

# Technische Universität München

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. Förstl)

**Die Wirksamkeit medikamentöser und psychotherapeutischer Verfahren für  
psychiatrische Erkrankungen im Erwachsenen-, Kindes- und Jugendalter**

-

**Eine systematische Übersichtsarbeit**

Maximilian Anselm Huhn

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 07.01.2015 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.09.2015  
angenommen.

## **Abkürzungsverzeichnis**

ADAS-COG=Alzheimer´s Disease Assessment Scale-cognitive subscale

ADIS=Anxiety Disorder Interview Schedule

ADHS=Aufmerksamkeitsdefizitstörung mit Hyperaktivität

ADHD=Attention deficit hyperactivity disorder

ADHD-RS=ADHD Rating Scale

AMSTAR=Assessing Methodological Quality of Systematic Reviews

AP=Antipsychotika

ARD=Absolute Risikodifferenz

BDI=Beck Depressionsinventar

BPRS=Brief Psychiatric Rating Scale

BPS=Borderline Persönlichkeitsstörung

BUP=Buprenorphine

BZD=Benzodiazepine

CAPS=clinician administered PTSD scale

CGI-I=Clinical Global Impression – Improvement Scale

CI=Konfidenzintervall

CM=Kontingenz Management

dic=dichotom

DBT=Dialektisch Behaviorale Therapie

DSM-IV=Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Version 4

EKT=Elektrokrampftherapie

EMBASE=Excerpta Medica Database

EMDR=Eye Movement Desensitization and Reprocessing

GAS=Generalisierte Angststörung

HAMA=Hamilton Skala für Angststörungen

HAMD=Hamilton Skala für Depression

HI-T=Hyperactiviy Index – Teacher=Hyperaktivitätsindex Lehrer

ICD-10=International Classification of Disease Version 10

INT=Intervention

IQ=Intelligenzquotient

ITT=Intention-to-Treat

k.A.=keine Angabe

kont=kontinuierlich

KVT=Kognitive Verhaltenstherapie

LSAS=Liebowitz Social Anxiety Scale

MADRS=Montgomery-Asberg Depressionsskala

MAOI=Monoaminoxidase Inhibitoren

MD=Mittelwertdifferenz

MI=Motivational Interviewing

MMSE=Mini Mental Status Examination

MS=Mood Stabilizer=Stimmungsstabilisierer

MT=medikamentöse Therapie

MTD=Methadon

MW=Mann-Whitney Test

N=Anzahl der Studien

n=Anzahl der Teilnehmer

NNT=number needed to treat

n.s.=nicht significant

PANSS=Positive and Negative Symptom Scale of Schizophrenia

PBO=Placebo

PDT=Psychodynamische Therapie

PT=Psychotherapie

PTBS=Posttraumatische Belastungsstörung

PTSD=Posttraumatic Stress Disorder

RAT=Realitäts-adaptierte Therapie

Ref=Referenz

RRR=Relative Risiko Reduktion

SDM=Standardisierte Differenz der Mittelwerte

SOL=sleep onset latency=Einschlafdauer

SNRI=Selective Noradrenaline Reuptake Inhibitors=Selektive Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer

SSRI=selective serotonin reuptake inhibitors=Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer

SGA=second-generation antipsychotics=Antipsychotika der zweiten Generation

STPP=short-term psychodynamic psychotherapy=psychodynamische Kurzzeittherapie

TZA=Trizyklische Antidepressiva

TAU=Treatment as usual=Standardbehandlung

TST=Total Sleep Time=Gesamte Schlafdauer

WL=Warteliste

YBOCS=Yale-Brown obsessive compulsive scale

z. B.=zum Beispiel

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>8</b>
<b>2. Problemstellung</b> .....	<b>10</b>
<b>3. Methodik</b> .....	<b>11</b>
3.1 Protokollerstellung .....	11
3.2 Identifikation der Erkrankungen.....	11
3.3 Suchprozess .....	12
3.4 Studienselektion.....	16
3.5 Extrahierte Parameter.....	18
3.6 Extraanalysen im Bereich der Metaanalysen .....	18
3.6.1 Analyse der Qualität der Metaanalysen .....	18
3.6.2 Teilnehmerzahl.....	18
3.6.3 Analyse der Effektstärken im Zeitverlauf.....	18
3.6.4 Korrelation zwischen Studiengröße und Effektstärke.....	18
3.6.5 Abbruchraten.....	18
3.6.6 Subgruppenanalysen.....	19
3.6.7 Warteliste .....	19
3.6.8 Follow-up Daten .....	19
3.6.9 Publikationsbias .....	19
3.7 Extraanalysen im Bereich der individuellen randomisiert kontrollierten Studien .....	20
3.7.1 Analyse der Studienqualität mit Hilfe des Cochrane Risk of Bias Tools .....	20
3.7.2 Analyse der Baseline Severity bei Depression.....	20
3.8 Statistische Daten.....	21
3.8.1 Dichotome Merkmale.....	21
3.8.2 Kontinuierliche Merkmale .....	21
3.8.3 Fehlende Merkmale.....	22
3.8.4 Erklärung der statistischen Indizes .....	22
3.8.5 Statistische Tests .....	26
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>27</b>
4.1 Allgemeine Darstellung.....	27
4.2 Medikamentöse Therapie und Psychotherapie im Vergleich zu Placebo.....	27
Alzheimer Demenz .....	40
Vaskuläre Demenz .....	40
Schizophrenie .....	40
Depression.....	41
Dysthymie .....	42
Bipolare Störungen.....	42

Zwangserkrankungen .....	42
Panikstörungen .....	43
Generalisierte Angststörung .....	43
Soziale Phobie .....	44
Spezifische Phobien .....	44
Posttraumatische Belastungsstörung .....	44
Somatoforme Störungen .....	45
Persönlichkeitsstörungen .....	45
Alkoholabhängigkeit .....	45
Opiatabhängigkeit .....	46
Anorexia nervosa .....	46
Binge-Eating.....	46
Bulimie .....	47
Schlafstörungen .....	47
Aufmerksamkeitsdefizitstörung im Erwachsenenalter.....	47
Impuls-Kontroll-Störungen .....	47
Aufmerksamkeitsdefizitstörung im Kindesalter .....	47
Autismus .....	48
Störung des Sozialverhaltens .....	48
<i>4.3 Direktvergleiche von Pharmakotherapie und Psychotherapie.....</i>	<i>49</i>
<i>4.4 Kombinationstherapie im Vergleich zu Monotherapie.....</i>	<i>50</i>
<i>4.5 Zusatzanalysen.....</i>	<i>51</i>
4.5.1 Qualität der Pharmako- und Psychotherapie Metaanalysen .....	51
4.5.2 Teilnehmerzahlen .....	52
4.5.3 Abbruchraten.....	52
4.5.4 Risk of bias in den randomisiert kontrollierten Einzelstudien.....	53
4.5.5 Subgruppenanalysen in den Metaanalysen .....	56
4.5.6 Baseline severity .....	60
4.5.7 Korrelation zwischen Effektstärke und Teilnehmerzahl.....	62
4.5.8 Effektstärke über die Zeit.....	63
4.5.9 Random vs. fixed effects modell .....	64
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>66</b>
<i>5.1 Effektivität psychiatrischer Therapien.....</i>	<i>66</i>
<i>5.2 Placeboeffekte .....</i>	<i>67</i>
<i>5.3 Methodische Unterschiede zwischen Psycho- und Pharmakotherapiestudien .....</i>	<i>68</i>
5.3.1 Fallzahlunterschiede.....	68

5.3.2 Verblindung .....	69
5.3.3 Kontrollgruppen .....	70
5.4 Gründe für sinkende Effektivität psychiatrischer Therapien im Verlauf der Zeit .....	72
5.5 Limitationen .....	73
<b>6. Zusammenfassung .....</b>	<b>75</b>
<b>7. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>77</b>
<b>8. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>84</b>
<b>9. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>84</b>
<b>10. Anhang .....</b>	<b>85</b>
10.1 Protokoll .....	85
10.2 PRISMA-Diagramme .....	97
<b>11. Danksagung .....</b>	<b>109</b>

## 1. Einleitung

Das Fach der Psychiatrie hat eine lange Geschichte. Schon im alten Griechenland wurde viel über die Ursache psychischer Erkrankungen gemutmaßt. So wurde von Galen ein Ungleichgewicht der vier Körpersäfte als Ursache der psychischen Störungen vermutet. Im Mittelalter wurden psychische Erkrankungen generell als Form der göttlichen Bestrafung angesehen, die mit Hilfe von Exorzismus und anderen grausamen Therapieformen behandelt wurden. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts entwickelte sich mit dem psychoanalytischen Ansatz Sigmund Freuds eine völlig neue Sichtweise. Hier wurden ungelöste Konflikte im Unterbewusstsein als Ursache der psychischen Störungen angesehen. Als Gegenpol entwickelte sich die Verhaltenstherapie, die psychische Störungen als Ausdruck fehlgesteuerter Lernprozesse sah. Beide Ansätze gehen im Prinzip von einem fehlgesteuerten Anpassungsmechanismus des menschlichen Geistes aus. Im Gegensatz dazu bildete sich die sogenannte biologische Psychiatrie heraus. Pathophysiologisch werden hier sowohl genetische Komponenten als auch biochemische Störungen im Bereich der Neurotransmitter als Ursache der Störungen angesehen. Erstmals konnte dies durch die Dopaminhypothese belegt werden (Carlsson and Lindqvist, 1963). Hier zeigte sich zu Beginn der 50er Jahre großer Optimismus bezüglich der medikamentösen Therapie psychischer Erkrankungen, da mit der Entdeckung von Lithium durch John Cade (Cade, 1949) und Chlorpromazin durch Deniker und Delay (Delay and Deniker, 1956) erstmalig medikamentöse Therapien psychiatrischer Erkrankungen zur Verfügung standen.

In den letzten Jahren wurde allerdings die Wirksamkeit der Psychopharmaka immer wieder kritisch hinterfragt. So wurden zum Beispiel etablierte und langbewährte Therapien wie die Neuroleptikabehandlung der Schizophrenie (Morrison et al., 2012) oder die Lithiumprophylaxe bipolarer Störungen (Moncrieff, 1995) grundlegend in Frage gestellt. Den Höhepunkt erreichte die Debatte mit der Publikation von Kirsch et al., die die Wirksamkeit von Antidepressiva im Vergleich zu Placebo generell in Frage stellte (Kirsch et al., 2008) und ihren Weg sogar bis in die Populärmedien fand. Paul Gøtzsche, ein renommierter Forscher, unterstellt in seinem Buch „Deadly medicines and organised crime: how big pharma has corrupted healthcare“ der Pharmaindustrie mafiaähnliche Organisationsstrukturen (Gøtzsche et al., 2013). Insgesamt halten viele Mediziner Psychopharmaka für unwirksamer als internistische Medikamente. Diese Behauptung konnte aber in einer Übersichtsarbeit, die die Wirksamkeit von internistischen und psychiatrischen Medikamenten verglich, widerlegt werden (Leucht et al., 2012b).

Wie bereits oben erwähnt besteht die Besonderheit der Therapie psychischer Erkrankungen darin, dass mit Psychotherapie und der Pharmakotherapie zwei komplett unterschiedliche Behandlungsformen zur Verfügung stehen. Allerdings herrschen selbst innerhalb der



Therapiemodalitäten Auseinandersetzungen bezüglich der optimalen Behandlungsform. Sowohl verhaltenstherapeutische (Greenberg, 2010) als auch tiefenpsychologische Verfahren (Thombs et al., 2011) werden heftig kritisiert.

Weiterhin herrscht in der Psychiatrie Uneinigkeit darüber, ob die individuellen Erkrankungen mit psychotherapeutischen, pharmakologischen Therapien oder einer Kombination beider Modalitäten zu therapieren sind.

Angesichts der unübersichtlichen und emotional aufgeladenen Faktenlage ist eine rationale und methodische Vorgehensweise wichtig, um mehr Klarheit in diesen Debatten zu erreichen. Hier bieten sich die Methoden der evidenzbasierten Medizin an, die in den letzten beiden Jahrzehnten große Fortschritte gemacht hat. So wurde versucht, mit Hilfe von Metaanalysen die Daten einzelner randomisiert kontrollierter Studien zusammenzufassen. In diesem Zusammenhang sind die Bemühungen der Cochrane Collaboration besonders erwähnenswert, deren systematische Übersichtsarbeiten aktuell als Goldstandard der evidenzbasierten Medizin gelten.

Allerdings hat selbst die Anzahl der Übersichtsarbeiten so dramatisch zugenommen, dass es für den praktisch tätigen Arzt aktuell kaum möglich, ist mit den aktuellen Entwicklungen Schritt zu halten. So werden im Bereich „Mental health“ der Cochrane Library aktuell 434 systematische Übersichtsarbeiten gelistet (Cochrane Library, 2014).

Die fortdauernde Kritik an den Behandlungsmethoden der Psychiatrie und die oben genannten Debatten in den Populärmedien lassen es daher notwendig erscheinen, den aktuellen Wissensstand systematisch aufzubereiten. Dabei können mit Hilfe von Metaanalysen verschiedene Behandlungsformen objektiv evaluiert werden. Die Wirksamkeit kann dabei mit Hilfe standardisierter quantitativer Effektstärken verglichen werden.

## **2. Problemstellung**

Auf Grund der verwirrenden Datenlage soll es Zielsetzung dieser Arbeit sein, erstmalig eine systematische Übersicht über die Effektivität psychotherapeutischer und pharmakologischer Therapien für die häufigsten psychiatrischen Erkrankungen zu erstellen. Zu diesem Zweck werden die Effektstärken der aktuellsten Metaanalysen für die jeweilige Intervention und Erkrankung extrahiert.

Dabei werden folgende Vergleiche berücksichtigt: Psychotherapie gegen Placebo/Warteliste, Pharmakotherapie gegen Placebo, Psychotherapie gegen Pharmakotherapie, die Kombination von Psychotherapie und Pharmakotherapie gegen Psycho- oder Pharmakotherapie alleine. Weiterhin sollen die methodische Qualität der Metaanalysen und die Qualität der individuellen in den Metaanalysen eingeschlossenen Studien analysiert werden. Abschließend soll versucht werden methodische Faktoren zu identifizieren, die die Effektstärken beeinflussen könnten. Teile dieser Arbeit wurde bereits vor ab publiziert (Huhn et al., 2014). Die nun vorliegende Analyse greift noch weiter, da zudem sowohl die Abbruchraten der Metaanalysen als auch psychiatrische Erkrankungen aus dem Kindes- und Jugendalter untersucht werden sollen. Außerdem sollen noch zusätzlich folgende Fragestellungen untersucht werden: Einfluss der Teilnehmerzahl auf die Effektstärke, Veränderungen der Effektstärken im Zeitverlauf und die Verwendung eines random- im Vergleich zu einem fixed-effects model.

## **3. Methodik**

### **3.1 Protokollerstellung**

Vor Beginn der Arbeit wurde gemäß dem PRISMA-Statement (Moher et al., 2009) ein Protokoll für die systematische Übersichtsarbeit verfasst und online auf der Homepage des „Centrum für Disease Management“ zur Verfügung gestellt ([http://www.cfdm.de/index.php?option=com\\_content&task=view&id=15&Itemid=29](http://www.cfdm.de/index.php?option=com_content&task=view&id=15&Itemid=29) und Anhang 1). Dort wurde die genaue Vorgehensweise a priori festgelegt, um so einen objektiven und standardisierten Prozess zu gewährleisten. Um das Protokoll einem möglichst breiten Publikum verfügbar zu machen, wurde es in englischer Sprache verfasst.

### **3.2 Identifikation der Erkrankungen**

Mit Hilfe der beiden Standard Diagnose Manuale ICD-10 (Graubner, 2008) und DSM-IV (American Psychiatric Association, 2000) wurden folgende Diagnosen als wichtigste und häufigste psychiatrische Erkrankungen festgelegt:

- Demenz
- Schizophrenie
- Bipolare Störungen
- Depression
- Dysthymie
- Panikstörung
- Generalisierte Angststörung
- Soziale Phobie
- Spezifische Phobien
- Zwangsstörungen
- Posttraumatische Belastungsstörungen
- Somatoforme Störungen
- Persönlichkeitsstörungen
- Alkohol- und Heroinabhängigkeit
- Essstörungen
- Schlafstörungen
- Impulskontrollstörungen
- Aufmerksamkeitsdefizitstörung im Kindes- und im Erwachsenenalter
- Autismus
- Störung des Sozialverhaltens im Kindesalter

### 3.3 Suchprozess

Für eine umfassende Recherche wird eine Suche in mindestens zwei elektronischen Literaturdatenbanken gefordert (Shea et al., 2009). Für diese Arbeit wurden die folgenden elektronischen Literaturdatenbanken durchsucht: PubMed, EMBASE (=Excerpta Medica Database), PsycINFO. Bezüglich der Sprache oder des Veröffentlichungszeitraumes wurden keine Einschränkungen vorgenommen. Die letzte systematische Recherche erfolgte im April 2012. Zusätzlich wurde die Cochrane Library manuell nach geeigneten Artikeln durchsucht.

Die Suchsyntax wurde aus den Begriffen meta-analy\* OR metaanaly\* OR systematic review\* kombiniert mit den krankspezifischen Schlagwörtern des Thesaurus der individuellen Datenbank gebildet. Die detaillierte Suchsyntax für alle Datenbanken ist im Folgenden dargestellt:

#### **Demenz:**

##### Psycinfo:

(dementia OR alzheimer) AND (meta-analy\* OR metanaly\* OR systematic review\*)

Pubmed: (dementia OR alzheimer) AND (meta-analy\* OR metanaly\* OR systematic review\*)

##### Embase:

(dementia and (meta-analy\* or metanaly\* or systematic review\*)).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]

#### **Schizophrenie:**

##### Pubmed:

(Schizophrenia and Disorders with Psychotic Features OR schizophrenia OR psychosis) AND (meta-analy\* OR metaanaly\* OR systematic review\*)

##### Psycinfo:

(Schizophrenia and Disorders with Psychotic Features OR schizophrenia OR psychosis) AND (meta-analy\* OR metaanaly\* OR systematic review\*)

##### Embase:

((Schizophrenia and Disorders with Psychotic Features) or schizophrenia or psychosis) and (meta-analy\* or metaanaly\* or systematic review\*).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]

### **Depression:**

#### **Psycinfo:**

(major depression OR depression OR depressive disorder) AND (meta-analy\* OR metaanaly\* OR systematic review\*)

#### **Pubmed:**

(depression OR depressive disorder) AND (meta-analy\* OR metaanaly\* OR systematic review\*)

#### **Embase:**

((Depression or depressive disorder) and (meta-analy\* or metaanaly\* or systematic review\*)).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]

### **Bipolare Störungen:**

**Pubmed:** bipolar disorder AND (meta-analy\* OR metaanaly\* OR systematic review\*)

**Psycinfo:** (DE "Bipolar Disorder" OR DE "Cyclothymic Personality") AND (meta-analy\* OR metaanaly\* OR systematic review\*)

#### **Embase:**

bipolar disorder and (meta-analy\* or metaanaly\* or systematic review\*).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]

### **Angststörungen:**

**Psycinfo:** (anxiety disorder OR phobia OR anxiety OR PTSD OR posttraumatic stress disorder OR obsessive compulsive disorder OR OCD) AND (metaanaly\* OR meta-analy\* OR systematic review\*)

#### **Pubmed:**

(anxiety disorder OR phobia OR anxiety OR PTSD OR posttraumatic stress disorder OR obsessive compulsive disorder OR OCD) AND (metaanaly\* OR meta-analy\* OR systematic review\*)

#### **Embase:**

((anxiety disorder or phobia or PTSD or posttraumatic stress disorder or obsessive compulsive disorder or OCD) and (metaanaly\* or meta-analy\* or systematic review\*)).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]

### **Somatoforme Störungen:**

#### **Pubmed:**

somatoform disorders AND (meta-analy\* OR metaanaly\* OR systematic review\*)

#### **Psycinfo:**

somatoform disorders AND (meta-analy\* OR metaanaly\* OR systematic review\*)

#### **Embase:**

somatoform disorders (meta-analy\* or metaanaly\* or systematic review\*).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]

### **Persönlichkeitsstörungen:**

#### **Pubmed:**

personality disorders AND (meta-analy\* OR metaanaly\* OR systematic review\*)

#### **Psycinfo:**

(personality disorder OR DE "Personality Disorders" OR DE "Antisocial Personality Disorder" OR DE "Avoidant Personality Disorder" OR DE "Borderline Personality Disorder" OR DE "Dependent Personality Disorder" OR DE "Histrionic Personality Disorder" OR DE "Narcissistic Personality Disorder" OR DE "Obsessive Compulsive Personality Disorder" OR DE "Paranoid Personality Disorder" OR DE "Passive Aggressive Personality Disorder" OR DE "Sadomasochistic Personality" OR DE "Schizoid Personality Disorder" OR DE "Schizotypal Personality Disorder") AND (meta-analy\* OR metaanaly\* OR systematic review\*)

#### **Embase:**

(personality disorder and (meta-analy\* or metaanaly\* or systematic review\*)).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]

### **Sucht:**

#### **Pubmed:**

(Addiction OR Substance-Related Disorders OR heroin OR alcoholism) AND (meta-analy\* OR metaanaly\* OR systematic review\*)

#### **Psycinfo:**

(addiction OR alcoholism OR heroin) AND (meta-analy\* OR metaanaly\* OR systematic review\*)

Embase:

((addiction or alcoholism or heroin) and (meta-analy\* or metaanaly\* or systematic review\*)).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer]

**Essstörungen:**

Pubmed:

((eating disorder) OR (hyperphagia)) AND (meta-analy\* OR metaanaly\* OR systematic review\*)

Embase:

((Eating disorder and (meta-analy\* or metanaly\* or systematic review\*)).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]

Psycinfo:

eating disorder AND (meta-analy\* OR metaanaly\* OR systematic review\*)

**Insomnie:**

Psycinfo:

sleep disorder\* AND (meta-analy\* OR metaanaly\* OR systematic review\*)

Pubmed:

("Sleep Disorders"[Mesh] OR insomnia) AND (systematic review\* OR meta-analy\* OR metaanaly\*)

Embase:

((sleep disorder\* or insomnia) and (meta-analy\* or metaanaly\* or systematic review\*)).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]

**Erkrankungen des Kindes- und Jugendalter:**

Psycinfo: (Pervasive Developmental Disorder\* OR Aspergers Syndrome\* OR Autism\* OR Rett Syndrome\* OR Attention Deficit Disorder\* OR Attention Deficit Disorder\* with Hyperactivity) AND (systematic review\* OR meta-analy\* OR metaanaly\*)

Pubmed: (Attention Deficit and Disruptive Behavior Disorders OR Child Development Disorders, Pervasive) AND (meta-analy\* OR metaanaly\* OR systematic review\*)

Embase: ((Pervasive Developmental Disorder\* OR Aspergers Syndrome\* OR Autism\* OR Rett Syndrome\* OR Attention Deficit Disorder\* OR Attention Deficit Disorder\* with Hyperactivity) AND (systematic review\* OR meta-analy\* OR metaanaly\*)). mp. [mp=title,

abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]

### **Impulskontrollstörungen:**

#### Psycinfo:

(DE "Kleptomania" OR DE "Pathological Gambling" OR DE "Pyromania" OR impulse control disorder) AND (meta-analy\* OR metaanaly\* OR systematic review\*)

#### Pubmed:

Impulse Control Disorders AND (meta-analy\* OR metaanaly\* OR systematic review\*)

#### Embase:

((Impulse Control Disorder and (meta-analy\* or metaanaly\* or systematic review\*)).mp.  
[mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]

Die Suchresultate wurden in das Literaturverwaltungsprogramm Endnote (Endnote X7.0.2, 2013) importiert. Nach einer elektronischen Elimination der Duplikate wurden Titel und Abstrakt der verbliebenen Resultate bezüglich der Einschlusskriterien überprüft. Zur Erhöhung der Qualität wurde, wie im Rahmen des PRISMA- Statements gefordert (Moher et al., 2009), ein zufallsgeneriertes Sample von zwanzig Prozent der Studien von einer weiteren Person (Magdolna Tardy) gegengeprüft. Bei Uneinigkeiten bezüglich des Einschlusses wurden die entsprechenden Artikel mit einem Fachmann (Prof. Stefan Leucht) diskutiert. Im nächsten Schritt wurde für alle geeigneten Artikel der Volltext angefordert.

## **3.4 Studienselektion**

### A. Art der Studien:

Eingeschlossen wurden Metaanalysen und systematische Übersichtsarbeiten mit mindestens einer randomisiert kontrollierten Studie, die folgende Bedingungen erfüllten:

- 1.) Medikation oder Psychotherapie gegen Placebo
- 2.) Direktvergleich von Medikation und Psychotherapie
- 3.) Kombination von Medikation und Psychotherapie gegen Monotherapie
- 4.) Akut- oder Langzeitbehandlung



## B. Art der Teilnehmer

1.) Alter: 18-65 Jahre mit folgenden Ausnahmen: dementielle Erkrankungen, Erkrankungen im Kindesalter (Autismus, ADHS, Störungen im Sozialverhalten)

2. In den Leitlinien empfohlene Behandlungen

3. Behandlung mit einem Medikament, keine Kombinationen z. B. Antidepressivum und Stimmungsstabilisierer

4. Einzelpsychotherapien und keine Gruppentherapien

5. Primär psychiatrische Erkrankung diagnostiziert durch standardisierte Kriterien, keine Komorbiditäten z. B. Depression bei Parkinsonerkrankung

Zusätzlich zu den bereits oben genannten Selektionskriterien wurden nur Metaanalysen eingeschlossen, die die Wirksamkeit einer Behandlung mit Placebo oder keiner Behandlung am Ende der Studie verglichen. Studien, die den Unterschied zwischen Baseline und Studienende (Prä-Post-Vergleiche) innerhalb der jeweiligen Behandlung verglichen, wurden ausgeschlossen, da bei dieser Methode der Unterschied der Erkrankungsschwere zwischen den einzelnen Studien außer Acht gelassen wird und es so zu deutlich anderen Ergebnissen kommen kann (Leucht and Davis, 2005).

Probatorische Literatursuchen hatten bereits zuvor gezeigt, dass mit einer großen Anzahl an geeigneten Studien zu rechnen war. Um eine bessere Übersichtlichkeit zu gewährleisten, wurde versucht nur eine Metaanalyse für jede Erkrankung und Behandlungsart einzuschließen. Hier wurden a priori folgende Kriterien festgelegt um die Auswahl zu standardisieren:

1. Aktuellste Studie
2. Komplette Darstellung der Ergebnisse
3. Breite Einschlusskriterien für die Patienten und keine speziellen Untergruppen (z. B. schizophrene Patienten mit dominierender Negativsymptomatik)
4. Medikamentenklassen und nicht einzelne Medikamente (z. B. alle Antidepressiva und nicht nur Citalopram)

Generell wurden Cochrane Reviews bevorzugt, da hier immer die gleiche Methodik verwendet wird und der gesamte Datensatz zur Verfügung steht.

### **3.5. Extrahierte Parameter**

Die Daten wurden in standardisierter Form von zwei Personen (Maximilian Huhn, Magdolna Tardy) unabhängig voneinander extrahiert, wie im PRISMA-Statement gefordert (Moher et al., 2009).

Generell wurde das von den Autoren der Originalarbeit definierte primäre Outcome (z. B. depressive Symptome) verwendet. Dabei wurde zwischen kontinuierlichen und dichotomen Effektstärken unterschieden.

### **3.6 Extraanalysen im Bereich der Metaanalysen**

#### **3.6.1 Analyse der Qualität der Metaanalysen**

Die Qualität der einzelnen Metaanalysen wurde mit Hilfe des Fragebogens „Assessing Methodological Quality of Systematic Reviews“ (=AMSTAR) (Beispiel Anhang) von zwei unabhängigen Ratern untersucht (Shea et al., 2009). Dabei wurden 11 Qualitätskriterien untersucht, bei deren Vorliegen jeweils ein Punkt vergeben wurde, so dass ein Wert zwischen 0 und 11 Punkten erzielt werden konnte. Die Gesamtwerte und die Punktwerte der einzelnen Items zwischen den beiden Behandlungsmodalitäten Psychotherapie und medikamentöser Therapie wurden auf statistisch signifikante Unterschiede verglichen.

#### **3.6.2 Teilnehmerzahl**

Es wurde die Anzahl der Studienteilnehmer der Metaanalysen und der individuellen Studien extrahiert und anschließend auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen psychotherapeutischen und medikamentösen Verfahren untersucht.

#### **3.6.3 Analyse der Effektstärken im Zeitverlauf**

Sobald für eine psychiatrische Erkrankung mehr als eine Metaanalyse für Psycho- oder Pharmakotherapie verfügbar war, wurde die Veränderung der Effektstärke im Zeitverlauf mit Hilfe eines linearen Regressionsmodells untersucht.

#### **3.6.4 Korrelation zwischen Studiengröße und Effektstärke**

In der Literatur wurde bereits mehrfach beschrieben, dass gerade im Bereich der Metaanalysen die Anzahl der eingeschlossenen Teilnehmer die Größe und Robustheit des gemessenen Effektes beeinflusst. (Trikalinos et al., 2004). Deswegen wurden die Effektstärken aller eingeschlossenen Psycho- und Pharmakotherapiemetaanalysen in ein statistisches Modell überführt und mit Hilfe eines linearen Regressionsmodelles berechnet.

#### **3.6.5 Abbruchraten**

Es wurde ermittelt, wie viele Studien die Dropoutraten angegeben haben und, falls verfügbar, die entsprechenden Werte extrahiert.

### **3.6.6 Subgruppenanalysen**

Die einzelnen Metaanalysen wurden bezüglich der Durchführung von Subgruppenanalysen zu den folgenden Domänen des Cochrane Risk of Bias Tools (Higgins and Green, 2011) analysiert. Das Cochrane Risk of Bias Tool basiert auf Kriterien, die die Qualität randomisiert kontrollierter Studien beeinflussen können. Die folgenden Faktoren können maßgeblich die Qualität der Studien beeinflussen und zu einer Über- oder Unterschätzung des Effektes führen:

- Korrekte Randomisierung (z. B. computergenerierte Randomisierungssequenz)
- Verdeckte Zuordnung (z. B. Telefonsystem)
- Verblindung: Doppelte Verblindung ist in Psychotherapiestudien nicht möglich. Allerdings kann die Erhebung des outcomes verblindet erfolgen. Deswegen wurde eine verblindete Erhebung des outcomes mit unverblindeten Studien verglichen.
- Fehlende Ergebnisse: a) wurden Studienabbrüche mit Gründen angegeben b) wurde eine intention-to-treat Analyse durchgeführt c) und wie hoch war die Studienabbruchrate

### **3.6.7 Warteliste**

Eine Besonderheit der Psychotherapiestudien sind sogenannte „Wartelisten-Kontrollen“. Dabei werden Patienten auf einer Warteliste mit den Patienten in der Verumbehandlung verglichen. Es wurde untersucht, wie viele Metaanalysen sowohl Wartelisten- als auch Placebo-Kontrollen zuließen. Falls dies zutraf, wurde analysiert, ob sich die Effektstärke je nach verwendeter Kontrollgruppe änderte.

### **3.6.8 Follow-up Daten**

Es wurde ermittelt wie viele Metaanalysen Follow-up-Daten nach Behandlungsende erhoben hatten und inwiefern sich die Effektstärke im Verlauf verändert hatte.

### **3.6.9 Publikationsbias**

Es wurde kontrolliert, wie viele Metaanalysen einen Test auf das Vorliegen von Publikationsbias durchgeführt hatten und, falls ja, in wie vielen Fällen sich Hinweise auf Publikationsbias fanden.

### **3.7 Extraanalysen im Bereich der individuellen randomisiert kontrollierten Studien**

Um methodische Unterschiede zwischen Pharmako- und Psychotherapiestudien genauer untersuchen zu können, erfolgte die Anforderung des Volltextes, aller in die Metaanalysen eingeschlossenen individuellen Studien. Um eine bessere Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten, wurden nur die Studien aus dem Bereich der Akutbehandlung im Erwachsenenalter untersucht. Studien zu Erkrankungen im Kindesalter und zur Rückfallprophylaxe wurden hier nicht berücksichtigt.

#### **3.7.1 Analyse der Studienqualität mit Hilfe des Cochrane Risk of Bias Tools**

Zunächst wurden die bereits oben genannten Domänen: Randomisierung, verdeckte Zuordnung, Verblindung und Art der Datenanalyse untersucht. Die Domäne „selective reporting“ (d.h. ob alle Studienresultate angegeben waren, die in der Methodiksektion beschrieben wurden) wurde nicht analysiert. Allerdings wurde ein weiteres Item „Gleichzeitige Kontrollgruppe“ bezüglich der Kontrollgruppe hinzugefügt. Mit Hilfe dieser Kategorie wurde klassifiziert, ob es sich bei um eine „echte“ Kontrollgruppe (Placebo, Standardbehandlung oder ineffektive Therapie) handelte oder mit einer Warteliste oder keiner Behandlung verglichen wurde. Zur Kodierung des Bias-Risikos wurden folgende Kategorien gewählt: niedrig, unklar, hoch.

Generell können im Risk of bias tool folgende Merkmale kodiert werden: hoher Bias, unklarer Bias und niedriger Bias. Um eine statistische Analyse mit dichotomen Werten durchführen zu können, wurden die Kodierungen „unklar“ und „hoch“ zusammengeführt. Generell wurden die individuellen Psychotherapie- mit den individuellen Pharmakotherapiestudien bei allen psychiatrischen Krankheitsbildern im Erwachsenenalter gemeinsam verglichen. Außerdem wurde die Analyse zusätzlich für die individuellen Erkrankungen durchgeführt. Allerdings konnte dies nur erfolgen, wenn auch Studien für beide Behandlungsmodalitäten (Psychotherapie und Pharmakotherapie) zur Verfügung standen.

#### **3.7.2 Analyse der Baseline Severity bei Depression**

Es wurde in der Vergangenheit immer wieder kritisiert, dass sich Teilnehmer von Pharmako- und Psychotherapiestudien im Schweregrad der Erkrankung unterscheiden. Deswegen wurde versucht, den Schweregrad der Erkrankung zu Behandlungsbeginn, die sogenannte Baseline Severity, zu erheben. Da bei den verschiedenen Erkrankungen nicht durchgehend eine einheitliche Skala verwendet wurde (z. B. CGI=Clinical global impression scale), konnten diese Analysen nur für die einzelnen Erkrankungen durchgeführt werden. Für ein statistisch verwertbares Ergebnis war allerdings eine ausreichende Anzahl an Studien nötig. Die entsprechende Studienzahl fand sich nur für die Diagnose Depression. Hier wurden für den Bereich Pharmakotherapie die randomisiert kontrollierten Studien der Metaanalyse von

Turner (Turner et al., 2008) und für den Bereich Psychotherapie die Studien der Metanalyse von Cuijpers (Cuijpers et al., 2010a) analysiert. Dabei wurde für jede Studie die Baseline Severity unter Verwendung der „Hamilton Rating Scale for Depression“ (HAM-D) (Version mit 17 oder 24 items) oder der „Montgomery-Asberg Depression Rating Scale“ (MADRS) extrahiert. Da die verschiedenen Skalen nicht ohne weiteres verglichen werden konnten, erfolgte eine „proportionale Transformation“. Dabei wurde die Baseline Severity jeder einzelnen Studie in einen Prozentrang überführt, wodurch Skalen verschiedener Länge verglichen werden konnten (Colman et al., 1997). Anschließend wurden die Prozenträge einheitlich zurück auf die HAM-D-17 Skala transformiert. Abschließend wurden die so erhaltenen Werte für jede Therapiemodalität auf statistisch signifikante Unterschiede getestet.

### **3.8 Statistische Daten**

#### **3.8.1 Dichotome Merkmale**

Hierunter fällt die prozentuale Anzahl der Patienten, die auf die Behandlung angesprochen hatten (bzw. einen Rückfall erlitten hatten); sie wurden in der Verum- und der Placebogruppe extrahiert. Weiterhin wurde die Ansprechrates, die „relative Risikoreduktion“ (RRR), die „absolute Risikoreduktion“ (ARD) und die „Number-needed-to-treat“ (NNT) extrahiert, jeweils mit dem entsprechenden 95% Konfidenzintervall. Unter Punkt 3.8.4 werden die Effektstärken und ihre Berechnung nochmals detailliert erklärt.

