



Technische Universität München,
Fakultät für Medizin

Ansprechraten von Antidepressiva bei geriatrischen Menschen mit Major Depression –
ein systematisches Review mit Metaanalyse

Katharina Gutschmiedl

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Wolfgang Weber

Prüfer*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Stefan M. Leucht
2. Priv.-Doz. Dr. Isabel Rauscher

Die Dissertation wurde am 11.02.2021 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 08.06.2021 angenommen.

Abkürzungsverzeichnis

CGI	Clinical Global Impressions Scale
CYP-System	Cytochrom P450-System
DSM	Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders
GDS	Geriatric Depression Scale
HAM-D	Hamilton Depression Scale
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ITT	Intention-to-treat-Analyse
LOCF	Last observation carried forward
MADRS	Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale
MAO-Hemmer	Monoaminoxidase-Hemmer
MDD	Major Depression
mg/d	Milligramm pro Tag
N	Anzahl der Studien
n	Anzahl der Studienteilnehmer
P	Signifikanzwert / Signifikanzniveau
Q	Heterogenitäts-Maß
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie
SNRI	Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
TCA	Trizyklische Antidepressiva

Inhaltsverzeichnis

Veröffentlichungen zu dieser Arbeit	5
1 Einleitung.....	5
1.1 Definition der Depression	5
1.2 Depression bei alten Menschen	7
1.3 Therapie der Depression	9
1.4 Antidepressiva	9
1.4.1 Wirkungsmechanismus anhand des Rezeptorprofils	10
1.4.2 Antidepressiva bei alten Menschen	12
1.5 Ziel der Untersuchung	13
2 Methoden der Untersuchung.....	14
2.1 Einschlusskriterien.....	14
2.2 Suchstrategie und Studienselektion.....	15
2.3 Datenextraktion.....	16
2.4 Methodische Qualität der eingeschlossenen Studien.....	17
2.5 Ansprechen auf eine Therapie als Outcome-Parameter	18
2.6 Statistische Analyse	18
2.6.1 Datentyp.....	19
2.6.2 Event Rate.....	19
2.6.3 Heterogenität	20
2.6.4 Subgruppenanalyse	21

2.6.5	Metaregression	22
2.6.6	Sensitivitätsanalyse	23
2.6.7	Publikationsbias.....	23
2.7	Graphische Darstellung der Ergebnisse.....	24
2.8	Software	25
3	Ergebnisse.....	26
3.1	Literatursuche und Charakteristika der eingeschlossenen Studien	26
3.2	Methodische Qualität der eingeschlossenen Studien.....	35
3.3	Verwendete Skalen zur Erfassung von Ansprechen auf eine Therapie.....	38
3.4	Ansprechraten auf Antidepressiva	38
3.5	Sensitivitätsanalyse	40
3.6	Subgruppenvergleich.....	42
3.6.1	Stationäre und ambulante Patienten	42
3.6.2	Antidepressiva Klassen (SSRI, TCA, SSNRI, α 2-Antagonist, SNRI und MAO-Inhibitor) ..	44
3.6.3	Sponsor Status.....	47
3.6.4	Vorhandensein eines Placebo-Arms.....	49
3.6.5	ITT-Analyse vs. Completer-Analyse	51
3.6.6	Gesamtrisiko von Bias (hohes Gesamtrisiko vs. kein hohes Gesamtrisiko)	52
3.6.7	Verblindungsstatus (Doppelblind- vs. offene Studien)	54
3.7	Metaregression	55
3.7.1	Anteil an Frauen in den Studiengruppen	55
3.7.2	Mittleres Alter der Studienteilnehmer	56
3.7.3	Schweregrad der Depression zu Beginn der Studie	57

3.7.4	Dosierung der Antidepressiva in Fluoxetin Äquivalent	58
3.7.5	Mittlere Studiendauer	59
3.7.6	Publikationsjahr	60
3.8	Publikationsbias	61
4	Diskussion	63
5	Zusammenfassung der Ergebnisse	74
6	Literaturverzeichnis	78
7	Tabellenverzeichnis	89
8	Abbildungsverzeichnis	90
9	Suchbegriffe	93
10	Danksagungen	99

Veröffentlichungen zu dieser Arbeit

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits in folgenden Publikationen veröffentlicht: Krause et al. (2019) (Krause et al. 2019) und Gutsmedl et al. (2020) (Gutsmedl et al. 2020).

1 Einleitung

1.1 Definition der Depression

Bei einer depressiven Episode handelt es sich um eine affektive Störung. Die wichtigsten Diagnosekriterien nach ICD 10 (International statistical classification of diseases and related health problems 2016) sind gedrückte Stimmung, Interessenverlust und Antriebslosigkeit. Zusätzlich können weitere Symptome vorliegen, wie Konzentrationsstörungen, reduziertes Selbstwertgefühl, Schuldgefühle, Schlaflosigkeit, reduzierter Appetit und Suizidgedanken. Um die Diagnose einer Depression stellen zu können, müssen die Symptome mindestens 2 Wochen lang vorliegen und organische Krankheiten, als Ursache für die Depression, ausgeschlossen werden (Leucht und Förstl 2018). Mögliche organische Ursachen von Depressionen können zum Beispiel zerebrale Erkrankungen, wie Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson oder endokrine Erkrankungen, wie eine Schilddrüsenunterfunktion sein (Leucht und Förstl 2018).

Wie in dem Kurzlehrbuch für Psychiatrie und Psychotherapie von Stefan Leucht und Hans Förstl beschrieben, gibt es neben einer depressiven Episode weitere phasenhafte affektive Störungen wie die bipolare affektive Störung (Leucht und Förstl 2018). Diese ist gekennzeichnet durch das Auftreten von sowohl manischen Episoden als auch depressiven Episoden. Im Gegensatz zu diesen phasenhaften Störungen gibt es auch anhaltende affektive Störungen, wie die Dysthymie und die Zykllothymie. Sie sind gekennzeichnet durch einen geringeren Schweregrad, jedoch muss die Symptomatik für eine Diagnosestellung mindestens zwei Jahre lang vorliegen. (Leucht und Förstl 2018)

Nach ICD 10 (International statistical classification of diseases and related health problems 2016) wird zwischen einer rezidivierenden depressiven Störung und einer depressiven Episode unterschieden. Das erstmalige Auftreten einer zeitlich begrenzten depressiven Phase wird als depressive Episode bezeichnet. Tritt erneut eine depressive Phase auf, wird eine rezidivierende depressive Störungen diagnostiziert (Leucht und Förstl 2018). Nach ICD 10 können die depressiven Episoden anhand ihres Schweregrads eingeteilt werden in leicht, mittelgradig und schwere depressive Episode. Je nach Schweregrad muss eine unterschiedliche Anzahl an Symptomen vorliegen. Mindestens zwei der drei

Hauptsymptome Interessenverlust, Antriebslosigkeit und depressive Stimmung müssen bei der leichten und mittelgradigen depressiven Episode vorhanden sein. Außerdem müssen bei der leichten depressiven Episode zwei zusätzliche Symptome und bei der mittelgradigen depressiven Episode drei bis vier zusätzliche Symptome vorliegen. Bei einer schweren depressiven Episode müssen alle drei Hauptsymptome und mindestens vier weitere Symptome vorhanden sein (International statistical classification of diseases and related health problems 2016). Eine ähnliche Einteilung der Depression liegt auch im Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders V (DSM-V) (American Psychiatric Association 2013) vor. Das DSM-V ist ein weiteres Klassifikationssystem, das aber im Gegensatz zum ICD 10 nur psychiatrische Erkrankungen beinhaltet. Im DSM-V werden rezidivierende, depressive Störungen und depressive Episoden als Major Depression (im englischen Major Depressive Disorder, MDD) bezeichnet und mit dem Zusatz einzelne Episode oder rezidivierend ergänzt (Leucht und Förstl 2018). Um die Diagnose einer Major Depression stellen zu können, muss nach DSM-V, für mindestens 2 Wochen, entweder eine gedrückte Stimmung oder ein Interessenverlust vorliegen und mindestens vier weitere Symptome, wie zum Beispiel Schlafstörungen, Fatigue, psychomotorische Agitation oder Konzentrationsstörungen bestehen (American Psychiatric Association 2013).

Die Global Burden of Disease Study (Kassebaum et al. 2016) untersuchte weltweit die Ursachen für Sterblichkeit und Krankheiten. Eine Erkenntnis aus dieser Studie war, dass Depression eine der Hauptursachen für die globale Krankheitslast ist und von 1990 bis 2013 erheblich zugenommen hat (Murray et al. 2015). Depression ist eine sehr häufige Erkrankung und betrifft weibliche Patienten in einem noch größeren Ausmaß als männliche Patienten. Im DSM-IV (American Psychiatric Association 1994) wird für Frauen eine Lebenszeitprävalenz von 10% bis 25% und für Männern eine Lebenszeitprävalenz von 5% bis 12% berichtet. Nicht zu unterschätzen, ist die hohe Mortalität, die mit der Major-Depression einhergeht. Bis zu 15% der Patienten, die an einer schweren Major-Depression leiden, begehen einen Suizid (American Psychiatric Association 1994). Ein Review von 2005 (Wittchen und Jacobi 2005), das sich mit mentalen Erkrankungen in Europa beschäftigt, schätzte die 1 Jahres Prävalenz für Depression zwischen 3,1 % und 10,1%. Außerdem berichtete das Review (Wittchen und Jacobi 2005), dass Depression mit erheblichen Behinderungen und einer Verringerung der Lebensqualität einhergehen kann. Aus diesen Studien lässt sich folgern, dass Depression ein globales Problem ist, mit einer starken Belastung für den Patienten einhergeht und das Ausmaß in Zukunft noch weiter zunehmen wird. Bis zum Jahr 2030 werden vermutlich unipolare Depressionen, unter allen Volkskrankheiten, die das Leben beeinträchtigen oder verkürzen, die größte Bedeutung haben (World Health Organization (WHO) 2004).

Depression ist eine Erkrankung multifaktorielle Genese. Sowohl biologische als auch psychosoziale Faktoren spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung, wobei je nach Patienten, die Bedeutung verschiedener Faktoren variiert (DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression 2015). Eine Metaanalyse, die sich mit der genetischen Epidemiologie der Major Depression befasste, kam zu dem Ergebnis, dass bei einer familiären Häufung der Erkrankung, die genetischen Einflüsse den wichtigsten Beitrag liefern (Sullivan et al. 2000). Die Studie führt aber zu gleich an, dass Depressionen komplexe Störungen sind, die weder aus ausschließlich genetischen, noch aus ausschließlich umweltbedingten Faktoren entsteht, sondern eine Kombination von beiden beinhaltet (Sullivan et al. 2000).

Eine mögliche Erklärung für die pathophysiologische Genese der Depression ist die Monoaminmangelhypothese. Aufgrund klinischer Studien wurde 1965 von Schildkraut (Schildkraut 1965) die Hypothese aufgestellt, dass Katecholamine einen Einfluss auf affektive Störungen haben. Man vermutete, dass Depressionen im Zusammenhang mit einem Katecholamin Defizit stehen und dabei vor allem Noradrenalin eine wichtige Rolle spielt (Schildkraut 1965). Bald darauf wurde auch der Einfluss von niedrigen Serotoninspiegel auf Depressionen diskutiert (Lapin und Oxenkrug 1969). Jedoch konnte die Monoaminmangelhypothese, trotz langwieriger Forschung, noch nicht abschließend geklärt werden (Schüle et al. 2007). Aktuell geht man eher von einer Dysbalance der Neurotransmitter aus. Es werden sowohl die Hypothesen einer Dysbalance von Noradrenalin und Serotonin, als auch eine cholinerg-noradrenerge Imbalance als Ursache für Depressionen diskutiert (Leucht und Förstl 2018).

1.2 Depression bei alten Menschen

Eine sehr hohe Lebenszeit Prävalenz für Major Depression liegt auch bei alten Menschen vor. Für Patienten über einem Alter von 50 Jahren, befindet sich die Lebenszeitprävalenz bei 16,52% und die Punktprävalenz bei 3,29% (Volkert et al. 2013). Eine Metaanalyse berichtete Werte für eine noch ältere Altersgruppe. Für Personen über einem Alter von 75 Jahren liegt, die aus den Studien gemittelte Punktprävalenz, bei 7.2% (Luppa et al. 2012). Die zunehmende Prävalenz von Depressionen im höheren Lebensalter kann durch eine Zunahme von Behinderung und kognitiven Beeinträchtigungen, ein Rückgang des sozioökonomischen Status und der hohe Anteil von Frauen, die den Tod ihres Partners überleben, erklärt werden (Blazer 2003). Vor allem in Pflegeheimen sind besonders viele Menschen von Depressionen betroffen. Die Prävalenz der Major Depression beträgt 14.4% (Teresi et al. 2001).

Die negativen Folgen von Depressionen bei alten Menschen sind erheblich. So führen Depressionen zu einer deutlich verringerten Lebensqualität (Unützer et al. 2000). Die Mortalität ist bei depressiven Menschen im Vergleich zu Gleichaltrigen signifikant erhöht (Baldwin et al. 2006). Die höchste Rate an Suiziden wurde in der Gruppe, der über 75-Jährigen gemessen und mit einer zunehmend älter werdenden Bevölkerung, wird die Zahl der Suizide in Zukunft noch weiter zunehmen (Lapierre et al. 2011). Auch eine Assoziation mit höheren Raten an Demenzerkrankungen bei alten depressiven Menschen ist wahrscheinlich (Baldwin et al. 2006).

Bei älteren Patienten liegen aufgrund des höheren Alters mehrere Faktoren vor, die bei pharmakologischen Interventionen beachtet werden müssen. Ein Faktor, der sich negativ auf die Behandlung, von vor allem alten depressiven Menschen auswirkt, ist die hohe Komorbidität, unter der viele ältere Menschen leiden. So verschlechtert sich das Ansprechen auf eine antidepressive Therapie zum Beispiel bei chronischen Erkrankungen, die zu einem funktionellen Rückgang oder zu einer Behinderung führen (Oslin et al. 2002). Physiologische Veränderungen, die im Alter auftreten sind unter anderem eine reduzierte Lebermasse und Leber Durchblutung, die zu einem verringerten First pass Effekt führen (Klotz 2009). Oral verabreichte Pharmaka passieren aufgrund der anatomischen Verhältnisse, nach der Resorption im Verdauungstrakt, die Leber. Dort findet eine erste Verstoffwechslung der Pharmaka statt. Durch biochemische Umwandlungen können Wirkstoffe in unwirksame Metabolite umgewandelt werden. Ist dieser Vorgang, der auch als First pass Effekt bezeichnet wird, reduziert, kann es zu einer erhöhten Medikamenten Konzentration im Serum kommen. Auch das Verteilungsvolumen von Medikamenten ändert sich im Alter. Lipophile Stoffe haben ein erhöhtes Verteilungsvolumen, im Gegensatz zu wasserlöslichen Stoffen, deren Verteilungsvolumen im Alter abnimmt (Klotz 2009). Da der Körperfettanteil im Alter zunimmt, erhöht sich auch das Verteilungsvolumen für lipophile Pharmaka, was wiederum zu einer erhöhten Akkumulation und Halbwertszeit der Wirkstoffe im Organismus führen kann. Somit sollte bei fettlöslichen Medikamenten die Konzentration vorsichtig gewählt werden, um eine Überdosierung zu vermeiden. Ein weiterer physiologischer Faktor, der die Wirkung von Medikamenten beeinflussen kann, ist die reduzierte Kreatinin Clearance der Niere im Alter (Rowe et al. 1976). Die Niere kann Stoffe nicht mehr so effektiv aus dem Plasma filtern, wodurch wieder die Gefahr einer Überdosierung entstehen kann. Die häufig auftretende Polypharmazie erschwert die Pharmakotherapie der älteren Bevölkerungsgruppe ebenfalls. Durch die Gabe von mehreren Wirkstoffen ist die Wahrscheinlichkeit von Arzneimittelwechselwirkungen deutlich erhöht (Lotrich und Pollock 2005). Somit ergeben sich zahlreiche Herausforderungen, die bei der medikamentösen Therapie von depressiven, alten Menschen beachtet werden müssen.

