern in der Placebogruppe aufgeteilt wurde. Im Fall von kontinuierlichen Daten wurde die Anzahl der Placebogruppenteilnehmer wieder aufgeteilt, die Mittelwerte und die Standardabweichungen wurden jedoch nicht geändert (siehe Kapitel 16, Abschnitt 16.5.4 in Higgins et al. 2008).

## **2.7 Umgang mit fehlenden Daten:**

### **2.7.1 Dichotome Daten**

Alle Daten wurden auf der Grundlage des ITT-Prinzips analysiert: Studienabbrecher wurden immer in die Analyse eingeschlossen. Wann immer Teilnehmer die Studie vorzeitig verließen, wurde davon ausgegangen, dass sich ihr Zustand nicht verändert hätte, wenn sie in der Studie geblieben wären. Diese Entscheidung ist konservativ in Bezug auf das klinische Ansprechen, da so davon ausgegangen wurde, dass der Proband nicht auf die Therapie angesprochen hat. Es ist jedoch nicht konservativ betrachtet man die Nebenwirkungen. Es ist jedoch sehr unwahrscheinlich, dass die Nebenwirkungen, die in dieser Arbeit von Interesse waren, bei allen Dropouts aufgetreten wären. Es wurde keine „schlimmster Fall“ und „bester Fall“ ITT-Analyse durchgeführt.

### **2.7.2 Kontinuierliche Daten**

Was kontinuierliche Daten betrifft empfiehlt das Cochrane Handbuch, Imputationen zu vermeiden und stattdessen die Daten so darzustellen, wie dies durch die Originalautoren geschehen ist. Wann immer ITT-Daten von den Originalautoren dargestellt wurden, wurden diese „per protocol/completer“-Daten vorgezogen.

### **2.7.3 Fehlende statistische Daten**

Die Studienergebnisse wurden oftmals leider nur unzureichend beschrieben. Häufig fehlten z.B. die für metaanalytische Berechnungen erforderlichen

Standardabweichungen. War nur der Standardfehler angegeben, wurde dieser mit der Methode nach Altman in Standardabweichungen umgerechnet (Altman et al. 1996). Ferner wurden die Autoren nach fehlenden Daten angeschrieben. Fehlten Daten auch nach Nachfrage bei den Autoren, wurde die Standardabweichung nach der von Furukawa et al. 2006 validierten Methode geschätzt (Furukawa et al. 2006).

## **2.8 Bewertung der Heterogenität:**

Die Heterogenität wurde auf der Grundlage der Empfehlungen des Cochrane Handbuchs bewertet ( $I^2$ -Werte von 0-40%: wahrscheinlich keine bedeutsame Heterogenität; 30-60%: mäßige Heterogenität; 50-90%: erhebliche Heterogenität vorliegen; 75-100%: es besteht eine bedeutende Heterogenität). Zusätzlich zum  $I^2$ -Wert (Higgins et al. 2003) wurde ein  $\chi^2$ -Test für Homogenität und dessen p-Wert dargestellt. Da in Metaanalysen mit wenigen Studien der  $\chi^2$ -Test zu schwach ist, um Heterogenität aufzudecken, wurde ein p-Wert von 0.10 als Schwelle für statistische Signifikanz angewendet.

### **2.8.1 Publikationsbias**

Publikationsbias bedeutet, dass Studien durchgeführt, aber nicht veröffentlicht wurden. Zur Aufdeckung eines Publikationsbias wurde die Funnel-Plot-Methode angewendet. Da diese Methode auf Symmetrie basiert, ist ihre Aussagekraft begrenzt, wenn nur wenige Studien vorliegen. Funnel-Plots wurden in der vorliegenden Arbeit daher nur für das primäre Outcome benutzt.

### **2.8.2 Statistische Mittelung der Ergebnisse**

In allen Analysen wurde ein Random-effects-Modell für Analysen verwendet (DerSimonian et al. 1986). Das Random-effects-Modell geht davon aus, dass die Studien verschiedene, aber doch ähnliche, Effekte messen. Da a priori eine gewisse Heterogenität zwischen den Patienten in den verschiedenen Studien zu erwarten war,

weil verschiedene Medikamente gepoolt untersucht werden, wurde das Random-effects-Modell für alle Analysen angewendet.



### **3 Ergebnisse**

Die Beschreibung der Suche und der ein- und ausgeschlossenen Studien folgt weitgehend der Vorläuferpublikation Komossa et al. 2011.

#### **3.1 Ergebnisse der Suche**

Die Suche mit CCDAN Controlled Registered Trials ergab 130 Studien, ferner weitere 12 Studien, die durch eine Suche auf [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) gefunden werden konnten. Nachdem 17 Studien ausgeschlossen werden mussten, konnten Publikationen zu 22 Studien eingeschlossen und damit drei Vergleiche gebildet werden:

1. Atypische Antipsychotika im Vergleich zu Placebo bei Depression
2. Atypische Antipsychotika im Vergleich zu Antidepressiva bei Depression
3. Atypische Antipsychotika in Kombination mit Antidepressiva im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Antidepressiva bei Depression

Zehn Studien liefen noch während der Datensammlung (AstraZeneca 2007, Eli Lilly 2007, Freiburg 2005, Massachusetts 2008a, Massachusetts 2008b, McIntyre et al. 2008, MPI of Psychiatry 2008, Pfizer 2008 Ravindran 2008) und bei zwei Studien stand noch die Einschätzung aus (AstraZeneca 2006a, AstraZeneca 2006b).

##### **3.1.1 Eingeschlossene Studien**

In den 22 größtenteils Kurzzeitstudien wurden 7264 Patienten randomisiert. Eine Auflistung aller Studien findet sich in Tabelle 1. Alle Studien waren auf Englisch publiziert worden. Bis auf eine Studie (Cassano et al. 2002), bei welcher der Sponsor unklar blieb, wurden alle eingeschlossenen Studien von den Herstellern des jeweiligen Medikamentes gesponsert.

###### **a.) Länge der Studie**

Alle außer zwei Studien (Datto et al. 2008, Rapaport et al. 2006) waren Kurzzeitstudien von bis zu zwölf Wochen Dauer. Die anderen waren mittellange Studien mit einer Länge von drei bis sechs Monaten und nur Datto et al. 2008 lieferte Daten bis zu 52 Wochen.

### b.) Setting

Die meisten Studien schlossen ambulante Patienten ein. Eine Studie hatte sowohl ambulante wie auch stationäre Teilnehmer (Rapaport et al. 2006). Zwei Studien (Rothschild et al. 2004a, Rothschild et al. 2004b) beschrieben das Setting als anfänglich stationär. In sechs Studien ließen sich keine näheren Angaben zum Setting finden (Corya et al. 2006, McIntyre et al. 2006, Shelton et al. 2001, Shelton et al. 2005, Thase et al. 2007a, Thase et al. 2007b).

### c.) Teilnehmer

In allen Studien hatten die Teilnehmer eine Diagnose von Depression nach DSM-IV. 14 Studien (Bauer et al. 2007, Berman et al. 2007, Cassano et al. 2002, Corya et al. 2006, El-Khalili et al. 2008b, Keitner et al. 2009, Marcus et al. 2008, McIntyre et al. 2006, Rapaport et al. 2006, Reeves et al. 2008, Shelton et al. 2005, Shelton et al. 2001, Thase et al. 2007a, Thase et al. 2007b) schlossen therapieresistente Patienten ein, welche vor der Studie zum Beispiel mit SSRIs behandelt worden waren. In vier Studien (Datto et al. 2008, El-Khalili et al. 2008a, Cutler et al. 2009, Weisler et al. 2008) wurden Teilnehmer mit einzelnen oder rezidivierenden depressiven Episoden eingeschlossen. Zwei Studien (Rothschild et al. 2004a, Rothschild et al. 2004b) beschrieben depressive Patienten mit psychotischen Merkmalen.

### d.) Studiengröße

Die Studiengröße reichte von 23 (Reeves et al. 2008) bis 776 (Datto et al. 2008) eingeschlossenen Patienten.

### e.) Interventionen

Eine Studie (Cassano et al. 2002) lieferte Daten zur Amisulpridmonotherapie versus Antidepressiva oder Placebo. Die Dosis von Amisulprid war 50mg/Tag. In drei Studien (Berman et al. 2007, Berman et al. 2009, Marcus et al. 2008) gab es Daten zur Gabe von Aripiprazol zusammen mit diversen Antidepressiva im Vergleich zu Placebo in Kombination mit verschiedenen Antidepressiva. Die mittlere Dosis von Aripiprazol lag zwischen 11-12 mg/Tag. Sieben Studien (Corya et al. 2006, Rothschild et al. 2004a, Rothschild et al. 2004b, Shelton et al. 2001, Shelton et al. 2005, Thase et al. 2007a,

Thase et al. 2007b) lieferten Daten zur Olanzapinmono- oder zusatztherapie verglichen mit Placebo oder Antidepressiva. Olanzapin konnte in Dosen von 5 bis 20 mg/Tag gegeben werden; mittlere Dosen lagen zwischen 8 und 14 mg/Tag. Alle Studien berichteten von mehr als einem Studienarm. Sieben Studien ( Bauer et al. 2007, Cutler et al. 2009, Datto et al. 2008, El-Khalili et al. 2008a, El-Khalili et al. 2008b, McIntyre et al. 2006, Weisler et al. 2008) berichteten von einer Quetiapinzusatz- oder monotherapie versus Placebo oder Antidepressiva. Quetiapin konnte in Dosen von 50 - 600 mg/Tag verabreicht werden, mittlere Dosen lagen um 180mg/Tag. In vier Studien (Keitner et al. 2009, Mahmoud et al. 2007, Rapaport et al. 2006, Reeves et al. 2008) fanden sich Daten zur Therapie mit Risperidon im Vergleich zu Placebo, jeweils in Kombination mit einer Antidepressivagabe. Erlaubte Dosisbereiche waren 0,25 - 3 mg/Tag. Die mittlere Dosis lag zwischen 1.2 und 1.6 mg/Tag.

### f.) Outcomes

#### 1. Therapieansprechen

Das Therapieansprechen umfasst die Anzahl an Patienten, welche auf die Therapie ansprachen, was heißt, dass sie eine Reduktion von mindestens 50% auf der Hamilton Depression Scale (HAM-D (Hamilton 1960)) oder der Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS (Montgomery 1979)) oder mindestens ein „sehr verbessert“ („much improved“) auf der Clinical Global Impressions Scale (CGI) (Guy 1976), was dem Score 1 oder 2 entspricht, erreicht haben. Nur wenn keines dieser Kriterien angegeben war, wurden diejenigen verwendet, die von den Originalautoren angewendet worden waren. Eine Reduktion um mindestens 50% auf der Hamilton Depression Scale-HAM-D (Hamilton 1960) wurde von vier Studien (Cassano et al. 2002, McIntyre et al. 2006, Rothschild et al. 2004a, Rothschild et al. 2004b) als Kriterium verwendet. 14 Studien (Bauer et al. 2007, Berman et al. 2007, Berman et al. 2009, Corya et al. 2006, El-Khalili et al. 2008a, El-Khalili et al. 2008b, Keitner et al. 2009, Marcus et al. 2008, Cutler et al. 2009, Shelton et al. 2001, Shelton et al. 2005, Thase et al. 2007a, Thase et al. 2007b, Weisler et al. 2008) wählten die Reduktion um 50% auf der MADRS. Eine Studie (Datto et al. 2008) betrachtete die Zeit bis zu einem depressiven Ereignis als Kriterium für das Therapieansprechen und zwei Studien (Rapaport et al. 2006, Reeves et al. 2008) legten vor Beginn der Studie kein Kriterium fest.

### 2. Bewertungsskalen

Details zu Studien, welche für diese Arbeit verwertbare Daten enthalten, sind weiter unten in Tabelle 1 „Eingeschlossene Studien“ zu finden. Gründe für den Ausschluss von Daten, welche in Studien auftauchten, die nicht den vorher festgelegten Standards entsprachen, finden sich in Tabelle 2 „Ausgeschlossene Studien“.

#### 2.1. Allgemeinzustandsskalen

##### 2.1.1. Clinical Global Impression Scale - CGI Scale (Guy 1976)

Diese Skala wird benutzt, um sowohl die Schwere der Erkrankung, als auch die mögliche Verbesserung zu erfassen. Dies wird erreicht, indem der zu bewertende Studienteilnehmer mit anderen Patienten mit derselben Diagnose verglichen wird. Ein Siebenpunktescoringsystem kommt zur Anwendung, wobei ein niedriger Wert eine Verringerung der Schwere und/oder die allgemeine Verbesserung anzeigt. Daten zum CGI konnten sieben Studien entnommen werden (Bauer et al. 2007, Berman et al. 2007, Cassano et al. 2002, El-Khalili et al. 2008a, El-Khalili et al. 2008b, Cutler et al. 2009, Weisler et al. 2008).

#### 2.2. Skalen zur Erfassung des mentalen Zustandes

##### 2.2.1. Hamilton Depression Scale - HAM-D (Hamilton 1960)

Der HAM-D ist ein bewährtes Messinstrument aus 17 Items, mit welchem sowohl der Grad einer Depression, als auch Veränderungen erfasst werden. Zehn Studien enthielten Daten zur Hamilton Depression Scale (Bauer et al. 2007, Cassano et al. 2002, El-Khalili et al. 2008a, El-Khalili et al. 2008b, Keitner et al. 2009, McIntyre et al. 2006, Cutler et al. 2009, Rothschild et al. 2004a, Rothschild et al. 2004b, Shelton et al. 2001, Weisler et al. 2008).

##### 2.2.2. Montgomery Åsberg Depression Rating Scale - MADRS (Montgomery 1979)

Der MADRS ist eine zehn Items umfassende Bewertungsskala, bei welcher die Symptome mit Hilfe eines Interviews abgeschätzt werden. Die Werte reichen von 0 bis 60, wobei ein hoher Wert eine stärkere Depression anzeigt. 16 Studien stellten MADRS-Daten bereit (Bauer et al. 2007, Berman et al. 2007, Berman et al. 2009, Cassano et al. 2002, Corya et al. 2006, El-Khalili et al. 2008a, El-Khalili et al. 2008b, Marcus et al. 2008, Cutler et al. 2009, Rapaport et al. 2006, Reeves et al. 2008, Shelton et al. 2001, Shelton et al. 2005, Thase et al. 2007a, Thase et al. 2007b, Weisler et al. 2008).

### 2.2.3. Hamilton Anxiety Scale - HAM-A (Hamilton 1959)

Die Hamilton Anxiety Scale ist eine Bewertungsskala bestehend aus 14 Items. Jedes Item wird auf einer Skala mit fünf Punkten bewertet, reichend von 0 (nicht vorhanden) bis 4 (schwer). 11 Studien lieferten Daten zur Hamilton Anxiety Scale (Corya et al. 2006, Datto et al. 2008, El-Khalili et al. 2008a, McIntyre et al. 2006, Cutler et al. 2009, Rothschild et al. 2004a, Rothschild et al. 2004b, Shelton et al. 2005, Thase et al. 2007a, Thase et al. 2007b, Weisler et al. 2008).

### 3. Remission

17 Studien (Bauer et al. 2007, Berman et al. 2007, Berman et al. 2009, Corya et al. 2006, Cutler et al. 2009, El-Khalili et al. 2008a, El-Khalili et al. 2008b, Keitner et al. 2009, Mahmoud et al. 2007, Marcus et al. 2008, McIntyre et al. 2006, Rothschild et al. 2004a, Rothschild et al. 2004b, Shelton et al. 2005, Thase et al. 2007a, Thase et al. 2007b, Weisler et al. 2008) enthielten Ergebnisse zur Remission. Die meisten dieser Studien (Bauer et al. 2007, Corya et al. 2006, Cutler et al. 2009, El-Khalili et al. 2008a, El-Khalili et al. 2008b, Shelton et al. 2005, Weisler et al. 2008) wendeten als Kriterium einen MADRS-Wert von  $\leq 8$  an. Drei Studien (Keitner et al. 2009, Thase et al. 2007a, Thase et al. 2007b) gaben hierfür einen MADRS-Wert  $\leq 10$  an. Drei weitere Studien (Marcus et al. 2008, Berman et al. 2007, Berman et al. 2009) wendeten ebenfalls das Kriterium  $\text{MADRS} \leq 10$  an, zusätzlich jedoch eine 50% Reduktion im Gesamtwert und drei Studien (Mahmoud et al. 2007, McIntyre et al. 2006 and Rothschild et al. 2004a, Rothschild et al. 2004b) benutzten das Kriterium  $\text{HAM-D} \leq 7$  oder  $\text{HAM-D-24} \leq 8$  um eine Remission zu bestimmen.

### 4. Rückfall

Nur zwei Studien (Datto et al. 2008, Rapaport et al. 2006) lieferten Daten zu Rückfällen.

### 5. Vorzeitiges Verlassen der Studie

Alle Studien lieferten wenigstens einige Daten zu Patienten, die die Studie entweder aus jeglichen Gründen, auf Grund von Nebenwirkungen oder Wirkungslosigkeit vorzeitig verließen.

### 6. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wurden vornehmlich in Interviews festgehalten. Kontinuierliche Daten

waren vorhanden für Gewichtsveränderungen in kg in Bezug auf den Beginn der Studie und ebenso für die Prolaktinlevel in ng/ml.

### **3.1.2 Ausgeschlossene Studien**

21 Studien mussten aus den folgenden Gründen ausgeschlossen werden: Drei waren nicht randomisiert, 14 waren nicht verblindet, eine war nur einfach verblindet, zwei beschrieben für diese Metaanalyse nicht relevante Interventionen. Eine Auflistung aller ausgeschlossenen Studien findet sich in Tabelle 2.

#### **3.1.2.1 Noch ausstehende Beurteilung:**

Bei zwei Studien (AstraZeneca 2006a, AstraZeneca 2006b) stand bei Abschluss der Datenerhebung die Bewertung noch aus.

#### **3.1.2.2 Laufende Studien**

Zehn Studien konnten identifiziert werden, die zum Zeitpunkt der Metaanalyse noch nicht abgeschlossen waren.

### **3.1.3 Randomisierung**

Alle eingeschlossenen Studien waren randomisiert und doppelt verblindet. Nur in drei Studien waren weitere Ausführungen zur Art der Randomisierung vorhanden: Cutler et al. 2009 beschrieb eine computergenerierte Randomisierung. In Rapaport et al. 2006 wurde ein unabhängiger Statistiker beschrieben, der in den Randomisierungsprozess involviert war, des Weiteren berichteten Rapaport et al. 2006 und Mahmoud et al. 2007 von einem interaktiven Stimmenantwortsystem, mit welchem eine verdeckte Gruppenzuteilung sichergestellt wurde. Bei allen anderen Studien konnte nicht geklärt werden, ob die Techniken, welche bei der Gruppenzuteilung angewendet wurden, angemessen waren.

### **3.1.4 Verblindung**

Alle eingeschlossenen Studien waren doppelt verblindet. Vier Studien (Corya et al. 2006, Cutler et al. 2009, Mahmoud et al. 2007, Shelton et al. 2005) verwendeten

identische Kapseln für die Verblindung. Die anderen Studien gaben keine Informationen bezüglich der Verblindung. Keine Studie testete, ob die Verblindung erfolgreich war. Da festzustellen war, dass das Nebenwirkungsprofil der einzelnen Medikamente so verschieden ist, dass es den Verblindungsprozess erschwert haben könnte, musste daraus geschlussfolgert werden, dass das Risiko von Bias für objektive Messmethoden (zum Beispiel Tod oder Laborwerte) geringer war, als das für subjektive Outcomes.

### **3.1.5 Unvollständige Outcomedaten**

Bis auf fünf Studien (Bauer et al. 2007, Datto et al. 2008, El-Khalili et al. 2008a, El-Khalili et al. 2008b, Weisler et al. 2008) gaben alle Studien die Anzahl an Probanden an, die die Studie aus jeglichen Gründen vorzeitig verließen. In den meisten dieser Studien waren die Gründe für den Abbruch gut beschrieben. In zwei Studien (Thase et al. 2007a, Thase et al. 2007b) waren diese jedoch für beide Studien gepoolt angegeben. Die Drop-out-Rate war eher mäßig bis hoch. In sechs Studien (McIntyre et al. 2006, Rapaport et al. 2006, Rothschild et al. 2004a, Rothschild et al. 2004b, Thase et al. 2007a, Thase et al. 2007b) war die Quote größer als 25%. In den meisten Studien wurde die Last-observation-carried-forward-Methode genutzt. Dies ist jedoch eine mangelhafte Methode. Sie geht davon aus, dass sich das Outcome des Teilnehmers nicht mehr geändert hätte, wäre er/sie in der Studie geblieben; eine Voraussetzung, die jedoch häufig nicht zutrifft. Fünf Studien (Bauer et al. 2007, Datto et al. 2008, El-Khalili et al. 2008a., El-Khalili et al. 2008b, Weisler et al. 2008) gaben nur Daten zu Teilnehmern an, die die Studie auf Grund von Nebenwirkungen vorzeitig verlassen hatten.