#### **3.8.2 Kontinuierliche Merkmale**

Für kontinuierliche Daten (z. B. Beurteilungsskalen wie der PANSS bei der Schizophrenie) wurde die standardisierte Differenz des Mittelwerts (SDM) zwischen den Gruppen am Behandlungsende extrahiert. Die SDM ist die Rohwertdifferenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung, so dass die ursprüngliche Differenz in Einheiten der Standardabweichung präsentiert werden kann. Dadurch können alle Ergebnisse vergleichbar dargestellt werden.

Es gibt verschiedene Modifikationen der allgemeinen Formel, die für verschiedene Faktoren korrigieren (Cohen, 1988), wobei sich die Ergebnisse wenig unterscheiden. Sofern verfügbar wurde die Methode nach Hedges'  $g$  verwendet.

Weiterhin besteht die Möglichkeit das „fixed“ oder das „random effects“ (DerSimonian and Laird, 1986) Modell zu verwenden. Im Rahmen des random-effects Modells kommt die Variabilität zwischen den einzelnen Studien stärker zum Tragen, allerdings gewinnen kleinere Studien stärker an Gewicht. Es wurde das Effektmodell übernommen, das in der jeweiligen Metaanalyse verwendet wurde. Anschließend wurde getestet, ob eine Änderung des Effektmodells die Ergebnisse signifikant verändert hätte.

### **3.8.3 Fehlende Merkmale**

Falls Daten zu unseren vier Standardparametern (SDM/RRR/ARD/NNT) nicht verfügbar waren, wurden die verfügbaren Daten transformiert oder einzelne Metaanalysen neu berechnet, in dem die Ergebnisse der einzelnen Studien in die Programme Review Manager 5.0.22 (The Cochrane Collaboration, 2011) oder Comprehensive Meta-Analysis Version 2 (Borenstein M, 2006) eingegeben und neu berechnet wurden. Falls die Ergebnisse in Form der Nichtansprechraten dargestellt wurden, erfolgte eine Umrechnung in Ansprechraten, um die Konsistenz der Daten und eine übersichtliche Darstellung zu gewährleisten. Waren nur dichotome Merkmale (RRR, ARD) angegeben, erfolgte mit Hilfe von Comprehensive Meta-Analysis Version 2 (Borenstein, 2006) eine Umrechnung in SDM.

### **3.8.4 Erklärung der statistischen Indizes**

#### **I) Statistische Signifikanz**

Wenn ein Ergebnis statistisch signifikant ist, bedeutet das, dass es sehr unwahrscheinlich nur durch Zufall entstanden ist. Entscheidend ist hierfür der sogenannte p-Wert. Ein  $p=0,02$  bedeutet, dass nur eine 2% Chance besteht, dass die Null-Hypothese (kein Unterschied zwischen zwei Gruppen) fälschlicherweise verworfen wurde. Erreicht ein Ergebnis keine statistische Signifikanz, besteht eine mehr oder wenige große Wahrscheinlichkeit, dass es nur durch Zufall entstanden ist. Die Signifikanz sagt aber nichts über die Größe des Effektes oder die mögliche klinische Bedeutsamkeit aus. Die Größe des Effektes wird durch die sogenannte Effektstärke beschrieben.

#### **II) Effektstärken**

##### **1) Kontinuierliche Daten**

Die einfachste Effektstärke ist die Mittelwertdifferenz (=MD), bei der Rohwerte mit den ursprünglichen Einheiten verwendet werden. So beträgt zum Beispiel die Einschlafdauer am Ende einer Studie in der Medikamentengruppe 20 Minuten und in der Placebogruppe 30 Minuten, entsprechend einer MD=10 Minuten.

Bei der standardisierten Differenz der Mittelwerte (=SDM) wird die Effektstärke durch die Anzahl der Standardabweichungen ausgedrückt. Dabei wird die DM durch die gepoolte Standardabweichung der beiden Gruppen geteilt. Die dazu benötigte Formel lautet:

$$\frac{(\text{Mittelwert Gruppe A} - \text{Mittelwert Gruppe B})}{\text{gepoolte Standardabweichung}}$$

Manchmal wird diese Formel für spezielle Situationen geringfügig modifiziert (Cohen's d, Hedges g etc.). Die SDM ist in zwei Situationen besonders nützlich:

a) Verwendung verschiedener Testverfahren für die gleiche Symptomatik

In den individuellen Studien einer Metaanalyse werden verschiedene Testverfahren verwendet um dieselbe Symptomatik zu erfassen (z. B. zwei Depressionsskalen). So wird z. B. im Bereich Depression die Symptomatik mit der Hamilton-Depressions-Skala (HAM-D) gemessen. Diese liegt in mehreren Versionen vor; am häufigsten werden die Skalen mit 17, 21 und 24 Items verwendet. Außerdem werden je nach Version pro Item 0 bis 4 Punkte vergeben. So können je nach Skala maximal 58 Punkte bis 96 Punkte erreicht werden. Da hier 5 Punkte mehr oder weniger eine unterschiedliche Bedeutung haben, können sie nur durch die Umrechnung in SMD Einheiten kombiniert werden.

b) Verwendung von unbekanntem Parametern

Wenn in einer Studie Effektstärken in MD angegeben werden, ist bei weniger bekannten Einheiten die Interpretation der Effektstärke für den Leser oft schwierig. Allgemeinärzte werden nicht wissen, ob ein Unterschied von 5 Punkten auf der HAMD-17 ein großer oder kleiner Unterschied ist. Hier zeigt die SDM deutliche Vorteile. Nach Cohen (Cohen, 1988) ist eine SMD von 0,2 klein, von 0,5 mittel und von 0,8 groß. Allerdings ist dies nur eine grobe Faustregel und die Interpretation immer abhängig vom Kontext.

2) Dichotome Daten

Dichotome oder binäre Daten können nur in zwei verschiedenen Zuständen vorliegen z. B. „ja oder nein“, bei Tod, Remission oder Rückfall. Im Ergebnisteil wird zunächst immer prozentual angegeben, wie häufig das Ergebnis in der jeweiligen Gruppe vorkommt. Zum Beispiel liegt die Rückfallrate in der Depressionsbehandlung unter Medikation bei 22% und unter Placebo bei 44%. Weiterhin werden zusätzlich Effektstärken verwendet, deren Verständnis für die Interpretation der Ergebnisse wichtig ist. Diese werden nun im Folgenden erklärt und anhand von Beispielen illustriert.

#### a) Absolute Risikodifferenz (ARD)

Hier wird der Prozentsatz in der Medikamentengruppe vom Prozentsatz der Placebogruppe abgezogen, z. B. 3% Sterblichkeit in der Placebo- und 1% Sterblichkeit in der Medikamentengruppe ergeben  $3\% - 1\% = 2\%$  ARD. Diese Effektstärke ist am unkompliziertesten und somit am einfachsten zu interpretieren. Allerdings ist die Verwendung dieser Effektstärke in Metaanalysen problematisch, da die Gruppen zu Behandlungsbeginn in verschiedenen Studien unterschiedliche Ausgangsrisiken haben, die in diesem Zusammenhang nicht berücksichtigt werden.

#### b) Relative Risikoreduktion (RRR)

Hier wird die absolute Risikodifferenz durch den Prozentsatz in der Placebogruppe geteilt, nach obigem Beispiel  $2\% / 3\% = 67\%$ . Positive Outcomes wie Remission werden als Responder- oder Ansprechrate (RR) dargestellt. Dabei wird der Prozentsatz Responder in der Medikamentengruppe durch den Prozentsatz Responder in der Placebogruppe geteilt. Bei der Manie sprachen 48% der Teilnehmer auf Medikamente und 31% auf Placebo an, entsprechend einer  $RR = 48\% / 31\% = 1,55$  und einer 55% höheren Ansprechrate.

#### c) Number needed-to-treat (NNT)

Diese Effektstärke zeigt an, wie viele Teilnehmer die Intervention erhalten müssen, um ein schlechtes Ereignis (z. B. Tod oder Rückfall) zu verhindern. Es berechnet sich aus dem Kehrwert der absoluten Risikoreduktion. Nach obigem Beispiel  $1 / 2\% = 1 / 0,02 = 50$ . Das heißt bei einem von 50 Patienten wird durch die Behandlung ein Versterben verhindert. Bei der Berechnung dieser Effektstärke gibt es Möglichkeiten, Ungleichheiten bei Behandlungsbeginn zu berücksichtigen. Dies wurde in dieser Arbeit nicht getan.

Folgender Punkt soll nochmals hervorgehoben werden: Alle obigen Effektstärken basieren auf den gleichen Rohwerten. Allerdings erscheint eine relative Risikoreduktion von 67% deutlich eindrücklicher als eine absolute Risikoreduktion von 2% oder eine NNT von 50. Dabei zeigt sich, dass die absolute Risikoreduktion oft niedriger ist als die relative Risikoreduktion, weswegen Autoren oft die relative Risikoreduktion verwenden. Außerdem kann die absolute Risikoreduktion maximal nur so groß sein wie die Ereignisrate in der Placebogruppe. Deswegen müssen alle Effektstärken immer im Zusammenhang mit dem Prozentsatz der Teilnehmer in der Placebo- und Medikamentengruppe betrachtet werden, die das entsprechende Outcome zeigen. Im Folgenden sind die Effektstärken noch einmal tabellarisch dargestellt (Tabelle 1).



Effektstärke	Formel	Beispiel
<b>Effektstärken für kontinuierliche Werte (z. B. Gewicht, Rating-Skalen)</b>		
Mittelwertdifferenz (MD)	Mittelwert Gruppe A – Mittelwert Gruppe B	75kg Körpergewicht unter Medikation und 70kg unter Placebo, MD = 5kg
Standardisierte Differenz der Mittelwerte (SDM)	(Mittelwert Gruppe A – Mittelwert Gruppe B)/ gepoolte Standardabweichung (s)	75kg Medikament, 70kg Placebo, gepoolte s 10, SDM = 5/10 = 0.50
<b>Effektstärken für dichotome Daten ("ja/nein", z. B. Tod, Rückfall)</b>		
Ansprech- oder Ereignisrate	Anzahl der Teilnehmer in einer Gruppe mit dem Ereignis geteilt durch die Anzahl aller Teilnehmer der Gruppe	1 von 100 Teilnehmern starb, Mortalitätsrate = 1/100 = 1%
Absolute Risiko- oder Ansprechdifferenz (ARD)	Risiko oder Prozentsatz der vom Ereignis Betroffenen in Gruppe A – Risiko oder Prozentsatz der vom Ereignis Betroffenen in Gruppe B	1% Todesfälle unter Medikation - 3% Todesfälle unter Placebo ARD =  -2%  oder 50% Medikamenten-responder - 31% Placeboresponder, ARD = 29%
Relative Risiko Reduktion(RRR)	1- (Risiko oder Prozentsatz der vom Ereignis Betroffenen in Gruppe A / Risiko oder Prozentsatz der vom Ereignis Betroffenen in Gruppe B)	1-(1%/3%) = 67%
Responderrate (RR)	Ansprechrage Gruppe A / Ansprechrage Gruppe B	50% Medikamentenresponder / 31% Placeboresponder, RR = 1,61 oder 61% mehr Responder.
Number needed to treat (NNT)	1/Absolute Risiko Differenz	1 / 2% = 1/0,02, NNT = 50

**Tabelle 1:** Beschreibung der im Text verwendeten Effektstärken (adaptiert nach (Leucht et al., 2012b))

### **3.8.5 Statistische Tests**

Da der Großteil der Daten nicht normalverteilt war, wurden nur non-parametrische Tests durchgeführt. Gruppenmittelwerte wurden mit dem Mann-Whitney Test (Mann and Whitney, 1947) verglichen. Dichotome Daten wurden mit dem Chi-Quadrat-Test (Fisher, 1922) untersucht. Zusätzlich zu den bereits publizierten Daten wurden sowohl Zusammenhänge zwischen Fallzahl und Effektstärke als auch zwischen Effektstärke und Publikationszeitpunkt mit Hilfe eines linearen Regressionsmodelles untersucht. Das Alpha-Level wurde mit  $p < 0,05$  festgesetzt. Da alle Analysen als exploratorisch betrachtet wurden, erfolgten keine Anpassungen für multiples Testen.

## **4. Ergebnisse**

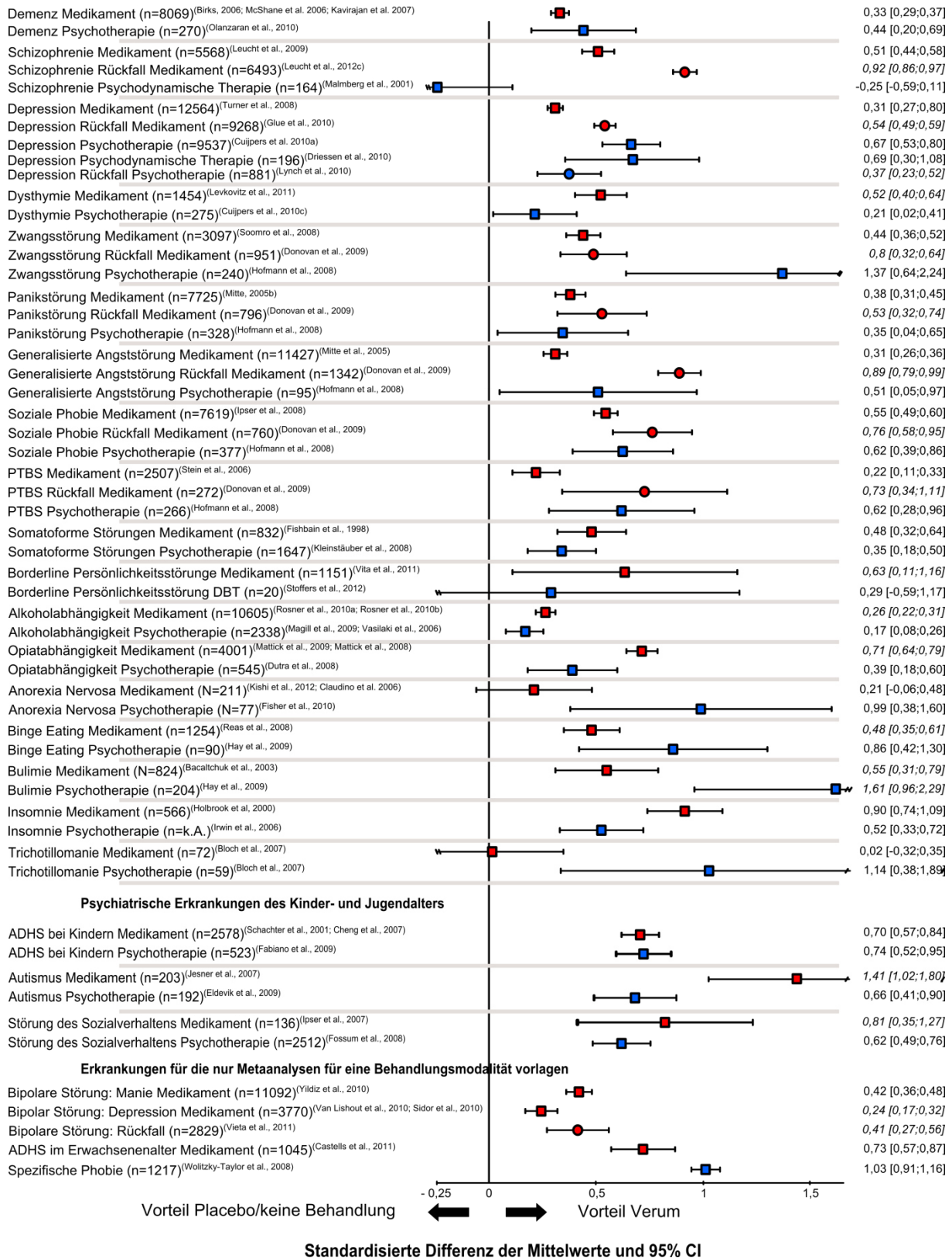
### **4.1 Allgemeine Darstellung**

Die Suche ergab 45233 Treffer (letzte Suche April 2012). Nach Elimination der Duplikate verblieben 20703 Treffer. Der Prozess der Studienauswahl kann anhand der PRISMA-Flussdiagramme (Anhang 2: Prismadiagramm 1-12) nachvollzogen werden. Insgesamt wurden 69 systematische Übersichtsarbeiten für 24 psychiatrische Erkrankungen eingeschlossen. Der mittlere AMSTAR-Score betrug 8,5 Punkte (Konfidenzintervall: 7,9-9,0). Die Anzahl der individuellen Studien innerhalb der Metaanalysen betrug 949 bei einer Teilnehmerzahl von 143.275. In der Akutbehandlung waren es 790, wobei die Teilnehmerzahl 119.982 betrug. Die Mehrzahl der Studien (N=547) untersuchte Pharmakotherapie, während die Anzahl der Psychotherapiestudien geringer war (N=243). 33 Metaanalysen analysierten Pharmakotherapie, 24 Psychotherapie, 7 Direktvergleiche zwischen Pharmako- und Psychotherapie und 12 Kombinationstherapien. Da manche Arbeiten mehrere Erkrankungen oder Therapiemodalitäten (z. B. Direktvergleiche und Kombinationen) in einem Artikel untersucht haben, ergibt sich eine höhere Anzahl an Vergleichen als an eingeschlossenen Artikeln. Innerhalb der 24 Metaanalysen aus dem Bereich der Psychotherapie untersuchten 12 kognitiv-verhaltenstherapeutische Verfahren, während nur zwei Studien - jeweils für Depression und Schizophrenie - psychodynamische Verfahren untersuchten. Die mittlere SDM aller Therapien war 0,54 (95% CI:0,45-0,62). Die mittlere Effektstärke für Psychotherapie war mit SDM 0,59 (95% CI:0,44-0,74) höher als für Pharmakotherapie SDM 0,50 (95% CI:0,39-0,60). 50 Studien untersuchten Erkrankungen im Erwachsenenalter, mittlere SDM 0,50 (95%CI:0,41-0,59) und sieben Studien Erkrankungen im Kindesalter, SDM 0,81 (95% CI:0,55-1,06).

### **4.2 Medikamentöse Therapie und Psychotherapie im Vergleich zu Placebo**

Im Text werden konsistent Ansprechraten, ARR, RR und NNT für dichotome Ergebnisse und SDMs für kontinuierliche Ergebnisse dargestellt, sofern sie verfügbar waren. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt nach ihrer Anordnung im DSM-IV. In einer Übersicht (Abbildung 1) werden die SDMs aller untersuchten Vergleiche aufgeführt. Zusätzlich werden in der Tabelle 2 alle Daten der eingeschlossenen Studien inklusive Effektstärken dargestellt.

**Psychiatrische Erkrankungen des Erwachsenenalters**



**Abbildung 1:** Übersicht aller Effektstärken der eingeschlossenen Pharmako- und Psychotherapiemetaanalysen für die Akut- und Langzeitbehandlung.

Aufgetragen ist als Effektstärke die standardisierte Differenz der Mittelwerte (=SDM) für Pharmako- (rot) und Psychotherapie (blau) für Akut-(Quadrate) und Langzeitbehandlung (Kreise) im Vergleich zu Placebo. Es wurde immer das Outcome mit den meisten Studienteilnehmern (s. Tabelle 2) verwendet. Lagen Daten zu mehreren

Behandlungsmöglichkeiten vor (z. B. Antidepressiva, Stimmungsstabilisierer und Antipsychotika bei bipolarer Depression), wurde eine mittlere Effektstärke berechnet. Wurden SDMs aus dichotomen Werten berechnet, sind diese kursiv gedruckt. ADHS= Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, CI=Konfidenzintervall, DBT=dialektisch behaviorale Therapie, k.A.=keine Angabe, n=Anzahl der Teilnehmer PTBS=Posttraumatische Belastungsstörung.

[Ref]/ AMSTAR-Wert	Therapie	Outcome	Zeit in Wochen	N	n	% PBO	% INT	ARD/RRR/ NNT/p-Wert (dic.) OR MD/p-Wert (kont.)	SDM	Dropoutrate	
										%PBO	%INT
<b>Demenz</b>											
<b>Alzheimer Demenz – Pharmakotherapie</b>											
(Birks, 2006)/8	Cholinesteraseinhibitoren	MMSE	24	9	3118			1,37 Punkte/***	0.40***	18	29
		ADAS-cog	26	10	4236			2,37 Punkte/***	0.40***		
		Verbesserung	26	8	3402	17	24	7%/43%/15/***	0.26***		
(McShane et al., 2006)/9	Memantine	Kognitive Funktion	26	8	3070				0.24***	20	18
<b>Vaskuläre Demenz – Pharmakotherapie</b>											
(Kavirajan and Schneider, 2007)/8	Donepezil 10 mg	ADAS-cog	24-28	2	763			2,17 Punkte/***	0.38***	16	26
<b>Demenz – nicht medikamentöse Therapie</b>											
(Olazaran et al., 2010)/8	Kognitives Training	Kognitive Funktion	4-24	6	270				0.44 k.A.	k.A.	k.A.
	Verschiedene	Institutionalisierung	52	3	k.A.	15	11	4%/33%/25/k.A.		k.A.	k.A.
<b>Schizophrenie</b>											
<b>Schizophrenie Medikament – Akutbehandlung</b>											
(Leucht et al., 2009)/8	Atypische Antipsychotika	Response	9	28	4498	24	41	18%/70%/6/***	0.43***	55	41
		PANSS/BPRS	10	35	5568				0.51***		
<b>Schizophrenie Psychotherapie – akute Episode</b>											
(Malmberg and Fenton, 2001)/11	PDT vs. RAT	Wiederaufnahme	24	1	164	54	65	-11%/-20%/10ns	-0.25 ns	27	59
<b>Schizophrenie Medikament - Rückfallprophylaxe</b>											
(Leucht et al., 2012c)/11	Antipsychotika	Rückfall	42	65	6493	64	27	37%/60%/3/***	0.92***	54	31
<b>Schizophrenie – Medikament vs. Psychotherapie</b>											
(Malmberg and Fenton, 2001)/11	AP vs. PDT	Globaler Eindruck	24-52	1	92				0.56**	9	8
<b>Schizophrenie – Kombinations- vs. Monotherapie</b>											
(Jauhar et al., 2014)/10	AP + KVT vs. AP	Gesamtsymptome	k.A.	21	2131				0.33***	15	20
(Malmberg and Fenton, 2001)/10	AP + PDT vs. AP	Globaler Eindruck	k.A.	1	90				0.07 ns	7	8
(Malmberg and Fenton, 2001)/10	AP + PDT vs. PDT	Wiederaufnahme	k.A.	1	24	42	42	0%/0%/0/ns	0.00 ns	k.A.	k.A.

[Ref]/ AMSTAR-Wert	Therapie	Outcome	Zeit in Wochen	N	n	% PBO	% INT	ARD/RRR/ NNT/p-Wert (dic.) OR MD/p-Wert (kont.)	SDM	Dropoutrate	
										%PBO	%INT
<b>Affektive Störungen</b>											
<b>Depression – Akutbehandlung – Pharmakotherapie</b>											
(Turner et al., 2008)/6	Neue Antidepressiva	HAMD	k.A.	74	12564				0.31***	k.A.	k.A.
(Melander et al., 2008)/4	SSRI/SNRI	Response HAMD	k.A.	56	7374	32	48	16%/50%/7/k.A.	0.37***	k.A.	k.A.
<b>Depression – Akutbehandlung – Elektrokrampftherapie</b>											
(Geddes et al., 2003a)/9	EKT vs simulierte EKT	HAMD	4	6	256			9,7 Punkte/***	0.91***	k.A.	k.A.
	EKT vs. MT	HAMD	5	13	760			5,2 Punkte/***	0.80***	k.A.	k.A.
<b>Depression – Akutbehandlung – Psychotherapie</b>											
(Cuijpers et al., 2010a)/10	Verschiedene PT	BDI/HAMD	4-24 <sup>b</sup>	117	9537				0.67***	k.A.	k.A.
(Cuijpers et al., 2010a)/10	KVT	BDI/HAMD	4-24 <sup>b</sup>	25	2398				0.68***	k.A.	k.A.
(Driessen et al., 2010)/ 8	STPP	Depressive Symptome	12-30 <sup>b</sup>	5	196				0.69***	k.A.	k.A.
<b>Depression – Rückfallprophylaxe – Pharmakotherapie</b>											
(Glue et al., 2010)/9	Antidepressiva	Rückfall	51	54	9268	44	22	21%/50%/5***	0.54***	k.A.	k.A.
<b>Depression – Rückfallprophylaxe – Psychotherapie</b>											
(Lynch et al., 2010)/4	KVT vs. TAU	Rückfall	18	9	881	47	31	16%/34%/7/k.A.	0.37***	k.A.	k.A.
<b>Depression – Medikament vs. Psychotherapie</b>											
(De Maat et al., 2006)/4	KVT vs. DT	Remission	14	10	1233	35	38	3%/9%/34/ns	0.07 ns	24	28
	KVT vs. DT	Rückfall	52-104	6	231	57	27	30%/54%/4/***	0.71***	k.A.	k.A.
(Spielmans et al., 2011)/7	MT vs. PT	Depressive Symptome	14	15	1662				0.05 ns	26	30
<b>Depression – Kombinations- vs. Monotherapie</b>											
(de Maat et al., 2007)/6	PT + MT vs. PT	Remission	13	7	903	34	46	12%/32%/9/***	0.28***	k.A.	k.A.
(Cuijpers et al., 2009a)/9	PT + MT vs. MT	Depressive Symptome	6-56 <sup>b</sup>	25	2036			k.A./k.A./6/k.A.	0.31***	k.A.	k.A.
<b>Dysthymie – Pharmakotherapie</b>											
(Levkovitz et al., 2011)/4	Antidepressiva	Response	10	9	1454	30	52	22%/75%/5/***	0.52***	k.A.	k.A.
<b>Dysthymie – Psychotherapie</b>											
(Cuijpers et al., 2010c)/8	PT vs. PBO/WL	Depressive Symptome	6-47 <sup>b</sup>	3	275			k.A./k.A./9/k.A.	0.21 k.A.	k.A.	k.A.
<b>Dysthymie – Medikament vs. Psychotherapie</b>											
(Cuijpers et al., 2010c)/8	MT vs. PT	Depressive Symptome	6-47 <sup>b</sup>	7	874			k.A./k.A./4/k.A.	0.47 k.A.	k.A.	k.A.
<b>Dysthymie – Kombinations- vs. Monotherapie</b>											

[Ref]/ AMSTAR-Wert	Therapie	Outcome	Zeit in Wochen	N	n	% PBO	% INT	ARD/RRR/ NNT/p-Wert (dic.) OR MD/p-Wert (kont.)	SDM	Dropoutrate	
										%PBO	%INT
(Cuijpers et al., 2010c)/8	MT + PT vs. DT	Depressive Symptome	6-47 <sup>b</sup>	4	541				0.04 ns	k.A.	k.A.
<b>Bipolare Störung – Manie – Pharmakotherapie</b>											
(Yildiz et al., 2010)/10	MT (MS, SGA)	Manische Symptome	3	48	11092				0.42***	44	37
		Response	3	46	10669	31	48	17%/52%/6/***	0.40***	k.A.	k.A.
<b>Bipolare Störung – Depression – Pharmakotherapie</b>											
(Van Lieshout and MacQueen, 2010)/9	MT (MS, SGA)	Response	6-8	10	2864	38	51	13%/30%/8/***	0.30***	k.A.	k.A.
	MS	Response	6-8	7	1180	41	50	10%/21%/10/***	0.21**	k.A.	k.A.
	SGA	Response	6-8	3	1684	35	52	15%/39%/7/***	0.33***	k.A.	k.A.
	Carbamazepin	Response	6-8	1	70	35	64	29%/84%/4/*	0.65***	k.A.	k.A.
	Lamotrigin	Response	6-8	5	1094	41	49	8%/17%/13/*	0.17*	k.A.	k.A.
	Olanzapin	Response	6-8	1	706	30	39	9%/28%/11/*	0.21*	k.A.	k.A.
	Quetiapin	Response	6-8	2	978	40	58	18%/45%/6/***	0.41***	k.A.	k.A.
	Valproat	Response	6-8	1	16	14	33	19%/133%/6/ns	0.57 ns	k.A.	k.A.
(Sidor and Macqueen, 2010)/9	AD	Response	4-26	5	906	38	42	4%/18%/25/ns	0.05 ns	55	51
<b>Bipolare Störung – Rückfallprophylaxe – Pharmakotherapie</b>											
(Vieta et al., 2011)/8	MS, SGA vs. PBO	Rückfall	67	12	2829	55	38	18%/31%/6/***	0.41***	65	62
	Aripiprazol	Rückfall	100	1	160	52	32	19%/37%/6/**	0.44**	k.A.	k.A.
	Lamotrigin	Rückfall	59	3	638	65	53	12%/17%/9/*	0.28 ns	k.A.	k.A.
	Lithium	Rückfall	68	3	537	54	40	14%/25%/8/*	0.32*	k.A.	k.A.
	Olanzapin	Rückfall	48	1	361	80	47	33%/42%/4/***	0.84***	k.A.	k.A.
	Quetiapin	Rückfall	52	2	584	40	24	16%/40%/7/***	0.41***	k.A.	k.A.
	Risperidon	Rückfall	104	1	268	57	31	26%/46%/4/***	0.60***	k.A.	k.A.
	Valproat	Rückfall	52	1	281	38	24	24%/37%/5/*	0.37*	k.A.	k.A.
<b>Bipolare Störung – Rückfallprophylaxe – Kombinations- vs. Monotherapie</b>											
(Lynch et al., 2010)/4	MT + KVT vs. MT	Rückfall	36	4	487	40	46	7%/18%/15/ns	0.19 ns	40	46



[Ref]/ AMSTAR-Wert	Therapie	Outcome	Zeit in Wochen	N	n	% PBO	% INT	ARD/RRR/ NNT/p-Wert (dic.) OR MD/p-Wert (kont.)	SDM	Dropoutrate	
										%PBO	%INT
<b>Angsterkrankungen</b>											
<b>Zwangserkrankungen – Pharmakotherapie</b>											
(Soomro et al., 2008)/10	SSRI	YBOCS	6-13	17	3097			3,21 Punkte/***	0.44***	k.A.	k.A.
	SSRI	Response	6-13	13	2697	23	44	20%/84%/5/****	0.54	k.A.	k.A.
(Donovan et al., 2009)/8	SSRI	Rückfall	16-52	6	951	42	23	19%/46%/6/****	0.48	k.A.	k.A.
<b>Zwangserkrankungen – Psychotherapie</b>											
(Hofmann and Smits, 2008)/7	KVT vs. PBO	Angstsymptome	13 <sup>b</sup>	3	240				1.37***	k.A.	k.A.
<b>Panikstörungen – Pharmakotherapie</b>											
(Mitte, 2005b)/6	Alle Medikamente	Angstsymptome	8	53	7725				0.38***	k.A.	k.A.
	TZA	Angstsymptome	8	k.A.	k.A.				0.41 k.A.	k.A.	k.A.
	SSRI	Angstsymptome	8	k.A.	k.A.				0.41 k.A.	k.A.	k.A.
	BZD	Angstsymptome	8	k.A.	k.A.				0.40 k.A.	k.A.	k.A.
(Donovan et al., 2009)/8	SSRI	Rückfall	25	6	796	26	12	15%/56%/7/****	0.53***	k.A.	k.A.
<b>Panikstörungen – Psychotherapie</b>											
(Hofmann and Smits, 2008)/7	KVT vs. PBO	Angstsymptome	9 <sup>b</sup>	5	328				0.35*	k.A.	k.A.
<b>Panikstörungen – Medikament vs. Psychotherapie</b>											
(Bandelow et al., 2007)/5	MT vs. KVT	CGI oder HAMA	12	7	375				0.08 ns	k.A.	k.A.
<b>Panikstörungen –Kombinations- vs. Monotherapie</b>											
(Furukawa et al., 2007)/11	KVT + AD vs. AD	Response	4-8	11	669	55	43	14%/24%/8/*	0.22*	28	27
	KVT + AD vs. PT	Response	4-8	6	366	57	50	4%/13%/25/ns	0.16 ns	22	25
(Watanabe et al., 2009)/10	PT + BZD vs. BZD	Response	16	1	77	43	27	15%/57%/7/ns	0.38 ns	8	15
	PT + BZD vs. PT	Response	16	2	166	31	24	6%/25%/17/ns	0.18 ns	25	23
<b>Generalisierte Angststörung – Pharmakotherapie</b>											
(Mitte et al., 2005)/5	AD, BZD, Azapirone	Angstsymptome	8	48	11427	42	58		0.31***	k.A.	k.A.
	Azapirone	Angstsymptome	8	k.A.	k.A.				0.30 k.A.	k.A.	k.A.
	BZD	Angstsymptome	8	k.A.	k.A.				0.32 k.A.	k.A.	k.A.
(Donovan et al., 2009)/8	SSRI	Rückfall	24	3	1342	45	14	31%/69%/4/****	0.89***	k.A.	k.A.

[Ref]/ AMSTAR-Wert	Therapie	Outcome	Zeit in Wochen	N	n	% PBO	% INT	ARD/RRR/ NNT/p-Wert (dic.) OR MD/p-Wert (kont.)	SDM	Dropoutrate	
										%PBO	%INT
<b>Generalisierte Angststörung – Psychotherapie</b>											
(Hofmann and Smits, 2008)/7	KVT vs. PBO	Angstsymptome	12 <sup>b</sup>	2	95				0.51*	k.A.	k.A.
<b>Generalisierte Angststörung – Psychotherapie vs. Pharmakotherapie</b>											
(Mitte, 2005a)/5	KVT vs. MT	Angstsymptome	k.A.	6	k.A.				0.33 ns	9	25
<b>Soziale Phobie – Pharmakotherapie</b>											
(Ipser et al., 2008)/10	SSRI, MAOI, BZD	Response (CGI-I)	12	39	7619	31	55	24%/73%/5/****	0.55	k.A.	k.A.
	SSRI	Response (CGI-I)	12	19	4615	32	55	23%/72%/5/****		k.A.	k.A.
	SSRI, MAOI, BZD	LSAS	12	28	5271			14.17/****	0.21****	k.A.	k.A.
(Donovan et al., 2009)/8	SSRI	Rückfall	21	4	760	45	17	28%/62%/4/****	0.76****	k.A.	k.A.
<b>Soziale Phobie – Psychotherapie</b>											
(Hofmann and Smits, 2008)/7	KVT vs. PBO	Angstsymptome	11 <sup>b</sup>	6	377				0.62****	k.A.	k.A.
<b>Soziale Phobie – Medikament vs. Psychotherapie</b>											
(Bandelow et al., 2007)/5	SSRI/BZD vs. KVT	CGI/ADIS	13.5	4	208				0.15 ns	k.A.	k.A.
<b>Soziale Phobie – Kombinations- vs. Monotherapie</b>											
(Bandelow et al., 2007)/5	KVT + SSRI vs. KVT	CGI	19	2	267				0.42**	k.A.	k.A.
	SSRI+KVT vs. SSRI	CGI	17	2	256				0.12 ns	k.A.	k.A.
<b>Spezifische Phobien – Psychotherapie</b>											
(Wolitzky-Taylor et al., 2008)/3	Verschiedene PT vs. WL	Composite measure	3 <sup>b</sup>	20	1217				1.03****	k.A.	k.A.
<b>Posttraumatische Belastungsstörung – Pharmakotherapie</b>											
(Stein et al., 2006)/11	Verschiedene	Response (CGI-I)	12	13	1272	39	59	21%/49%/5/****	0.51	k.A.	k.A.
	SSRI	Response (CGI-I)	12	7	999	36	59	23%/59%/5/****		k.A.	k.A.
	MAOI	Response (CGI-I)	12	2	106	63	56	9%/16%/12/ns		k.A.	k.A.
	Verschiedene	CAPS	12	17	2507			5.76 Punkte/****	0.22****	k.A.	k.A.
	SSRI	CAPS	12	12	1909			5,59 Punkte/****	0.23****	k.A.	k.A.
	MAOI	CAPS	12	2	178			5,06 Punkte/****	0.16 ns	k.A.	k.A.
(Donovan et al., 2009)/8	SSRI	Rückfall	24-48	3	272	27	9	17%/65%/6/****	0.73	k.A.	k.A.
<b>Posttraumatische Belastungsstörung – Psychotherapie</b>											
(Hofmann and Smits, 2008)/7	KVT vs. PBO	Angstsymptome	10 <sup>b</sup>	6	266				0.62****	k.A.	k.A.
<b>Posttraumatische Belastungsstörung – Kombinations- vs. Monotherapie</b>											

[Ref]/ AMSTAR-Wert	Therapie	Outcome	Zeit in Wochen	N	n	% PBO	% INT	ARD/RRR/ NNT/p-Wert (dic.) OR MD/p-Wert (kont.)	SDM	Dropoutrate	
										%PBO	%INT
(Hetrick et al., 2010)/11	SSRI + KVT vs. KVT	PTBS Symptome	10	1	23				0.33 ns	14	27
	SSRI + KVT vs. SSRI	PTBS Symptome	5	1	65				0.38 ns	3	18
<b>Somatoforme Störungen</b>											
<b>Somatoforme Schmerzstörung – Pharmakotherapie</b>											
(Fishbain et al., 1998)/8	TZA/MAOI vs. PBO	Schmerzintensität	7	11	832				0.48***	k.A.	k.A.
<b>Somatoforme Störungen – Psychotherapie</b>											
(Kleinstauber et al., 2011)/9	PT (hauptsächlich KVT)	Körperliche Symptome	13	18	1647				0.35***	k.A.	k.A.
<b>Persönlichkeitsstörungen</b>											
<b>Borderline Persönlichkeitsstörung – Pharmakotherapie</b>											
(Vita et al., 2011)/8	AD, MS, SGA	Globaler Eindruck	10	22	1151				0.63***	k.A.	k.A.
	Antidepressiva	Globaler Eindruck	10	6	222				0.29***	k.A.	k.A.
	Stimmungsstabilisierer	Globaler Eindruck	10	8	266				1.16***	k.A.	k.A.
	SGA	Globaler Eindruck	10	8	663				0.46***	k.A.	k.A.
<b>Borderline Persönlichkeitsstörung – Psychotherapie</b>											
(Stoffers et al., 2012)/ 10	DBT vs. TAU	BPS Schweregrad	24	1	20			0,60 Punkte/ns	0.29 ns	33	23
<b>Sucht</b>											
<b>Alkoholabhängigkeit – Pharmakotherapie</b>											
(Rosner et al., 2010b)/11	Naltrexon	Rückfall	12	27	4693	71	74	2%/4%/50/	0.08***	32	29
		Rückfall mit hoher Trinkmenge	12	28	4433	61	51	11%/ 17%/10***	0.24***	k.A.	k.A.
(Rosner et al., 2010a)/11	Acamprosät	Rückfall	24	24	6172	83	75	11%/ 14%/10***	0.29***	48	46
<b>Alkoholabhängigkeit – Psychotherapie</b>											
(Magill and Ray, 2009)/8	KVT vs. TAU	Abstinenz	16 <sup>b</sup>	8	825				0.15*	k.A.	k.A.
(Vasilaki et al., 2006)/5	MI	Aggregierter Skalenwert	87 min	9	1413				0.18***	k.A.	k.A.