1.3 Therapie der Depression

Es gibt verschiedene Behandlungsmöglichkeiten für depressive Patienten. Klinische Faktoren wie der Schweregrad der Erkrankung und die Patientenpräferenz entscheiden welche Behandlungsalternative angewandt wird (DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression 2015). Nach den S3 Leitlinien für unipolare Depression gibt es vier primäre Behandlungsstrategien.

- medikamentöse Behandlung
- psychotherapeutische Behandlung
- Kombinationstherapie
- aktiv-abwartende Begleitung (niederschwellige psychosoziale Interventionen)

Antidepressiva sind eine Möglichkeit zur Behandlung einer Depression. Es gibt inzwischen zahlreiche verschiedene antidepressiv wirkenden Medikamente auf dem Markt, mit unterschiedlicher Wirksamkeit und Nebenwirkungsspektrum. Der Nutzen von Antidepressiva wird jedoch immer wieder diskutiert. Eine aktuelle, umfassende Metaanalyse konnte die Effektivität von Antidepressiva gegenüber Placebo belegen (Cipriani et al. 2018). Eine weitere Behandlungsalternative ist die Psychotherapie. Unterschiedliche Verfahren wie zum Beispiel kognitive Verhaltenstherapie oder Problemlösungstraining können zur Therapie der Depression angewandt werden. Häufig werden Antidepressiva mit psychotherapeutischer Behandlung kombiniert, um so eine maximale Wirksamkeit der antidepressiven Therapie zu erreichen. Zu der vierten Behandlungsstrategie, niederschwellige psychosozialen Interventionen, werden angeleitete individuelle Selbsthilfe und technologiebasierte Interventionen, wie Computer-gestützte Interventionen gezählt (DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression 2015). Zusätzlich gibt es noch eine Reihe von weiteren Behandlungsmöglichkeiten, wie Elektrokonvulsionstherapie, Lichttherapie, Schlafentzugstherapie oder Bewegungstherapie, die individuell für jeden Patienten in Betracht gezogen werden können. Da im Rahmen dieser Arbeit die Ansprechrate der Antidepressiva untersucht werden sollte, erfolgt in folgenden Kapiteln eine ausführliche Darstellung der Entwicklung, der Wirkmechanismen, sowie der Besonderheiten der Therapie mittels Antidepressiva bei alten Patienten.

1.4 Antidepressiva

Der folgende Absatz gibt einen kurzen Überblick über die Entwicklung und Geschichte der Antidepressiva, dafür wurde die Publikation Hillhouse et al. 2015 (Hillhouse und Porter 2015) als Wissensgrundlage verwendet. Die ersten antidepressiv wirkenden Medikamente waren das

Trizyklische Antidepressivum Imipramin und der MAO-Hemmer Iproniazid. Die Wirkung von Imipramin wurde zufällig bei der Suche nach neuen Neuroleptika, entdeckt. Auch Iproniazid ein Antituberkulose-Wirkstoff, wurde erst aufgrund seines Nebenwirkungsspektrums als Antidepressiva in Betracht gezogen. Jedoch musste Iproniazid wieder vom Markt genommen werden, da schwere Nebenwirkungen, wie Hypertensive Krisen, bei den Patienten auftraten. Inzwischen gibt es besser verträgliche MAO-Hemmer auf dem Markt, die selektiver und reversibel hemmen. Ein aktueller, wichtiger Vertreter der MAO-Hemmer ist Moclobemid. Die Gruppe der Trizyklischen Antidepressiva wurde nach der chemischen Struktur der Wirkstoffe, benannt. Die chemischen Verbindungen enthalten drei Benzolringe, die durch den Begriff Trizyklisch widergespiegelt werden. Zum Zeitpunkt der Entdeckung von TCAs war der genaue Wirkmechanismus nicht bekannt und so entschied man sich, die Benennung der Wirkstoffklasse, nach der chemischen Struktur vorzunehmen. Häufige Vertreter, die aktuell immer noch für die Therapie von Depressionen angewandt werden, sind zum Beispiel Amitriptylin und Clomipramin. In den späten 1960er Jahren deutete die Forschung darauf hin, dass Serotonin eine wichtige Rolle in der Entstehung von Depressionen spielt. Daraufhin wurden Substanzen entwickelt die speziell die Serotonin Wiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt hemmten. Das Pharmaunternehmen Eli Lilly entwickelte Fluoxetin, ein Wirkstoff aus der Gruppe der SSRI. Inzwischen gibt es zahlreiche SSRIs, die auf dem Markt zugelassen sind. Häufig verwendete Vertreter sind zum Beispiel Citalopram, Paroxetin und Escitalopram. In den letzten Jahren wurden weitere Antidepressiva entwickelt, deren Wirkprinzip immer auf das Monoamin Neurotransmitter System zurückzuführen ist. Eine neue Antidepressiva Gruppe sind die selektiven Serotonin- und Noradrenalin Wiederaufnahme Hemmer (SSNRI). Der erste Vertreter dieser Gruppe war Venlafaxin. (Hillhouse und Porter 2015).

Inzwischen wurden auch Wirkstoffe entwickelt, die selektiv auf den Noradrenalin Wiederaufnahme Rezeptor wirken. Ein bekannter Vertreter dieser Antidepressiva Gruppe ist das Reboxetin (Hajós et al. 2004). Ein noch sehr neues Antidepressivum ist das Agomelatin, bei dem es sich um einen Melatoninrezeptoragonist handelt (Leucht und Förstl 2018).

1.4.1 Wirkungsmechanismus anhand des Rezeptorprofils

Die Informationen des folgende Kapitel basieren auf dem Kurzlehrbuch Psychiatrie und Psychotherapie von Stefan Leucht und Hans Förstl (Leucht und Förstl 2018).

Wie bereits aufgeführt, ergeben sich unterschiedliche Gruppen von Antidepressiva, die sich anhand ihres Rezeptorprofils unterscheiden. Die wichtigsten Gruppen sind:

- TCA

- SSRI
- SSNRI
- SNRI
- MAO-Hemmer
- α 2-Antagonisten

Inzwischen gibt es auch mehrere Antidepressiva auf dem Markt, die keiner der genannten Gruppen zugeordnet sind, wie zum Beispiel der Melatoninrezeptoragonist Agomelatin.

Trizyklische Antidepressiva hemmen die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin am synaptischen Spalt. Sie interagieren jedoch zusätzlich mit weiteren Rezeptoren und lösen dadurch mehrere unerwünschte Nebenwirkungen aus. Wichtige Rezeptoren, die von TCAs gehemmt werden, sind histaminerge H1-Rezeptor, serotonerge 5HT₂(A, C) Rezeptoren, noradrenerge α ₁ Rezeptor und der muskarinische Acetylcholinrezeptor (mACh). Dies kann zu anticholinergen und antihistaminergen Effekten sowie kardiovaskulären Störungen führen. MAO-Hemmer blockieren den oxidativen Abbau von Monoaminen und erhöhen somit deren Konzentration im synaptischen Spalt. Es gibt unselektive irreversible MAO-Hemmer, die jedoch zu deutlich schwerwiegenderen Nebenwirkungen neigen als reversible selektive MAO-A Hemmer, wie Moclobemid. Besondere Vorsicht ist bei tyraminhaltigen Lebensmitteln geboten, da durch deren Konsum hypertensive Krisen ausgelöst werden können. Außerdem dürfen MAO-Hemmer nicht mit anderen antidepressiven Wirkstoffen kombiniert werden, da sonst die Gefahr eines Serotonin-Syndroms besteht. Die Gruppe der SSRI wirkt selektiv auf den Serotonin-Transporter und hemmt somit die Wiederaufnahme von Serotonin in die Neurone. SSRIs haben keine, beziehungsweise eine geringe, anticholinerge Wirkung. Eine weitere Gruppe von Antidepressiva sind die SSNRI. Sie hemmen selektiv den serotonergen und noradrenergen Transporter. Die Konzentration von Serotonin und Noradrenalin steigt somit in dem synaptischen Spalt an. SSNRIs haben keine Affinität zu adrenergen, cholinergen oder histaminergen Rezeptoren. SNRI wirken selektiv auf den noradrenergen Transporter und erhöhen somit nur die Noradrenalin-Konzentration im synaptischen Spalt.

Einen anderen Mechanismus, um die Konzentration der Neurotransmitter zu erhöhen, besitzen die Gruppe der α ₂-Antagonisten. Durch die Blockade von präsynaptischen α ₂-Rezeptoren wird die Hemmung der Transmitterfreisetzung gehemmt. Dadurch erhöht sich die Konzentration der Transmitter im synaptischen Spalt. Zusätzlich werden auch histaminerge H₁-Rezeptoren und serotonerge 5-HT₂(2,3) Rezeptoren blockiert. Ein wichtiger Vertreter dieser Gruppe ist Mirtazapin. Alle genannten Wirkstoffgruppen beruhen auf einer Erhöhung der Neurotransmitter-Konzentration im

synaptischen Spalt. Dabei wirken sie auf unterschiedliche Arten von Rezeptoren, wodurch sich das jeweilige Nebenwirkungsspektrum ergibt. (Leucht und Förstl 2018)

Um das passende Antidepressivum für den Patienten auswählen zu können, ist die Kenntnis des Wirkungsmechanismus der verschiedenen Wirkstoffe eine wichtige Voraussetzung. Unerwünschte Nebenwirkungen, die für den Patienten besonders beeinträchtigend sind, können so vermieden werden.

1.4.2 Antidepressiva bei alten Menschen

Bevor eine medikamentöse, antidepressive Therapie bei alten Menschen begonnen werden kann, müssen die gesundheitlichen Gegebenheiten des Patienten berücksichtigt werden. Bei der Wahl des Antidepressivums sollten Faktoren wie aktuelle Symptome, Komorbidität, Polypharmazie, vorheriges Ansprechen auf Antidepressiva und die Gefahr einer Überdosierung in Betracht gezogen werden (Cleare et al. 2015). Eine Behandlung mit Psychopharmaka ist nicht ohne Risiken, jedoch sollte dieses Risiko mit den negativen Folgen einer unbehandelten Depression abgewogen werden (Herron und Mitchell 2018). SSRIs und TCAs sind in etwa gleich effektiv, bei der Behandlung von alten, depressiven Menschen, jedoch werden TCAs insgesamt weniger gut vertragen (Mottram et al. 2006). Eine vor kurzem veröffentlichte Netzwerkmetaanalyse berichtete die Effektivität von Antidepressiva für die allgemeine Bevölkerung mit MDD (Cipriani et al. 2018). Sie kam zu dem Ergebnis, dass alle analysierten Antidepressiva eine signifikant bessere Effektivität hatten als eine Placebo Therapie. Die Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen den verschiedenen Antidepressiva waren gering (Cipriani et al. 2018). Die National Institute for Health and Care Excellence Leitlinien empfehlen SSRIs als Erstlinientherapie für alle Altersgruppen (National Institute for Health and Care Excellence 2009). In Bezug auf Polypharmazie gibt es SSRIs wie Citalopram und Escitalopram, die gut für die Therapie geeignet sind, denn sie haben nur einen geringen Effekt auf das Cytochrom P450-System (CYP-System) und beeinflussen somit nicht die Pharmakokinetik von anderen Wirkstoffen. Es gibt jedoch auch SSRIs, wie Fluoxetin und Paroxetin, die das CYP-System inhibieren und somit zu einem reduzierten Abbau von Stoffen führen (Spina et al. 2008). Bei Betrachtung der Nebenwirkungen von SSRIs, zeigen sich auch anticholinerge Effekte. Diese sind jedoch nicht so stark ausgeprägt wie bei TCAs (Mottram et al. 2006). Ein systematisches Review fand einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von SSRIs und dem Auftreten von oberen, intestinalen Blutungen (Yuan et al. 2006). Aus diesem Grund ist vor allem bei älteren Menschen, die Nichtsteroidale-Antirheumatika oder Aspirin nehmen, besondere Vorsicht geboten (Yuan et al. 2006). Eine weitere wichtige Nebenwirkung ist die QT-Zeit Verlängerung. Diese können zwar bei vielen Psychopharmaka auftreten, vor allem Citalopram und Escitalopram weisen jedoch, im Vergleich zu anderen SSRIs, eine stärkere Assoziation mit QT-Zeit Verlängerungen auf (Castro et al. 2013). Bei der

Therapie von alten, depressiven Menschen mit TCAs oder MAO-Hemmern, muss sorgfältig überlegt werden, ob die Vorteile einer solchen Therapie, den Nebenwirkungen und Risiken überwiegen (Herron und Mitchell 2018). TCAs unterscheiden sich untereinander in ihrer sedierenden und anticholinergen Wirkung (Hollister 1978). Amitriptylin und Doxepin haben die stärksten anticholinergen Effekte, wie zum Beispiel trockener Mund, verschwommenes Sehen, Verstopfung und Harnverhalt (Peabody et al. 1986). Die anticholinergen Effekte wirken auch auf das zentrale Nervensystem und können von leichten Gedächtnisverlust, bis hin zu Orientierungsschwierigkeiten und Verwirrtheitsreaktionen reichen (Peabody et al. 1986). Verwirrtheit tritt vor allem bei Patienten über einem Alter von 40 Jahren auf, wenn zusätzlich weitere anticholinerg wirkende Substanzen eingenommen werden (Davies et al. 1971). Deshalb sollte vor allem bei älteren Menschen, die bereits unter Gedächtnisstörungen leiden, auf anticholinerge Wirkstoffe verzichtet werden. Die Wahl des richtigen Antidepressivums ist nicht leicht und muss für jeden Patienten individuell erfolgen.

