

Technische Universität München

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
des Klinikums rechts der Isar München
(Direktor: Prof. Dr. Johann Förstl)

Antipsychotika der zweiten Generation bei der Behandlung von Zwangserkrankungen - Eine systematische Übersichtsarbeit

Magdalena Meyer

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Stefan M. Leucht

2. Prof. Dr. Johann Förstl

Die Dissertation wurde am 02.02.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 18.10.2017 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	7
1.1 Evidenzbasierte Medizin.....	7
1.2 Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen.....	10
1.3 Cochrane Collaboration.....	11
1.4 Zwangserkrankung.....	14
1.4.1 Behandlung von Zwangserkrankungen.....	16
1.5 Antipsychotika der zweiten Generation (AZG).....	17
1.6 Ziel der Untersuchung.....	18
2 Methodik	19
2.1 Studienauswahl.....	19
2.1.1 Studiendesign.....	19
2.1.2 Studienteilnehmer.....	19
2.1.3 Medikamente.....	19
2.2 Studiensuche.....	20
2.2.1 Elektronische Suche.....	20
2.2.2 Sonstige Suche.....	21
2.3 Outcome-Parameter.....	21
2.3.1 Primäres Outcome.....	21
2.3.2 Sekundäre Outcomes.....	22
2.4 Datenerhebung und Analyse.....	22
2.4.1 Studienauswahl.....	22
2.4.2 Datenextraktion.....	23
2.4.3 Risiko für systematische Fehler und Publikationsbias	23
2.4.4 Kombination der einzelnen Studien.....	23
2.4.5 Cross-Over-Studien.....	25
2.4.6 Studien mit verschiedenen Dosierungen.....	25

2.4.7 Studien mit verschiedenen Interventionen.....	25
2.4.8 Unvollständige Daten.....	26
2.4.8.1 Fehlende Studienteilnehmer.....	26
2.4.8.2 Fehlende statistische Parameter.....	26
2.4.9 Heterogenität.....	27
2.5 Statistikprogramm.....	27
3 Ergebnisse.....	28
3.1 Suchergebnisse.....	28
3.2 Eingeschlossene Studien.....	28
3.2.1 Outcomes.....	30
3.2.1.1 Definition von Therapieerfolg.....	30
3.2.1.2 Beurteilungsskalen.....	30
3.2.1.3 Vorzeitiger Studienabbruch.....	32
3.2.1.4 Nebenwirkungen.....	32
3.3 Ausgeschlossene Studien.....	32
3.4 Beschreibung der Studien.....	34
3.4.1 Olanzapin versus Placebo.....	34
3.4.2 Quetiapin versus Placebo.....	35
3.4.3 Risperidon versus Placebo.....	36
3.5 Ergebnisse hinsichtlich der einzelnen Outcomes	41
3.5.1 Therapieerfolg.....	41
3.5.2 Stärke der Zwangssymptomatik gemessen mit dem mittleren Y-BOCS-Score am Studienendpunkt bzw. als Veränderung zwischen Baseline und Endpunkt.....	44
3.5.3 Stärke der Angstsymptomatik gemessen mit dem mittleren Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) Score am Studienendpunkt bzw. als Veränderung zwischen Baseline und Endpunkt.....	44
3.5.4 Ausprägung der Depressivität gemessen mittels Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) und Hamilton Depression Scale (HAM-D) Score am Studienendpunkt bzw. als Veränderung zwischen Baseline und Endpunkt.....	45

3.5.5	Frühzeitiges Ausscheiden aus den Studien.....	46
3.5.6	Tod.....	47
3.5.7	Nebenwirkungen.....	49
3.5.7.1	Mindestens eine Nebenwirkung.....	49
3.5.7.2	Extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen.....	49
3.5.7.3	Gewichtszunahme.....	51
3.5.7.4	Sedierung.....	52
3.6	Sensitivitätsanalyse.....	52
4	Diskussion.....	53
4.1	Diskussion der Ergebnisse hinsichtlich der einzelnen Outcome-Parameter.....	53
4.2	Vergleich mit anderen Übersichtsarbeiten.....	55
4.3	Einschränkungen.....	57
5	Zusammenfassung.....	60
6	Literaturverzeichnis.....	63
7	Tabellenverzeichnis.....	71
8	Abbildungsverzeichnis.....	72
9	Danksagung.....	73

- Wörtliche Zitate sind mittels Kursivschrift gekennzeichnet -

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
APA	American Psychiatric Association
AZG	Antipsychotikum/-a der zweiten Generation
CCDAN	Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Group
CCDANCTR	Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Group Controlled Trials Register
CGI-I	Clinical Global Impression – Improvement Scale
CGI-S	Clinical Global Impression – Severity Scale
CI	Konfidenzintervall
d	Tag
DSM-III/-IV/-IV-R/-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Version
EbM	Evidence-based Medicine; Evidenz-basierte Medizin
et al.	und andere
EUPATI	European Patients' Academy on Therapeutic Innovation
gg.	gegen
HAM-A	Hamilton Rating Scale for Anxiety
HAM-D	Hamilton Rating Scale for Depression
ICD-10	International Classification of Diseases, Version
ITT	Intention to treat
J	Jahre
KVT	Kognitive Verhaltenstherapie
m	Männer
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
MAOI	Monoaminoxidase-Hemmer
max.	maximal
MD	Mean Difference, Mittlerer Unterschied
mind.	mindestens
N	Anzahl an Studienteilnehmern
n.a.	nicht angegeben
NNH	Number needed to harm
NNT	Number needed to treat
OCD	Obsessive Compulsive Disorder, Zwangserkrankung
p	Signifikanzwert
RCT	randomized controlled trial/s
RR	Risk Ratio; Relatives Risiko
S.	Seite
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SNRI	Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitor
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
vgl.	vergleiche
w	Frauen
Y-BOCS	Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

1 Einleitung

1.1 Evidenzbasierte Medizin

EbM (evidence-based medicine / evidenzbasierte Medizin) ist der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten. Die Praxis der EbM bedeutet die Integration individueller klinischer Expertise mit der bestverfügbaren externen Evidenz aus systematischer Forschung. (Cochrane Deutschland | Evidenzbasierte Medizin; Sackett et al. 1996)

Was die Evidence-based Medicine von der Non-evidence-based Medicine unterscheidet, zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: Grundannahmen der „Non-evidence-based Medicine“ und „Evidence-based-Medicine“

(Berner et al. 2000, S. 174, nach Evidence-Based-Medicine-Working-Group 1992)

„Non-evidence-based Medicine“	„Evidence-based Medicine“
<i>Unsystematische Beobachtungen aus der jeweiligen klinischen Erfahrung sind die geeignete Methode, um klinisches Wissen des Praktikers hinsichtlich Prognose, diagnostischer Verfahren und der geeigneten Behandlung aufzubauen und zu erhalten.</i>	<i>Klinische Erfahrung und die Entwicklung eines “klinischen Instinkts” sind entscheidendes und unverzichtbares Rüstzeug eines kompetenten Praktikers. Systematische Beobachtung erhöht jedoch das Vertrauen in Aussagen zur Prognose, zu diagnostischen Verfahren und zu der geeigneten Behandlung. Klinische Erfahrung ist nicht frei von Fehlschlüssen.</i>
<i>Das Studium und Verständnis grundlegender pathophysiologischer Mechanismen und Prinzipien liefert ausreichende Anleitung für die klinische Praxis.</i>	<i>Das Studium und Verständnis grundlegender pathophysiologischer Mechanismen und Prinzipien ist notwendig, jedoch liefern diese keine ausreichende Anleitung für die klinische Praxis, Entscheidungen auf dieser Grundlage können falsch und unpräzise sein.</i>
<i>Die Kombination aus traditioneller Mediziner Ausbildung und gesundem Menschenverstand reicht aus, um die Wertigkeit neuer Testverfahren und Behandlungsstrategien zu beurteilen.</i>	<i>Die Kenntnis gewisser Prinzipien der klinischen Epidemiologie und Statistik ist nötig, um medizinische Literatur hinsichtlich Prognose, diagnostischer Verfahren und Behandlungsstrategien adäquat zu beurteilen.</i>
<i>Weit reichende klinische Erfahrung stellt ausreichende Autorität zur Erstellung suffizienter Behandlungsrichtlinien für die klinische Praxis dar.</i>	<i>Austausch unter Kollegen und Expertentum sind wichtige Bestandteile des klinischen Alltags, doch auch “Autoritäten” können irren.</i>

Die EbM setzt sich aus drei Bausteinen zusammen. Sie berücksichtigt die individuelle klinische Erfahrung des Therapeuten, die Wünsche und Werte des Patienten sowie den aktuellen Stand der klinischen Forschung (Cochrane Deutschland | Evidenzbasierte Medizin).

Im Vordergrund der EbM steht ein systematisch strukturiertes Vorgehen am Krankenbett. Dieses lässt sich in fünf Schritte einteilen:

1. Fragestellung
2. Literaturrecherche
3. Evidenzbewertung – kritische Beurteilung
4. Umsetzung – Integration in die klinische Situation
5. Evaluation – Selbstkritik und Ergebnisbeurteilung

(Sackett et al 1996; Cochrane Deutschland | Evidenzbasierte Medizin)

Dieses strukturierte Vorgehen garantiert, dass insbesondere diagnostische, therapeutische, präventive sowie rehabilitative Maßnahmen regelmäßig neu bewertet und verbessert werden. Dies führt zu höherer Effizienz und Wirksamkeit. Hierbei ist die individuelle klinische Erfahrung des Arztes ebenso wichtig wie die entsprechende Literatur, da nur so der Patient die für ihn bestmögliche Therapie erhalten kann. (Sackett et al. 1996; Cochrane Deutschland | Was ist Evidenz-basierte Medizin und was nicht?)

Um diesem Konzept gerecht zu werden, sollten möglichst randomisierte, doppel-blinde Studien betrachtet werden, da diese die höchste Evidenz liefern.

1.2 Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen

Der strukturierte Entscheidungsfindungsablauf am Krankenbett wie er unter 1.1 geschildert wurde ist im Klinik- oder Praxisalltag mangels Zeit leider kaum möglich. Deshalb berufen sich Ärzte auf systematische Reviews und Metaanalysen, welche relevante Studienergebnisse zusammengefasst präsentieren. Weiterhin weisen diese Übersichtsarbeiten gemäß Abb. 1 die höchste Evidenzstufe auf (nach EUPATI - Evidenzbasierte Medizin).

Nachweisstufen

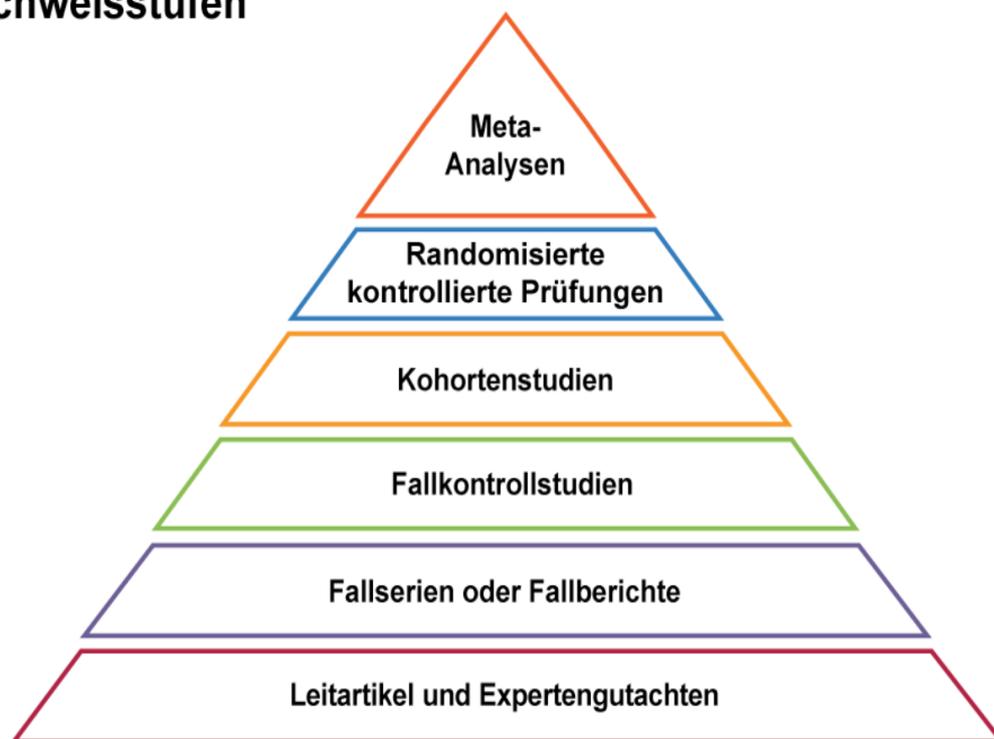


Abbildung 1: Evidenzpyramide -Nachweisstufen mit steigender Qualität der Evidenz (EUPATI - Evidenzbasierte Medizin)

In systematischen Übersichtsarbeiten (auch: systematischer Review) werden initial konkrete Kriterien festgelegt, nach denen veröffentlichte Studien zu einer bestimmten Fragestellung gesucht, ausgewählt und schließlich bewertet werden. Typischerweise wird sich auf bestimmte Studientypen beschränkt (Timmer und Richter 2008). Meist sind diese Typen randomisiert und doppelblind, um höchstmögliche Qualität und Evidenz zu erreichen (vgl. Abb. 1).

Oft werden die Begriffe systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse synonym verwendet. Streng genommen stellt eine Metaanalyse jedoch nur die statistische Zusammenfassung von Ergebnissen verschiedener Studien dar. Sie ist damit Bestandteil eines systematischen Reviews. Kommt sie jedoch unabhängig von diesem vor, ist die Studiauswahl oft beliebig und somit das Ergebnis in therapeutischen Fragestellungen unzuverlässig. (Timmer und Richter 2008)

1.3 Cochrane Collaboration

Hinsichtlich der evidenzbasierten Medizin spielt die 1993 gegründete Cochrane Collaboration eine zentrale Rolle. Namensgeber war der Arzt und Epidemiologe Sir Archibald Lemnan Cochrane, der bereits zu Zeiten des zweiten Weltkrieges großen Wert auf qualifizierte Forschung legte und auch so die Grundideen zur evidenzbasierten Medizin legte. Es handelt sich bei der Cochrane Collaboration um eine weltweite Verknüpfung von Ärzten, Wissenschaftlern sowie Patientenvertretern, deren Ziel es ist, die neuesten evidenzbasierten medizinischen Erkenntnisse verfügbar zu halten. (Cochrane Deutschland | Entstehung)

Die Arbeit von Cochrane stützt dabei auf zehn Grundprinzipien:

1. Zusammenarbeit

durch die Pflege globaler Kooperationen, Teamarbeit und offene sowie transparente Kommunikation und Entscheidungsfindung.

2. Aufgebaut auf dem Enthusiasmus des Einzelnen

durch Einbindung, Unterstützung und Training von Menschen mit unterschiedlichen Fähigkeiten und Herkunft.

3. Vermeidung von Doppelarbeit

durch gutes Management, Koordination und effektive interne Kommunikation zur Maximierung des aufgewendeten Einsatzes.

4. Minimierung von Bias

durch eine Reihe von Ansätzen wie wissenschaftliche Genauigkeit, Sicherung breiter Mitwirkung und Vermeidung von Interessenskonflikten.

5. Aktualität

durch die Verpflichtung, dass Cochrane Reviews stets durch Identifizierung und Einarbeitung neuer Evidenz aktuell gehalten werden.

6. Relevanz anstreben

indem die Bewertung von Forschungsergebnissen Endpunkte benutzt, die für jene, die Entscheidungen über Gesundheit und Gesundheitsversorgung treffen, relevant sind.

7. Zugang zu unseren Ergebnissen fördern

durch weite Verbreitung, Nutzung strategischer Allianzen und indem wir angemessene Zugangsmodelle und Formen der Bereitstellung voranbringen, die den Bedürfnissen unserer Nutzer weltweit entsprechen.

8. Qualität sichern

durch die Anwendung weiterentwickelter Methoden, Entwicklung von Systemen der Qualitätssicherung und durch Offenheit und Diskursfähigkeit gegenüber Kritik.

9. Kontinuität

durch die Einhaltung und stetige Erneuerung der Verantwortlichkeit für Reviews, den editorischen Prozess und die Schlüsselfunktionen.

10. Weitreichend Mitarbeit an unserer Arbeit ermöglichen

indem die Vielfalt gefördert wird und die Barrieren für eine Teilnahme reduziert werden.

(Cochrane Deutschland | Prinzipien.; Higgins und Green 2008)

Um diese neusten evidenzbasierten medizinischen Erkenntnisse festzuhalten, werden in erster Linie systematische Übersichtsarbeiten erstellt und veröffentlicht. Dazu verfügt die Cochrane Collaboration über derzeit 52 Cochrane Review Groups (Stand 2014), deren Mitglieder sich auf jeweils relevante Krankheitsbilder spezialisieren. Es sollen die neuesten Empfehlungen bezüglich Prävention, Therapie und Rehabilitation herausgearbeitet werden. Hierzu herrschen hohe Qualitätsansprüche, die von den Autoren eingehalten werden müssen. (Cochrane Deutschland | Über Uns) Dies zeigt sich auch in der Erstellung der vorliegenden Arbeit. Der zugehörige Cochrane Review zu dieser Arbeit (Komossa et al. 2010) erfolgte in Kooperation mit der Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Group (CCDAN).

Mittlerweile wurde die CCDAN umstrukturiert in die Cochrane Common Mental Disorders Group (Stand 2016, Cochrane Common Mental Disorders | About us).

1.4 Zwangserkrankung

Zwangsstörungen – Sie treten in Form von wiederholt sich aufdrängenden Gedanken und/oder Handlungen auf, die von den Betroffenen als unangenehm empfunden und häufig als unsinnig erachtet werden und gegen die der Patient (oft erfolglos) versucht, Widerstand zu leisten. (Schneider 2012, S. 336)

Soll eine Zwangserkrankung diagnostiziert werden, so müssen Zwangsgedanken oder -handlungen laut ICD-10 (Weltgesundheitsorganisation 1992) mindestens über zwei Wochen und an den meisten Tagen auftreten (Schneider 2012, S. 337). Dabei sind die folgenden Merkmale von Bedeutung:

- Wahrnehmung als eigene Gedanken bzw. Handlungen, nicht als von außen oder fremd eingegeben
- Ständige Wiederholung
- Wahrnehmung von mindestens einem Gedanken bzw. einer Handlung als übertrieben oder unsinnig
- Erfolgreicher Widerstand gegen mindestens einen Gedanken bzw. eine Handlung
- Empfindung durch den Betroffenen als unangenehm
- Vorübergehende Erleichterung von Anspannung und Ängsten

(Schneider 2012, S. 337)

In den USA liegt das Lebenszeitrisiko für Zwangserkrankungen bei 2,3 % (Ruscio et al. 2008). In Deutschland verhält es sich ähnlich. Die Prävalenz liegt hier bei 2-3 % (Zaudig et al. 2002). Andere Autoren geben Prävalenzen zwischen 2 % und 3,5% an, ohne sich auf bestimmte Länder zu beziehen (Maia et al. 2008).

Die Erkrankung besteht aus zwei Komponenten: Zwangsvorstellungen und Zwangshandlungen. Zwangsvorstellungen sind immer wiederkehrende Gedanken, die die Person als aufdringlich, unangebracht und quälend empfindet. Unter Zwangshandlungen versteht man sich wiederholende Handlungen, die für den Betroffenen zwingend sind und in einem starren Muster ausgeübt werden, obwohl dieser sich über deren Unzweckmäßigkeit bewusst ist. Typische Handlungen sind Wasch- oder Zählzwänge. Nach dessen Ausübung lässt der Drang nach, kehrt jedoch verhältnismäßig schnell zurück. Der Leidensdruck und die Einschränkung im Alltag sind für die Betroffenen beträchtlich. Bei Erstellung dieser Arbeit zählte die Zwangsstörung gemäß DSM-IV-R als Unterform zu den Angststörungen (APA 1994). Im ICD-10 hingegen wurde sie zu dieser Zeit bereits als eigenständige Erkrankung betrachtet (Weltgesundheitsorganisation 1992). Mit Erscheinen des DSM-V wurde diese Sichtweise übernommen.