[Ref]/ AMSTAR-Wert	Therapie	Outcome	Zeit in Wochen	N	n	% PBO	% INT	ARD/RRR/ NNT/p-Wert (dic.) OR MD/p-Wert (kont.)	SDM	Dropoutrate	
										%PBO	%INT
<b>Opiatabhängigkeit – Pharmakotherapie</b>											
(Mattick et al., 2009)/10	MTD vs. keine Behandlung	Verbleib in der Behandlung	16-104	7	1255	20	71	52%/255%/2/***	1.26***	80	29
	MTD vs. keine Behandlung	Positiver Urin	16-104	6	1129	67	46	24%/33%/5/***	0.48***		
(Mattick et al., 2008)/10	BUP niedrige Dosis vs.	Verbleib in der Behandlung	2-52	5	1131	40	60	21%/150%/5/***	0.47***	59	40
	BUP mittlere Dosis vs.	Verbleib in der Behandlung	2-52	4	887	38	65	28%/174%/4/*	0.63***	62	35
	BUP hohe Dosis vs. PBO	Verbleib in der Behandlung	2-52	4	728	41	63	22%/174%/5/*	0.49***	59	37
<b>Opiatabhängigkeit – Psychotherapie</b>											
(Dutra et al., 2008)/6	PT (KVT, CM)	Aggregierte Effektstärke über alle Substanzen	21	34	2340				0.45 k.A.	k.A.	k.A.
	PT (KVT, CM)	Aggregierte Effektstärke für Opiate	12-52	7	545				0.39 k.A.	50	38
	Psychosoziale Interventionen	Abstinenz für alle Substanzen	21	34	2340	13	31	k.A.	0.61***	k.A.	k.A.
<b>Opiatabhängigkeit – Kombinations- vs. Monotherapie</b>											
(Amato et al., 2008)/11	MT + PT vs. PBO	Abstinenz bei Follow-up	k.A.	5	232	78	74	4%/5%/25/*	0.12 ns	k.A.	k.A.
	MT + PT vs. PBO	Verbleib in der Behandlung	17	23	2193	68	72	4%/5%/25/ns	0.09 ns	30	27
<b>Essstörungen</b>											
<b>Anorexia nervosa – Pharmakotherapie</b>											
(Kishi et al., 2012)/10	Antipsychotika vs. PBO	Gewichtszunahme	10	7	195				0.27 ns	19	20
(Claudino et al., 2006)/10	Antidepressiva vs. PBO	Gewichtszunahme	10	1	16			3,37 kg/ns	-0.64 ns	22	21
<b>Anorexia nervosa – Psychotherapie</b>											
(Fisher et al., 2010)/10	Familientherapie vs.	Remission	12 <sup>b</sup>	2	77	13	48	36%/280%/3***	0.99***	17	15
<b>Binge eating – Pharmakotherapie</b>											
(Reas and Grilo, 2008)/7	AD, MS vs. PBO	Remission	12	13	1254	29	49	20%/169%/5/***	0.48***	32	30
	MS	Remission	12	3	515	30	57	26%/75%/4/***	0.57***	k.A.	k.A.
	SNRI	Remission	12	1	40	30	70	40%/133%/3/**	0.92**	k.A.	k.A.
	SSRI	Remission	12	7	335	24	39	15%/156%/7/***	0.39***	k.A.	k.A.
<b>Binge eating – Psychotherapie</b>											
(Hay et al., 2009)/11	KVT vs. WL	Remission	16	2	90	10	48	38%/380%/3/ns	1.17	18	13
	KVT vs. WL	Bulimieskala	16	2	90			3,40 Punkte/***	0.86***	k.A.	k.A.

[Ref]/ AMSTAR-Wert	Therapie	Outcome	Zeit in Wochen	N	n	% PBO	% INT	ARD/RRR/ NNT/p-Wert (dic.) OR MD/p-Wert (kont.)	SDM	Dropoutrate	
										%PBO	%INT
<b>Bulimie – Pharmakotherapie</b>											
(Bacaltchuk and Hay, 2003)/10	AD vs. PBO	Remission	8	10	824	8	19	11%/137%/9/***	0.55	30	34
<b>Bulimie – Psychotherapie</b>											
(Hay et al., 2009)/11	KVT vs. WL	Remission	16	5	204	3	37	33%/1100%/3/***	1.61	12	24
	KVT vs. WL	Bulimieskala	16	9	323			3,10 Punkte/***	1.01***	k.A.	k.A.
<b>Bulimie – Pharmakotherapie vs. Psychotherapie</b>											
(Hay Phillipa et al., 2001)/11	AD vs. KVT	Remission	18	5	237	39	20	19%/95%/5/ns	0.52*	17	41
<b>Bulimie – Kombinations- vs. Monotherapie</b>											
(Hay Phillipa et al., 2001)/11	AD+KVT vs. KVT	Remission	15	6	257	49	36	14 %/21%/7*	0.29*	30	17
	AD+KVT vs. AD	Remission	19	4	141	42	23	k.A./37%/ns	0.49*	41	34
<b>Schlafstörungen</b>											
<b>Insomnie – Pharmakotherapie</b>											
(Holbrook et al., 2000)/5	Benzodiazepine	SOL (min)	12 Tage	8	539			14 min/***	0.65***	k.A.	k.A.
	Benzodiazepine	TST (min)	12 Tage	8	566			48 min/***	0.90***	k.A.	k.A.
<b>Insomnie – Psychotherapie</b>											
(Irwin et al., 2006)/7	Verhaltenstherapie	SOL	k.A.	14					0.52***	k.A.	k.A.
	Verhaltenstherapie	TST	k.A.	9					0.42***	k.A.	k.A.
<b>Chronische Insomnie – Pharmakotherapie</b>											
(Buscemi et al., 2007)/10	Benzodiazepine	SOL (min)	k.A.	26	2133			20 min/***	0.39***	k.A.	k.A.
	Non-Benzodiazepine	SOL (min)	k.A.	34	8238			17 min/***	0.25***	k.A.	k.A.
<b>ADHS im Erwachsenenalter</b>											
<b>Adult ADHD – Pharmakotherapie</b>											
(Castells et al., 2011)/11	Amphetamine	ADHS Symptome	8	6	1045				0.73***	32	22
	Amphetamine	Response	8	4	998	23	56	31%/130%/4/***	0.79***	k.A.	k.A.

[Ref]/ AMSTAR-Wert	Therapie	Outcome	Zeit in Wochen	N	n	% PBO	% INT	ARD/RRR/ NNT/p-Wert (dic.) OR MD/p-Wert (kont.)	SDM	Dropoutrate	
										%PBO	%INT
<b>Impulskontrollstörungen</b>											
<b>Trichotillomanie</b>											
(Bloch et al., 2007)/9	SSRI	Trichotillomanie	7	4	72				0.02ns	k.A.	k.A.
	Clomipramin	Trichotillomanie	10	2	24				0.68*	k.A.	k.A.
	Habit reversal	Trichotillomanie	11	3	59				1.14***	14	6
<b>Erkrankungen im Kindesalter</b>											
<b>Aufmerksamkeitsdefizitstörung mit Hyperaktivität – Pharmakotherapie</b>											
(Schachter et al., 2001)/10	Methylphenidat	HI-T	2-4	22	963				0.78***	k.A.	k.A.
(Cheng et al., 2007)/9	Atomoxetin	ADHD-RS	2-4	7	1615				0.64***	k.A.	k.A.
	Atomoxetin	Response	2-4	7	814	34	63	29%/85%/4/****	0.66***	k.A.	k.A.
	Atomoxetin	Rückfall	2-4	2	579	28	18	10%/35%/11/****	0.31***	k.A.	k.A.
<b>Aufmerksamkeitsdefizitstörung mit Hyperaktivität – Psychotherapie</b>											
(Fabiano et al., 2009)/7	Behaviorale Therapie	Symptome		20	523				0.74***	k.A.	k.A.
<b>Autismus – Pharmakotherapie</b>											
(Jesner et al., 2007)/11	Risperidon	Response	9.3	3	208	12	65	52%/328%/2/****	1.41***	k.A.	k.A.
<b>Autismus – Psychotherapie</b>											
(Eldevik et al., 2009)/7	Frühkindliche behaviorale Interventionen	IQ-Veränderung	52-104	10	297				1.10***	k.A.	k.A.
	Frühkindliche behaviorale Interventionen	Verhaltensänderung	52-104	8	192				0.66***	k.A.	k.A.
<b>Störung des Sozialverhaltens – Pharmakotherapie</b>											
(Ipser and Stein, 2007)/8	MS, Lithium,	Response	4-24	4	136	18	51	33%/83%/4/****	0.81***	k.A.	k.A.
<b>Störung des Sozialverhaltens – Psychotherapie</b>											
(Fossum et al., 2008)/8	PT vs. WL	Aggressionsreduktion		33	2512				0.62***	k.A.	k.A.

**Tabelle 2:** Ausführliche Darstellung aller im Text verwendeten Studien mit Effektstärken

<sup>b</sup>=Anzahl der Sitzungen, % Placebo= Prozentsatz der Teilnehmer mit dem entsprechenden Outcome in der Kontrollgruppe, % INT= Prozentsatz der Teilnehmer mit dem entsprechenden Outcome in der Interventionsgruppe, AD=Antidepressiva, ADAS-COG= Alzheimer's Disease Assessment Scale- cognitive subscale, ADHS=Aufmerksamkeitsdefizitstörung mit Hyperaktivität, ADHD-RS=ADHD Rating Scale, ADIS=anxiety disorder interview schedule, AMSTAR=Assessing Methodological Quality of Systematic Reviews, AP=Antipsychotika, ARD=Absolute Risikodifferenz, BDI=Beck Depressions Inventar, BPRS=Brief Psychiatric Rating Scale, BPS=Borderline Persönlichkeitsstörung, BUP=Buprenorphine, BZD=Benzodiazepine, CAPS=clinician administered PTSD scale, CGI-I=Clinical Global Impression – Improvement Scale, CM=Kontingenz Management, DBT=Dialektisch Behaviorale Therapie, dic=dichotom, EKT=Elektrokrampftherapie, HAMA=Hamilton Angstkala, HAMD=Hamilton Skala für

Depression, HI-T=Hyperactivity Index – Teacher=Hyperaktivitätsindex Lehrer, INT=Intervention, IQ=Intelligenzquotient, k.A.=keine Angabe, kont=kontinuierlich, KVT=Kognitive Verhaltenstherapie, LSAS=Liebowitz Social Anxiety Scale, MD=Mittelwertdifferenz, MI=Motivational Interviewing, MMSE=Mini Mental Status Examination, MS=Mood stabilizer=Stimmungsstabilisierer, MT=medikamentöse Therapie, MTD=Methadon, NNT=number needed to treat, ns=nicht signifikant, PANSS= Positive and Negative Symptom Scale of Schizophrenia, PBO= Placebo, PDT=Psychodynamische Therapie, PT=Psychotherapie, PTBS=Posttraumatische Belastungsstörung, RAT=Realitäts adaptierte Therapie, RRR= Relative Risiko Reduktion, Response=Ansprechen, SDM=Standardisierte Differenz der Mittelwerte, SOL=sleep onset latency=Einschlafdauer, SNRI=Selective Noradrenaline Reuptake Inhibitors=Selektive Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer, SSRI=selective serotonin reuptake inhibitors=Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer, SGA=second-generation antipsychotics=Antipsychotika der zweiten Generation, STPP=short-term psychodynamic psychotherapy=psychodynamische Kurzzeittherapie, TZA=Trizyklische Antidepressiva, MAOI=Monoaminoxidase Inhibitoren, TAU=Treatment as usual= Standardbehandlung, TST=Total Sleep Time=Gesamte Schlafdauer, WL=Warteliste, YBOCS=Yale-Brown obsessive compulsive scale, \*\*\*= $p < 0,001$ , \*\*= $p < 0,01$ , \*= $p < 0,05$  oder statistische Signifikanz bei fehlendem p-Wert.

Im Folgenden werden die in Tabelle 2 zusammengefassten Daten nochmals deskriptiv dargestellt.

## **Alzheimer Demenz**

### ***Pharmakotherapie***

Die Effektstärke SDM für Cholinesteraseinhibitoren bzw. Memantine im Vergleich zu Placebo im Bereich Kognition betrug 0,40 bzw. 0,24 (Teilnehmer=4236/3070, durchschnittliche Studiendauer 26 Wochen). Der Zustand von 24% der Patienten die mit Cholinesteraseinhibitoren behandelt wurden, verbesserte sich im Vergleich zu 17% in der Placebogruppe. (Teilnehmer=3402, 26 Wochen, ARD=7%, RR=43%, NNT=14)(Birks, 2006, McShane et al., 2006).

### ***Psychotherapie***

Eine nicht-pharmakologische Intervention aus mehreren Komponenten reduzierte die Institutionalisierung von 15% auf 10% (Teilnehmeranzahl=k. A., ARD=4% RR=33%, NNT=25) und kognitives Training zeigte eine Wirksamkeit entsprechend einer SDM von 0,44 im Bereich der kognitiven Funktionen.

## **Vaskuläre Demenz**

Donepezil (10mg/Tag) bewirkte eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten entsprechend einer SMD von 0,38 (Teilnehmer=763, 24-28 Wochen). Andere Cholinesteraseinhibitoren und Memantine zeigten ähnliche Ergebnisse.

## **Schizophrenie**

### ***Pharmakotherapie***

In der Akutbehandlung sprachen 41% der Patienten auf eine Neuroleptikatherapie an, im Vergleich zu 24% in der Placebogruppe (Teilnehmer=4498, 9 Wochen, ARD=18%, RR=70%, NNT=6), entsprechend einer SDM von 0,51 in der „Positive and Negative Symptom Scale for Schizophrenia“ bzw. „Brief Psychiatric Rating Scale“ (Leucht et al., 2009). In der Erhaltungsbehandlung wurde die Rückfallrate im Vergleich zu Placebo durch die antipsychotische Behandlung von 64% auf 27% reduziert (Teilnehmer=6493, 42 Wochen, ARD=37%, RR=60%, NNT=3) (Leucht et al., 2012c).

### ***Psychotherapie***

In einem Cochrane Review wurde die Wirksamkeit von psychodynamischen Verfahren in der Behandlung der Schizophrenie untersucht (Malmberg and Fenton, 2001). Hierbei zeigte sich eine SDM von 0,25 zugunsten der Vergleichsgruppe. Metaanalysen, die verhaltenstherapeutische Ansätze im Bereich der Schizophrenie untersuchten, fanden sich nur für die Kombination von Psychotherapie und Pharmakotherapie im Vergleich zu Pharmakotherapie alleine (Jauhar et al., 2014).



## **Depression**

### ***Pharmakotherapie***

Die Wirksamkeit neuer Antidepressiva im Vergleich zu Placebo entsprach einer SDM von 0,31. In dieser Analyse wurden sowohl veröffentlichte als auch nicht-veröffentlichte Daten verwendet (Teilnehmerzahl=12.564, Studiendauer=nicht angegeben) (Turner et al., 2008). In anderen Metaanalysen zeigte sich eine Erhöhung der Ansprechrate von 32% unter Placebo auf 48%, unter Antidepressivatherapie (Teilnehmerzahl=7374, Studiendauer=k. A., ARD=16%, RR=50%, NNT=6). Studien, die einzelne Medikamente untersuchten, fanden ähnliche Ergebnisse (Barbui et al., 2008, Bech et al., 2000).

Die Erhaltungstherapie mit Antidepressiva führte zu einer Reduzierung der Rückfallrate von 44% auf 22% (Teilnehmerzahl=9268, Dauer=51 Wochen, ARD=21%, RR=50%, NNT=5) (Glue et al., 2010). Ältere Metaanalysen hatten ähnliche Ergebnisse gezeigt (Geddes et al., 2003b, Hansen et al., 2008).

### ***Elektrokrampftherapie (=EKT)***

Die EKT zeigte im Vergleich zu Sham-EKT eine SDM von 0,91 (Teilnehmerzahl=256, Dauer=4 Wochen). Weiterhin war die EKT mit einer Effektstärke SDM=0,80 wirksamer als die antidepressive Therapie (Teilnehmer=760, Dauer=5 Wochen).

### ***Psychotherapie***

Psychotherapie im Vergleich zu verschiedenen Kontrollbedingungen (Standardbehandlung, Warteliste, andere) zeigte bezüglich der depressiven Symptome eine Effektstärke SDM 0,67 (Teilnehmer=9537, Sitzungen=4-24). Die meisten Studien verwendeten kognitive Verhaltenstherapie, wobei die Effektstärke bei einer SDM von 0,68 lag. Allerdings wurden hierbei auch Studien eingeschlossen, die nicht die Kriterien einer schweren depressiven Episode nach DSM-IV erfüllten. Wurde eine Anpassung für Publikationbias vorgenommen, sank die Effektstärke auf eine SDM von 0,42 (Cuijpers et al., 2010a). Wurden nur noch qualitativ hochwertige Studien eingeschlossen, fand sich eine SDM von 0,22 (Cuijpers et al., 2010b), ähnlich einer kleineren Metaanalyse mit strengeren Einschlusskriterien (Jakobsen et al., 2011). Bezüglich psychodynamischer Ansätze konnte nur eine Metanalyse mit einer geringen Teilnehmerzahl von 169 eingeschlossen werden, die im Vergleich zur Standardbehandlung oder Warteliste eine Effektstärke von SDM 0,69 aufwies. Im Direktvergleich mit anderen psychotherapeutischen Verfahren ließ sich diese hohe Effektstärke nicht bestätigen. Andere Verfahren waren mit einer SDM von 0,30 ( $p=0,02$ ) deutlich überlegen (Driessen et al., 2010).

Eine Erhaltungstherapie mit kognitiv-verhaltenstherapeutischen Verfahren reduzierte die Rückfallrate von 47% auf 31% (Teilnehmeranzahl=922, Dauer=18 Wochen, ARD=16%, RR=34%, NNT=6) (Lynch et al., 2010).

## **Dysthymie**

Die Ansprechrate für Antidepressiva war 52% im Vergleich zu 30% in der Placebogruppe (Teilnehmer=1454, Dauer=9Wochen, ARD=22%, RR=75%, NNT=5) (Levkovitz et al., 2011). Psychologische Verfahren zeigten gegenüber der Vergleichsgruppe eine Effektstärke von SDM 0,21 (Teilnehmer=275, Dauer=k.A.) (Cuijpers et al., 2010c).

## **Bipolare Störungen**

### ***Pharmakotherapie***

#### Manie

Stimmungsstabilisierer im Vergleich zu Placebo erhöhten die Ansprechrate bei akut manischen Patienten von 31% auf 48% (Teilnehmer=10669, Dauer= 3 Wochen, ARD=17%, RR=52%, NNT=6), während sich bezüglich der manischen Symptomatik eine Effektstärke von SDM 0,42 zeigte (Teilnehmer=11092).

#### Depression

Im Rahmen depressiver Störungen führten Stimmungsstabilisierer und atypische Antipsychotika zu einer Erhöhung der Ansprechrate von 38% auf 51% im Vergleich zu Placebo (Teilnehmer=2864, Dauer=6-8 Wochen, ARD=13%, RR=30%, NNT=8) (Van Lieshout and MacQueen, 2010). Bezüglich der Wirksamkeit von Antidepressiva ergab sich in der neuesten Metaanalyse kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo (Sidor and Macqueen, 2010), wohingegen eine ältere Analyse einen durchaus signifikanten Effekt zugunsten der Antidepressiva nachweisen konnte (Gijsman et al., 2004). In der Langzeittherapie reduzierte die Erhaltungstherapie mit Stimmungsstabilisierern und Antipsychotika die Rückfallrate von 55% auf 38% im Vergleich zu Placebo (n=2829, 67 Wochen, ARD=18%, RR=31%, NNT=6) (Vieta et al., 2011). Gleiche Ergebnisse zeigten sich auch für die einzelnen Medikamente (s. Tabelle 2).

### ***Psychotherapie***

Metaanalysen bezüglich der Psychotherapie bipolarer Erkrankungen wurden nur im Bereich der Kombinationstherapie gefunden.

## **Zwangserkrankungen**

### ***Pharmakotherapie***

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) erhöhten die Ansprechrate von 23% auf 44% (Teilnehmer=2697, Dauer=6-13 Wochen, ARD=21%, RR=84%, NNT=5) und zeigten eine Effektstärke von SDM 0,44 bezüglich der Reduktion der Symptomatik auf der „Young Brown Obsessive Compulsive Scale“ (Teilnehmer=3097, Dauer=6-13 Wochen)

(Soomro et al., 2008). Die antidepressive Therapie reduzierte die Rückfallrate von 42% auf 23% (Teilnehmer=951, Dauer=16-52 Wochen, ARD=19%, RR=46%, NNT=5) (Donovan et al., 2009).

### ***Psychotherapie***

Kognitive Verhaltenstherapie zeigte bezüglich der Angstsymptome einen Effekt von SDM 1,37 (Teilnehmer=240, 13 Sitzungen) (Hofmann and Smits, 2008). In einer weiteren Metaanalyse wurden verschiedene Psychotherapieverfahren gemeinsam untersucht. Hier ergab sich eine SDM von 0,92 im Rahmen eines globalen Symptomscores und 1,01 spezifisch für Zwangssymptome (Rosa-Alcazar et al., 2008).

### **Panikstörungen**

#### ***Pharmakotherapie***

Medikamentöse Behandlung mit Benzodiazepinen, trizyklischen Antidepressiva und SSRI im Vergleich zu Placebo reduzierte die Angstsymptomatik mit einer Effektstärke von SDM 0,38 (Teilnehmer=7725, Dauer=8 Wochen) (Mitte, 2005b). SSRI reduzierten die Rückfallrate von 26% auf 12% (Teilnehmerzahl=796, Dauer= 25 Wochen, ARD=15%, RR=56%, NNT=7) (Donovan et al., 2009).

#### ***Psychotherapie***

Kognitive Verhaltenstherapie zeigte bezüglich der Angstsymptome einen Effekt von SDM 0,35 (Teilnehmer=328, 9 Sitzungen) (Hofmann and Smits, 2008). Verschiedene psychotherapeutische Verfahren (KVT, Exposition und Entspannungsverfahren) erbrachten im Vergleich zu nicht aktiven Behandlungen eine SDM von 0,78 (Teilnehmerzahl=2357, Dauer=10 Wochen) (Sanchez-Meca et al., 2010).

### **Generalisierte Angststörung**

#### ***Pharmakotherapie***

Die Therapie mit Benzodiazepinen und Antidepressiva im Vergleich mit Placebo führte zu einer Erhöhung der Ansprechrate von 42% auf 58% und reduzierte die Angstsymptomatik SDM 0,31 (Teilnehmerzahl=11427, Dauer=8 Wochen) (Mitte et al., 2005). SSRI reduzierten die Rückfallrate von 45% auf 14% (Teilnehmerzahl=1342, Dauer= 24 Wochen, ARD=31%, RR=69%, NNT=3) (Donovan et al., 2009).

#### ***Psychotherapie***

Kognitive Verhaltenstherapie zeigte bezüglich der Angstsymptome einen Effekt von SDM 0,62 (Teilnehmer=377, 11 Sitzungen) (Hofmann and Smits, 2008). In einer weiteren Metaanalyse erhöhte die kognitive Verhaltenstherapie die Ansprechraten im Vergleich zu Warteliste/TAU von 14% auf 46% (n=334, 32 Wochen) (Hunot et al., 2007).

## **Soziale Phobie**

### ***Pharmakotherapie***

Verschiedene Medikamente (SSRI, Benzodiazepine, MAO-Hemmer) erhöhten die Ansprechrate von 31% auf 55% im Vergleich zu Placebo (n=7619, 12 Wochen, ARD=24%, RR=73%, NNT=4). Gleichzeitig fand sich für die Angstreduktion eine SDM von 0,21 (n=5271) (Ipser et al., 2008). SSRI reduzierten die Rückfallrate von 45% auf 17 % (n=760, 21 Wochen, ARD=28%, RR=62%, NNT=4) (Donovan et al., 2009).

### ***Psychotherapie***

Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) im Vergleich zu Placebo reduzierte die Angstsymptomatik um eine SDM von 0,62 (n=377, 11 Sitzungen) (Hofmann and Smits, 2008). Verschiedene psychosoziale Verfahren (KVT, Exposition, Entspannung, Training der sozialen Fertigkeiten) zeigten im Vergleich zu einer Warteliste eine Reduktion der Angstsymptomatik um eine SDM von 0,77 (n=1628) (Acarturk et al., 2009).

## **Spezifische Phobien**

Es konnte keine Metaanalyse zur medikamentösen Behandlung spezifischer Phobien gefunden werden. Psychotherapie zeigte im Vergleich mit einer Warteliste eine SDM von 1,03 (Teilnehmer=1217, 3 Sitzungen) bezüglich der Angstsymptomatik (Wolitzky-Taylor et al., 2008).

## **Posttraumatische Belastungsstörung**

### ***Pharmakotherapie***

Die medikamentöse Therapie (hauptsächlich Antidepressiva) führte zu einer Erhöhung der Ansprechrate von 39% auf 59% (Teilnehmer=1272, 12 Wochen, ARD=21%, RR=49%, NNT=5). Außerdem fand sich eine Effektstärke von SDM 0,22 (Teilnehmer=2507) für die Reduktion der Symptomatik (Stein et al., 2006). SSRI reduzierten die Rückfallrate von 27% auf 9% (Teilnehmerzahl=272, Dauer=24-48 Wochen, ARD=17%, RR=65%, NNT=6) (Donovan et al., 2009).

### ***Psychotherapie***

Kognitive Verhaltenstherapie zeigte bezüglich der Angstsymptome einen Effekt von SDM 0,62 (Teilnehmer=266, 10 Sitzungen) (Hofmann and Smits, 2008). Traumafokussierte kognitive Verhaltenstherapie bzw. EMDR (=Eye Movement Desensitization and Reprocessing) erhöhten die Remissionsraten von 11% bzw. 5% in Wartelistenkontrollen auf 60% bzw. 51% (n=756 bzw. 209). Die SDM für erkrankungsspezifische Symptome war 1.4 bzw. 1.51 (n=659 bzw. 162) (Bisson and Andrew, 2007).

## **Somatoforme Störungen**

### ***Pharmakotherapie***

Antidepressiva führten bei somatoformen Schmerzstörungen zu einer Reduktion der Schmerzintensität entsprechend einer SDM 0,48 (Teilnehmer=832, Dauer=7 Wochen) (Fishbain et al., 1998).

### ***Psychotherapie***

Psychotherapeutische Behandlungen reduzierten körperliche Symptome bei somatoformen Störungen entsprechend einer SDM von 0,35 (Teilnehmer=1647, 13 Wochen).

## **Persönlichkeitsstörungen**

Im Bereich Persönlichkeitsstörungen fanden sich nur für die Borderlinepersönlichkeitsstörungen Metaanalysen, die die geforderten Einschlusskriterien erfüllten.

### ***Pharmakotherapie***

Antidepressiva, Stimmungsstabilisierer und Antipsychotika der zweiten Generation verbesserten die Symptomatik gegenüber Placebo (SDM=0.29/1.16/0.46, n=222/266/663, 10 Wochen) (Vita et al., 2011). Eine Cochrane Übersichtsarbeit fand ähnliche Ergebnisse, stellte allerdings die Ergebnisse nur für die einzelnen Medikamente dar (Stoffers et al., 2010).

### ***Psychotherapie***

In einer Cochrane Übersichtsarbeit wurde die Wirksamkeit der dialektisch-behavioralen Therapie untersucht. Dabei konnten die verfügbaren Daten nicht zusammengeführt werden. Es zeigte sich keine signifikante Überlegenheit der Therapie im Vergleich zur Kontrolle (Stoffers et al., 2012).

## **Alkoholabhängigkeit**

### ***Pharmakotherapie***

Naltrexon senkte die Anzahl der Patienten mit Alkoholexzessen von 61% auf 51% gegenüber Placebo (Teilnehmer=4433, Dauer=12 Wochen, ARD=11%, RR=17% NNT=9). Acamprosat reduzierte die Trinkhäufigkeit von 83% auf 74% gegenüber Placebo (Teilnehmer=6172, Dauer=24 Wochen, ARD=11%, RR=14%, NNT=9).

### ***Psychotherapie***

„Motivational interviewing“ zeigte bezüglich einer Effektstärke aus mehreren Parametern eine SDM 0,18 (Teilnehmer=1413) (Vasilaki et al., 2006). Kognitive Verhaltenstherapie erzielte eine Effektstärke von 0,15 (Teilnehmer=925).

## **Opiatabhängigkeit**

### ***Pharmakotherapie***

Methadon erhöhte den Verbleib in der Behandlung von 20% auf 72% (Teilnehmer=1255, ARD=52%, RR=255%, NNT=2) und reduzierte den Prozentsatz positiver Urin- oder Haaranalysen von 67% auf 46% (n=1129, ARD=24%, RR=33%, NNT=4) (Mattick et al., 2009). Buprenorphin in niedrigen/mittleren/hohen Dosen erhöhte den Verbleib in der Behandlung von 40/38/41% auf 60/65/63% (Teilnehmer=1131/887/728, Dauer=2-52 Wochen, ARD=21/28/22%, RR=150/174/174, NNT=5/4/5).

### ***Psychotherapie***

Verschiedene psychosoziale Interventionen für unterschiedliche Abhängigkeitserkrankungen erhöhten die Abstinenzrate von 13% auf 31% im Vergleich zur Standardbehandlung (Teilnehmer=2340, Dauer=21 Wochen). Eine aggregierte Effektstärke aus verschiedenen Parametern zeigte eine SDM von 0,45 (Teilnehmer=2340) und separat für Opiate von 0,39 (Teilnehmer=545) (Dutra et al., 2008).

## **Anorexia nervosa**

### ***Pharmakotherapie***

Eine medikamentöse Therapie der Anorexia nervosa mit Antidepressiva oder Antipsychotika zeigte keine signifikante Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo (Kishi et al., 2012, Claudino et al., 2006).

### ***Psychotherapie***

Familientherapeutische Ansätze reduzierten die Rückfallrate im Vergleich zur Standardtherapie von 48% auf 13% (Teilnehmer=77, 12 Sitzungen, (Fisher et al., 2010).

## **Binge-Eating**

### ***Pharmakotherapie***

Die Therapie mit Antiepileptika oder SSRI erhöhte bei der Binge-Eating-Störung die Remissionsrate von 29% auf 49% (Teilnehmer=1254, Dauer=12 Wochen, ARD=20%, RR=69%, NNT=5) (Reas and Grilo, 2008).

### ***Psychotherapie***

Kognitive Verhaltenstherapie erhöhte im Vergleich zu einer Warteliste die Remissionsrate von 10% auf 48% (Teilnehmer=90, Dauer=16 Wochen, ARD=38%, RR=380%, NNT=3) und reduzierte die bulimischen Symptome (SDM=0,86, Teilnehmer=90) (Hay et al., 2009).

## **Bulimie**

### ***Pharmakotherapie***

Die Therapie mit Antidepressiva erhöhte die Remissionsrate bei Bulimie von 8% auf 19% (Teilnehmer=824, Dauer=8 Wochen, ARD=11%, RR=137%, NNT=9) (Bacaltchuk and Hay, 2003).

### ***Psychotherapie***

Kognitive Verhaltenstherapie erhöhte die Remissionsrate von 3% auf 37% (Teilnehmer=204, Dauer=16 Wochen, ARD=33%, RR=1100%, NNT=3), und reduzierte die bulimischen Symptome (SDM=1,01, Teilnehmer=323, 16 Wochen) (Hay et al., 2009).

## **Schlafstörungen**

### ***Pharmakotherapie***

Benzodiazepine reduzierten die Einschlafzeit (SDM=0,65, Teilnehmer=539, Dauer=8 Wochen) und erhöhten die gesamte Schlafdauer (SDM=0,90, Teilnehmer=566, Dauer=8 Wochen) (Holbrook et al., 2000). Die Effekte bei der chronischen Insomnie bezüglich Einschlafzeit/Schlafdauer waren kleiner (SDM 0,39/0,25, Teilnehmer=2133/8238) (Buscemi et al., 2007).

### ***Psychotherapie***

Kognitive und verhaltenstherapeutische Interventionen verbesserten die Einschlafzeit bzw. gesamte Schlafdauer (Anzahl der Studien=14/9, SDM 0,52/0,42) (Irwin et al., 2006).

## **Aufmerksamkeitsdefizitstörung im Erwachsenenalter**

Stimulanzien erhöhten die Ansprechrate von 23% auf 56% (Teilnehmer=998, Dauer=8 Wochen, ARD=31%, RR=130%, NNT=3) und reduzierten ADHS Symptome (SDM=0,73, Teilnehmer=1045) (Castells et al., 2011).

## **Impuls-Kontroll-Störungen**

In dieser Störungsgruppe erfüllte nur eine Metaanalyse für Trichotillomanie unsere Einschlusskriterien. Eine Therapie mit SSRI führte nicht zu einer signifikanten Symptomreduktion der Trichotillomanie, während „habit reversal“ eine signifikante Verbesserung zeigte (SDM=1,14, Teilnehmer=54) (Castells et al., 2011).

## **Aufmerksamkeitsdefizitstörung im Kindesalter**

### ***Pharmakotherapie***

Methylphenidate bzw. Amphetamine verbesserten die Symptomatik im Vergleich zu Placebo (SDM 0.78/1.00 (n=963/384) (Faraone and Biederman, 2002, Schachter et al., 2001). Atomoxetine erhöhte die Ansprechrate von 34% auf 63% (n=814) und reduzierte die Rückfallrate von 27.6% auf 17.9% (n=579) (Cheng et al., 2007).