1.5 Ziel der Untersuchung

Die Gruppe der Menschen mit einem Alter über 65 Jahre ist eine relevante Population in Bezug auf die Prävalenz von Depressionen. Sie unterscheiden sich jedoch in vielen körperlichen und mentalen Aspekten von der Allgemeinbevölkerung. In der vorliegenden Arbeit wurde die Ansprechrate dieser sensiblen Patientengruppe auf Antidepressiva untersucht. Dabei war es nicht Ziel der Untersuchung die Effektivität der Antidepressiva untereinander zu vergleichen, sondern das allgemeine Ansprechen, gemittelt über alle verschiedenen Antidepressiva zu berechnen. Zusätzlich wurden Moderatoren untersucht, die das Ansprechen auf Antidepressiva beeinflussen könnten, um mögliche Prädiktoren zu identifizieren.

2 Methoden der Untersuchung

Die vorliegende Metaanalyse ist ein Teil eines umfassenden Projekts, das sich mit der Therapie von alten, depressiven Menschen befasst und an dem ich mitgearbeitet habe. Das Protokoll zu diesem Projekt wurde in PROSPERO (CRD 42018107814) am 07.09.2018 veröffentlicht. Es handelt sich dabei um eine Netzwerkmetaanalyse, die alle Arten von antidepressiver Therapie in Bezug auf geriatrische Patienten untersucht. Die im Protokoll beschriebenen Methoden für Suchstrategien, Einschlusskriterien, Daten Extraktion und „Risk of Bias“ Beurteilung gelten auch für die vorliegende Arbeit. Weitere Publikationen unter meiner Autoren- und Co-Autorenschaft, in denen Teile der folgenden Methoden veröffentlicht wurden, sind Krause et al. (2019) und Gutmiedl et al. (2020), wobei sich vor allem letztere unter meiner Erstautorenschaft erstellte Publikation auf die Doktorarbeit bezieht (Krause et al. 2019; Gutmiedl et al. 2020).

2.1 Einschlusskriterien

Das Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions empfiehlt, die Formulierung einer klar definierten Fragestellung zu Beginn eines Reviews (Higgins JPT 2011). Diese muss die Population, die Art der Intervention, die Kontrollgruppe und die benötigten Outcomes genau spezifizieren. Als Merkhilfe dient hierbei das Akronym PICO, das aus den Wörtern Population, Intervention, Comparison und Outcome gebildet wird. Aus den PICO Kriterien ergeben sich die Merkmale, nach denen die passenden Studien für die entsprechende Fragestellung eingeschlossen werden. Die definierten Kriterien für die Population, Intervention und Kontrollbedingungen können als Einschlusskriterien übernommen werden. Obwohl die PICO Kriterien auch den Outcome beinhalten, wird dieser üblicherweise nicht als Einschlusskriterium verwendet (Higgins JPT 2011).

Die vorliegende Metaanalyse untersuchte den Outcome Ansprechen in randomisierten, kontrollierten Antidepressiva Studien, mit Placebo- oder Antidepressiva-Kontrollgruppen und einer Population von Studienteilnehmer, die mindestens 65 Jahre alt waren und an einer Major Depression litten. In die Metanalyse wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCT) eingeschlossen, die die folgenden Einschlusskriterien erfüllten. In Bezug auf die Population handelte es sich um Patienten mit einem Mindestalter von 65 Jahren, die an einer Major-Depression litten. Ziel war es ausschließlich geriatrische Patienten zu untersuchen, die sich in mehreren Punkten deutlich von der allgemeinen Bevölkerung unterscheiden. Eine Definition des geriatrischen Patienten beinhaltet Merkmale von Multimorbidität und ein höheres Lebensalter mit überwiegend 70 Jahre oder älter (Sieber 2007). Um diese Kriterien erfüllen zu können, wurden eine Mindestalter von 65 Jahren gewählt. Die Diagnose der Depression musste operationalisiert sein und konnte zum Beispiel anhand von DSM-V oder ICD-10

gestellt werden. Diagnosen, die sich auf ICD-9 beziehen, sind nicht operationalisiert, da es sich hierbei nur um Krankheitsbezeichnungen handelt und keine Diagnosekriterien im ICD-9 festgelegt sind. Ein Mindestanteil der Patienten von 80% musste an Major-Depression erkrankt sein, um die Einschlusskriterien zu erfüllen. Komorbiditäten waren kein genereller Ausschlussgrund, jedoch wurden Studien ausgeschlossen, die sich in ihren Einschlusskriterien auf ein bestimmtes Krankheitsbild als Komorbidität festlegten. Hinsichtlich der Intervention waren alle aktuell auf dem Markt erhältlichen Antidepressiva zulässig. Als Kontrollgruppe dienten andere Antidepressiva bei direktem Vergleich zwischen den Wirkstoffen oder Placebos. Eine Kombination von verschiedenen Antidepressiva innerhalb einer Studiengruppe war nicht erlaubt. Kriterien in Bezug auf das Studiendesign waren eine Mindeststudienlänge von 4 Wochen und eine adäquate Randomisierung. Doppelt verblindete Studien, die nicht explizit eine Randomisierung erwähnten, wurden trotzdem als randomisiert angesehen, da einer doppelten Verblindung in der Regel eine Randomisierung vorausgeht. Cluster randomisierte Studien und auch quasi randomisierte Studien, die zum Beispiel nach dem Geburtsdatum oder der Reihenfolge, der sich vorstellenden Patienten, die Zuteilung festgelegt haben, wurden ausgeschlossen. Es wurden nur Studien in die Analyse eingeschlossen, die nach 1990 publiziert wurden. Vor diesem Zeitpunkt gab es ein zunehmendes Ansprechen auf Placebo Präparate, das erst ab 1990 stagnierte (Furukawa et al. 2016). Es gab keine Einschränkung in Bezug auf die Sprache, damit ein Sprach-Bias vermieden wurde (Egger et al. 1997). Lediglich alle Studien vom Festland China wurden ausgeschlossen, da es Bedenken um die Qualität der in China durchgeführten RCTs in der Literatur gibt, so verwendeten viele dieser Studien zum Beispiel keine geeigneten Randomisierungsverfahren oder berichteten nicht ihre Methoden (Wu T et al.; Woodhead 2016; Parry 2017; Tong et al. 2018). Da sich die vorliegende Analyse nur mit Akuttherapie befasste, wurden Studien die Erhaltungstherapien untersuchten und sich auf stabile Patienten fokussierten, ausgeschlossen. Folglich wurden auch Studien, die sich mit therapieresistenten Patienten beschäftigten, nicht mit einbezogen.

2.2 Suchstrategie und Studienselektion

Für eine umfassende systematische Literaturrecherche wurden folgende elektronische Datenbanken durchsucht: die Datenbank der Cochrane Gruppe "Common mental disorders", EMBASE, MEDLINE, PsycINFO, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), ClinicalTrials.gov und WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Die genauen Auflistungen der Suchstrategien befinden sich in Abschnitt 9. Für die Suche wurden Schlagwörter verwendet, die die festgelegten Einschlusskriterien beschrieben. Um die Population der über 65-Jährigen zu identifizieren wurden Schlagwörter wie „elderly“, „older adults“, „late life“ oder „geriatric“ benutzt. Für jedes Einschlusskriterium mussten alle mögliche Synonyme identifiziert werden, damit keine Referenzen bei

der Suche übersehen wurden. Ein Suchbegriff konnte auch trunkiert werden, in dem ein „*“ nach dem Wortstamm gesetzt wurde. Dadurch konnte leichter nach Wörtern gesucht werden, die verschiedene Endungen, aber die gleiche Bedeutung haben. Bei der Suche nach depressiven Menschen wurde zum Beispiel die Trunkierung depress* verwendet. In den Suchmaschinen der elektronischen Datenbanken wurden dann die Synonyme jeweils mit einem „OR“ verknüpft und die verschiedenen Kategorien der Einschlusskriterien mit einem „AND“. Dadurch konnten die Synonyme der jeweiligen Kategorien beliebig miteinander kombiniert werden und man lief nicht Gefahr, dass eine Kombination an Wörtern übersehen wurde. Zusätzlich zur umfassenden Suche wurden die Studienlisten von bereits veröffentlichten Reviews, die sich mit der pharmakologischen Therapie von alten depressiven Menschen befassten, überprüft und die Referenzen aller identifizierten Studien auf weitere adäquate Referenzen durchsucht. Um möglichst viele Informationen aus den Studien zu erhalten, wurde jeweils der Erstautor angeschrieben und um Auskunft über fehlende Ergebnisse gebeten. Die Referenzen wurden mit Hilfe des Literaturverwaltungsprogramm Citavi 6 organisiert. Zunächst wurden alle Referenzen auf Duplikate überprüft und entfernt. Zu Beginn des Screening Prozesses fand das Abstract und Titel Screening statt, das von zwei Reviewern unabhängig durchgeführt wurde. Nach den Regeln des Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions sollten immer zwei Personen unabhängig voneinander sowohl das Screening, als auch die Datenextraktion vornehmen (Higgins JPT 2011). Dieses Vorgehen ist nötig, um Fehler zu vermeiden. Bei den Reviewern in dieser Analyse handelte es sich um die Autorin der Doktorarbeit Katharina Gutsmedl und Marc Krause. Das Abstract und Titel Screening erlaubte es, die Anzahl der Referenzen effektiv zu reduzieren. Das Abstract lieferte meistens ausreichend Informationen, um Referenzen sicher ausschließen zu können, ohne die Volltexte zu lesen. Danach wurde kontrolliert, ob es Differenzen zwischen den Entscheidungen der beiden Reviewer gab. Alle Unstimmigkeiten wurden diskutiert. Die Referenzen, die im Abstract und Titel Screening die Einschlusskriterien erfüllten, wurden anschließend mithilfe der Volltexte nochmal genauer überprüft. Alle Einschlusskriterien mussten zutreffen, damit die Referenz in die Metaanalyse eingeschlossen werden konnten. Für alle Referenzen, die im Volltextscreening ausgeschlossen wurden, wurde der Ausschlussgrund angegeben. Bei Unstimmigkeiten zwischen den beiden Reviewern wurde der Team Leiter Prof Dr. Leucht miteinbezogen und der Autor der betreffenden Studie kontaktiert.

2.3 Datenextraktion

Auch die Datenextraktion erfolgte unabhängig voneinander durch zwei Reviewer (MK, KG). Für die Organisation der Daten wurde Microsoft Access benutzt. Die jeweils doppelt extrahierten Daten wurden anschließend verglichen. Unstimmigkeiten wurden in einer Diskussion geklärt oder ein dritter

Reviewer hinzugezogen. Im Falle verschieden angegebener Analyseprinzipien, wurden die Daten nach einer bestimmten Rangfolge extrahiert:

1. „Intention-to-treat(ITT)“: Nach Fisher et al. 1990 (Fisher et al. 1990) umfasst ITT alle Patienten in der Analyse, die zu Beginn der Studie randomisiert wurden. Somit werden auch Patienten, die die Studie Vorzeitig abgebrochen haben oder gegen das Studienprotokoll verstoßen haben in der Analyse berücksichtigt.
2. Modifizierte ITT: Ein systematisches Review (Abraham und Montedori 2010) über modifizierter intention to treat ergab, dass es sich hierbei um keine einheitlich definierte Analysepopulation handelt, der Begriff aber zunehmend in der Literatur Verwendung findet. Autoren berichten von modifizierter ITT, wenn aufgrund von fehlenden Daten, keine ITT möglich war.
3. Completer-Analyse: In die Analyse wurden nur Patienten mit einbezogen, die die komplette Studienzeit protokollkonform abgeschlossen haben.

2.4 Methodische Qualität der eingeschlossenen Studien

Die Beurteilung der methodischen Qualität fand unter Verwendung des „Risk of Bias Tools“ statt, das in dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions beschrieben wird (Higgins JPT 2011). Beurteilt wurden sechs mögliche Formen der Verzerrung von Ergebnissen („Selektion Bias“, „Performance Bias“, „Detektion Bias“, „Attrition Bias“, „Reporting Bias“ und „Other Bias“), die aufgrund systematischer Fehler entstehen. Mithilfe von sechs Modalitäten, die jeweils in hohes Risiko, geringes Risiko oder unklares Risiko eingeteilt wurden, konnten diese Verzerrungen der Ergebnisse evaluiert werden. Um zum Beispiel ein geringes Risiko für Randomisierung festlegen zu können, musste der Autor mindestens eine Komponente des Sequenzierungsprozesses beschreiben, wie die Verwendung eines Computer Zufallszahlengenerator. Die Zuteilung der Teilnehmer in eine Studiengruppe ist zum Beispiel mit einem geringen Risiko zu bewerten, wenn verschlossene durchnummerierte Briefkuverts, Medikamenten Container gleichen Aussehens oder ein Telefonsystem verwendet wurden. Eine adäquate Randomisierung und die angemessene Zuteilung der Studienteilnehmer beziehen sich auf den „Selektion-Bias“. Außerdem beurteilt wurde die Verblindung von Personal und Patienten, also ob den Patienten oder den Mitarbeiter der Studie die Zugehörigkeit in die Studiengruppen bekannt war („Performance Bias“). Weitere Modalitäten waren die Verblindung der Ergebnisauswertung („Detektion Bias“) und das Vorliegen von fehlenden Outcome Daten, aufgrund von Patienten, die vorzeitig die Studie verlassen haben oder nicht protokollkonform evaluiert werden konnten („Attrition Bias“). Außerdem wurde noch das Risiko für das selektive Berichten von Outcome Parameter bewertet („Reporting Bias“). Ein hohes Risiko liegt zum Beispiel vor, wenn

Messdaten nicht berichtet wurden, weil das Ergebnis nicht signifikant war. Neben den bereits genannten Kategorien gibt es noch weitere verschiedene Aspekte, die zu einer Beeinflussung der Studienergebnisse führen können. Sie werden alle in der Kategorie „Other Bias“ zusammengefasst. Zum Beispiel kann das selektive Berichten von Subgruppen oder eine Abweichung vom Studienprotokoll, die der üblichen Praxis nicht entspricht, zu einer Einstufung in ein hohes Risiko für „Other Bias“ führen. (Higgins JPT 2011)

Jeder Faktor wurde dabei eigenständig betrachtet und ebenfalls unabhängig voneinander durch zwei Reviewer bewertet. Die Beurteilung erfolgte mithilfe der Originalpublikation. Bei unklaren oder fehlenden Angaben wurde der Erstautor der Publikation kontaktiert. Weitere Details nach dem die Einteilung der methodischen Qualität durchgeführt wurde, können im Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions nachgelesen werden (Higgins JPT 2011).