Zwangssymptome oder -handlungen treten selbstverständlich auch im Rahmen anderer psychiatrischer Erkrankungen auf, z.B. Persönlichkeitsstörungen, Schizophrenie oder Depression. Für diese Arbeit sollte jedoch nur die Primärdiagnose der Zwangserkrankung betrachtet werden.

1.4.1 Behandlung von Zwangserkrankungen

Zu den effizienten Therapiestrategien von Zwangserkrankungen zählen SSRI (selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren) und kognitive Verhaltenstherapie (KVT). Dies konnte auch in Neuroimaging-Studien gezeigt werden. Hier bildeten sich abnorme neuronale Aktivierungen insbesondere im orbitofrontalen Kortex, anterioren Zingulum sowie im Nucleus caudatus nach SSRI-Gabe bzw. KVT zurück (Schwartz 1998, Rauch et al. 2003). Allerdings ist die Rate an Therapieversagern hoch. Laut Pallanti und Quercioli 2006 sprechen 40 % bis 60 % der Patienten mit Zwangserkrankung nicht ausreichend auf die Behandlung mit SSRI an. Klinische Anzeichen für ein eventuell unzureichendes Ansprechen auf die Therapie sind beispielsweise folgende (Möller et. al. 2008, S. 649, nach Miguel et al. 2005):

- Früher Beginn der Erkrankung
- Zwangshandlungen ohne Zwangsgedanken
- Sammelzwänge
- Tics
- Mangelhafte Einsicht
- Schwere Symptomatik
- korrelierende schizotypische, Borderline- oder paranoide Persönlichkeitsstörung

Aufgrund dieser hohen Therapieversagerrate wurden auch andere Wirkstoffe untersucht in der Hoffnung, dass diese die Symptome von Zwangserkrankungen vermindern können.

1.5 Antipsychotika der zweiten Generation (AZG)

Antipsychotika der zweiten Generation (AZG) wurden in den 1990er Jahren zur Behandlung der Schizophrenie entwickelt. Man spricht auch von atypischen Neuroleptika bzw. Atypika. Allerdings ist zu betonen, dass die Einteilung in Atypika und Typika nicht sinnvoll ist, weil es kein einheitliches Kriterium gibt, das diese Medikamente streng in diese Klassen einteilen lässt (Leucht et al. 2013). In dieser Arbeit wird daher stringent der Begriff Antipsychotika der zweiten Generation (AZG) verwendet, der zwar auch nicht völlig schlüssig ist, aber immerhin neutraler als der Begriff Atypika. Hierzu zählen folgende Wirkstoffe: Amisulprid, Aripiprazol, Asenapin, Brexpiprazol, Cariprazin, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Paliperidon, Risperidon, Sertindol, Ziprasidon, Zotepin, Asenapin, Lurasidon und Iloperidon. Ihr größter Vorteil gegenüber konventionellen hochpotenten Neuroleptika wie Haloperidol besteht darin, dass sie zu weniger extrapyramidalen Nebenwirkungen führen. Hier insbesondere zu weniger Spätdyskinesien, welche eine ausgeprägte, oft irreversible körperliche Behinderung zur Folge haben (Correll et al. 2004). Bessere Verträglichkeit und potentielle Linderung depressiver sowie negativer Symptome machen AZG zu möglichen alleinigen als auch ergänzenden Therapeutika von anderen psychiatrischen Störungen als den schizophrenen Psychosen.

Im klinischen Alltag werden AZG bereits häufig zur Behandlung der Depression eingesetzt (Ravindran et al. 2007). Quetiapin hat sogar eine offizielle Indikation für die Behandlung depressiver Episoden. Etwa 70 % aller Verordnungen von AZG beruhen auf anderen Indikationen als der Schizophrenie (Sajatovic 2003). Allerdings sind gerade die neuesten AZG sehr teuer. Die geschätzten Gesamtkosten weltweit belaufen sich im Jahr 2014 auf 14,5 Milliarden US-Dollar (Leucht et al. 2013). Es bleibt abzuwarten, inwiefern die Kosten sinken sobald die Patente der ersten AZG auslaufen und entsprechende Generika auf den Markt kommen. Darüber hinaus treten bei einigen AZG schwere Nebenwirkungen auf. Insbesondere Gewichtszunahme und mit einer solchen assoziierte metabolische Störungen wie Diabetes mellitus (Allison et al. 1999).

Wie bereits erwähnt, gibt es im Grunde keine eindeutige pharmakologische Einordnung der AZG. Ursprünglich grenzten sie sich von den typischen Antipsychotika ab, indem sie in klinisch effektiver Dosis an Ratten keine Bewegungsstörungen wie Katalepsie auslösten.

AZG blockieren zentrale Dopamin-Rezeptoren, die meisten von ihnen zusätzlich Serotonin- sowie einige andere Rezeptoren (Arnt und Skarsfeldt 1998). Auf welche Weise AZG bei Zwangserkrankungen wirken ist bisher nicht bekannt. Es liegen jedoch Daten vor, dass sie einen potentiellen Nutzen bei ansonsten therapierefraktären Zwangsstörungen besitzen (Goodwin et al. 2009).

1.6 Ziel der Untersuchung

Aufgrund des häufigen off-label-Gebrauchs, deren ungewisser Wirksamkeit bei Zwangserkrankungen, ihrer Nebenwirkungen sowie der hohen Kosten erschien eine systematische Übersichtsarbeit über AZG notwendig. Nach damaligem Wissensstand existierte bei Beginn dieser Recherche eine veröffentlichte Übersichtsarbeit zu diesem Thema (Bloch et al. 2006). In Anbetracht der potentiellen Zulassung für andere Neurosen erscheint eine aktuelle Auswertung sinnvoll. Des Weiteren befasste sich der erwähnte Review von Bloch 2006 lediglich mit der Wirksamkeit der Substanzen. Diese kann jedoch nur in Zusammenschau mit den jeweiligen Nebenwirkungen beurteilt werden. Ziel der hier vorliegenden Untersuchung war folglich die Bewertung der Wirksamkeit sowie der Nebenwirkungen von AZG als ergänzendes Therapeutikum von Zwangserkrankungen im Vergleich zu anderen psychopharmakologischen Methoden.

In dem dieser Arbeit zugehörigen Cochrane-Review wurden dabei jeweils die einzelnen AZG mit Placebo verglichen (Komossa et al. 2010). Hier hingegen sollen die AZG gepoolt als Vergleichsgruppe betrachtet werden.

2 Methodik

Die Methodik entspricht weitgehend den in der Cochrane-Publikation verwendeten Verfahren (Komossa et al. 2010). Daher ist auch der Text dieses Kapitels weitgehend ähnlich bzw. teilweise identisch. Der zentrale Unterschied besteht allerdings darin, dass im Gegensatz zum Cochrane Review, in dem alle Medikamente einzeln untersucht wurden, hier alle Antipsychotika als Gruppe untersucht wurden. Dies ermöglichte natürlich eine viel größere statistische Power und teilweise auch andere Schlussfolgerungen als in dem Cochrane Review (Komossa et al. 2010). Auch wurde als Effektstärkenmaß für dichotome Outcomes das Relative Risiko und nicht die Odds Ratio verwendet (siehe unten).

2.1 Studienauswahl

2.1.1 Studiendesign

Alle randomisierten, doppelblinden Studien wurden in die Untersuchung eingeschlossen. Der Begriff „doppelblind“ definiert die Tatsache, dass zumindest die Studienteilnehmer, die Auswertenden sowie das behandelnde Team verblindet sind.

2.1.2 Studienteilnehmer

Bei den Studienteilnehmern musste es sich um Patienten mit primärer Zwangsstörung laut Klassifikation nach DSM-III / DSM-IV (300.3) (APA 1980; APA 1987; APA 1994) oder ICD-10 (F 42) (Weltgesundheitsorganisation 1992) handeln. Davon wurden alle Personen im Alter von mindestens 18 Jahren eingeschlossen. Kinder und Jugendliche kamen nicht in Betracht, da diese bereits in einem anderen Cochrane Review behandelt wurden (Ipser et al. 2009). Es gab keine Einschränkung bezüglich des Settings. Studien, bei denen Teilnehmer an einer anderen primären oder sekundären Störung der Achse 1 oder 2 litten, wurden ausgeschlossen, sofern diese mehr als 20% der Teilnehmer ausmachten. Litten die Teilnehmer an körperlichen Begleiterkrankungen, so war dies kein Ausschlussgrund.

2.1.3 Medikamente

AZG konnten in den Studien als Zweitmedikament oder alleinig verabreicht werden, jeweils im Vergleich zu Placebo oder Antidepressiva. Es gab keine Einschränkung hinsichtlich der Studien- und Behandlungsdauer.

In den Studien konnte eines der folgenden AZG eingesetzt werden: Amisulprid, Aripiprazol, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Paliperidon, Risperidon, Sertindol, Ziprasidon, Zotepin. Hierbei war jede Dosis und jedes orale Darreichungsschema möglich.

Vergleichssubstanzen konnten Placebo, ein Benzodiazepin oder eines der folgenden Antidepressiva sein: trizyklische oder heterozyklische Antidepressiva, SSRI (Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Fluvoxamin, Citalopram, Escitalopram), SNRI (Venlafaxin, Duloxetin, Milnacipran), Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI), neuere Medikamente (Mirtazapin, Bupropion, Reboxetin) oder Johanniskrautpräparate. Auch bei den Vergleichsmedikamenten war jede Dosis sowie jedes orale Schema möglich und sie konnten alleinig oder ergänzend verabreicht werden.

Studien zu Antipsychotika der ersten Generation wurden ausgeschlossen, da diese wegen ihres allgemein höheren Risikos für extrapyramidale Störungen derzeit nicht mehr zu den Medikamenten der Wahl zählen.

Direkte Vergleiche zwischen AZG wurden ebenfalls nicht berücksichtigt, es sei denn es gab eine weitere Gruppe mit Placebo.

Psychologische Behandlungen wurden akzeptiert, solange sie beiden Vergleichsgruppen zur Verfügung gestellt wurden. Studien, deren Vergleichsgruppe ausschließlich nicht-medikamentöse Behandlung erhielt, wurden jedoch nicht für die Metaanalyse berücksichtigt.

2.2 Studiensuche

2.2.1 Elektronische Suche

Mit Unterstützung der Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Group (CCDAN) und deren Trial's Search Coordinator wurden die entsprechenden Verzeichnisse kontrollierter Studien (CCDAN Controlled Trials Registers: CCDANCTR-Referenzen und CCDANCTR-Studien) durchsucht. Die Suche wurde bis Juli 2010 durchgeführt. Das CCDANCTR-Verzeichnis beinhaltet mehr als 23000 Referenzen zu abgeschlossenen und noch laufenden Studien bezüglich Depression, Angst- und Zwangsneurosen. Das Verzeichnis wird wöchentlich mit Suchergebnissen von MEDLINE (seit 1966), EMBASE (seit 1980) und PsycINFO (seit 1974) aktualisiert. CENTRAL wird alle drei Monate mit jeder Erneuerung der Datenbank der Cochrane Library durchsucht. Außerdem werden Studienreferenzen aus unabhängigen Suchen größerer psychiatrisch-medizinischer Zeitschriften und Konferenzen ebenso in das CCDAN-Verzeichnis aufgenommen.

Bei der hiesigen Suche wurden folgende Begriffe verwendet:

(obsess* OR compuls* OR OCD) and (amisulprid* OR aripiprazol* OR clozapin* OR olanzapin* OR paliperidon* OR quetiapin* OR risperidon* OR sertindol* OR ziprasidon* OR zotepin*).

Weiterhin erfolgte die Recherche auf der Internetseite ClinicalTrials.gov, indem Medikament und Krankheitsbild als Suche eingegeben wurden, beispielsweise amisulpride AND OCD oder aripiprazole AND OCD.

Es gab keine Einschränkungen hinsichtlich der Sprache.

2.2.2 Sonstige Suche

Die Referenzen aller elektronisch identifizierten Studien sowie vorangegangener Reviews wurden händisch nach weiteren Studien durchsucht. Zudem wurden die jeweiligen Hauptautoren der eingeschlossenen Studien sowie die Originalhersteller der AZG kontaktiert. Bei diesen handelte es sich letztlich für Olanzapin um das Pharmaunternehmen Eli Lilly, für Quetiapin um AstraZeneca und für Risperidon um die Firma Janssen. Auch Pfizer und Sanofi wurden angeschrieben. Die Autoren und Pharmahersteller wurden bezüglich fehlender Informationen, ergänzender Daten, sowie weiterer, gegebenenfalls unveröffentlichter Studien befragt.

2.3 Outcome-Parameter

2.3.1 Primäres Outcome

Als primäres Outcome wurde das Nicht-Ansprechen auf die Behandlung festgelegt. Als Solches definierte sich eine Verminderung von weniger als 25% auf der Yale Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) (Goodman et al. 1989) oder auf einer anderen Skala zur Quantifizierung der Zwangserkrankung. Alternativ bedeutete ein Nicht-Ansprechen weniger als „much improved“ auf der Clinical Global Impression Scale (CGI-I) (Guy 1976). Nur wenn keiner dieser Parameter angegeben wurde, wurde das vom ursprünglichen Autor definierte Ansprechkriterium verwendet.

2.3.2 Sekundäre Outcomes

Bei den sekundären Outcomes sollten folgende untersucht werden:

1. Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) - Punktzahl am Ende der Studien
2. Veränderungswert der Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) für Angstsymptome (Hamilton 1959)
3. Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery und Asberg 1979) oder Hamilton Depression Scale (HAM-D) (Hamilton 1960) für Symptome der Depression
4. Vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie aufgrund von Ineffektivität der Behandlung, aufgrund von Nebenwirkungen oder aus irgendeinem Grund
5. Nebenwirkungen (z.B. Einsatz von Antiparkinson-Medikamenten, Spätdyskinesien, Gewichtszunahme, Sedierung, Prolaktin-Anstieg)
6. Inanspruchnahme des Gesundheitswesens: Anzahl der Patienten, die aufgrund psychiatrischer Ursachen rehospitalisiert wurden

Die Outcome-Parameter wurden anhand der Studiendauer in kurzfristig (bis zu sechs Monaten), mittelfristig (sieben bis zwölf Monate) und langfristig (länger als zwölf Monate) unterteilt.

2.4 Datenerhebung und Analyse

2.4.1 Studienauswahl

Frau Magdalena Meyer (MM) als Autorin dieser Arbeit sowie eine weitere Doktorandin, Frau Andrea Gaudchau (AG), erfassten jeweils alle primären Literaturstellen, die bei der Suche gefunden wurden. Diese wurden dann nochmals voneinander unabhängig durch MM, AG, Frau Dr. Anna-Mareike Depping (AMD) sowie Frau Dr. Katja Komossa (KK) als Supervisorin überprüft. Alle so ermittelten, potentiell relevanten Artikel wurden zur wiederholten Begutachtung vorgemerkt. Wenn Schwierigkeiten oder Unstimmigkeiten auftraten, ob ein Artikel die geforderten Kriterien erfüllt, wurde Herr Prof. Dr. Stefan Leucht (SL) zur Entscheidung hinzugezogen und gegebenenfalls der Volltext bestellt. Mit den vollständigen Artikeln wurde ebenso verfahren. Bestanden dann noch Unklarheiten, wurden die zugehörigen Erstautoren kontaktiert.

2.4.2 Datenextraktion

MM, AG, AMD und KK extrahierten voneinander unabhängig alle relevanten Daten der eingeschlossenen Studien. Auch hier wurden Unklarheiten im Gespräch erörtert, Entscheidungen dokumentiert und gegebenenfalls der Erstautor der Studie kontaktiert. Weiter bestehende Unstimmigkeiten wurden mit SL diskutiert und die endgültigen Entscheidungen so festgehalten.

Die Daten wurden auf einem einfachen Formular dokumentiert.

2.4.3 Risiko für systematische Fehler und Publikationsbias

Anhand der Vorgaben des Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Higgins und Green 2008) beurteilten MM, AG, AMD und KK auch hier voneinander unabhängig das Risiko für systematische Verzerrungen. Hierzu wurden die Erstellung einer Randomisierungsliste, die verdeckte Zuteilung der Studienteilnehmer, das Ausmaß der Verblindung, die Vollständigkeit der Outcome-Parameter, selektives Berichten sowie andere potentielle Biasfaktoren geprüft. Studien, bei denen das Biasrisiko für die Randomisierungsliste als hoch eingestuft wurde, die Gruppenzuteilung offensichtlich nicht verdeckt erfolgte, oder die nicht doppelt verblindet durchgeführt wurden, schlossen wir nicht in die Analyse ein.

Auch hier wurden Unstimmigkeiten diskutiert und gegebenenfalls SL zur Entscheidungsfindung hinzugezogen.

Ein möglicher Publikationsbias hinsichtlich des primären Outcomes wurde mit der Funnel-Plot-Methode nach Egger et al. 1997 untersucht.

2.4.4 Kombination der einzelnen Studien

Bei den Outcome-Parametern lassen sich dichotome und kontinuierliche Datentypen unterscheiden. Für die dichotomen bzw. binären Daten erfolgte die Berechnung des Relativen Risikos (risk ratio) sowie dessen 95%-Konfidenzintervall. Dies unterscheidet sich von dem zugehörigen Cochrane Review, bei dem Odds Ratios verwendet wurden (siehe Diskussion, Komossa et al. 2010). Bei den kontinuierlichen Variablen wurden gewichtete mittlere Unterschiede ermittelt, da so die ursprünglichen Einheiten erhalten bleiben und eine Interpretation dadurch leichter fällt. In beiden Fällen wurden die Daten mittels eines „random-effects Modells“ nach DerSimonian und Laird kombiniert (DerSimonian und Laird 1986).

Nachdem in dieser Doktorarbeit verschiedene Medikamente miteinander kombiniert wurden, erschien die grundsätzliche Verwendung des random-effects Modells im Vergleich zu einem fixed-effects Modell sinnvoller, weil ersteres eine gewisse Heterogenität der einzelnen Studien berücksichtigt. Hervorzuheben ist, dass im Gegensatz zum Cochrane Review (Komossa et al. 2010) alle Studien gepoolt wurden, auch wenn unterschiedliche Antipsychotika verwendet wurden. Im Cochrane Review wurden alle Antipsychotika einzeln untersucht (Komossa et al. 2010).

Für die Auswertung wurden Endpunkt- gegenüber Veränderungsdaten bevorzugt. Letztere wurden nur verwendet, wenn Endpunktwerte nicht angegeben waren.

Bei klinischen und sozialen Outcomes sind kontinuierliche Daten oft nicht normalverteilt. Um die Anwendung parametrischer Tests auf nicht-parametrische Daten zu vermeiden, wurden vorab folgende Maßstäbe festgelegt:

- 1) Bei Studien mit mindestens 200 Teilnehmern wurden die Daten unabhängig von nachfolgenden Regeln ausgewertet, da solche hinsichtlich einer Normalverteilung ein geringeres Problem darstellen.
- 2) Endpunktdaten: Wenn eine Skala bei Null begann, wurde der kleinstmögliche Wert vom Mittelwert subtrahiert und dann durch die Standardabweichung dividiert. Falls dieser Wert kleiner als Eins war, sprach dies sehr stark für eine fehlende Normalverteilung, weshalb die Studie ausgeschlossen wurde. War der Wert größer als Eins, aber kleiner als Zwei, so deutete sich ebenfalls eine fehlende Normalverteilung an. Daraufhin wurde getestet, ob der Einbezug oder Ausschluss dieser Studie die Ergebnisse wesentlich beeinflussten. Falls der besagte Wert größer als Zwei war, wurde die Studie akzeptiert, da eine Schiefe weniger wahrscheinlich war (Altman und Bland 1996; Higgins und Green 2008).
- 3) Kontinuierliche Daten: Wenn bei einer Skala negative Werte möglich sind, z.B. Veränderungswerte, ist es schwierig, diese auf Normalverteilung hin zu prüfen. Solche Daten wurden dennoch benutzt, da Veränderungsdaten tendenziell eher normalverteilt sind und weil ein Ausschluss und somit unzureichender Gebrauch verfügbarer Information zu Bias führen könnte.