### ***Psychotherapie***

Behaviorale Verfahren zeigten eine generelle Effektstärke von SDM 0,74 (Teilnehmer=523, Dauer=k.A.) (Fabiano et al., 2009).

### **Autismus**

#### ***Pharmakotherapie***

Risperidon erhöhte die Ansprechrate von 12% auf 65% im Vergleich zu Placebo (Teilnehmer=208, Dauer=9 Wochen, ARD=53, NNT=2, RR=383%) (Jesner et al., 2007).

#### ***Psychotherapie***

Behaviorale Interventionen zeigten auf adaptierten Verhaltensskalen eine Effektstärke von SDM 0,66 und in Bezug auf den Intelligenzquotienten eine Effektstärke von SDM 1,1 (n=297, 12-24 Monate) (Eldevik et al., 2009).

### **Störung des Sozialverhaltens**

#### ***Pharmakotherapie***

Medikamente erhöhten die Ansprechrate von 18% auf 51% im Vergleich zu Placebo (Teilnehmer= 136, Dauer=4-24 Wochen, ARD=33%, NNT=4, RR=83%) (Ipser and Stein, 2007).

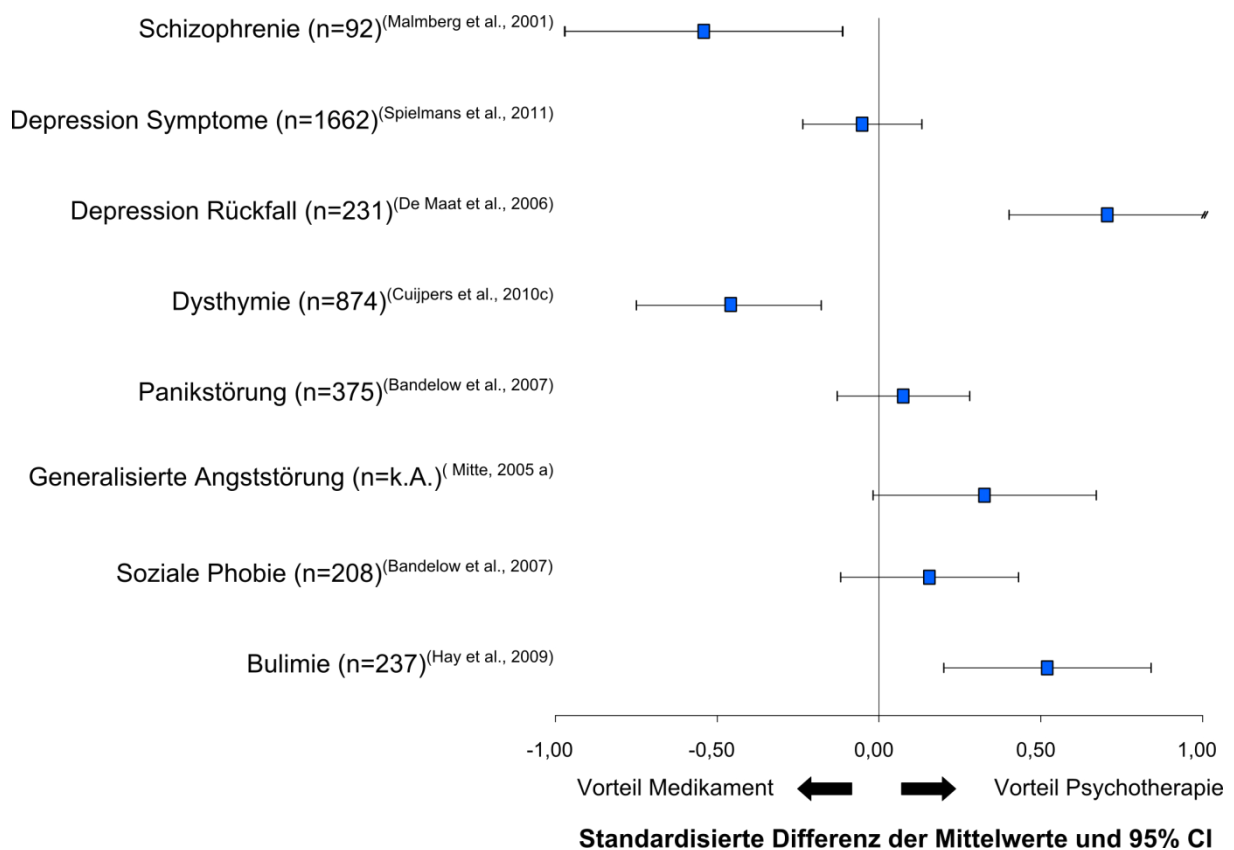
#### ***Psychotherapie***

Verhaltenstherapeutische Maßnahmen verbesserten die Symptomatik auf einem Summenscore deutlich (Teilnehmer=2512, SDM=0,62) (Fossum et al., 2008).



### 4.3 Direktvergleiche von Pharmakotherapie und Psychotherapie

Sieben Metaanalysen (Patientenanzahl: 92-1662) für Schizophrenie (Malmberg and Fenton, 2001), Depression (De Maat et al., 2006, Spielmans et al., 2011), Dysthymie (Cuijpers et al., 2010c), Panikstörung (Bandelow et al., 2007), generalisierte Angststörung (Mitte, 2005a), soziale Phobie (Bandelow et al., 2007) und Bulimie (Hay Phillipa et al., 2001) untersuchten die Effekte von Pharmako- und Psychotherapie im Direktvergleich. Ein signifikanter Unterschied zugunsten der Pharmakotherapie fand sich bei Schizophrenie und Dysthymie, wohingegen sich für die Bulimietherapie und die Rückfallprophylaxe in der Depressionsbehandlung ein Vorteil zugunsten der Psychotherapie zeigte. Die Ergebnisse sind in der Abbildung 2 und der Tabelle 2 dargestellt.



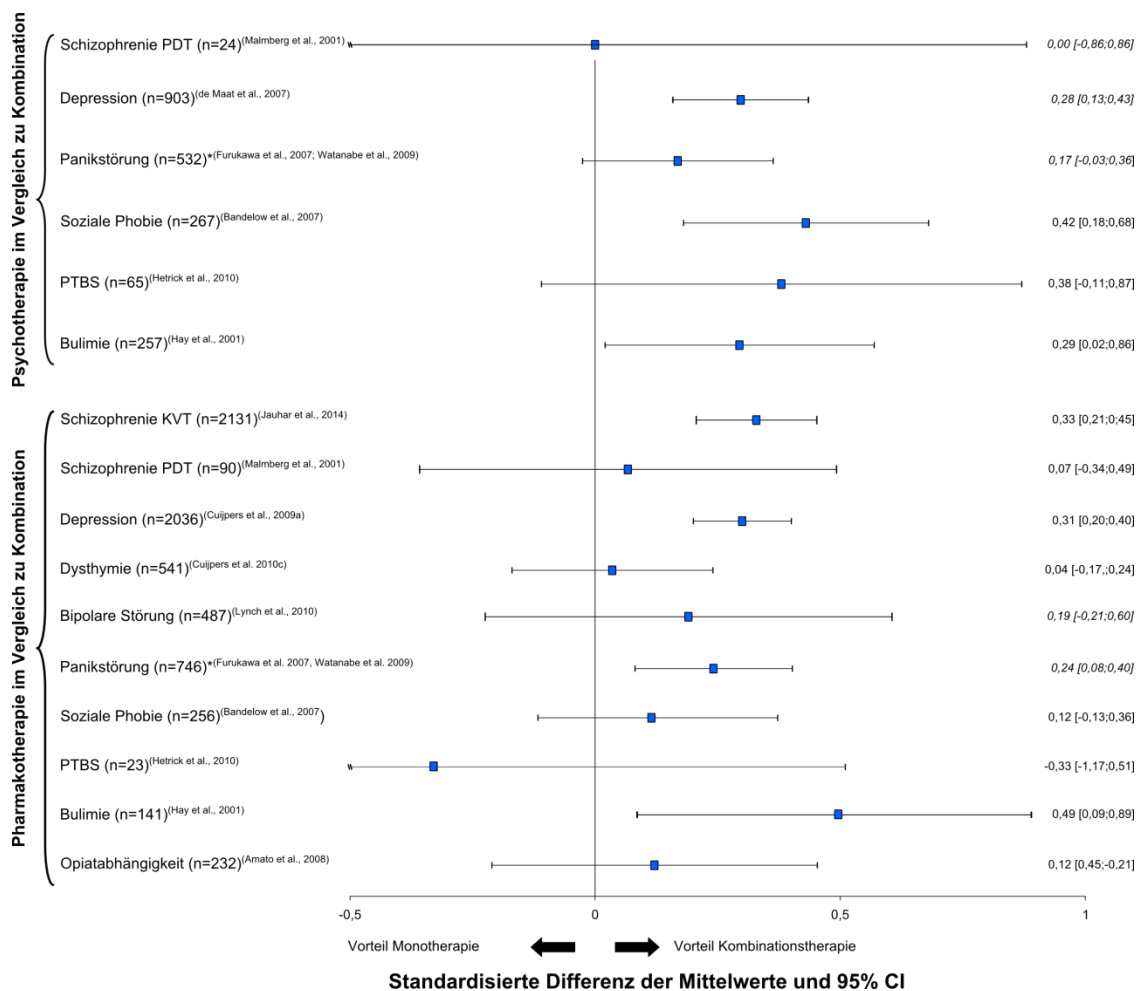
**Abbildung 2:** Metaanalysen von Direktvergleichen zwischen Pharmako- und Psychotherapie

Alle Effektstärken werden als standardisierte Differenz der Mittelwerte mit 95% Konfidenzintervall dargestellt. Aufgeführt ist immer die Reduktion der Gesamtsymptomatik, falls nicht anders angegeben. Wurden SDMs aus dichotomen Werten berechnet sind diese kursiv gedruckt.

CI=Konfidenzintervall, n=Teilnehmerzahl, k.A.=keine Angabe.

## 4.4 Kombinationstherapie im Vergleich zu Monotherapie

Zwölf Metaanalysen untersuchten die Wirksamkeit der Kombination von Psychotherapie und medikamentöser Therapie im Vergleich zu Monotherapie mit Medikamenten oder Psychotherapie (Teilnehmerzahl: 24-2131). Es fanden sich Studien für Schizophrenie (Jauhar et al., 2014, Malmberg and Fenton, 2001), Depression (Cuijpers et al., 2009a, de Maat et al., 2007), Dysthymie (Cuijpers et al., 2010c), Panikstörung (Furukawa et al., 2007, Watanabe et al., 2009), soziale Phobie (Bandelow et al., 2007), posttraumatische Belastungsstörung (Hetrick et al., 2010), Opiatabhängigkeit (Amato et al., 2008) und Bulimie (Hay Phillipa et al., 2001). Bei allen Erkrankungen, ausgenommen einer Studie mit äußerst geringer Fallzahl (n=23) bei PTBS, zeigte sich ein Trend zugunsten der Kombinationstherapie, der auch in sechs Fällen statistische Signifikanz erreichte. Die Ergebnisse sind in der Abbildung 3 und der Tabelle 2 dargestellt.



**Abbildung 3:** Metaanalysen, die Pharmako- oder Psychotherapie allein im Vergleich zur Kombinationstherapie untersuchten

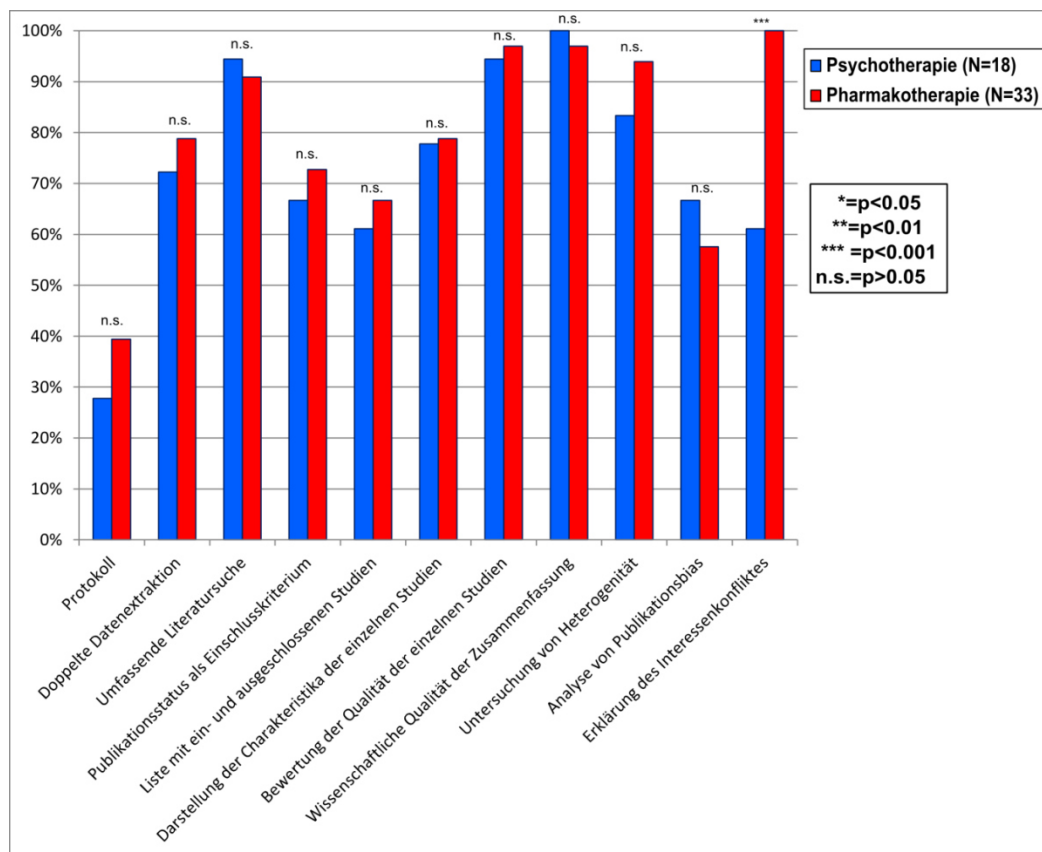
Alle Effektstärken werden als standardisierte Differenz der Mittelwerte mit 95% Konfidenzintervall dargestellt. Aufgeführt ist immer die Reduktion der Gesamtsymptomatik. Wurden SDMs aus dichotomen Werten berechnet sind diese kursiv gedruckt.

\*=Bei der Panikstörung wurde der Mittelwert von zwei Studien verwendet, CI=Konfidenzintervall, KVT= Kognitive Verhaltenstherapie, n=Teilnehmerzahl, PDT=Psychodynamische Therapie, vs=versus.

## 4.5 Zusatzanalysen

### 4.5.1 Qualität der Pharmako- und Psychotherapie Metaanalysen

Die Qualität von 18 Psychotherapie- und 33 Pharmakotherapie-Metaanalysen wurde mit Hilfe des AMSTAR-Scores untersucht (Shea et al., 2009). Der Gesamtscore war mit 8,1 (CI:7,1-9,1) bei Psychotherapie-Metaanalysen etwas niedriger als bei Pharmakotherapie (N=33) 8,7 (CI:8,0-9,4). Allerdings war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant (Mann-Whitney:  $U=359,50$ ;  $p=0,211$ ). Es fand sich auch kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Subscores. Einzige Ausnahme bildete das Item „Interessenskonflikt“. Dieser wurde von 100% der Metaanalysen aus dem medikamentösen Bereich im Vergleich zu 61% im Psychotherapiebereich angegeben ( $\chi^2=14,86$ ;  $p<0,0001$ ) (Item 11). Nur ein Drittel aller Metaanalysen erstellten ein Protokoll, in dem die Vorgehensweise a priori festgelegt worden war (Item 1).



**Abbildung 4:** AMSTAR-Score der Metaanalysen für Pharmako- und Psychotherapie

18 Psychotherapie- (blau) und 33 Pharmakotherapie-Metaanalysen (rot) wurden von 2 Personen unter Verwendung der AMSTAR-Scores bewertet. Im Säulendiagramm ist der Prozentsatz der jeweiligen Studien aufgetragen, die das entsprechende Kriterium erfüllten. Signifikanz wurde mit dem  $\chi^2$ -test untersucht. N=Anzahl der Studien, n.s.=nicht signifikant.

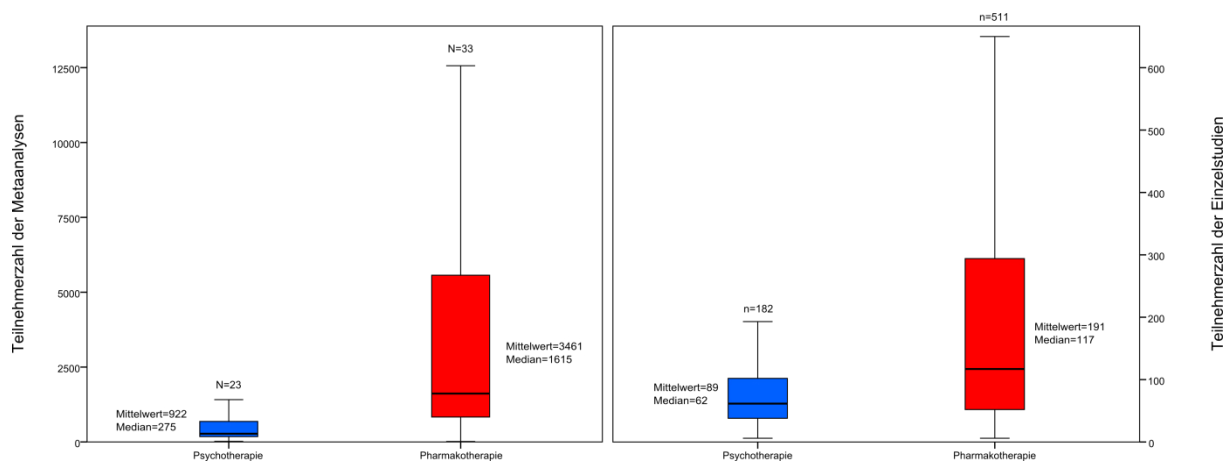
## 4.5.2 Teilnehmerzahlen

### **Metaanalysen**

Die mediane bzw. die durchschnittliche Teilnehmerzahl war bei Psychotherapie-Metaanalysen mit 275 bzw. 922 statistisch signifikant geringer als bei Pharmakotherapie-Metaanalysen mit 1615 bzw. 3461 (Mann-Whitney:  $U=596,000$ ;  $p<0,0001$ ). Um eine gute Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden nur die Daten der Akutbehandlung verwendet.

### **Randomisiert kontrollierte Studien**

Auch in den individuellen Studien der einzelnen Metaanalysen war die mediane bzw. durchschnittliche Fallzahl mit 62 bzw. 89 bei Psychotherapiestudien statistisch signifikant geringer als bei Pharmakotherapiestudien mit 117 bzw. 191 (Mann-Whitney:  $U=63.063,500$ ). In der Abbildung 5 werden die Daten mit Hilfe eines Boxplots dargestellt.



**Abbildung 5:** Boxplot der Teilnehmerzahl der Metaanalysen und Einzelstudien in den beiden Therapiemodalitäten.

Die Teilnehmerzahl der Metaanalysen und der Einzelstudien war bei Pharmakotherapie signifikant höher als bei Psychotherapie (Mann-Whitney test,  $p<0,001$ ). Zur besseren Vergleichbarkeit wurden nur Studien aus dem Bereich der Akutbehandlung verwendet.  
N=Anzahl der Metaanalysen, n=Anzahl der Einzelstudien.

## 4.5.3 Abbruchraten

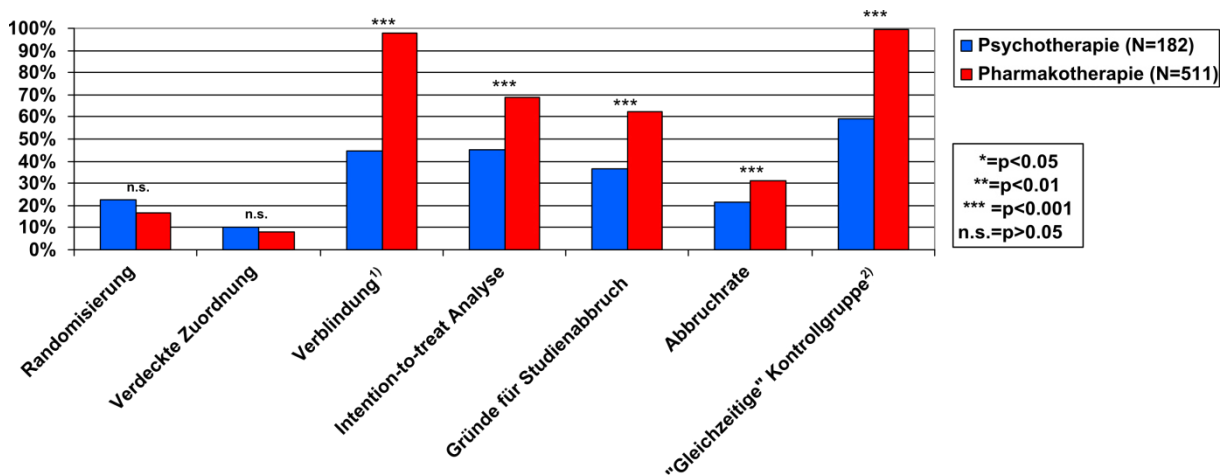
Nur knapp über ein Drittel (36%) aller Metaanalysen gab die Abbruchrate an. Die durchschnittliche Abbruchrate für Psychotherapie war 22% und für Pharmakotherapie 35%. Die Abbruchraten der einzelnen Metaanalysen können der Tabelle 2 entnommen werden. In den Einzelstudien wurden häufiger bei medikamentöser Behandlung als bei psychotherapeutischer Behandlung die Studienabbruchraten mit entsprechenden Gründen angegeben (61% vs. 45%,  $\chi^2=38,647$ ;  $p<0,001$ ). Im Gegensatz dazu hatten Psychotherapiestudien niedrigere Abbruchraten (18% vs. 29%, Mann-Whitney:  $U=63.998,500$ ;  $p<0,0001$ ) (Abbildung 6).

#### 4.5.4 Risk of bias in den randomisiert kontrollierten Einzelstudien

Um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden hier nur die Studien für die Akuttherapie im Erwachsenenalter untersucht.

Anhand der Kriterien des Cochrane Risk of Bias Tools wurde die Qualität der individuellen Pharmako- (N=511) und Psychotherapiestudien (N=182) analysiert. Medikamentenstudien waren im Vergleich zu Psychotherapiestudien häufiger mindestens einfach blind (entsprechend einem blinden Rating 98% vs. 43%,  $\chi^2=281,92$ ;  $p<0,0001$ ), benutzten häufiger Placebo als Kontrollgruppenvergleiche (99% vs. 57%  $\chi^2=213,66$ ;  $p<0,0001$ ), verwendeten häufiger Intention-to-treat Daten (69% vs. 48%,  $\chi^2=31,97$ ;  $p<0,0001$ ) und gaben öfter die Studienabbruchraten mit entsprechenden Gründen an (61% vs. 45%,  $\chi^2=38,65$ ;  $p<0,001$ ). Im Gegensatz dazu hatten Psychotherapiestudien niedrigere Abbruchraten (18% vs. 29%, Mann-Whitney:  $U=63.998$ ;  $p<0,0001$ ).

Die meisten Studien aus beiden Modalitäten machten keine genauen Angaben über die gewählten Randomisierungsmethoden, sondern verwendeten nur den Terminus „randomized“. Bei insgesamt geringer Angabe der genauen Randomisierungsmethoden zeigte sich ein leichter Vorteil bei psychotherapeutischen Studien (21% vs. 14%  $\chi^2=0,82$ ;  $p=0,364$ ). Bezüglich der verdeckten Zuordnung erfüllten noch weniger Studien die erforderlichen Kriterien bei abermals leichtem Vorteil für psychotherapeutische Studien (11% vs. 5%,  $\chi^2=2,91$ ;  $p=0,088$ ) (Abbildung 6).



**Abbildung 6:** Methodische Charakteristika der Einzelstudien aus den Pharmako- und Psychotherapiemetaanalysen unter Verwendung des Cochrane Risk of Bias Tools

Prozentsatz der Psychotherapie- (blau) und Pharmakotherapiestudien (rot), die die jeweiligen Kriterien korrekt verwendet hatten. Folgende Kriterien wurden untersucht: Randomisierung, verdeckte Zuordnung, Verblindung, Intention-to-treat-Analyse, Gründe für Studienabbruch, Abbruchrate und die Verwendung einer adäquaten Kontrollgruppe. 60%/87% der Psychotherapie- und 86%/94% der Pharmakotherapiestudien beschrieben die Methode der Randomisierung/der verdeckten Zuordnung nicht genau und werden deswegen als „unklar“ kodiert und mit den Studien gruppiert, die das Kriterium nicht erfüllten.

<sup>1)</sup> = Für das Kriterium Verblindung wurde untersucht, ob die Bewertung des Outcomes von einem verblindeten

Rater erfolgte.<sup>2)</sup>=Verwendung einer parallelen Kontrollgruppe (Placebo, ineffektive Therapie etc.) im Vergleich zu einer Warteliste oder überhaupt keiner Behandlung.

Die Ergebnisse ließen sich tendenziell auch für die einzelnen Erkrankungen replizieren (s. Tabelle 3).

Erkrankung	Anzahl der Studien		Randomisierung		Verdeckte Zuordnung		Verblindung <sup>1)</sup>		ITT-Analyse		Gründe für Studienabbruch		Abbruchrate		Teilnehmerzahl		Kontrollgruppe	
	PT (%)	MT (%)	$\chi^2$	p-Wert	$\chi^2$	p-Wert	$\chi^2$	p-Wert	$\chi^2$	p-Wert	$\chi^2$	p-Wert	MW	p-Wert	MW	p-Wert	$\chi^2$	p-Wert
Alkoholabhängigkeit	17 (25)	52 (75)	0	1	0,04	0,67	<b>39,65</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>35,56</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>5,82</b>	<b>0,02</b>	<b>286,5</b>	<b>0,03</b>	305	0,06	<b>27,16</b>	<b>&lt;0,01</b>
Angststörungen	48 (23)	164 (77)	1,59	0,15	0,02	0,62	<b>49,02</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>9,06</b>	<b>0,003</b>	<b>9,75</b>	<b>0,002</b>	<b>2141,5</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>2017</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>87,55</b>	<b>&lt;0,01</b>
Essstörungen	7 (18)	31 (82)	0	1	0,05	0,59	<b>26,62</b>	<b>&lt;0,01</b>	0,10	0,76	0,51	0,22	0	0,10	13	0,65	<b>20,66</b>	<b>&lt;0,01</b>
Demenz	6 (19)	25 (81)	0	1	0,01	0,90	0,62	0,19	<b>19,06</b>	<b>&lt;0,01</b>	0,01	0,98	96,5	0,93	<b>15,5</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>8,71</b>	<b>0,003</b>
Depression	33 (37)	56 (63)	<b>3,98</b>	<b>0,046</b>	<b>3,96</b>	<b>0,02</b>	<b>15,11</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>8,96</b>	<b>0,003</b>	<b>4,98</b>	<b>0,02</b>	<b>319,5</b>	<b>0,005</b>	<b>288,5</b>	<b>0,002</b>	<b>27,46</b>	<b>&lt;0,01</b>
Insomnie	14 (19)	59 (81)	0,01	0,91	*		<b>54,44</b>	<b>&lt;0,01</b>	0,60	0,44	1,39	0,24	423,5	0,36	364	0,095	<b>37,52</b>	<b>&lt;0,01</b>
Opiatabhängigkeit	32 (68)	15 (32)	3,11	0,054	1,88	0,17	<b>8,42</b>	<b>0,002</b>	<b>5,16</b>	<b>0,02</b>	2,32	0,08	202	0,93	240	0,30	0,06	0,58
Somatoforme Störungen	17 (61)	11 (39)	3,00	0,054	3,07	0,055	<b>7,83</b>	<b>0,005</b>	<b>7,67</b>	<b>0,002</b>	<b>6,03</b>	<b>0,01</b>	9	0,08	40,5	0,052	0,72	0,26

**Tabelle 3:** Cochrane Risk of bias Tool für die einzelnen Erkrankungen

Um zu verifizieren, ob sich die deutlichen methodischen Unterschiede zwischen Psycho- und Pharmakotherapiestudien auch für die einzelnen Erkrankungen nachweisen lassen, führten wir die Analyse auch für die einzelnen Erkrankungen durch. Um ausreichende Daten zur Verfügung zu haben, wurden alle Angsterkrankungen und alle Essstörungen zu einer Gruppe zusammengefasst. Wenn keine Studien sowohl für Psychotherapie als auch Pharmakotherapie vorlagen (Aufmerksamkeitsdefizitstörung im Erwachsenenalter und bipolare Störungen) konnte die Analyse nicht durchgeführt werden. Wenn zu einem Bereich nur eine Studie vorlag (Schizophrenie und Borderlinepersönlichkeitsstörungen), war keine sinnvolle Analyse möglich. Die dichotomen Parameter (Randomisierung, verdeckte Zuordnung, Verblindung, ITT-Analyse, Gründe für Studienabbruch) wurden mit Hilfe eines Chi-Square Testes auf statistische Signifikanz untersucht. Kontinuierliche Daten (Abbruchraten, Teilnehmerzahlen) wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-Tests untersucht. Fett gedruckte Werte sind statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ).

<sup>1)</sup>=Für das Kriterium Verblindung wurde untersucht, ob die Bewertung des Outcomes durch einen verblindeten Rater erfolgte. <sup>2)</sup>=Verwendung einer parallelen Kontrollgruppe (Placebo, ineffektive Therapie etc.) im Vergleich zu einer Warteliste oder überhaupt keiner Behandlung. ITT=Intention-to-Treat, MW=Mann-Whitney-Test,  $\chi^2$ =Chi-Quadrat-Test.

#### **4.5.5 Subgruppenanalysen in den Metaanalysen**

##### ***Subgruppenanalysen der Risk of Bias Domänen***

Zu wenige Metaanalysen führten Subgruppenanalysen bezüglich der einzelnen Domänen des Cochrane risk of bias tools durch, weswegen keine statistische Analyse möglich war. Im Folgenden werden die Ergebnisse deswegen deskriptiv dargestellt.

##### Randomisierung

Zwei Metaanalysen zeigten signifikant niedrigere Effektstärken, wenn eine adäquate Randomisierung durchgeführt worden war (Cheng et al., 2007, Cuijpers et al., 2010b). In drei Studien konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Cuijpers et al., 2010b, Jauhar et al., 2014, Leucht et al., 2012c).

##### Verdeckte Zuordnung

Eine Studie ergab eine signifikant niedrigere Effektstärke, sobald die verdeckte Zuordnung korrekt durchgeführt worden war (Cuijpers et al., 2010b), während zwei andere Studien keinen Unterschied nachweisen konnten (Jauhar et al., 2014, Leucht et al., 2012c).

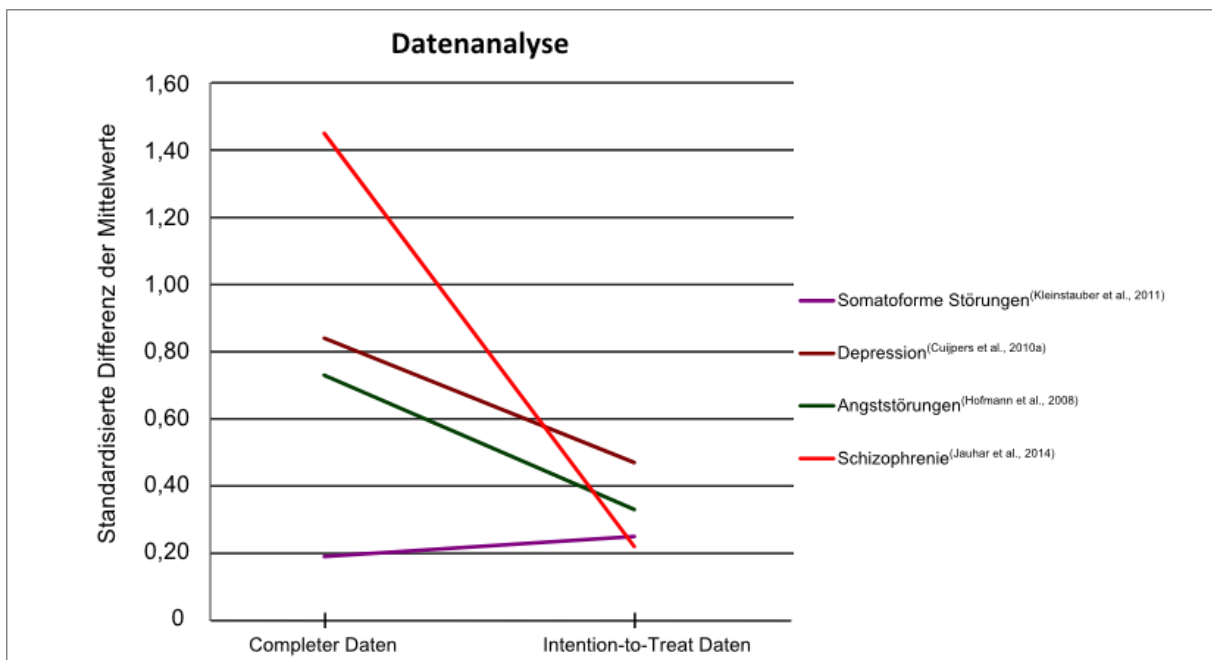
##### Verblindung

Alle drei Studien, die eine Subgruppenanalyse bezüglich Verblindung durchgeführt hatten, fanden signifikant niedrigere Effektstärken bei adäquater Verblindung (Cuijpers et al., 2010b, Jauhar et al., 2014, Leucht et al., 2012c).



## Datenanalyse

Die Verwendung von „Intention-to-Treat“ Daten führte im Vergleich zu „Completer“ Daten in vier (Cuijpers et al., 2010b, Hofmann and Smits, 2008, Jauhar et al., 2014) von zehn Fällen zu signifikant niedrigeren Effektstärken (Cuijpers et al., 2009a, Cuijpers et al., 2010b, Cuijpers et al., 2009b, Furukawa et al., 2007, Hofmann and Smits, 2008, Jauhar et al., 2014, Kleinstaubert et al., 2011, Mitte, 2005b, Mitte et al., 2005). In der Graphik sind die Werte aus den Studien dargestellt, die nicht nur Signifikanzwerte sondern auch Rohwerte angegeben haben (Anzahl der Studien=4, Mittelwerte der SDM: ITT=0,32, Completer=0,80; Mann-Whitney:  $U=12,00$ ;  $p=0,343$ ) (Abbildung 7).