2.5 Ansprechen auf eine Therapie als Outcome-Parameter

Der primäre Outcome in dieser Analyse war die Anzahl der Patienten, die auf eine bestimmte Therapie ansprechen. Meistens wird das Ansprechen auf eine Therapie als 50%ige Reduktion der depressiven Symptomatik vom Ausgangswert der Studie definiert (Furukawa et al. 2002). Depressive Symptomatik wird in klinischen Studien in der Regel mit der Hamilton Depression Scale (HAM-D) oder der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) gemessen. Diese beiden Skalen sind klinische Fremdbeurteilungsskalen und helfen den Schweregrad einer Depression zu quantifizieren (Leucht et al. 2017; Leucht et al. 2013). Die einzige Depressionsskala bei der Response nicht als 50%ige Reduktion vom Ausgangswert angegeben werden kann, ist die Clinical Global Impressions Scale (CGI Skala). Allerdings konnte eine kürzlich publizierte Metaanalyse zeigen, dass ein CGI Wert von 2 oder 1 (much improved oder very much improved) einer 50% Reduktion vom Ausgangswert auf einer MADRS Skala entspricht (Leucht et al. 2017). In dem Fall, dass keine Werte für die Anzahl der Patienten, die auf eine Therapie ansprechen berichtet wurde und der Autor auch keine zusätzlichen Informationen geben konnte, wurde das Ansprechen mithilfe des Mittelwert, der Standardabweichung und des Ausgangswertes der depressiven Symptomatik nach Furukawa und Kollegen (Furukawa et al. 2005) geschätzt. Diese Methode wurde bereits erfolgreich in weiteren Publikationen angewendet (Bighelli et al. 2018; Zhu et al. 2017).

2.6 Statistische Analyse

Anders als die meisten Metaanalysen beschäftigt sich diese Analyse nicht mit dem Vergleich von Antidepressiva untereinander. Jeder Studienarm fließt unabhängig von der Vergleichsgruppe in die

Analyse ein und es wurde ein zusammengefasster Ansprechrate aus allen Studienarmen berechnet. Placebo Gruppen wurden ausgeschlossen, da ausschließlich das Ansprechen auf Antidepressiva berechnet werden sollte. Ziel dieser Metaanalyse war es, die Ansprechrate auf Antidepressiva in der Bevölkerungsgruppe der alten Menschen mit MDD zu erfassen. Mithilfe der Comprehensive Meta-Analysis Software (version 2.0) (Biostat, Inc., Englewood, NJ, USA) wurde eine mittlere Ansprechrate in der geriatrischen Bevölkerungsgruppe berechnet. Üblicherweise fokussieren sich die meisten Metaanalysen auf die Beziehungen zwischen den Interventionen und Vergleichsgruppen miteinander. Dadurch kann eine Überlegenheit, beziehungsweise eine Unterlegenheit von einer der beiden Interventionen festgestellt werden. Eine Aussage über eine Intervention kann damit nur in Bezug auf den Vergleich der beiden Gruppen getroffen werden. Es gibt jedoch im Wesentlichen keine Unterschiede zwischen den metaanalytischen Berechnungen eines Mittelwerts für Einzelgruppen oder für den Vergleich von 2 Gruppen (Borenstein et al. 2009). Als Effektmaß wurde nicht wie in Metaanalysen üblich die Odds-Ratio oder das Relative Risiko verwendet, sondern der Prozentsatz an Patienten, die auf eine Therapie ansprechen.

2.6.1 Datentyp

Der primäre Outcome „Ansprechen auf eine Therapie“ ist ein dichotomer Endpunkt. Patienten die mindestens eine 50%ige Reduktion der depressiven Symptomatik vom Ausgangswert erreichen, werden als Ansprecher gewertet (Furukawa et al. 2002). Erreichen die Patienten eine Reduktion unter 50% oder nimmt die depressive Symptomatik zu, liegt definitionsgemäß kein Ansprechen auf die Therapie vor. Die depressive Symptomatik wird durch Fragebögen und Rating Skalen in Zahlenwerte übersetzt. Aus dem ermittelten Ausgangs- und Endpunktwert kann die prozentuale Veränderung berechnet werden.

2.6.2 Event Rate

Die Ansprechrate wurde aus der Anzahl der Patienten, die auf eine Therapie ansprechen und der Anzahl der Patienten, die zu Beginn der Studie in die entsprechende Studiengruppe randomisiert wurden, berechnet. Dabei ergab sich folgende Formel:

$$\text{Ansprechrate} = \frac{\text{Anzahl der Patienten, die auf eine Therapie ansprechen}}{\text{Anzahl der Patienten, die zu Beginn der Studie randomisiert wurden}}$$

Für die vorliegende Analyse wurde das „random-effects“ Modell verwendet, das die Heterogenität der Effekte berücksichtigt (DerSimonian und Laird 1986). Bei diesem Modell wird angenommen, dass es keine einzelne Effektgröße gibt, sondern einen Bereich indem sich die Effektgrößen der Studien

befinden (Borenstein et al. 2009). In der vorliegenden Analyse ist anzunehmen, dass die Effektstärken der Studien variieren, da sich die eingeschlossenen Studien methodisch etwas unterscheiden.

2.6.3 Heterogenität

Systematische Übersichtsarbeiten fassen unterschiedliche Studien zusammen, die zwar alle die gleichen Einschluss Kriterien erfüllen, aber trotzdem erhebliche Unterschiede in den Populationen und in den Interventionen aufweisen können, wodurch sich die Behandlungseffekte der Studien unterscheiden (Higgins JPT 2011). Um zu beurteilen, ob es sinnvoll ist eine Metaanalyse durchzuführen, sollte die Heterogenität beurteilt werden. Heterogenität kann durch die Betrachtung der Forest Plots in einem ersten Schritt eingeschätzt werden und anschließend durch Prüfgrößen wie Cochran's Q und I^2 nach Higgins/Thompson genauer beurteilt werden (Knippschild et al. 2015). Für die Berechnung von Q werden die Varianz (V), die Effektgröße der einzelnen Studien (Y), der Mittelwert der Effekte (M) und die Anzahl der Studien (k) benötigt. Nach Borenstein et al. 2009 ergibt sich die folgende Formel (Borenstein et al. 2009):

$$Q = \sum_{i=1}^k (Y_i - M)^2 \times \frac{1}{V_i}$$

Zunächst wird die Abweichung der Effektgröße vom Mittelwert berechnet, anschließend quadriert und anhand der Umkehrvarianz gewichtet. Die Umkehrvarianz spiegelt das Gewicht der einzelnen Studien wider. Q ergibt sich dann aus der Summe, der gewichteten Quadrate. Wie im Cochrane Handbook for Systematic reviews (Higgins JPT 2011) beschrieben, kann mit Hilfe des Cochran's Q Test eine Signifikanz der Heterogenität festgestellt werden. Ein p-Wert unterhalb des Signifikanzniveaus zeigt eine statistisch signifikante Heterogenität an. Um Heterogenität zu quantifizieren gibt das Cochrane Handbook for Systematic reviews I^2 nach Higgins an. I^2 nach Higgins wird aus Cochran's Q berechnet und kann Werte zwischen 0% und 100% einnehmen, wobei höhere Prozentzahlen mit einem höheren Maß an Heterogenität korrelieren. Die folgende Formel aus dem Cochrane Handbook for Systematic reviews dient zur Berechnung von I^2 (Higgins JPT 2011), dabei entspricht (df) dem Freiheitsgrad und wird wiederum aus der Anzahl der Studien (k) berechnet.

$$df = k - 1$$

$$I^2 = \left(\frac{Q - df}{Q} \right) \times 100\%$$

2.6.4 Subgruppenanalyse

Es wurden sieben Subgruppenanalysen durchgeführt, die im Folgenden aufgeführt sind:

- Patientensetting (stationäre vs. ambulante Patienten)
- Gruppierung der Medikamente in SSRI, TCA, SSNRI, SNRI, α 2-Antagonit, MAO-Inhibitor
- Sponsor Status
- Vorhandensein eines Placebo-Arms
- ITT-Analyse vs. Completer-Analyse
- Gesamtrisiko von Bias (hohes Gesamtrisiko vs. kein hohes Gesamtrisiko)
- Verblindungsstatus (Doppelblind- vs. offene Studien)

Die Studien der Subgruppenanalyse „Patientensetting“ wurden in die Kategorien ambulant oder stationär eingeteilt. Die Gruppierung der Antidepressiva anhand ihres Rezeptorprofils wurde mithilfe der Neuroscience based Nomenclature (Nutt und Blier 2016) und dem Lehrbuch Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie (Graefe et al. 2016) durchgeführt. Dabei ergaben sich sechs verschiedene Antidepressiva Subgruppen: SSRI, TCA, SSNRI, SNRI, α 2-Antagonist und MAO-Inhibitor. Der Sponsorstatus wurde mithilfe der Publikationen erfasst. Wenn keine Sponsoren aufgeführt wurden, erfolgte die Zuordnung in die Subgruppe „kein Sponsor angegeben“. Bei der Subgruppenanalyse „Vorhandensein eines Placebo-Arms“ wurden die Interventionsgruppen innerhalb einer Studie betrachtet. Studien verglichen entweder zwei oder mehrerer Antidepressiva miteinander oder das Antidepressivum wurde mit einem Placebo, also einer Tablette ohne Wirkstoff verglichen. Bei dem Vergleich Intention-To-Treat-Analyse (ITT-Analyse) vs. Completer-Analyse geht es um das Patientenkollektiv, das für die Analyse eingeschlossen wurde. Die ITT-Analyse umfasst alle Patienten, die zu Beginn der Studie randomisiert wurden (Fisher et al. 1990), wohingegen die Completer-Analyse nur Patienten einschließen, die bis zum Ende der Studie verblieben sind. Des Weiteren wurde das Gesamtrisiko für Bias mittels Subgruppenanalyse überprüft. Studien erhielten ein hohes Gesamtrisiko für Bias, wenn zwei oder mehr der sechs Kategorien des „Risk of Bias Tools“ aus dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Higgins JPT 2011), als hohes Risiko eingestuft wurden. Als letzte Subgruppenanalyse wurde der Verblindungsstatus der Studien untersucht. Die Einteilung erfolgte in doppelt verblindete oder offene Studien. Bei doppelblinden Studien ist sowohl

den Patienten als auch den Mitarbeitern der Studie unklar in welcher Interventionsgruppe sich die Teilnehmer befinden (Higgins JPT 2011).

Die mittlere Ansprechrate für die verschiedenen Subgruppen wurde berechnet und untereinander verglichen. Ergab sich bei dem Vergleich ein p-Wert kleiner 0,05 konnte man einen signifikanten Unterschied der Ansprechraten zwischen den Subgruppen annehmen. Wie in Borenstein et al. 2009 (Borenstein et al. 2009) erklärt, wird für den Subgruppenvergleich bevorzugt das Mixed-Effekts Modell verwendet. In diesem Modell wird ein „random effect“ innerhalb der Subgruppen angenommen, aber ein „fixed effect“ in Bezug auf die festgelegten Subgruppen, da diese nicht zufällig, sondern klar definiert sind.

2.6.5 Metaregression

Im Gegensatz zu einer einfachen Metaanalyse versucht man, mit Hilfe der Metaregression, die Größe des Effekts auf bestimmte Merkmale der beteiligten Studien zu beziehen (Thompson und Higgins 2002). Gründe für heterogene Behandlungseffekte zwischen den Studien können somit exploriert werden und die zu Grunde liegenden Faktoren identifiziert werden. (Thompson und Higgins 2002). Die Metaregression kann graphisch dargestellt werden, indem auf der y-Achse die Event Rate und auf der x-Achse der jeweilige Moderator aufgetragen wird. Aus der Verteilung der Studien, die sich aus dieser Darstellung ergibt, kann ein Korrelation zwischen Moderator und der Event Rate identifiziert werden. Vor der Durchführung einer Metaregression muss das passende Modell ausgewählt werden, in der vorliegenden Analyse wurde primär das „random effects“ Modell verwendet.

Für die Metaregression wurden folgende Moderatoren analysiert:

- Anteil an Frauen in der Studiengruppe
- Mittleres Alter
- Schweregrad der Depression zu Beginn der Studie
- Dosierung der Antidepressiva in Fluoxetin Äquivalent
- Mittlere Studiendauer
- Publikationsjahr

Um den Schweregrad der Krankheit zu Beginn der Studie beurteilen zu können, mussten die verschiedenen Depressionsskalen vergleichbar gemacht werden. Die Werte der Studien, die depressive Symptomatik mithilfe der MADRS Skala gemessen haben, wurden mithilfe einer

Umrechnungstabelle von Leucht et al. (2018) in HAMD-Werte umgewandelt (Leucht et al. 2018). Da es HAMD-Skalen mit einer unterschiedlichen Anzahl von Items gibt, wurden die Ausgangswerte durch die angegebene Item-Nummer ihrer HAMD Skala geteilt und mit 17 multipliziert. Somit wurden Werte für den Schweregrad der Krankheit zu Beginn der Studie erhalten, die alle auf einer HAMD-17 Skala basieren. Für die Analyse der Antidepressiva Dosierung wurde die Dosis der verschiedenen Antidepressiva in Fluoxetine Äquivalenten umgerechnet. Dafür wurde die in Hayasaka et al. (2015) (Hayasaka et al. 2015) veröffentlichten Umrechnungswerte verwendet.

2.6.6 Sensitivitätsanalyse

In einer Sensitivitätsanalyse wurden die Ansprechrate auf Antidepressiva lediglich aus Studien berechnet, die Werte für Ansprechen in der Publikation berichteten. Studien, die Ansprechen auf eine Therapie nicht berichteten, konnten trotzdem in die Hauptanalyse miteinbezogen werden, in dem das Ansprechen aus dem Mittelwert, der Standardabweichung und des Ausgangswertes der depressiven Symptomatik, nach der von Furukawa und Kollegen (Furukawa et al. 2005; Samara et al. 2013) vorgeschlagene Methode, geschätzt wurde. Für die Sensitivitätsanalyse wurden diese Studien mit einem geschätzten Wert für das Ansprechen ausgeschlossen. Anschließend wurde überprüft, in welchem Ausmaß sich das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse von dem Ergebnis der Hauptanalyse unterschied.

2.6.7 Publikationsbias

Publikationsbias ist ein wichtiges Problem für die Durchführung von Metaanalysen und wird im folgenden Absatz, auf Grundlage von Borenstein et al. 2009 (Borenstein et al. 2009), erläutert. Studien mit einem signifikanten Ergebnis werden leichter publiziert als Studien mit nicht signifikanten Ergebnissen. Für publizierte Studien ist die Wahrscheinlichkeit wiederum höher in Metaanalysen eingeschlossen zu werden. Vor allem kleine, nicht signifikante Studien werden häufig nicht publiziert, wodurch die Ergebnisse von Metaanalysen verfälscht werden können. Um zu beurteilen, ob ein Publikationsbias vorliegt, ist die Betrachtung des Funnel Plots sinnvoll. Der Funnel Plot zeigt die Beziehung zwischen der Größe des Effets und des Standardfehlers auf. Große Studien haben einen geringen Standardfehler und erscheinen deshalb im Funnel Plot im oberen Bereich. Gewöhnlich gruppieren sie sich um eine gemeinsame Effektgröße. Da kleine Studien eine größere Variation an Stichprobenfehler aufweisen, haben sie auch einen höheren Standardfehler und erscheinen im Funnel Plot im unteren Bereich. Außerdem streuen sie auf der waagrecht Achse um die Effektgröße der großen Studien. Häufig tritt im Funnel Plot eine Lücke im linken unteren Bereich auf, wenn die Richtung des Effekts nach rechts zeigt. Eine Lücke könnte in diesem Fall darauf hindeuten, dass kleine nicht

signifikante Studien fehlen und vermutlich nicht publiziert wurden. Bei einer symmetrischen Verteilung kann davon ausgegangen werden, dass Studien mit positiven und negativen Ergebnissen gleichermaßen häufig publiziert wurden. Liegt eine asymmetrische Verteilung des Funnel Plots vor, kann dies einen Hinweis für einen Publikationbias darstellen. (Borenstein et al. 2009)

Neben dem Funnel Plot wurde zusätzlich der Egger's Test durchgeführt (Egger et al. 1997), mit dessen Hilfe es möglich ist eine Asymmetrie des Funnel Plots rechnerisch nachzuweisen. Der berechnete Wert (Intercept) liefert ein Maß für die Asymmetrie. Je größer die Abweichung von Null ist, desto ausgeprägter ist diese. Egger und Kollegen schlugen wegen der geringen Sensitivität des Tests ein Signifikanzniveau mit einem Wert von $p < 0,1$ vor (Egger et al. 1997).