### **3.1.6 Selektive Berichterstattung**

Keine der eingeschlossenen Studien konnte als vollkommen frei von selektiver Berichterstattung bewertet werden. Für die meisten Studien (Cassano et al. 2002, Keitner et al. 2009, Mahmoud et al. 2007, McIntyre et al. 2006, Rapaport et al. 2006, Reeves et al. 2008, Rothschild et al. 2004a, Rothschild et al. 2004b, Shelton et al. 2001, Thase et al. 2007a, Thase et al. 2007b) muss von einem hohen Biasrisiko ausgegangen werden, hauptsächlich auf Grund der unvollständigen Datenangabe zu vor der Studie eigentlich festgelegten Outcomes. In anderen Studien (Bauer et al. 2007, Berman et al. 2007, Corya et al. 2006, Cutler et al. 2009, Datto et al. 2008, El-Khalili et al. 2008a, El-

Khalili et al. 2008b, Marcus et al. 2008, Shelton et al. 2005, Thase et al. 2007a, Thase et al. 2007b, Weisler et al. 2008) wurden nur Nebenwirkungen angegeben, die in mindestens 5% oder 10% der Teilnehmer auftraten. Diese Methode ist problematisch, da seltene jedoch wichtige Nebenwirkungen übersehen werden. In 15 Studien (Bauer et al. 2007, Berman et al. 2007, Berman et al. 2009, Corya et al. 2006, Cutler et al. 2009, El-Khalili et al. 2008b, Mahmoud et al. 2007, Marcus et al. 2008, McIntyre et al. 2006, Reeves et al. 2008, Rothschild et al. 2004a, Rothschild et al. 2004b, Shelton et al. 2001, Shelton et al. 2005, Weisler et al. 2008) waren die statistischen Angaben, wie zum Beispiel die Standardabweichung, unvollständig.

### **3.1.7 Andere potentielle Quellen für Bias**

Keine Studie war eindeutig frei von anderen potentiellen Quellen von Bias. In sechs Studien war das Risiko anderer Bias nicht zu bestimmen. 19 Studien (Bauer et al. 2007, Berman et al. 2007, Berman et al. 2009, Cassano et al. 2002, Corya et al. 2006, Cutler et al. 2009, El-Khalili et al. 2008a, El-Khalili et al. 2008b, Keitner et al. 2009, Mahmoud et al. 2007, Marcus et al. 2008, McIntyre et al. 2006, Rapaport et al. 2006, Reeves et al. 2008, Rothschild et al. 2004a, Rothschild et al. 2004b, Shelton et al. 2001, Shelton et al. 2005, Thase et al. 2007a, Thase et al. 2007b, Weisler et al. 2008) waren von der Industrie gesponsert. Auf Grund möglicher Interessenskonflikte lässt sich bei diesen Studien ein Bias nicht ausschließen. Andere Gründe für potentielle Bias waren eine Heterogenität der Therapie vor der Studie und verschiedene Ausgangsdosierungen antidepressiver Medikamente (Corya et al. 2006, McIntyre et al. 2006), ein Studiendesign, in welchem die Zeit bis zu einem depressiven Ereignis betrachtet wurde (Datto et al. 2008) oder Unterschiede in der Geschlechterverteilung (Reeves et al. 2008).

Eine Darstellung zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens von möglichen Bias ist in Abbildung 1 und 2 zu finden.



**Tabelle 1: Eingeschlossene Studien:**

<b>Studie</b>	<b>Methodik</b>	<b>Teilnehmer</b>
<b>Bauer et al. 2007</b>	<p>Zuordnung: randomisiert (onA)</p> <p>Verblindung: doppelt (onA)</p> <p>Dauer: 6 Wochen</p> <p>Design: parallel</p> <p>Ort: multizentrisch</p>	<p>Diagnose: einzelne oder wiederkehrende Episoden (DSM-IV), therapieresistent, HAM-D <math>\geq 20</math>, HAM-D Item 1 <math>\geq 2</math>. N=491.</p> <p>Geschlecht: Quetiapin XR 300: 102M 114F, Placebo: 56M 104F Alter: 18-65 J, Quetiapin XR 300: 45,5 J, Quetiapin XR 150: 46,0 J, Placebo: 44,8 J</p> <p>Setting: ambulant</p> <p>Intervention: Quetiapin XR 150mg plus Antidepressivum versus Quetiapin XR 300mg plus Antidepressivum versus Placebo plus Antidepressivum</p>
<b>Berman et al. 2007</b>	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt (onA)</p> <p>Dauer: 14 Wochen (letzte 6 Wochen beobachtet)</p> <p>Design: parallel</p> <p>Ort: multizentrisch</p>	<p>Diagnose: Depression (DSM-IV), therapieresistent, HAM-D <math>\geq 14</math>, CGI-I <math>\geq 3</math>, &lt;50% Reduktion der HAM-D-Werte in der vorangegangenen Therapiephase, N=362</p> <p>Geschlecht: Aripiprazol: 70M 112F, Placebo: 63M 113F</p> <p>Alter: 18-65 J, Aripiprazol: 46,5 J, Placebo: 44,2 J</p> <p>Setting: ambulant</p> <p>Intervention: Aripiprazol plus SSRI versus Placebo plus SSRI</p>
<b>Berman et al. 2009</b>	<p>Zuordnung: randomisiert (onA)</p> <p>Verblindung: doppelt (onA)</p> <p>Dauer: (14 Wochen) letzte 6 Wochen betrachtet</p> <p>Design: parallel</p>	<p>Diagnose: Depression (DSM-IV), therapieresistent, N=349</p> <p>Geschlecht: Aripiprazol: 39M 138F, Placebo: 55M 117F</p> <p>Alter: Aripiprazol: 45,1 J, Placebo: 45,6 J</p>

	Ort: multizentrisch	Setting: keine Angaben  Intervention: Aripiprazol plus Antidepressivum versus Placebo plus Antidepressivum
<b>Cassano et al. 2002</b>	Zuordnung: randomisiert (onA)  Verblindung: doppelt (onA)  Dauer: 8 Wochen (mit einwöchiger einfach verblindeter Einführungsphase)  Design: parallel  Ort: multizentrisch	Diagnose: Depression (DSM-IV), HAM-D $\geq 18$ , Therapieresistenz auf mindestens zwei Antidepressiva, N=277  Geschlecht: Amisulprid: 31M 106F, Paroxetin: 44M 94F  Alter: 18-75 J, Amisulprid 51,5 J, Paroxetin: 51,0 J  Setting: ambulant  Intervention: Amisulprid versus Paroxetin
<b>Corya et al. 2006</b>	Zuordnung: randomisiert (onA)  Verblindung: doppelt, identische Kapseln  Dauer: 12 Wochen (nach einer 2-7 Tage dauernden Screeningphase, open-label 7 Wochen Einführungsphase mit Venlafaxin und 5-9 Tagen Reduktionsphase für die Randomisierung.)  Design: parallel  Ort: multizentrisch	Diagnose: Depression (DSM-IV), Episode ohne psychotische Merkmale, CGI-S $\geq 4$ , fehlende Antwort auf mindestens 6monatige Therapie mit SSRIs, N=483  Geschlecht: 133M 350F  Alter: $\geq 18$ J, Durchschnitt: 45,7 J.  Setting: keine Angaben  Intervention: Fluoxetin+ Benzodiazepin+ Placebo versus Olanzapin/Fluoxetin-Kombination (12/50mg; 6/25mg; 6/50mg; 12/25mg)+ Benzodiazepin+ Placebo versus Olanzapin+ Benzodiazepin+ Placebo versus Vanlafaxin+ Benzodiazepin+ Placebo versus Olanzapin/Fluoxetin-Kombination 1/5mg+ Benzodiazepin+ Placebo
<b>Cutler et al. 2009</b>	Zuordnung: randomisiert (onA)  Verblindung: doppelt,	Diagnose: Einzelne Episode oder wiederkehrende Depression (DSM-IV), HAM-D $\geq 20$ , HAM-D Item 1 $\geq 2$ ,

	<p>identische Kapseln</p> <p>Dauer: 6 Wochen</p> <p>Design: parallel</p> <p>Ort: multizentrisch</p>	<p>N=610</p> <p>Geschlecht: Quetiapin XR 300: 72M 75F, Quetiapin XR 150: 54M 93F, Duloxetin: 53M 88F, Placebo: 54M 98F</p> <p>Alter: Durchschnitt: Quetiapin XR 300: 41,6 J, Quetiapin XR 150: 40,9 J, Duloxetin: 40,2 J, Placebo: 42,3 J</p> <p>Setting: ambulant</p> <p>Intervention: Quetiapin XR 150mg versus Quetiapin XR 300mg versus Duloxetin 60mg versus Placebo</p>
<b>Datto et al. 2008</b>	<p>Zuordnung: randomisiert (onA)</p> <p>Verblindung: doppelt (onA)</p> <p>Dauer: 52 Wochen</p> <p>Design: parallel</p> <p>Ort: multizentrisch</p>	<p>Diagnose: einzelne Episode oder wiederkehrende Depression (DSM-IV), HAM-D <math>\geq 20</math>, HAM-D Item 1 <math>\geq 2</math>, MADRS <math>\leq 12</math>, CGI-S <math>\leq 3</math>, mit vorangegangener Open-label-Phase, N=776</p> <p>Geschlecht: Männer und Frauen</p> <p>Alter: 18-65 J</p> <p>Setting: ambulant</p> <p>Intervention: Quetiapin XR 150mg versus Quetiapin XR 300mg versus Placebo</p>
<b>El-Khalili et al. 2008a</b>	<p>Zuordnung: randomisiert (onA)</p> <p>Verblindung: doppelt (onA)</p> <p>Dauer: 8 Wochen</p> <p>Design: parallel</p> <p>Ort: multizentrisch</p>	<p>Diagnose: einzelne Episode oder wiederkehrende Depression (DSM-IV), HAM-D <math>\geq 20</math>, HAM-D Item 1 <math>\geq 2</math>, N=310</p> <p>Geschlecht: Männer und Frauen</p> <p>Alter: 18-65 J</p> <p>Setting: ambulant</p> <p>Intervention: Quetiapin XR versus Placebo</p>

<b>El-Khalili et al. 2008b</b>	<p>Zuordnung: randomisiert (onA)</p> <p>Verblindung: doppelt (onA) Dauer: 6 Wochen</p> <p>Design: parallel</p> <p>Ort: multizentrisch</p>	<p>Diagnose: einzelne Episode oder wiederkehrende Depression (DSM-IV), therapieresistent, HAM-D <math>\geq 20</math>, HAM-D Item 1 <math>\geq 2</math>, N=446</p> <p>Geschlecht: Männer und Frauen</p> <p>Alter: 18-65 J</p> <p>Setting: keine Angaben</p> <p>Intervention: Quetiapin XR 150mg versus Quetiapin XR 300mg versus Placebo</p>
<b>Keitner et al. 2009</b>	<p>Zuordnung: randomisiert (onA)</p> <p>Verblindung: doppelt (onA), verblindete geschulte Bewerter</p> <p>Dauer: 4 Wochen</p> <p>Design: parallel</p> <p>Ort: multizentrisch</p>	<p>Diagnose: Depression (DSM-IV), therapieresistent bei fünfwöchiger Behandlung mit Antidepressiva, MADRS <math>\geq 15</math>, N=97</p> <p>Geschlecht: Risperidon: 27M 37F, Placebo: 15M 18F</p> <p>Alter: 18-65 J, Risperidon: 45,5 J, Placebo: 44,6 J</p> <p>Setting: keine Angaben</p> <p>Intervention: Risperidon plus verschiedene Antidepressiva versus Placebo plus verschiedene Antidepressiva</p>
<b>Mahmoud et al. 2007</b>	<p>Zuordnung: randomisiert, vorgenommen von einer zentralen Stelle und vermittelt durch ein interaktives Voice response system, aufgeteilt nach Medikamentenklasse (SSRI oder nicht-SSRI) und Zentrum und in zufällig verteilten Blöcken. Ein unabhängiger Statistiker stellte die Randomisierungscodes bereit.</p> <p>Verblindung: doppelt, identische Kapseln</p>	<p>Diagnose: Unaufhörliche Depression (DSM-IV), einzelne oder rezidivierende Episoden, CGI-S <math>\leq 4</math>, Carroll Depression Scale (40) <math>\geq 20</math>, therapieresistent bei Behandlung mit Antidepressiva, N=268</p> <p>Geschlecht: Risperidon: 40M 97F, Placebo: 31M 100F</p> <p>Alter: 18-65 J, Risperidon: 45,9 J, Placebo: 46,4 J</p> <p>Setting: ambulant</p> <p>Intervention: Risperidon plus</p>

	<p>Dauer: (10 Wochen) letzte 6 Wochen betrachtet</p> <p>Design: parallel</p> <p>Ort: multizentrisch</p>	<p>verschiedene Antidepressiva versus Placebo plus verschiedene Antidepressiva</p>
<p><b>Marcus et al. 2008</b></p>	<p>Zuordnung: randomisiert (onA)</p> <p>Verblindung: doppelt (onA)</p> <p>Dauer: (15-18 Wochen) letzte 6 Wochen betrachtet</p> <p>Design: parallel</p> <p>Ort: multizentrisch</p>	<p>Diagnose: Depression (DSM-IV) für mindestens 8 Wochen, inadäquates Ansprechen auf vorangegangene antidepressive Therapie, kein Ansprechen während der vorausgegangenen Therapiephase, N=381</p> <p>Geschlecht: Aripiprazol: 65M 126F, Placebo: 62M 128F</p> <p>Alter: 18-65 J, Aripiprazol: 44,6 J, Placebo: 44,4 J</p> <p>Setting: ambulant</p> <p>Intervention: Aripiprazol plus verschiedene Antidepressiva versus Placebo plus verschiedene Antidepressiva</p>
<p><b>McIntyre et al. 2006</b></p>	<p>Zuordnung: randomisiert (onA)</p> <p>Verblindung: doppelt (onA)</p> <p>Dauer: 8 Wochen</p> <p>Design: parallel</p> <p>Ort: singelzentrisch</p>	<p>Diagnose: Depression (DSM-IV), HAM-D <math>\geq</math>18, CGI-S <math>\geq</math>4, 14-Item HAM-D <math>\geq</math>14, komorbide Angststörungen und residuale depressive Symptome, N=58</p> <p>Geschlecht: 22M 36F</p> <p>Alter: 18-65 J, Quetiapin: 44 J, Placebo 45 J</p> <p>Setting: keine Angaben</p> <p>Intervention: Quetiapin plus verschiedene Antidepressiva versus Placebo plus verschiedene Antidepressiva</p>
<p><b>Rapaport et al. 2006</b></p>	<p>Zuordnung: randomisiert, generiert durch einen von der Studie unabhängigen</p>	<p>Diagnose: Depression (DSM-IV), 17-HAM-D <math>\leq</math>7 oder CGI-S <math>\leq</math>2, 1-3 malige Therapieversagen bei</p>

	<p>Statistiker, dezentralisiert und verteilt je nach Ort, Alter und dem Vorhandensein von psychotischen Merkmalen; interaktives Voice response system</p> <p>Verblindung: doppelt (onA) Dauer: 24 Wochen (danach eine Open-label-Zitalopram-Monotherapie oder eine Risperidonzusatztherapie)</p> <p>Design: parallel</p> <p>Ort: multizentrisch</p>	<p>Behandlung mit Antidepressiva, N=243</p> <p>Geschlecht: 87M 154F</p> <p>Alter: 18-65 J, Risperidon: 47,8 J, Placebo: 48,4J</p> <p>Setting: ambulant und stationär</p> <p>Intervention: Risperidon plus Citalopram versus Placebo plus Citalopram</p>
<b>Reeves et al. 2008</b>	<p>Zuordnung: randomisiert (onA)</p> <p>Verblindung: doppelt (onA) Dauer: 8 Wochen</p> <p>Design: parallel</p> <p>Ort: singelzentrisch</p>	<p>Diagnose: Depression (DSM-IV), aktuelle depressive Episode mit Suizidalität, therapieresistent, MADRS <math>\geq 25</math> und MADRS-Suizidalwert <math>\geq 4</math>, N=23</p> <p>Geschlecht: Risperidon: 1M 11F, Placebo: 6M 5F</p> <p>Alter: 19-60 J, Risperidon: 46,5 J, Placebo: 41,3 J</p> <p>Setting: ambulant</p> <p>Intervention: Risperidon plus verschiedene Antidepressiva versus Placebo plus verschiedene Antidepressiva</p>
<b>Rothschild et al. 2004 a</b>	<p>Zuordnung: randomisiert (onA)</p> <p>Verblindung: doppelt (onA) Dauer: 8 Wochen</p> <p>Design: parallel</p> <p>Ort: multizentrisch</p>	<p>Diagnose: Depression mit psychotischen Merkmalen (DSM-IV), HAM-D-24 <math>\geq 20</math>, N=124</p> <p>Geschlecht: 60M 64F</p> <p>Alter: <math>\geq 18</math> J, Durchschnitt: 40,7 J</p> <p>Setting: keine Angabe</p> <p>Intervention: Olanzapin versus Olanzapin plus Fluoxetin versus Placebo</p>

<p><b>Rothschild et al. 2004 b</b></p>	<p>Zuordnung: randomisiert (onA)                  Verblindung: doppelt (onA)                  Dauer: 8 Wochen                  Design: parallel                  Ort: multizentrisch</p>	<p>Diagnose: Depression mit psychotischen Merkmalen (DSM-IV), HAM-D-24 <math>\geq</math>20, N=125                  Geschlecht: 62M 63F                  Alter: <math>\geq</math>18 J, Durchschnitt: 41,1 J                  Setting: zunächst stationär                  Intervention: Olanzapin versus Olanzapin plus Fluoxetin versus Placebo</p>
<p><b>Shelton et al. 2001</b></p>	<p>Zuordnung: randomisiert (onA)                  Verblindung: doppelt (onA)                  Dauer: 8 Wochen                  Design: parallel                  Ort: keine Angabe</p>	<p>Diagnose: rezidivierende Depression (DSM-IV), HAM-D-21 <math>\geq</math>20, therapieresistent ohne psychotische Merkmale, N=28                  Geschlecht: 7M 21F                  Alter: Durchschnitt: 42 J                  Setting: ambulant                  Intervention: Olanzapin plus Placebo versus Olanzapin plus Fluoxetin versus Fluoxetin plus Placebo</p>
<p><b>Shelton et al. 2005</b></p>	<p>Zuordnung: randomisiert (onA)                  Verblindung: doppelt, identische Kapseln                  Dauer: 8 Wochen                  Design: parallel                  Ort: keine Angabe</p>	<p>Diagnose: Depression (DSM-IV), therapieresistent bei Behandlung mit SSRIs und kein Ansprechen an Nortriptylin in der Open-label-Phase, MADRS <math>\geq</math>20, N=492                  Geschlecht: Olanzapin: 51M 93F, OFC: 48M 98F, Fluoxetin: 39M 103F, Nortriptylin: 22M 46F                  Alter: 18-65 J Olanzapin: 43,4 J, Olanzapin/Fluoxetin-Kombination: 42,5 J, Fluoxetin: 41,7 J, Nortriptylin: 41,5 J                  Setting: keine Angaben                  Intervention: Olanzapin versus Olanzapin plus Fluoxetin versus Placebo plus Fluoxetin versus</p>

		Placebo plus Nortriptylin
<b>Thase et al. 2007 a</b>	<p>Zuordnung: randomisiert (onA)</p> <p>Verblindung: doppelt (onA)</p> <p>Dauer: 8 Wochen</p> <p>Design: parallel</p> <p>Ort: multizentrisch</p>	<p>Diagnose: Depression (DSM-IV), HAM-D <math>\geq 22</math>, therapieresistent für mindestens 6 Wochen, N=298</p> <p>Geschlecht: Olanzapin: 35M 67F, OFC: 28M 69F, Fluoxetin: 34M 67F</p> <p>Alter: 18-65 J, Olanzapin: 43,0 J, Olanzapin/Fluoxetin-Kombination: 45,3 J, Fluoxetin: 44,5 J</p> <p>Setting: ambulant</p> <p>Intervention: Olanzapin versus Olanzapin plus Fluoxetin versus Fluoxetin</p>
<b>Thase et al. 2007 b</b>	<p>Zuordnung: randomisiert (onA)</p> <p>Verblindung: doppelt (onA)</p> <p>Dauer: 8 Wochen</p> <p>Design: parallel</p> <p>Ort: multizentrisch</p>	<p>Diagnose: Depression (DSM-IV), HAM-D <math>\geq 22</math>, therapieresistent für mindestens 6 Wochen, N=300</p> <p>Geschlecht: Olanzapin: 39M 56F, Olanzapin/Fluoxetin-Kombination : 38M 63F, Fluoxetin: 41M 61F</p> <p>Alter: 18-65 J, Olanzapin: 45,7 J, Olanzapin/Fluoxetin-Kombination : 43,3 J, Fluoxetin: 44,8 J</p> <p>Setting: ambulant</p> <p>Intervention: Olanzapin versus Olanzapin plus Fluoxetin versus Fluoxetin</p>
<b>Weisler et al. 2008</b>	<p>Zuordnung: randomisiert (onA)</p> <p>Verblindung: doppelt (onA)</p> <p>Dauer: 6 Wochen</p> <p>Design: parallel</p> <p>Ort: multizentrisch</p>	<p>Diagnose: einzelne Episode oder wiederkehrende Depression (DSM-IV), therapieresistent, HAM-D <math>\geq 20</math>, HAM-D Item 1 <math>\geq 2</math>, N=723</p> <p>Geschlecht: keine Angaben</p> <p>Alter: 18-65 J</p> <p>Setting: keine Angaben</p>