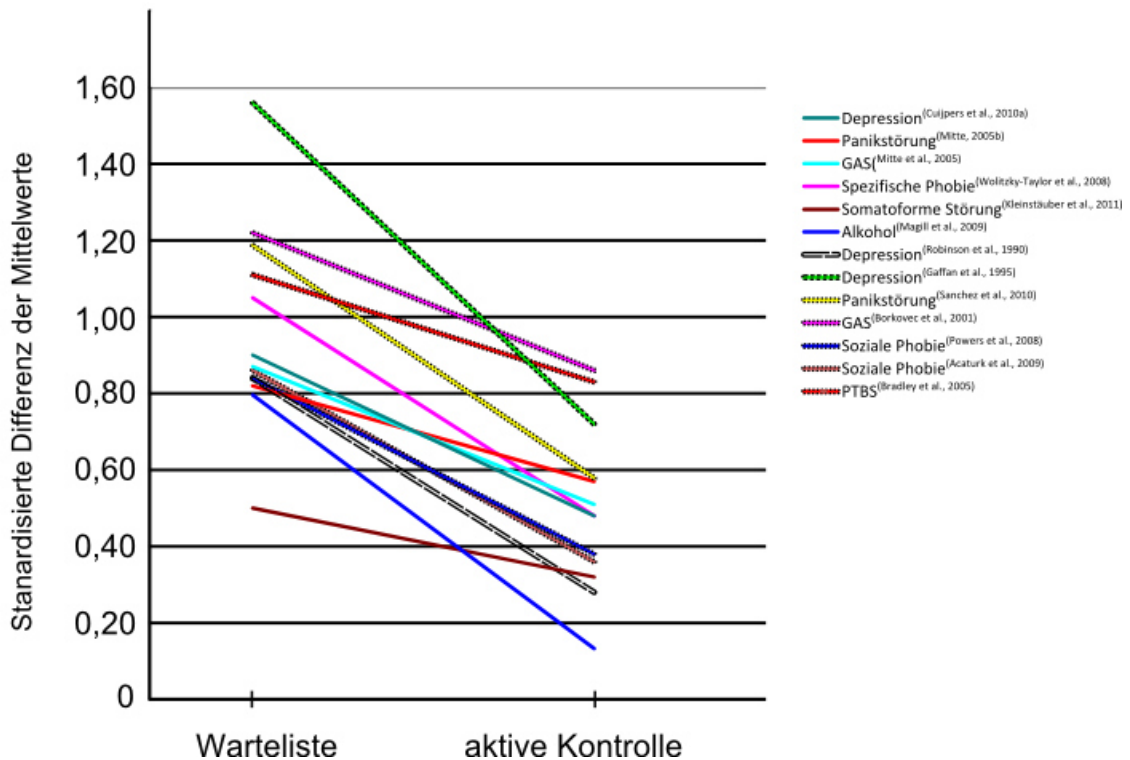


**Abbildung 7:** Subgruppenanalyse der Datenanalyse

Vier Studien führten Subgruppenanalysen für die Art der Datenanalyse durch. Dabei wurden die „Completer Daten“ (=Daten aller Teilnehmer, die die Studie beendet hatten) und die „Intention-to-Treat Daten“ (=Daten aller Teilnehmer, von denen mindestens eine Datenerhebung vorlag) analysiert. Aufgetragen ist die standardisierte Differenz der Mittelwerte.

### Warteliste

Diese Untersuchung konnte nur bei psychotherapeutischen Metaanalysen durchgeführt werden, da fast alle (99%) der Medikamentenstudien Placebokontrollgruppen verwendeten. Bei den Psychotherapiemetaanalysen zeigten aktive Kontrollen (Placebo, ineffektive Therapien etc.) signifikant niedrigere Effektstärken als Kontrollgruppen mit Wartelisten (Studien=13, Mittelwert Warteliste=0,97, Mittelwert Placebokontrolle=0,50; Mann-Whitney:  $U=12,50$ ;  $p<0,001$ ) (Abbildung 8).



**Abbildung 8:** Subgruppenanalyse der Kontrollgruppen

13 Metaanalysen führten eine Subgruppenanalyse bezüglich der verwendeten Kontrollgruppe durch. Dabei wurde untersucht, ob sich die standardisierte Differenz der Mittelwerte verändert, wenn die aktive Behandlung mit einer Warteliste (=Teilnehmer die aktuell keine Behandlung erfahren) oder einer aktiven Kontrolle (=Placebo, ineffektive Therapie etc.) verglichen werden.

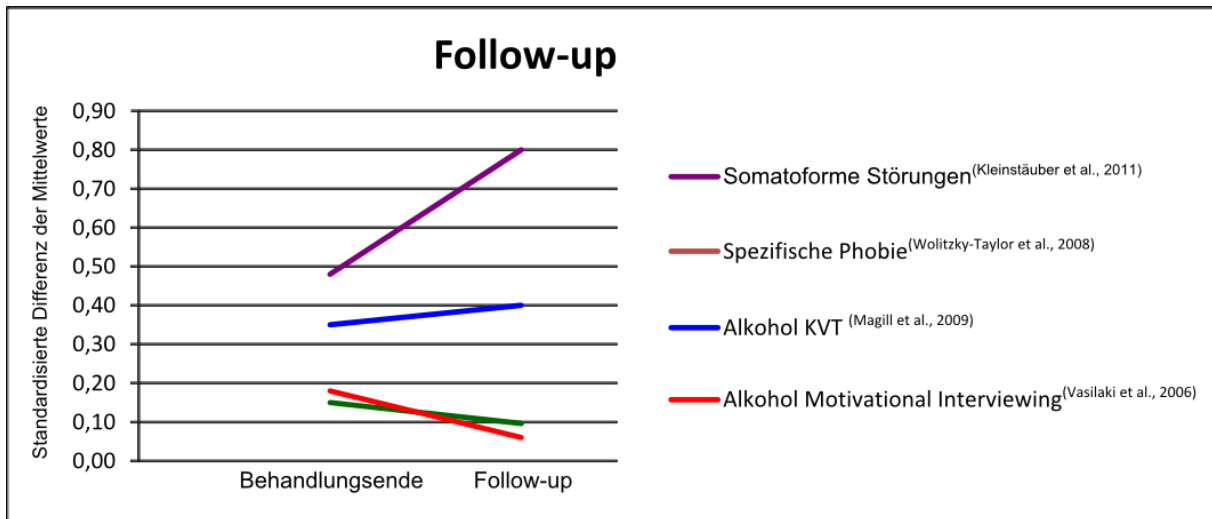
----- = Ältere Studien, die nicht im Ergebnisteil dargestellt sind, GAS=Generalisierte Angststörung, PTBS=Posttraumatische Belastungsstörung.

### Publication bias

67% (12/18) der Psychotherapie- und 58% (19/33) der Pharmakotherapie-Metaanalysen testeten auf Publikationsbias ( $\chi^2(1)=0,40$ ;  $p=0,57$ ). Sofern Publikationsbias untersucht wurde, fanden sich in 47% (9/19) der Pharmako- und 25% (3/12) der Psychotherapie-Metaanalysen Hinweise für Publikationsbias ( $\chi^2(1)=1,55$ ;  $p=0,21$ ).

### Follow-up

In den wenigen Psychotherapie-Metaanalysen, die Follow-up-Daten präsentierten, zeigte sich, dass die Effektstärken bei Follow-up im Vergleich zum Zeitpunkt des Studienendes stabil blieben (N=4, Mittelwert Studienende=0,29, Mittelwert Follow-up=0,34; Mann-Whitney: U=9,00; p=1,00) (Abbildung 9). Bei den individuellen Studien stellten 57% (104/182) der psychotherapeutischen und 5%(25/511) der medikamentösen Untersuchungen Follow-up-Daten zur Verfügung ( $\chi^2=227,42$ ;p<0,001).



**Abbildung 9:** Subgruppenanalyse der Follow-up Daten

Vier Metaanalysen stellten Follow-up Daten nach Behandlungsende zur Verfügung. Aufgetragen wurde die standardisierte Differenz der Mittelwerte zum Zeitpunkt des Behandlungsendes und der Follow-up Untersuchung. KVT=Kognitive Verhaltenstherapie.

#### 4.5.6 Baseline severity

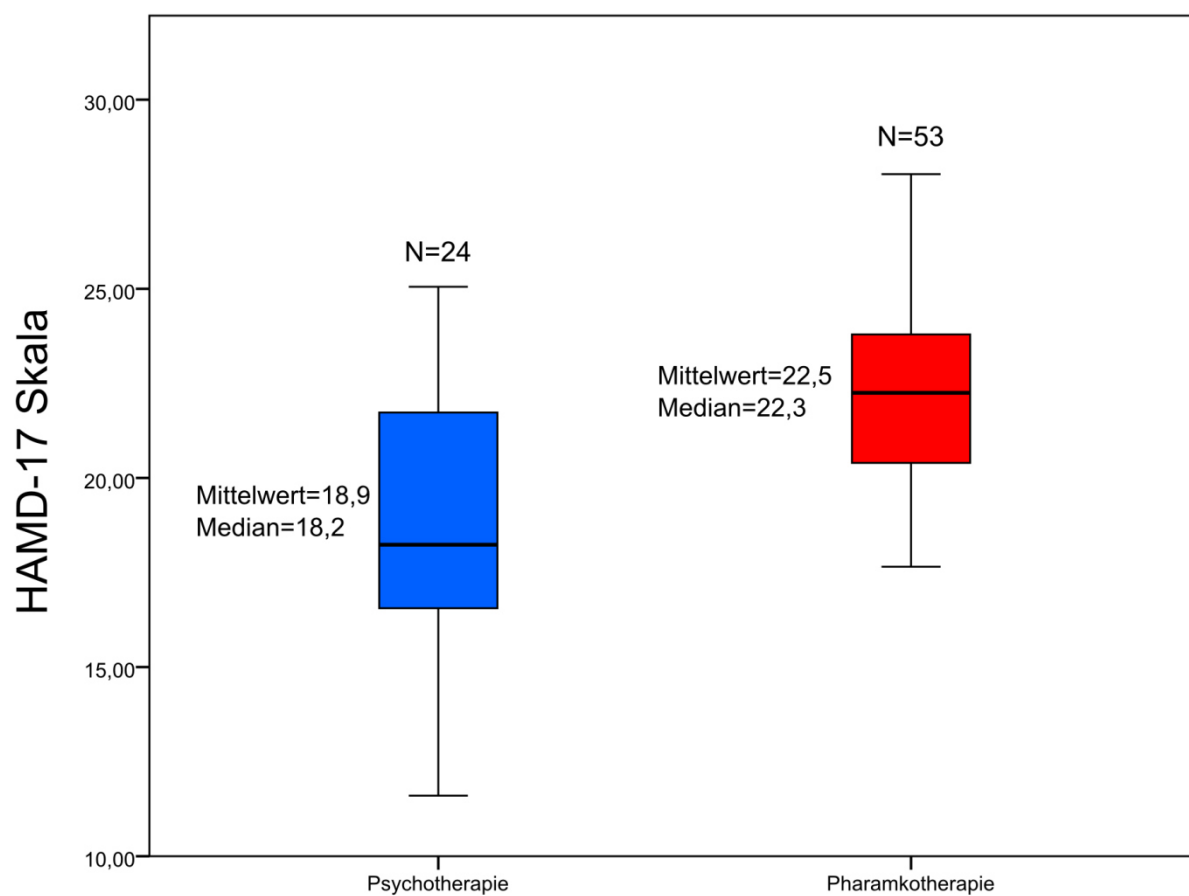
Die Baseline Severity (=Erkrankungsschwere zu Behandlungsbeginn) konnte nur für depressive Störungen untersucht werden. Für andere Störungsbilder, z. B. Angst-erkrankungen, lagen zu wenige Daten vor, um eine statistische Testung durchzuführen. Es wurden die Einzelstudien der Metaanalysen von Turner et al. und Cuijpers et al. verwendet. Dabei konnten nur die Studien eingeschlossen werden, die auch Werte für die Baseline Severity angaben. Hier fand sich bei den Psychotherapiestudien (N=24) im Mittel mit 18,9 ein um 3,6 Punkte (Standardabweichung= 0,7) niedrigerer Wert auf der Hamilton-Depressions-Skala-17 als bei Pharmakotherapiestudien (N=53) (Mann-Whitney  $-U=1005,00; p<0,001$ ) (Tabelle 4 und Abbildung 10).

	N	Baseline severity (HAM-D 17)	Differenz (Standardabweichung)	Signifikanz
<b>Alle Skalen (HAM-D 17 to 24 items, MADRS)</b>				
PT (Cuijpers et al., 2010a)	24	18,9 Punkte	3,6 Punkte (0,7)	p<0,001
MT (Turner et al., 2008)	53	22,5 Punkte		
<b>HAMD-17</b>				
PT (Cuijpers et al., 2010a)	19	19,7 Punkte	3,3 Punkte (0,9)	p<0,001
MT (Turner et al., 2008)	30	23,0 Punkte		

**Tabelle 4:** Baseline Severity der Pharmako- und Psychotherapiestudien bei Depression.

Es wurde die Baseline Severity jeder Einzelstudie extrahiert. Dabei wurden folgende Skalen verwendet: Hamilton Depressions Skala (alle Versionen) oder die Montgomery-Asberg Depressions Skala. Um die verschiedenen Skalen vergleichen zu können, wurde eine proportionale Transformation durchgeführt (Colman et al., 1997). Anschließend wurden die Werte auf die Werte HAM-D 17 Skala zurücktransformiert. Statistische Signifikanz wurde mit den Mann-Whitney-Test untersucht. In der Tabelle werden sowohl alle Studien als auch die Studien, die nur den HAM-D 17 verwenden dargestellt. Die Ergebnisse unterscheiden sich nur geringfügig, so dass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch die proportionale Transformation unwahrscheinlich erscheint.

HAM-D=Hamilton Depressions Skala, MADRS=Montgomery-Asberg Depressions Skala, MT=Medikamentöse Therapie, N=Anzahl der Studien, PT=Psychotherapie.



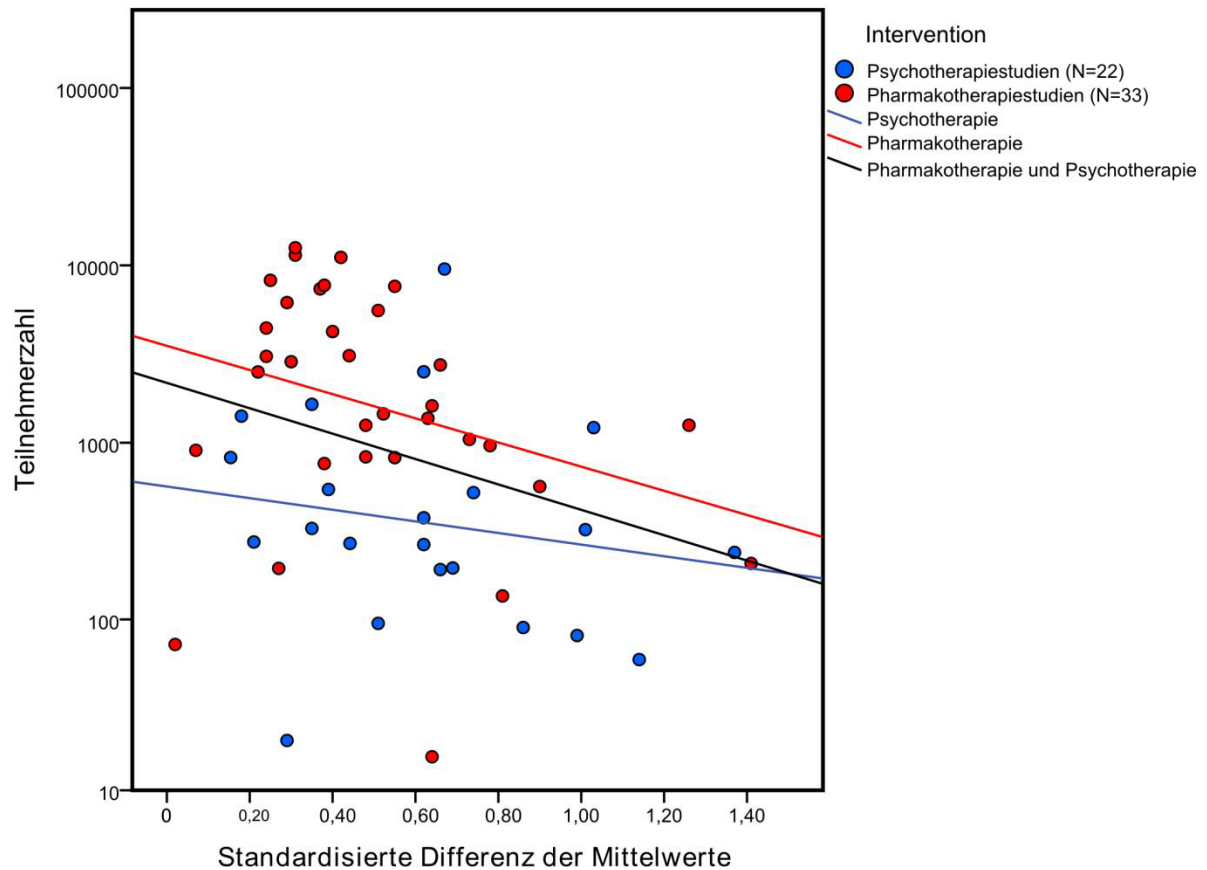
**Abbildung 10:** Boxplot der Baseline Severity der Psycho- und Pharmakotherapiestudien bei Depression

Aufgetragen ist die Baseline Severity bei Pharma- und Psychotherapie Einzelstudien in Einheiten der Hamilton-Depressions-Skala mit 17 Einheiten.

N=Anzahl der Studien, HAMD=Hamilton Depressions Skala

#### 4.5.7. Korrelation zwischen Effektstärke und Teilnehmerzahl

Sowohl in der graphischen Darstellung als auch in der statistischen Testung ( $N=55$ ,  $r=-0,30$ ,  $p=0,027$ ) nahm bei steigender Teilnehmerzahl die Effektstärke der Metaanalysen ab (schwarze Linie, Abbildung 11). Für die Psychotherapie ( $N=22$ ,  $r=-0,046$ ,  $p=0,84$ ) als auch Pharmakotherapie alleine ( $N=33$ ,  $r=-0,34$ ,  $p=0,053$ ) zeigte sich ein Trend, der allerdings nicht statistisch signifikant war (blaue bzw. rote Linie Abbildung 11).

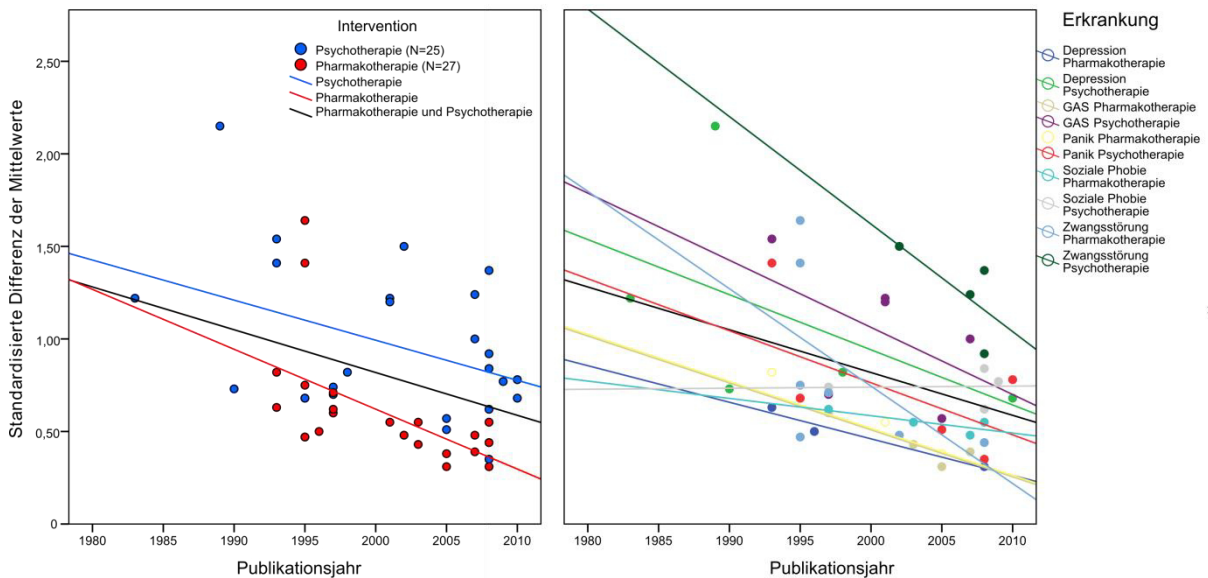


**Abbildung 11:** Zusammenhang zwischen Effektstärke und Teilnehmerzahl

Aufgetragen ist als Effektstärke die standardisierte Differenz der Mittelwerte von 22 Psychotherapie- (=blau) und 33 Pharmakotherapie-Metaanalysen (=rot). Für die Teilnehmerzahl wurde zur besseren Übersichtlichkeit eine logarithmische Darstellung gewählt. Zusätzlich finden sich die Regressionslinien für alle Studien (=schwarz), sowie auch für Psychotherapie (=blau), und Pharmakotherapie (=rot) alleine. N=Anzahl der Studien.

#### 4.5.8 Effektstärke über die Zeit

Für folgende Erkrankungen fanden sich ältere Metaanalysen: Depression, Generalisierte Angststörung, Panikstörung, Soziale Phobie und Zwangserkrankungen. Es zeigte sich, dass die Effektstärke statistisch signifikant über die Zeit abnahm ( $N=47$ ,  $r=0,38$ ;  $p=0,009$ ). Dies bestätigte sich auch für die jeweiligen Modalitäten Psychotherapie ( $N=25$ ,  $r=0,40$ ;  $p=0,45$ ) und Pharmakotherapie ( $N=22$ ,  $r=0,55$ ;  $p=0,009$ ), erreichte aber nur bei der Pharmakotherapie statistische Signifikanz.



**Abbildung 12 a+b:** Effektstärken im Zeitverlauf

Lagen für eine Erkrankung Effektstärken aus älteren Metaanalysen vor wurden diese an Hand des Publikationsjahres aufgetragen. Abbildung a) zeigt die Effektstärken für die jeweiligen Modalitäten und für alle Studien gemeinsam. Abbildung b) zeigt die Effektstärken für die individuellen Erkrankungen. GAS=Generalisierte Angststörung.

N=Anzahl der Studien.

#### **4.5.9. Random vs. fixed effects model**

Im Rahmen der Analyse wurde jeweils das von den Originalautoren verwendete Effektmodell verwendet. Von den 69 eingeschlossenen Studien verwendeten 50 das „random effects model“, neun das „fixed effects model“. Fünf Studien gaben die Effektstärken für beide Modell an und fünf weitere Studien machten diesbezüglich keine Angaben. Für neun Studien, die ursprünglich das „fixed effects model“ verwendet hatten, ergaben sich nach Neuberechnung der Rohdaten unter Verwendung des Programms „Comprehensive Meta-Analysis“ (Borenstein M, 2006) mit dem „random-effects-Model“ die folgenden Ergebnisse: In vier Fällen erhöhte sich die Effektstärke, drei Effektstärken reduzierten sich und zwei Effektstärken blieben gleich. Wie erwartet, zeigte sich in vier der neun Studien eine Erhöhung des p-Wertes bei gleichzeitig verbreitertem Konfidenzintervall. Dies ist bedingt durch eine geringere Heterogenität bei Verwendung eines „random effects model“ (Tabelle 5).



Studie	Erkrankung	Effektstärke	Result	95% Konfidenzintervall	p-Wert	Effektmodell
(Birks, 2006)	Demenz	SDM	0,40	0,34-0,46	<0,001	Fixed
	Demenz	SDM	0,41	0,30-0,51	<0,001	Random
(Kavirajan and Schneider, 2007)	Demenz	SDM	0,38	0,23-0,52	<0,001	Fixed
	Demenz	SDM	0,38	0,23-0,52	<0,001	Random
(Glue et al., 2010)	Depression	RR	0,52	0,45-0,55	<0,001	Fixed
	Depression	RR	0,51	0,45-0,57	<0,001	Random
(De Maat et al., 2006)	Depression	RR	0,46	0,33-0,65	<0,001	Fixed
	Depression	RR	0,48	0,34-0,68	<0,001	Random
(de Maat et al., 2007)	Depression	RR	1,32	1,12-1,56	<0,001	Fixed
	Depression	RR	1,29	1,07-1,57	0,009	Random
(Sidor and Macqueen, 2010)	Bipolar Depression	RR	1,20	0,98-1,47	0,09	Fixed
	Bipolar Depression	RR	1,20	0,85-1,69	0,31	Random
(Donovan et al., 2009)	Zwang	RR	0,54	0,45-0,66	<0,001	Fixed
	Zwang	RR	0,56	0,43-0,72	<0,001	Random
(Donovan et al., 2009)	Panikstörung	RR	0,44	0,32-0,60	<0,001	Fixed
	Panikstörung	RR	0,45	0,29-0,68	<0,001	Random
(Donovan et al., 2009)	GAS	RR	0,31	0,25-0,38	<0,001	Fixed
	GAS	RR	0,31	0,26-0,39	<0,001	Random
(Donovan et al., 2009)	Soziale Phobie	RR	0,39	0,30-0,49	<0,001	Fixed
	Soziale Phobie	RR	0,40	0,31-0,51	<0,001	Random
(Donovan et al., 2009)	PTBS	RR	0,35	0,19-0,62	<0,001	Fixed
	PTBS	RR	0,37	0,20-0,66	<0,001	Random
(Amato et al., 2008)	Opiate	RR	1,15	0,98-1,36	0,09	Fixed
	Opiate	RR	1,45	0,64-3,26	0,37	Random
(Fisher et al., 2010)	Anorexie	RR	3,83	1,60-9,13	0,002	Fixed
	Anorexie	RR	3,50	1,49-8,23	0,004	Random

**Tabelle 5:** Unterschiede in der Effektstärke zwischen „random“ und „fixed effects model“

Neun Metaanalysen hatten die Effektstärke unter Verwendung eines „fixed effects model“ berechnet. Die Tabelle zeigt die neu berechneten Daten unter Verwendung des „random effects model“ im Vergleich zum „fixed effects model“.

GAS=Generalisierte Angststörung, RR=Relative Riskoreduktion, PTBS=Posttraumatische Belastungsstörung, SDM=Standardisierte Differenz der Mittelwerte.

## 5. Diskussion

Diese Arbeit stellte den ersten systematischen Überblick über Metaanalysen bezüglich der psychotherapeutischen und medikamentösen Behandlung der wichtigen psychiatrischen Erkrankungen dar. Dabei zeigten sich zusammengefasst folgende Punkte: Für die meisten untersuchten psychiatrischen Erkrankungen sind sowohl effektive medikamentöse als auch psychotherapeutische Behandlungsstrategien verfügbar. Im Durchschnitt zeigte sich für Psychotherapie und Pharmakotherapie in der Akutbehandlung eine mittlere Effektstärke (SDM=0,54). In der Rückfallprophylaxe ergab sich eine höhere aber immer noch mittlere Effektstärke (SDM=0,66). Therapien im Kindesalter (SDM=0,82) waren effektiver als Therapien im Erwachsenenalter (SDM=0,50). Psychotherapeutische Ansätze zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe oft größere Effektstärken als medikamentöse Therapien (SDM=0,59 vs. 0,50). Allerdings konnte dieser Effekt in den Direktvergleichen nicht konsistent bestätigt werden (Abbildung 2). Die Wirksamkeit der Kombinationstherapie war durchgehend höher als die Behandlung mit Psychotherapie oder Medikamenten alleine (Abbildung 3). Insgesamt fanden sich grundsätzliche methodologische Unterschiede zwischen Psychotherapie- und Medikamentenstudien (Abbildung 6). Diese sind in der allgemeinen Debatte, ob psychotherapeutische oder medikamentöse Verfahren wirksamer sind, unbedingt zu beachten.

### 5.1 Effektivität psychiatrischer Therapien

Die durchschnittliche Effektstärke aller eingeschlossenen Metaanalysen (SDM=0,54) entspricht nach Cohen (Cohen, 1988) einer mittleren Effektstärke (0,2=klein, 0,5=mittel, >0,8=groß). Dabei entspricht eine SDM von 0,5 der Differenz der Größe zwischen einem 14-jährigen und einem 18-jährigen Mädchen, die auch mit dem bloßen Auge deutlich sichtbar ist. Interessanterweise zeigten gerade häufig kritisierte Behandlungsformen wie Methadonsubstitution für Opiatabhängige als auch Amphetamine für ADHS bei Erwachsenen die höchsten Effektstärken im Bereich der Pharmakotherapie. Kognitive Verhaltenstherapie zeigte die höchsten Effektstärken für Zwangserkrankungen, spezifische Phobien, Bulimie und Trichotillomanie. Allerdings könnten große Effektstärken auch durch methodische Probleme wie kleine Fallzahlen (z. B. bei Trichotillomanie) oder das Fehlen einer adäquaten Kontrollgruppe bedingt sein (Abbildung 6 und 8). Andererseits waren im Rahmen der Pharmakotherapie bei der Methadonsubstitution 70% der Studien nicht verblindet, wobei beim Outcome „Verbleib in der Behandlung“ die Verblindung im Vergleich zu einer Skala eine geringe Rolle spielt (Mattick et al., 2009). Weiterhin auffällig war, dass sowohl psychotherapeutische (SDM=0,67) als auch medikamentöse Ansätze (SDM=0,97) im Kindesalter deutlich wirksamer waren. Mögliche Erklärungen hierfür könnten sein, dass im Kindesalter sowohl die neuronale Entwicklung noch nicht abgeschlossen und die Erkrankungsdauer oft deutlich kürzer ist. Oft sind die Studienteilnehmer in ihrer ersten

Krankheitsepisode, ganz im Gegensatz zu Therapien im Erwachsenenalter, wo z. B. bei Schizophreniestudien die durchschnittliche Krankheitsdauer bereits deutlich höher ist. Dadurch sind die Störungen oft weniger chronifiziert. Dies könnte eine mögliche Erklärung sein. Weiterhin gibt es in der Kinder- und Jugendpsychiatrie viele etablierte diagnostische Testverfahren, so dass im Vergleich zur Erwachsenenpsychiatrie die Studienteilnehmer evtl. besser selektiert sind. Andererseits könnten auch Probleme im Studiendesign ursächlich für die größeren Effekte sein.

Im Bereich der Psychotherapien konzentrierte sich diese Untersuchung vor allem auf kognitiv-verhaltenstherapeutische und tiefenpsychologische Verfahren. Dabei fiel auf, dass die Evidenz für psychoanalytische Verfahren gering war. Nur zwei Studien (Malmberg and Fenton, 2001, Driessen et al., 2010) untersuchten psychoanalytische Studien. Im Bereich der Schizophrenie ergab sich ein negativer Effekt der Intervention. Bei der Depression zeigte sich bei kleiner Fallzahl (n=196) eine SDM von 0,69. Allerdings fand sich in derselben Studie im Vergleich von tiefenpsychologischen Verfahren mit anderen Psychotherapien mit einer SDM von 0,30 ein klarer Vorteil für letztere.

## **5.2 Placeboeffekte**

Insgesamt waren die Effektstärken kleiner als erwartet. Gerade im Bereich der Schizophrenie zeigt sich im klinischen Alltag eine größere Wirksamkeit als die Daten aus randomisiert klinischen Studien erwarten lassen. Besonders hervorzuheben ist hierbei die Ansprechrate in der Placebogruppe. Dabei ist folgendes Phänomen zu beachten: Oft wird davon ausgegangen, dass sich alle Patienten unter Therapie verbessern und unter der Therapie mit Placebo keine Verbesserung eintritt. Allerdings kommt es selbst ohne Therapie im Verlauf zu einer deutlichen Verbesserung entsprechend dem natürlichen Verlauf einer Erkrankung. So bilden sich manische Episoden im Verlauf oft auch ohne Therapie zurück. Zusätzlich gibt es ausgeprägte Placeboeffekte. Diese betreffen zum Beispiel in der medikamentösen antidepressiven Therapie bis zu 40% der Patienten (Barbui et al., 2008). Insgesamt bewegt sich die Effektivität psychiatrischer Therapien in einem ähnlichen Bereich wie die Effektivität vieler typischer internistischer Medikamente, die im Durchschnitt einer SDM von 0,45 entspricht (Leucht et al., 2012b). Weiterhin hängt die Interpretation der einzelnen Effektstärken von vielen einzelnen Faktoren ab. So spielt zum Beispiel der untersuchte Parameter (Tod, Lebensqualität, Punkte auf einer Depressionsskala) eine wichtige Rolle bei der Interpretation, da das Überleben des Patienten verständlicherweise eine wichtigere Rolle spielt als die Reduktion einiger Punkte auf einer Depressionsskala. Trotz vieler Unterschiede sind psychiatrische Therapieverfahren, sowohl medikamentöser als auch psychotherapeutische Art, genauso wirksam wie Präparate, die in der somatischen Medizin verwendet werden.

### **5.3 Methodische Unterschiede zwischen Psycho- und Pharmakotherapiestudien**

Psychotherapiestudien hatten im Vergleich zu Kontrollbedingungen häufiger größere Effektstärken (Mittlere  $SDM=0,59$ ;  $KI:0,44-0,74$ ) als Pharmakotherapie (Mittlere  $SDM=0,50$ ;  $95\% KI:0,39-0,60$ ). Allerdings konnten Metaanalysen, die nur Direktvergleiche zwischen Pharmako- und Psychotherapie untersuchten, dieses Ergebnis nicht konsistent bestätigen (Abbildung 2). Eine mögliche Ursache könnten deutliche Unterschiede der Methodik der in den Metaanalysen dokumentierten individuellen Studien sein.

#### **5.3.1 Fallzahlunterschiede**

Metaanalysen im Bereich der Psychotherapie hatten deutlich kleinere Fallzahlen (Median: 275) als im Bereich der Pharmakotherapie (Median: 1615) (Abbildung 5). Weiterhin ergab diese Untersuchung, dass die Teilnehmerzahl signifikant mit der Effektstärke korrelierte (Abbildung 11). In einer anderen Analyse wurde festgestellt, dass Metaanalysen mit einer kumulativen Patientenzahl unter 1000 keine robusten Ergebnisse zeigen (Trikalinos et al., 2004). Eine Metaanalyse von Cuijpers et al., die die Wirksamkeit von Psychotherapie bei Depressionen untersuchte, konnte zeigen, dass Fallzahlen größer 50 zu signifikant kleineren Effekten führten (Cuijpers et al., 2010b). Die Teilnehmerzahlen der individuellen Psychotherapiestudien waren auch deutlich kleiner als bei medikamentösen Studien (Median: 62 vs. 117) (Abbildung 5). Dadurch kann es zu einer Erhöhung der Effektstärken kommen, ein Phänomen, das in der Literatur als „small study bias“ (=bias der kleinen Studien) beschrieben wurde (Egger et al., 1997). In den kleinen Psychotherapiestudien werden die Teilnehmer oft sehr sorgfältig ausgewählt. Da die Psychotherapie im Gegensatz zur Medikamenteneinnahme einen aktiven Beitrag des Patienten verlangt, kann durch die Auswahl besonders geeigneter oder auch motivierter Teilnehmer in kleinen Studien eine deutliche Verzerrung entstehen.

Im Gegensatz dazu werden Medikamentenstudien oft an verschiedenen großen Zentren mit großen Teilnehmerzahlen in verschiedenen Ländern durchgeführt. Um die großen Patientenzahlen zu erreichen, werden die Teilnehmer oft durch Anzeigen rekrutiert. Dabei werden zum Teil Leute rekrutiert, die professionell an Studien teilnehmen und so die Ergebnisse verfälschen. Zusätzlich bestehen auch für die Prüfärzte finanzielle Anreize, möglichst viele Patienten einzuschließen. So werden eventuell Patienten als kränker bewertet, um sie in die Studie einschließen zu können. Sicher lassen sich die Unterschiede in der Teilnehmerzahl vor allem auf die Möglichkeiten finanzstarker Pharmafirmen zurückführen, während Psychotherapiestudien häufig auf eingeschränkt verfügbare öffentliche Fördermittel zurückgreifen müssen.

Für Psychotherapiestudien ist die externe Validität ein großes Problem. Die Einschlusskriterien für Studien in diesem Bereich sind oft sehr streng. Außerdem kann die Therapie oft nur von gut trainierten Experten durchgeführt werden. In den Psychotherapiestudien testen die Forscher teilweise Therapien, die von ihnen selbst entwickelt worden sind. Dadurch kann es zu einer positiven Beeinflussung der Effektstärke kommen, ein Phänomen, das in der Literatur als „researcher alliance“ beschrieben wird (Tolin, 2010). In diesem Kontext ist zu bemerken, dass nur zwei Drittel der Autoren von Psychotherapie-Metaanalysen ihre Interessenskonflikte offengelegt haben, wohingegen alle Autoren von Pharmakotherapie-Metaanalysen ihre Interessenskonflikte angegeben haben (Abbildung 4). Dabei ist hervorzuheben, dass sich Interessenkonflikte nicht nur auf den finanziellen Bereich beschränken.

Zusätzlich unterscheiden sich Patienten, die Psychotherapie erhalten, von Patienten, die medikamentös behandelt werden. Ein wichtiger Punkt ist dabei die Erkrankungsschwere. In dieser Untersuchung konnte für den Bereich Depression ein signifikanter Unterschied der Erkrankungsschwere zu Behandlungsbeginn nachgewiesen werden (Abbildung 10 und Tabelle 4). Die Teilnehmer der medikamentösen Studien erzielten bei Behandlungsbeginn im Durchschnitt einen um 3,7 Punkte höheren Wert auf der HAMD-17-Skala und waren somit deutlich kränker; zum Vergleich, in einer Metaanalyse bzgl. der Wirksamkeit von Antidepressiva fand sich nach Ende der Behandlung ein Unterschied von zwei Punkten auf der HAMD-17 Skala (Kirsch et al., 2002).