Eine Asymmetrie lässt jedoch nicht automatisch auf einen Publikationsbias schließen (Sterne et al. 2001). Nach Sterne und Kollegen könnte eine ungleichmäßige Verteilung auch darin begründet liegen, dass kleine Studien größere Effekte aufgrund des Studiendesigns erzielen. Zum Beispiel kann eine bessere Betreuung oder eine gründlichere Durchführung der Intervention in kleineren Studien zu einem höheren Behandlungseffekt führen. Die Tendenz, dass kleinere Studien größere Behandlungseffekte zeigen, nennt man "small study effects" (Sterne et al. 2001).

2.7 Graphische Darstellung der Ergebnisse

Die graphische Darstellung der Ansprechrate erfolgte mit Hilfe von Forest-Plots. Der Forest-Plot zeigt die Event-Raten des Endpunktes Ansprechen an, die Werte zwischen 0 und 1 annehmen können. Neben der Event-Rate ist auch das 95% Konfidenzintervall graphisch dargestellt. Anders als die meisten Metaanalysen, beschäftigt sich diese Analyse nicht mit dem Vergleich von Antidepressiva und soll somit keine Aussage über die Überlegenheit oder Unterlegenheit von Medikamenten treffen. Es wurde davon ausgegangen, dass die in den Studien verwendeten Antidepressiva alle eine ähnliche positive Wirkung haben. In einer Subgruppenanalyse wurde zusätzlich untersucht, ob Unterschiede zwischen den verschiedenen Antidepressiva-Gruppen (aufgeteilt nach ihrem Rezeptorprofil) vorliegen.

Die graphische Darstellung der Metaregression erfolgte mittels Scatterplots. Auf der x-Achse ist der jeweilige Moderator aufgetragen und auf der y-Achse die Logit Event Rate des primären Outcomes Ansprechen auf Antidepressiva. Je nach Grad der Steigung des dargestellten Graphen, hat der Moderator einen Effekt auf die Ansprechrate. Bei einem waagrechten Graphen beeinflusst der Moderator die Ansprechrate nicht. Im Scatterplot sind die Ansprechraten der einzelnen Studien zwar gewichtet, aber graphisch als gleich große Kreise dargestellt.

2.8 Software

Zur statistischen Auswertung wurde die Software Comprehensive Meta-Analysis (version2.0) benutzt. Für die graphische Darstellung des „Risk of Bias“ wurde „Review Manager Version 5.3“ verwendet. Die Datenextraktion erfolgte mithilfe einer in Microsoft Access Version 2010 erstellten Datenbank.

3 Ergebnisse

Im Rahmen der Promotion entstand, wie in der Promotionsordnung der medizinischen Fakultät der TU München verlangt, eine Publikation unter meiner Erst Autorenschaft über die folgenden Ergebnisse: (Gutsmiedl et al. 2020)

3.1 Literatursuche und Charakteristika der eingeschlossenen Studien

In der Literatursuche konnten 7938 Referenzen identifiziert werden. Nach Entfernung der Duplikate blieben 5520 Referenzen übrig. Davon konnten bereits 4737 im Titel/Abstract Screening ausgeschlossen werden. Die übrigen 783 Referenzen wurden auf Grundlage des Volltextes auf die Erfüllung der Einschlusskriterien überprüft. Somit ergaben sich 105 Referenzen, die sich auf 44 Studien bezogen. Von den 44 eingeschlossenen Studien, berichteten 6 Studien keine verwertbaren Ergebnisse. Ein PRISMA Flow Diagramm wird in Abbildung 1 gezeigt. In 5 Studien wurde zwar kein Ansprechen berichtet, da in diesen Studien jedoch Mittelwert, Standardabweichung und Ausgangswert der depressiven Symptomatik vorlagen, konnte die Ansprechrateschätzung geschätzt werden. Insgesamt wurden 5991 Patienten eingeschlossen, davon waren 61 % weiblich. Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer war 73,94 Jahre. Die mittlere Schwere der Depression zu Beginn der Studie war 22,58 auf der HAM-D 17 Item Skala. Die Studien wurden in einem Zeitraum von 1990 bis 2017 publiziert und hatten eine mittlere Studiendauer von 9 Wochen. Insgesamt wiesen 98% eine doppelte Verblindung auf und nur 2% waren einfach verblindet. Antidepressiva, die am häufigsten verwendet wurden, waren: Paroxetin (8-mal in 44 Studien) und Fluoxetin (7-mal in 44 Studien). Weitere Antidepressiva mit denen die Studienteilnehmer behandelt wurden, waren: Mianserin (5), Amitriptylin (4), Citalopram (4), Duloxetin (4), Sertralin (4), Venlafaxin (4), Dothiepin (3), Fluvoxamin (3), Imipramin (3), Escitalopram (2), Reboxetin (2), Tianeptin (2) und jeweils nur in einer Studie verwendet wurden: Agomelatin, Bupropion, Clomipramin, Doxepin, Lofepramin, Maprotilin, Milnacipran, Mirtazapin, Moclobemid, Nortriptylin, Trazodon, Trimipramin, Vortioxetin. Die mittlere Dosis der Antidepressiva in Fluoxetin Äquivalenten war 30,21 mg/Tag. Eine genaue Beschreibung der eingeschlossenen Studien befindet sich in Tabelle 1.

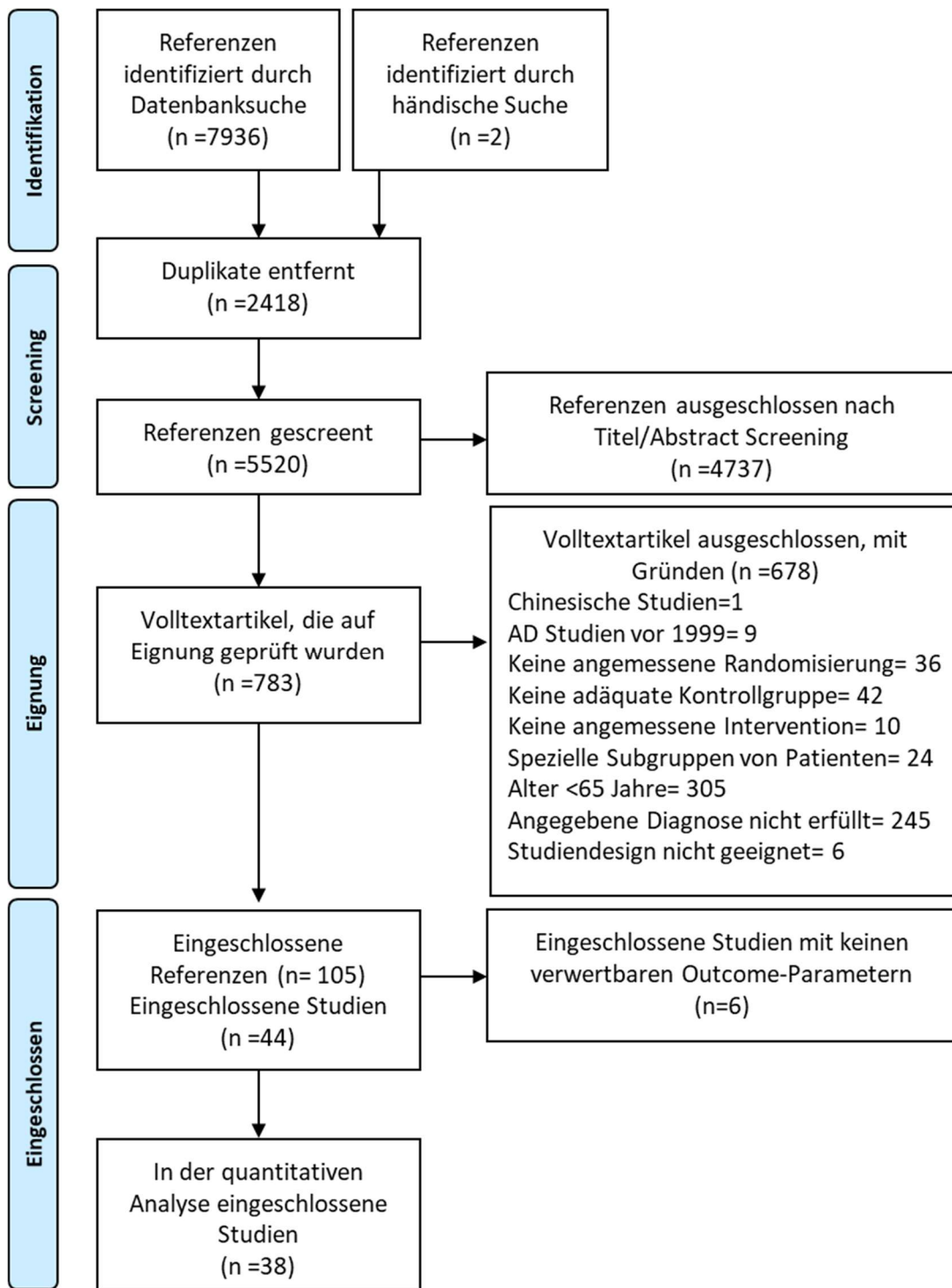


Abbildung 1: PRISMA Flow Diagramm zur systematischen Literaturrecherche (Liberati et al. 2009)

Tabelle 1: Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Studie	Intervention	Teilnehmer	Studiendesign
Allard 2004	<p>Studiengruppen: Venlafaxin: n= 76 Citalopram: n= 75</p> <p>Mittlere Dosis (mg/Tag): V: 116 (75-150) C: 26 (20-30)</p>	<p>Mindestalter: 64 Jahre</p> <p>Mittleres Alter: 73,1 Jahre</p> <p>Diagnose: DSM-IV Major Depression</p>	<p>DB-RCT</p> <p>Studiendauer: 8 Wochen</p> <p>Sponsor: Wyeth-Lederle</p>
Anon 2003*	<p>Studiengruppen: Nortriptylin: n= 34 Venlafaxin: n= 34</p> <p>Mittlere Dosis (mg/Tag): N: 62,5 (50-100) V: 251,47 (225-300)</p>	<p>Mindestalter: 65 Jahre</p> <p>Mittleres Alter: 70,83 Jahre</p> <p>Diagnose: DSM-IV unipolare Major Depression</p>	<p>SB-RCT</p> <p>Studiendauer: 26 Wochen</p> <p>Sponsor: Kein Sponsor angegeben</p>
Bocksberger 1993	<p>Studiengruppen: Fluvoxamin: n= 20 Moclobemid: n= 20</p> <p>Mittlere Dosis (mg/Tag): F: 172 (100-200) M: 433 (300-450)</p>	<p>Mindestalter: 65 Jahre</p> <p>Mittleres Alter: 74,45 Jahre</p> <p>Diagnose: DSM-III Episode einer Major Depression</p>	<p>DB-RCT</p> <p>Studiendauer: 4 Wochen</p> <p>Sponsor: Kein Sponsor angegeben</p>
Brion 1996	<p>Studiengruppen: Tianeptin: n= 209 Mianserin: n= 106</p> <p>Mittlere Dosis (mg/Tag): T: 31,25 (25-37,5) M: 30</p>	<p>Mindestalter: 70 Jahre</p> <p>Mittleres Alter: 78,53 Jahre</p> <p>Diagnose: DSM-III-R Major Depression</p>	<p>DB-RCT</p> <p>Studiendauer: 6 Wochen</p> <p>Sponsor: Kein Sponsor angegeben</p>
Cassano 2002	<p>Studiengruppen: Fluoxetin: n= 119 Paroxetin: n= 123</p> <p>Mittlere Dosis (mg/Tag): F: 20-66 P: 20-40</p>	<p>Mindestalter: 65 Jahre</p> <p>Mittleres Alter: 75,24 Jahre</p> <p>Diagnose: ICD-10 Depression (Paragraph F32, F32.1 und F322)</p>	<p>DB-RCT</p> <p>Studiendauer: 6 Wochen</p> <p>Sponsor: SmithKline Beecham</p>
Chen 2011	<p>Studiengruppen: Escitalopram: n= 29 Placebo: n= 26</p> <p>Mittlere Dosis (mg/Tag):</p>	<p>Mindestalter: 65 Jahre</p> <p>Mittleres Alter: 68,9 Jahre</p> <p>Diagnose: DSM-IV Major Depression</p>	<p>DB-RCT</p> <p>Studiendauer: 8 Wochen</p> <p>Sponsor:</p>

	E: 10		Kein Sponsor angegeben
Cohn1990	Studiengruppen: Sertralin: n= 161 Amitriptylin: n= 80 Mittlere Dosis (mg/Tag): S: 116 (50-200) A: 88 (50-150)	Mindestalter: 63 Jahre Mittleres Alter: 70,33 Jahre Diagnose: DSM-III Major Depression oder bipolare Störung	DB-RCT Studiendauer: 8 Wochen Sponsor: Kein Sponsor angegeben
Dorman 1992	Studiengruppen: Mianserin: n= 28 Paroxetin: n= 29 Mittlere Dosis (mg/Tag): M: 60 P: 30	Mindestalter: 65 Jahre Mittleres Alter: - Diagnose: DSM-III unipolare Depression	DB-RCT Studiendauer: 6 Wochen Sponsor: Kein Sponsor angegeben
EUCTR-001829-33-FR 2008	Studiengruppen: Placebo: n= 121 Duloxetin: n= 249 Mittlere Dosis (mg/Tag): D: 60	Mindestalter: 65 Jahre Mittleres Alter: 72,89 Jahre Diagnose: DSM-IV-TR Major Depression	DB-RCT Studiendauer: 12 Wochen Sponsor: Eli Lilly and Company
EUCTR-003821-25-DK 2005*	Studiengruppen: Placebo: n= - Escitalopram: n= 99 Mittlere Dosis (mg/Tag): E: 10	Mindestalter: 65 Jahre Mittleres Alter: 70,3 Jahre Diagnose: ICD-10 depressive einzelne Episode, depressive rezidivierende Episode oder organische depressive Episode	DB-RCT Studiendauer: 12 Wochen Sponsor: Kein Sponsor angegeben
EUCTR-005612-26-SK 2013*	Studiengruppen: Escitalopram: n= 99 Placebo: n= 107 Tianeptin: n= 105 Mittlere Dosis (mg/Tag): E: 10 T: 25-50	Mindestalter: 65 Jahre Mittleres Alter: 70,44 Jahre Diagnose: DSM-IV-T Episode einer Major Depression	DB-RCT Studiendauer: 8 Wochen Sponsor: Institut de Recherches Internationales Servier
Finkel 1999a	Studiengruppen: Fluoxetin: n= 33 Sertralin: n=42	Mindestalter: 70 Jahre Mittleres Alter: 74,44 Jahre Diagnose:	DB-RCT Studiendauer: 12 Wochen