		Intervention: Quetiapin XR 50mg versus Quetiapin XR 150mg versus Quetiapin XR 300mg versus Placebo
--	--	--

**Tabelle 2: Ausgeschlossene Studien:**

<b>Studie</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
<b>Barbee et al. 2004</b>	Zuordnung: nicht randomisiert, Review
<b>Cao et al. 2005</b>	Zuordnung: randomisiert Verblindung: open-label
<b>Deng et al. 2006</b>	Zuordnung: randomisiert Verblindung: open-label
<b>Doree et al. 2004</b>	Zuordnung: randomisiert Verblindung: einfach
<b>Liu et al. 2005a</b>	Zuordnung: randomisiert Verblindung: open-label
<b>Liu et al. 2005b</b>	Zuordnung: randomisiert Verblindung: open-label
<b>Meyers et al. 2009</b>	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Intervention: Olanzapin plus Sertralin im Vergleich zu Olanzapin plus Placebo
<b>Muller-Siecheneder et al. 1998</b>	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Intervention: Risperidon im Vergleich zu Haloperidol plus Amitriptylin
<b>Papakostas et al. 2004</b>	Zuordnung: randomisiert Verblindung: open-label
<b>Qu et al. 2005</b>	Zuordnung: nicht randomisiert

## Ergebnisse

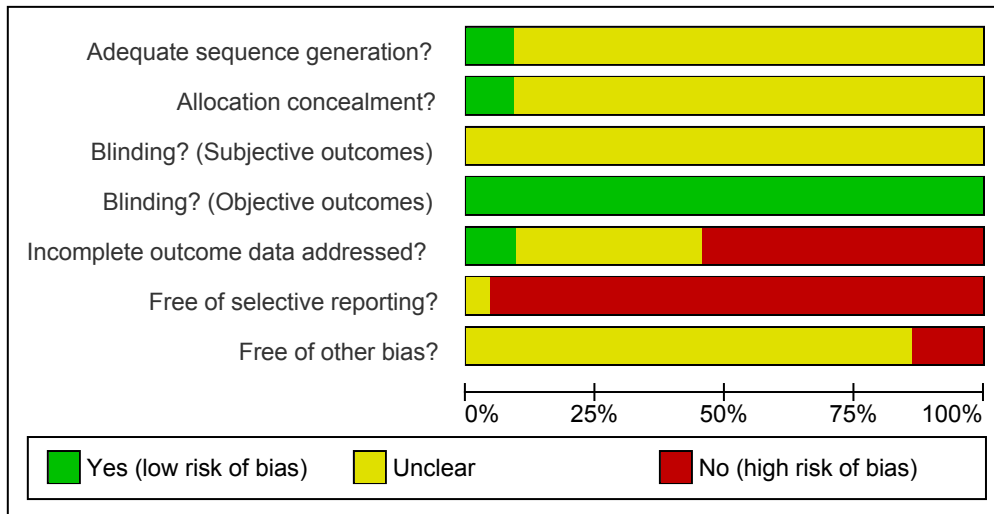
---

<b>Schaffer et al. 2008</b>	Zuordnung: randomisiert Verblindung: open-label
<b>Shelton et al. 2005b</b>	Zuordnung: randomisiert Verblindung: open-label
<b>Simon et al. 2005</b>	Zuordnung: randomisiert Verblindung: open-label
<b>Song et al. 2007</b>	Zuordnung: randomisiert Verblindung: open-label
<b>Yang et al. 2006</b>	Zuordnung: randomisiert Verblindung: open-label
<b>Ye et al. 2004</b>	Zuordnung: randomisiert Verblindung: open-label
<b>Zhou et al. 2004</b>	Zuordnung: nicht randomisiert

Abbildung 1: Biasrisiko einzelner Studien:

	Adequate sequence generation?	Allocation concealment?	Blinding? (Subjective outcomes)	Blinding? (Objective outcomes)	Incomplete outcome data addressed?	Free of selective reporting?	Free of other bias?
Bauer 2007	?	?	?	+	-	-	?
Berman 2007	?	?	?	+	+	-	?
Berman 2009	?	?	?	+	?	-	?
Cassano 2002	?	?	?	+	+	?	?
Corya 2006	?	?	?	+	?	-	?
Cutler 2009	+	?	?	+	-	-	?
Datto 2008	?	?	?	+	-	-	?
El-Khalili 2008a	?	?	?	+	-	-	?
El-Khalili 2008b	?	?	?	+	-	-	?
Keitner 2009	?	?	?	+	?	-	?
Mahmoud 2007	?	+	?	+	?	-	?
Marcus 2008	?	?	?	+	?	-	?
McIntyre 2006	?	?	?	+	-	-	-
Rapaport 2006	+	+	?	+	-	-	?
Reeves 2008	?	?	?	+	?	-	?
Rothschild 2004a	?	?	?	+	-	-	?
Rothschild 2004b	?	?	?	+	-	-	?
Shelton 2001	?	?	?	+	?	-	?
Shelton 2005	?	?	?	+	?	-	?
Thase 2007a	?	?	?	+	-	-	-
Thase 2007b	?	?	?	+	-	-	-
Weisler 2008	?	?	?	+	-	-	?

**Abbildung 2: Biasrisiko prozentual:**

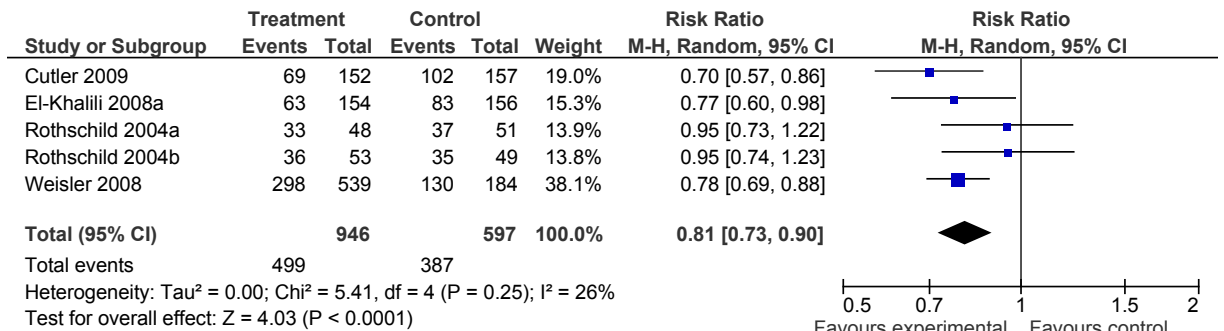


### 3.2 Atypische Antipsychotika im Vergleich zu Placebo bei Depression

Der erste Vergleich schließt insgesamt sechs Studien (Cutler et al. 2009, Datto et al. 2008, El-Khalili et al. 2008a, Rothschild et al. 2004a, Rothschild et al. 2004b, Weisler et al. 2008) und damit 2668 Studienteilnehmer ein.

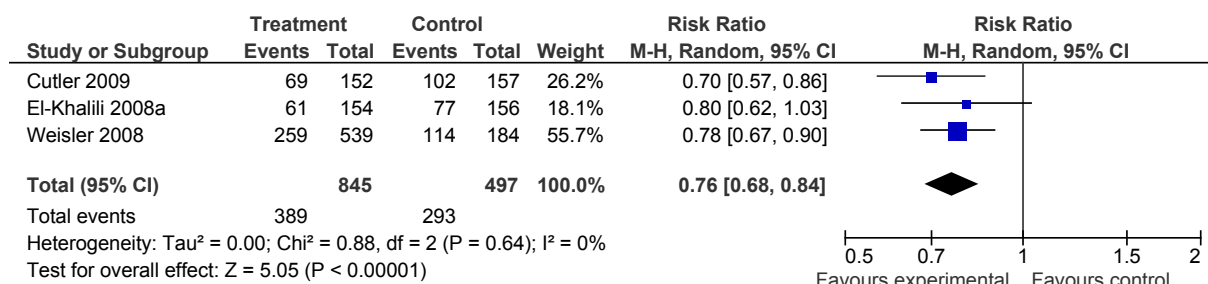
In Bezug auf das klinische Ansprechen auf die Therapie zeigte sich hier mit einem relativen Risiko von 0,81 (95% Konfidenzintervall: 0,73; 0,90) ein Vorteil für die mit atypischen Antipsychotika behandelte Gruppe.

#### 1. Kein klinisches Ansprechen nach Kriterien der jeweiligen Studie



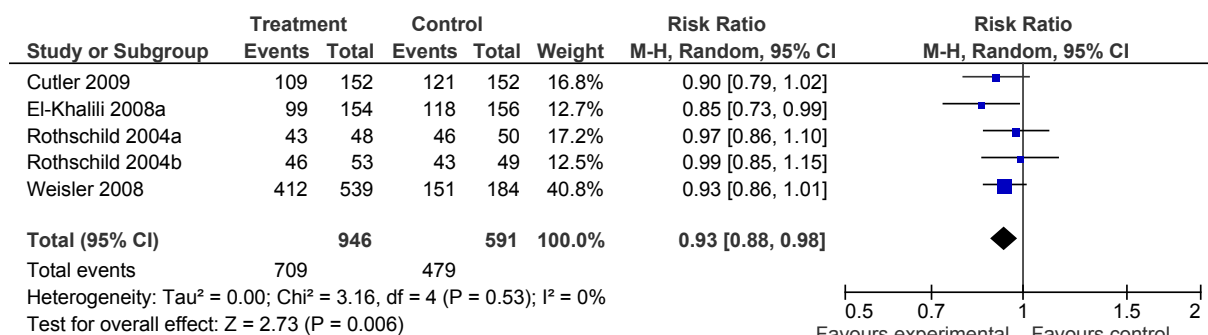
Dasselbe Ergebnis ließ sich mit einem relativen Risiko von 0,76 (95% KI: 0,68; 0,84) bei der Betrachtung der Veränderung des Gesamtzustandes (CGI) der Behandelten feststellen.

## 2. Keine Veränderung des Gesamtzustandes nach CGI



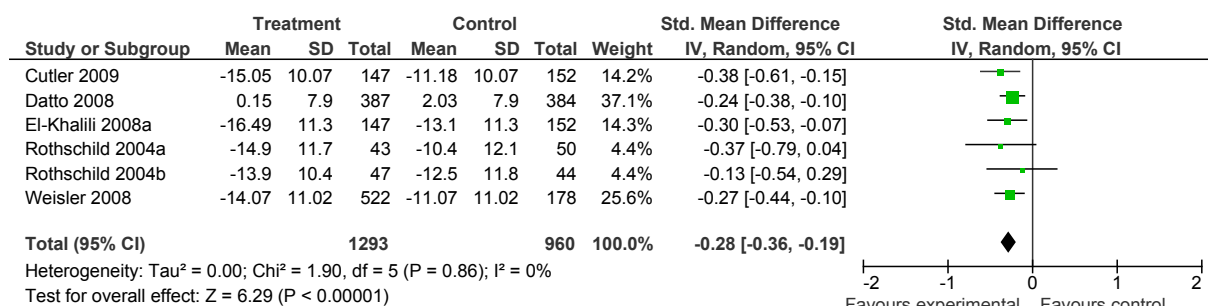
In Bezug auf die Remission hingegen ließ sich mit einem relativen Risiko von 0,93 (95% KI: 0,88; 0,98) nur ein geringerer Vorteil für die behandelte Gruppe erkennen.

## 3. Zahl der Patienten ohne Remission



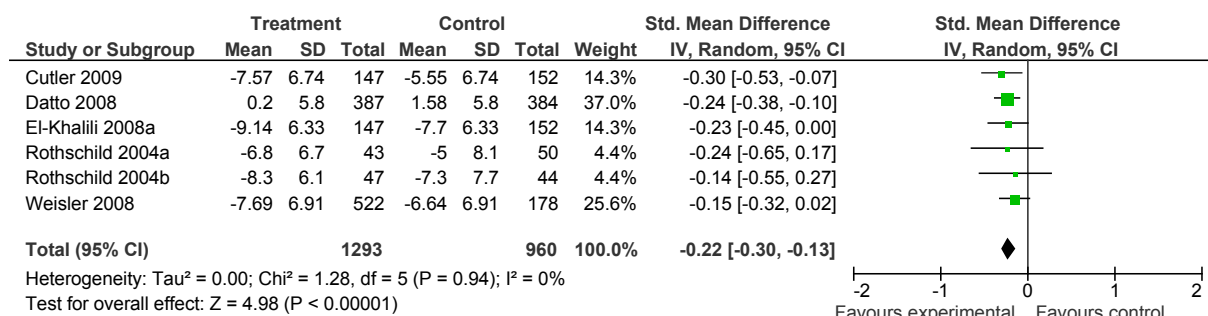
Betrachtet man jedoch die Veränderungen der Patienten auf den Skalen MADRS und HAM-D, so ist nur ein geringer Vorteil mit einem standardisierten mittleren Unterschied von -0,28 (95% KI: -0,36; -0,19) für die Behandlung zu erkennen.

#### 4. Veränderung nach MADRS oder HAM-D



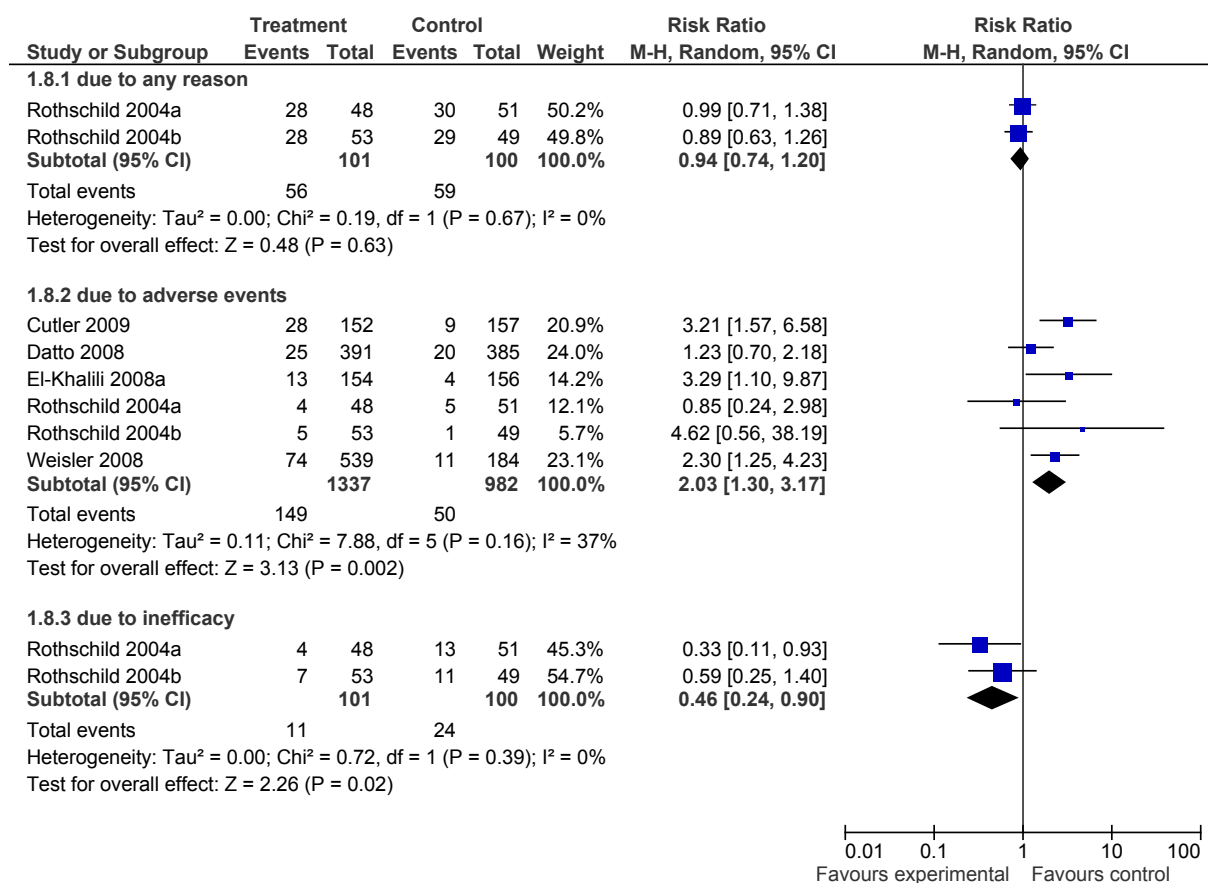
Dasselbe gilt für den HAM-A mit einem standardisierten mittleren Unterschied von -0,22 (95% KI: -0,30; -0,13).

#### 5. HAM-A-Endpunktwerte



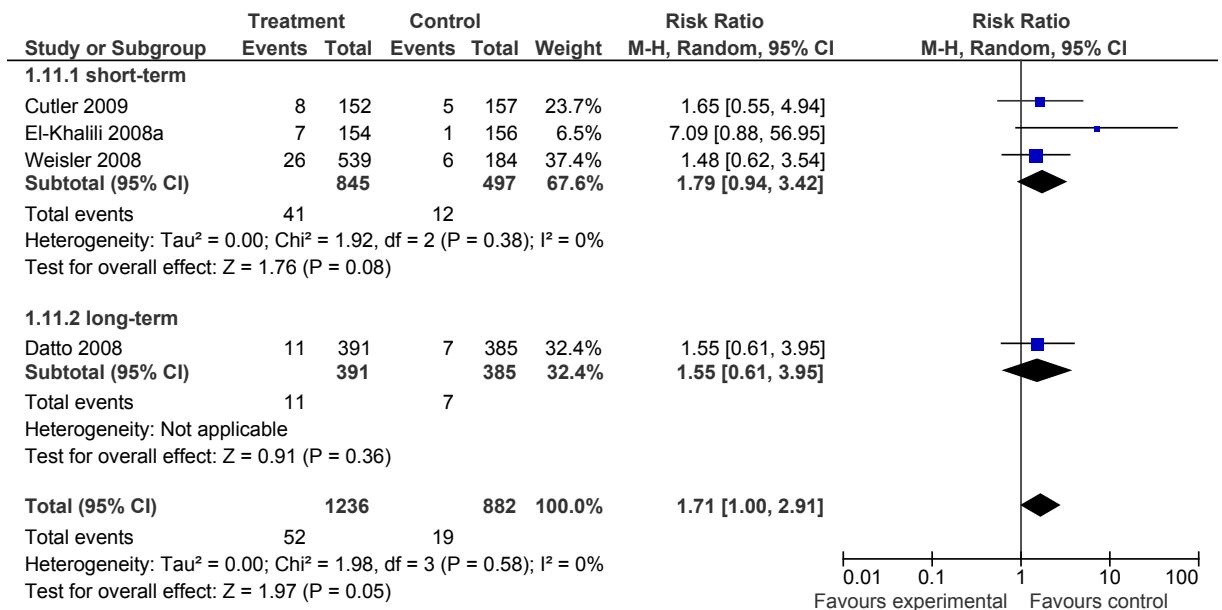
Bei der Betrachtung der Ausfallraten auf Grund von Nebenwirkungen fällt auf, dass diese mit einem relativen Risiko von 2,03 (95% KI: 1,30; 3,17) in der Gruppe der Behandelten deutlich höher lag, die Ausfallrate war auf Grund von Wirkungslosigkeit jedoch mit einem relativen Risiko von 0,46 (95% KI: 0,24; 0,90) in der Kontrollgruppe höher.