2.4.5 Cross-Over-Studien

Bei Cross-Over-Studien besteht das Hauptproblem darin, dass es bei ihnen gegebenenfalls zu einem „Carry-Over“-Effekt kommt. Dies ist dann der Fall, wenn Behandlungseffekte von der ersten Studienphase bis in die zweite Phase andauern. Folglich können sich die Teilnehmer bei Beginn der zweiten Phase trotz einer Wash-Out-Zeit systematisch von ihrem ursprünglichen Gesundheitszustand unterscheiden. Aus demselben Grund sind Cross-Over-Studien nicht geeignet, wenn der Zustand der Patienten nicht konstant ist wie es bei psychischen Störungen häufig der Fall ist (Elbourne et al. 2002).

Nachdem beide Effekte bei Zwangserkrankungen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit auftreten können, wurden Cross-Over-Studien zwar nicht grundsätzlich ausgeschlossen, allerdings wurden für die Analyse nur die Daten bis zum ersten Cross-Over verwendet. Zusätzlich wurden solche Studien dann in einer Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen.

2.4.6 Studien mit verschiedenen Dosierungen

Wenn in Studien eine Medikation in unterschiedlichen Dosierungen mit der Kontrollgruppe verglichen wurde, sollte wie folgt vorgegangen werden. Bei dichotomen Outcomes wurden alle mit diesem Medikament behandelten Patienten als eine Gruppe betrachtet. Im Falle kontinuierlicher Daten wurde der nach Fallzahl gewichtete Mittelwert der Gruppen für die Berechnungen verwendet (Higgins und Green 2008).

2.4.7 Studien mit verschiedenen Interventionen

Einige Studien vergleichen verschiedene Medikamente mit einer Kontrollgruppe. In diesem Fall wurden die einzelnen Medikamente getrennt im Vergleich zur Kontrollgruppe analysiert, die Teilnehmerzahl der Kontrollgruppe wurde aber aufgeteilt. Im Falle kontinuierlicher Daten wurde ebenso vorgegangen (Higgins und Green 2008).

2.4.8 Unvollständige Daten

2.4.8.1 Fehlende Studienteilnehmer

Bei den dichotomen Größen wurden alle Daten gemäß dem ITT-Prinzip (intention to treat) ausgewertet. Dies bedeutet, dass frühzeitig ausgeschiedene Studienteilnehmer so gewertet wurden, als ob ihr Krankheitszustand bis zum eigentlichen Studienende unverändert geblieben wäre. Dies ist eine übliche Vorgehensweise für Outcomes, die das Ansprechen auf die Behandlung darstellen, da für die ausgeschiedenen Teilnehmer angenommen wird, dass sie nicht angesprochen haben. Das Vorgehen ist also konservativ. Hinsichtlich der Nebenwirkungen ist ein solches Vorgehen zwar nicht konservativ, allerdings wäre gerade für seltenere Nebenwirkungen ein Szenario, dass alle Dropouts solche Nebenwirkungen entwickelt hätten, klinisch unwahrscheinlich. Daher wurde auch für Nebenwirkungen angenommen, dass Patienten, die vorzeitig ausschieden, unverändert geblieben wären, diese Nebenwirkungen also nicht entwickelt hätten. Wir führten keine „worst-case“ oder „best-case“ ITT-Analyse durch.

Bezüglich kontinuierlicher Daten empfiehlt das Cochrane Handbook (Higgins und Green 2008) sie in der Form zu verwenden, in der sie die jeweiligen Autoren dargelegt haben. Wenn ITT-Daten beschrieben wurden, wurden sie gegenüber Per-Protocol/Completer-Datensätzen bevorzugt.

2.4.8.2 Fehlende statistische Parameter

Wenn in Studien lediglich der Standardfehler (SE) oder die p-Werte dargeboten wurden, so wurde die Standardabweichung (SD) nach den Angaben des Cochrane Handbooks (Higgins und Green 2008) errechnet bzw. geschätzt. Zudem wurde bei den Autoren nach diesen fehlenden Daten angefragt. Ließen sich auch so keine Standardabweichungen erhalten oder schätzen, wurde eine mittlere Standardabweichung der anderen Studien anhand einer validierten Berechnungsmethode verwendet (Furukawa et al. 2006). Es wurde überprüft, ob ein Ausschluss solcher geschätzter Werte in Sensitivitätsanalysen die Ergebnisse veränderte (Cipriani et al. 2007).

2.4.9 Heterogenität

Die Heterogenität der Daten wurde zunächst durch die visuelle Betrachtung der Forest Plots bewertet. Hierbei spielt z.B. die Richtung der Heterogenität eine Rolle. So ist eine Heterogenität, bei der manche Studien eine Tendenz zugunsten der Intervention haben, andere aber eine Tendenz zugunsten der Kontrollgruppe, problematischer als wenn alle Studien eine Tendenz zugunsten der Intervention haben, die Überlegenheit in den einzelnen Studien aber unterschiedlich ausgeprägt ist.

Ferner wurde die Heterogenität anhand des I^2 -Werts geprüft und dabei die Richtlinien des Cochrane Handbooks (Higgins und Green 2008) angelegt. I^2 beschreibt den Prozentsatz der Variabilität, der nicht auf Zufall, sondern auf Heterogenität beruht (Higgins und Green 2008).

I^2 -Werte:	0% - 40%	eher unwichtig
	30%-60%	Hinweis für moderate Heterogenität
	50%-90%	Hinweis für beträchtliche Heterogenität
	75%-100%	wesentliche Heterogenität

(Higgins und Green 2008)

Zusätzlich zum I^2 -Wert wurde ein Chi^2 -Test für Heterogenität sowie der dazugehörige p-Wert berechnet. Da in Metaanalysen mit wenigen Studien der Chi^2 -Test wenig sensitiv ist, um Heterogenität zu erkennen, wurde ein p-Wert von 0,10 als statistische Signifikanzgrenze verwendet.

2.5 Statistikprogramm

Die statistische Auswertung erfolgte mittels der Software Review Manager (RevMan), Version 5.1, Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2011.

3 Ergebnisse

Auch in diesem Kapitel gibt es methodisch bedingte inhaltliche Ähnlichkeiten zum dazugehörigen Cochrane-Review (Komossa et al. 2010).

3.1 Suchergebnisse

Die Suche über das CCDAN Controlled Trials Register ergab bis Juli 2010 31 Literaturstellen, von denen wir 27 untersuchten. Durch die zusätzliche Suche über ClinicalTrials.gov konnten sechs weitere Ergebnisse ausfindig gemacht werden. Nachdem elf Studien ausgeschlossen werden mussten, blieben 17 Veröffentlichungen über elf Studien übrig (Bystritsky et al. 2004, Carey et al. 2005, Denys et al. 2004, Erzegovesi et al. 2004, Fineberg et al. 2005, Hollander et al. 2003, Kordon et al. 2008, Li et al. 2005, McDougale et al. 2000, Shapira et al. 2004, Vulink et al. 2009). Für den Cochrane Review wurden drei Vergleichsgruppen erstellt (Komossa et al. 2010):

- Olanzapin + Antidepressivum versus Placebo + Antidepressivum (2 Studien)
- Quetiapin + Antidepressivum versus Placebo + Antidepressivum (5 Studien)
- Risperidon + Antidepressivum versus Placebo + Antidepressivum (4 Studien)

Drei Studien wurden zum Zeitpunkt der Auswertung als „ongoing“ klassifiziert (Diniz et al. 2011 [ehemals als Diniz 2008 bezeichnet]; Simpson et al. 2013 [ehemals als NIMH 2006 bezeichnet]; Storch et al. 2013 [ehemals als USF 08-0100 bezeichnet], siehe Diskussion).

Für diese Doktorarbeit wurde nicht wie in der Methodik dargestellt eine Unterteilung in die einzelnen AZG unternommen, sondern die Daten wurden gepoolt betrachtet, d.h. AZG + Antidepressivum wurde mit Placebo + Antidepressivum verglichen.

3.2 Eingeschlossene Studien

Alle Veröffentlichungen erschienen in Englisch. Sponsoring durch pharmazeutische Unternehmen erfolgte im Falle von acht Studien (Bystritsky et al. 2004, Carey et al. 2005, Denys et al. 2004, Fineberg et al. 2005, Hollander et al. 2003, Kordon et al. 2008, Li et al. 2005, Vulink et al. 2009), bei den übrigen dreien wurde diesbezüglich nichts berichtet (Erzegovesi et al. 2004, McDougale et al. 2000, Shapira et al. 2004). Die elf eingeschlossenen Studien wiesen eine Dauer von sechs bis 16 Wochen auf, sodass sie als kurzfristige Studien (short-term) bezeichnet wurden. Insgesamt wurden hier 396 Teilnehmer beobachtet. Die Studiengröße reichte von 16 bis 76 Teilnehmern.

In allen Studien hatten die Teilnehmer die Diagnose OCD (obsessive compulsive disorder) gemäß DSM-IV. Sie waren nahezu alle resistent gegenüber vorangegangenen Therapien, z.B. mit SSRI. Lediglich die Teilnehmer bei Vulink et al. 2009 hatten bis zum Studienbeginn noch keine medikamentöse Therapie erhalten.

In allen Untersuchungen wurden das jeweilige Antipsychotikum (Olanzapin, Quetiapin oder Risperidon) sowie das Placebo als Ergänzung zur antidepressiven Therapie (SSRI, SSNRI oder Clomipramin) eingesetzt. Die Tagesdosen von Olanzapin variierten bei Bystritsky et al. 2004 von 15 bis 20 mg (Startdosis 2,5 mg), bei Shapira et al. 2004 von 5 bis 10 mg. Bei Hollander et al. 2003 und McDougale et al. 2000 konnte Risperidon flexibel zwischen 0,5 bis 3 mg/Tag bzw. 1 bis 6 mg/Tag verabreicht werden. Bei Li et al. 2005 und Erzegovesi et al. 2004 gab es für Risperidon eine fixe Tagesdosis von 1 mg/Tag bzw. 0,5 mg /Tag. In den übrigen Studien wurde Quetiapin in einer variablen Tagesdosierung von 25 bis 600 mg verabreicht.

Eine genauere Beschreibung der eingeschlossenen Studien erfolgt in Abschnitt 3.4 und Tabelle 3.

3.2.1 Outcomes

3.2.1.1 Definition von Therapieerfolg

A priori wurde festgelegt, dass entweder eine Verminderung des initialen Y-BOCS-Gesamtscore um mindestens 25%, oder das Erreichen eines CGI-I von höchstens 2 einen relevanten Cutoff zur Definition eines Therapieerfolgs darstellen. Falls diese Kriterien in den Studien nicht angegeben waren, wurden die Kriterien der ursprünglichen Autoren verwendet. Daten zur Y-BOCS-Verminderung um mindestens 25% wurden von Bystritsky et al. 2004 und Fineberg et al. 2005 berichtet. Kordon et al. 2008 beschrieben als Ansprechen der Behandlung eine Y-BOCS-Reduktion um mindestens 35%. Denys et al. 2004, Erzegovesi et al. 2004 und Vulink et al. 2009 forderten eine Y-BOCS-Reduktion von mindestens 35% sowie einen CGI-I von höchstens 2. McDougle et al. 2000 beschrieben eine Y-BOCS-Reduktion von mindestens 35% sowie einen finalen Y-BOCS-Score von höchstens 16. Shapira et al. 2004 verwendeten als Ansprechkriterium eine Y-BOCS-Reduktion um mindestens 25% , Zwangssymptome von höchstens moderatem CGI sowie einen finalen Y-BOCS-Score von unter 16. Carey et al. 2005 und Hollander et al. 2003 forderten eine Y-BOCS-Reduktion von mindestens 25% sowie einen CGI-I von höchstens 2. Li et al. 2005 definierte kein Kriterium bezüglich des Therapieerfolgs.

3.2.1.2 Beurteilungsskalen

Clinical Global Impression Scale - CGI

Diese Skala ermöglicht sowohl die Beurteilung der klinischen Symptombesserung (CGI-I), als auch des Schweregrads der Erkrankung (CGI-S), indem der Zustand des Patienten standardisiert mit anderen Patienten derselben Diagnose verglichen wird (Guy 1976). Hierbei wird jeweils ein Sieben-Punkte-System verwendet, wobei niedrigere Zahlen einen niedrigeren Schweregrad bzw. eine ausgeprägte klinische Verbesserung bedeuten. Fünf Studien ergaben Daten zum CGI-I (Carey et al. 2005; Denys et al. 2004; Kordon et al. 2008; McDougle et al. 2000; Vulink et al. 2009).

Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale – Y-BOCS

Diese Skala beurteilt anhand einer Punkte-Einstufung von 0 – 40 den klinischen Schweregrad der Zwangserkrankung. Eine höhere Punktzahl zeigt hierbei ausgeprägtere Symptome an (Goodman et al. 1989). Zehn Studien berichteten von Y-BOCS-Werten bezüglich Veränderung oder Endpunkt (Bystritsky et al. 2004; Fineberg et al. 2005; Kordon et al. 2008; Denys et al. 2004; Erzegovesi et al. 2004; Vulink et al. 2009; McDougle et al. 2000; Shapira et al. 2004; Carey et al. 2005; Hollander et al. 2003).

Hamilton Anxiety Scale – HAM-A

Die Hamilton Anxiety Skala misst den Schweregrad von Angstsymptomen. Hierbei werden 14 symptomorientierte Fragen gestellt und jeweils 0 – 4 Punkte vergeben. Je höher die Punktzahl, desto schwerwiegender die Symptomatik (Hamilton 1959). Vier Studien benutzten die HAM-A-Skala (Bystritsky et al. 2004; Denys et al. 2004; McDougle et al. 2000; Vulink et al. 2009).

Montgomery Asberg Depression Rating Scale – MADRS

Diese Skala ist ein zehnteiliger klinischer Fragebogen zur Beurteilung des Schweregrades depressiver Symptome, wobei Punkte zwischen 0 und 60 vergeben werden. Je höher die Punktzahl, desto ausgeprägter die depressive Symptomatik (Montgomery und Asberg 1979). Daten zum MADRS fanden sich in einer Studie (Carey et al. 2005).

Hamilton Rating Scale for Depression – HAM-D

Die HAM-D ist ein in der Regel 17-teiliger Fragebogen zur Einschätzung der Depression, bei der jede Frage mit 3 – 5 Punkten bewertet wird. Höhere Punktzahl bedeutet stärkere Symptomatik (Hamilton 1960). Fünf Studien enthielten Daten zur HAM-D (Bystritsky et al. 2004; Denys et al. 2004; Kordon et al. 2008; McDougle et al. 2000; Vulink et al. 2009).

3.2.1.3 Vorzeitiger Studienabbruch

Alle eingeschlossenen Studien boten Daten bezüglich Teilnehmern, die frühzeitig die Studie abbrachen.

3.2.1.4 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wurden hauptsächlich im offenen Gespräch mit den Studienteilnehmern erhoben. Es konnten Daten zu extrapyramidalmotorischen Störungen, Gewichtsveränderung und Sedierung extrahiert werden. Zudem wurde das Auftreten von mindestens einer Nebenwirkung analysiert.

3.3 Ausgeschlossene Studien

Von den in die nähere Auswahl gelangten Studien mussten elf ausgeschlossen werden (Atmaca et al. 2002; D'Amico et al. 2003; Denys et al. 2002; Koran et al. 2000; Liu und Zheng 2005; Maina et al. 2008; Matsunaga et al. 2009; Mohr et al. 2002; Pigott et al. 1992; Stein et al. 1997; Yang et al. 2002). Zwei Studien waren nur einfach verblindet (Atmaca et al. 2002; Maina et al. 2008). Bei zwei weiteren war die Zuordnung nicht randomisiert (Mohr et al. 2002; Stein et al. 1997). Sechs Studien mussten wegen fehlender Verblindung ausgeschlossen werden (D'Amico et al. 2003; Denys et al. 2002; Koran et al. 2000; Liu und Zheng 2005; Matsunaga et al. 2009; Yang et al. 2002). Eine weitere Studie verwendete als Intervention Buspiron in Kombination mit Clomipramin (Pigott et al. 1992). Einen Überblick über die ausgeschlossenen Studien zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2: Ausgeschlossene Studien (nach Komossa et al. 2010)

Studie	Ausschlussgründe
Atmaca et al. 2002	Verblindung: einfach
D'Amico et al. 2003	Verblindung Offene Studie
Denys et al. 2002	Verblindung Offene Studie
Koran et al. 2000	Verblindung Offene Studie
Liu und Zheng 2005	Verblindung Offene Studie
Maina et al. 2008	Verblindung: einfach
Matsunaga et al. 2009	Verblindung Offene Studie
Mohr et al. 2002	Zuteilung: nicht randomisiert, Fallserie
Pigott et al. 1992	Intervention: Buspiron kombiniert mit Clomipramin
Stein et al. 1997	Zuteilung: nicht randomisiert, Fallserie
Yang et al. 2002	Verblindung Offene Studie

3.4 Beschreibung der Studien

Obwohl die Antipsychotika der zweiten Generation (AZG) als Gruppe ausgewertet wurden, erfolgt die genauere Beschreibung der eingeschlossenen Studien hier zur besseren Übersichtlichkeit geordnet nach jeweils angewandtem AZG. Eine tabellarische Zusammenfassung erfolgt in Tabelle 3.

3.4.1 Olanzapin versus Placebo

Zwei der eingeschlossenen Studien verglichen ein Antidepressivum kombiniert mit Olanzapin versus ein Antidepressivum kombiniert mit Placebo (Bystritsky et al. 2004; Shapira et al. 2004). Die Studien waren randomisiert und doppel-blind. Hierbei wurden insgesamt 70 Teilnehmer, davon 31 Männer und 39 Frauen, mit der Diagnose Zwangsstörung („obsessive compulsive disorder“, OCD) gemäß DSM-IV über einen Zeitraum von sechs Wochen untersucht. Bei Bystritsky et al. 2004 waren die Patienten vor Studienbeginn als therapieresistent eingestuft worden und wiesen einen HAM-D < 21 auf. Bei Shapira et al. 2004 wurde neben der Therapieresistenz berichtet, dass die Patienten eine Mindestkrankheitsdauer von einem Jahr, einen mindestens moderaten CGI sowie einen Wert von mindestens 16 auf der Y-BOCS aufwiesen. Das Alter aller Patienten lag zwischen 18 und 70 Jahren mit der Ausnahme, dass ein Jugendlicher mit 14 Jahren bei Shapira et al. 2004 teilnahm. Insgesamt erhielten 35 Patienten Olanzapin, 35 Patienten Placebo. Die Intervention und das Placebo wurden jeweils parallel verabreicht. Ob es sich um eine Single- oder Multicenter-Studie handelte und wie das jeweilige Setting aussah wurde bei beiden nicht berichtet.

Bei Bystritsky et al. 2004 konnte Olanzapin in flexibler Dosis zwischen 15 und 20 mg/d verabreicht werden. Die Startdosis lag hier bei 2,5 mg/d, nach drei Tagen sollte eine Verdopplung der Dosis auf 5 mg/d erfolgen und für die Dauer der ersten Woche bestehen bleiben. Im Anschluss konnte die Dosis gemäß der vorgegebenen Spanne eingestellt werden. Der Durchschnittswert lag bei 11,2 mg/d. Die Patienten erhielten als Basistherapie Fluoxetin, Paroxetin oder Clomipramin. Die Placebo-Gruppe erreichte eine Durchschnittsdosis von 16,9 mg/d bei einer Basistherapie mit Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin oder Clomipramin.

Bei Shapira et al. 2004 konnte Olanzapin ebenfalls flexibel verabreicht werden. Die vorgegebene Spanne lag zwischen 5 und 10 mg/d. Begonnen wurde mit 5 mg/d. In der zweiten Woche konnte nach Ermessen bis 10 mg/d auftitriert werden. Die Durchschnittsdosis lag bei 6,1 mg/d bei einer Basistherapie mit Fluoxetin. Die Placebo-Gruppe erhielt die gleiche Basistherapie. Eine Angabe zur Durchschnittsdosis lag hier nicht vor.