Die Wirksamkeit der Psychotherapie ist zum großen Teil abhängig von der Qualifikation der Therapeuten, während Medikamente von jedem Arzt verschrieben werden können.

Die oben diskutierten Faktoren führen zusammenfassend zu einer höheren Generalisierbarkeit der Medikamentenstudien, wobei dafür viele Störfaktoren in Kauf genommen werden müssen, die eventuell zu niedrigeren Effektstärken führen.

### **5.3.2 Verblindung**

Ein weiterer Faktor ist die Problematik der Verblindung in Psychotherapiestudien. Eine doppelte Verblindung von Therapeut und Teilnehmer ist unmöglich, da die Therapeuten immer wissen, ob sie eine aktive oder eine Scheinbehandlung durchführen. Zusätzlich werden die Teilnehmer oft merken, ob sie die „aktive“ Behandlung oder nur eine Scheinbehandlung erhalten. Allerdings besteht durchaus die Möglichkeit, dass die Evaluation des Patienten durch einen verblindeten externen Rater und nicht durch den Therapeuten oder den Patienten selbst erfolgt. Diese Möglichkeit wurde nur in der Hälfte (43%) der untersuchten Psychotherapiestudien genutzt, während fast alle Medikamentenstudien (98%) sogar im doppelblinden Setting durchgeführt wurden. In dieser Untersuchung wurden nur wenige Metaanalysen gefunden, die eine Subgruppenanalyse bezüglich der Risk of Bias

Kriterien durchgeführt hatten. Allerdings zeigten sich dramatische Ergebnisse. Die Effektstärke der Kombination von neuroleptischer Therapie und kognitiver Verhaltenstherapie im Vergleich zu Medikation alleine verringerte sich von SDM 0,62 auf 0,15, wenn nur Studien mit verblindeter Erhebung des Outcomes einbezogen wurden (Jauhar et al., 2014). Rückfallraten in der Erhaltungstherapie der Schizophrenie erhöhten sich unter medikamentöser Behandlung von 17% auf 28% von offenen zu doppelblinden Studien, während das Rückfallrisiko in der Placebogruppe mit 65% bzw. 64% gleichblieb (Leucht et al., 2012c). Verblindete Studien für Psychotherapie bei Depression hatten signifikant niedrigere Effektstärken (Cuijpers et al., 2010b)

Nichtsdestotrotz ist eine Aufhebung der Verblindung auch in Medikamentenstudien ein Problem. So kann durch eventuell auftretende Nebenwirkungen die Gruppenzugehörigkeit des Patienten erraten werden. In einer Studie zeigte sich, dass nur in 2,5 % der psychiatrischen Studien der Erfolg der Verblindung getestet wird (Baethge et al., 2013).

### **5.3.3 Kontrollgruppen**

Ein großes Problem psychotherapeutischer Studien ist das Design einer geeigneten Kontrollintervention. Fast alle Medikamentenstudien verwendeten Placebokontrollen, während 43% der Psychotherapiestudien Wartelistenkontrollen verwendeten. Dies ist problematisch, da die Patienten wissen, dass sie aktuell keine Therapie bekommen und deswegen keine Verbesserung erwarten. Zusätzlich kann sogar ein „nocebo“-Effekt entstehen, da die Patienten das Warten auf die Therapie teilweise im Sinne von „mein Zustand kann aktuell nicht besser werden“ interpretieren. Im Gegensatz dazu gibt es durchaus eine ausgeprägte Erwartungshaltung bei Patienten, die ein Placebo erhalten. Tatsächlich konnten alle Metaanalysen, die eine Subgruppenanalyse für Wartelisten und Placebokontrollen durchführten, zeigen, dass die Effektstärken bei Wartelisten deutlich höher waren (Abbildung 8).

Ein weiterer Punkt sind die Unterschiede in der Datenanalyse. So verwendeten signifikant weniger Psychotherapiestudien intent-to-treat Analysen und benutzten stattdessen Per-Protocol-Analysen. Dabei wird die Randomisierung durchbrochen, da Patienten in der Kontrollgruppe häufiger wegen Ineffektivität die Studienteilnahme beenden, während Patienten in der Verumgruppe meistens wegen Nebenwirkungen die Studienteilnahme abbrechen (Mallinckrodt et al., 2003). Eine Metaanalyse, die die Wirksamkeit von Psychotherapie bei Depressionen untersuchte, konnte zeigen, dass sich die SDM von 0,84 auf 0,47 reduzierte, wenn nur intention-to-treat-Daten verwendet wurden (Cuijpers et al., 2010a). Andere Studien zeigten ähnliche Ergebnisse (Abbildung 7).

Die Qualität der randomisiert kontrollierten Studien hat einen entscheidenden Einfluss auf die Verwertbarkeit der Daten einer Metaanalyse. Deswegen erscheint es für die Autoren

zukünftiger Metaanalysen dringend angeraten, die Daten von Subgruppenanalysen bezüglich des Risk of bias Tools zur Verfügung zu stellen. Nur so ist für den Leser die Verlässlichkeit der metaanalytischen Ergebnisse einschätzbar.

Studienabbruch unabhängig von den Gründen sollte ein Standardparameter bei der Erstellung von Metaanalysen sein, den bis jetzt allerdings nur wenige Studien berücksichtigen. Die Abbruchrate ist ein geeigneter Parameter, um sowohl Effektivität als auch Verträglichkeit zwischen Pharmako- und Psychotherapie zu vergleichen. Leider untersuchten nur 36% der eingeschlossenen Metaanalysen diesen Parameter (Tabelle 2). Weiterhin wurden die Abbruchraten in 693 Einzelstudien, die medikamentöse und psychotherapeutische Therapien mit einer Vergleichsgruppe untersucht haben, extrahiert. Dabei zeigte sich eine höhere Abbruchrate bei medikamentösen Studien (29% vs. 18%) (Abbildung 6).

Psychotherapeutische Verfahren können potentiell die Ursache einer Erkrankung heilen, so dass nach Ende einer Psychotherapie die Effekte persistieren. In der Tat zeigten die wenigen Metaanalysen, die Follow-up-Daten analysierten, dass die Effekte auch nach Ende der Behandlung konstant blieben (Abbildung 9). Allerdings standen zu wenige Daten zur Verfügung, um diese These statistisch zu belegen. Keine medikamentöse Metaanalyse versuchte Daten nach Ende der Behandlung zu gewinnen. Auch im Bereich der individuellen Studien unternahmen nur 5% der Pharmakotherapiestudien einen Versuch diese Daten zu erheben. Die großen Effektstärken in der Rückfallprophylaxe (Mittlere  $SDM=0,66$ ) zeigten, dass sogar davon auszugehen ist, dass, wenn einmal begonnen, die medikamentöse Therapie unbedingt fortgeführt werden sollte. In der Literatur werden analog zur Rezeptorsensibilisierung durch Protonenpumpeninhibitoren sogenannte Supersensitivitätspsychosen diskutiert. Hier wird vermutet, dass die Gabe von Neuroleptika als Dopaminrezeptorantagonisten, zu einer generellen Erhöhung der Dopaminrezeptoren im synaptischen Spalt führt, wodurch eine erhöhte Empfindlichkeit für psychotische Symptome entsteht. Während also die medikamentöse Behandlung fortgesetzt werden muss, um einen Rückfall zu verhindern, bietet die Psychotherapie eine deutlich bessere Perspektive.

Sofern untersucht, fanden sich in der Hälfte der Pharmakotherapiestudien Hinweise auf Publikationsbias im Gegensatz zu einem Viertel im Bereich der Psychotherapie. Dieses Phänomen ist seit langem bekannt (Egger et al., 1997). In einem systematischen Review bezüglich der medikamentösen Therapie von Depressionen fand sich eine  $SDM$  von 0,3 im Vergleich zu 0,4, wenn alle bei der Food and Drug Administration eingereichten Daten und nicht nur die öffentlich publizierten Studien verwendet wurden (Turner et al., 2008). Allerdings finden sich auch bei psychotherapeutischen Studien durchaus Hinweise auf Publikationsbias. Cuijpers und Kollegen konnten in einer Metaanalyse zur Psychotherapie

bei Depression zeigen, dass nach einer statistischen Anpassung für Publikationbias sich die SDM von 0,67 auf 0,42 reduzierte (Cuijpers et al., 2010a).

#### **5.4. Gründe für sinkende Effektivität psychiatrischer Therapien im Verlauf der Zeit**

Sowohl in Psychotherapie- als auch in Pharmakotherapie-Metaanalysen fand sich eine Abnahme der Effektstärke im Zeitverlauf (Abbildung 12). Um den systematischen Ansatz zu gewährleisten, wurde jeweils die aktuellste Metaanalyse ausgewählt. Falls allerdings auch ältere Metaanalysen zur Verfügung standen, wurde eine Analyse über den Verlauf der Effektstärken über die Zeit durchgeführt. Dabei zeigte sich auch für die einzelnen Erkrankungen, dass die Wirksamkeit sowohl von Psycho- als auch Pharmakotherapie im Verlauf abnahm. Dieser Effekt ergab sich auch in großen Einzelstudien. Eine Cochrane Übersichtsarbeit zur Wirksamkeit von Amitriptylin fand eine Effektstärke von SDM 0,63 (Leucht et al., 2012a), wohingegen eine neuere Arbeit über trizyklische Antidepressiva mit SDM 0,35 eine deutlich niedrigere Effektstärke fand (Furukawa et al., 2007). Während in der ersten großen Studie zu Zwangserkrankungen 1991 die Hälfte der Clomipramingruppe reagierte, waren es in der Placebogruppe nur 5% (Clomipramin Study Group, 1991). Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse fand deutlich niedrigere Effektstärken, sowohl für neue SSRIs als auch Clomipramin (SDM=0,31 bzw. 0,48) (Ackerman and Greenland, 2002). Die große Schizophreniestudie des National Institute of Mental Health in den USA (publiziert 1964) berichtete von einer Responderrate von 69% in der Neuroleptikagruppe im Vergleich zu 24% in der Placebogruppe (NNT=2, SDM=1,31) (Guttmacher, 1964). Warum die Effektstärken im Verlauf der Zeit kleiner werden, bleibt aktuell unklar.

Die Gründe für dieses Phänomen sind bisher nur zum Teil aufgeklärt. Die Methodik älterer Metaanalysen und der darin eingeschlossenen Studien ist möglicherweise weniger gut entwickelt. Andererseits gibt es bei modernen Studien andere Probleme, wie der Einschluss von schwer kranken suizidalen Patienten, da diese oft von den Protokollen aus ethischen Gründen ausgeschlossen werden. Studien mit solchen Patienten könnten zu deutlich größeren Unterschieden zwischen Medikament und Placebo führen. Da heutzutage viele effektive Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, ist es schwierig, Patienten für die Teilnahme an einer Studie zu motivieren. Außerdem sind die Patienten oft chronisch krank und im Gegensatz zu denen in älteren Studien bereits vorbehandelt. Wie bereits diskutiert, gibt es besonders in den USA Studienteilnehmer, die sich ironisch genannt, als „symptomatische“ Freiwillige auf Anzeigen hin für eine Studie bewerben, um eine kostenlose Medikation zu erhalten. Da diese Patienten oft nicht „richtig“ krank sind, führen sie häufig zu einer Erhöhung der Placeboansprechrate. Weiterhin hatten ältere Studien oft kleinere Fallzahlen und die Methodik war weniger entwickelt (Verblindung, Skalen, Monitoring, statistische Methoden). Außerdem ist davon auszugehen, dass damals ein deutlich höherer



Publikationsbias bestand, da dieses Phänomen erst in den letzten zwei Dekaden entdeckt und versucht wurde dagegen anzugehen. Ursachen für den deutlichen Anstieg der Placeboansprechrate und den Rückgang der Verum-Response sollten in zukünftigen Forschungsarbeiten untersucht werden.

## **5.5. Limitationen**

Auf Grund der Neuartigkeit dieses Ansatzes gab es keine vorbestehende Methodik oder Systematik, die verwendet werden konnte. Um eine möglichst große Objektivität zu gewährleisten und das Vorgehen nachvollziehbar zu machen, wurde vor Beginn der Arbeit ein Protokoll der Vorgehensweise online zur Verfügung gestellt (Anhang 1). Dadurch waren von Anfang an alle Schritte nachvollziehbar. Trotz aller Bemühungen waren einige Kritikpunkte nicht zu beseitigen. Am kritischsten ist sicher die Auswahl der Metaanalysen zu sehen. Um dem entgegenzuwirken, wurde dieser Prozess durch detaillierte Flussdiagramme reproduzierbar dargestellt (Anhang 2). Insgesamt hängt die Qualität der Metaanalysen von der Qualität der eingeschlossenen individuellen Studien ab. Für die Erhaltung einer Systematik wählten wir immer die aktuellsten systematischen Übersichtsarbeiten aus. Manchmal waren ältere Übersichtsarbeiten von höherer methodischer Qualität, allerdings hätten die Daten nicht mehr dem aktuellen Wissensstand entsprochen. Auch wenn andere Forscher andere Metaanalysen ausgewählt hätten, erscheint es unwahrscheinlich, dass essentiell andere Schlussfolgerungen gezogen worden wären.

Teilweise ist die Präsentation der Ergebnisse nicht durchgehend konsistent, da die Originalarbeiten die Ergebnisse in unterschiedlichen Formaten angeben (z. B. Ansprechraten oder Mittelwerte einer Ratingskala). Hier wurde versucht, durch eine Umwandlung der Effektstärken in die standardisierte Differenz der Mittelwerte eine bessere Vergleichbarkeit herzustellen. Allerdings sind diese Umrechnungen nicht als exakte Werte, sondern eher als Schätzungen zu verstehen, die Tendenzen aufzeigen können.

Für eine bessere Übersichtlichkeit wurden immer Medikamentengruppen (z. B. Antidepressiva) und nicht einzelne Medikamente (z. B. Citalopram) untersucht, da davon ausgegangen wurde, dass die Autoren der Originalarbeiten die Daten nach sorgfältiger Überlegung zusammengefasst haben.

Untergruppen wie z. B. Depression bei älteren Menschen wurden nicht untersucht. Dies erscheint sinnvoll, da gerade in Untergruppen andere Wirkungen, aber insbesondere auch Nebenwirkungen auftreten können. Auch Medikamentenkombinationen, insbesondere Add-on-Therapien, wie z. B. Lithium in der Depressionsbehandlung, wurden nicht mit einbezogen. Durch den Einschluss dieser Gruppen und Interventionen wäre der systematische Ansatz der Untersuchung verloren gegangen.

In den letzten Jahren gab es wichtige Weiterentwicklungen im Bereich der kognitiven Verhaltenstherapie, gerade im Bereich der schwer therapierbaren Erkrankungen, wie z. B. chronischer Depression (Kahl et al., 2012). Trotz vielversprechender Tendenzen ist die Datenlage noch ungenügend, so dass sich diese Arbeit auf die in den Leitlinien empfohlenen Psychotherapien beschränkt. Insgesamt zeigte sich, dass deutlich weniger Metaanalysen psychodynamische als verhaltenstherapeutische Verfahren untersuchten. Auch wenn aktuell immer wieder gefordert wird, die Nebenwirkungen von Psychotherapie, wie Zustandsverschlechterung oder Ende einer Beziehung zu untersuchen, wurde dies nicht durchgeführt, da dies den Rahmen der Arbeit gesprengt hätte (Linden, 2012). Andererseits ist das Nebenwirkungsprofil der Psychotherapien sicher ein großer Vorteil, da alle Medikamente zum Teil schwere Nebenwirkungen haben.

## 6. Zusammenfassung

Im Gebiet der Psychiatrie herrscht seit Jahren eine große Debatte über die Wirksamkeit von Psycho- und Pharmakotherapie. Zusätzlich wird diskutiert, welche Therapie am besten angewandt werden sollte. Gleichzeitig gab es gerade in den letzten beiden Jahrzehnten große Fortschritte auf dem Gebiet der evidenzbasierten Medizin, die es ermöglichen, Therapien nach standardisierten Kriterien systematisch zu untersuchen. Allerdings liegt für psychiatrische Therapieverfahren bisher keine Arbeit vor, die versucht, systematisch die Wirksamkeit aller psychiatrischen Therapieformen zu vergleichen.

Daher war es Ziel dieser Arbeit, erstmalig die Wirksamkeit psychotherapeutischer und medikamentöser Therapien in einer systematischen Übersichtsarbeit darzustellen. Weiterhin wurden psychotherapeutische und medikamentöse Studien auf qualitative Unterschiede hin analysiert.

Hierfür wurden 24 psychiatrische Erkrankungen untersucht. Nach einer systematischen Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, PsycINFO und der Cochrane Library konnten 69 systematische Übersichtsarbeiten einbezogen werden, die 949 Studien mit insgesamt 143275 Patienten analysierten. Die mittlere Effektstärke betrug 0,54, so dass psychiatrische Therapien ähnlich wirksam sind wie Medikamente aus dem Bereich der somatischen Medizin (Leucht et al., 2012b) (Abbildung 1). Die Effektstärken für Psychotherapie waren mit  $SDM=0,59$  höher als bei Pharmakotherapie  $SDM=0,50$ . Allerdings konnten Direktvergleiche diesen Trend nicht konsistent bestätigen (Abbildung 2). Interessanterweise zeigt die Behandlung psychischer Erkrankungen im Kindesalter mit einer  $SDM$  von 0,81 deutlich größere Effekte als Therapien im Erwachsenenalter mit einer  $SDM$  0,50. Möglichen Erklärungen für dieses Phänomen sollte unbedingt in weiteren Studien nachgegangen werden. In weiteren Analysen wurde deswegen nach methodischen Unterschieden gesucht, die die höheren Effektstärken im Bereich der Psychotherapie erklären könnten. Pharmakotherapiestudien waren deutlich häufiger verblindet, verwendeten geeignete Kontrollgruppen und Intention-to-treat Analysen (Abbildung 6). Psychotherapiestudien hatten dafür niedrigere Abbruchraten und stellten mehr Follow-up-Daten zur Verfügung. Im Bereich der Psychotherapie wurde oft eine Warteliste als Kontrollgruppe verwendet. Dabei konnten Subgruppenanalysen zeigen, dass Wartelistenkontrollen generell signifikant größere Effektstärken als Placebokontrollen erreichten (Abbildung 8). Generell hatten sowohl Metaanalysen als auch individuelle Studien aus dem Bereich der Psychotherapie signifikant kleinere Fallzahlen (Abbildung 5). Weiterhin konnte bewiesen werden, dass die Effektstärke mit steigender Teilnehmerzahl abnahm (Abbildung 11), so dass höhere Effektstärken der Psychotherapie evtl. durch die niedrigeren Teilnehmerzahlen erklärt werden können. Wurden die Effektstärken der aktuellen

Metaanalysen mit den Ergebnissen älterer Studien verglichen, zeigte sich eine Abnahme der Effektstärken im Verlauf der Zeit (Abbildung 12a+b).

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass sowohl mit psychotherapeutischen als auch mit medikamentösen Verfahren wirkungsvolle Interventionsmöglichkeiten zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen zur Verfügung stehen. Allerdings sind auf Grund methodischer Unterschiede zwischen Pharmako- und Psychotherapiestudien indirekte Vergleiche der Effektstärken problematisch. Leider existieren nur wenige qualitativ hochwertige randomisiert kontrollierte Studien, die medikamentöse mit psychotherapeutische Verfahren direkt vergleichen, weswegen die Überlegenheit des einen oder anderen Therapieverfahrens für die spezifischen Erkrankungen aktuell nicht abschließend geklärt werden kann. Erfreulicherweise können aber bei der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen medikamentöse und psychotherapeutische Verfahren kombiniert werden. Dies erscheint durchaus sinnvoll, da die Analyse der Vergleiche von Kombinations- zu Monotherapie ergeben hat, dass eine kombinierte Therapie durchgehend bessere Ergebnisse erzielt als eine Behandlung mit Psychotherapie oder Medikamenten alleine (Abbildung 3).

Generell sind psychiatrische Erkrankungen schwer zu therapieren, sodass keine Zeit mit ideologischen Streitigkeiten zwischen Anhängern verschiedener Therapieformen verschwendet werden sollte. Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten sowohl von medikamentösen als auch von psychotherapeutischen Verfahren eindeutig profitieren. Die zukünftige Forschung sollte sich darauf konzentrieren, wie die beiden Verfahren am besten kombiniert werden können, um die maximalen synergistischen Effekte zu erreichen.

## 7. Literaturverzeichnis

- Acarturk, C., Cuijpers, P., van Straten, A., de Graaf, R. Psychological treatment of social anxiety disorder: a meta-analysis. *Psychol Med* (39) 2009, 241-54.
- Ackerman, D. L., Greenland, S. Multivariate meta-analysis of controlled drug studies for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* (22) 2002, 309-17.
- Amato, L., Minozzi, S., Davoli, M., Vecchi, S., Ferri, M. M., Mayet, S. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* ((4)) 2008, CD004147.
- American Psychiatric Association "Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR", American Psychiatric Association, Washington, DC, 2000
- Bacaltchuk, J., Hay, P. Antidepressants versus placebo for people with bulimia nervosa. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, CD003391.
- Baethge, C., Assall, O. P., Baldessarini, R. J. Systematic Review of Blinding Assessment in Randomized Controlled Trials in Schizophrenia and Affective Disorders 2000-2010. *Psychother Psychosom* (82) 2013, 152-160.
- Bandelow, B., Seidler-Brandler, U., Becker, A., Wedekind, D., Ruther, E. Meta-analysis of randomized controlled comparisons of psychopharmacological and psychological treatments for anxiety disorders. *World J Biol Psychiatry* (8) 2007, 175-87.
- Barbui, C., Furukawa, T. A., Cipriani, A. Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: a systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials. *CMAJ* (178) 2008, 296-305.
- Bech, P., Ciadella, P., Haugh, M. C., Birkett, M. A., Hours, A., Boissel, J. P., Tollefson, G. D. Meta-analysis of randomised controlled trials of fluoxetine v. placebo and tricyclic antidepressants in the short-term treatment of major depression. *British Journal of Psychiatry* (176) 2000, 421-428.
- Birks, J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, CD005593.
- Bisson, J., Andrew, M. Psychological treatment of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* ((3)) 2007.
- Bloch, M. H., Landeros-Weisenberger, A., Dombrowski, P., Kelmendi, B., Wegner, R., Nudel, J., Pittenger, C., Leckman, J. F., Coric, V. Systematic review: pharmacological and behavioral treatment for trichotillomania. *Biol Psychiatry* (62) 2007, 839-46.
- Borenstein, M. H. L., Higgins J. P. T., Rothstein H. Comprehensive Meta-Analysis Version 2, Biosstat, New York, 2006
- Bradley, R., Greene, J., Russ, E., Dutra, L., Westen, D. A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD. *Am J Psychiatry* (162) 2005, 214-27.
- Buscemi, N., Vandermeer, B., Friesen, C., Bialy, L., Tubman, M., Ospina, M., Klassen, T. P., Witmans, M. The efficacy and safety of drug treatments for chronic insomnia in adults: A meta-analysis of RCTs. *Journal of General Internal Medicine* (22) 2007, 1335-1350.
- Cade, J. F. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust* (2) 1949, 349-52.
- Carlsson, A., Lindqvist, M. Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on Formation of 3-methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* (20) 1963, 140-4.
- Castells, X., Ramos-Quiroga, J. A., Bosch, R., Nogueira, M., Casas, M. Amphetamines for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, CD007813.
- Cheng, J. Y. W., Chen, R. Y. L., Ko, J. S. N., Ng, E. M. L. Efficacy and safety of atomoxetine for attention deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents-Meta-analysis and meta-regression analysis. *Psychopharmacology* (194) 2007, 197-209.
- Claudino, A. M., Hay, P., Lima, M. S., Bacaltchuk, J., Schmidt, U., Treasure, J. Antidepressants for anorexia nervosa. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, CD004365.

- Clomipramine Collaborative Study Group. Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. The Clomipramine Collaborative Study Group. *Arch Gen Psychiatry* (48) 1991, 730-8.
- Cochrane Library. (2014) *Cochrane Mental Health Group* [Online] Verfügbar: <http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html#http://www.thecochranelibrary.com/view/0/browse.html> Stand: 08.10.2014
- Cohen, J. "Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences", Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, 1988
- Colman, A. M., Norris, C. E., Preston, C. C. Comparing rating scales of different lengths: Equivalence of scores from 5-point and 7-point scales. *Psychological Reports* (80) 1997, 355-362.
- Cuijpers, P., Dekker, J., Hollon, S. D., Andersson, G. Adding psychotherapy to pharmacotherapy in the treatment of depressive disorders in adults: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* (70) 2009a, 1219-29.
- Cuijpers, P., Smit, F., Bohlmeijer, E., Hollon, S. D., Andersson, G. Efficacy of cognitive-behavioural therapy and other psychological treatments for adult depression: meta-analytic study of publication bias. *Br J Psychiatry* (196) 2010a, 173-8.
- Cuijpers, P., van Straten, A., Bohlmeijer, E., Hollon, S. D., Andersson, G. The effects of psychotherapy for adult depression are overestimated: A meta-analysis of study quality and effect size. *Psychological Medicine: A Journal of Research in Psychiatry and the Allied Sciences* (40) 2010b, 211-223.
- Cuijpers, P., van Straten, A., Schuurmans, J., van Oppen, P., Hollon, S. D., Andersson, G. Psychotherapy for chronic major depression and dysthymia: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review* (30) 2010c, 51-62.
- Cuijpers, P., Ven Straten, A., Warmerdam, L., Andersson, G. Psychotherapy versus the combination of psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of depression: A meta-analysis. *Depression and Anxiety* (26) 2009b, 279-288.
- de Maat, S., Dekker, J., Schoevers, R., De Jonghe, F. Relative efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of depression: A meta-analysis. *Psychotherapy Research* (16) 2006, 562-572.
- de Maat, S. M., Dekker, J., Schoevers, R. A., de Jonghe, F. Relative efficacy of psychotherapy and combined therapy in the treatment of depression: A meta-analysis. *European Psychiatry* (22) 2007, 1-8.
- Delay, J., Deniker, P. Chlorpromazine and neuroleptic treatments in psychiatry. *J Clin Exp Psychopathol* (17) 1956, 19-24.
- DerSimonian, R., Laird, N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* (7) 1986, 177-88.
- DGPPN. (2014) *Praxisleitlinien Psychiatrie und Psychotherapie* [Online] Verfügbar: <http://www.dgppn.de/publikationen/leitlinien/leitlinien10.html> Stand: 10.10.2014
- Donovan, M. R., Glue, P., Kolluri, S., Emir, B. Comparative efficacy of antidepressants in preventing relapse in anxiety disorders - A meta-analysis. *J Affect Disord* 2009.
- Driessen, E., Cuijpers, P., de Maat, S. C. M., Abbass, A. A., de Jonghe, F., Dekker, J. J. M. The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy for depression: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review* (30) 2010, 25-36.
- Dutra, L., Stathopoulou, G., Basden, S. L., Leyro, T. M., Powers, M. B., Otto, M. W. A meta-analytic review of psychosocial interventions for substance use disorders. *Am J Psychiatry* (165) 2008, 179-87.
- Egger, M., Davey, S. G., Schneider, M., Minder, C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* (315) 1997, 629-634.
- Eldevik, S., Hastings, R. P., Hughes, J. C., Jahr, E., Eikeseth, S., Cross, S. Meta-analysis of Early Intensive Behavioral Intervention for children with autism. *J Clin Child Adolesc Psychol* (38) 2009, 439-50.
- Fabiano, G. A., Pelham, W. E., Jr., Coles, E. K., Gnagy, E. M., Chronis-Tuscano, A., O'Connor, B. C. A meta-analysis of behavioral treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Psychol Rev* (29) 2009, 129-40.

- Faraone, S. V., Biederman, J. Efficacy of Adderall® for attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analysis. *Journal of Attention Disorders* (6) 2002, 69-75.
- Fishbain, D. A., Cutler, R. B., Rosomoff, H. L., Rosomoff, R. S. Do antidepressants have an analgesic effect in psychogenic pain and somatoform pain disorder? A meta-analysis. *Psychosom Med* (60) 1998, 503-9.
- Fisher, C. A., Hetrick, S. E., Rushford, N. Family therapy for anorexia nervosa. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, CD004780.
- Fisher, R. A. On the Interpretation of  $\chi^2$  from Contingency Tables, and the Calculation of P. *Journal of the Royal Statistical Society* (85) 1922, 87-94.
- Fossum, S., Handegard, B. H., Martinussen, M., Mørch, W. T. Psychosocial interventions for disruptive and aggressive behaviour in children and adolescents: a meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* (17) 2008, 438-51.
- Furukawa, T. A., Watanabe, N., Churchill, R. Combined psychotherapy plus antidepressants for panic disorder with or without agoraphobia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, CD004364.
- Gaffan, E. A., Tsaousis, J., Kemp-Wheeler, S. M. Researcher allegiance and meta-analysis: The case of cognitive therapy for depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* (63) 1995, 966-980.
- Geddes, J., Carney, S., Cowen, P., Goodwin, G., Rogers, R., Dearness, K., Tomlin, A., Eastaugh, J., Freemantle, N., Lester, H., Harvey, A., Scott, A. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* (361) 2003a, 799-808.
- Geddes, J. R., Carney, S. M., Davies, C., Furukawa, T. A., Kupfer, D. J., Frank, E., Goodwin, G. M. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: A systematic review. *The Lancet* (361) 2003b, 653-661.
- Gijsman, H. J., Geddes, J. R., Rendell, J. M., Nolen, W. A., Goodwin, G. M. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* (161) 2004, 1537-47.
- Glue, P., Donovan, M. R., Kolluri, S. Emir, B. Meta-analysis of relapse prevention antidepressant trials in depressive disorders. *Aust N Z J Psychiatry* (44) 2010, 697-705.
- Gøtzsche, P. C., Smith, R., Rennie, D. "Deadly medicines and organised crime: how big pharma has corrupted healthcare", Radcliffe Publishing, London, 2013
- Graubner, B. "Systematisches Verzeichnis : internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme ; 10. Revision ; German modification", Dt. Ärzte-Verl., Köln, 2008
- Greenberg, G. "Manufacturing depression : the secret history of a modern disease", Simon & Schuster, New York, 2010
- Guttmacher, M. S. Phenothiazine Treatment in Acute Schizophrenia; Effectiveness: The National Institute of Mental Health Psychopharmacology Service Center Collaborative Study Group. *Arch Gen Psychiatry* (10) 1964, 246-61.
- Hansen, R., Gaynes, B., Thieda, P., Gartlehner, G., Deveaugh-Geiss, A., Krebs, E., Lohr, K. Meta-analysis of major depressive disorder relapse and recurrence with second-generation antidepressants. *Psychiatric Services* (59) 2008, 1121-1130.
- Hay, P. P., Claudino, A. M., Kaio, M. H. Antidepressants versus psychological treatments and their combination for bulimia nervosa. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Online], 2001. Verfügbar: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003385/abstract>.
- Hay, P. P., Bacaltchuk, J., Stefano, S., Kashyap, P. Psychological treatments for bulimia nervosa and bingeing. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, CD000562.
- Hetrick, S. E., Purcell, R., Garner, B., Parslow, R. Combined pharmacotherapy and psychological therapies for post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev* (7) 2010, CD007316.
- Higgins, J., Green, S. "Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions", The Cochrane Collaboration, 2011

- Hofmann, S. G., Smits, J. A. J. Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Journal of Clinical Psychiatry* (69) 2008, 621-632.
- Holbrook, A. M., Crowther, R., Lotter, A., Cheng, C., King, D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *Canadian Medical Association Journal* (162) 2000, 225-233.
- Huhn, M., Tardy, M., Spineli, L. M., Kissling, W., Forstl, H., Pitschel-Walz, G., Leucht, C., Samara, M., Dold, M., Davis, J. M., Leucht, S. Efficacy of pharmacotherapy and psychotherapy for adult psychiatric disorders: a systematic overview of meta-analyses. *JAMA Psychiatry* (71) 2014, 706-15.
- Hunot, V., Churchill, R., Teixeira, V., Silva De Lima, M. Psychological therapies for generalised anxiety disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* ((1)) 2007.
- Ipsler, J., Stein, D. J. Systematic review of pharmacotherapy of disruptive behavior disorders in children and adolescents. *Psychopharmacology (Berl)* (191) 2007, 127-40.
- Ipsler, J. C., Kariuki, C. M., Stein, D. J. Pharmacotherapy for social anxiety disorder: a systematic review. *Expert Rev Neurother* (8) 2008, 235-57.
- Irwin, M. R., Cole, J. C., Nicassio, P. M. Comparative meta-analysis of behavioral interventions for insomnia and their efficacy in middle-aged adults and in older adults 55+ years of age. *Health Psychology* (25) 2006, 3-14.
- Jakobsen, J. C., Lindschou Hansen, J., Storebo, O. J., Simonsen, E., Glud, C. The effects of cognitive therapy versus 'treatment as usual' in patients with major depressive disorder. *PLoS One* (6) 2011, e22890.
- Jauhar, S., McKenna, P. J., Radua, J., Fung, E., Salvador, R., Laws, K. R. Cognitive-behavioural therapy for the symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis with examination of potential bias. *British Journal of Psychiatry* (204) 2014, 20-29.
- Jesner, O. S., Aref-Adib, M., Coren, E. Risperidone for autism spectrum disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* ((1)) 2007.
- Kahl, K. G., Winter, L., Schweiger, U. The third wave of cognitive behavioural therapies: what is new and what is effective? *Curr Opin Psychiatry* (25) 2012, 522-8.
- Kavirajan, H., Schneider, L. S. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol* (6) 2007, 782-92.
- Kirsch, I., Deacon, B. J., Huedo-Medina, T. B., Scoboria, A., Moore, T. J., Johnson, B. T. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* (5) 2008, e45.
- Kirsch, I., Moore, T. J., Scoboria, A., Nicholls, S. S. The emperor's new drugs: An analysis of antidepressant medication data submitted to the U.S. Food and Drug Administration. *Prevention & Treatment* (5) 2002.
- Kishi, T., Kafantaris, V., Sunday, S., Sheridan, E. M., Correll, C. U. Are antipsychotics effective for the treatment of anorexia nervosa? Results from a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* (73) 2012, e757-66.
- Kleinstauber, M., Witthoft, M., Hiller, W. Efficacy of short-term psychotherapy for multiple medically unexplained physical symptoms: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* (31) 2011, 146-60.
- Leucht, C., Huhn, M., Leucht, S. Amitriptyline versus placebo for major depressive disorder. *Cochrane Database Syst Rev* (12) 2012a, CD009138.
- Leucht, S., Arbter, D., Engel, R. R., Kissling, W., Davis, J. M. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Molecular Psychiatry* (14) (4) 2009, 429-447.
- Leucht, S., Davis, J. M. Is there a differential efficacy of new generation antipsychotic drugs? *Int J Psychiatry Clin Pract* (9) 2005, 154-6.
- Leucht, S., Hierl, S., Kissling, W., Dold, M., Davis, J. M. Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: review of meta-analyses. *Br J Psychiatry* (200) 2012b, 97-106.