## 6. Ausfallraten



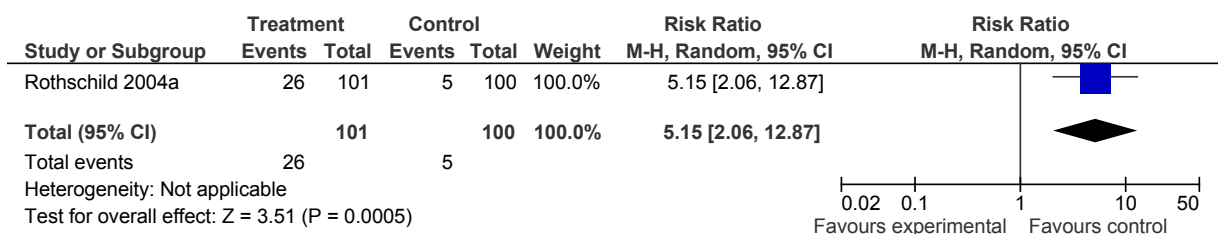
In Bezug auf die Nebenwirkungen ist erwähnenswert, dass der Anteil der Studienteilnehmer mit extrapyramidalmotorischen Störungen mit einem relativen Risiko von 1,71 (95% KI: 1,00; 2,91) in den Gruppen, welchen ein atypisches Antipsychotikum verabreicht wurde, erhöht war.

## 7. Extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen



Auch der Anteil der Patienten mit einem signifikanten Prolaktinanstieg war mit einem relativen Risiko von 5,15 (95% KI: 2,06; 12,87) höher als in der Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis beruhte jedoch nur auf einer Studie zu Risperidon.

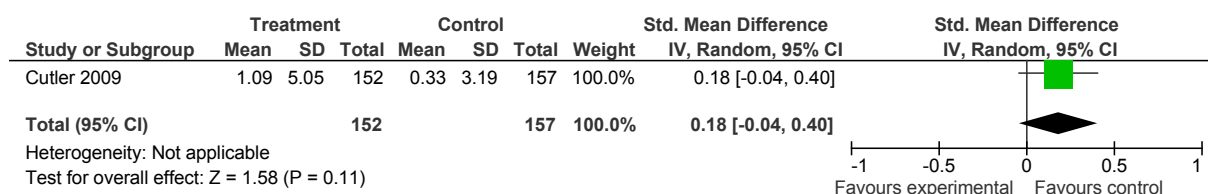
## 8. Signifikanter Prolaktinanstieg



Das Gleiche gilt für den Prolaktinanstieg in Relation zum Ausgangswert. Allerdings basieren die Daten zu diesem Outcome nur auf einer Studie, in welcher Quetiapin verabreicht wurde und das Ergebnis war nicht signifikant.

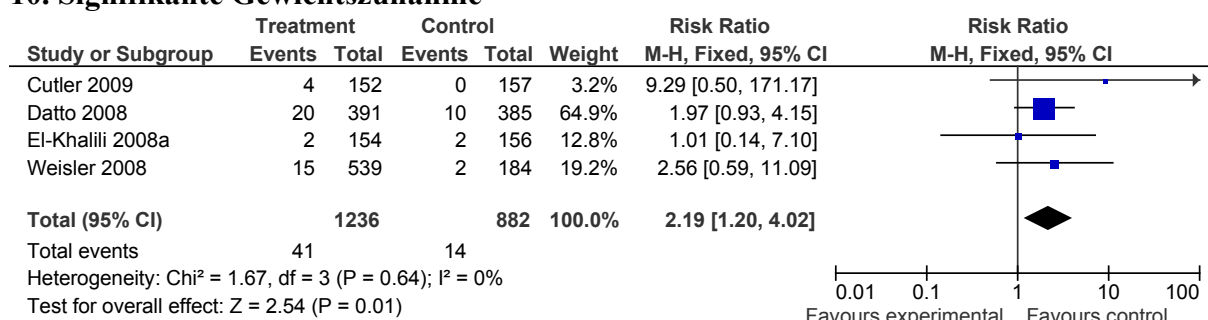


### 9. Prolaktinanstieg in Relation zum Ausgangswert



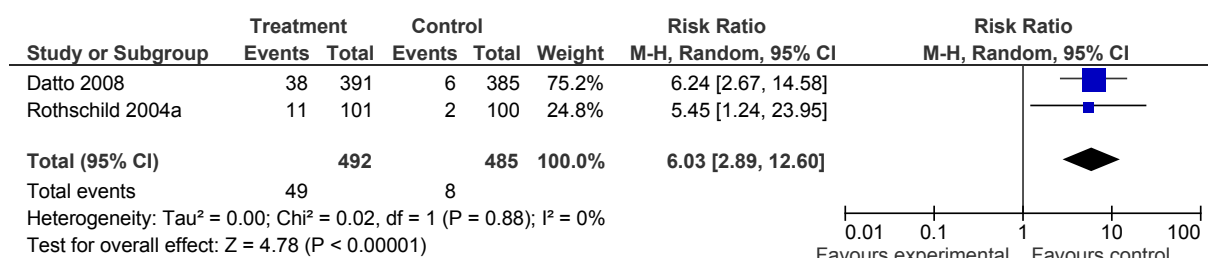
Auch trat bei mehr Patienten, welche mit atypischen Antipsychotika behandelt wurden, eine signifikante Gewichtszunahme auf (relatives Risiko für eine Zunahme über 7%: 2,19 (95% KI: 1,20; 4,02).

### 10. Signifikante Gewichtszunahme



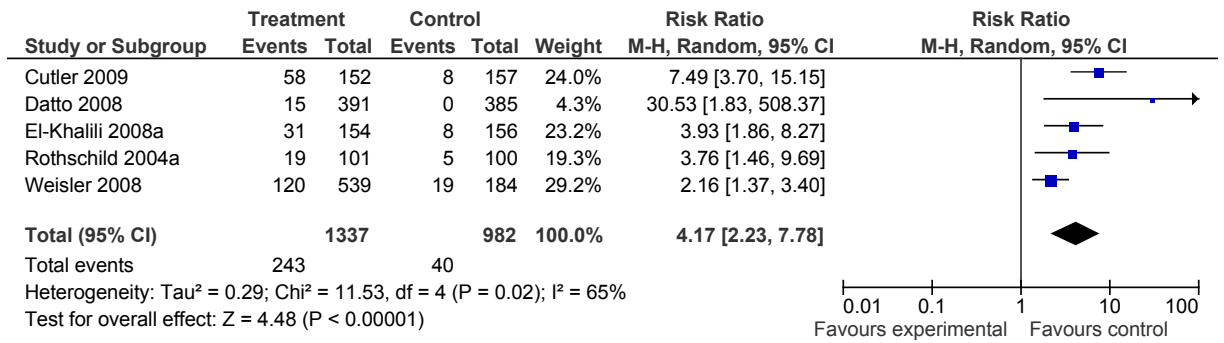
Dies bestätigte sich auch bei der Betrachtung der spontanen Angabe einer Gewichtszunahme: 6,03 (95% KI: 2,89; 12,60).

### 11. Spontane Angabe einer Gewichtszunahme



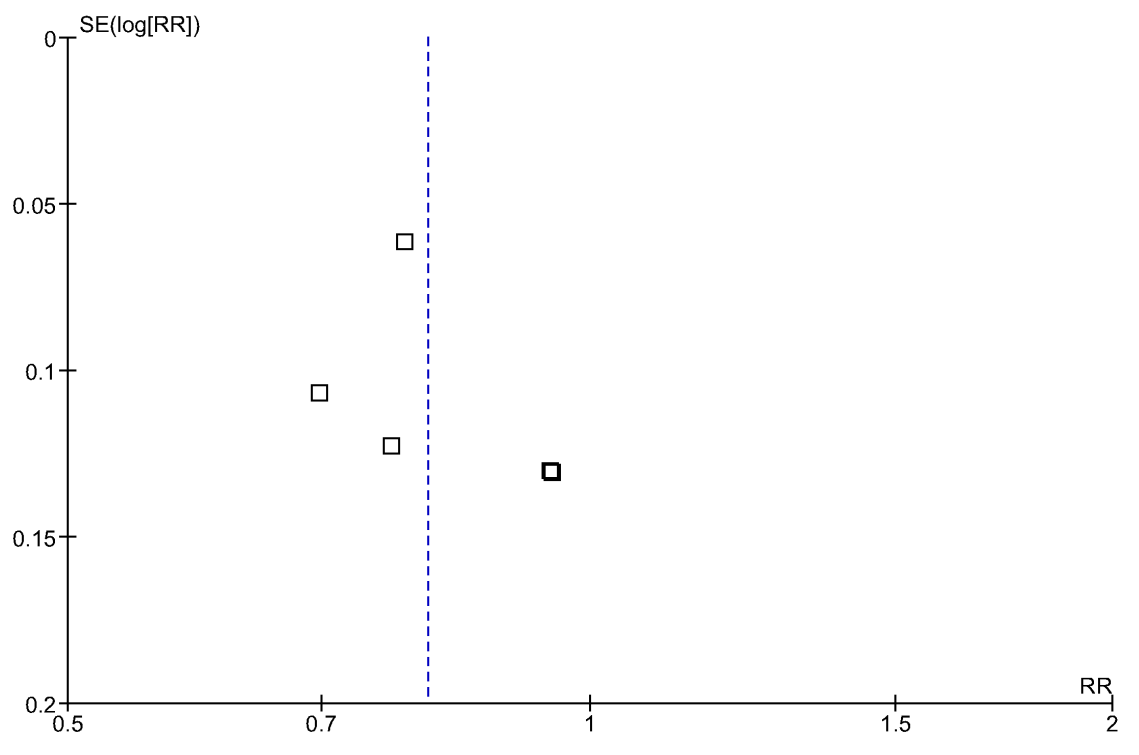
Auch die Sedierung lag mit einem relativen Risiko von 4,17 (95% KI: 2,23; 7,78) in der Gruppe, die atypische Antipsychotika erhalten hat, höher. Wobei jedoch bei diesem Outcome eine signifikante Heterogenität (Tau<sup>2</sup> = 0,29; Chi<sup>2</sup> = 11,53; df = 4 (P = 0,02); I<sup>2</sup> = 65%) vorlag.

12. Sedierung



Im Funnel-Plot zum primären Outcome „Kein klinisches Ansprechen nach Kriterien der jeweiligen Studie“ konnte eine Tendenz zu einer symmetrischen Verteilung festgestellt werden, was dafür spricht, dass das Risiko eines Publikationsbias eher gering war. Siehe hierzu Abbildung 3.

**Abbildung 3: Funnel-Plot zu „Kein klinisches Ansprechen nach Kriterien der jeweiligen Studie“ Vergleich 1:**



### 3.3 Atypische Antipsychotika im Vergleich zu Antidepressiva bei Depression

In diesen Vergleich gingen sechs Studien (Cassano et al. 2002, Corya et al. 2006, Cutler et al. 2009, Shelton et al. 2001, Shelton et al. 2005, Thase et al. 2007a, Thase et al. 2007b) mit insgesamt 2488 Studienteilnehmern ein.

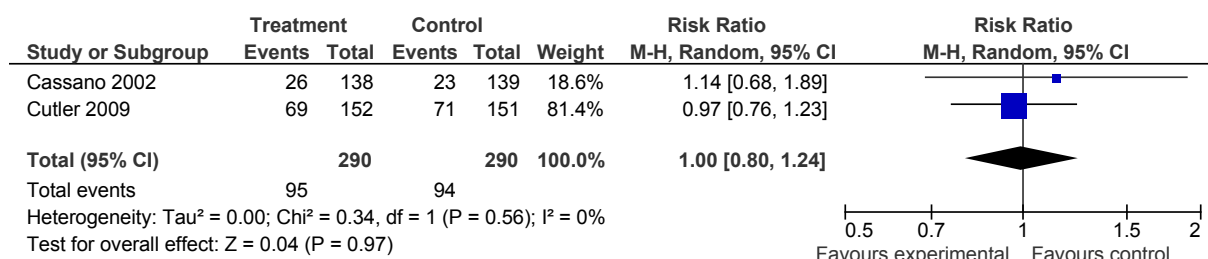
Bei der Betrachtung des klinischen Ansprechens war mit einem relativen Risiko von 1,12 (1,00; 1,26) ein gerade nicht mehr statistisch signifikanter Vorteil der Antidepressiva gegenüber den Antipsychotika festzustellen.

#### 1. Kein klinisches Ansprechen nach Kriterien der jeweiligen Studie

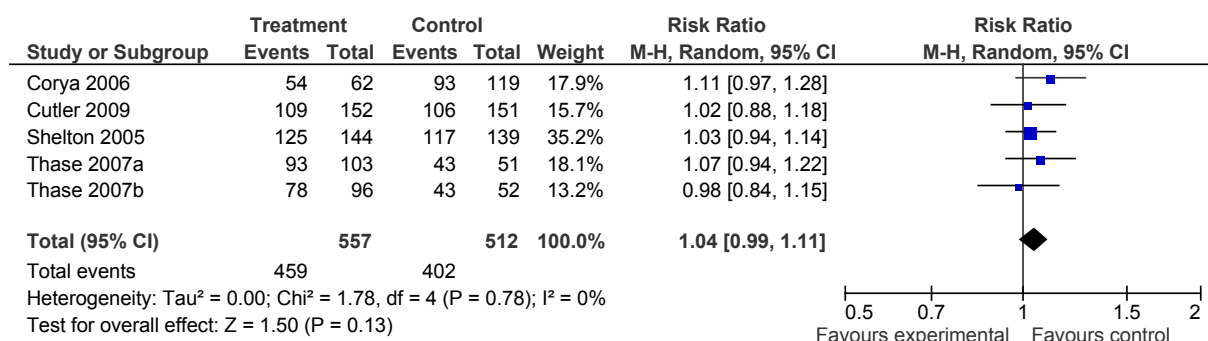
Study or Subgroup	Treatment		Control		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI		
Cassano 2002	35	138	25	139	5.5%	1.41	[0.89, 2.22]		
Corya 2006	47	62	51	89	16.2%	1.32	[1.05, 1.66]		
Cutler 2009	69	152	71	151	14.9%	0.97	[0.76, 1.23]		
Shelton 2001	8	8	5	5		Not estimable			
Shelton 2005	116	144	98	139	27.9%	1.14	[1.00, 1.31]		
Thase 2007a	62	96	37	52	16.2%	0.91	[0.72, 1.14]		
Thase 2007b	86	103	36	51	19.3%	1.18	[0.97, 1.44]		
<b>Total (95% CI)</b>		<b>703</b>		<b>626</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.12</b>	<b>[1.00, 1.26]</b>		
Total events	423		323						
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.01; Chi <sup>2</sup> = 8.12, df = 5 (P = 0.15); I <sup>2</sup> = 38%									
Test for overall effect: Z = 1.94 (P = 0.05)									

Sowohl beim Gesamtzustand (CGI) der Studienteilnehmer (relatives Risiko: 1,00 95% KI: 0,80; 1,24)), als auch bei der Remissionsrate (relatives Risiko: 1,04 (95% KI: 0,99; 1,11)) und bei der Veränderung der MADRS-Werte im Verlauf der Studien (relatives Risiko: 1,00 (95% KI: 0,83; 1,19)) lässt sich kein signifikanter Unterschied feststellen. Dies gilt auch für den HAM-A-Endpunkt mit einem standardisierten mittleren Unterschied von 0,05(95% KI: -0,08; 0,17).

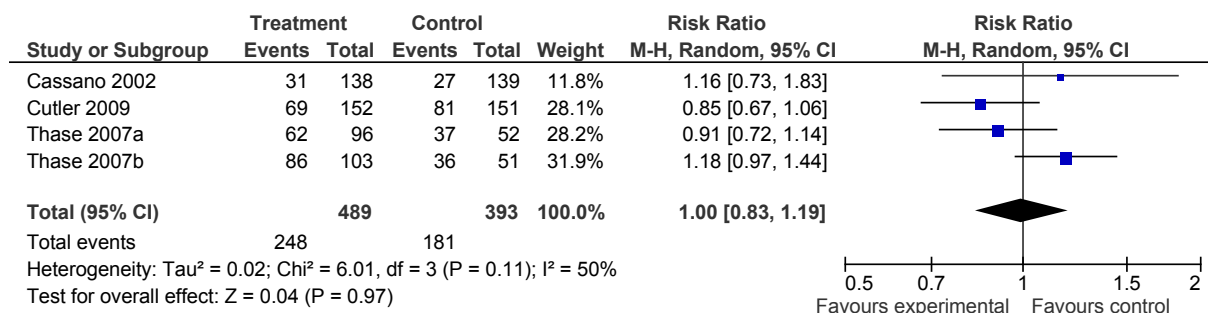
## 2. Keine Veränderung des Gesamtzustandes nach CGI



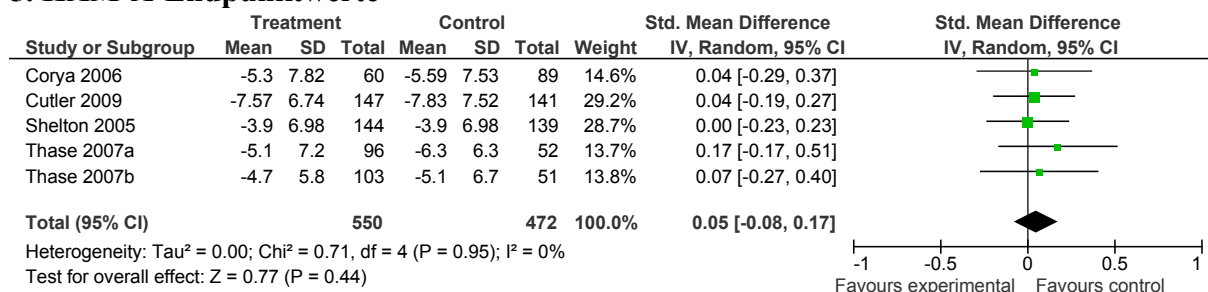
## 3. Zahl der Patienten ohne Remission



## 4. Keine klinisch relevante Veränderung nach MADRS



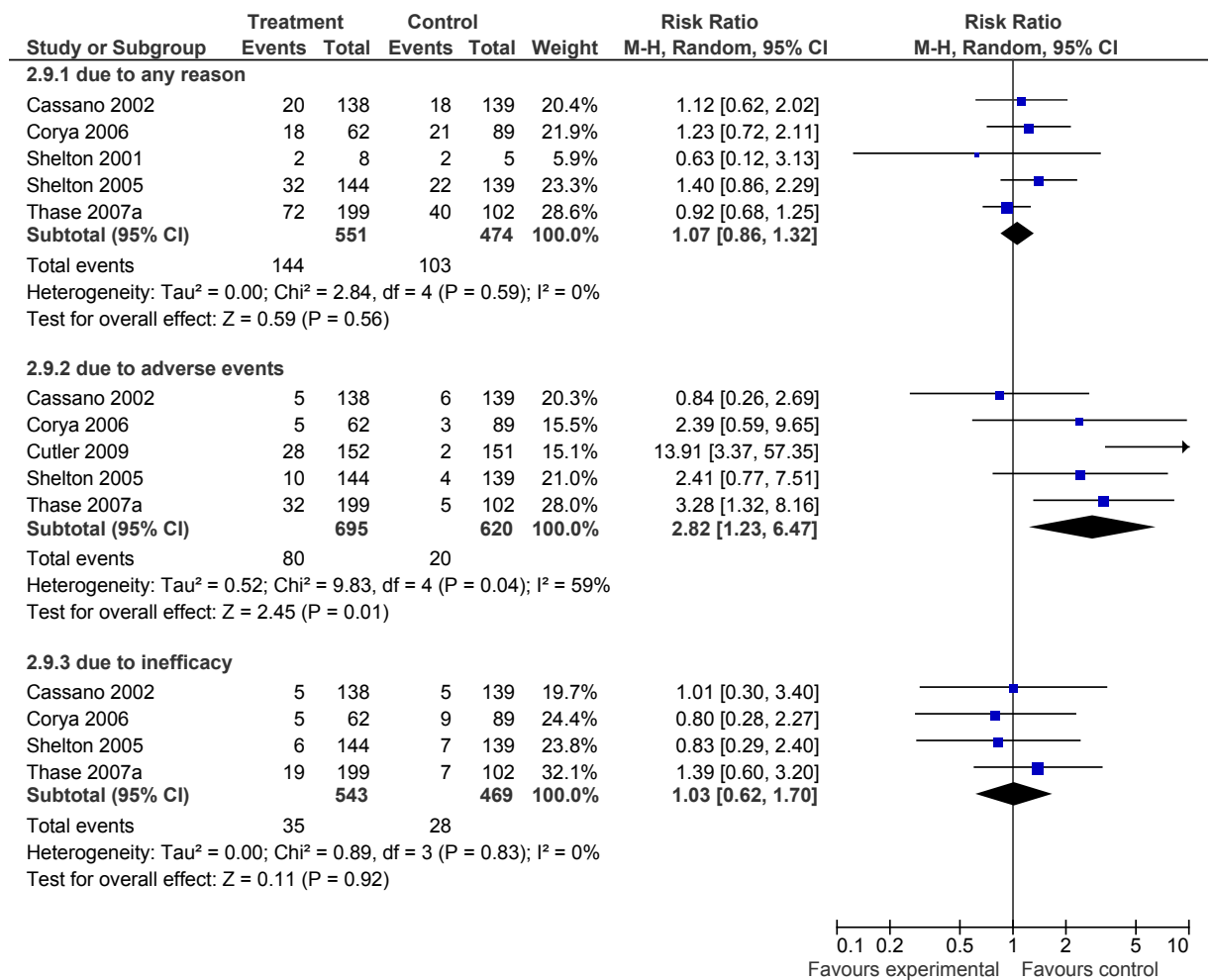
## 5. HAM-A-Endpunktwerte



Bei der Betrachtung der Ausfallraten fällt Folgendes auf: Die Anzahl der Studienteilnehmer, die auf Grund von Nebenwirkungen die Studie verlassen haben, war