3.4.2 Quetiapin versus Placebo

Fünf Studien verglichen Quetiapin mit Placebo (Carey et al. 2005; Denys et al. 2004; Fineberg et al. 2005; Kordon et al. 2008; Vulink et al. 2009). Es erfolgte jeweils eine Kombination mit SSRI bzw. im Falle von Kordon 2008 auch eine Kombination mit Clomipramin. Alle Studien waren randomisiert und doppelt verblindet. Insgesamt wurden 218 Teilnehmer, davon 96 Männer und 122 Frauen, mit der Diagnose OCD gemäß DSM-IV untersucht. Die Studiendauer betrug zwischen sechs und 16 Wochen. Die Altersspanne lag bei Carey et al. 2005, Denys et al. 2004 und Kordon et al. 2008 zwischen 18 und 65 Jahren, bei Fineberg et al. 2005 und Vulink et al. 2009 wurde lediglich ein Mindestalter von 18 Jahren verlangt. Mit Ausnahme von Vulink et al. 2009 waren alle Patienten vor Studienbeginn als therapieresistent eingestuft worden. Vulink et al. 2009 ließen nur Patienten ohne vorangegangene medikamentöse Therapie teilnehmen. Bezüglich weiterer Einschlusskriterien der einzelnen Studien wird auf Tabelle 3 verwiesen. Bei allen Studien dieser Vergleichsgruppe wurden Quetiapin und Placebo parallel verabreicht. Carey et al. 2005 und Kordon et al. 2008 verliefen als Multicenter-Studie, Denys et al. 2004 sowie Vulink et al. 2009 im Singlecenter und Fineberg et al. 2005 machten keine Angaben bezüglich des Durchführungsortes. Denys et al. 2004, Fineberg et al. 2005 und Vulink et al. 2009 gestalteten das Setting ambulant (outpatient), Carey et al. 2005 und Kordon et al. 2008 gaben hierzu keinen Bericht ab.

Insgesamt erhielten 110 Patienten Quetiapin, 108 Patienten Placebo. Dosierungsschemata der jeweiligen Studien sind Tabelle 3 zu entnehmen.

3.4.3 Risperidon versus Placebo

Vier randomisierte, doppel-blinde Studien verglichen Risperidon zugegeben zu Antidepressiva versus Placebozugabe (Erzegovesi et al. 2004, Hollander et al. 2003, Li et al. 2005, McDougle et al. 2000). Alle Patienten litten an OCD gemäß DSM-IV. Insgesamt fallen in diese Vergleichsgruppe 108 Teilnehmer, davon 51 Frauen und 57 Männer. Die Studiendauer betrug bei Erzegovesi et al. 2004 und McDougle et al. 2000 jeweils sechs Wochen, bei Hollander et al. 2003 acht Wochen. Bei der Crossover-Studie Li et al. 2005 berücksichtigten wir nur die über zwei Wochen erfolgte Intervention mit Risperidon. Die Altersspanne der Teilnehmer lag bei Erzegovesi et al. 2004 zwischen 18 und 65 Jahren, bei Li et al. 2005 zwischen 19 und 56 Jahren, und bei McDougle et al. 2000 zwischen 19 und 63 Jahren. Hollander et al. 2003 machten hierzu keine Angabe. Abgesehen von Li et al. 2005 wurde bei den übrigen Studien Placebo parallel zu Risperidon verabreicht. Bei Erzegovesi et al. 2004 und Li et al. 2005 handelte es sich um single-center-Studien, Hollander et al. 2003 sowie McDougle et al. 2000 gaben hierzu keinen Bericht ab. Erzegovesi et al. 2004 gestaltete das Setting stationär (inpatient), Hollander et al. 2003 und Li et al. 2004 hielten das Setting ambulant (outpatient). Bei McDougle et al. 2000 konnten wir keine Angabe dazu finden.

Die Krankheitsdauer betrug bei Erzegovesi et al. 2004 mindestens ein Jahr, im Falle vorangegangener medikamentöser Intervention sollte diese erfolglos gewesen sein und die Patienten durften vor Studienbeginn drei Wochen lang keine medikamentöse Therapie erhalten haben. Vor Einsatz von Risperidon bzw. Placebo erhielten die Patienten zwölf Wochen lang open-label Fluvoxamin. Hierbei unterschied der Autor zwischen Fluvoxamin-Respondern und Non-Respondern. Dies war für die Datenerhebung in unserem Review jedoch nicht von Bedeutung. Fluvoxamin wurde während der Intervention mit Risperidon bzw. Placebo weiter verabreicht.

Die Patienten bei Hollander et al. 2003 wiesen eine Mindestkrankheitsdauer von zwei Jahren auf, waren in mindestens zwei SRI-Studien als therapieresistent eingestuft worden und hatten vor Studienbeginn für mindestens zwölf Wochen ein SRI eingenommen. Risperidon bzw. Placebo wurden in Kombination mit einem der folgenden SRI eingesetzt: Clomipramin, Sertralin, Paroxetin, Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Venlafaxin.

Die Studie von Li et al. 2005 verlief als Crossover-Studie. In der ersten Woche erhielten die Patienten Placebo, im Anschluss zwei Wochen Intervention mittels Risperidon, Haloperidol oder Placebo. Nach einer Woche Placebo-Wash-Out wechselte die Intervention, sodass am Ende alle Patienten jeweils zwei Wochen Risperidon, Haloperidol bzw. Placebo in Kombination zu ihrem jeweiligen SSRI erhalten hatten. Die Dosis des SSRI wurde während der Studienlaufzeit beibehalten. Wir berücksichtigten für unsere Untersuchung lediglich die beiden Wochen, in denen Risperidon verabreicht wurde. Zur Teilnahme an der Studie mussten die Patienten für mindestens zwölf Wochen ein SSRI in therapeutischer Dosis erhalten haben und als therapieresistent eingestuft worden sein. Zudem betrug deren Y-BOCS-Gesamtscore mindestens 16 bzw. mindestens 10 in den Teilbereichen 1 – 5. Der jeweilige HAM-D lag unter 16.

Bei McDougle et al. 2000 betrug die geforderte Mindestkrankheitsdauer der Studienteilnehmer mindestens ein Jahr. Sie mussten einen CGI mittlerer Krankheitsschwere aufweisen und ebenso gegenüber SSRI therapierefraktär sein.

Insgesamt erhielten 55 Patienten Risperidon, 47 Patienten Placebo. Die jeweilige Dosierung ist in Tabelle 3 ersichtlich.

Tabelle 3: Eingeschlossene Studien (nach Komossa et al. 2010)

Studie	Methode	Teilnehmer	Intervention
Bystritsky et al. 2004	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer: 6 Wochen Design: parallel	Diagnose: OCD (DSM-IV), therapieresistent, HAM-D < 21, N = 26 Alter: 18-65 J. Geschlecht: 13 m, 13 w Setting: n.a.	1. Olanzapin, Startdosis: 2,5 mg/d, Verdopplung nach 3 Tagen für 1 Woche, dann flexible Dosisspanne: 15-20 mg/d, Durchschnitt: 11,2 mg/d, N = 13 Kombiniert mit Fluoxetin, Paroxetin, Clomipramin 2. Placebo, äquivalente Durchschnittsdosis: 16,9 mg/d, N = 13 Kombiniert mit Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Clomipramin
Shapira et al. 2004	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer: 6 Wochen Design: parallel	Diagnose: OCD (DSM-IV) seit mind. 1 Jahr, mind. moderater CGI, Y-BOCS ≥ 16 , N = 44 Alter: 18-70 J., ein Jugendlicher (14 J.) Geschlecht: 18 m, 26 w Setting: n.a.	1. Olanzapin, Startdosis: 5 mg/d, schrittweise Erhöhung bis max. 10 mg/d innerhalb von 2 Wochen, dann flexible Dosisspanne: 5-10 mg/d, Durchschnitt: 6,1 mg/d, N = 22 Kombiniert mit Fluoxetin 40 mg/d 2. Placebo, N = 22 Kombiniert mit Fluoxetin 40 mg/d
Carey et al. 2005	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer: 16 Wochen, letzte 6 Wochen beobachtet Design: parallel multizentrische Studie	Diagnose: OCD (DSM-IV), therapieresistent gg. SSRI seit mind 12 Wochen, N = 41 Alter: 18-65 J. Geschlecht: 19 m, 22 w Setting: n.a.	1. Quetiapin, Startdosis: 25 mg/d, wöchentliche Verdopplung bis Woche 4, flexible Dosisspanne: 25-300 mg/d, Durchschnitt: 168,75 mg/d, N = 20 Kombiniert mit SSRI 2. Placebo, äquivalente Durchschnittsdosis: 228,57 mg/d, N = 21 Kombiniert mit SSRI
Denys et al. 2004	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer: 8 Wochen Design: parallel monozentrische Studie	Diagnose: OCD (DSM-IV) seit mind. 8 Wochen therapieresistent gg. mind 2 SSRI in max. Dosierung, Y-BOCS ≥ 18 bzw. ≥ 12 , HAM-D < 15, N = 40 Alter: 18-65 J. Geschlecht: 10 m, 30 w Setting: ambulant	1. Quetiapin, festes Dosierungsschema: Tag 1: 50 mg/d, Woche 1-2: 100 mg/d, Woche 3-6: 200 mg/d, Woche 7-8: 300 mg/d, Zieldosis: 200 mg/d, Dosisspanne: 50-300 mg/d, Durchschnitt: n.a., N = 20 Kombiniert mit SSRI 2. Placebo, N = 20 Kombiniert mit SSRI

Fortsetzung Tabelle 3: Eingeschlossene Studien (nach Komossa et al. 2010)

Studie	Methode	Teilnehmer	Intervention
Fineberg et al. 2005	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer: 16 Wochen Design: parallel	Diagnose: OCD (DSM-IV) seit mind. 2 Jahren, therapieresistent, MADRS < 30, Y-BOCS ≥ 18 , N = 21 Alter: ≥ 18 J. Geschlecht: 9 m, 12 w Setting: ambulant	1. Quetiapin, Startdosis: 25 mg/d, schrittweise Steigerung bis zur Maximaldosis frühestens innerhalb der ersten 4 Wochen, flexible Dosisspanne: 25-400 mg/d, Durchschnitt: 215 mg/d, N = 11 Kombiniert mit Paroxetin, Sertralin 2. Placebo, N = 10 Kombiniert mit Citalopram, Paroxetin, Sertralin
Kordon et al. 2008	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer: 12 Wochen Design: parallel multizentrische Studie	Diagnose: schwere OCD (DSM-IV), therapieresistent nach mind. 12 Wochen SSRI-Medikation, N = 40 Alter: 18-65 J. Geschlecht: 21 m, 19 w Setting: n.a.	1. Quetiapin, Startdosis: 100 mg/d, wöchentliche Steigerung um 100 mg/d nach drei Wochen, dann flexible Dosisspanne: 400-600 mg/d, Durchschnitt: n.a., N = 20 Kombiniert mit Clomipramin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin 2. Placebo, N = 20 Kombiniert mit SSRI
Vulink et al. 2009	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer: 10 Wochen Design: parallel monozentrische Studie	Diagnose: OCD (DSM-IV) ohne Vormedikation bzw. nicht therapieresistent Y-BOCS ≥ 17 bzw. ≥ 11 , N = 76 Alter: ≥ 18 J. Geschlecht: 37 m, 39 w Setting: ambulant	1. Quetiapin, Startdosis: 50 mg/d, Tag 2: 100 mg/d, Tag 15: 200 mg/d, Tag 43: 300 mg/d, Tag 57: bis zu 450 mg/d bei Bedarf, flexible Dosisspanne: 300-450 mg/d, Durchschnitt: n.a., N = 39 Kombiniert mit Citalopram 60 mg/d 2. Placebo, N = 37 Kombiniert mit Citalopram 60 mg/d
Hollander et al. 2003	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer: 8 Wochen Design: parallel	Diagnose: OCD (DSM-IV) seit mind. 2 Jahren, therapieresistent gg. mind. 2 SSRI, SSRI-Einnahme seit mind. 12 Wochen, N = 16 Alter: Spanne n.a. Geschlecht: 9 m, 7 w Setting: ambulant	1. Risperidon, Startdosis: 0,5 mg/d, wöchentliche Steigerung um 0,5 mg/d in den ersten 6 Wochen, flexible Dosisspanne: 0,5-3,0 mg/d, Durchschnitt: 2,25 mg/d, N = 10 Kombiniert mit Clomipramin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin, Citalopram, Venlafaxin 2. Placebo, äquivalente Durchschnittsdosis: 2,75 mg/d, N = 6 Kombiniert mit Clomipramin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin, Citalopram, Venlafaxin

Fortsetzung Tabelle 3: Eingeschlossene Studien (nach Komossa et al. 2010)

Studie	Methode	Teilnehmer	Intervention
Erzegovesi et al. 2004	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer: 6 Wochen Design: parallel monozentrische Studie	Diagnose: OCD (DSM-IV) seit mind. 1 Jahr, keine Medikation seit mind. 3 Wochen vor Studienbeginn, keine vorangegangene Zwang-lösende Medikation in adäquater Dosis, 12 Wochen open-label Therapie mit Fluvoxamin, N = 39 Alter: 18-65 J. Geschlecht: 24 m, 21 w Setting: stationär	1. Risperidon, feste Dosis: 0,5 mg/d, N = 20 Kombiniert mit Fluvoxamin 2. Placebo, N = 19 Kombiniert mit Fluvoxamin
Li et al. 2005	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt, erste Woche einfach Dauer: 9 Wochen, Woche 2 und 3 beobachtet Design: crossover monozentrische Studie	Diagnose: OCD (DSM-IV), therapieresistent gg. SSRI, SSRI-Einnahme in therapeutischer Dosis seit 12 Wochen, Y-BOCS ≥ 16 , ≥ 10 bei Unterpunkten 1-5, HAM-D < 16 , N = 16 Alter: 19-56 J. Geschlecht: 7 m, 9 w Setting: ambulant	1. Risperidon, feste Dosis: 1 mg/d, N = 5 Kombiniert mit SSRI 2. Placebo, N = 6 Kombiniert mit SSRI 3. Haloperidol, feste Dosis: 2 mg/d, N = 5 Kombiniert mit SSRI Crossover-Studie: Jeweils 2 Wochen Intervention 1,2 bzw. 3, dazwischen 1 Woche Placebo-Washout. Haloperidol-Gruppe war für unsere Untersuchung nicht relevant.
McDougle et al. 2000	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer: 6 Wochen Design: parallel	Diagnose: OCD (DSM-IV) seit mind. 1 Jahr, mind. moderater CGI, therapieresistent gg. SSRI, N = 36 Alter: 19-63 J. Geschlecht: 21 m, 15 w Setting: n.a.	1. Risperidon, Startdosis: 1 mg/d, wöchentliche Steigerung um 1 mg/d, flexible Dosisspanne: 1 - 6 mg/d, Durchschnitt: 2,2 mg/d, N = 20 Kombiniert mit SSRI 2. Placebo, äquivalente Durchschnittsdosis: 2,6 mg/d, N = 16 Kombiniert mit SSRI

OCD = Obsessive Compulsive Disorder; DSM-IV = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, vierte Auflage; CGI = Clinical Global Impression; HAM-D = Hamilton Rating Scale For Depression; Y-BOCS = Yale-Brown Obsessive-Compulsive Rating Scale; SSRI = Selective Serotonin Reuptake Inhibitor; N = Anzahl an Studienteilnehmern; J. = Jahre; m = Männer; w = Frauen; n.a. = nicht angegeben; mind. = mindestens; mg = Milligramm; d = Tag; gg. = gegen; MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; max. = maximal

3.5 Ergebnisse hinsichtlich der einzelnen Outcomes

3.5.1 Therapieerfolg

Das festgelegte primäre Outcome war das Fehlen eines Ansprechens auf die Behandlung, wenn angegeben als weniger als 25% Reduktion des Y-BOCS Scores vom Ausgangspunkt, ansonsten wurde das von den ursprünglichen Autoren verwendete Kriterium angelegt (siehe 3.2.1). Es zeigten sich gemäß Abb. 2 signifikant weniger „Nicht-Ansprecher“ in der Gruppe, in der ein Antipsychotikum der zweiten Generation hinzugegeben wurde, als in der Kontrollgruppe (n = 381; 10 RCT; RR 0,76; 95% CI 0,67 bis 0,87; NNT = 5). Bei $I^2 = 2\%$ und nicht signifikantem Heterogenitätstest ($p = 0,42$) ergab sich kein Hinweis für Heterogenität. Im Funnel Plot lässt sich kein Hinweis für Publikationsbias erkennen (Abb. 3).

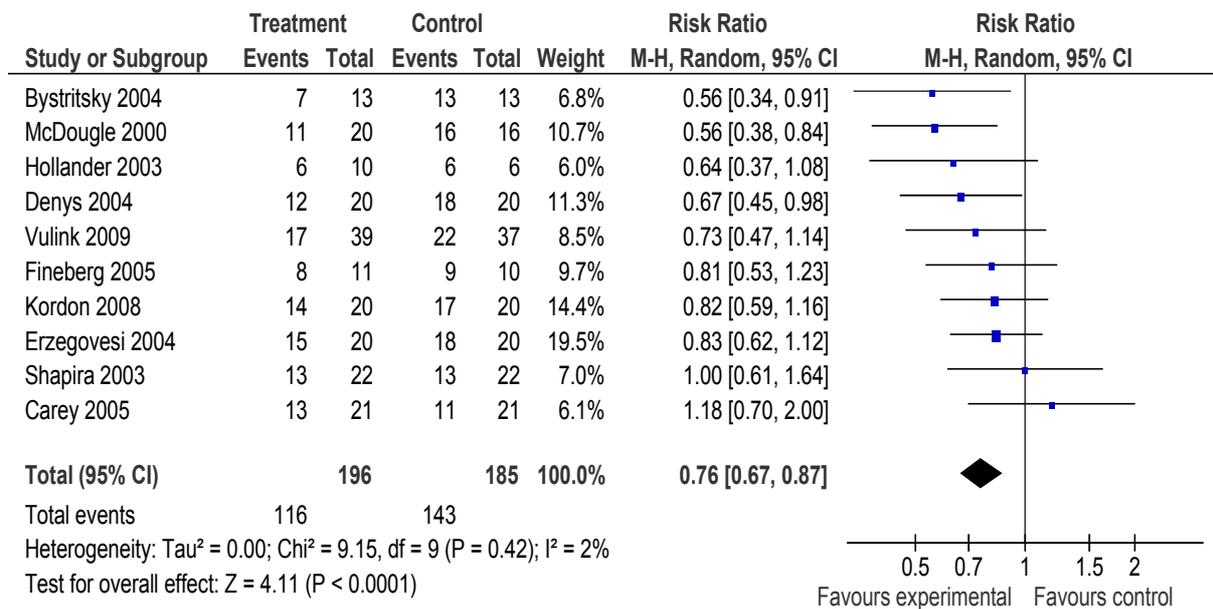


Abbildung 2: Primäres Outcome – Fehlen eines Therapieerfolgs - Forest plot

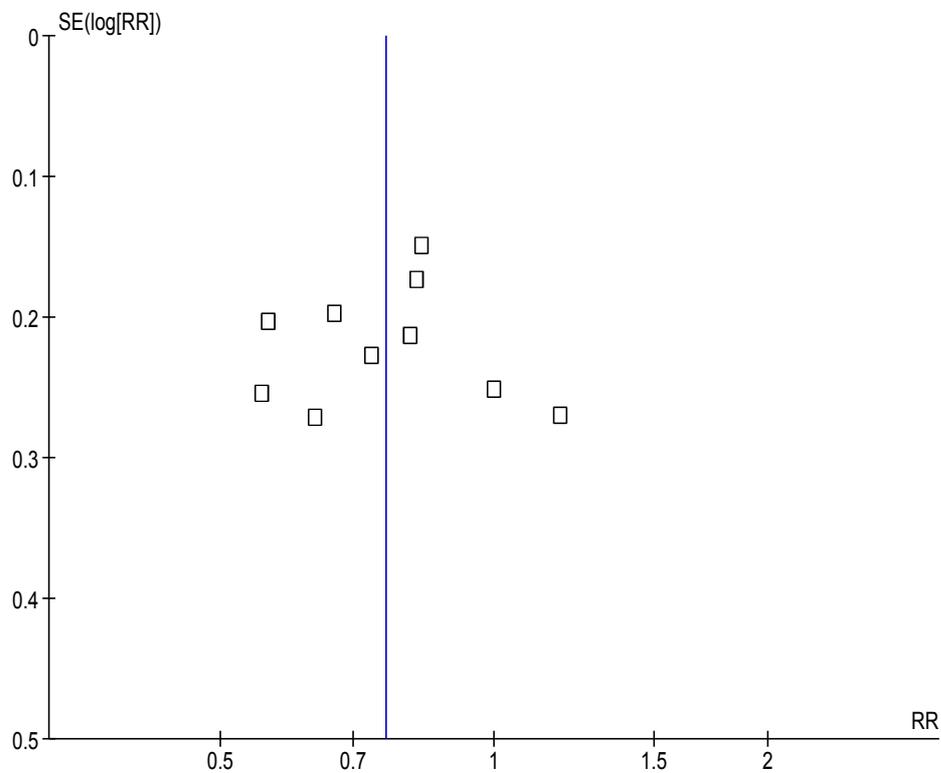


Abbildung 3: Primäres Outcome - Fehlen eines Therapieerfolgs - Funnel plot

Nur jeweils eine Minderheit der Studien verwendete spezifische Responsekriterien. Vier Studien (Denys et al. 2004; Erzegovesi et al. 2004; Kordon et al. 2008; Shapira et al. 2004) verwendeten als Kriterium „weniger als 35% Y-BOCS-Reduktion vom Ausgangspunkt“ und wiesen ebenfalls einen signifikanten Benefit für AZG nach (n = 164; 4 RCT; RR 0,83; 95% CI 0,70 bis 0,97; Abb. 4). Bei $I^2 = 0\%$ zeigte sich keine Heterogenität (p = 0,58).