- Leucht, S., Tardy, M., Komossa, K., Heres, S., Kissling, W., Salanti, G., Davis, J. M. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* (379) 2012c, 2063-71.
- Levkovitz, Y., Tedeschini, E., Papakostas, G. I. Efficacy of antidepressants for dysthymia: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry* (72) 2011, 509-14.
- Linden, M. How to Define, Find and Classify Side Effects in Psychotherapy: From Unwanted Events to Adverse Treatment Reactions. *Clin Psychol Psychother* 2012.
- Lynch, D., Laws, K. R., McKenna, P. J. Cognitive behavioural therapy for major psychiatric disorder: Does it really work? A meta-analytical review of well-controlled trials. *Psychological Medicine: A Journal of Research in Psychiatry and the Allied Sciences* (40) 2010, 9-24.
- Magill, M., Ray, L. A. Cognitive-behavioral treatment with adult alcohol and illicit drug users: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs* (70) 2009, 516-527.
- Mallinckrodt, C. H., Clark, S. W., Carroll, R. J., Molenbergh, G. Assessing response profiles from incomplete longitudinal clinical trial data under regulatory considerations. *J Biopharm Stat* (13) 2003, 179-90.
- Malmberg, L., Fenton, M. Individual psychodynamic psychotherapy and psychoanalysis for schizophrenia and severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2001, CD001360.
- Mann, H. B., Whitney, D. R. On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. 1947, 50-60.
- Mattick, R. P., Breen, C., Kimber, J., Davoli, M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* ((3)) 2009, CD002209.
- Mattick, R. P., Kimber, J., Breen, C., Davoli, M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* ((2)) 2008, CD002207.
- McShane, R., Areosa Sastre, A., Minakaran, N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, CD003154.
- Melander, H., Salmonson, T., Abadie, E., van Zwieten-Boot, B. A regulatory Apologia--A review of placebo-controlled studies in regulatory submissions of new-generation antidepressants. *European Neuropsychopharmacology* (18) 2008, 623-627.
- Mitte, K. Meta-Analysis of Cognitive-Behavioral Treatments for Generalized Anxiety Disorder: A Comparison With Pharmacotherapy. *Psychological Bulletin* (131) 2005a, 785-795.
- Mitte, K. A meta-analysis of the efficacy of psycho- and pharmacotherapy in panic disorder with and without agoraphobia. *Journal of Affective Disorders* (88) 2005b, 27-45.
- Mitte, K., Noack, P., Steil, R., Hautzinger, M. A Meta-analytic Review of the Efficacy of Drug Treatment in Generalized Anxiety Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* (25) 2005, 141-150.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* (6) 2009, e1000097.
- Moncrieff, J. Lithium revisited. A re-examination of the placebo-controlled trials of lithium prophylaxis in manic-depressive disorder. *Br J Psychiatry* (167) 1995, 569-73; discussion 573-4.
- Morrison, A. P., Hutton, P., Shiers, D., Turkington, D. Antipsychotics: is it time to introduce patient choice? *Br J Psychiatry* (201) 2012, 83-4.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. (2014). *NICE guidelines* [Online] Verfügbar: <http://guidance.nice.org.uk/CG/PublishedStand:12.12.2014>
- Olazaran, J., Reisberg, B., Clare, L., Cruz, I., Pena-Casanova, J., Del Ser, T., Woods, B., Beck, C., Auer, S., Lai, C., Spector, A., Fazio, S., Bond, J., Kivipelto, M., Brodaty, H., Rojo, J. M., Collins, H., Teri, L., Mittelman, M., Orrell, M., Feldman, H. H., Muniz, R. Nonpharmacological Therapies in Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord* (30) 2010, 161-178.

- Powers, M. B., Sigmarsson, S. R., Emmelkamp, P. M. G. A meta-analytic review of psychological treatments for social anxiety disorder. *International Journal of Cognitive Therapy* (1) 2008, 94-113.
- Reas, D. L., Grilo, C. M. Review and meta-analysis of pharmacotherapy for binge-eating disorder. *Obesity* (16) 2008, 2024-2038.
- Reuters, T., Endnote X7.0.2, Thomson Reuters, 2013
- Robinson, L. A., Berman, J. S., Neimeyer, R. A. Psychotherapy for the treatment of depression: a comprehensive review of controlled outcome research. *Psychol Bull* (108) 1990, 30-49.
- Rosa-Alcazar, A. I., Sanchez-Meca, J., Gomez-Conesa, A., Marin-Martinez, F. Psychological treatment of obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* (28) 2008, 1310-25.
- Rosner, S., Hackl-Herrwerth, A., Leucht, S., Lehert, P., Vecchi, S., Soyka, M. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010a, CD004332.
- Rosner, S., Hackl-Herrwerth, A., Leucht, S., Vecchi, S., Srisurapanont, M., Soyka, M. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010b, CD001867.
- Sanchez-Meca, J., Rosa-Alcazar, A. I., Marin-Martinez, F., Gomez-Conesa, A. Psychological treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* (30) 2010, 37-50.
- Schachter, H. M., Pham, B., King, J., Langford, S., Moher, D. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal* (165 (11)) 2001, 1475-1488.
- Shea, B. J., Hamel, C., Wells, G. A., Bouter, L. M., Kristjansson, E., Grimshaw, J., Henry, D. A., Boers, M. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol* (62) 2009, 1013-20.
- Sidor, M. M., Macqueen, G. M. Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010.
- Soomro, G. M., Altman, D., Rajagopal, S., Oakley-Browne, M. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive compulsive disorder (OCD). *Cochrane Database Syst Rev* 2008, CD001765.
- Spielmanns, G. I., Berman, M. I., Usitalo, A. N. Psychotherapy versus second-generation antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis. *J Nerv Ment Dis* (199) 2011, 142-9.
- Stein, D. J., Ipser, J. C., Seedat, S. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev* 2006, CD002795.
- Stoffers, J., Vollm, B. A., Rucker, G., Timmer, A., Huband, N., Lieb, K. Pharmacological interventions for borderline personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, CD005653.
- Stoffers, J. M., Vollm, B. A., Rucker, G., Timmer, A., Huband, N., Lieb, K. Psychological therapies for people with borderline personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev* (8) 2012, CD005652.
- The Cochrane Collaboration, Review Manager RevMan Version 5.1.6, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, 2011
- Thombs, B. D., Jewett, L. R., Bassel, M. Is there room for criticism of studies of psychodynamic psychotherapy? *Am Psychol* (66) 2011, 148-9; discussion 152-4.
- Tolin, D. F. Is cognitive-behavioral therapy more effective than other therapies? A meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* (30) 2010, 710-720.
- Trikalinos, T. A., Churchill, R., Ferri, M., Leucht, S., Tuunainen, A., Wahlbeck, K., Ioannidis, J. P. Effect sizes in cumulative meta-analyses of mental health randomized trials evolved over time. *J Clin Epidemiol* (57) 2004, 1124-30.
- Turner, E. H., Matthews, A. M., Linardatos, E., Tell, R. A., Rosenthal, R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *New England Journal of Medicine* (358) 2008, 252-260.
- Van Lieshout, R. J., MacQueen, G. M. Efficacy and acceptability of mood stabilisers in the treatment of acute bipolar depression: systematic review. *Br J Psychiatry* (196) 2010, 266-73.

- Vasilaki, E. I., Hosier, S. G., Cox, W. M. The efficacy of motivational interviewing as a brief intervention for excessive drinking: A meta-analytic review. *Alcohol and Alcoholism* (41) 2006, 328-335.
- Vieta, E., Gunther, O., Locklear, J., Ekman, M., Miltenburger, C., Chatterton, M. L., Astrom, M., Paulsson, B. Effectiveness of psychotropic medications in the maintenance phase of bipolar disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol* (14) 2011, 1029-49.
- Vita, A., De Peri, L., Sacchetti, E. Antipsychotics, antidepressants, anticonvulsants, and placebo on the symptom dimensions of borderline personality disorder: a meta-analysis of randomized controlled and open-label trials. *J Clin Psychopharmacol* (31) 2011, 613-24.
- Watanabe, N., Churchill, R., Furukawa, T. A. Combined psychotherapy plus benzodiazepines for panic disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, CD005335.
- Wolitzky-Taylor, K. B., Horowitz, J. D., Powers, M. B., Telch, M. J. Psychological approaches in the treatment of specific phobias: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review* (28) 2008, 1021-1037.
- Yildiz, A., Vieta, E., Leucht, S., Baldessarini, R. J. Efficacy of Antimanic Treatments: Meta-analysis of Randomized, Controlled Trials. *Neuropsychopharmacology* 2010.

## 8. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Übersicht aller Effektstärken der eingeschlossenen Pharmako- und Psychotherapiemetaanalysen für die Akut- und Langzeitbehandlung.....	28
<b>Abbildung 2:</b> Metaanalysen von Direktvergleichen zwischen Pharmako- und Psychotherapie.....	49
<b>Abbildung 3:</b> Metaanalysen, die Pharmako- oder Psychotherapie allein im Vergleich zur Kombinationstherapie untersuchten.....	50
<b>Abbildung 4:</b> AMSTAR-Score der Metaanalysen für Pharmako- und Psychotherapie .....	51
<b>Abbildung 5:</b> Boxplot der Teilnehmerzahl der Metaanalysen und Einzelstudien in den beiden Therapiemodalitäten.....	52
<b>Abbildung 6:</b> Methodische Charakteristika der Einzelstudien aus den Pharmako- und Psychotherapiemetaanalysen unter Verwendung des Cochrane Risk of Bias Tools ..	53
<b>Abbildung 7:</b> Subgruppenanalyse der Datenanalyse .....	57
<b>Abbildung 8:</b> Subgruppenanalyse der Kontrollgruppen.....	58
<b>Abbildung 9:</b> Follow-up Daten .....	59
<b>Abbildung 10:</b> Boxplot der Baseline Severity der Psycho- und Pharmakotherapiestudien bei Depression .....	61
<b>Abbildung 11:</b> Zusammenhang zwischen Effektstärke und Teilnehmerzahl.....	62
<b>Abbildung 12 a+b:</b> Effektstärken im Zeitverlauf .....	63

## 9. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Beschreibung der im Text verwendeten Effektstärken.....	25
<b>Tabelle 2:</b> Ausführliche Darstellung aller im Text verwendeten Studien mit Effektstärken .....	38
<b>Tabelle 3:</b> Cochrane Risk of bias Tool für die einzelnen Erkrankungen.....	55
<b>Tabelle 4:</b> Baseline Severity der Pharmako- und Psychotherapiestudien bei Depression. ....	60
<b>Tabelle 5:</b> Unterschiede in der Effektstärke zwischen „random“ und „fixed effects model“ .....	65

## 10. Anhang

### 10.1 Protokoll

# Protocol

**Version 1.0**

**8<sup>th</sup> October 2010**

Maximilian Huhn MD, Magdolna Tardy MSc, Stefan Leucht MD

**Systematic review of systematic reviews on the  
efficacy of drug treatment and psychotherapy for  
psychiatric disorders**

Authors Affiliations and Contact Adress:

Department of Psychiatry and Psychotherapy, Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar, Ismaningerstr. 22, 81675 München, Germany, maximilian.huhn@lrz.tum.de

## **1. Background**

Due to the implementation of new drugs and psychological treatments every year, medical knowledge in psychiatry has grown in exponential ways during last decades. Currently, there are more than 11000 controlled trials currently summarized in the Cochrane schizophrenia group's register.<sup>1</sup> Therefore, it is nearly impossible for someone, who is not specialized in a particular medical field, to stay updated with the development of the newest treatments/trends and modalities. The last two decades have therefore witnessed an increasing amount of systematic reviews and meta-analyses that attempted to summarize the results of single trials and are a valuable tool to help clinicians to choose the best between different treatment options. There are so many systematic reviews in the field of psychiatry these days, that it is time to present an overview on how efficacious the major treatments in psychiatry are. This appears to be important, because the efficacy of many psychotropic drugs – e.g. the use of antidepressants for major depressive disorder,<sup>2</sup> cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease<sup>3</sup> or even maintenance treatment with antipsychotics<sup>4</sup> – has recently been questioned. So has the effectiveness of psychotherapeutic treatments, in particular psychodynamic approaches. Moreover, there is a debate in the field of psychiatry as to whether patients should be treated with medication or rather with psychotherapy. In this context an overview of systematic reviews on the efficacy of psychotropic drugs and the major psychotherapeutic treatments for psychiatric disorders would be useful, but to the best of our knowledge does not exist. Such a review will provide an overview for clinicians, patients and policy makers as to what the state of the art in psychiatry is, how drug treatment and psychotherapy should be balanced and in which direction the field should go in the near future.

## **2. Objectives**

The objective is to develop a systematic review of systematic reviews on the efficacy of drug treatment and psychotherapy for psychiatric disorders.

## 3. Method

### 3.1 Criteria for considering studies for this review

#### 3.1.1 Types of studies

Systematic reviews using meta-analytical techniques to analyze the effect of psychotherapy, pharmacotherapy or combination therapy in studies dealing with major psychiatric disorders as listed below. Eligible comparisons are drugs versus placebo/no treatment, psychotherapy versus placebo/no treatment (e.g. waiting list/treatment as usual), pharmacotherapy versus psychotherapy or combination of psychotherapy and pharmacotherapy in comparison with either therapy alone, published in journals with peer-reviewed process. Studies have to include sampled population in which a primary diagnosis of a psychiatric disorder was defined by any diagnostic criteria. Languages are restricted to English, German, French and Spanish. No restrictions concerning year of publication are applied. Systematic reviews have to include at least one randomized controlled trial (RCT).

#### ***Inclusion Criteria:***

- Systematic reviews with meta-analyses including studies in randomized-controlled-trial design
- Primary therapies (e.g. antipsychotic drugs and not benzodiazepines for schizophrenia) and best established psychotherapies (usually cognitive-behavior therapy (CBT) or psychodynamic approaches)
- Participants between 18-65, except
  - Participants with Dementia
  - Participants with Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)
- Monotherapy (e.g. not antidepressant + mood stabilizer)
- Meta-analyses including psychotherapy or pharmacotherapy compared to placebo, waitlist, control group or treatment as usual
- Meta-analyses comparing psychotherapy with pharmacotherapy
- Combination of psychotherapy and pharmacotherapy in comparison with either therapy alone (e.g. combined psychotherapy plus antidepressants for panic

disorder)

- Meta-analyses dealing with acute treatment or maintenance treatment will be eligible

***Exclusion criteria:***

- Children <18 or old people >65
- Systematic reviews without meta-analysis
- Before versus after effect sizes in contrast to between interventions effect sizes
- Special subgroups (e.g. treatment of therapy refractory schizophrenia, primary care patients, elderly)
- Meta-analyses dealing with psychiatric comorbidities (depression and substance abuse) or somatic comorbidities (e.g. depression in cancer patients)
- Special and not commonly used therapy strategies (e.g. acceptance and commitment therapy)
- Group therapy only
- Incomplete presentation of results and missing data not calculable

**3.1.2 Types of diseases**

Two authors (MH and SL) identified common psychiatric diseases by reviewing the International Classification of Diseases 10<sup>5</sup> and DSM-IV manuals<sup>6</sup> for disease classes and their subgroups. They chose broad disease categories, e.g. schizophrenia in general, rather than subtypes such as delusional disorder or schizoaffective disorder. The following disorders and their associated sub-categories were selected:

1. Delirium, Dementia, and Amnestic and Other Cognitive Disorders:
  - 1.1 Dementia of the Alzheimer's Type
  - 1.2 Vascular dementia
2. Substance-Related Disorders
  - 2.1 Alcohol dependence
  - 2.2 Heroin dependence
  - 2.3 Cannabis dependence
  - 2.4 Amphetamine dependence
  - 2.5 Cocaine dependence
  - 2.6 Sedatives dependence



3. Schizophrenia and Other Psychotic Disorders
  - 3.1 Schizophrenia
  - 3.2 Schizoaffective disorder
  - 3.3 Delusional disorder
4. Mood Disorders
  - 4.1 Major depressive disorder
  - 4.2 Bipolar disorder
  - 4.3 Dysthymic disorder
5. Anxiety Disorders
  - 5.1 Panic disorder
  - 5.2 Specific phobia
  - 5.3 Social phobia
  - 5.4 Obsessive-compulsive disorder
  - 5.5 Generalized anxiety disorder
  - 5.6 Post-traumatic stress disorder
6. Somatoform Disorders
7. Eating Disorders
  - 7.1 Anorexia Nervosa
  - 7.2 Bulimia Nervosa
  - 7.3 Eating disorder not otherwise specified (e.g. Binge Eating)
8. Sleep Disorders – Primary Insomnia
9. Impulse-Control-Disorders
10. Adjustment Disorders
11. Personality Disorders
12. Disorders usually first diagnosed in Infancy, Childhood or Adolescence
  - 12.1 Pervasive developmental disorders
  - 12.2 Attention-deficit and disruptive behavior disorders

Nicotine dependence is very frequent but we did not categorize it as a psychiatric disorder.

### **3.1.3 Types of interventions**

#### ***1. Pharmacotherapies***

The primary pharmacotherapies for the respective disorders. e.g. antidepressants or benzodiazepines for panic disorder, no experimental/non standard treatments (e.g. transcranial magnetic stimulation or antipsychotic drugs for panic) and also no augmentation strategies (e.g. antipsychotic drugs added to antidepressants for panic disorder).

#### ***2. Psychotherapies***

Focus on general cognitive behavioral and psychodynamic approaches, unless other treatments were the standard treatments (e.g. cognitive training for dementia). Comparisons placebo, no specific treatment including waiting list for psychotherapy.

### **3.1.3 Types of outcome measures**

#### ***Acute treatment***

Primary, global efficacy outcomes for the disorders. Not necessarily the primary ones in the respective reviews. For example, the Beck Depression Inventory (BDI)<sup>7</sup> is a major measurement scale for depression, but if a review defined the primary outcome as drop-out due to inefficacy, then we would still extract the BDI. Not specific domains such as antipsychotics for aggression in schizophrenia and not adverse events as this would go beyond the scope of the review.

#### ***Maintenance treatment***

Relapse or deterioration as defined by the original authors

#### ***Additional data***

Additionally, we extracted the number of studies included in the meta-analysis, number of participants, mean duration, number of sessions (psychotherapy only), date of last search, assessment of heterogeneity, study quality and publication bias.

### ***Moderator variables***

- Publication year
- Effects in placebo groups compared to waitlists (psychotherapy only)
- Intention-to- treat analysis versus completers only

## **3.2 Search methods for identification of studies**

### **3.2.1 Data Sources**

The following databases were searched from inception:

Pubmed, EMBASE, and Psycinfo. Additionally we manually searched the Cochrane Library.

Included articles were scanned for cross-references and retrieved if suitable and not found before.

### **3.2.2 Search Strategy**

Search terms were meta-analy\* OR metaanaly\* OR systematic review\* combined with Medical Subject Heading Terms (MESH) and text words concerning the particular disease. We used broad search terms (e.g. anxiety disorder to look for generalized anxiety disorders) to minimize the possibility to miss relevant articles. The results of the individual data bases were then transferred to Endnote<sup>8</sup> and duplicates were eliminated. A flowchart according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Statement (PRISMA)<sup>9</sup> will be published in the final publication.

## **3.3 Data collection and analysis**

### **3.3.1 Selection of studies**

Titles and abstracts of the results were screened for relevance and suitability by two independent reviewers. If necessary, disagreements were resolved by a third reviewer. Included articles were then retrieved in full text and assessed by using our inclusion and exclusion criteria. We focused on all patients rather than subgroups (e.g. elderly) and on drug classes (e.g. selective serotonin reuptake inhibitors) rather than single drugs.

### **3.3.2 Data extraction and management**

#### ***1. Included diseases***

Decisions were made by consensus of the two reviewers.

#### ***2. Extraction***

Two review authors independently extracted data from included studies. Again, any disagreement was discussed with a third member of the review team, decisions documented and, if necessary, authors of studies were contacted for clarification.

#### ***3. Management***

Data were extracted onto simple forms

### **3.3.3 Measures of treatment effect**

Whenever calculated we used data from intent-to-treat analysis.

If studies with multiple control or treating groups reported results of comparisons with placebo, waiting list and control group separately we used all to compare the effect sizes between different controls.

#### ***1. Dichotomous data***

For binary outcomes, such as responders on the clinical global impression scale (CGI), we extracted the responder percentage in drug and placebo group the risk ratio (RR) and its 95% confidence interval (CI). If no RR was reported we extracted the odds ratio (OR). Additionally we extracted the absolute risk or response difference (ARD), the relative risk reduction (RRR) and number-needed-to-treat (NNT) based on risk in control group.

#### ***2. Continuous Data***

For continuous data (rating scales like positive and negative syndrome scale in schizophrenia (PANSS)<sup>10</sup> we extracted both the mean difference (MD) and standardised mean difference (SMD) between groups after the intervention and at follow-up. SMD is

difference in means (DM) divided by pooled standard deviation, expressing DM in standard deviation units. There are various modifications of the general form (e.g. Cohens d,<sup>11</sup> Hedges g,<sup>12</sup> which usually yield similar results.

MD keeps the original units and is intuitively to understand, if you know the original scale (e.g. kg for body weight).

SMD is useful when in the single studies of a meta-analysis different instruments are used to measure the same concept (e.g. two depression scales) or if the original unit is difficult to intuitively interpret (e.g. MD in PANSS).

### **3.4 Dealing with missing data**

In case no data was obtained we transformed the existing data to our five standard parameters (WMD/SMD/ARD/RRR/RR/NNT), or even re-calculated meta-analyses by entering single study results using Review Manager 5.0.22<sup>13</sup> or Comprehensive Meta-Analysis version 2<sup>14</sup>. If data was not shown as responder (e.g. rates of non-responders), we always recalculated and presented it that way.

### **3.5 Assessment of reporting bias and study quality**

The individual reviews were checked for reporting any methods of bias assessment (e.g. funnel plot, fail safe, etc.).

Quality assessment was done using the AMSTAR (assessment of systematic reviews) Score an 11-item checklist.<sup>15</sup>

### **3.6 Data synthesis**

We used fixed or random effects model, as done by the original authors.

## **4. Software**

Endnote X4<sup>8</sup>

Comprehensive Meta-analysis 2<sup>14</sup>

Review Manager 5.0<sup>13</sup>

Excel 2007<sup>16</sup>

## 5. Post-hoc changes to the protocol

1. For reasons of consistency we did not examine childhood diseases (e.g. ADHD, Autism etc.), but only adult ADHD. We limited our analysis of addictions to opiate and alcohol. We reserved the complex moderator variable “publication year” for a future analysis.
2. In response to a reviewer request we want to clarify that we focussed on cognitive behaviour therapy (which is a standard recommended by guidelines for many disorders) and psychodynamic approaches or other standard therapies for a given disorder (e.g. cognitive training for dementia or family therapy for anorexia), but if such were not available we used meta-analyses including all psychotherapies. Moreover, we examined guideline recommendations (mainly NICE<sup>17</sup>) to check our choices of appropriate psychotherapies.
3. We had initially planned to analyse methodological differences between pharmacological and psychotherapy research on the basis of meta-analyses. As most quality indicators were not well enough presented in the meta-analyses, we decided to do a much more thorough analysis. We retrieved all individual studies included in the meta-analyses and assessed their quality with the Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool<sup>18</sup>. This tool is based on documented scientific evidence of associations between overestimates of effect and methodological short-comings in the following domains. The following definitions were applied:
  - Appropriate randomisation (e.g. computer generated randomisation sequence)
  - Allocation concealment (e.g. voice mail system)
  - Blinding: double-blind is impossible in psychotherapy trials, but blind outcome assessment can be done, therefore this was compared with no blinding.
  - Missing outcomes: a) were dropouts and their reasons reported
    - b) was an intention-to-treat analysis performed
    - c) overall drop-out rate.

All items are rated as low, unclear and high risk of bias, where items rated as ‘unclear’ were combined with those having a ‘high risk of bias’ in the statistical analysis.

Moreover, we analysed how often follow-up data after the trial endpoint were collected.

4. In response to a reviewer request we compared the mean baseline severity in pharmacotherapy and psychotherapy trials on major depressive disorder included in Turner et al. and Cuijpers et al.<sup>19, 20</sup> Studies on other diagnoses than major depressive disorder in Cuijpers et al.<sup>20</sup> were excluded. As such an analysis requires a sufficient

number of studies for both treatment modalities it was not possible for other disorders. The following procedure was applied:

- a) The mean baseline severity of each individual study as measured by Hamilton Depression Scale (HAMD), irrespectively of the length of its version (HAMD 17 to 24 items) or the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) was extracted.
- b) As there were different HAM-D versions (17 or 24 items) and as a few studies had used the MADRS we made a simple proportional transformation of the mean baseline severity to obtain the percentage severity ranking of each individual study, allowing statistical analysis of scales with different lengths. This method has been successfully used before.<sup>21, 22</sup>
- c) We then back-calculated the mean percentage rankings to mean baseline severity in terms of HAMD-17 units.
- d) Test for statistical significant difference in baseline severity means between antidepressant and psychotherapy studies using Mann-Whitney test.
- e) In a sensivity analysis we included only those studies that were based on the HAM-D 17 to rule out that our proportional transformation method had introduced bias.

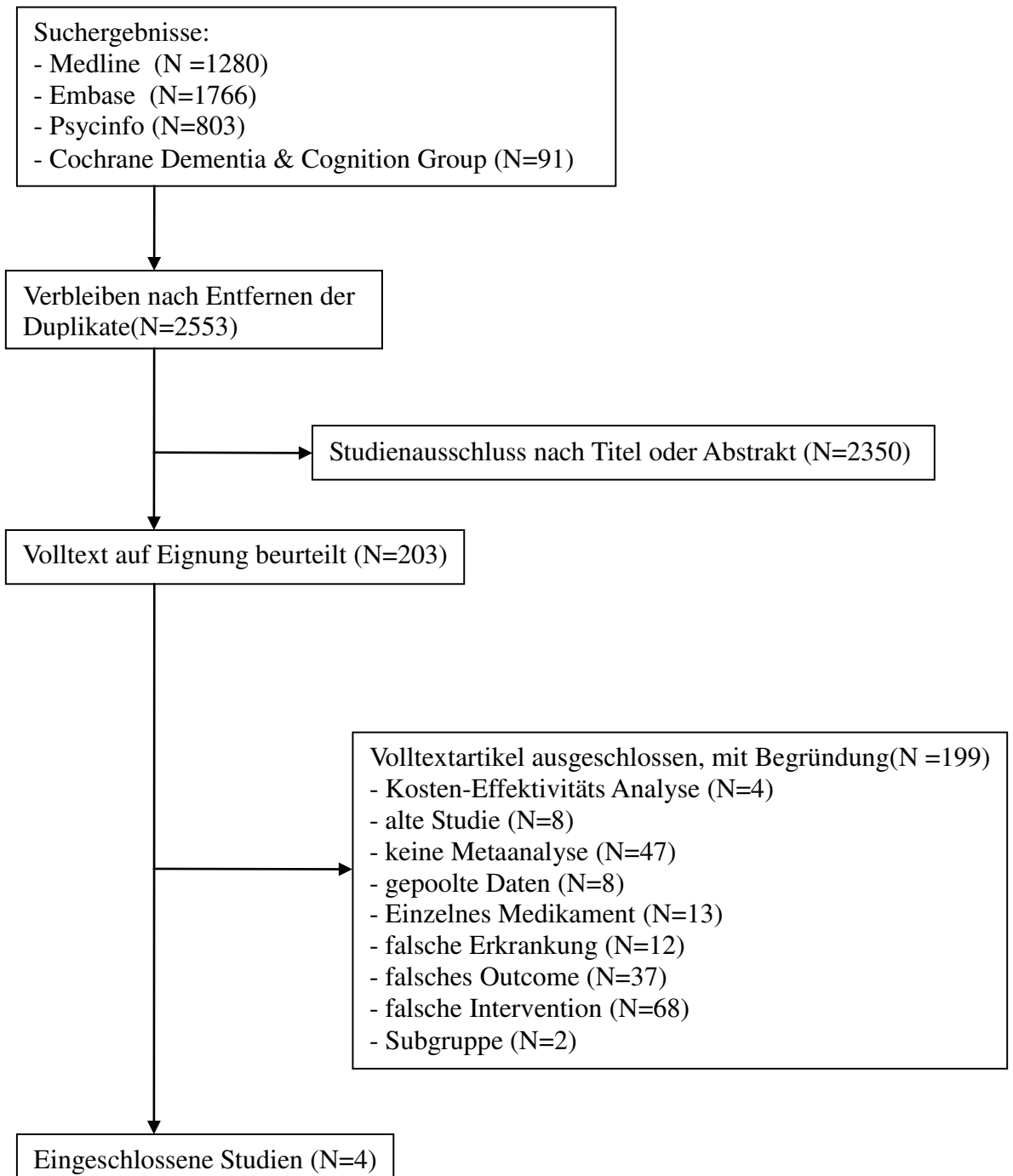
## 6. References

1. Adams CE, Coutinho E, Duggan L, et al. Cochrane Schizophrenia Group. *The Cochrane Library*. 2010.
2. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med*. 2008;5(2):e45.
3. Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ*. 2005;331(7512):321-327.
4. Moncrieff J. Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;114(1):3-13.
5. *Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien*. 7th ed: Huber, Bern; December 2009.
6. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR (Text Revision)* 4th ed: American Psychiatric Association; 2000.
7. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-571.
8. *Endnote X4* [computer program]. Version: Thomson Reuters; 2010.
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
10. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-276.
11. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd ed. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
12. Hedges LV. Distribution theory for Glass's estimator of effect size and related estimators. *Journal of Educational Statistics*. 1981;6(2):107-128.
13. *Review Manager* [computer program]. Version 5.0.22: Cochrane Collaboration; 2008.
14. *Comprehensive Meta-Analysis Version 2* [computer program]. Version: Biostat; 2005.
15. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(10):1013-1020.
16. *Excel 2007* [computer program]. Version: Microsoft Corporation; 2007.
17. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guidelines. October 14, 2013; <http://guidance.nice.org.uk/CG/Published>.
18. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011] ed: The Cochrane Collaboration; 2011.
19. Cuijpers P, Smit F, Bohlmeijer E, Hollon SD, Andersson G. Efficacy of cognitive-behavioural therapy and other psychological treatments for adult depression: meta-analytic study of publication bias. *Br J Psychiatry*. 2010;196:173-178.
20. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(3):252-260.
21. Colman AM, Norris CE, Preston CC. Comparing rating scales of different lengths: Equivalence of scores from 5-point and 7-point scales. *Psychological Reports*. 1997;80(2):355-362.
22. Agid O, Siu CO, Potkin SG, et al. Meta-Regression Analysis of Placebo Response in Antipsychotic Trials, 1970-2010. *Am J Psychiatry*. 2013.