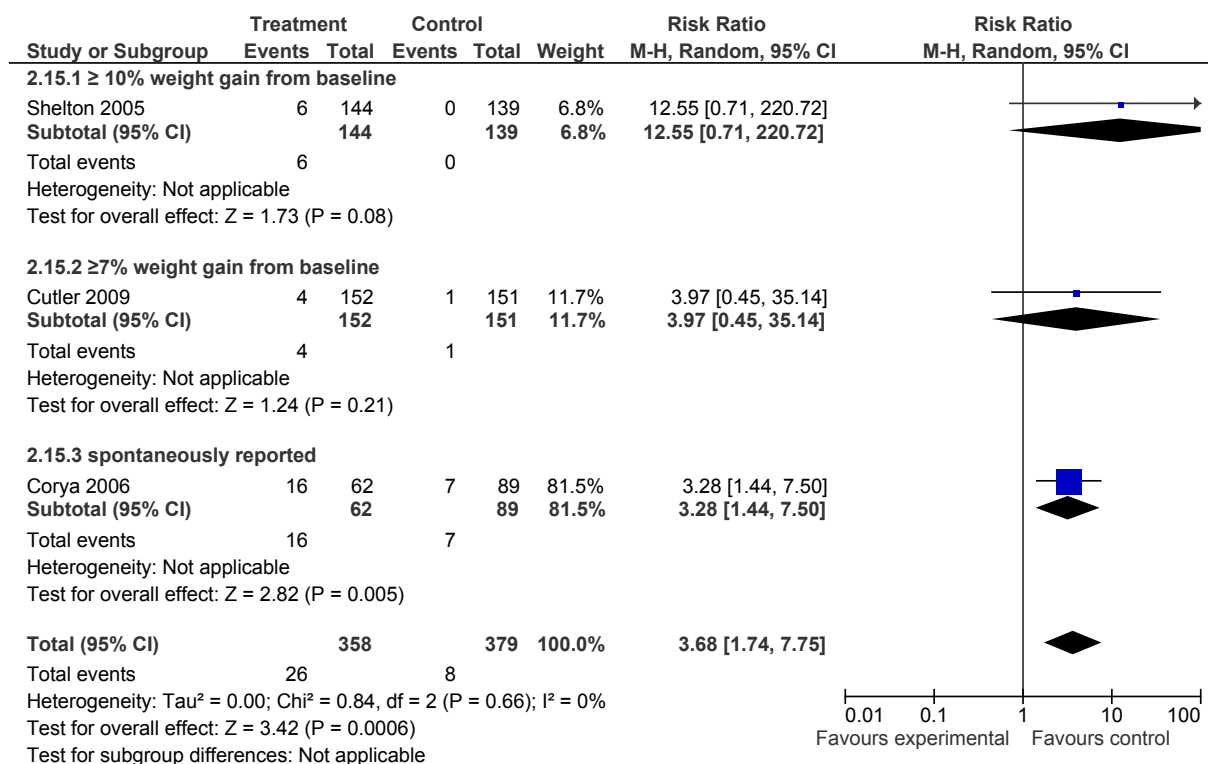
in der Gruppe der Behandelten mit einem relativen Risiko von 2,82 (95% KI: 1,23; 6,47) deutlich höher als in der Kontrollgruppe. Bei diesem Outcome bestand jedoch eine Heterogenität ( $Tau^2=0,52$ ;  $Chi^2=9,83$ ;  $df=4$  ( $P=0,04$ );  $I^2=59\%$ ). Diese ist wohl dadurch zu erklären, dass in den Studien Corya et al. 2006, Shelton et al. 2005 und Thase 2007a Olanzapin eingesetzt wurden, während bei Cassano et al. 2002 Amisulprid und bei Cutler et al. 2009 Quetiapin verabreicht wurden.

## 6. Ausfallraten



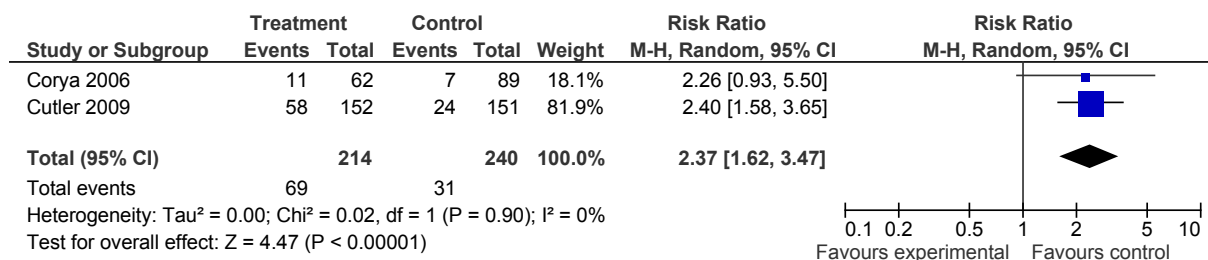
In Bezug auf die Nebenwirkungen ist zu erwähnen, dass der Anteil an Teilnehmern mit Gewichtszunahme in der Gruppe der Behandelten mit einem relativen Risiko von 3,68 (95% KI: 1,74; 7,75) signifikant höher lag als in der Kontrollgruppe.

## 7. Signifikante Gewichtszunahme



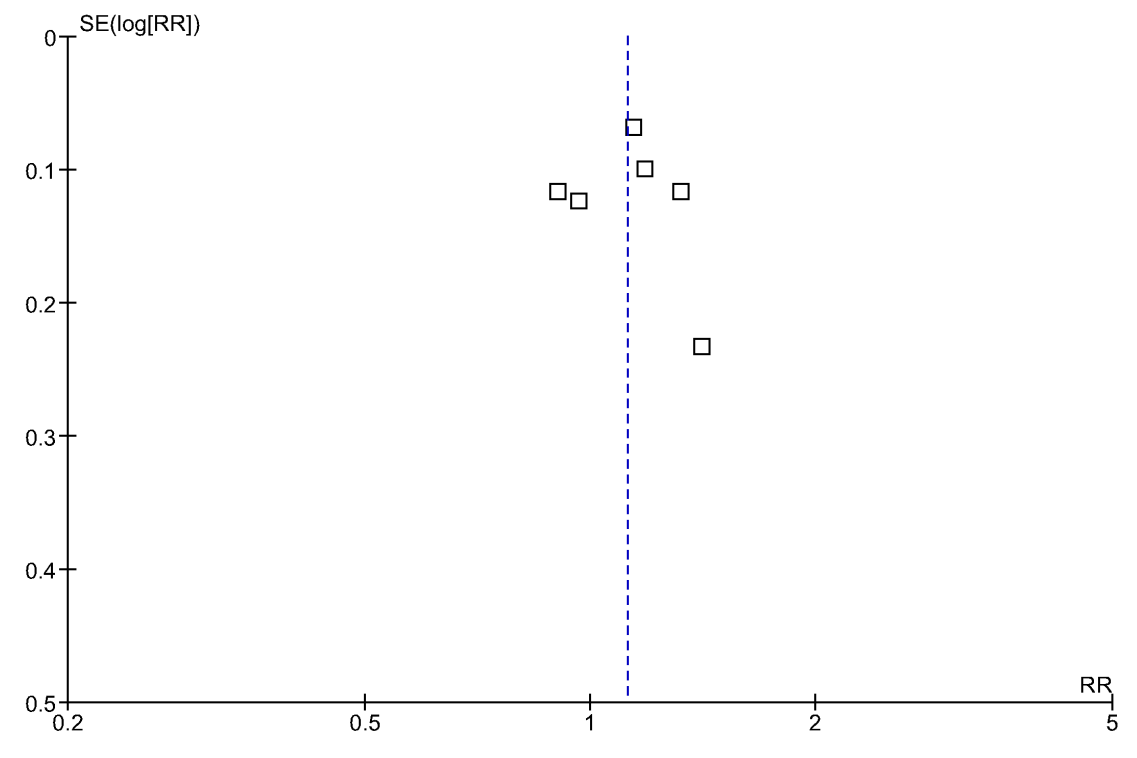
Außerdem lag der Anteil der Teilnehmer mit Sedierung mit einem relativen Risiko von 2,37 (95% KI: 1,62; 3,47) deutlich über dem der Kontrollgruppe.

## 8. Sedierung



Auch im zweiten Vergleich zeigte sich im Funnel-Plot zum primären Outcome eine eher symmetrische Verteilung, weshalb auch hier von einem nur mäßigen Risiko an Publikationsbias ausgegangen werden konnte. Siehe hierzu Abbildung 4.

**Abbildung 4: Funnel-Plot zu „Kein klinisches Ansprechen nach Kriterien der jeweiligen Studie“ Vergleich 2:**

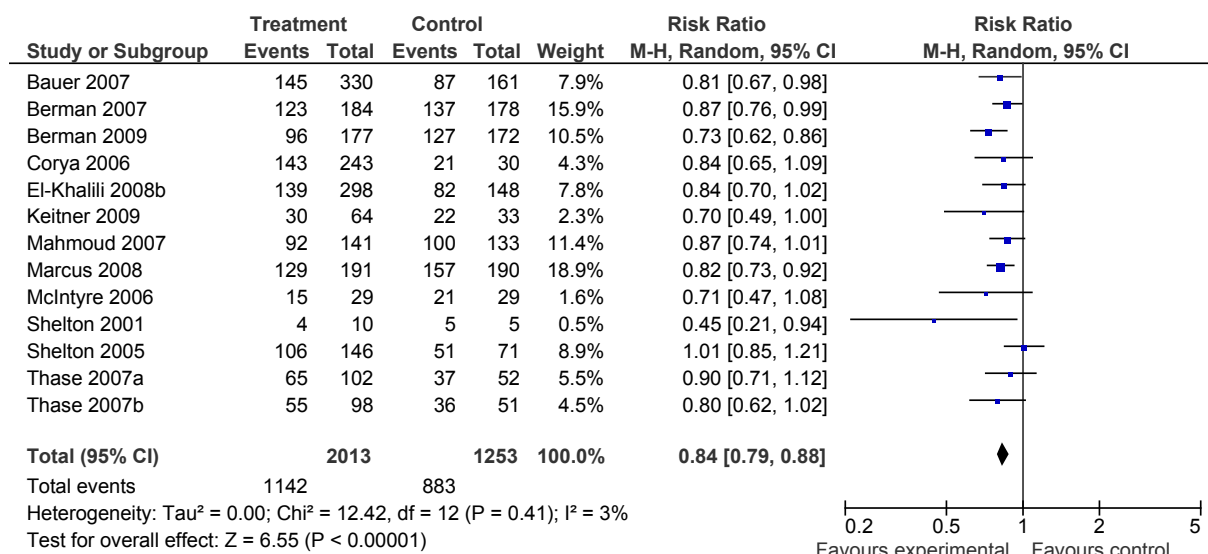


### **3.4 Atypische Antipsychotika zusätzlich zu Antidepressiva im Vergleich zu Placebo zusätzlich zu Antidepressiva bei Depression**

In diesen Vergleich gingen die Daten von 15 Studien (Bauer et al. 2007, Berman et al. 2007, Berman et al. 2009, Corya et al. 2006, El-Khalili et al. 2008b, Keitner et al. 2009, Mahmoud et al. 2007, Marcus et al. 2008, McIntyre et al. 2006, Rapaport et al. 2006, Reeves et al. 2008, Shelton et al. 2001, Shelton et al. 2005, Thase et al. 2007a, Thase et al. 2007b) mit insgesamt 4319 Studienteilnehmern ein.

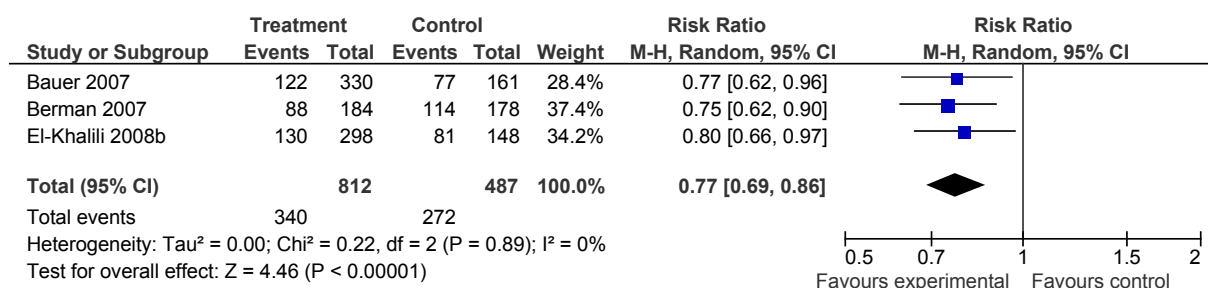
In Bezug auf das klinische Ansprechen zeigte sich mit einem relativen Risiko von 0,84 (98% KI: 0,79; 0,88) ein signifikanter Vorteil für die mit atypischen Antipsychotika behandelte Gruppe.

### 1. Kein klinisches Ansprechen nach Kriterien der jeweiligen Studie



Ebenso verhielt es sich mit dem Gesamtzustand (CGI) der Teilnehmer mit einem relativen Risiko von 0,77 (95% KI: 0,69; 0,86) und die Remission mit einem relativen Risiko von 0,87 (95% KI: 0,83; 0,90).

### 2. Keine Veränderung des Gesamtzustandes nach CGI

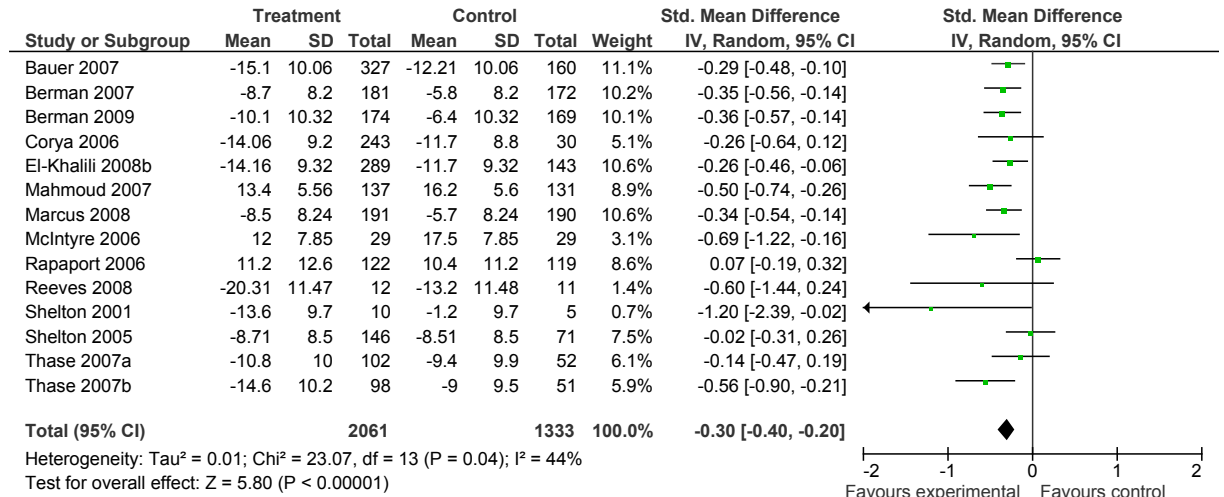


Für die Veränderung auf den Skalen MADRS oder HAM-D bis zum Endpunkt zeigte sich ein Vorteil für die Gruppe mit Antipsychotikagabe mit einem standardisierten mittleren Unterschied von -0,30 (95% KI: -0,40; -0,20). Auch bei diesem Outcome



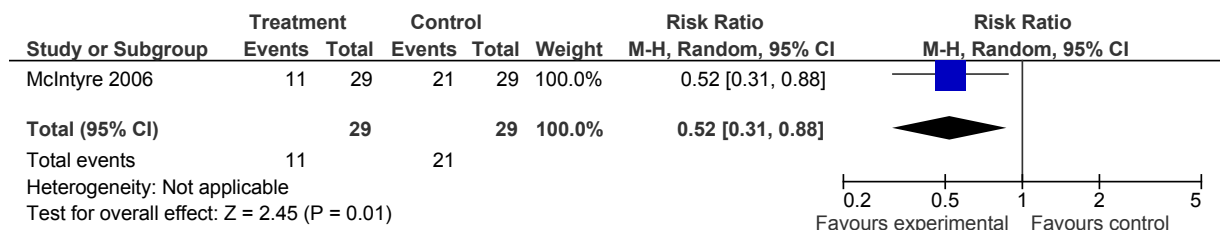
wurde jedoch eine Heterogenität festgestellt ( $Tau^2=0,01$ ;  $Chi^2=23,07$ ;  $df=13$  ( $P=0,04$ );  $I^2=44\%$ ).

### 3. MADRS oder HAM-D Endwerte

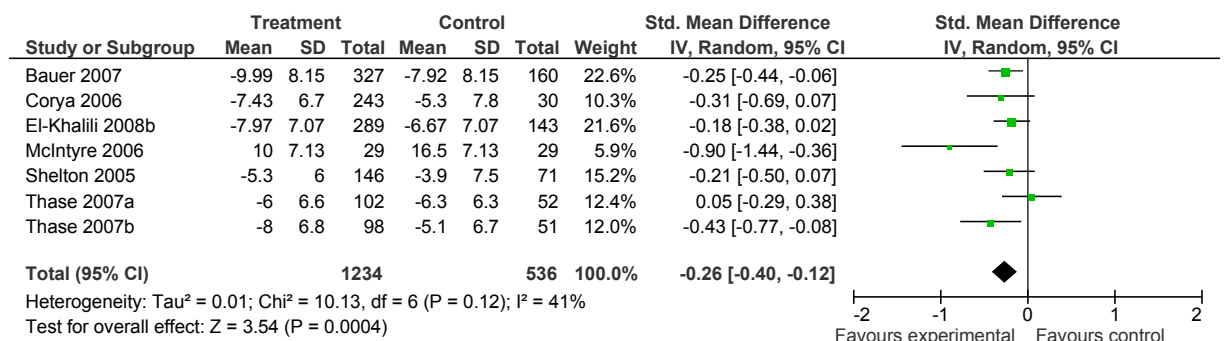


Das Gleiche gilt für die Angstsymptome gemessen durch den HAM-A, wobei sich erstens mit einem relativen Risiko von 0,52 (95% KI: 0,31; 0,88) ein Vorteil in Bezug auf die klinische Verbesserung des Zustandes des Teilnehmer zeigt und zweitens der HAM-A-Endpunkt mit einem standardisierten mittleren Unterschied von -0,26 (95% KI: -0,40; -0,12) unter dem der Kontrollgruppe liegt.