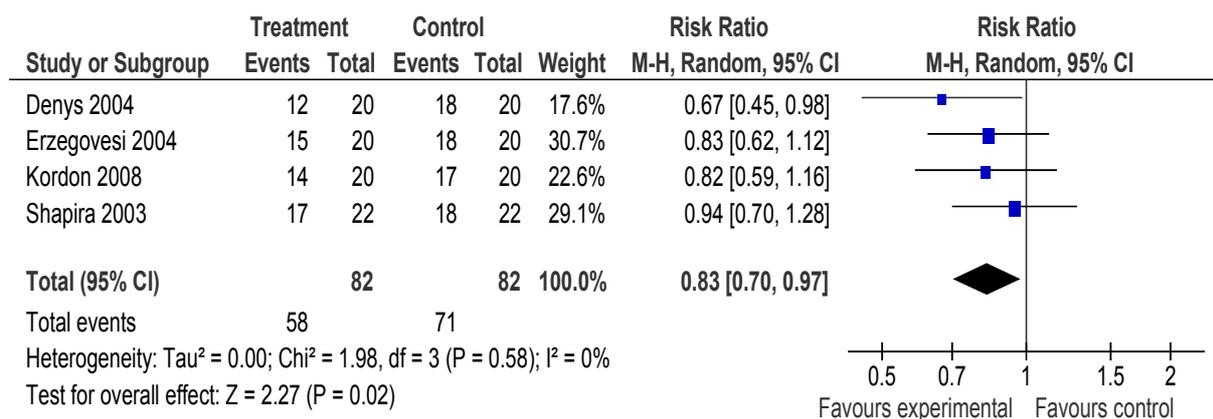


Abbildung 4: Y-BOCS-Reduktion <35% - Forest plot

Wurde hingegen „weniger als 25% Y-BOCS-Reduktion“ als Kriterium angelegt (fünf Studien: Bystritsky et al. 2004; Carey et al. 2005; Denys et al. 2004; Fineberg et al. 2005; Shapira et al. 2004), fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (n = 173; 5 RCT; RR 0,77; 95% CI 0,56 bis 1,04). Hier bestand allerdings mit I² = 51% eine moderate bis beträchtliche Heterogenität (p = 0,09).

Betrachtete man als Therapieerfolg einen CGI-I von maximal 2, so lieferten hierzu nur fünf Studien Daten (Carey et al. 2005; Denys et al. 2004; Kordon et al. 2008; McDougale et al. 2000; Vulink et al. 2009). Hier zeigte sich zwar eine Tendenz zugunsten der AZG-Zugabe, jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen AZG und Placebo (n = 234; 5 RCT; RR 0,85; 95% CI 0,63 bis 1,15). Zudem deutete I² = 57% auf eine moderate Heterogenität hin (p = 0,05). Möglicherweise ist die Heterogenität der Daten mitunter auf stark unterschiedliche Durchschnittsdosen von Olanzapin zurückzuführen. Bystritsky et al. 2004 wiesen nahezu doppelt so hohe Durchschnittsdosen auf (11,2 mg/d) wie Shapira et al. 2004 (6,1 mg/d).

3.5.2 Stärke der Zwangssymptomatik gemessen mit dem mittleren Y-BOCS-Score am Studienendpunkt bzw. als Veränderung zwischen Baseline und Endpunkt

Hinsichtlich der Ausprägung der Zwangserkrankung wurden die Y-BOCS-Endpunktdaten betrachtet. Sie zeigten gemäß Abb. 5 einen signifikanten Unterschied zugunsten von AZG (n = 370; 10 RCT; MD -2,58; 95% CI -4,05 bis -1,10). Mit I² = 21% zeigt sich nur eine geringe Heterogenität der Ergebnisse (p = 0,25).

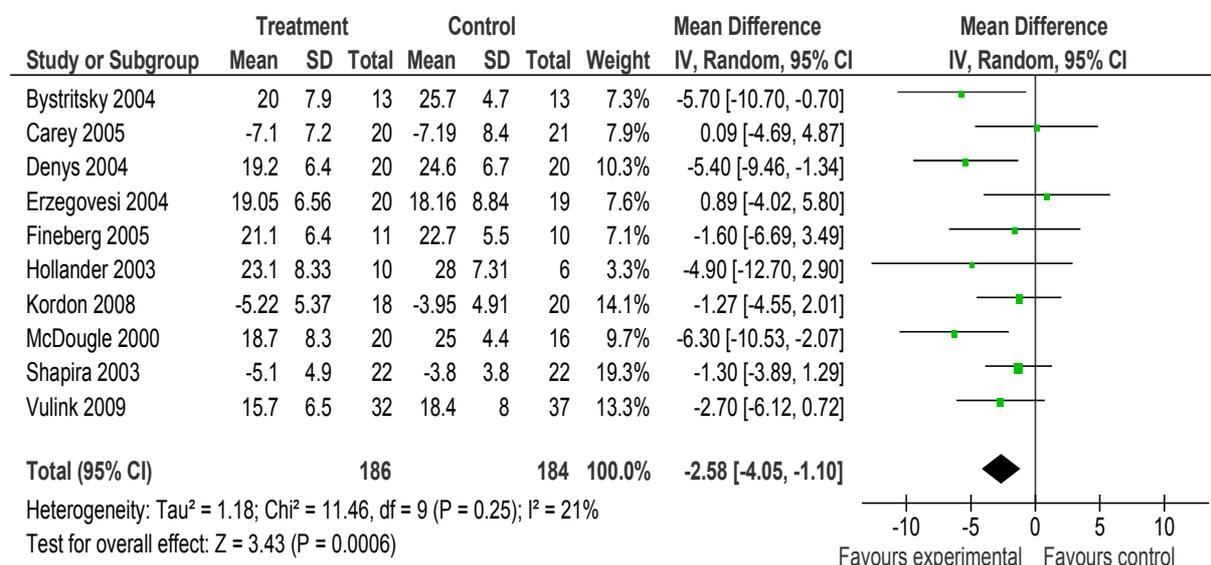


Abbildung 5: Y-BOCS-Endpunktdaten – Forest plot

3.5.3 Stärke der Angstsymptomatik gemessen mit dem mittleren Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) Score am Studienendpunkt bzw. als Veränderung zwischen Baseline und Endpunkt

Angstsymptome wurden mittels der HAM-A-Skala gemessen (Abb. 6). Hier zeigten die HAM-A-Endpunktdaten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von AZG (n = 171; 4 RCT; MD -3,62; 95% CI -5,67 bis -1,57). I² = 17% zeigte keine statistisch relevante Heterogenität.

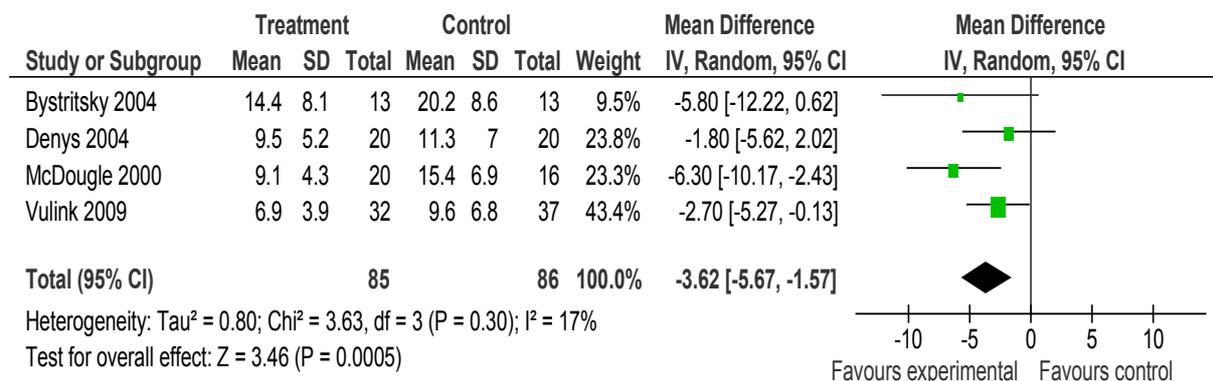


Abbildung 6: HAM-A-Endpunktdaten – Forest Plot

3.5.4 Ausprägung der Depressivität gemessen mittels Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) und Hamilton Depression Scale (HAM-D) Score am Studienendpunkt bzw. als Veränderung zwischen Baseline und Endpunkt

Depressive Symptome wurden mittels MADRS und HAM-D erfasst (Abb. 7). Endpunktdaten bezüglich MADRS wurden bei zwei Studien erhoben (Carey et al. 2005; Fineberg et al. 2005). Sie wiesen keinen signifikanten Unterschied zwischen AZG und Placebo auf (n = 62; 2 RCT; MD 0,22; 95% CI -2,87 bis 3,31). Endpunktdaten zum HAM-D konnten aus fünf Studien extrahiert werden (Bystritsky et al. 2004; Denys et al. 2004; Kordon et al. 2008; McDougle et al. 2000; Vulink et al. 2009). Sie zeigten im Vergleich einen signifikanten Vorteil für AZG (n = 209; 5 RCT; MD -2,35; 95% CI -4,56 bis -0,14), ließen bei I² = 50% und p = 0,09 allerdings eine moderate Heterogenität vermuten. Fasst man jedoch beide Skalen für depressive Symptome zusammen, so lässt sich, wenn auch knapp, kein signifikanter Unterschied zwischen AZG und Placebo feststellen (n = 271; 7 RCT; MD -1,82; 95% CI -3,65 bis 0,02). Auch hier gab es eine gewisse Heterogenität.

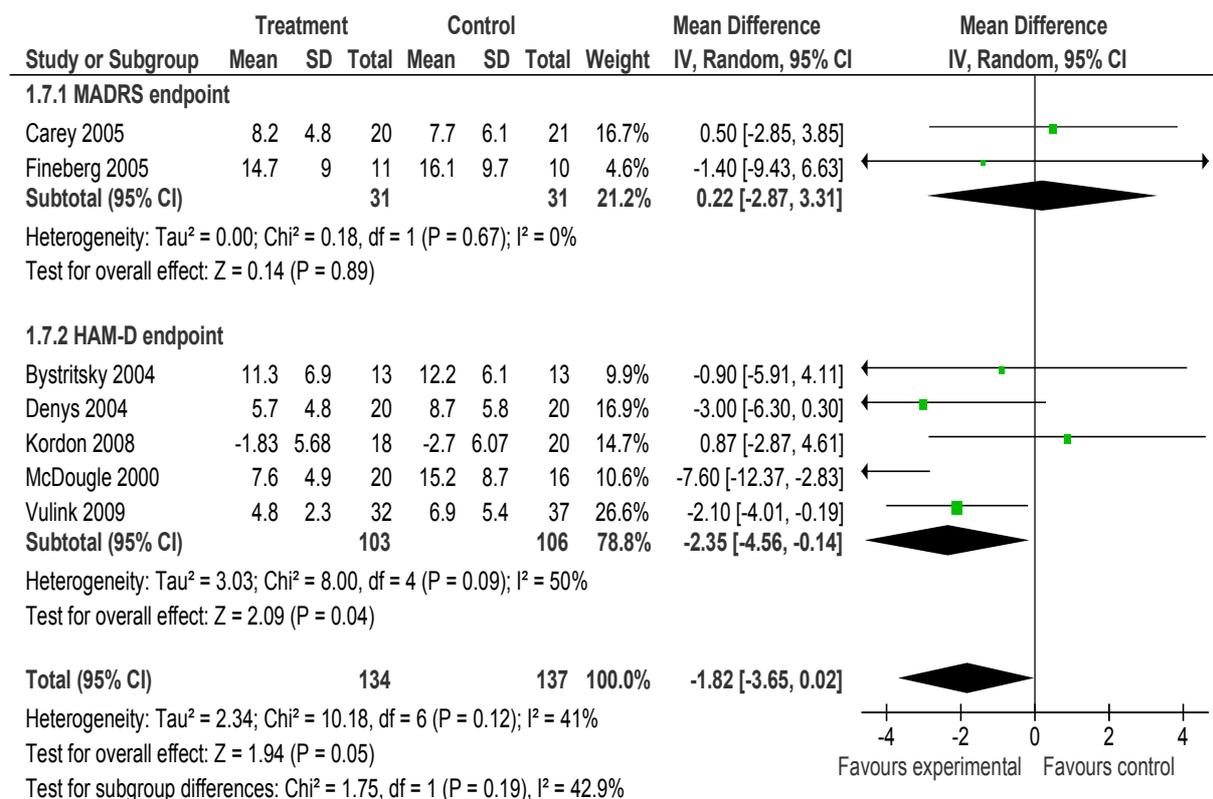


Abbildung 7: Depressive Symptome (MADRS, HAM-D) Endpunktdaten – Forest plot

3.5.5 Frühzeitiges Ausscheiden aus den Studien

Bezüglich vorzeitigem Ausscheiden von Studienteilnehmern aus den Studien aus irgendeinem Grund ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen AZG und Placebo (n = 392; 11 RCT; RR 1,40; 95% CI 0,77 bis 2,53). Mit I² = 12% zeigte sich statistisch kein Hinweis für Heterogenität.

Bezüglich vorzeitigem Ausscheiden aufgrund von Nebenwirkungen stellte sich heraus, dass dieses negative Ergebnis signifikant häufiger in der AZG-Gruppe auftrat (n = 392; 11 RCT; RR 2,88; 95% CI 1,24 bis 6,70; NNH=14). Mit I² = 0% bestand kein Hinweis auf Heterogenität.

Hinsichtlich des Ausscheidens aufgrund von Ineffektivität der Medikation ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen AZG und Placebo erkennen (n = 392; 11 RCT; RR 0,34; 95% CI 0,10 bis 1,15). Mit I² = 0% zeigte sich auch hier kein Hinweis auf Heterogenität.

Veranschaulicht werden die Ergebnisse in Abb. 8.

3.5.6 Tod

Eine Studie, Erzegovesi et al. 2004, lieferte Daten zu Todesfällen während der Studiendauer. Es trat hier kein Todesfall auf (N = 20).

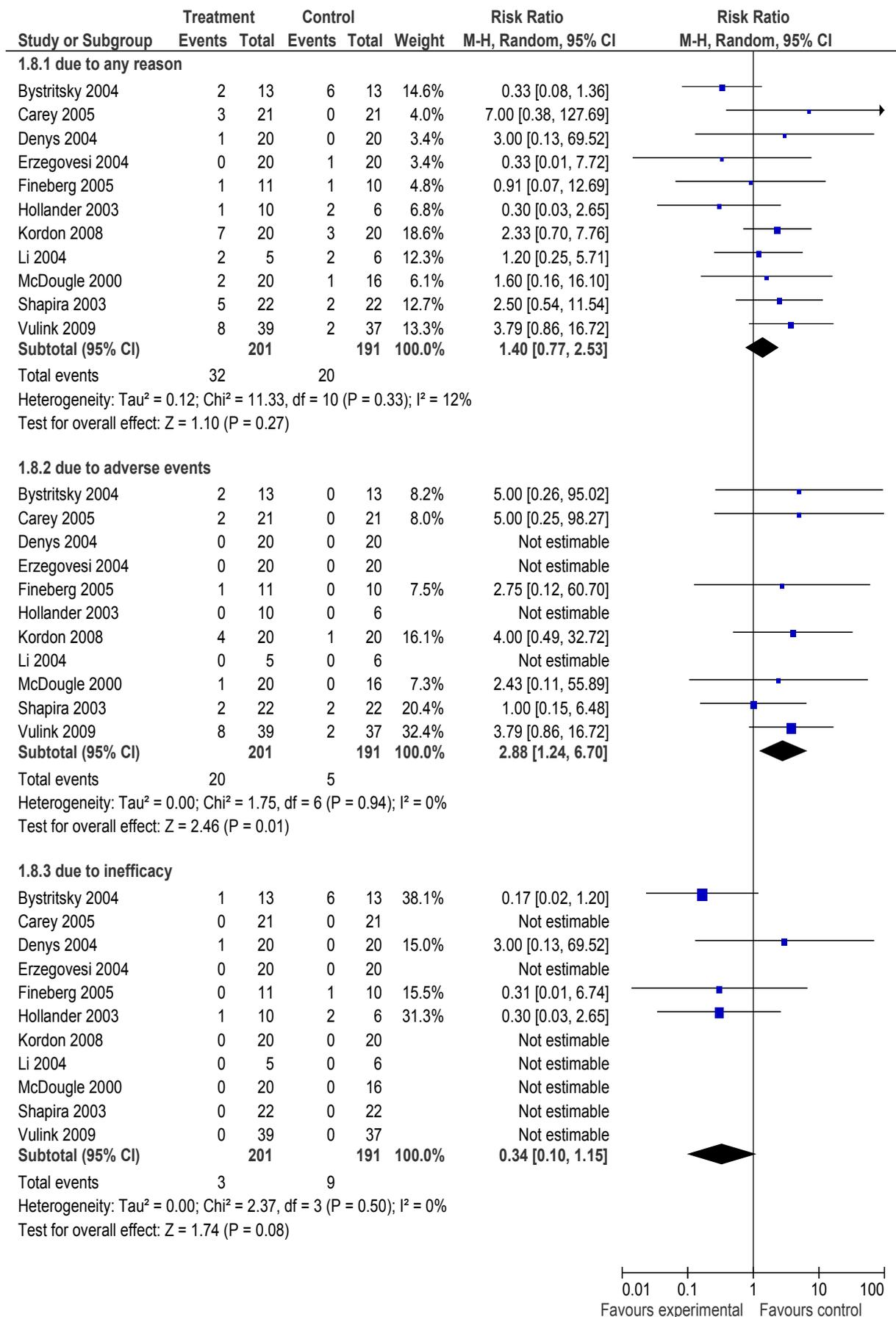


Abbildung 8: Frühzeitiges Ausscheiden – Forest plot

3.5.7 Nebenwirkungen

3.5.7.1 Mindestens eine Nebenwirkung

Vier Studien lieferten Daten zum Auftreten von mindestens einer Nebenwirkung (Erzegovesi et al. 2004; Hollander et al. 2003; Kordon et al. 2008; McDougale et al. 2000). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (n = 130; 4 RCT; RR 1,52; 95% CI 0,66 bis 3,51; Abb. 9). Mit $I^2 = 87\%$ zeigten sich die Daten deutlich heterogen ($p < 0,0001$).