	Mittlere Dosis (mg/Tag): F: 28,5 (20-40) S: 72,6 (50-100)	DSM-III-R Major Depression	Sponsor: Kein Sponsor angegeben
Finkel 1999b	Studiengruppen: Sertralin: n= 39 Nortriptylin: n=37 Mittlere Dosis (mg/Tag): S: 102 (50-150) N: - (25-100)	Mindestalter: 70 Jahre Mittleres Alter: 74,49 Jahre Diagnose: DSM-III-R Major Depression	DB-RCT Studiendauer: 12 Wochen Sponsor: Pfizer
Geretsegger1995 (MY-060/BRL-029060/1)	Studiengruppen: Paroxetin: n= 44 Amitriptylin: n= 47 Mittlere Dosis (mg/Tag): P: 20-30 A: 100-150	Mindestalter: 65 Jahre Mittleres Alter: 71,15 Jahre Diagnose: DSM-III Major Depression	DB-RCT Studiendauer: 6 Wochen Sponsor: SmithKline Beecham
GlaxoSmithKline 1991	Studiengruppen: Dothiepin: n= 67 Paroxetin: n= 67 Mittlere Dosis (mg/Tag): D: 75 P: 20	Mindestalter: 65 Jahre Mittleres Alter: 75,85 Jahre Diagnose: DSM-III-R Episode einer Major Depression	DB-RCT Studiendauer: 6 Wochen Sponsor: GlaxoSmithKline
GlaxoSmithKline 1991b*	Studiengruppen: Paroxetin: n=6 Clomipramin: n= 5 Mittlere Dosis (mg/Tag): P: 20-40 C: 25-100	Mindestalter: 65 Jahre Mittleres Alter: 83,2 Jahre Diagnose: DSM-III Episode einer Major Depression	DB-RCT Studiendauer: 14 Wochen Sponsor: GlaxoSmithKline
GlaxoSmithKline 1993	Studiengruppen: Paroxetin: n=57 Lofepramin: n= 49 Mittlere Dosis (mg/Tag): P: 20-30 L: 70-320	Mindestalter: 65 Jahre Mittleres Alter: 75,27 Jahre Diagnose: DSM-III-R Episode einer Major Depression	DB-RCT Studiendauer: 8 Wochen Sponsor: GlaxoSmithKline
Guelfi 1999	Studiengruppen: Tianeptin: n= 115 Fluoxetin: n=122 Mittlere Dosis (mg/Tag):	Mindestalter: 65 Jahre Mittleres Alter: 77,56 Jahre Diagnose:	DB-RCT Studiendauer: 12 Wochen Sponsor:

	T: 25-37,5 F: 20	DSM-III-R Episode einer Major Depression	Eli Lilly and Company
Heun 2013	Studiengruppen: Placebo: n= 71 Agomelatin: n=151 Mittlere Dosis (mg/Tag): A: 25 50	Mindestalter: 65 Jahre Mittleres Alter: 71,84 Jahre Diagnose: DSM-IV-TR mäßige bis schwere Episode von Wiederkehrender Major Depression	DB-RCT Studiendauer: 8 Wochen Sponsor: Servier
Hewett 2010	Studiengruppen: Placebo: n= 208 Bupropion: n= 212 Mittlere Dosis (mg/Tag): B: 179 (150-300)	Mindestalter: 65 Jahre Mittleres Alter: 71,10 Jahre Diagnose: DSM-IV Major Depression	DB-RCT Studiendauer: 10 Wochen Sponsor: GlaxoSmithKline
Hutchinson 1992	Studiengruppen: Amitriptylin: n= 32 Paroxetin: n= 58 Mittlere Dosis (mg/Tag): A: 100 P: 30	Mindestalter: 65 Jahre Mittleres Alter: 71,82 Jahre Diagnose: DSM-III Episode einer Major Depression	DB-RCT Studiendauer: 6 Wochen Sponsor: GlaxoSmithKline
Jansen 2003*	Studiengruppen: Nortriptylin/ Paroxetin Mittlere Dosis (mg/Tag): N: 25-72 P: 10-20	Mindestalter: 71 Jahre Mittleres Alter: 82 Jahre Diagnose: DSM-IV Major Depression oder dysthymischen Störungen	DB-RCT Studiendauer: 4 Wochen Sponsor: Kein Sponsor angegeben
Karlsson 2000	Studiengruppen: Citalopram: n= 163 Mianserin: n= 173 Mittlere Dosis (mg/Tag): C: 28 (20-40) M: 40 (30-60)	Mindestalter: 64 Jahre Mittleres Alter: 75,17 Jahre Diagnose: DSM-III-R Major Depression	DB-RCT Studiendauer: 12 Wochen Sponsor: Kein Sponsor angegeben
Kasper 2005	Studiengruppen: Fluoxetin: n= 164 Placebo: n= 180 Escitalopram: n= 174 Mittlere Dosis (mg/Tag): F: 20	Mindestalter: 65 Jahre Mittleres Alter: 75 Jahre Diagnose: DSM-IV Major Depression	DB-RCT Studiendauer: 8 Wochen Sponsor: Kein Sponsor angegeben

	E: 10		
Katona 1999	Studiengruppen: Imipramin: n= 109 Reboxetin: n= 109 Mittlere Dosis (mg/Tag): I: 50-100 R: 4-6	Mindestalter: 65 Jahre Mittleres Alter: 74,15 Jahre Diagnose: DSM-III-R Major Depression	DB-RCT Studiendauer: 8 Wochen Sponsor: Pharmacia & Upjohn
Katona 2012	Studiengruppen: Duloxetin: n= 151 Vortioxetin: n= 156 Placebo: n= 145 Mittlere Dosis (mg/Tag): D: 60 V: 5	Mindestalter: 65 Jahre Mittleres Alter: 70,57 Jahre Diagnose: DSM-IV Major Depression	DB-RCT Studiendauer: 8 Wochen Sponsor: Lundbeck
Kyle 1998	Studiengruppen: Citalopram: n= 179 Amitriptylin: n= 186 Mittlere Dosis (mg/Tag): C: 24 (20-40) A: 57 (50-100)	Mindestalter: 65 Jahre Mittleres Alter: 73,76 Jahre Diagnose: DSM-III-R Major Depression	DB-RCT Studiendauer: 8 Wochen Sponsor: Lundbeck
Mahapatra 1997	Studiengruppen: Dothiepin: n= 48 Venlafaxin: n= 44 Mittlere Dosis (mg/Tag): D: 50-150 V: 50-150	Mindestalter: 64 Jahre Mittleres Alter: 74 Jahre Diagnose: DSM-III-R Major Depression	DB-RCT Studiendauer: 8 Wochen Sponsor: Wyeth-Ayerst International
Nair 1993	Studiengruppen: Doxepin: n= 19 Trimipramin: n= 18 Mittlere Dosis (mg/Tag): D: 138 (100-200) T: 144 (100-200)	Mindestalter: - Mittleres Alter: 69,38 Jahre Diagnose: DSM-III Episode einer Major Depression	DB-RCT Studiendauer: 5 Wochen Sponsor: Rhône-Poulenc
NCT00130455 2006*	Studiengruppen: Escitalopram/ Placebo Mittlere Dosis (mg/Tag): E: 5-10	Mindestalter: 65 Jahre Mittleres Alter: - Diagnose: ICD-10 einzelne/ wiederkehrende/	DB-RCT Studiendauer: 12 Wochen Sponsor: Psychiatric Hospital, Hillerod

		organische depressive Episoden	
Newhouse 1995	Studiengruppen: Fluoxetin: n= 33 Sertralin: n= 42 Mittlere Dosis (mg/Tag): F: 20-40 S: 50-100	Mindestalter: 70 Jahre Mittleres Alter: 74,4 Jahre Diagnose: DSM-III-R Major Depression	DB-RCT Studiendauer: 12 Wochen Sponsor: Pfizer
Phanjoo 1991	Studiengruppen: Mianserin: n= 25 Fluvoxamin: n= 25 Mittlere Dosis (mg/Tag): M: 60 (40-80) F: 170 (100-200)	Mindestalter: 66 Jahre Mittleres Alter: 76,5 Jahre Diagnose: DSM-III Episode einer Major Depression	DB-RCT Studiendauer: 6 Wochen Sponsor: Kein Sponsor angegeben
Rahman 1991	Studiengruppen: Fluvoxamin: n= 26 Dothiepin: n= 26 Mittlere Dosis (mg/Tag): F: 157 (100-200) D: 159 (100-200)	Mindestalter: 61 Jahre Mittleres Alter: 74 Jahre Diagnose: DSM-III Episode einer Major Depression	DB-RCT Studiendauer: 6 Wochen Sponsor: Kein Sponsor angegeben
Raskin 2007	Studiengruppen: Placebo: n= 104 Duloxetin: n= 207 Mittlere Dosis (mg/Tag): D: 60	Mindestalter: 65 Jahre Mittleres Alter: 72,86 Jahre Diagnose: DSM-IV wiederkehrende Major Depression	DB-RCT Studiendauer: 8 Wochen Sponsor: Eli Lilly and Company
Robinson 2014	Studiengruppen: Duloxetin: n= 249 Placebo: n= 121 Mittlere Dosis (mg/Tag): D: 60	Mindestalter: 65 Jahre Mittleres Alter: 73,04 Jahre Diagnose: DSM-IV-TR Major Depression	DB-RCT Studiendauer: 12 Wochen Sponsor: Eli Lilly and Company
Roose 2004	Studiengruppen: Citalopram: n= 84 Placebo: n= 91 Mittlere Dosis (mg/Tag): C: 10-40	Mindestalter: 75 Jahre Mittleres Alter: 79,59 Jahre Diagnose: DSM-IV unipolare Depression, einzeln oder wiederkehrend, nicht psychotisch	DB-RCT Studiendauer: 8 Wochen Sponsor: Forest Laboratories
Schatzberg	Studiengruppen:	Mindestalter: 65 Jahre	DB-RCT

2002	Mirtazapin: n= 128 Paroxetin: n= 126 Mittlere Dosis (mg/Tag): M: 34 (15-45) P: 34 (20-40)	Mittleres Alter: 71,85 Jahre Diagnose: DSM-IV einzelne oder wiederkehrende Major Depression	Studiendauer: 8 Wochen Sponsor: Organon Pharmaceuticals
Schatzberg 2006a	Studiengruppen: Venlafaxin: n= 104 Placebo: n= 96 Fluoxetin: n= 100 Mittlere Dosis (mg/Tag): V: 225 (75-225) F: - (20-60)	Mindestalter: 65 Jahre Mittleres Alter: 71 Jahre Diagnose: DSM-IV unipolare Depression (einzeln oder wiederkehrend, nicht psychotisch)	DB-RCT Studiendauer: 8 Wochen Sponsor: Wyeth Research
Schifano 1990	Studiengruppen: Mianserin: n= 25 Maprotilin: n= 23 Mittlere Dosis (mg/Tag): Mi: 67,6-90 Ma: 112,5-150	Mindestalter: 65 Jahre Mittleres Alter: 75,41 Jahre Diagnose: DSM-III Episode einer Major Depression	DB-RCT Studiendauer: 4 Wochen Sponsor: Kein Sponsor angegeben
Schoene 1993	Studiengruppen: Fluoxetin: n= 52 Paroxetin: n= 54 Mittlere Dosis (mg/Tag): F: 20-60 P: 20-40	Mindestalter: 61 Jahre Mittleres Alter: 74,01 Jahre Diagnose: DSM-III-R aktuelle Episode der Major Depression	DB-RCT Studiendauer: 6 Wochen Sponsor: Kein Sponsor angegeben
Schweizer 1998	Studiengruppen: Imipramin: n=60 Buspiron: n= 57 Placebo: n= 60 Mittlere Dosis (mg/Tag): I: 89 (25-150) B: 38 (10-60)	Mindestalter: 65 Jahre Mittleres Alter: 72 Jahre Diagnose: DSM-III-R unipolare Major Depression	DB-RCT Studiendauer: 8 Wochen Sponsor: Bristol-Myers Squibb
Smeraldi 1997	Studiengruppen: Venlafaxin: n= 55 Clomipramin: n= 58 Trazodon: n= 57 Mittlere Dosis (mg/Tag): V: 75-150 C: 50-100 T: 150-300	Mindestalter: 65 Jahre Mittleres Alter: 71 Jahre Diagnose: DSM-III-R Major Depression	DB-RCT Studiendauer: 6 Wochen Sponsor: Kein Sponsor angegeben

Study 032a (CTN032- FCE20124)	Studiengruppen: Reboxetin: n= 24 Placebo: n= 26 Mittlere Dosis (mg/Tag): R: 4-6	Mindestalter: 63 Jahre Mittleres Alter: 79,96 Jahre Diagnose: DSM-III-R Major Depression nicht begleitet von psychotischen Merkmalen	DB-RCT Studiendauer: 8 Wochen Sponsor: Kein Sponsor angegeben
Tignol 1998	Studiengruppen: Imipramin: n= 107 Milnacipran: n= 112 Mittlere Dosis I: 75-100 M: 75-100	Mindestalter 65 Jahre Mittleres Alter: 74,10 Jahre Diagnose: DSM-III-R Major Depression mit oder ohne Melancholie und ohne psychotische Merkmale	DB-RCT Studiendauer: 8 Wochen Sponsor: Kein Sponsor angegeben

Abkürzungen: n= Anzahl der Patienten, **DB-RCT**= Doppelblind randomisierte kontrollierte Studie, **SB-RCT**= Einfach verblindet randomisierte kontrollierte Studie, **DSM**= Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, **ICD**= International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

* Studien berichteten für die Analyse keine verwertbaren Outcome-Parameter und konnten deshalb nicht in die quantitative Analyse eingeschlossen werden.