### 4. Keine klinisch relevante Veränderung nach HAM-A

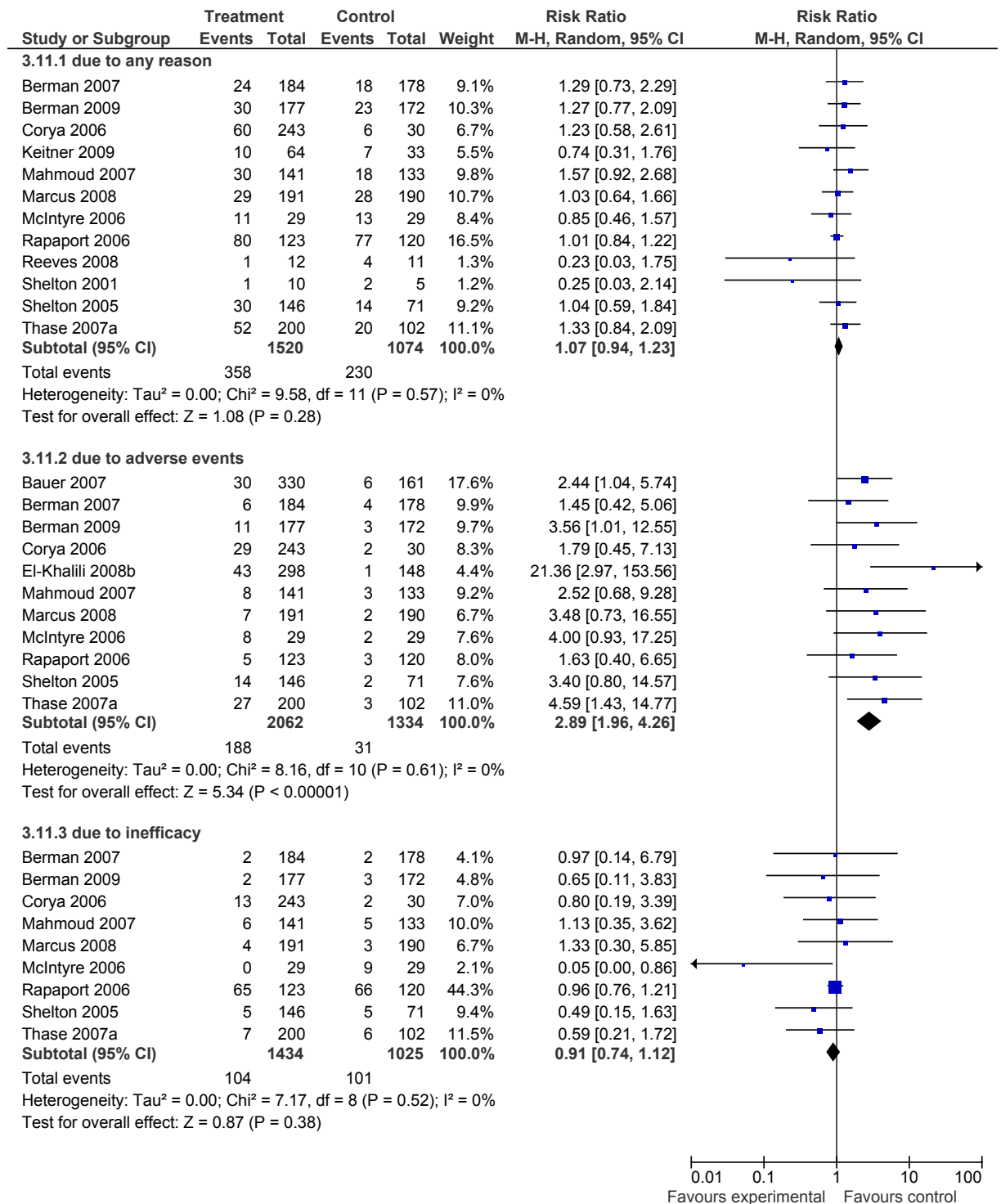


### 5. HAM-A-Endpunktwerte



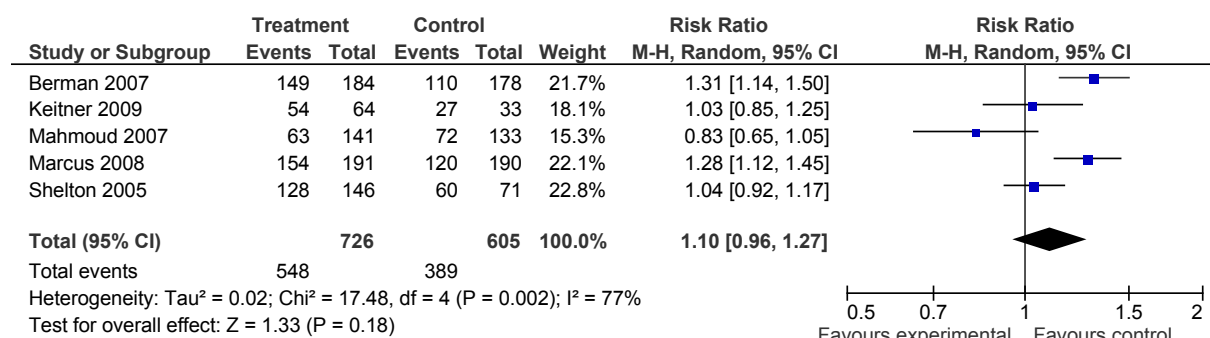
In Bezug auf die Ausfallraten ist zu erwähnen, dass der Anteil der Teilnehmer, die die Studie auf Grund von Nebenwirkungen verlassen haben mit einem relativen Risiko von 2,89 (95% KI:1,96; 4,26) höher in der Gruppe derer ist, die Antipsychotika erhalten haben.

### 6. Ausfallraten



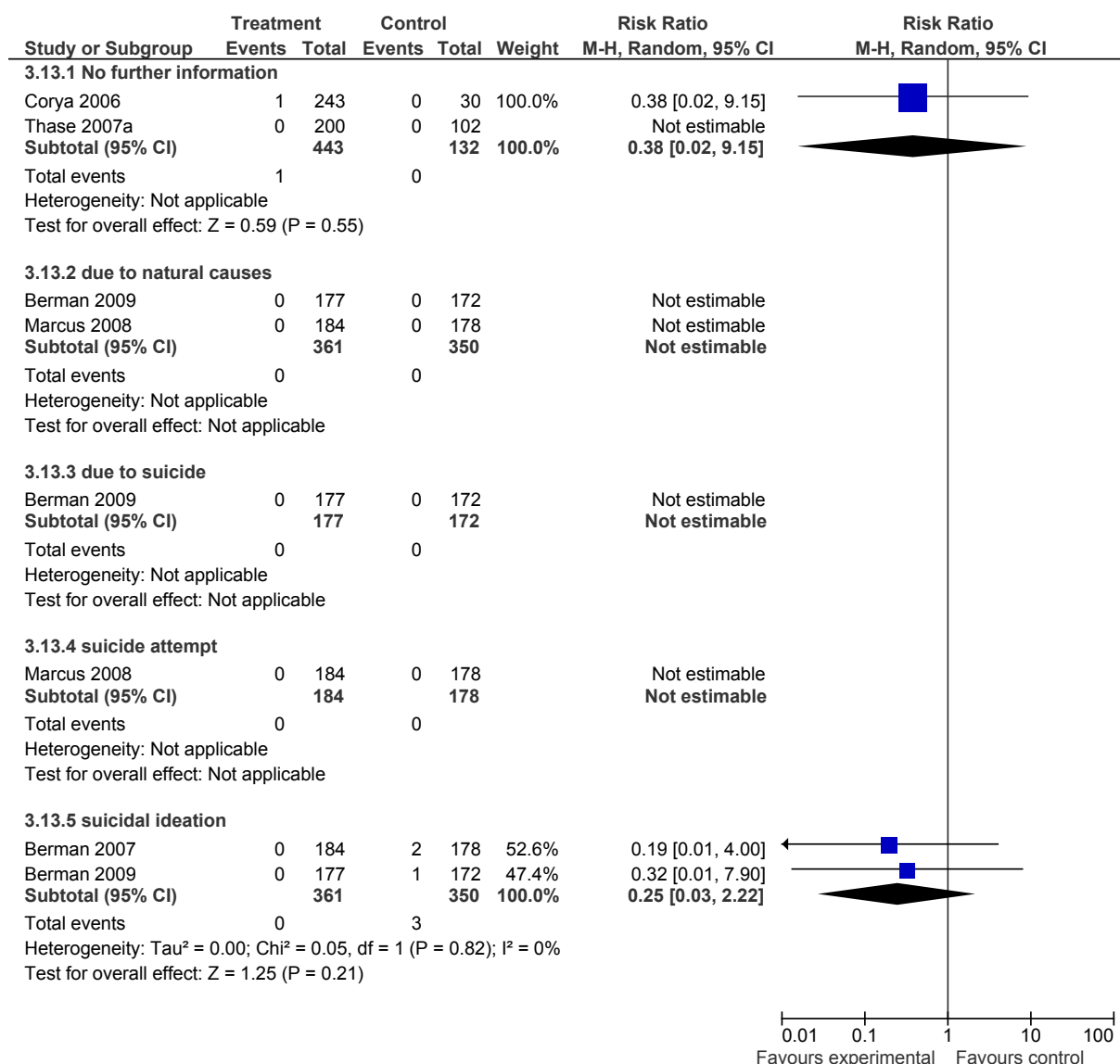
Betrachtet man das Auftreten von Nebenwirkungen insgesamt, ergibt sich mit einem relativen Risiko von 1,10 (95% KI: 0,96; 1,27) kein signifikanter Vorteil für eine der Gruppen. Dieses Ergebnis war allerdings sehr heterogen ( $\tau^2=0,02$ ;  $\chi^2=17,48$ ;  $df=4$  ( $P=0,002$ );  $I^2=77\%$ ).

### 7. Auftreten von Nebenwirkungen gesamt



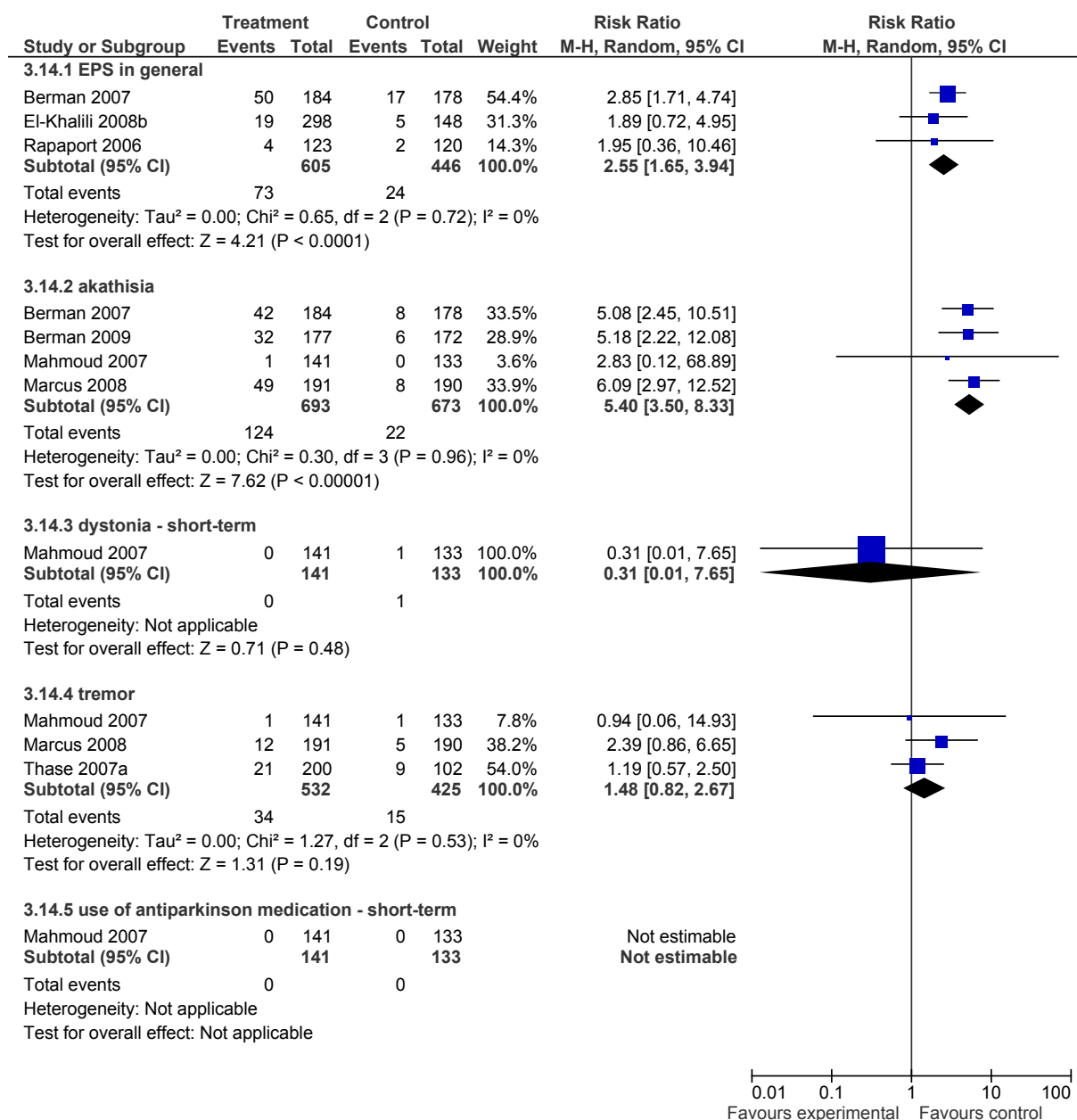
Dasselbe gilt für das Auftreten von Tod mit einem relativen Risiko von 0,38 (95% KI 0,02; 9,15) und suizidalen Gedanken mit einem relativen Risiko von 0,25 (95% KI: 0,03; 2,22).

## 8. Tod und suizidale Gedanken



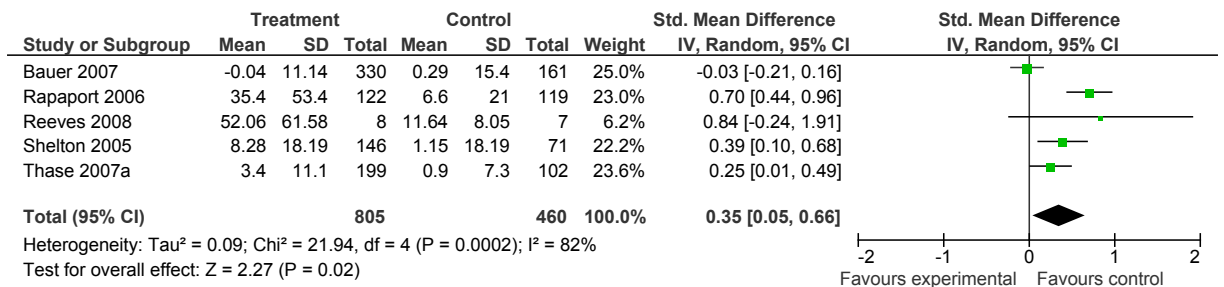
Die Häufigkeit extrapyramidalmotorischer Symptome im Allgemeinen ist in der behandelten Gruppe signifikant höher (relatives Risiko: 2,55 (95% KI: 1,65; 3,94)). Ebenso die Akathisie (relatives Risiko: 4,50 (95% KI: 3,50; 8,33)), nicht jedoch der Tremor (relatives Risiko: 1,48 (95% KI: 0,82; 2,67)) und die Dystonie (relatives Risiko: 0,31 (95% KI: 0,01; 7,65)).

## 9. Extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen



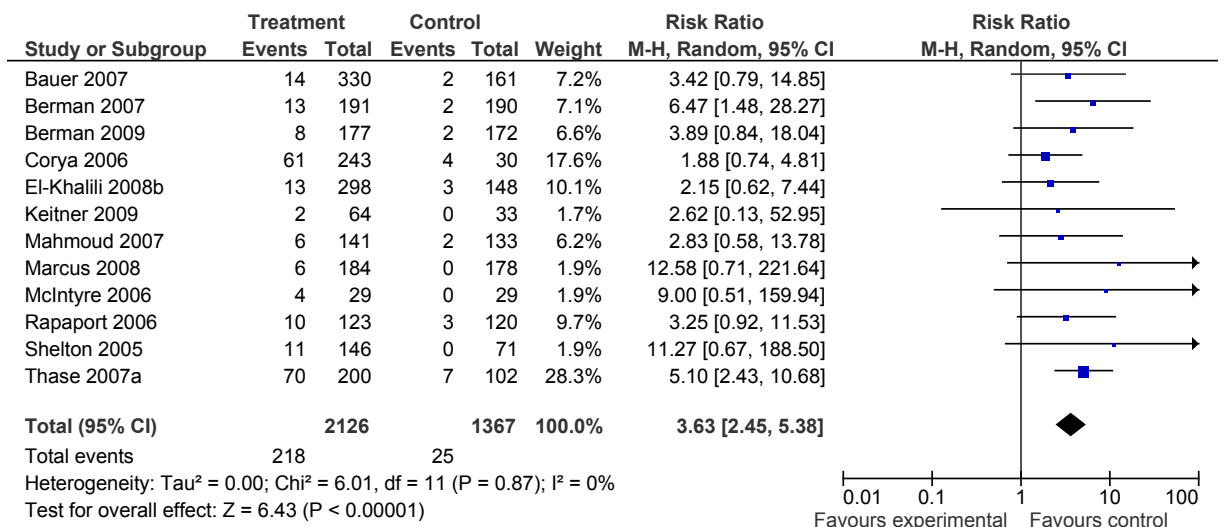
Auch der mittlere Prolaktinanstieg ist in der Gruppe, die Antipsychotika verabreicht bekommen hat, mit einem standardisierten mittleren Unterschied von 0,35 (95% KI: 0,05; 0,66) signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Das Ergebnis war jedoch, wohl auf Grund der Kombination verschiedener Medikamente, recht heterogen (Tau<sup>2</sup>=0,09; Chi<sup>2</sup>=21,94; df=4 (P=0,0002); I<sup>2</sup>=82%).

### 10. Mittlerer Prolaktinanstieg

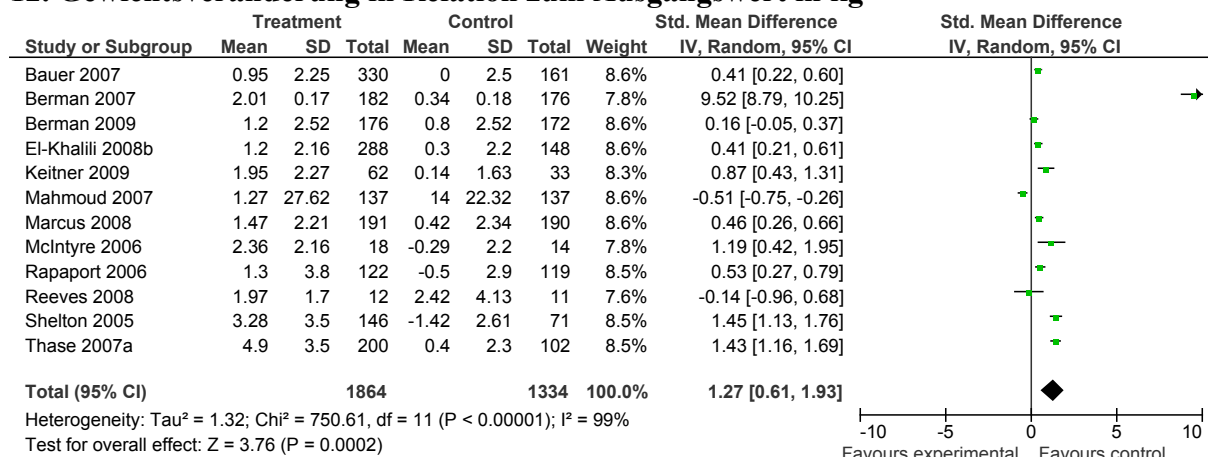


Ebenso verhält sich mit dem Anteil der Teilnehmer, die eine signifikante Gewichtszunahme aufweisen (relatives Risiko: 3,63 (95% KI: 2,45; 5,38) und der kontinuierlichen Gewichtszunahme ausgehend vom Gewicht zu Beginn der Studie (standardisierter mittlerer Unterschied: 1,27 (95% KI: 0,61; 1,93)), wobei jedoch bei letzterer eine hohe Heterogenität vorlag (Tau<sup>2</sup>=1,32; Chi<sup>2</sup>=750,61; df=11 (P<0,00001); I<sup>2</sup>=99%), welche durch den Wert von Berman et al. 2009 zu erklären ist.