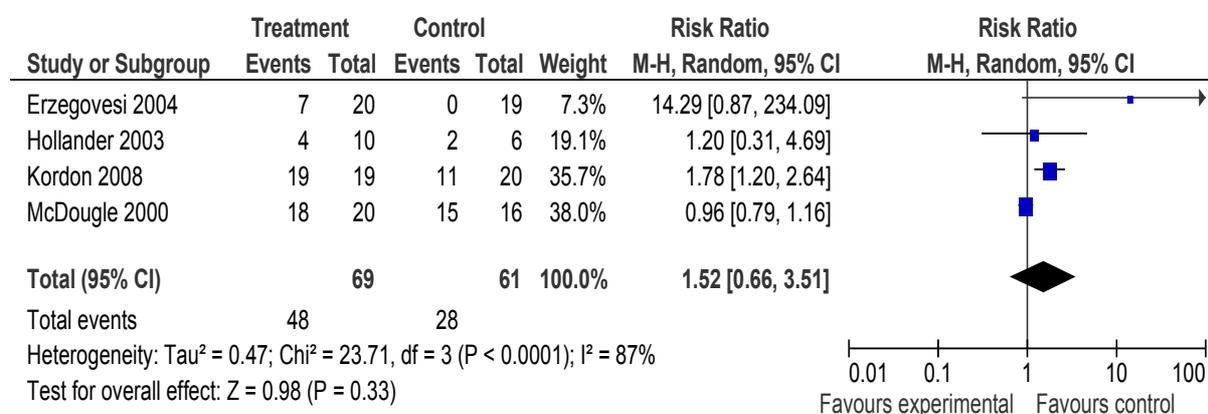


Abbildung 9: Mindestens eine Nebenwirkung – Forest Plot

3.5.7.2 Extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen

Hinsichtlich extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen konnten folgende Daten erfasst werden. McDougale et al. 2000 berichteten, dass Antiparkinson-Medikation weder in der Interventions-, noch in der Placebo-Gruppe zum Einsatz kam. Es gab also keinen Unterschied zwischen den Studien. Drei Studien gaben an, dass keine extrapyramidalmotorischen Symptome während der Studiendauer auftraten (Bystritsky et al. 2004; Erzegovesi et al. 2004; Hollander et al. 2003), also auch hier kein Unterschied zwischen den Gruppen. Li et al. 2005 berichtete, dass während der Studie kein Teilnehmer an abnormaler Bewegung bzw. Dystonie litt. Vulink et al. 2009 lieferte Daten zum Auftreten von Tremor. Es ergab sich hierbei kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (n = 76; 1 RCT; RR 0,57; 95% CI 0,23 bis 1,41; Abb. 10).

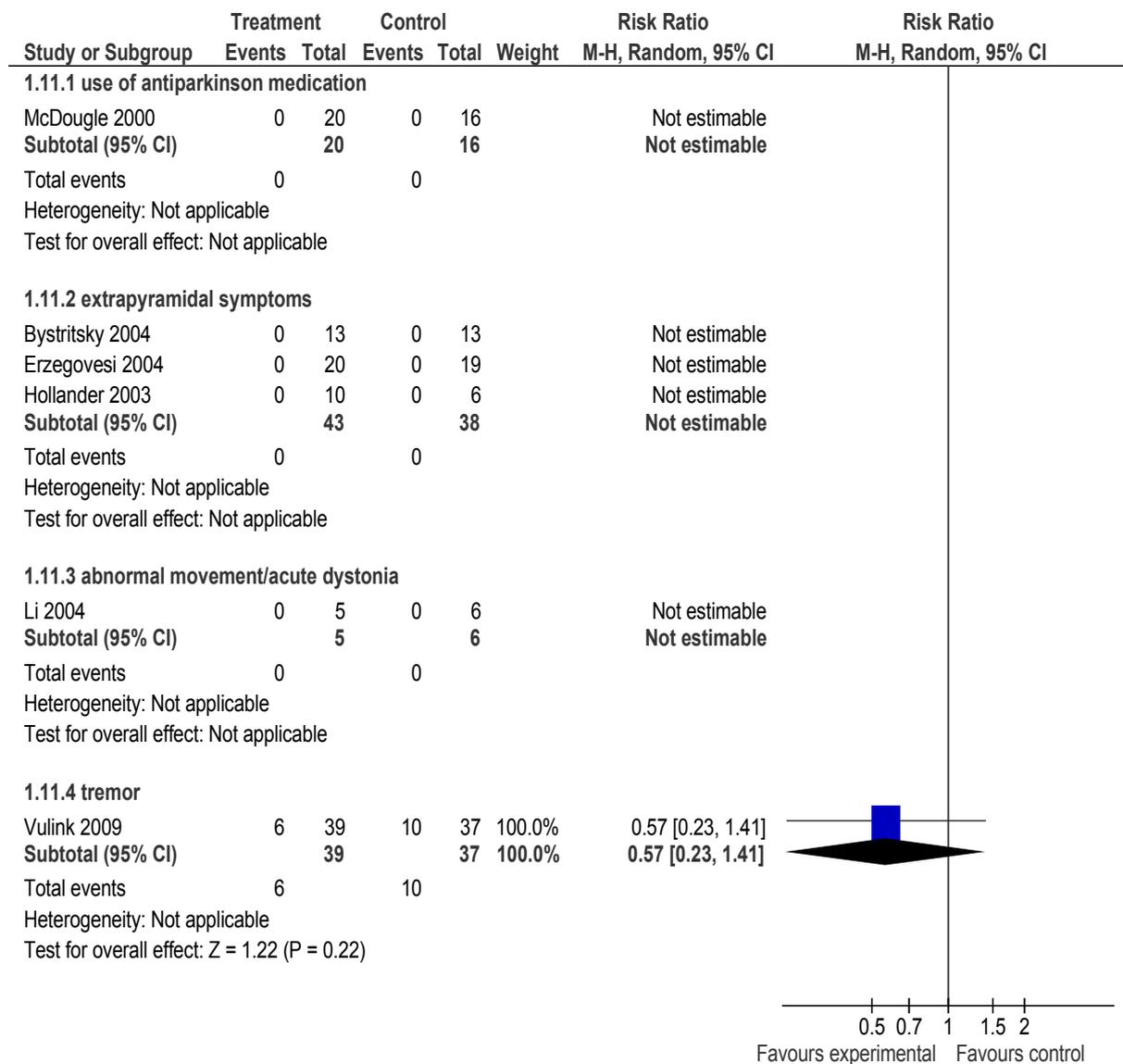


Abbildung 10: Extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen

3.5.7.3 Gewichtszunahme

Über signifikante Gewichtszunahme laut Definition des jeweiligen Studienverfassers berichteten Carey et al. 2005, Erzegovesi et al. 2004 und Vulink et al. 2009 (Abb. 11). Bei AZG trat diese signifikant häufiger auf als bei Placebo (n = 156; 3 RCT; RR 2,52; 95% CI 1,30 bis 4,89; NNH=6). Mit $I^2 = 0\%$ erwiesen sich die Daten als nicht heterogen.

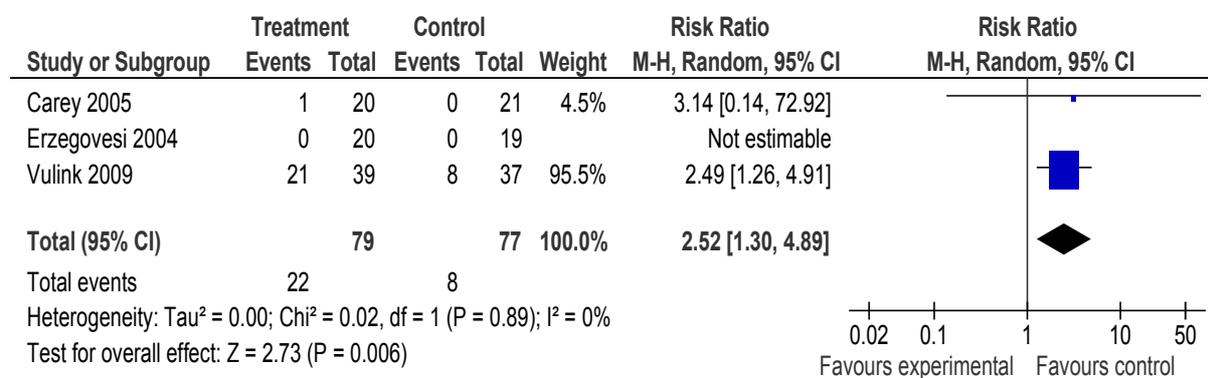


Abbildung 11: Signifikante Gewichtszunahme laut Definition des Autors – Forest plot

Bei der Betrachtung der Veränderung des Körpergewichts in Kilogramm ausgehend vom Gewicht zu Beginn der Studie bis zum Ende konnten Daten aus Shapira et al. 2004 und Vulink et al. 2009 gewonnen werden (Abb. 12). AZG führten hier zu signifikant mehr Gewichtszunahme als Placebo (n = 120; 2 RCT; MD 2,93; 95% CI 1,87 bis 4,00). $I^2 = 18\%$ wies auf wenig Heterogenität hin ($p = 0,27$).

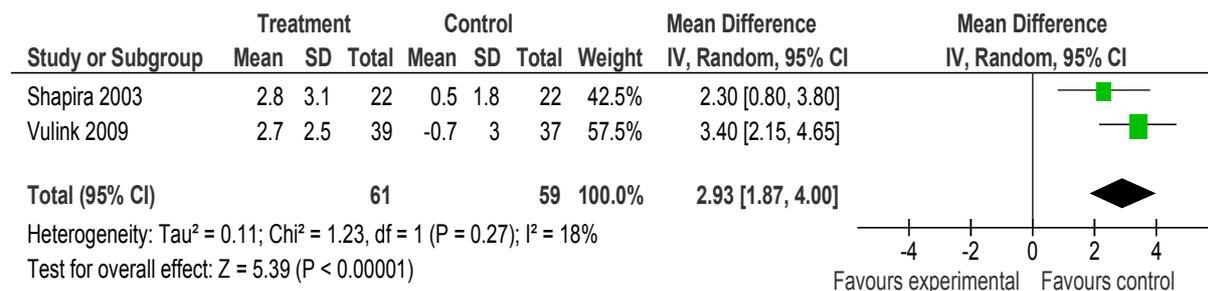


Abbildung 12: Gewichtszunahme im Verlauf – Forest plot

3.5.7.4 Sedierung

Gemäß Abb. 13 lieferten sieben Studien Daten hinsichtlich unerwünschter Sedierung (Carey et al. 2005; Denys et al. 2004; Erzegovesi et al. 2004; Hollander et al. 2003; Kordon et al. 2008; McDougale et al. 2000; Vulink et al. 2009). AZG verursachten in signifikant mehr Fällen Sedierung als Placebo (n = 287; 7 RCT; RR 1,77; 95% CI 1,34 bis 2,32; NNH=3). $I^2 = 35\%$ zeigte eine geringe bis moderate Heterogenität der Daten ($p = 0,16$).

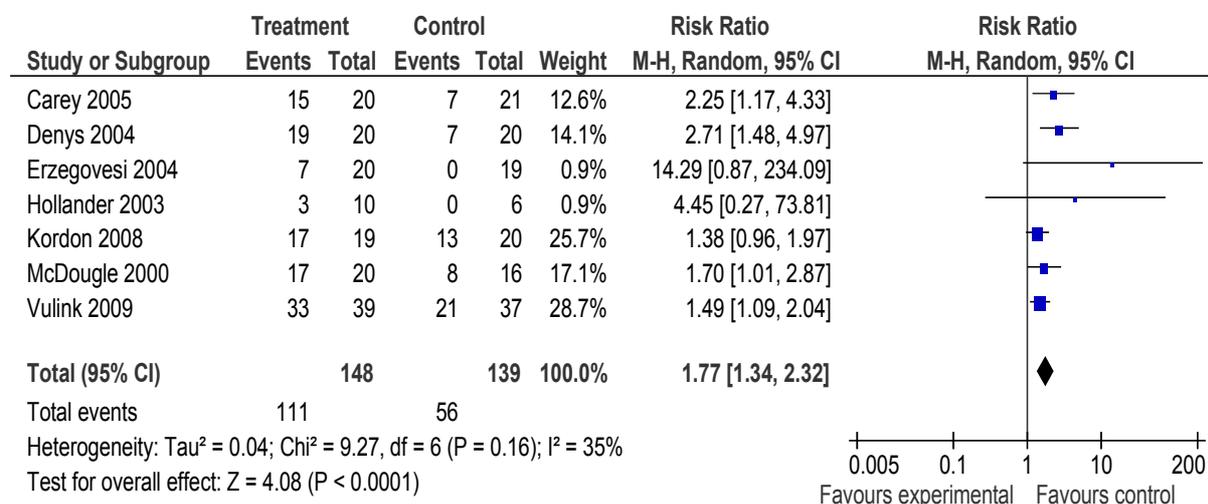


Abbildung 13: Nebenwirkung Sedierung – Forest plot

3.6 Sensitivitätsanalyse

Hätte man die Studie Li et al. 2005 wegen ihres Cross-Over-Designs ausgeschlossen, so hätte dies die Ergebnisse nicht ausschlaggebend beeinflusst. Ferner lagen für die methodisch angedachte Durchführung von Sensitivitätsanalysen keine Gründe vor.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse hinsichtlich der einzelnen Outcome-Parameter

Mit einer Lebenszeitprävalenz von 2-3% in Deutschland sind Zwangserkrankungen ein nicht zu vernachlässigendes Thema, wenn es um die Erweiterung entsprechender Therapiemöglichkeiten geht (Zaudig et al. 2002). Die medikamentöse Standardtherapie erfolgt mit SSRI. Allerdings liegt die Therapieresistenz bei 40-60%, sodass Alternativen bzw. Ergänzungen sinnvoll sind (Pallanti und Quercioli 2006). Hierzu kommen inzwischen häufig moderne AZG als Add-On zum Einsatz. Eine Metaanalyse aus den entsprechenden Studien wurde daher als sinnvoll erachtet. Es galt zu prüfen, ob der zusätzliche Einsatz von AZG zu einem verbesserten Symptomrückgang führt. Gleichzeitig lag der Fokus darauf, das Auftreten entsprechender Nebenwirkungen genauer zu betrachten. Insgesamt führte die Zugabe von AZG zu SSRI bei insgesamt 11 Studien mit 396 Patienten über drei AZG (Olanzapin, Quetiapin und Risperidon) zu höheren Ansprechraten und einer Verringerung der Zwangssymptomatik, gleichzeitig kam es aber auch zu mehr Nebenwirkungen. In der Folge sollen zunächst die Ergebnisse hinsichtlich der einzelnen Outcomes diskutiert werden. Dann erfolgt eine Einordnung der Befunde mit Hinblick auf andere Reviews und zuletzt wird auf Einschränkungen der Doktorarbeit eingegangen.

Hinsichtlich des primären Outcomes der Übersichtsarbeit zeigten sich in der Interventionsgruppe signifikant weniger Non-responder, was für einen höheren Therapieerfolg der AZG spricht. Allerdings kamen hier diverse Beurteilungsskalen zum Einsatz. Obwohl initial „mindestens 25% Y-BOCS-Score-Reduktion vom Ausgangspunkt“ als primäres Responsekriterium festgelegt wurde, musste oftmals auf die Kriterien der ursprünglichen Autoren zurückgegriffen werden. Nur fünf Studien verwendeten diesen Cutoff und wenn man nur diese Studien einbezog, ergab sich lediglich ein nicht signifikanter Trend zugunsten der AZG. Dasselbe Ergebnis trat ein, wenn man einen CGI-I von maximal 2 als Therapieerfolg ansah, wofür auch nur fünf Studien Daten hergaben. Die fehlende statistische Signifikanz bei diesen Berechnungen mag zum Teil auch an der geringeren Fallzahl gelegen haben. Inzwischen gibt es bei Therapiestudien über Zwangserkrankungen weitgehend einen Konsensus, dass mindestens 35% Y-BOCS-Reduktion einen sinnvollen Cutoff

darstellen (Farris et al. 2013). Unter diesem Kriterium war die AZG-Zugabe einer Placebo-Zugabe wiederum überlegen.

Die positiven Ergebnisse des primären Outcomes wurden auch durch den Vergleich des Y-BOCS-Summenscores bei Endpunkt/Veränderung von Baseline zu Endpunkt bestätigt, bei dem die Intervention ebenfalls eine signifikante Verbesserung erzielte. Es wurde das dichotome Maß „Nicht-Ansprechen auf die Behandlung“ als primäres Outcome verwendet, weil dieses intuitiver zu interpretieren ist als ein Unterschied von – in diesem Fall – 2,6 Punkten hinsichtlich des Y-BOCS-Scores. Andere Reviews gehen hier teilweise anders vor, weil aus statistischer Sicht ein Mittelwertvergleich oftmals sensitiver ist, und man oftmals nicht sicher sein kann, ob ein Cutoff nicht erst post-hoc angelegt wurde, um ein signifikantes Ergebnis zu erhalten.

Angstsymptome konnten mittels AZG signifikant verringert werden, depressive Beschwerden hingegen in der Zusammenschau nicht. Dies ist auch insofern interessant als die Zwangsstörung bis DSM-IV-R noch unter den Angststörungen geführt wurde, erst seit DSM-V wird sie als eigenständige Entität betrachtet. Zusammenfassend kann zumindest hinsichtlich der vorliegenden Befunde die Zugabe eines AZG als Add-On zu einem SSRI dessen antidepressive Wirkung vermutlich nicht signifikant verbessern.

Vorzeitiges Ausscheiden aus einer Studie aus irgendeinem Grund wird oftmals als Maß für die allgemeine Akzeptabilität einer Therapie verwendet, weil dieses Maß Wirksamkeit (Ausscheiden wegen Unwirksamkeit) und Verträglichkeit (Ausscheiden wegen Nebenwirkungen) kombiniert. Bezüglich des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie könnte man also schlussfolgern, dass die Akzeptanz von AZG- und Placebo-Augmentation bei Zwangserkrankten ähnlich gut ist. Bei genauerer Analyse zeigte sich allerdings, dass es einen nicht-signifikanten ($p=0,08$) Trend zugunsten der AZG hinsichtlich des frühzeitigen Ausscheidens aufgrund von Unwirksamkeit gab, gleichzeitig aber bezüglich des Ausscheidens aufgrund von Nebenwirkungen ein signifikanter Nachteil für AZG. Frühzeitiges Ausscheiden aufgrund von unerwünschten Wirkungen ist ein globales Nebenwirkungsmaß. Dieses Ergebnis kann also als erster Hinweis auf Verträglichkeitsprobleme der AZG-Zugabe gewertet werden.

Generell lagen Berichte zu Nebenwirkungen größtenteils nur in knapper Ausführung vor. Zunächst ist zu diskutieren, dass sich hinsichtlich extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen keine signifikanten Unterschiede fanden. Dies bestätigt, dass zwar nicht alle

AZG frei von solchen Nebenwirkungen sind, diese aber im Vergleich zu hochpotenten Antipsychotika der ersten Generation wie Haloperidol doch in relativ geringer Häufigkeit auftreten (Leucht et al. 2013), immer unter Vorbehalt der relativ spärlichen Daten, die dazu führen, dass die Beweisqualität als eher niedrig eingestuft werden muss.

Es fand sich allerdings, dass die eingeschlossenen AZG als Gruppe zu signifikant mehr Gewichtszunahme und Sedierung führten als die Placebo-Augmentation. Die Gewichtszunahme ist anerkanntermaßen ein erhebliches Problem vieler AZG, darunter auch aller AZG, zu denen Daten vorlagen (Leucht et al. 2013). Es ist wichtig, dass damit auch dokumentiert ist, dass diese bereits bekannte Nebenwirkung selbstverständlich auch bei der Augmentation von SSRI bei Zwangsstörungen auftreten kann. Viele Antipsychotika haben eine sedierende Wirkung. Diese kann manchmal therapeutisch eingesetzt werden, um kurzfristig den Leidensdruck der Patienten zu verringern, insgesamt wird sie erfahrungsgemäß von den Patienten aber eher als belastend interpretiert und kann ein wichtiger Grund für fehlende Compliance mit der Medikation sein.