3.2 Methodische Qualität der eingeschlossenen Studien

Bei der Beurteilung der methodischen Qualität wurde nach dem „Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias“ vorgegangen (Higgins JPT 2011). Das Risiko für eine nicht standardmäßige Randomisierung wurde bei 80% der Studien als unklar eingeordnet, weil keine Details angegeben waren. Ein unklares Risiko, für einen „Selektion Bias“, durch die Zuteilung der Patienten in die Studiengruppen, wurde ebenfalls bei 80% festgestellt. Die Verblindung von Patienten und Personal, also die Kenntnis der Patienten oder der Mitarbeiter über die Zugehörigkeit in die Studiengruppen, sowie die Verblindung der Ergebnisauswertung, wurden jeweils in 5% mit einem hohen und in 45% mit einem unbekanntem Risiko bewertet. Das Risiko für das Vorliegen von fehlenden Outcome Daten war in 5% der Studien hoch und in 9% unbekannt. In 9% der Studien wurde ein hohes Risiko und in 11% ein unbekanntes Risiko für das selektive Berichten von Outcome Parameter festgestellt. In der Kategorie „Other Bias“ lag in 14% ein unklares Risiko vor, ansonsten war das Risiko für „Other Bias“ gering. Eine graphische Übersicht über die methodische Qualität wurde mithilfe des Review Manager Version 5.3 erstellt und befindet sich in Abbildung 2 und 3.

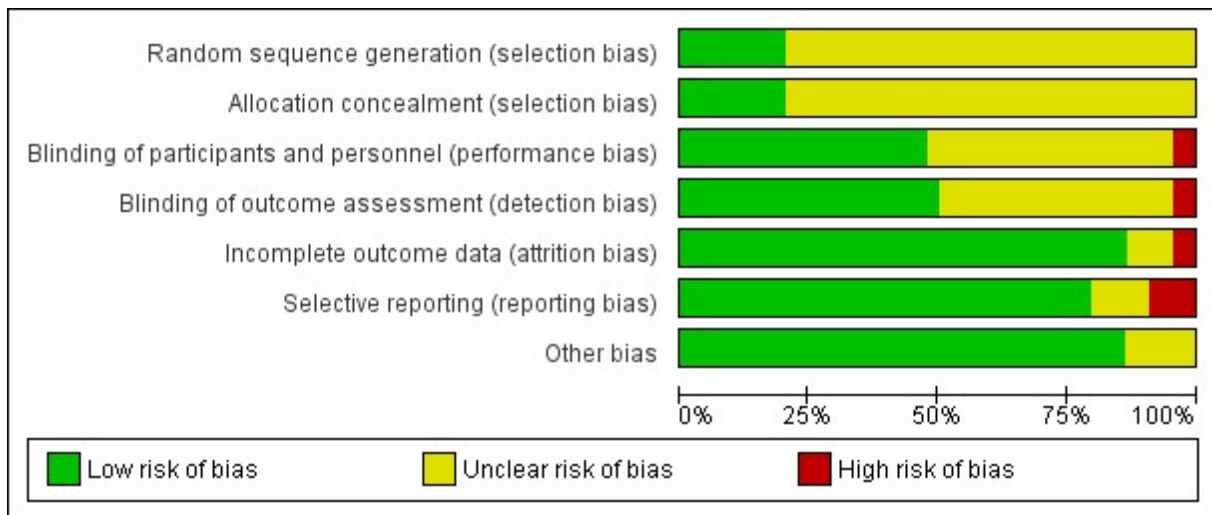


Abbildung 2: Risiko für Bias, Übersicht über die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien, **grün** entspricht einem niedrigen Risiko, **gelb** entspricht einem unbekanntem Risiko und **rot** entspricht einem hohen Risiko an Bias. Dargestellt sind für die 7 Items des Cochrane Risk of Bias Tools, jeweils der Anteil an Studien, die in diese 3 Kategorien eingeteilt wurden.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Allard2004	?	?	?	?	?	?	?
Anon 2003	?	?	?	?	?	?	?
Bocksberger 1993	?	?	?	?	?	?	?
Brion 1996	?	?	?	?	?	?	?
Cassano2002	?	?	?	?	?	?	?
Chen 2011	?	?	?	?	?	?	?
Cohn1990	?	?	?	?	?	?	?
Dorman 1992	?	?	?	?	?	?	?
EUCTR-001829-33-FR 2008	?	?	?	?	?	?	?
EUCTR-003821-25-DK 2005	?	?	?	?	?	?	?
EUCTR-005612-26-SK 2013	?	?	?	?	?	?	?
Finkel 1999a	?	?	?	?	?	?	?
Finkel 1999b	?	?	?	?	?	?	?
Geretsegger1995 (MY-060/BRL-029060/1)	?	?	?	?	?	?	?
GlaxoSmithKline 1991	?	?	?	?	?	?	?
GlaxoSmithKline 1991b	?	?	?	?	?	?	?
GlaxoSmithKline 1993	?	?	?	?	?	?	?
Guelfi 1999	?	?	?	?	?	?	?
Heun2013 (ISRCTN157507360)	?	?	?	?	?	?	?
Hewett2010	?	?	?	?	?	?	?
Hutchinson1992	?	?	?	?	?	?	?
Jansen 2003	?	?	?	?	?	?	?
Karlsson 2000	?	?	?	?	?	?	?
Kasper2005	?	?	?	?	?	?	?
Katona 1999	?	?	?	?	?	?	?
Katona2012 (12541A, NCT00811252)	?	?	?	?	?	?	?
Kyle1998 (Study 92032 - FDA)	?	?	?	?	?	?	?
Mahapatra 1997	?	?	?	?	?	?	?
Nair 1993	?	?	?	?	?	?	?
NCT00130455 2006	?	?	?	?	?	?	?
Newhouse 1995	?	?	?	?	?	?	?
Phanjoo 1991	?	?	?	?	?	?	?
Rahman 1991	?	?	?	?	?	?	?
Raskin2007 (HMBV) (NCT00062673)	?	?	?	?	?	?	?
Robinson2014 (NCT00406846)	?	?	?	?	?	?	?
Roose2004 (CIT-MD-03)	?	?	?	?	?	?	?
Schatzberg2002 (003-901)	?	?	?	?	?	?	?
Schatzberg2006a	?	?	?	?	?	?	?
Schifano 1990	?	?	?	?	?	?	?
Schoene1993 (Geretsegger1984 MY1021/BRC)	?	?	?	?	?	?	?
Schweizer 1998	?	?	?	?	?	?	?
Smeraldi1997	?	?	?	?	?	?	?
Study 032a (CTN032-FCE20124)	?	?	?	?	?	?	?
Tignol 1998	?	?	?	?	?	?	?

Abbildung 3: Risiko für Bias, Übersicht über die methodische Qualität für jede eingeschlossene Studie. Jede Studie wurde nach den 7 Items des Cochrane Risk of Bias Tools bewertet. **grün** entspricht einem niedrigen Risiko, **gelb** entspricht einem unbekanntem Risiko und **rot** entspricht einem hohen Risiko an Bias.

3.3 Verwendete Skalen zur Erfassung von Ansprechen auf eine Therapie

Die häufigsten Depressionsskalen, die in den eingeschlossenen Studien benutzt wurden, waren HAMD und MADRS. Außerdem gibt es speziell für alte Menschen die Geriatric Depression Scale (GDS) nach Yesavage, die im Gegensatz zu HAMD und MADRS eine Selbstbeurteilung Skala ist (Yesavage et al. 1982). Die Definition von Ansprechen auf eine Therapie wurde in diesen drei Skalen als eine 50%ige Reduktion der depressiven Symptomatik des Ausgangswerts definiert. Eine weitere Depressionsskala ist die Clinical Global Impressions Scale (CGI), bei der Ansprechen als ein CGI Wert von 2 oder 1 ('much improved' oder 'very much improved') festgelegt wurde und nach Leucht et al. 2017 (Leucht et al. 2017) mit einer 50%igen Reduktion der Symptomatik auf einer MADRS Skala korreliert. Von den 38 Studien aus denen Ansprechraten für die Analyse bezogen werden konnten, wurde in 22 Studien eine HAM-D, in zehn eine MADRS, in zwei eine GDS und in vier eine CGI Skala verwendet.

3.4 Ansprechraten auf Antidepressiva

Die Hauptanalyse ergab, dass die Ansprechraten auf Antidepressiva für alten Menschen bei 50,7% liegt. In die Analyse wurden 38 randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen. Da keine Vergleiche von Interventionen untersucht wurden, konnten alle Studiengruppen unabhängig von ihrer Kontrollgruppe in die Analyse eingeschlossen werden. Lediglich die Placebo Kontrollgruppen wurden ausgeschlossen. Insgesamt ergab sich dadurch eine Anzahl an 68 Studiengruppen. Das 95% Konfidenzintervall reichte von 47,0% bis 54,4%. Daraus wird gefolgert, dass 95% der Werte für Ansprechraten auf Antidepressiva bei alten Menschen, in einen Bereich zwischen 47,0% und 54,4% lagen. Der p-Wert ($p < 0,01$), der sich aus dem Signifikanztest von Q ergibt, liegt unterhalb der zuvor definierten Schwelle von 0,05 und zeigt somit eine signifikante Heterogenität an. Mit einem $I^2 > 75\%$ wurde die Heterogenität, nach dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wie durch den Einzug verschiedener Medikamente und der in dieser Analyse fehlenden Berücksichtigung des Bezugs der Effekte zur Kontrollgruppe zu erwarten war, als erheblich eingestuft (Higgins JPT 2011). ($Q=485$; $df=67$; $p=0,00$; $I^2=86$). Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 2 aufgeführt, eine graphische Darstellung mittels Forest Plot ist in Abbildung 4 dargestellt.

Tabelle 2: Effektstärke und Heterogenität der Ansprechraten auf Antidepressiva

Anzahl der Studiengruppen	Effektstärke			Heterogenität			
	Mittlere Effekt Rate	95% KI unteres Limit	95% KI oberes Limit	Q-Wert	df	p-Wert	I^2
68	0,507	0,470	0,544	485,932	67	0,000	86,212

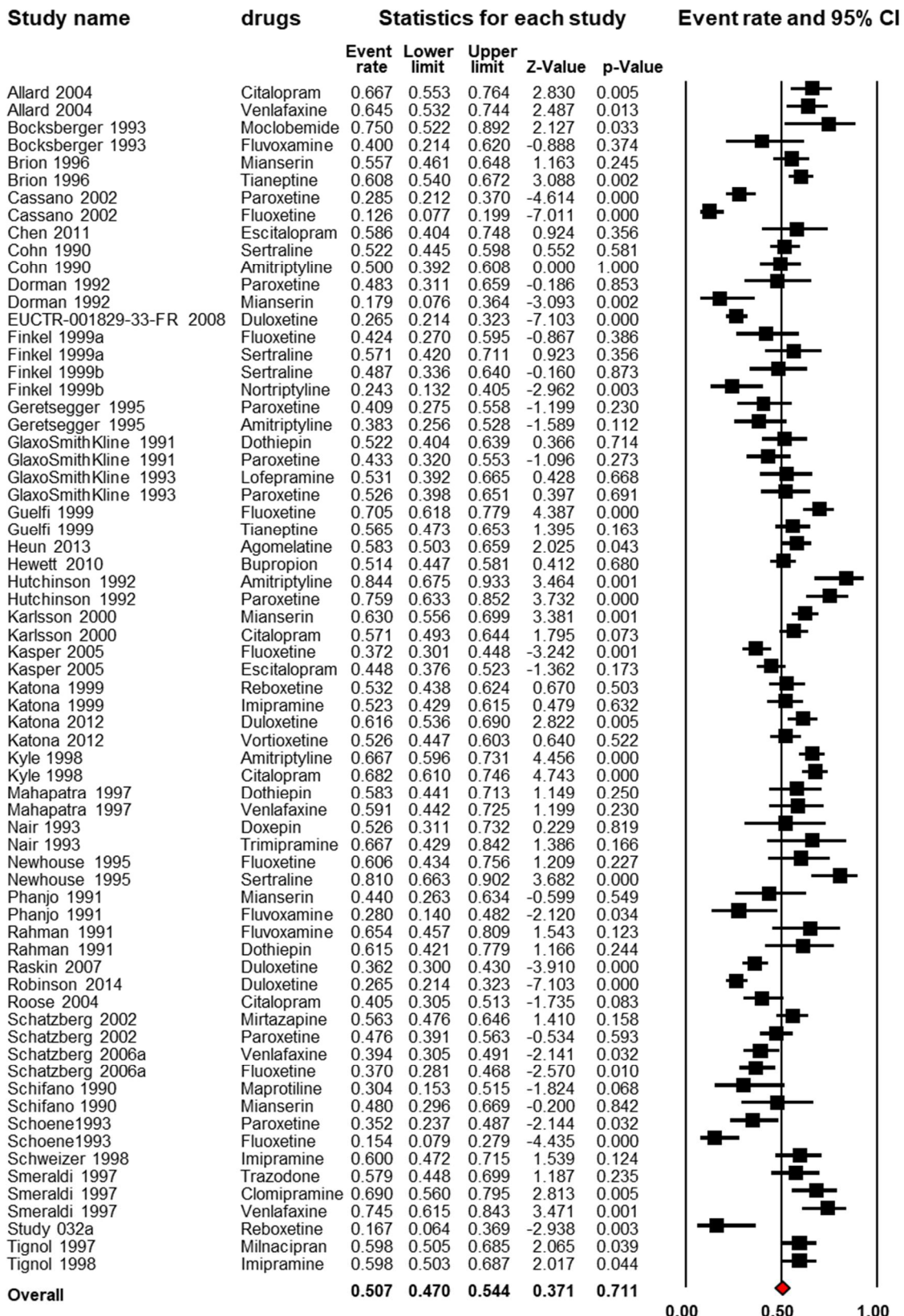


Abbildung 4: Forest Plot der Ansprechraten auf Antidepressiva, die **Quadrate** stehen für die Ansprechraten auf Antidepressiva und die **horizontalen Linien** spiegeln das 95% Konfidenzintervall wieder. Die **rote Raute** entspricht der gemittelten Ansprechraten, aus allen aufgeführten Studien.

3.5 Sensitivitätsanalyse

Für die Sensitivitätsanalyse wurden 5 Studien (Bocksberger et al. 1993; EUCTR-001829-33-FR 2008; Phanjoo et al. 1991; Rahman et al. 1991; Robinson et al. 2014), in denen das Ansprechen auf eine Therapie aus dem Mittelwert geschätzt werden musste, ausgeschlossen. Diese Publikationen lieferten keine Informationen zum Ansprechen der Patienten. Mithilfe anderer berichteten Outcome Parameter konnte nach der Methode von Furukawa et al. 2005 (Furukawa et al. 2005), für diese 5 Studien, ein annäherndes Ansprechen geschätzt werden. Die mittlere Ansprechrate der Sensitivitätsanalyse lag bei 51,7% mit einem Konfidenzintervall von 48,1% bis 55,2%. Nach Ausschluss der 5 Studien, verblieben 60 Studiengruppen, aus denen das Ergebnis berechnet wurde. Wie schon in der Hauptanalyse war die Heterogenität signifikant ($p < 0,05$) und das Ausmaß der Heterogenität erheblich ($Q=358$; $df=59$; $p=0,00$; $I^2=84$). Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 3 aufgeführt, eine graphische Darstellung mittels Forest-Plot ist in Abbildung 5 dargestellt.