### 11. Signifikante Gewichtszunahme

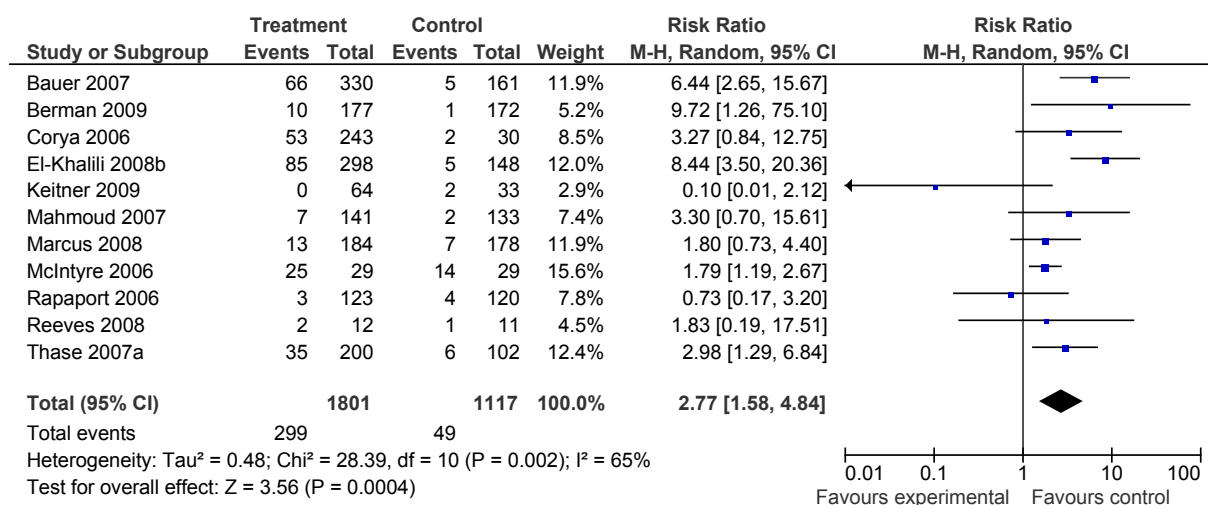


### 12. Gewichtsveränderung in Relation zum Ausgangswert in kg



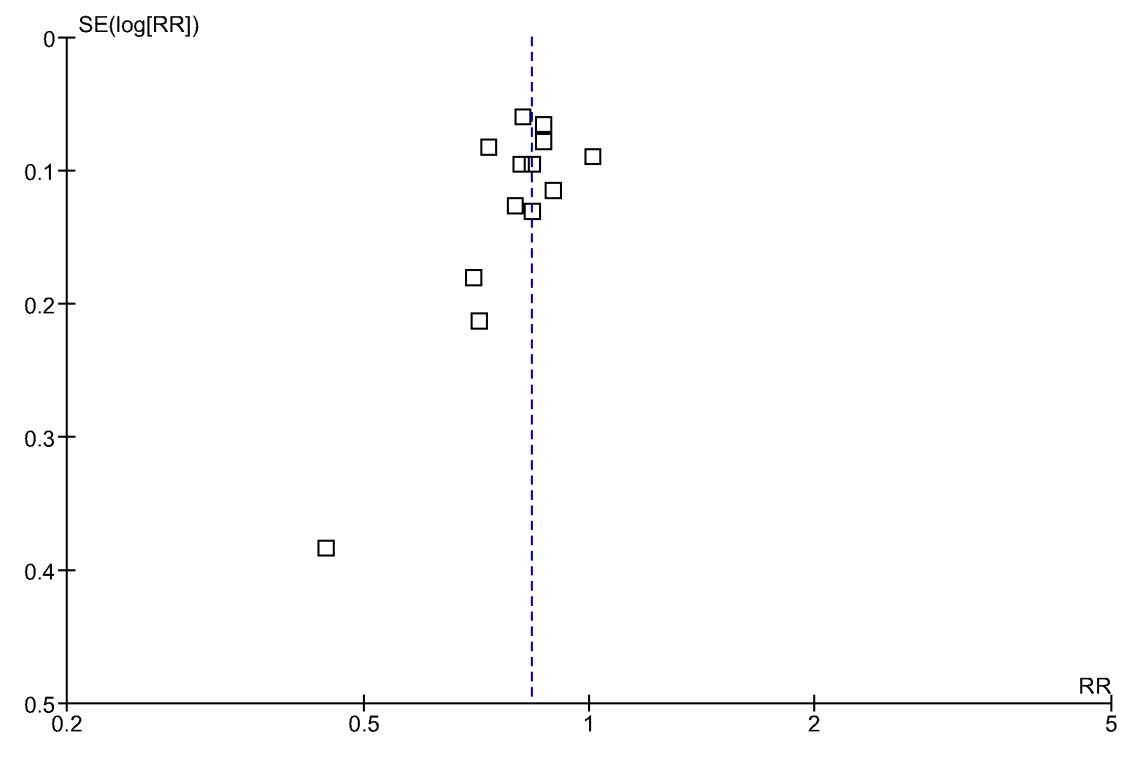
Auch der Anteil der Studienteilnehmer mit Sedierung ist mit einem relativen Risiko von 2,77 (95% KI: 1,58; 4,84) in der Antipsychotikagruppe höher als in der Kontrollgruppe, wobei auch hier eine Heterogenität festgestellt wurde (Tau<sup>2</sup>=0,48; Chi<sup>2</sup>=28,39; df=10 (P=0,002); I<sup>2</sup>=65%).

### 13. Sedierung



Im Funnel-Plot zum primären Outcome dieses Vergleichs konnte ebenfalls bis auf einen Ausreißer annähernd eine Symmetrie festgestellt werden, weshalb hier von einem geringen Publikationsbiasrisiko ausgegangen werden konnte. Siehe hierzu Abbildung 5.

**Abbildung 5: Funnel-Plot zu „Kein klinisches Ansprechen nach Kriterien der jeweiligen Studie“ Vergleich 3:**





## **4 Diskussion**

### **4.1 Zusammenfassung der zentralen Ergebnisse**

Diese Metaanalyse basiert auf 22 Studien mit insgesamt 7264 Teilnehmern. Eingeschlossen wurden Studien zu fünf antipsychotischen Medikamenten der zweiten Generation bei rezidivierender depressiver Störung. Diese waren Amisulprid, Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin und Risperidon.

Fünf Studien zogen den Vergleich zwischen Olanzapin oder Quetiapin und einem Placebo und sechs Studien verglichen die Therapie mit Amisulprid, Olanzapin oder Quetiapin mit der durch Antidepressiva. Zwölf Studien verglichen die Wirkung von Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin oder Risperidon, wenn sie mit einem Antidepressivum zusammen verabreicht wurden, mit der Gabe einer Kombination aus Antidepressivum und Placebo.

Insgesamt ergaben sich so die drei oben bereits beschriebenen Vergleichsgruppen.

#### **4.1.1 Atypische Antipsychotika im Vergleich zu Placebo bei Depression**

In diesen Vergleich gingen die Daten von sechs Studien mit insgesamt 2668 Studienteilnehmern ein. Aus diesen konnten folgende Schlüsse gezogen werden:

Bei der Betrachtung der Behandlung mit atypischen Antipsychotika im Vergleich mit der Gabe eines Placebos ließ sich feststellen, dass die atypischen Antipsychotika einen signifikanten Vorteil gegenüber einem Placebo in Bezug auf das klinische Ansprechen haben. Diese Beobachtung wurde außerdem verstärkt durch den Vorteil der Antipsychotika hinsichtlich des Gesamtzustands der Teilnehmer und die Werte auf den Skalen MADRS, HAM-D und HAM-A.

Es ist jedoch wichtig zu erwähnen, dass die Anzahl der Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig auf Grund von Nebenwirkungen verließen, in der Antipsychotikagruppe signifikant höher lag, als in der Placebogruppe. Und auch wenn der Anteil derer, die mindestens eine Nebenwirkung erfahren haben, in keiner der Gruppen signifikant höher war, fiel bei genauerer Betrachtung der Nebenwirkungen

doch auf, dass extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen, Prolaktinanstieg, Gewichtszunahme und Sedierung in der Antipsychotikagruppe signifikant höher lagen. Zusammenfassend lässt sich auf Grund dieser Datenlage sagen, dass Patienten mit Depressionen durch die Behandlung mit atypischen Antipsychotika zwar teilweise geholfen werden kann, diese jedoch zu unerwünschten Nebenwirkungen führen kann. Diese Ergebnisse werden auch durch andere Arbeiten gestützt (Chen et al. 2011; Arbaizar et al. 2009). Die Bewertung der Nebenwirkungen stellt allerdings in allen Vergleichen eine Schwierigkeit dar, da verschiedene atypische Antipsychotika mit ihren jeweils typischen Nebenwirkungen gepoolt in die Vergleiche eingingen. In der Vorläuferarbeit Komossa et al. 2011 finden sich jedoch Ergebnisse zu den einzelnen Substanzen: So gab es bei Amisulprid keinen signifikanten Unterschied zur Anwendung von Antidepressiva in Bezug auf das allgemeine Auftreten von Nebenwirkungen. Beim Einsatz von Aripiprazol zeigte sich insgesamt ein häufigeres Auftreten von Nebenwirkungen und im Speziellen eine stärkere Gewichtszunahme und vermehrt extrapyramidalmotorische Störungen. Olanzapin rief vermehrt Gewichtszunahme, Sedierung und Prolaktinanstieg hervor. Auch bei Quetiapin ließ sich ein vermehrtes Auftreten von Gewichtszunahme und Sedierung feststellen. Bei Risperidon ließ sich nur ein signifikant stärkerer Prolaktinanstieg feststellen.

### **4.1.2 Atypische Antipsychotika im Vergleich zu Antidepressiva bei Depression**

Auf der Datenlage von sechs Studien mit insgesamt 2488 Studienteilnehmern ließen sich folgende Ergebnisse ermitteln:

Bei dem Vergleich der Wirksamkeit atypischer Antipsychotika mit Antidepressiva zeigte sich nur ein Trend hinsichtlich der Überlegenheit von Antidepressiva. Außerdem ließ sich sowohl bei den Remissionszahlen, als auch der Veränderungen auf den Skalen MADRS und HAM-A kein signifikanter Unterschied feststellen.

Zusätzlich fiel auf, dass die Anzahl der Studienteilnehmer, die die Studie auf Grund von Nebenwirkungen vorzeitig verließen, in der Antipsychotikagruppe signifikant höher lag als in der Antidepressivagruppe. An dieser Stelle muss jedoch betont werden, dass bei

genauerer Betrachtung der Nebenwirkungen auffiel, dass nur die Gewichtszunahme und die Sedierung in der Antipsychotikagruppe signifikant höher lagen.

Abschließend bleibt zu diesem Vergleich folglich zu sagen, dass es in Bezug auf das klinische Ansprechen nur einen gerade nicht mehr signifikanten Vorteil für die Anwendung von Antidepressiva gab, diese jedoch auch im Nebenwirkungsprofil günstiger waren. Daher sollten Antidepressiva, nicht Antipsychotika, als Medikamente der ersten Wahl bei der Behandlung depressiver Episoden verwendet werden. Andere Reviews kamen zu einem ähnlichen Ergebnis. Tohen et al. 2010 zum Beispiel konnte zeigen, dass Olanzapin alleine weniger wirksam war als Fluoxetin, die Kombination der beiden Medikamente jedoch das höchste klinische Ansprechen hervorrief.

#### **4.1.3 Atypische Antipsychotika zusätzlich zu Antidepressiva im Vergleich zu Placebo zusätzlich zu Antidepressiva bei Depression**

Die Ergebnisse des Vergleichs zwischen atypischen Antipsychotika in Kombination mit Antidepressiva gegenüber Placebo in Kombination mit Antidepressiva beruhte auf 15 Studien mit insgesamt 4319 Studienteilnehmern.

In Bezug auf die klinische Verbesserung zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die zusätzlich mit atypischen Antipsychotika behandelte Gruppe. Dieses Ergebnis wurde unterstützt durch die Daten zum Gesamtzustand der Patienten, zur Remission und zu den Veränderungen auf den Skalen MADRS, HAM-D und HAM-A, welche alle einen signifikanten Vorteil für die Antipsychotikagruppe anzeigten.

Auch in diesem Vergleich zeigte sich, dass die Anzahl derer, die auf Grund von Nebenwirkungen aus der Studie ausschieden, in der Antipsychotikagruppe signifikant höher lag als in der Placebogruppe. Und auch wenn für das generelle Auftreten von Nebenwirkungen kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand, zeigte sich doch bei genauerer Betrachtung der einzelnen Nebenwirkungen, dass diese teilweise in der mit atypischen Antipsychotika behandelten Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe waren, hier sind insbesondere extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen im Allgemeinen, Prolaktinanstieg, Gewichtszunahme und Sedierung zu nennen. Es lässt sich also festhalten, dass Patienten von der Behandlung mit atypischen Antipsychotika in Kombination mit Antidepressiva profitieren können, dass

es jedoch zu erhöhtem Auftreten von unerwünschten Wirkungen kommen kann. Dieses Ergebnis wird durch die anderer Metaanalysen unterstützt, in welchen das klinische Ansprechen der Patienten in der Gruppe der Augmentationstherapie signifikant besser war als in der Kontrollgruppe (Nelson et al. 2012), in welchen jedoch die Drop-out-Raten auf Grund von Nebenwirkungen höher lagen (Papakostas et al. 2007; Nelson et al. 2009; Fleurence et al. 2009) oder in denen sogar deutlich wurde, dass die Gefahren des Gebrauchs atypischer Antipsychotika genauer Abwägung bedürfen (Shelton und Papakostas 2008).

### **4.2 Einschränkungen**

Ein Problem ist, dass alte Antipsychotika nicht in die Arbeit eingeschlossen wurden. Die Suche beschränkte sich auf zehn verschiedene Antipsychotika der zweiten Generation in der Therapie (als Monotherapie oder Zusatzmedikation) der Depression im Vergleich mit Placebo, Antidepressiva und Benzodiazepinen. Leider konnten jedoch nur Daten zu fünf entsprechenden Antipsychotika gefunden werden, welche als Zusatztherapie im Vergleich zu Placebo oder als Monotherapie im Vergleich mit Placebo oder Antidepressiva gegeben wurden. Daten zu Clozapin, Paliperidon, Sertindol, Ziprasidon und Zotepin konnten leider nicht gefunden werden. Es wäre daher wichtig, auch zu diesen Medikamenten Studien durchzuführen. Ferner sind seit Abschluss der Literaturrecherche weitere Antipsychotika der zweiten Generation wie Asenapin, Iloperidon und Lurasidon eingeführt worden, welche nicht mehr in die Arbeit aufgenommen werden konnten. Vergleiche mit Benzodiazepinen und Mood-Stabilizern waren ebenfalls nicht vorhanden. Aus diesen Gründen muss die Datenlage als inkomplett angesehen werden.

Alle Studien waren doppelblind und randomisiert, Details über die exakte Methode waren jedoch nur selten vorhanden. Daher ist es unklar, ob sowohl Randomisierung, als auch Verblindung wirklich korrekt durchgeführt wurden. Die meisten Studien lieferten Kurzzeitdaten bis zu zwölf Wochen, nur eine Studie (Rapaport et al. 2006) enthielt Daten zu mittellangen Therapien von 13 bis 16 Wochen und nur eine Studie kann mit

mehr als 26 Wochen als eine Langzeitstudie betrachtet werden (Datto et al. 2008). Dieses Problem ist bereits aus anderen Metaanalysen bekannt (Papakostas et al. 2007, Chen et al. 2011), was es auch schwierig macht, die optimale Therapiedauer für Patienten zu eruieren (Fleurence et al. 2009) und Nebenwirkungen zu entdecken, welche erst nach längerer Zeit auftreten (Arbaizar et al. 2009).

Auch beziehen sich die meisten verfügbaren Studien auf die Kombination der entsprechenden Antipsychotika mit Antidepressiva.

Abgesehen davon waren die Daten zu den Nebenwirkungen limitiert. Speziell die Angaben zu extrapyramidalmotorischen Störungen hätten ausführlicher sein können. Insgesamt ist damit der Gütegrad der Studien nicht ideal.

Außerdem stellt die Bewertung der Nebenwirkungen in allen Vergleichen eine Schwierigkeit dar, da verschiedene atypische Antipsychotika mit ihren jeweils typischen Nebenwirkungen gepoolt in die Vergleiche eingingen. Die Folgen für die Praxis beschränken sich für Kliniker und Patienten daher vor allem auf die Erkenntnis, dass Antidepressiva weiterhin die Therapie der ersten Wahl darstellen, atypische Antipsychotika jedoch vor allem bei therapieresistenten Patienten eine Behandlungsalternative darstellen können. Eine wichtige Aufgabe für den Arzt besteht deshalb darin, für jeden Patienten individuell eine ideale Medikation zu finden. So zeigten schon frühere Arbeiten, dass mögliche Nebenwirkungen bei Patienten sehr verschieden stark ausgeprägt sind (De Hert et al. 2011; Rummel-Kluge et al. 2012). Für jedes dieser Medikamente sind jedoch bestimmte Nebenwirkungen besonders häufig. So zeigt sich bei Amisulprid vor allem ein Prolaktinanstieg und gewisse extrapyramidalmotorische Störungen, bei Aripiprazol besonders die Akathisie, bei Olanzapin ein Gewichtsanstieg, bei Quetiapin Sedierung und Gewichtszunahme und bei Risperidon häufig Prolaktinanstieg und Gewichtszunahme. Auf Grund der verschiedenen Nebenwirkungsprofile ist es daher wichtig den Patienten mit in den Entscheidungsprozess einzubeziehen, da sich das „shared decision making“ auf vielen Gebieten der Medizin bereits bewährt hat (Hamann et al. 2003).

Als Schlussfolgerung für die Forschung und weitere Studien bleibt festzuhalten, dass es nötig wäre, die Studienergebnisse genauer zu dokumentieren. Ein Problem, welches auch bei Studien zur Behandlung der Schizophrenie mit atypischen Antipsychotika gehäuft auftritt (Leucht et al. 2008). Eine strenge Einhaltung des CONSORT statement (Moher et al. 2001) würde derartige Studien sehr viel informativer machen.

### 4.3 Zusammenfassung

Als Hintergrund dieser Doktorarbeit diente die Tatsache, dass die rezidivierende depressive Störung ein das Leben stark beeinträchtigender Zustand mit einer Lebenszeitprävalenz von bis zu 15 bis 18% ist. Da für manche atypischen Antipsychotika berichtet wurde, dass sie eine antidepressive Wirkung haben können, ergab sich als Ziel der Untersuchung eine Evaluation der Wirkung von atypischen Antipsychotika der zweiten Generation bei dieser Erkrankung. Die atypischen Antipsychotika wurden als Mono- oder Zusatztherapie, im Vergleich mit Placebo oder einer Monotherapie mit Antidepressiva bei Patienten mit Depression eingesetzt.

Um Arbeiten zu finden, welche sich mit dieser Fragestellung befassen, wurden die gesammelten Studien der Cochrane Gruppe für Depression, Angststörungen und Neurosen (CCDANCTR-Studien und CCDANCTR-Quellenangaben) durchsucht. Des Weiteren wurde die Website [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) nach möglichen Studien durchsucht und Hauptautoren und Antipsychotika produzierende Firmen mit der Frage nach weiteren Studien angeschrieben.

Es wurden alle randomisierten, doppelblinden Studien eingeschlossen, welche die orale Behandlung mit atypischen Antipsychotika der zweiten Generation, als Mono- oder Zusatztherapie, mit anderen Formen einer medikamentösen Therapie oder Placebo bei Studienteilnehmern mit Depression verglichen.

Die Daten wurden aus allen Studien von drei Mitarbeitern selbstständig extrahiert und die Ergebnisse verglichen. Für dichotome Daten wurde das relative Risiko und das 95% Konfidenzintervall auf einer Intention-to-treat-Basis berechnet. Für kontinuierliche Daten wurde der standardisierte mittlere Unterschied, standardized mean difference (MD), berechnet, die Kombination der einzelnen Studien erfolgte mit Hilfe eines Random-effects-Modells. Die Daten zu den einzelnen Vergleichen wurden separat und nicht gepoolt dargestellt.

Insgesamt wurden für diese Arbeit 22 Studien mit insgesamt 7246 Studienteilnehmern ausgewertet. Aus den erhobenen Daten konnten drei Vergleiche gebildet werden:

1. Atypische Antipsychotika gegenüber Placebo bei Major Depression
2. Atypische Antipsychotika gegenüber Antidepressiva bei Depression
3. Atypische Antipsychotika in Kombination mit Antidepressiva gegenüber Placebo in Kombination mit Antidepressiva bei Depression.

In den ersten Vergleich gingen die Daten aus sechs Studien mit insgesamt 2668 Studienteilnehmern ein. Es zeigte sich in Bezug auf das klinische Ansprechen ein Vorteil der Antipsychotika gegenüber Placebo (Ansprechen: Relatives Risiko 0,81; 95%KI 0,73; 0,90 und Veränderung des Gesamtzustandes nach CGI: Relatives Risiko 0,76; 95%KI 0,68; 0,84). Jedoch zeigte sich bei der Betrachtung der Ausfallraten auf Grund von Nebenwirkungen ein signifikanter Nachteil der Antipsychotika (relatives Risiko 0,46; 95%KI 1,30; 3,17). Auch der Anteil der Teilnehmer mit extrapyramidalen Störungen, signifikantem Prolaktinanstieg, Gewichtszunahme und Sedierung war in der mit Antipsychotika behandelten Gruppe größer als in der Kontrollgruppe.

In den zweiten Vergleich wurden die Daten von sieben Studien mit insgesamt 2488 Teilnehmern eingeschlossen. Bei der Betrachtung des klinischen Ansprechens zeigte sich ein gerade nicht mehr signifikanter Vorteil für die mit Antidepressiva behandelte Gruppe (Ansprechen: Relatives Risiko 1,12; 95%KI 1,00; 1,26 und Veränderung des Gesamtzustandes nach CGI: Relatives Risiko 1,00; 95%KI 0,80; 1,24). Auch in diesem Vergleich war die Anzahl derer, die die Studien auf Grund von Nebenwirkungen verließen, in der mit Antipsychotika behandelten Gruppe höher als in der Kontrollgruppe (relatives Risiko 2,82; 95%KI 1,23; 6,47). Auch die Gewichtszunahme und Sedierung lagen in der mit Antipsychotika behandelten Gruppe höher.