Insgesamt muss also eine bessere Wirksamkeit mit mehr Nebenwirkungen abgewogen werden. Eine Schlussfolgerung aufgrund des Nebenwirkungsbefundes ist, dass eine Zugabe von Antipsychotika zu SSRI nur bei Therapieresistenz unter letzteren erfolgen sollte, nicht aber gleich von Anfang an.

4.2 Vergleich mit anderen Übersichtsarbeiten

Zunächst soll noch einmal auf den Unterschied der vorliegenden Arbeit zum dazugehörigen Cochrane Review (Komossa et al. 2010) eingegangen werden. Im Cochrane Review wurden alle Antipsychotika einzeln untersucht. Hintergrund war es, dass man nicht nur wissen möchte, ob die Zugabe irgendeines AZG wirksam ist, sondern welches. Das Problem ist aber, wenn wie in diesem Fall nur wenige Studien vorliegen, es an statistischer Aussagekraft fehlt, um signifikante Befunde zu erhalten. So ließen sich durch die Kombination der Studien die Nebenwirkungen Gewichtszunahme und Sedierung deutlich herausarbeiten und auch das relativ seltene Auftreten extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen stellte sich klarer dar. Die Ergebnisse waren auch weitgehend homogen, sodass eine Kombination der Ergebnisse gerechtfertigt schien. Ein weiterer Unterschied liegt in der Verwendung des Relativen Risikos anstatt von Odds Ratios bei dichotomen Variablen wie im Cochrane Review. Odds Ratios werden oftmals von Statistikern bevorzugt, weil ihre statistischen Eigenschaften günstiger

sind als die des Relativen Risikos. Der Vorteil des Relativen Risikos besteht aber darin, dass es leichter zu interpretieren ist. Kliniker setzen nämlich oftmals Relatives Risiko und Odds Ratio gleich, was bei hohen Ereignisraten zu einer Überschätzung der Effekte führt (Higgins und Green 2008).

Die systematische Übersichtsarbeit von Bloch 2006 befasste sich ebenfalls mit der antipsychotischen Komedikation von Zwangsstörungen. Hier wurden sowohl Studienergebnisse zu Antipsychotika der ersten als auch der zweiten Generation gegenüber Placebo verglichen. Zudem wurden nur Studien zu therapieresistenten Zwangserkrankungen berücksichtigt. Es fand sich hinsichtlich der Therapieeffektivität ein signifikanter Vorteil von Antipsychotika gegenüber Placebo. Dennoch zeigen sich wichtige Unterschiede gegenüber dem hier vorliegenden Review.

In dieser Übersichtsarbeit wurden lediglich Studien zu Antipsychotika der zweiten Generation (AZG) eingeschlossen. Zudem bemühten wir uns ausführlich um die Erfassung auftretender Nebenwirkungen, die bei Bloch et al. 2006 nicht betrachtet wurden. Insgesamt ist eine abschließende Aussage zur Anwendung der AZG ohne Abwägung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen nur schwer möglich.

In diesem Review wurden insgesamt 396 Patienten beobachtet, bei Bloch et al. 2006 insgesamt 278. Man kann davon ausgehen, dass mit der Zahl der untersuchten Teilnehmer auch die Robustheit der Daten wächst.

Bloch et al. 2006 weisen darauf hin, dass es bei Shapira et al. 2004 und Carey et al. 2005 Patienten gab, die vor Studienbeginn zum Teil nur acht Wochen oder kürzer eine SSRI-Monotherapie erhalten hatten. Da SSRI ihre Wirkung häufig auch nach acht Wochen noch verbessern bzw. erst entfalten, kam es hier in den Placebo-Gruppen zu einer deutlich höheren Therapieerfolgsrate. Dies muss bei zukünftigen Studien beachtet werden, wenn der Einsatz von AZG bei Therapieresistenz gegenüber SSRI untersucht werden soll.

Weiterhin fordern Bloch et al. 2006 zukünftig mehr Head-to-Head-Studien, die verschiedene Neuroleptika direkt miteinander vergleichen. Hierdurch kann leichter herausgefunden werden, welches Antipsychotikum das effektivste ist. Immerhin wurde inzwischen eine randomisierte Studie publiziert, die nahelegte, dass zusätzliche kognitive Verhaltenstherapie einer Zugabe von Antipsychotika überlegen ist. Aufgrund fehlender Verblindung hätte sie die Einschlusskriterien dieses Reviews nicht erfüllt (Simpson et al. 2013).

Weitere neuere Übersichtsarbeiten finden sich bei Dold et al. 2011, 2012 und 2015. Im Gegensatz zu den hier angewandten Einschlusskriterien untersuchten Dold et al. 2015 lediglich therapieresistente Zwangserkrankungen, berücksichtigten jedoch nicht nur Antipsychotika der zweiten sondern auch der ersten Generation. Ferner wurden auch neuere AZG berücksichtigt. Es lagen vierzehn Studien zu Risperidon, Quetiapin, Olanzapin, Aripiprazol, Paliperidon sowie Haloperidol mit insgesamt 491 Teilnehmern vor. Trotz des Einschlusses neuerer Medikamente und Studien sowie einer etwas anderen Methodik (z.B. wurden nur Studien an therapieresistenten Patienten eingeschlossen und es wurden primär Veränderungswerte herangezogen, während in dieser Arbeit Endpunktwerte bevorzugt wurden), können die Ergebnisse von Dold et al. 2015 als Bestätigung der vorliegenden Übersichtsarbeit interpretiert werden, da auch von diesen Autoren über eine signifikante Wirksamkeit der AZG-Augmentierung bei ähnlichen Dropout-Raten aus irgendeinem Grund und höheren Dropout-Raten aufgrund von Nebenwirkungen berichtet wurde. Ein wichtiger Unterschied besteht aber darin, dass einzelne Nebenwirkungen wie extrapyramidalmotorische Effekte, Gewichtszunahme und Sedierung nicht analysiert wurden, so dass eine Wirksamkeits-Verträglichkeits-Abwägung nur unzureichend erfolgen konnte. Interessant ist auch noch, dass Dold et al. 2015 keine Beziehung zwischen der verwendeten AZG-Dosis und ihrer Wirksamkeit finden konnten.

4.3 Einschränkungen

Zunächst sind wichtige methodische Einschränkungen der Studien zu berücksichtigen.

Insgesamt erfüllten elf Studien mit 396 Patienten die Einschlusskriterien. Dies ist keine sehr hohe Fallzahl. Trikalinos et al. 2004 konnten zeigen, dass Metaanalysen in der Psychiatrie erst ab einer Fallzahl von etwa 1000 Patienten stabil sind, das heißt, die Effekte ändern sich nicht mehr relevant, wenn neue Studien publiziert werden. Gleichzeitig ist aus anderen medizinischen Fachbereichen gut bekannt, dass kleine Studien die Effekte eher überschätzen (Dechartres et al. 2013). Bei den eingeschlossenen Studien kamen die drei AZG Olanzapin, Quetiapin und Risperidon zum Einsatz. Angesichts der Tatsache, dass in der hiesigen Recherche nach zehn verschiedenen Antipsychotika gesucht wurde, ist eine generelle Aussage

hinsichtlich deren Einsatz bei Zwangserkrankungen aktuell nicht möglich. Weiterhin konnten keine Studien gefunden werden, in denen AZG als Monotherapie zum Einsatz kamen und beispielsweise mit Antidepressiva oder Benzodiazepinen in einer Parallelgruppe verglichen wurden. Auch direkte Vergleichsstudien zwischen zwei oder mehr AZG liegen bisher nicht vor. Hier bedarf es weiterer Erfahrungsgewinnung mittels zukünftiger Studien.

Wie es leider häufig bei psychiatrischen Therapiestudien der Fall ist, fiel auf, dass es kaum Angaben zur Umsetzung der Doppel-Verblindung gab. Lediglich drei Studien erwähnten den Einsatz identischer Kapseln ohne jedoch weitere Details anzugeben. In ähnlicher Weise blieben die Randomisierungsmethode und die Methode zur Verdeckung der Zuteilung weitgehend unklar. Es lässt sich somit nicht sicher feststellen, ob Verblindung und Randomisierung in angemessener Weise umgesetzt wurden. Für die Durchführung einer Metaanalyse sind solche Informationen äußerst wichtig. Die Qualität der Studien lässt sich entsprechend besser einschätzen. Bei dieser Arbeit mussten sie oftmals als unklar eingeschätzt werden.

Bei Zwangserkrankungen handelt es sich um chronische Leiden. Für diesen Review konnten allerdings nur Kurzzeitstudien gefunden werden, sodass die Beurteilung einer Langzeittherapie aktuell nicht möglich ist. Dementsprechend fanden sich auch überhaupt keine Daten über den Outcome „Rehospitalisierung“, der ursprünglich analysiert werden sollte. In welchem Setting – ambulant oder stationär- die Studien durchgeführt wurden, war auch nicht immer angegeben. Ambulante Patienten wurden in fünf Studien untersucht, stationäre nur in einer. Bei den übrigen fünf Studien konnte keine Angabe gefunden werden. Genaue Informationen über das Setting erleichtern die Einschätzung der Anwendbarkeit und wären z.B. auch dafür von Bedeutung, in welchem Rahmen zukünftige Studien durchgeführt werden sollten. Zudem ist es wissenswert, ob sich Unterschiede in der Therapieeffektivität zwischen ambulanter und stationärer Behandlung zeigen.

Das Erfassen einiger statistischer Parameter zeigte sich deutlich erschwert. Mittelwerte und Standardabweichungen wurden zum Teil nur graphisch präsentiert. Die Ermittlung des Rohwertes wurde dann entsprechend ungenau. Wünschenswert wäre eine standardisierte Darstellung in Zahlen, die für die metaanalytischen Berechnungen erforderlich sind.

In dieser Übersichtsarbeit wurde im Vorhinein festgelegt, welche Nebenwirkungen für die wichtigsten gehalten wurden. Nur diese wurden im Rahmen der Datenerhebung erfasst. Selbstverständlich können bei der Anwendung von AZG weitere Nebenwirkungen auftreten.

Ferner fiel gerade bei der Analyse der Nebenwirkungen eine oftmals unzureichende Darstellung auf. Daher kann eine teilweise selektive Darstellung hinsichtlich der möglichen Nebenwirkungen nicht sicher ausgeschlossen werden.

Schließlich muss festgestellt werden, dass die letzte Literatursuche bereits 2010 durchgeführt wurde. Nach einer Pubmed-Recherche sind bisher nur drei relevante weitere Studien publiziert worden, von denen eine Studie eine signifikante Überlegenheit der AZG (Sayyah et al. 2012) und die anderen beiden einen deutlichen Trend (Storch et al. 2013) bzw. zumindest einen kleinen Trend zugunsten der AZG zeigten (Simpson et al. 2013). Daher ist es wahrscheinlich, dass der Einschluss dieser Studien das Ergebnis dieser Übersichtsarbeit hinsichtlich des primären Outcomes nicht grundsätzlich verändert hätte.

5 Zusammenfassung

Bei Zwangserkrankungen handelt es sich um gravierende psychische Störungen, die mit einem hohen Leidensdruck der Betroffenen einhergehen. Bisher übliche Therapieprinzipien mit SSRI weisen eine hohe Resistenzrate bis zu 60% auf, sodass die stetige Optimierung der Therapie von großer Bedeutung ist. Hierzu kommen immer häufiger Antipsychotika der zweiten Generation (AZG) als Add-On zur Basistherapie zum Einsatz. Bei der vorliegenden Arbeit wird dies mittels einer Metaanalyse nach Cochrane-Kriterien auf Wirksamkeit und Verträglichkeit geprüft. Ziel war es eine evidenzbasierte Empfehlung hinsichtlich des Add-On-Einsatzes von AZG zu geben.

Zur Literaturrecherche wurde das Register kontrollierter Studien der Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Group (CCDAN) verwendet. Dieses Verzeichnis wird regelmäßig mit Suchergebnissen von elektronischen Datenbanken wie MEDLINE, EMBASE, PsycINFO und CENTRAL gespeist. Außerdem enthält es Studienreferenzen psychiatrisch-medizinischer Zeitschriften und Konferenzen. Ergänzt wurde diese Recherche mittels Quellen aus Referenzen anderer Übersichtsarbeiten, manueller Suche auf ClinicalTrials.gov und Kontaktaufnahme zu den jeweiligen Erstautoren der Studien sowie den entsprechenden Pharmaherstellern. Der Abschluss der Recherche für die vorliegende Arbeit war Juli 2010.

Gemäß den Qualitätskriterien von Cochrane wurden nur randomisierte, doppelblinde Studien zu erwachsenen Patienten mit Zwangsstörung nach DSM-III/DSM-IV in die Übersichtsarbeit eingeschlossen.

Das primäre Outcome stellte das Nicht-Ansprechen auf die Behandlung dar. Dies war primär definiert als eine Verminderung von weniger als 25% auf der Yale Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS), falls dieses aber nicht vorhanden war, wurde das von den ursprünglichen Autoren definierte Ansprechkriterium verwendet. In den metaanalytischen Auswertungen wurden dichotome und kontinuierliche Datentypen unterschieden. Für dichotome Daten wurde das Relative Risiko und sein 95%-Konfidenzintervall berechnet. Bei den kontinuierlichen Ergebnissen wurden gewichtete mittlere Unterschiede ermittelt. Endpunktdaten wurden gegenüber Veränderungsdaten bevorzugt.

Mittels der Literaturrecherche konnten 17 Veröffentlichungen zu elf verwertbaren Studien gefunden werden. Die Studien betrachteten die AZG Olanzapin, Quetiapin und Risperidon.

Zu Olanzapin konnten zwei Studien eingeschlossen werden, zu Quetiapin fünf Studien und zu Risperidon vier Studien. Insgesamt wurden so 396 Teilnehmer untersucht.

Bezüglich des primären Outcomes (Fehlen eines Ansprechens auf die Behandlung) ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe ($n = 381$; 10 RCT; RR 0,76; 95% CI 0,67 bis 0,87). Betrachtet man spezifische Responsekriterien so fand sich ebenso eine signifikante Überlegenheit der Augmentation mit AZG hinsichtlich der Definition „weniger als 35% Y-BOCS-Reduktion“ ($n = 164$; 4 RCT; RR 0,83; 95% CI 0,70 bis 0,97), aber nicht nach „weniger als 25% Y-BOCS-Reduktion“ ($n = 173$; 5 RCT; RR 0,77; 95% CI 0,56 bis 1,04) bzw. nach „CGI-I von weniger als 2“ ($n = 234$; 5 RCT; RR 0,85; 95% CI 0,63 bis 1,15). Zu beachten ist aber, dass nur etwa die Hälfte der Studien Angaben über diese spezifischen Kriterien machte.

Die Outcomes hinsichtlich der mit Mittelwerten von Skalen gemessenen psychischen Verfassung zeigten bei den YBOCS-Endpunktdaten eine signifikante Überlegenheit der AZG ($n = 370$; 10 RCT; MD -2,58; 95% CI -4,05 bis -1,10), ebenso bei den Daten hinsichtlich der Erfassung von Angstsymptomen mittels HAM-A-Endpunktdaten ($n = 171$; 4 RCT; MD -3,62; 95% CI -5,67 bis -1,57), aber nicht hinsichtlich einer depressiven Symptomatik wenn Daten über die Depressionsskalen MADRS und HAM-D zusammen ausgewertet wurden ($n = 271$; 7 RCT; MD -1,82; 95% CI -3,65 bis 0,02).

Hinsichtlich des vorzeitigen Ausscheidens aus den Studien aus irgendeinem Grund zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Intervention und Placebo. Da dieser Parameter Wirksamkeit und Verträglichkeit kombiniert, kann von einer guten Akzeptabilität der AZG-Kombination ausgegangen werden, zumindest im Rahmen randomisierter Studien. Allerdings schieden signifikant mehr Patienten in der AZG-Gruppe vorzeitig aufgrund von Nebenwirkungen aus den Studien aus ($n = 392$; 11 RCT; RR 2,88; 95% CI 1,24 bis 6,70; NNH = 14). Dies weist auf eine eingeschränkte allgemeine Verträglichkeit hin.

Die Daten über spezifische Nebenwirkungen waren begrenzt. Nur eine Studie machte Angaben über Todesfälle (Erzegovesi et al. 2004). Dort trat kein Todesfall auf. Hinsichtlich des Auftretens mindestens einer Nebenwirkung sowie extrapyramidalmotorischer Symptome konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden.

Eine klinisch bedeutende Gewichtszunahme entsprechend den autoreneigenen Vorgaben zeigte sich signifikant häufiger in der Interventionsgruppe (n = 156; 3 RCT; RR 2,52; 95% CI 1,30 bis 4,89; NNH = 6). Auch wenn man die mittlere Veränderung des Körpergewichts über den Studienverlauf betrachtet, so bewirkten die AZG signifikant mehr Gewichtszunahme als Placebo (n = 120; 2 RCT; MD 2,93; 95% CI 1,87 bis 4,00). AZG führten zudem signifikant häufiger zu unerwünschter Sedierung der Studienteilnehmer (n = 287; 7 RCT; RR 1,77; 95% CI 1,34 bis 2,32; NNH = 3).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass nach den Daten dieser Übersichtsarbeit eine Add-On-Therapie mit AZG bei Zwangserkrankungen wirksam ist. Allerdings muss eine Nutzen-Risiko-Abwägung hinsichtlich der Nebenwirkungen getroffen werden. Als Hauptnebenwirkungen sind Sedierung und Gewichtszunahme zu nennen. Diese Befunde sind aber vorbehaltlich der relativ kleinen Patientenzahl zu sehen. Insgesamt bleibt es daher wünschenswert mehr Studien zum hier diskutierten Thema durchzuführen. Insbesondere sollten mehr Langzeit-Untersuchungen, verschiedene Dosierungen, mehr spezifische Nebenwirkungen sowie höhere Fallzahlen betrachtet werden. Es sollte dabei auf die Angabe genauer Zahlenwerte im Text anstelle von graphischen Darstellungen geachtet werden. Zudem sollten für die Qualitätsbeurteilung wichtige Parameter wie die Methoden für Randomisierung, Zuteilungsverdeckung und Verblindung angegeben werden.

Sicherlich wäre auch eine Aktualisierung der Daten dieser Arbeit sinnvoll, obwohl die seit der letzten Literaturrecherche publizierten Studien die wesentlichen Ergebnisse wahrscheinlich nicht verändert hätten.

6 Literaturverzeichnis

- Allison, D. B.; Mentore, J. L.; Heo, M.; Chandler, L. P.; Cappelleri, J. C.; Infante, M. C.; Weiden, P. J. (1999): Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. In: *The American journal of psychiatry* 156 (11), S. 1686–1696. DOI: 10.1176/ajp.156.11.1686.
- Altman, D. G.; Bland, J. M. (1996): Detecting skewness from summary information. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 313 (7066), S. 1200.
- APA: American Psychiatric Association (1980): Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd Edition (DSM-III). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- APA: American Psychiatric Association (1987): Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd Edition- Revised (DSM-III-R). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- APA: American Psychiatric Association (1994): Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Edition (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Arnt, J.; Skarsfeldt, T. (1998): Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. In: *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 18 (2), S. 63-101. DOI: 10.1016/S0893-133X(97)00112-7.
- Atmaca, M.; Kuloglu, M.; Tezcan, E.; Gecici, O. (2002): Quetiapine augmentation in patients with treatment resistant obsessive-compulsive disorder: a single-blind, placebo-controlled study. In: *International clinical psychopharmacology* 17 (3), S. 115–119.
- Berner, M. M.; R  ther, A.; Stieglitz, R. D.; Berger, M. (2000): Das Konzept der "Evidence-based Medicine" in der Psychiatrie: Ein Weg zu einer rationaleren Psychiatrie? In: *Der Nervenarzt* 71 (3), S. 173–180.
- Bloch, M. H.; Landeros-Weisenberger, A.; Kelmendi, B.; Coric, V.; Bracken, M. B.; Leckman, J. F. (2006): A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. In: *Molecular psychiatry* 11 (7), S. 622–632. DOI: 10.1038/sj.mp.4001823.
- Bystritsky, A.; Ackerman, D. L.; Rosen, R. M.; Vapnik, T.; Gorbis, E.; Maidment, K. M.; Saxena, S. (2004): Augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder using adjunctive olanzapine: a placebo-controlled trial. In: *The Journal of clinical psychiatry* 65 (4), S. 565–568.