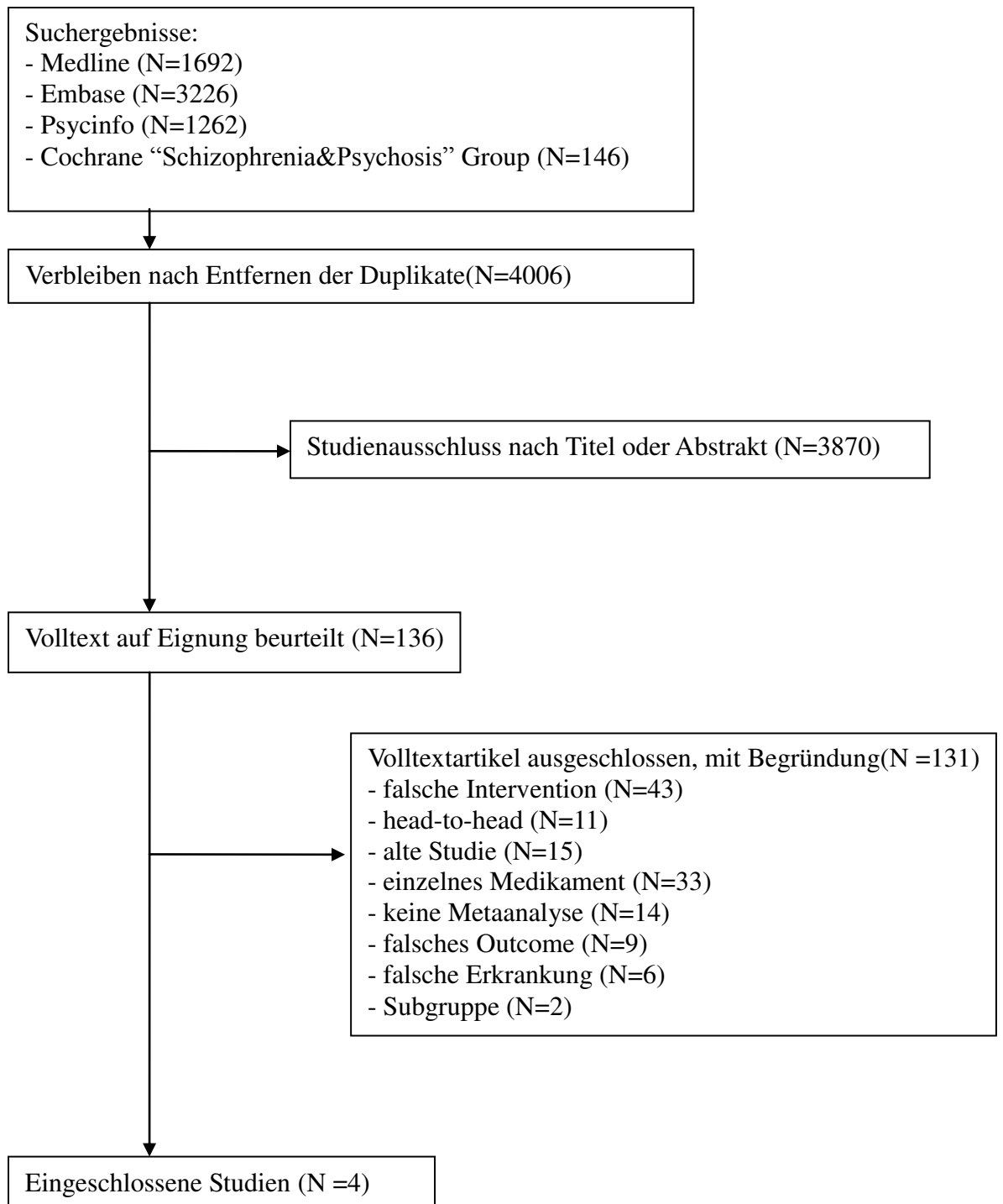


## 10.2 PRISMA-Diagramme

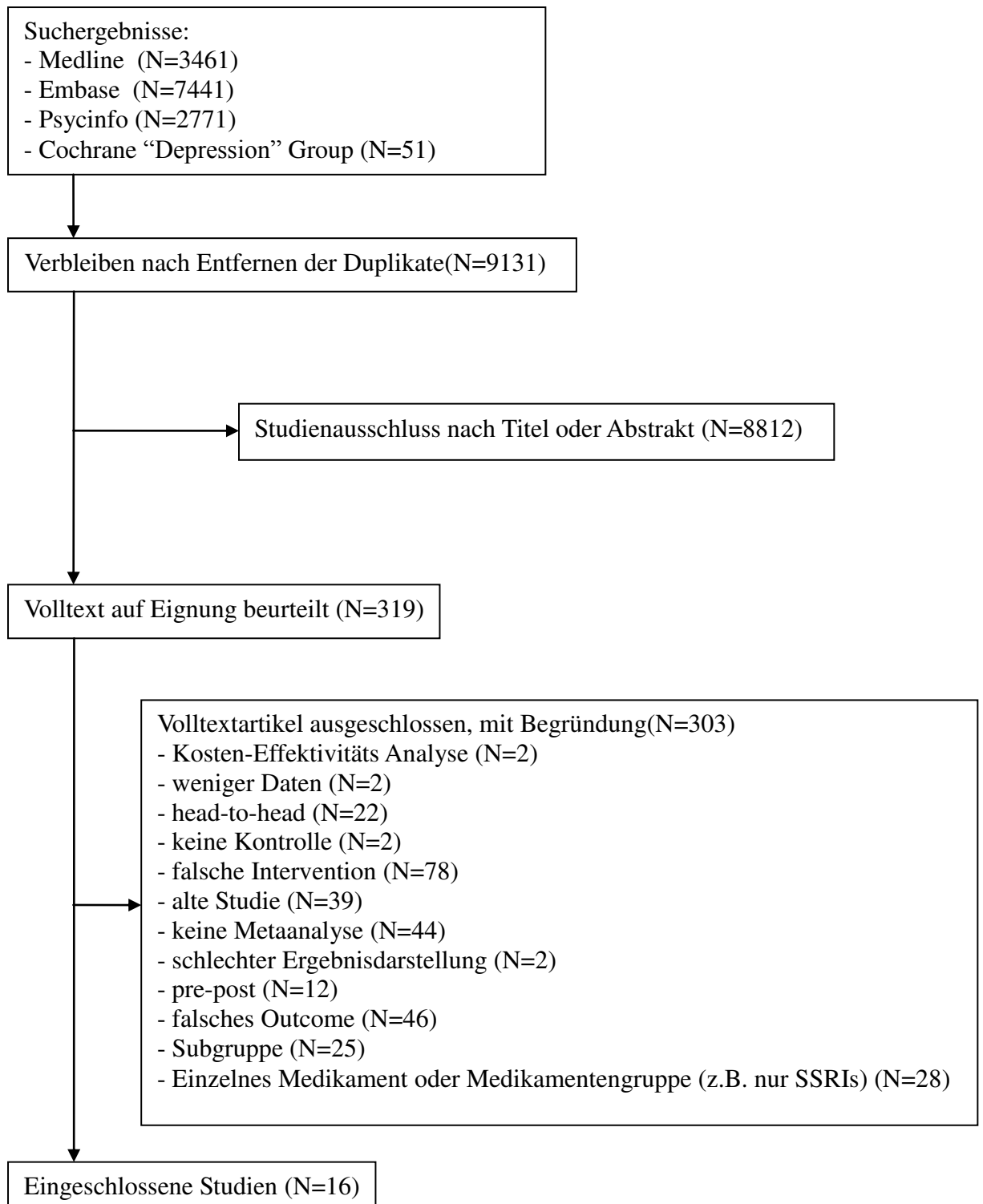
### PRISMA Diagramm 1: Demenz



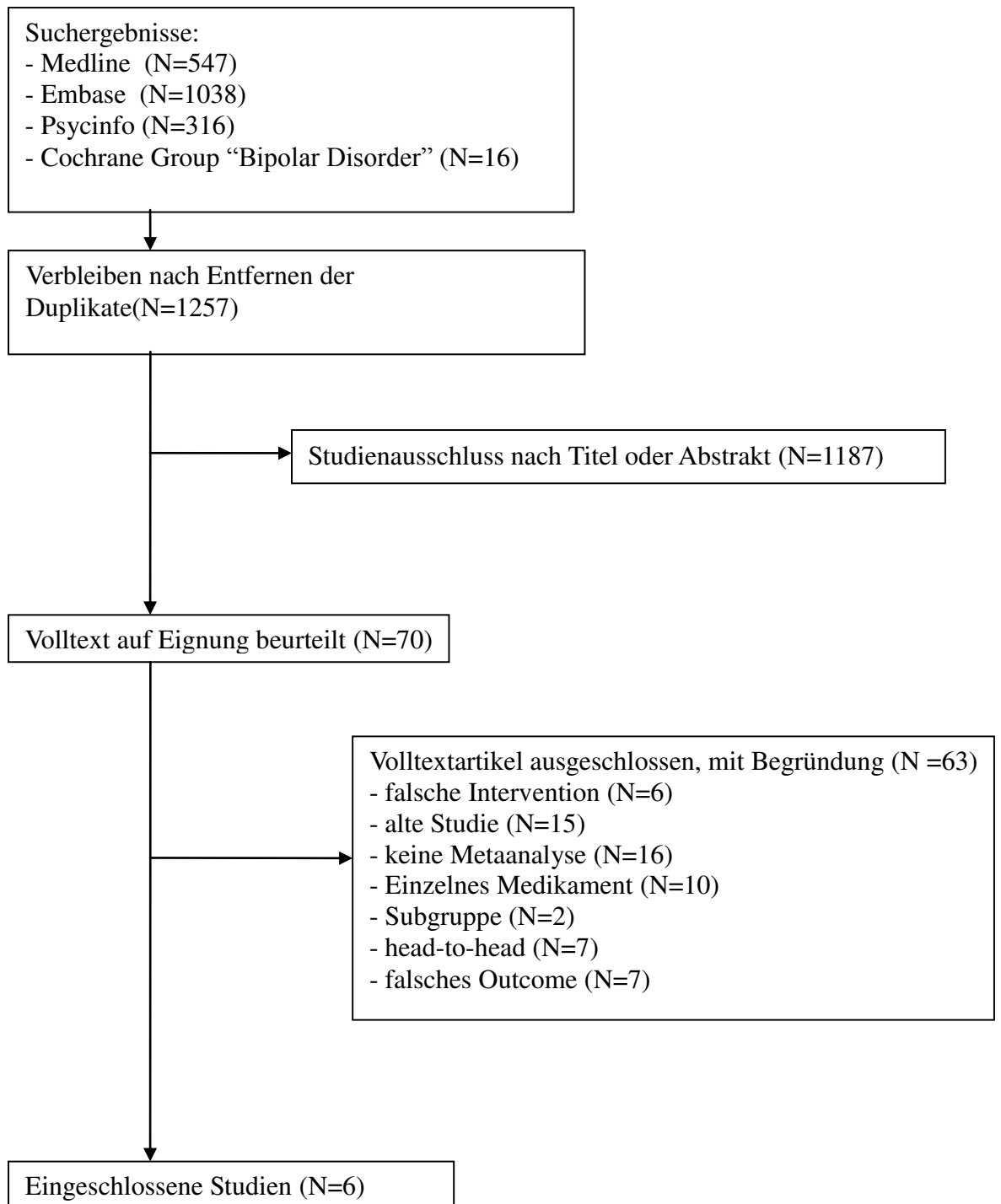
## PRISMA Diagram 2: Schizophrenie



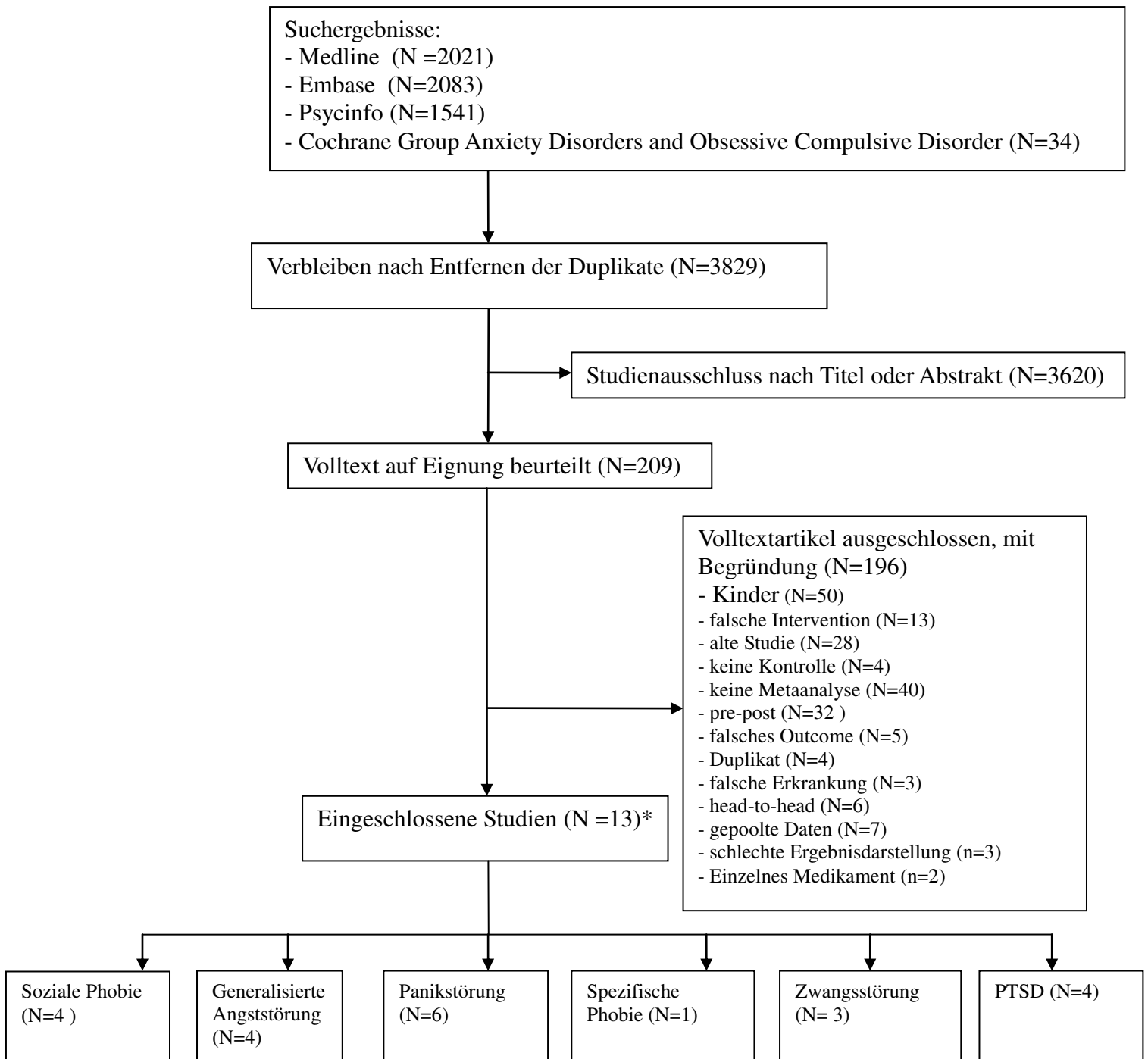
### PRISMA Diagramm 3: Depression



## PRISMA Diagramm 4: Bipolare Störungen

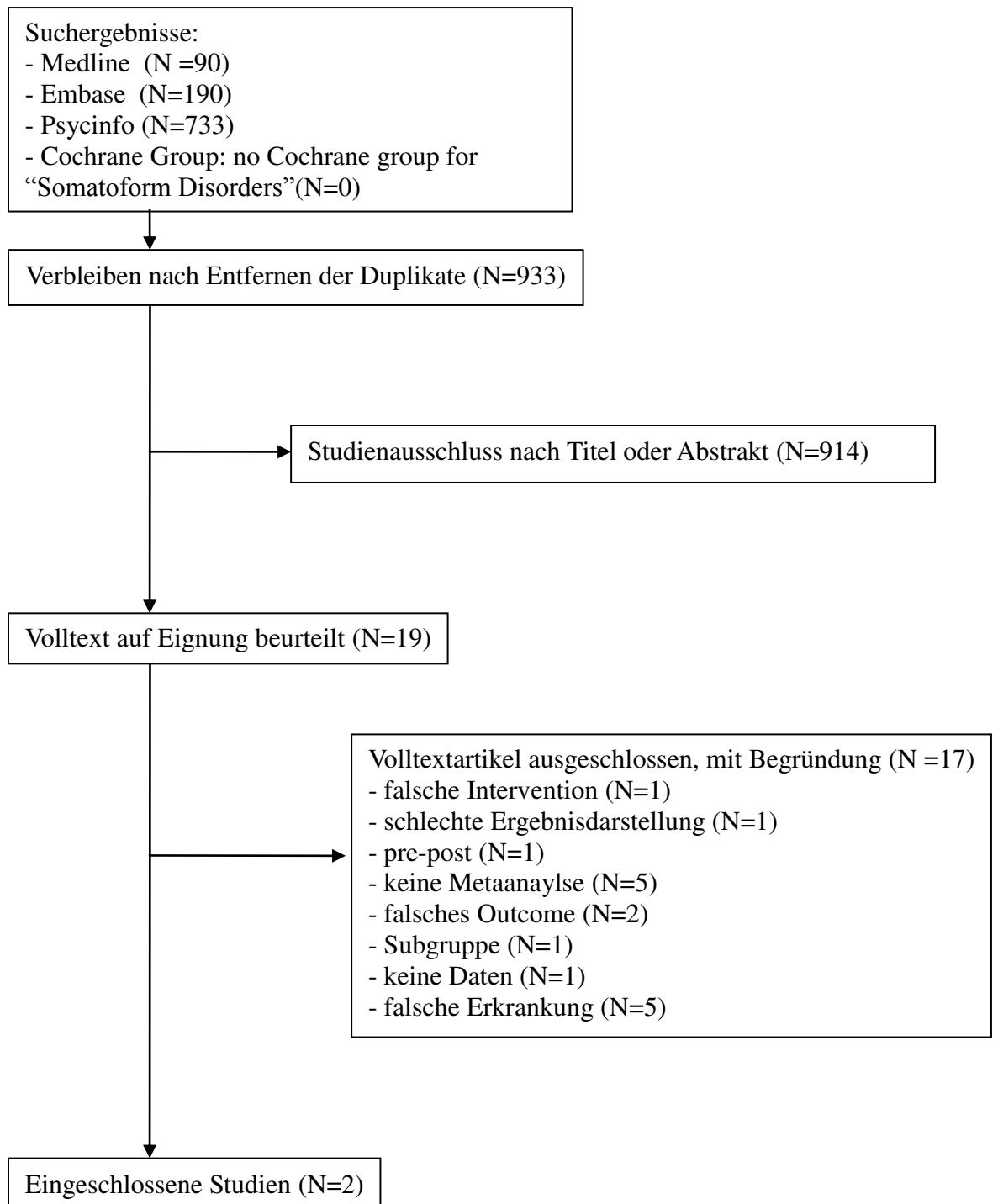


## PRISMA Diagramm 5: Angststörungen

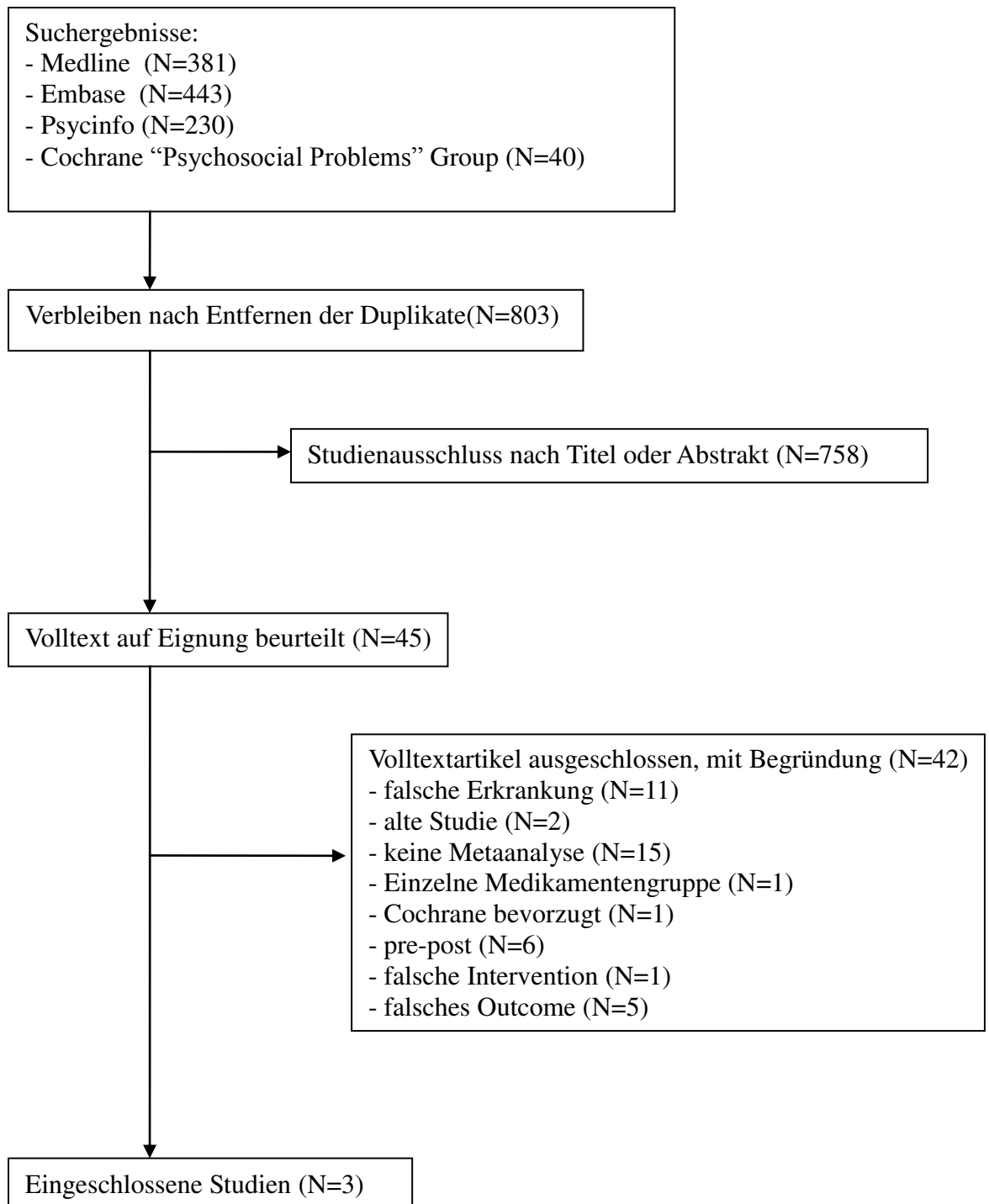


\*Manche Studien untersuchten verschiedene Angststörungen, weswegen die Summer der einzelnen Erkrankungen höher ist

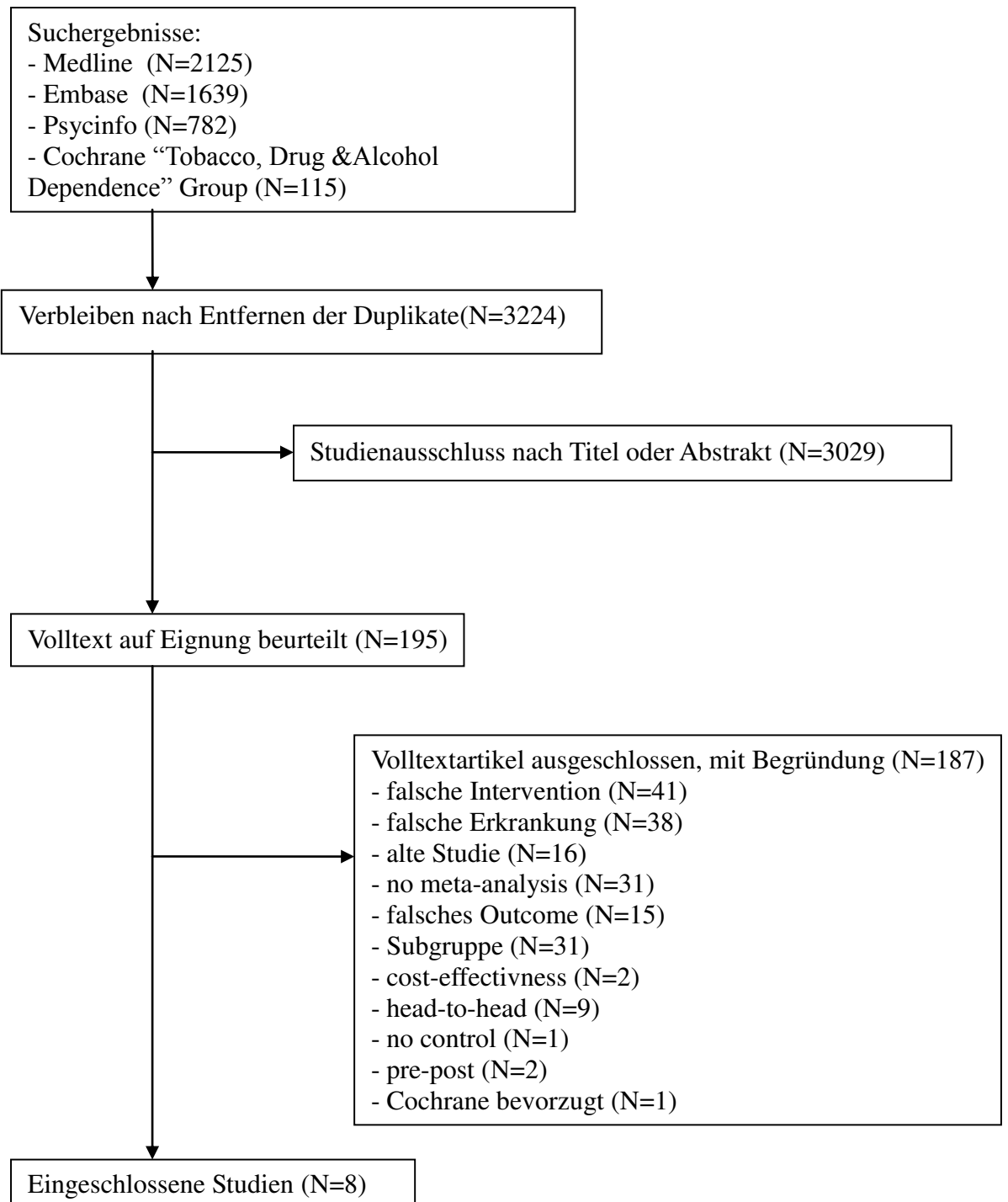
## Prisma Diagramm 6: Somatoforme Störungen



## PRISMA Diagram 7: Persönlichkeitsstörungen

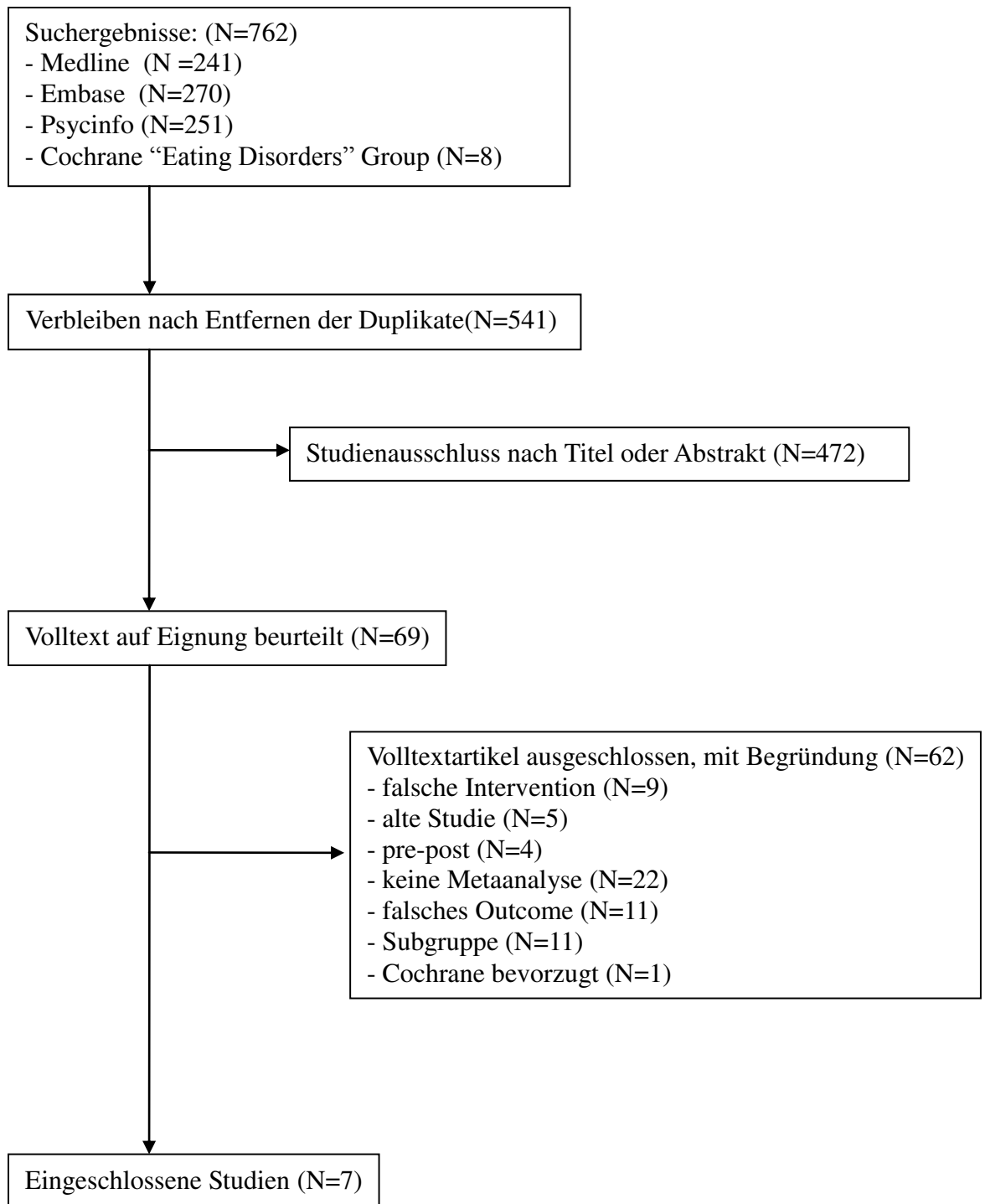


## PRISMA Diagramm 8: Sucht

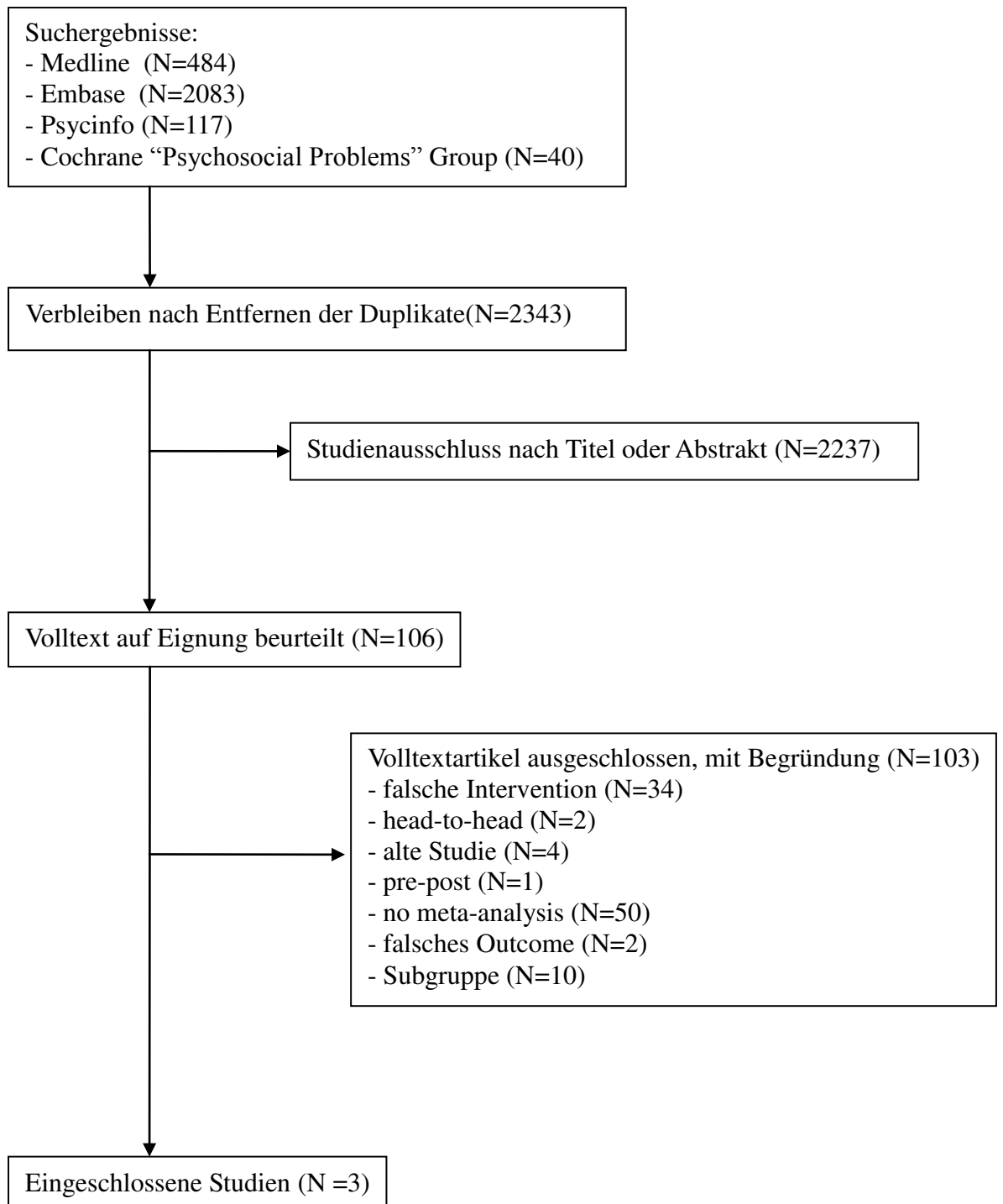




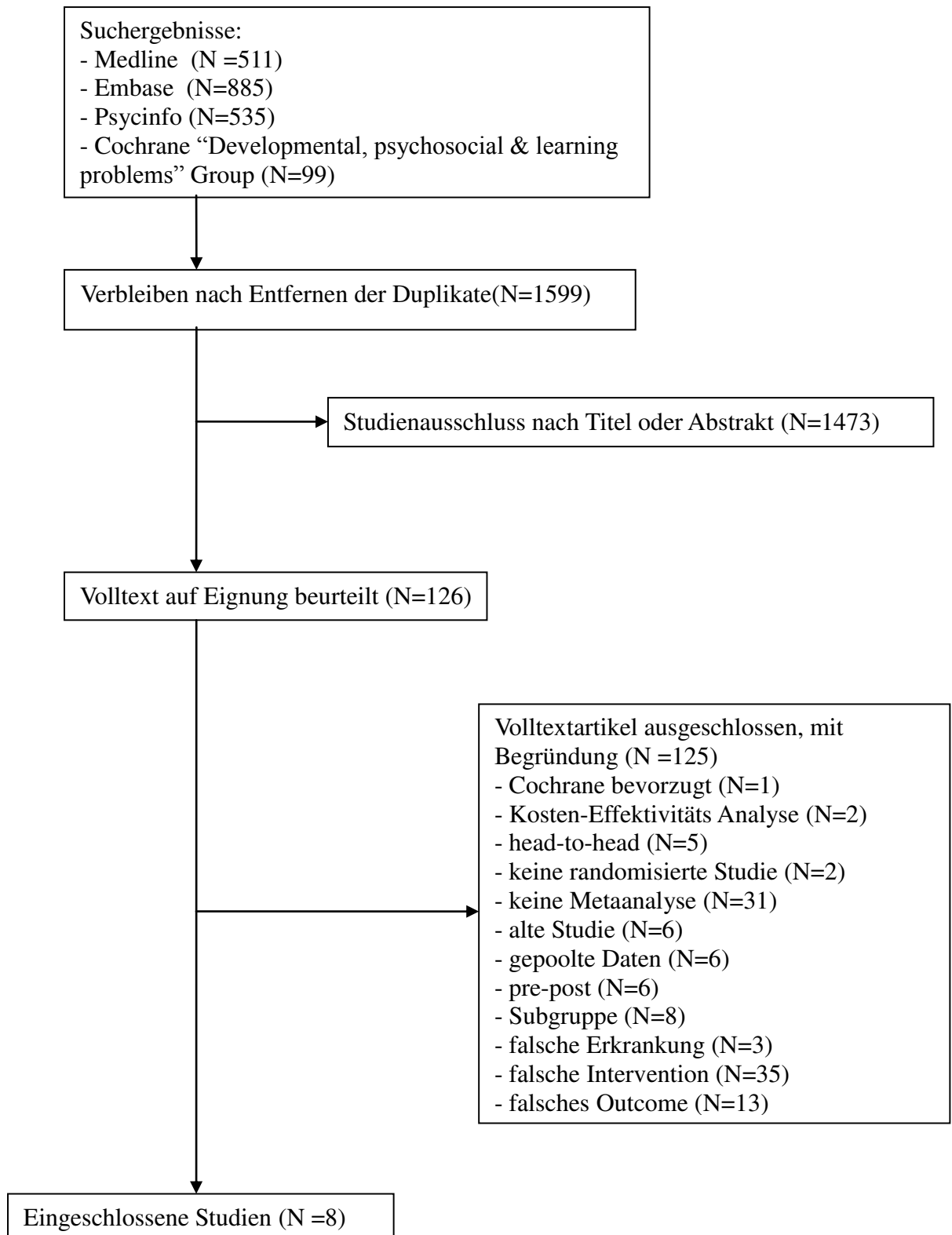
## PRISMA Diagramm 9: Esstörungen



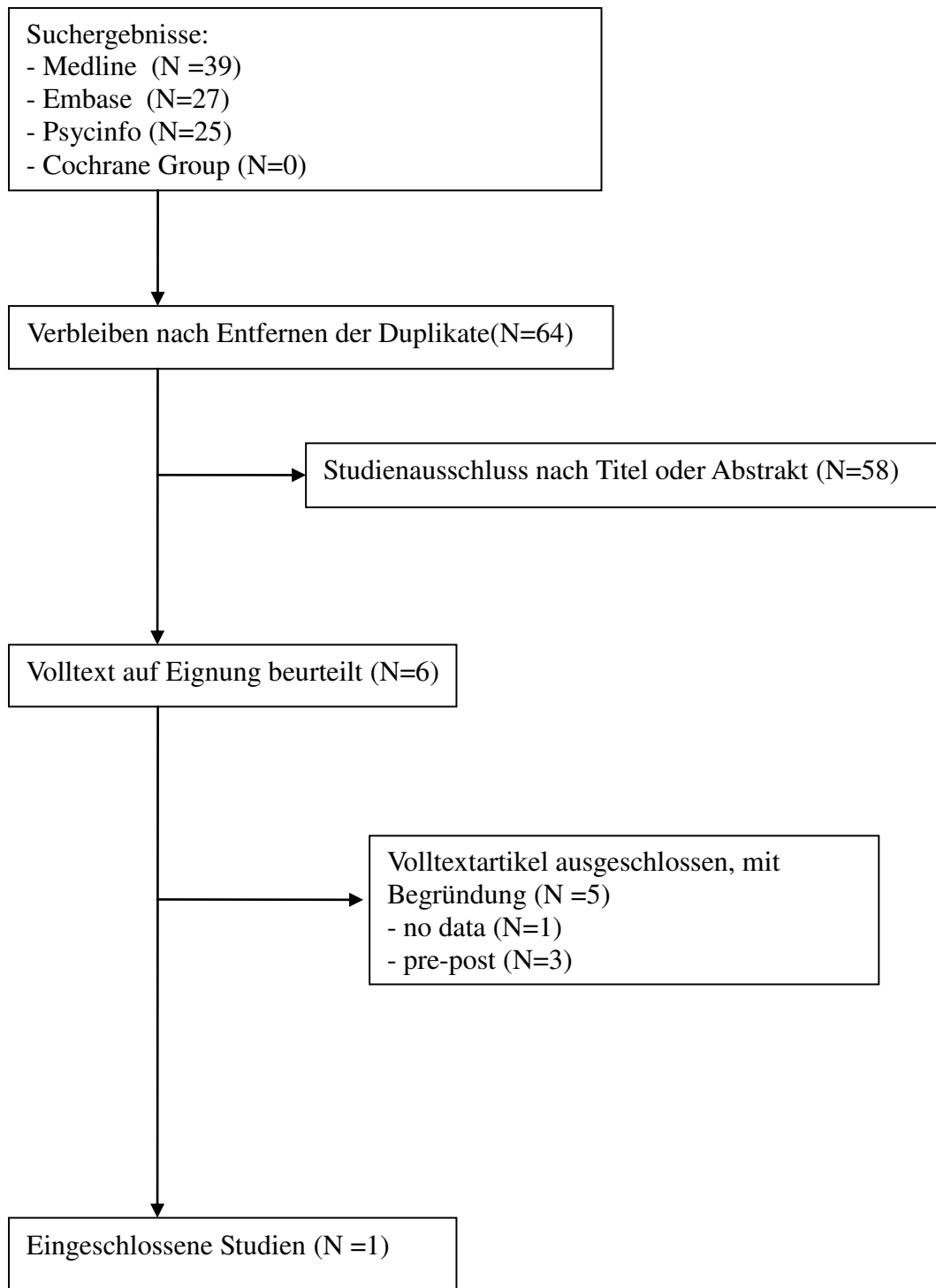
## PRISMA Diagramm 10: Schlafstörungen



## PRISMA Diagramm 11: Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter



## PRISMA Diagramm 12: Impulskontrollstörungen



## 11. Danksagung

An erster Stelle gilt mein besonderer Dank Prof. Dr. Stefan Leucht, der mir durch die Überlassung dieses Themas einen hervorragenden Einstieg in das Gebiet der evidenzbasierten Medizin ermöglicht hat. Während der gesamten Promotionsphase wurde ich von ihm durchgehend engagiert supervidiert.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Madolna Tardy, MSc, für die Unterstützung bei der Studienselektion, Datenextraktion und Bewertung der methodischen Qualität bedanken.

Ebenso danke ich Frau Dr. Myrto Samara sowohl für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung, als auch für die Hilfe bei der Datenextraktion und der Bewertung der methodischen Qualität der Studien.

Außerdem gilt mein Dank Frau Dr. Claudia Leucht und Herrn Bartosz Helfer, MSc, für die Hilfe bei der Datenextraktion und der Bewertung der methodischen Qualität der Studien.

Nicht zuletzt bedanke ich mich herzlich bei meiner Familie, insbesondere meiner Frau Anna Huhn und meiner Mutter Hiltrud Huhn, die mich während der gesamten Promotionsphase immer unterstützt und motiviert haben.