In den dritten Vergleich gingen die Daten von 15 Studien und damit 4319 Teilnehmern ein. Es zeigte sich in Bezug auf das klinische Ansprechen ein signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Antipsychotika in Kombination mit Antidepressiva (Ansprechen: Relatives Risiko 0,84 98%KI 0,79; 0,88, Veränderung des Gesamtzustandes nach CGI: Relatives Risiko 0,77; 95%KI 0,69; 0,86 und Remission: Relatives Risiko 0,87; 95%KI 0,83; 0,90). Auch bei diesem Vergleich zeigte sich jedoch, dass die Anzahl derer, die die Studie vorzeitig auf Grund von Nebenwirkungen verließen, in der mit Antipsychotika behandelten Gruppe signifikant höher lag (relatives Risiko 2,89; 95%KI 1,96; 4,26). Auch das Auftreten von extrapyramidalen Nebenwirkungen lag

höher als in der Kontrollgruppe. Ebenso verhielt es sich mit dem mittleren Prolaktinanstieg, der Gewichtszunahme und der Sedierung.

Schlussfolgernd lässt sich festhalten, dass sich im Vergleich mit Antidepressiva kein signifikanter Vorteil für die Anwendung von atypischen Antipsychotika in der Behandlung der Depression zeigte, weil die Nebenwirkungsrate über der der Antidepressiva lag. Im Gegensatz dazu zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Anwendung von atypischen Antipsychotika im Vergleich mit Placebo und in der Kombination mit Antidepressiva. Jedoch musste für diesen Vorteil ein gehäuftes Auftreten von Nebenwirkungen in Kauf genommen werden. Antidepressiva stellen daher die Therapie der ersten Wahl bei rezidivierender depressiver Störung dar. Eine Zugabe von atypischen Antipsychotika kann vor allem bei Non-Respondern unter Berücksichtigung eines erhöhten Nebenwirkungsrisikos sinnvoll sein.



## 5 Literaturverzeichnis

Abbas 2009: Abbas AI, Hedlund PB, Huang XP, Tran TB, Meltzer HY, Roth BL. Amisulpride is a potent 5-HT<sub>7</sub> antagonist: relevance for antidepressant actions in vivo. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009 Jul;205(1):119-28. doi: 10.1007/s00213-009-1521-8. Epub 2009 Apr 1.

Aktories 2009: „Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie“, 10. Auflage, 2009, Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, 1248 Seiten, ISBN:978-3-437-42522-6

Altmann 1996: Altman DG, Bland JM. Detecting skewness from summary information. *BMJ* 1996;313:1200.

APA 1980: American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3<sup>rd</sup> edition (DSM-III). Washington, DC: American Psychiatric Association, 1980.

APA 1987: American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3<sup>rd</sup> edition- Revised (DSM-III-R). Washington, DC: American Psychiatric Association, 1987.

APA 1994: American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> edition (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.

Arbaizar 2009: Arbaizar B, Dierssen-Sotos T, Gómez-Acebo I, Llorca J. Aripiprazole in major depression and mania: meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009 Sep-Oct;31(5):478-83. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2009.05.005. Epub 2009 Jun 23.

Bauer 2007: Bauer M, Pretorius H, Earley W, Lindgren P, Brecher M. Results from a phase III study of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as add-on to

antidepressants in patients with major depressive disorder (MDD). 7th International Forum on Mood and Anxiety Disorders 2007

Beck-Bornholdt und Dubben 2003: "Der Schein der Weisen: Irrtümer und Fehlurteile im täglichen Denken", 2003, Beck-Bornholdt H-P, Dubben H-H, Rowohlt-Taschenbuch-Verlag Reinbek, 272 Seiten, ISBN 3499614502, 9783499614507

Berman 2007: Berman R, Marcus R, Swanink R, McQuade R, Carson W, Corey-Lisle P, et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry* 2007;68(6):843-3.

Berman 2009: Berman RM, Fava M, Thase ME, Trivedi MH, Swanink R, McQuade RD, et al. Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *CNS Spectrums* 2009;14:197-206.

Bland 1997: Bland JM, Kerry SM. Statistics notes. Trials randomised in clusters. *BMJ* 1997;315:600.

Boissel 1999: Boissel JP, Cucherat M, Li W, Chatellier G, Gueyffier F, Buyse M, Boutitie F, Nony P, Haugh M, Mignot G. [The problem of therapeutic efficacy indices. 3. Comparison of the indices and their use]. *Therapie*. 1999 Jul Aug;54(4):405-11.

Cassano 2002: Cassano G, Jori M. Efficacy and safety of amisulpride 50 mg versus paroxetine 20 mg in major depression: a randomized, double-blind, parallel group study. *International Clinical Psychopharmacology* 2002;17:27-2.

Chen 2011: Chen J, Gao K, Kemp DE. Second-generation antipsychotics in major depressive disorder: update and clinical perspective. *Curr Opin Psychiatry*. 2011 Jan;24(1):10-7. doi: 10.1097/YCO.0b013e3283413505.

Cooper 1982: Cooper HM. Scientific Guidelines for Conducting Integrative Research Reviews *Review of Educational Research* Vol. 52, Nr. 2 (Sommer, 1982), S. 291-302

Corya 2006: Corya S, Williamson D, Sanger T, Briggs S, Case M, Tollefson G. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression. *Depression and Anxiety* 2006;23:364-2.

Cutler 2009: Cutler AJ, Montgomery SA, Feifel D, Lazarus A, Aström M, Brecher M. Extended release quetiapine fumarate monotherapy in major depressive disorder: a placebo- and duloxetine-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry* 2009;70:526-39.

Das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin: [www.aezq.de](http://www.aezq.de), Stand 2011

Datto 2008: Datto C, Lam R, Lepola U, Sweitzer D, Eriksson H, Brecher M. Double-blind study of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy for maintenance treatment of major depressive disorder (MDD). 161st Annual Meeting of the American Psychiatric Association 2008.

Deeks 2002: Deeks JJ. Issues in the selection of a summary statistic for meta-analysis of clinical trials with binary outcomes. *Stat Med.* 2002 Jun 15;21(11):1575-600.

De Hert 2011: De Hert M, Hudyana H, Dockx L, Bernagie C, Sweers K, Tack J, Leucht S, Peuskens J. Second-generation antipsychotics and constipation: a review of the literature. *Eur Psychiatry.* 2011 Jan;26(1):34-44. doi: 10.1016/j.eurpsy.2010.03.003. Epub 2010 Jun 9.

Der-Simonian 1986: Der-Simonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials* 1986;7:177-88.

Divine 1992: Divine GW, Brown JT, Frazer LM. The unit of analysis error in studies about physicians' patient care behavior. *Journal of General Internal Medicine* 1992;7:623-9.

Elbourne 2002: Elbourne DR, Altman DG, Higgins JP, Curtin F, Worthington HV, Vail A. Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues. *International Journal of Epidemiology* 2002;31:140-9.

El-Khalili 2008a: El-Khalili N, Banov M, Bortnick B, Adson D, Datto C, Raines S, et al. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in major depressive disorder (MDD): a randomized, placebo-controlled clinical trial (Study 003). 63rd Annual Society of Biological Psychiatry 2008.

El-Khalili 2008b: El-Khalili N, Joyce M, Atkinson S, Buynak R, Datto C, Lindgren P, et al. Adjunctive extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) in patients with inadequate antidepressant response. 161st Annual Meeting of the American Psychiatric Association 2008.

Estler 2006: „Pharmakologie und Toxikologie: Für Studium und Praxis“, 6. Auflage, 2006, Estler C-J, Schmidt H, Verlag: Schattauer Stuttgart, 1150 Seiten, ISBN-10: 3794522958, ISBN-13: 978-3794522958

Fleurence 2009: Fleurence R, Williamson R, Jing Y, Kim E, Tran QV, Pikalov AS, Thase ME. A systematic review of augmentation strategies for patients with major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull.* 2009;42(3):57-90.

Furukawa 2006: Furukawa TA, Barbui C, Cipriani A, Brambilla P, Watanabe N. Imputing missing standard deviations in meta-analysis can provide accurate results. *Journal of Clinical Epidemiology* 2006;59:7-10.

Glass 1976: Glass GV. Primary, Secondary, and Meta-Analysis of Research. *Educational Researcher* Vol. 5, Nr. 10 (Nov. 1976), S. 3-8

Goodwin 2009: Goodwin G, Fleischhacker W, Arango C, Baumann P, Davidson M, de Hert M, Falkai P, Kapur S, Leucht S, Licht R, Naber D, O'Keane V, Papakostas G, Vieta E, Zohar J. Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics ECNP Consensus Meeting, March 2008, Nice. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2009 Jul;19(7):520-32. doi: 10.1016/j.euroneuro.2009.04.003. Epub 2009 May 2.

Gulliford 1999: Gulliford MC, Ukoumunne OC, Chinn S. Components of variance and intraclass correlations for the design of community-based surveys and intervention studies: data from the Health Survey for England 1994. *American Journal of Epidemiology* 1999;149:876-83.

Gustafsson 1954: Gustafsson BE, Quensel CE, Lanke LS, Lundqvist C, Grahnen H, Bonow BE, Krasse B. The Vipeholm dental caries study; the effect of different levels of carbohydrate intake on caries activity in 436 individuals observed for five years. *Acta Odontol Scand.* 1954 Sep;11(3-4):232-64.

Guy 1976: Guy W. *Clinical Global Impressions - ECDEU Assessment Manual Psychopharmacology* (DHEW Publ No ADM 76-338). Revised edition. Rockville MD: U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, NIMH, 1976.

Hamann 2003: Hamann J, Leucht S, Kissling W. Shared decision making in psychiatry. *Acta Psychiatr Scand.* 2003 Jun;107(6):403-9.

Hamilton 1959: Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology* 1959;32:50-5.

Hamilton 1960: Hamilton M. A rating scale of depression. *Journal of Neurology* 1960;23:56-62.

Higgins 2003: Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-60

Higgins 2008: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.0* [updated February 2008]. The Cochrane Collaboration, 2008. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org) 2008.

Kasper 2003: „Psychiatrie kompakt“, 2003, Kasper S, Volz H-P, Verlag: Thieme Stuttgart, 520 Seiten, ISBN-10: 3131251115, ISBN-13: 978-3131251114

Kempe 2009: „Crashkurs Psychiatrie Repetitorium mit Einarbeitung der wichtigsten Prüfungsfakten“, 2009, Kempe A, Löffler B, Verlag: Urban & Fischer/Elsevier München, 184 Seiten ISBN-10: 3437431935, ISBN-13: 9783437431937

Keitner 2009:

1. Keitner GI, Garlow S, Ryan C, Ninan P, Solomon D, Nemeroff C, et al. A randomized, placebo-controlled trial of risperidone augmentation for patients with

difficult-to-treat unipolar, non-psychotic major depression. *Journal of Psychiatric Research* 2009;43:205-4.

Komossa 2010: Komossa K, Depping AM, Gaudchau A, Kissling W, Leucht S. Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Dec 8;(12):CD008121. doi: 10.1002/14651858.CD008121.pub2.

Lecrubier 1997: Lecrubier Y, Boyer P, Turjanski S, Rein W. Amisulpride versus imipramine and placebo in dysthymia and major depression. *Journal of Affective Disorders* 1997;43:95-3.

Leucht 2002: Leucht S, Pitschel-Walz G, Engel RR, Kissling W. Amisulpride, an unusual "atypical" antipsychotic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry.* 2002 Feb;159(2):180-90.

Leucht 2008: Leucht S, Heres S, Hamann J, Kane JM. Methodological issues in current antipsychotic drug trials. *Schizophr Bull.* 2008 Mar;34(2):275-85. doi: 10.1093/schbul/sbm159. Epub 2008 Jan 29.

Leucht 2009: Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel R, Li C, Davis J. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis *The Lancet*, Volume 373, Issue 9657, Pages 31 - 41, 3 January 2009 doi:10.1016/S0140-6736(08)61764-X

Mahmoud 2007: Mahmoud RA, Pandina GJ, Turkoz I, Kosik-Gonzalez C, Canuso CM, Kujawa MJ, et al. Risperidone for treatment - refractory major depressive disorder. *Annals of Internal Medicine* 2007;147:593-602.

Marcus 2008: Marcus R, McQuade R, Carson W, Hennicken D, Fava M, Simon J, et al. The efficacy and safety of arpiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2008;28(2):156-5.

McIntyre 2007: McIntyre AI, Gendron A, McIntyre AM. Quetiapine adjunct to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine in patients with major depression, comorbid anxiety, and residual depressive symptoms: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Depression and Anxiety* 2007;24:487-4.

Moher 2001: Moher D, Schulz KF, Altman D. The CONSORT Statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA* 2001;285:1987-1.

Möller 2007: „Psychiatrie und Psychotherapie: Band 1: Allgemeine Psychiatrie Band 2: Spezielle Psychiatrie“ 3. Auflage, 2007, Möller H.-J., Laux G, Kapfhammer H.-P., Gebundene Ausgabe: 2458 Seiten, Verlag: Springer Heidelberg, 2458 Seiten,, ISBN-10: 3540245839, ISBN-13: 978-3540245834

Möller 2009: “Duale Reihe: Psychiatrie und Psychotherapie“, 4. Auflage, 2009, Möller H-J, Laux G, Deister A, Verlag: Thieme Stuttgart, 620 Seiten, ISBN-10:3-13-128544-3 ISBN-13:9783131285447

Montgomery 1979: Montgomery SA, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry* 1979;134:382-9.

Nelson 2009: Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry*. 2009 Sep;166(9):980-91. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09030312. Epub 2009 Aug 17.

Nelson 2012: Nelson JC, Thase ME, Bellocchio EE, Rollin LM, Eudicone JM, McQuade RD, Marcus RN, Berman RM, Baker RA. Efficacy of adjunctive aripiprazole in patients with major depressive disorder who showed minimal response to initial antidepressant therapy. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012 May;27(3):125-33. doi: 10.1097/YIC.0b013e3283502791.

Papakostas 2007: Papakostas GI, Shelton RC, Smith J, Fava M. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2007 Jun;68(6):826-31.

Papakostas 2009: Managing partial response or nonresponse: switching, augmentation, and combination strategies for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2009;70 Suppl 6:16-25. doi: 10.4088/JCP.8133su1c.03.

Programm für nationale Versorgungsleitlinien:  
[www.versorgungsleitlinien.de/glossar/glossar/review](http://www.versorgungsleitlinien.de/glossar/glossar/review), Stand 2011

Rapaport 2006:

1. Rapaport M, Canuso CM, Loescher A, Lasser RA, Gharabawi G. Preliminary results from the risperidone augmentation in resistant depression trial. 157th Annual Meeting of the American Psychiatric Association 2003.
2. Rapaport M, Canuso CM, Rouillon F, Leblanc J, Young AH, Loescher A, et al. Results from the augmentation with risperidone in resistant depression trial. 157th Annual Meeting of the American Psychiatric Association 2004.
3. Rapaport M, Gharabawi G, Canuso C, Mahmoud R, Keller M, Bossie C, et al. Effects of risperidone augmentation in patients with treatment-resistant depression: results of open-label treatment followed by double-blind continuation. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2505-3.

Reeves 2008: Reeves H, Batra S, May R, Zhang R, Dahl D, Li X. Efficacy of risperidone augmentation to antidepressants in the management of suicidality in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Journal of Clinical Psychiatry* 2008;69(8):1228-6.

Rothschild 2004a: Rothschild A, Williamson D, Tohen M, Schatzberg A, Andersen S, Van Campen L, et al. A double-blind, randomized study of olanzapine and olanzapine/fluoxetine combination for major depression with psychotic features. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2004;24(4):365-3.

Rothschild 2004b: Rothschild A, Williamson D, Tohen M, Schatzberg A, Andersen S, Van Campen L, et al. A double-blind, randomized study of olanzapine and olanzapine/fluoxetine combination for major depression with psychotic features. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2004;24(4):365-3.



Rummel-Kluge 2012: Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: a systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. *Schizophr Bull.* 2012 Jan;38(1):167-77. doi: 10.1093/schbul/sbq042. Epub 2010 May 31.

Sackett 1996: Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ.* 1996 Jan 13;312(7023):71-2.

Shelton 2001: Shelton R, Tollefson G, Tohen M, Stahl S, Gannon K, Jacobs T, et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *American Journal of Psychiatry* 2001;158(1):131-4.

Shelton 2005: Shelton R, Williamson D, Corya S, Sanger T, Van Campen L, Case M, et al. Olanzapine/fluoxetine combination for treatment-resistant depression: a controlled study of SSRI and nortriptyline resistance. *Journal of Clinical Psychiatry* 2005;66(10):1289-7.

Shelton 2008: Shelton RC, Papakostas GI Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics for treatment-resistant major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2008 Apr;117(4):253-9. doi: 10.1111/j.1600-0447.2007.01130.x. Epub 2008 Jan 8.

Smeraldi 1998: Smeraldi E. Amisulpride versus fluoxetine in patients with dysthymia or major depression in partial remission. *Journal of Affective Disorders* 1998;48:47-6.

Stassen 1993: Stassen HH, Delini-Stula A, Angst J. Time course of improvement under antidepressant treatment: a survival-analytical approach. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1993 Jun;3(2):127-35.

Stone 2009: Stone JM, Davis JM, Leucht S, Pilowsky LS. Cortical dopamine D2/D3 receptors are a common site of action for antipsychotic drugs--an original patient data

meta-analysis of the SPECT and PET in vivo receptor imaging literature. *Schizophr Bull.* 2009 Jul;35(4):789-97. doi: 10.1093/schbul/sbn009. Epub 2008 Feb 26.

Thase 2007a: Thase M, Corya S, Osuntokun O, Case M, Henley D, Sanger T, et al. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, and fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 2007;68(2):224-6.

Thase 2007b: Thase M, Corya S, Osuntokun O, Case M, Henley D, Sanger T, Watson S, Dubé S. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, and fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 2007;68(2):224-6.

Tohen 2010: Tohen M, Case M, Trivedi MH, Thase ME, Burke SJ, Durell TM. Olanzapine/fluoxetine combination in patients with treatment-resistant depression: rapid onset of therapeutic response and its predictive value for subsequent overall response in a pooled analysis of 5 studies. *J Clin Psychiatry.* 2010 Apr;71(4):451-62. doi: 10.4088/JCP.08m04984gre. Epub 2010 Feb 23.

Universitätsklinikum Köln: <http://www.uk-koeln.de/kai/imsie/kursinfo/q1/Q1-13-EbM.pdf>, Stand 2011

Wehling 2005: „Klinische Pharmakologie“, 1. Auflage, 2005, Wehling M, Verlag: Thieme Stuttgart, 695 Seiten, ISBN-10: 3131268212; ISBN-13: 978-3131268211

Weisler 2008: Weisler R, Joyce M, McGill L, Lazarus A, Aström M, Brecher M. Extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy for major depressive disorder (MDD): a double-blind, placebo-controlled study. 161st Annual Meeting of the American Psychiatric Association 2008.

WHO 1992: World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10<sup>th</sup> Revision (ICD-10). Geneva: World Health Organization, 1992.

Zimmermann 2004: Zimmermann M, Posternak MA, Chelminski I. Derivation of a definition of remission on the Montgomery-Asberg depression rating scale corresponding to the definition of remission on the Hamilton rating scale for depression. *Journal of Psychiatric Research* 2004;38:577-82.

## **6 Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Eingeschlossene Studien

Tabelle 2: Ausgeschlossene Studien

## **7 Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Biasrisiko einzelner Studien

Abbildung 2: Biasrisiko prozentual

Abbildung 3: Funnel-Plot zu „Kein klinisches Ansprechen nach Kriterien der jeweiligen Studie“ Vergleich 1

Abbildung 4: Funnel-Plot zu „Kein klinisches Ansprechen nach Kriterien der jeweiligen Studie“ Vergleich 2

Abbildung 5: Funnel-Plot zu „Kein klinisches Ansprechen nach Kriterien der jeweiligen Studie“ Vergleich 3

## **8 Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Förstl für die Überlassung des Themas. Besonders danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Leucht für die stetige Unterstützung und die zahlreichen Hilfestellungen. Auch Frau PD Dr. Komossa möchte ich für die ausführlichen Anleitungen und die intensive Betreuung herzlich danken. Sehr wichtig für die Möglichkeit der Erstellung dieser Arbeit war außerdem die Cochrane Depression, Anxiety and Neurosis Group, welcher ich für diese ebenfalls sehr dankbar bin.