Carey, P. D.; Vythilingum, B.; Seedat, S.; Muller, J. E.; van Ameringen, M.; Stein, D. J. (2005): Quetiapine augmentation of SRIs in treatment refractory obsessive-compulsive disorder: a double-blind, randomised, placebo-controlled study ISRCTN83050762. In: *BMC psychiatry* 5, S. 5. DOI: 10.1186/1471-244X-5-5.

Cipriani, A.; Furukawa, T. A.; Veronese, A.; Watanabe, N.; Churchill, R.; McGuire, H.; Barbui, C. (2007): Paroxetine versus other anti-depressive agents for depression [Protocol]. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (2). DOI: 10.1002/14651858.CD006531.

ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <https://clinicaltrials.gov/>, zuletzt geprüft am 03.01.2017.

Cochrane Common Mental Disorders | About us. Online verfügbar unter <http://cmd.cochrane.org/about-us>, zuletzt geprüft am 28.12.2016.

Cochrane Deutschland | Entstehung. Online verfügbar unter <http://www.cochrane.de/de/entstehung>, zuletzt geprüft am 10.07.2014.

Cochrane Deutschland | Evidenzbasierte Medizin. Online verfügbar unter <http://www.cochrane.de/de/ebm>, zuletzt geprüft am 15.06.2015.

Cochrane Deutschland | Prinzipien. Online verfügbar unter <http://www.cochrane.de/de/prinzipien>, zuletzt geprüft am 29.12.2016.

Cochrane Deutschland | Über Uns. Online verfügbar unter www.cochrane.de/de/ueber-uns, zuletzt geprüft am 10.07.2014.

Cochrane Deutschland | Was ist Evidenz-basierte Medizin und was nicht? Online verfügbar unter <http://www.cochrane.de/de/sackett-artikel>, zuletzt geprüft am 02.01.2017.

Correll, C. U.; Leucht, S.; Kane, J. M. (2004): Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. In: *The American journal of psychiatry* 161 (3), S. 414–425. DOI: 10.1176/appi.ajp.161.3.414.

D'Amico, G.; Cedro, C.; Muscatello, M. R.; Pandolfo, G.; Di Rosa, A. E.; Zoccali, R.; La Torre, D.; D'Arrigo, C.; Spina, E. (2003): Olanzapine augmentation of paroxetine-refractory obsessive-compulsive disorder. In: *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 27 (4), S. 619–623. DOI: 10.1016/S0278-5846(03)00050-2.

Dechartres, A.; Trinquart, L.; Boutron, I.; Ravaud, P. (2013): Influence of trial sample size on treatment effect estimates: meta-epidemiological study. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 346, f2304. DOI: 10.1136/bmj.f2304.

- Denys, D.; Geus, F. de; van Megen, H J. G. M.; Westenberg, H. G. M. (2004): A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of quetiapine addition in patients with obsessive-compulsive disorder refractory to serotonin reuptake inhibitors. In: *The Journal of clinical psychiatry* 65 (8), S. 1040–1048.
- Denys, D.; van Megen, H.; Westenberg, H. (2002): Quetiapine addition to serotonin reuptake inhibitor treatment in patients with treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: an open-label study. In: *The Journal of clinical psychiatry* 63 (8), S. 700-703.
- DerSimonian, R.; Laird, N. (1986): Meta-analysis in clinical trials. In: *Controlled clinical trials* 7 (3), S. 177–188.
- Diniz, J. B.; Shavitt, R. G.; Fossaluza, V.; Koran, L.; Pereira, C A de Braganca; Miguel, E. C. (2011): A double-blind, randomized, controlled trial of fluoxetine plus quetiapine or clomipramine versus fluoxetine plus placebo for obsessive-compulsive disorder. In: *Journal of clinical psychopharmacology* 31 (6), S. 763–768.
DOI: 10.1097/JCP.0b013e3182367aee.
- Dold, M.; Aigner, M.; Lanzenberger, R.; Kasper, S. (2011): Effektivität einer Augmentationstherapie mit Antipsychotika bei therapieresistenten Zwangsstörungen - eine Metaanalyse doppelblinder, randomisierter, placebokontrollierter Studien. In: *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 79 (8), S. 453–466.
DOI: 10.1055/s-0031-1273397.
- Dold, M.; Aigner, M.; Lanzenberger, R.; Kasper, S. (2012): Antipsychotic augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. In: *The international journal of neuropsychopharmacology* 16 (3), S. 557–574.
DOI: 10.1017/S1461145712000740.
- Dold, M.; Aigner, M.; Lanzenberger, R.; Kasper, S. (2015): Antipsychotic Augmentation of Serotonin Reuptake Inhibitors in Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder: An Update Meta-Analysis of Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trials. In: *The international journal of neuropsychopharmacology* 18 (9).
DOI: 10.1093/ijnp/pyv047.
- Egger, M.; Smith, G. D.; Schneider, M.; Minder, C. (1997): Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. In: *BMJ* 315 (7109), S. 629–634.
DOI: 10.1136/bmj.315.7109.629.
- Elbourne, D. R.; Altman, D. G.; Higgins, J. P. T.; Curtin, F.; Worthington, H. V.; Vail, A. (2002): Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues. In: *International journal of epidemiology* 31 (1), S. 140–149.

- Erzegovesi, S.; Guglielmo, E.; Siliprandi, F.; Bellodi, L. (2005): Low-dose risperidone augmentation of fluvoxamine treatment in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. In: *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 15 (1), S. 69–74. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2004.04.004.
- EUPATI - Evidenzbasierte Medizin. Online verfügbar unter <https://www.eupati.eu/de/pharmakoepidemiologie/evidenzbasierte-medizin/>, zuletzt geprüft am 29.12.2016.
- Evidence-Based-Medicine-Working-Group (1992): Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. In: *JAMA* 268 (17), S. 2420–2425.
- Farris, S. G.; McLean, C. P.; van Meter, P. E.; Simpson, H. B.; Foa, E. B. (2013): Treatment response, symptom remission, and wellness in obsessive-compulsive disorder. In: *The Journal of clinical psychiatry* 74 (7), S. 685–690. DOI: 10.4088/JCP.12m07789.
- Fineberg, N. A.; Sivakumaran, T.; Roberts, A.; Gale, T. (2005): Adding quetiapine to SRI in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled treatment study. In: *International clinical psychopharmacology* 20 (4), S. 223–226.
- Furukawa, T. A.; Barbui, C.; Cipriani, A.; Brambilla, P.; Watanabe, N. (2006): Imputing missing standard deviations in meta-analyses can provide accurate results. In: *Journal of clinical epidemiology* 59 (1), S. 7–10. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2005.06.006.
- Goodman, W. K.; Price, L. H.; Rasmussen, S. A.; Mazure, C.; Fleischmann, R. L.; Hill, C. L.; Heninger, G. R.; Charney, D. S. (1989): The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. In: *Archives of general psychiatry* 46 (11), S. 1006–1011.
- Goodwin, G.; Fleischhacker, W.; Arango, C.; Baumann, P.; Davidson, M.; De Hert, M.; Falkai, P.; Kapur, S.; Leucht, S.; Licht, R.; Naber, D.; O'Keane, V.; Papakostas, G.; Vieta, E.; Zohar, J. (2009): Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics ECNP Consensus Meeting, March 2008, Nice. In: *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 19 (7), S. 520–532. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2009.04.003.
- Guy, W. (1976): ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rev. 1976: Rockville, Md. : U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs.

- Hamilton, M. (1959): The assessment of anxiety states by rating. In: *The British journal of medical psychology* 32 (1), S. 50–55.
- Hamilton, M. (1960): A rating scale for depression. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 23, S. 56–62.
- Higgins, J. P.T.; Green, S. (2011): *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. Online verfügbar unter <http://handbook.cochrane.org/>, zuletzt geprüft am 02.01.2017.
- Hollander, E.; Baldini Rossi, N.; Sood, E.; Pallanti, S. (2003): Risperidone augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. In: *The international journal of neuropsychopharmacology* 6 (4), S. 397–401. DOI: 10.1017/S1461145703003730.
- Ipser, J. C.; Stein, D. J.; Hawkrigde, S.; Hoppe, L. (2009): Pharmacotherapy for anxiety disorders in children and adolescents. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (3), CD005170. DOI: 10.1002/14651858.CD005170.pub2.
- Komossa, K.; Depping, AM.; Meyer, M.; Kissling, W.; Leucht, S. (2010): Second-generation antipsychotics for obsessive compulsive disorder. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (12), CD008141. DOI: 10.1002/14651858.CD008141.pub2.
- Koran, L. M.; Ringold, A. L.; Elliott, M. A. (2000): Olanzapine augmentation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. In: *The Journal of clinical psychiatry* 61 (7), S. 514–517.
- Kordon, A.; Wahl, K.; Koch, N.; Zurowski, B.; Anlauf, M.; Vielhaber, K. et al. (2008): Quetiapine addition to serotonin reuptake inhibitors in patients with severe obsessive-compulsive disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. In: *Journal of clinical psychopharmacology* 28 (5), S. 550–554. DOI: 10.1097/JCP.0b013e318185e735.
- Leucht, S.; Cipriani, A.; Spineli, L.; Mavridis, D.; Örey, D.; Richter, F.; Samara, M.; Barbui, C.; Engel, R. R.; Geddes, J. R.; Kissling, W.; Stapf, M. P.; Lässig, B.; Salanti, G.; Davis, J. M. (2013): Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia. A multiple-treatments meta-analysis. In: *The Lancet* 382 (9896), S. 951–962. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60733-3.
- Li, X.; May, R. S.; Tolbert, L. C.; Jackson, W. T.; Flournoy, J. M.; Baxter, L. R. (2005): Risperidone and haloperidol augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder: a crossover study. In: *The Journal of clinical psychiatry* 66 (6), S. 736–743.

- Liu, X.; Zheng, Y. (2005): Comparative analysis of risperidone combining with paroxetine in treatment of obsessive compulsive disorder. In: *Journal of Clinical Psychological Medicine* 15(1), S. 17-8.
- Maia, T. V.; Cooney, R. E.; Peterson, B. S. (2008): The neural bases of obsessive-compulsive disorder in children and adults. In: *Development and psychopathology* 20 (4), S. 1251–1283. DOI: 10.1017/S0954579408000606.
- Maina, G.; Pessina, E.; Albert, U.; Bogetto, F. (2008): 8-week, single-blind, randomized trial comparing risperidone versus olanzapine augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. In: *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 18 (5), S. 364–372. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2008.01.001.
- Matsunaga, H.; Nagata, T.; Hayashida, K.; Ohya, K.; Kiriike, N.; Stein, D. J. (2009): A long-term trial of the effectiveness and safety of atypical antipsychotic agents in augmenting SSRI-refractory obsessive-compulsive disorder. In: *The Journal of clinical psychiatry* 70 (6), S. 863–868. DOI: 10.4088/JCP.08m04369.
- McDougle, C. J.; Epperson, C. N.; Pelton, G. H.; Wasyluk, S.; Price, L. H. (2000): A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. In: *Archives of general psychiatry* 57 (8), S. 794–801.
- Miguel, E. C.; Leckman, J. F.; Rauch, S.; do Rosario-Campos, M. C.; Hounie, A. G.; Mercadante, M. T.; Chacon, P.; Pauls, D. L. (2005): Obsessive-compulsive disorder phenotypes: implications for genetic studies. In: *Molecular psychiatry* 10 (3), S. 258–275. DOI: 10.1038/sj.mp.4001617.
- Mohr, N.; Vythilingum, B.; Emsley, R. A.; Stein, D. J. (2002): Quetiapine augmentation of serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. In: *International clinical psychopharmacology* 17 (1), S. 37–40.
- Möller, H.-J.; Kapfhammer, H.-P.; Laux, G. (Hg.) (2008): *Psychiatrie und Psychotherapie. Band 2: Spezielle Psychiatrie. 3., vollständig neu bearbeitete und aktualisierte Auflage.* Berlin Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- Montgomery, S. A.; Asberg, M. (1979): A new depression scale designed to be sensitive to change. In: *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 134, S. 382–389.
- Pallanti, S.; Quercioli, L. (2006): Treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: methodological issues, operational definitions and therapeutic lines. In: *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 30 (3), S. 400–412. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2005.11.028.

- Pigott, T. A.; L'Heureux, F.; Hill, J. L.; Bihari, K.; Bernstein, S. E.; Murphy, D. L. (1992): A double-blind study of adjuvant bupirone hydrochloride in clomipramine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. In: *Journal of clinical psychopharmacology* 12 (1), S. 11–18.
- Rauch, S. L.; Shin, L. M.; Wright, C. I. (2003): Neuroimaging studies of amygdala function in anxiety disorders. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 985, S. 389–410.
- Ravindran, A. V.; Bradbury, C.; McKay, M.; da Silva, T. L. (2007): Novel uses for risperidone: focus on depressive, anxiety and behavioral disorders. In: *Expert opinion on pharmacotherapy* 8 (11), S. 1693–1710. DOI: 10.1517/14656566.8.11.1693.
- Ruscio, A. M.; Stein, D. J.; Chiu, W. T.; Kessler, R. C. (2010): The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. In: *Molecular psychiatry* 15 (1), S. 53–63. DOI: 10.1038/mp.2008.94.
- Sackett, D. L.; Rosenberg, W. M. C.; Gray, J. A. M.; Haynes, R. B.; Richardson, W. S. (1996): Evidence based medicine. What it is and what it isn't. In: *BMJ* 312 (7023), S. 71–72. DOI: 10.1136/bmj.312.7023.71.
- Sajatovic, M. (2003): Treatment for mood and anxiety disorders: quetiapine and aripiprazole. In: *Current psychiatry reports* 5 (4), S. 320–326.
- Sayyah, Me; Sayyah, Mo; Boostani, H.; Ghaffari, S. M.; Hoseini, A. (2012): Effects of aripiprazole augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder (a double blind clinical trial). In: *Depression and anxiety* 29 (10), S. 850–854. DOI: 10.1002/da.21996.
- Schneider, F. (2012): *Facharztwissen Psychiatrie und Psychotherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Schwartz, J. M. (1998): Neuroanatomical aspects of cognitive-behavioural therapy response in obsessive-compulsive disorder. An evolving perspective on brain and behaviour. In: *The British journal of psychiatry. Supplement* (35), S. 38–44.
- Shapira, N. A.; Ward, H. E.; Mandoki, M.; Murphy, T. K.; Yang, M. C. K.; Blier, P.; Goodman, W. K. (2004): A double-blind, placebo-controlled trial of olanzapine addition in fluoxetine-refractory obsessive-compulsive disorder. In: *Biological psychiatry* 55 (5), S. 553–555. DOI: 10.1016/j.biopsych.2003.11.010.

- Simpson, H. B.; Foa, E. B.; Liebowitz, M. R.; Huppert, J. D.; Cahill, S.; Maher, M. J.; McLean, C. P.; Bender, J.; Marcus, S. M.; Williams, M. T.; Weaver, J.; Vermes, D.; van Meter, P. E.; Rodriguez, C. I.; Powers, M.; Pinto, A.; Imms, P.; Hahn, C.-G.; Campeas, R. (2013): Cognitive-Behavioral Therapy vs Risperidone for Augmenting Serotonin Reuptake Inhibitors in Obsessive-Compulsive Disorder: A Randomized Clinical Trial. In: *JAMA psychiatry* 70 (11), S. 1190–1199. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.1932.
- Stein, D. J.; Bouwer, C.; Hawkrige, S.; Emsley, R. A. (1997): Risperidone augmentation of serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive and related disorders. In: *The Journal of clinical psychiatry* 58 (3), S. 119–122.
- Storch, E. A.; Goddard, A. W.; Grant, J. E.; Nadai, A. S. de; Goodman, W. K.; Mutch, P. J. Medlock, C.; Odlaug, B.; McDougle, C. J.; Murphy, T. K. (2013): Double-blind, placebo-controlled, pilot trial of paliperidone augmentation in serotonin reuptake inhibitor-resistant obsessive-compulsive disorder. In: *The Journal of clinical psychiatry* 74 (6), e527-32. DOI: 10.4088/JCP.12m08278.
- Timmer, A.; Richter, B. (2008): Systematische Übersichtsarbeiten zu Fragen der Therapie und Prävention. Eine Einführung in Frage und Antwort: Teil 1 – Was ist eine systematische Übersichtsarbeit? In: *Arzneimitteltherapie* 26 (4), S. 137–139.
- Trikalinos, T. A.; Churchill, R.; Ferri, M.; Leucht, S.; Tuunainen, A.; Wahlbeck, K.; Ioannidis, J. P. A. (2004): Effect sizes in cumulative meta-analyses of mental health randomized trials evolved over time. In: *Journal of clinical epidemiology* 57 (11), S. 1124–1130.
- Vulink, N. C. C.; Denys, D.; Fluitman, S B. A. H. A.; Meinardi, J. C. M.; Westenberg, H. G. M. (2009): Quetiapine augments the effect of citalopram in non-refractory obsessive-compulsive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of 76 patients. In: *The Journal of clinical psychiatry* 70 (7), S. 1001–1008. DOI: 10.4088/JCP.08m04269.
- Weltgesundheitsorganisation (1992): International statistical classification of diseases and related health problems. ICD-10. Geneva: WHO.
- Yang, L. Z.; Xie, C. G.; Pan, Y. F.; Fan, L. F.; He, Y. (2002): A comparative study on the efficacy of combining risperidone and fluoxetine in the treatment of refractory obsessive compulsive disorder. In: *Chinese Journal of Behavioural Medical Science* 11(4), S. 402-3.
- Zaudig, M.; Hauke, W.; Hegerl, U. (Hg.) (2002): Die Zwangsstörung. Diagnostik und Therapie. Unter Mitarbeit von S. Bossert-Zaudig, P. Mavrogiorgou, N. Niedermeier und M. Simon. 2., aktualisierte und erw. Aufl. Stuttgart: Schattauer.

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Grundannahmen der „Non-evidence-based Medicine“ und „Evidence-based-Medicine“6

Tabelle 2: Ausgeschlossene Studien.....31

Tabelle 3: Eingeschlossene Studien.....36

8 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Evidenzpyramide -Nachweisstufen mit steigender Qualität der Evidenz.....	8
Abbildung 2: Primäres Outcome – Fehlen eines Therapieerfolgs - Forest plot.....	39
Abbildung 3: Primäres Outcome - Fehlen eines Therapieerfolgs - Funnel plot.....	40
Abbildung 4: Y-BOCS-Reduktion <35% - Forest plot.....	41
Abbildung 5: Y-BOCS-Endpunktdaten – Forest plot.....	42
Abbildung 6: HAM-A-Endpunktdaten – Forest Plot.....	43
Abbildung 7: Depressive Symptome (MADRS, HAM-D) Endpunktdaten – Forest plot.....	44
Abbildung 8: Frühzeitiges Ausscheiden – Forest plot.....	46
Abbildung 9: Mindestens eine Nebenwirkung – Forest Plot.....	47
Abbildung 10: Extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen	48
Abbildung 11: Signifikante Gewichtszunahme laut Definition des Autors – Forest plot.....	49
Abbildung 12: Gewichtszunahme im Verlauf – Forest plot.....	49
Abbildung 13: Nebenwirkung Sedierung – Forest plot.....	50

9 Danksagung

In erster Linie danke ich herzlichst meinem Lebenspartner Georg, der mir unermüdlich motivierend zur Seite stand, sowie meiner Patin Ulrike für ihren liebevollen Rückhalt. Ebenso danke ich meinem Vater Ullrich für seine Motivationsanstöße.

Für die Überlassung des Themas danke ich Herrn Prof. Dr. Johann Förstl, Direktor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München.

Mein Dank gilt auch meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Stefan Leucht, für die intensive Betreuung und geduldige Unterstützung. Weitere Betreuung erhielt ich durch Frau Dr. Katja Komossa, wofür ich mich ebenfalls herzlichst bedanke.

Ebenso möchte ich mich bei der Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Group sowie den Autoren des Cochrane Reviews (Komossa et al. 2010) bedanken.