Tabelle 3: Effektstärke und Heterogenität der Sensitivitätsanalyse

Studiengruppen	Effektstärke			Heterogenität			
	Mittlere Effekt Rate	95% KI Unteres Limit	95% KI oberes Limit	Q-Wert	df	p-Wert	I^2
60	0,517	0,481	0,552	358,148	59	0,000	83,526

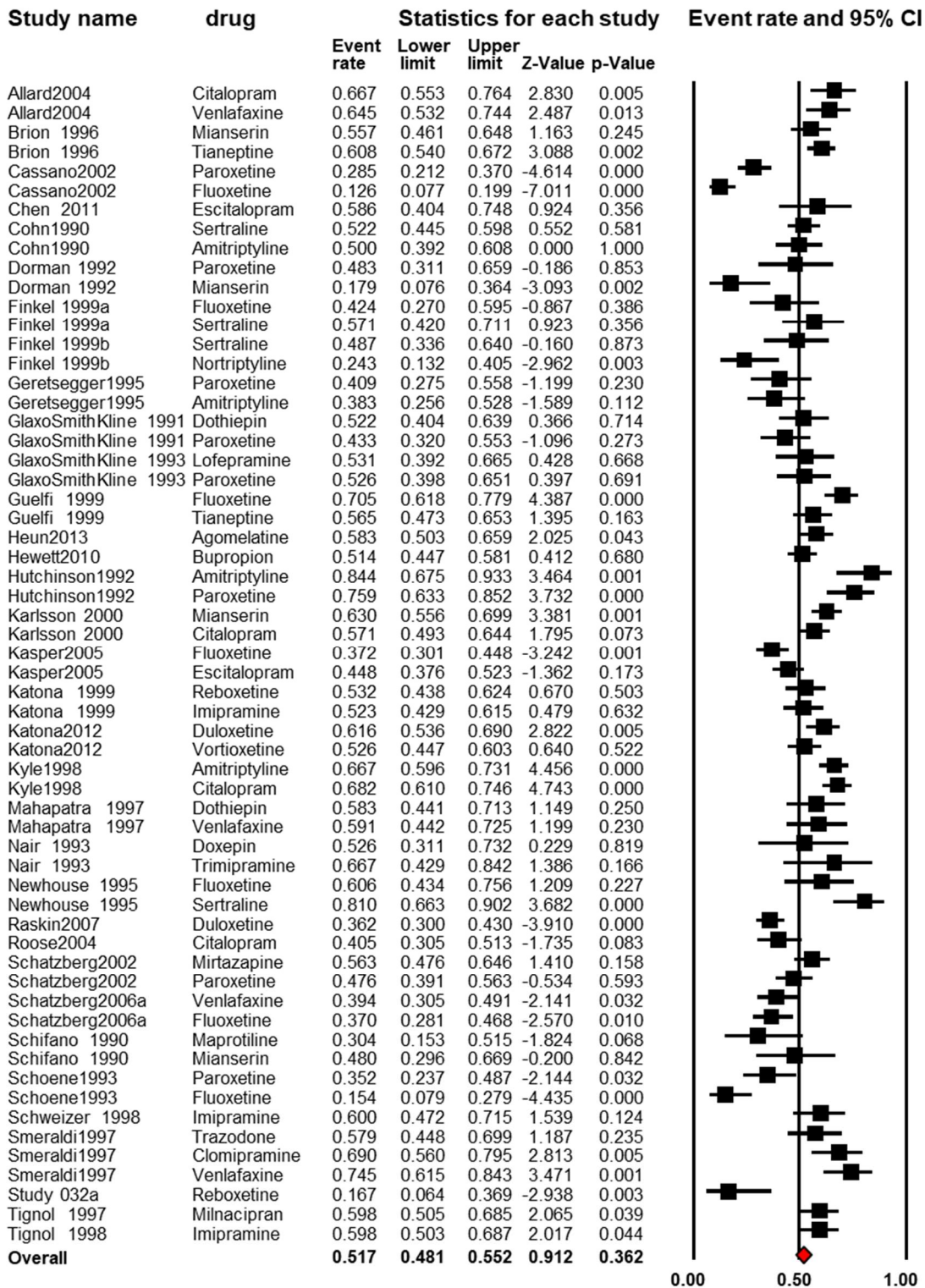


Abbildung 5: Forest Plot der Sensitivitätsanalyse, die **Quadrate** stehen für die Ansprechraten auf Antidepressiva und die **horizontalen Linien** spiegeln das 95% Konfidenzintervall wider. Die **rote Raute** entspricht der gemittelten Ansprechrates aus allen aufgeführten Studien.

3.6 Subgruppenvergleich

Es wurden sieben Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Patientensetting (stationäre vs. ambulante Patienten)
- Gruppierung der Medikamente in SSRI, TCA, SSNRI, SNRI, α 2-Antagonit, MAO-Inhibitor
- Sponsor Status
- Vorhandensein eines Placebo-Arms
- ITT-Analyse vs. Completer-Analyse
- Gesamtrisiko von Bias (hohes Gesamtrisiko vs. kein hohes Gesamtrisiko)
- Verblindungsstatus (Doppelblind- vs. offene Studien)

3.6.1 Stationäre und ambulante Patienten

Mit einer Anzahl an 36 Studiengruppen, wurden am häufigsten ambulante Patienten in den Studien eingeschlossen. Nur 9 Studienarme konnten in der Subgruppenanalyse der stationären Patienten analysiert werden. 17 Studienarme enthielten sowohl ambulante als auch stationäre Patienten. Die mittlere Ansprechrate bei stationären Patienten lag bei 45,9% (KI 39,1% bis 52,2%) und bei ambulanten Patienten bei 49,9% (KI 48,8% bis 52,2%). In Studien, die sowohl ambulante als auch stationäre Patienten einschlossen, war die durchschnittliche Ansprechrate mit 54,4% (KI 50,8% bis 56,0%) am höchsten. Im Vergleich von stationären zu ambulanten Patienten ergab sich kein signifikanter Unterschied. Der p-Wert für Vergleich zwischen den beiden Subgruppen lag bei $p=0,531$. Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 4 aufgeführt, eine graphische Darstellung mittels Forest-Plot ist in Abbildung 6 dargestellt.

Tabelle 4: Subgruppenvergleich von stationären und ambulanten Patienten

Patienten Setting	Studien- gruppen	Mittlere Effekt Rate	95% KI Unteres Limit	95% KI Oberes Limit	Q-Wert für Subgruppen Unterschiede	p-Wert für Subgruppen Unterschiede
stationär	9	0,459	0,350	0,572	0,393	0,531
ambulant	36	0,499	0,444	0,554		
gemischt	17	0,544	0,495	0,592		

KI= Konfidenzintervall, N= Anzahl der Studiengruppen

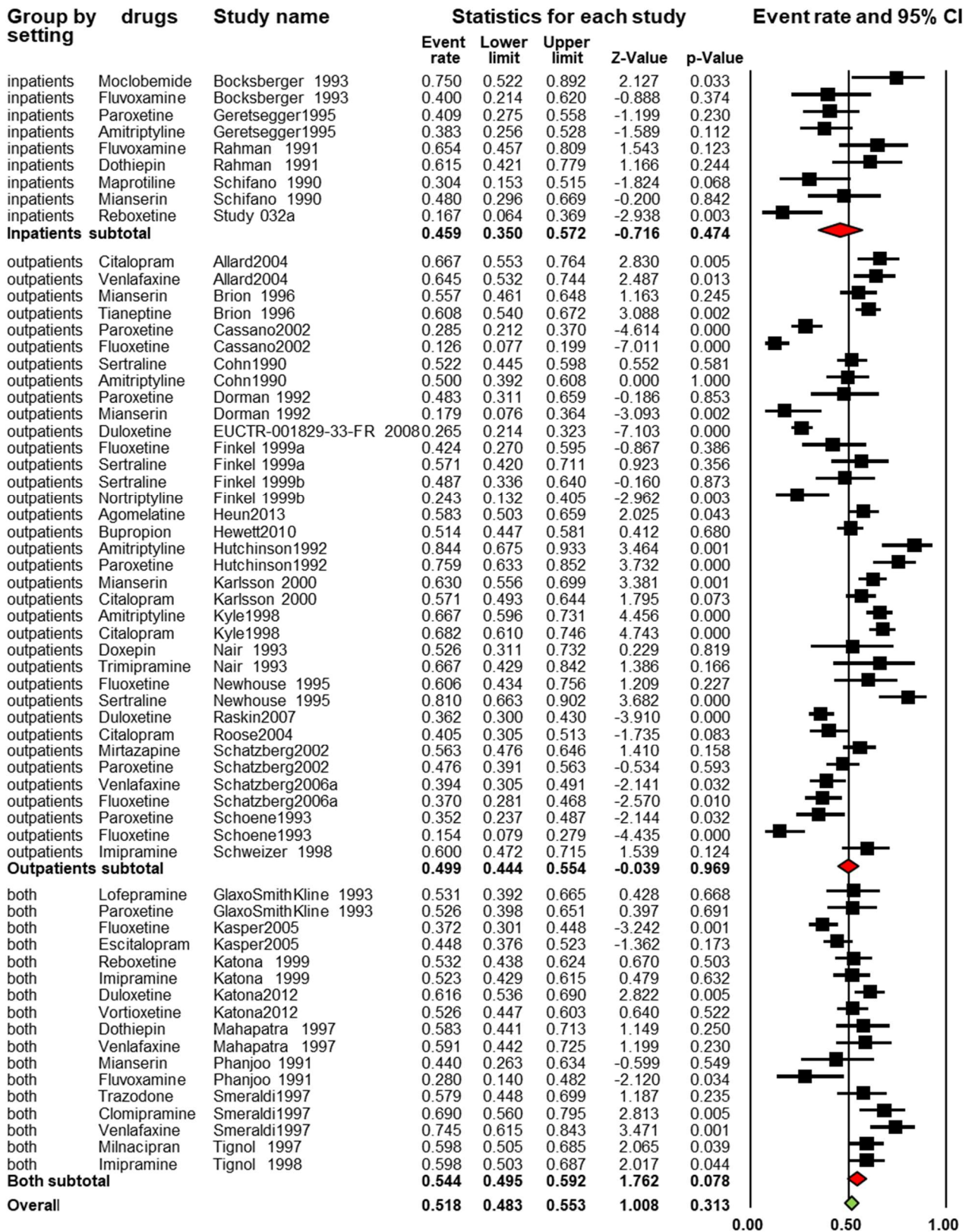


Abbildung 6: Forest Plot des Subgruppenvergleichs von ambulanten und stationären Patienten, die **Quadrat** stehen für die Ansprechraten auf Antidepressiva und die **horizontalen Linien** spiegeln das 95% Konfidenzintervall wieder. Die **roten Raute** entsprechen den gemittelten Ansprechraten der jeweiligen Subgruppe, die **grüne Raute** entspricht der gemittelten Ansprechraten aus allen aufgeführten Studien.

3.6.2 Antidepressiva Klassen (SSRI, TCA, SSNRI, α 2-Antagonist, SNRI und MAO-Inhibitor)

Am häufigsten wurden SSRIs in den eingeschlossenen Studien untersucht. 28 Studiengruppen konnten für die Analyse verwendet werden. Für die Subgruppe der TCAs standen 15 Studienarme zu Verfügung. Eine deutlich geringere Zahl an Studiengruppen lag für die restlichen Antidepressiva Gruppen vor (SSNRI 9 Studiengruppen, α 2-Antagonist 6 Studiengruppen, SNRI 2 Studiengruppen, MAO-Inhibitor 1 Studiengruppe).

Für SSRIs ergab sich eine Ansprechrate von 48,1% mit einem Konfidenzintervall von 41,8% bis 54,4%. Die Ansprechrate der TCAs lag bei 56,5% mit einem Konfidenzintervall von 50,3% bis 62,5%. Für die Gruppe der SSNRI ergab sich eine Ansprechrate von 49,0%, (Konfidenzintervall von 37,1% bis 61,0%). α 2-Antagonisten hatten eine Ansprechrate von 50,6% (Konfidenzintervall von 40,9% bis 60,3%) und SNRI hatten eine Ansprechrate von 34,0% (Konfidenzintervall von 8,6% bis 73,7%). MAO-Inhibitoren schnitten am besten ab, mit einer Ansprechrate von 75,0% und einem Konfidenzintervall von 52,2% bis 89,2%.

Die Tests auf Subgruppenunterschiede der Ansprechraten zwischen SSRI, TCA, SSNRI, α 2-Antagonisten, SNRI und MAO-Inhibitor waren nicht statistisch signifikant, mit Ausnahme der beiden Vergleiche von MAO-Inhibitoren mit SSRI ($p = 0,027$) sowie mit SSNRI ($p = 0,047$). Der p-Wert des SSRI und TCA Subgruppenvergleichs ($p=0,06$) war nahe an der Signifikanzschwelle von 0,05 und somit gerade nicht mehr statistisch signifikant. Die verbleibenden p-Werte für die Vergleiche zwischen den verschiedenen Antidepressiva Gruppen befinden sich in Tabelle 5. Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 6 aufgeführt, eine graphische Darstellung mittels Forest-Plot ist in Abbildung 7 dargestellt.

Tabelle 5: Subgruppenvergleich von Antidepressiva Subgruppen (SSRI, TCA, SSNRI, α 2-Antagonisten, SNRI und MAO-Inhibitor)

Antidepressiva Subgruppen	Mittlere Effekt Rate	95% KI Unteres Limit	95% KI Oberes Limit
SSRI (N=28)	0.48	0.42	0.54
TCA (N=15)	0.57	0.50	0.63
SSNRI (N=9)	0.49	0.37	0.61
α 2-Antagonist (N=6)	0.51	0.41	0.60
SNRI (N=2)	0.34	0.09	0.74
MAO-Inhibitor (N=1)	0.75	0.52	0.89

SSRI (Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer), TCA (Trizyklische Antidepressiva), SSNRI (Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer), α 2-Antagonisten, SNRI (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer), MAO-Inhibitor, KI= Konfidenzintervall, N= Anzahl der Studiengruppen

Tabelle 6: Antidepressiva Subgruppen, p-Werte der Vergleiche

	SSRI	TCA	SSNRI	SNRI	α 2-Antagonist	MAO-Inhibitor
SSRI		0.061	0.895	0.502	0.671	0.027
TCA	0.061		0.277	0.289	0.317	0.116
SSNRI	0.895	0.277		0.488	0.840	0.047
SNRI	0.502	0.289	0.488		0.438	0.080
α 2-Antagonist	0.671	0.317	0.840	0.438		0.053
MAO-Inhibitor	0.027	0.116	0.047	0.080	0.053	

SSRI (Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer), TCA (Trizyklische Antidepressiva), SSNRI (Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer), α 2-Antagonisten, SNRI (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer), MAO-Inhibitor, alle „fett“ gedruckten p-Werte befinden sind unterhalb der Signifikanzschwelle von 0,05

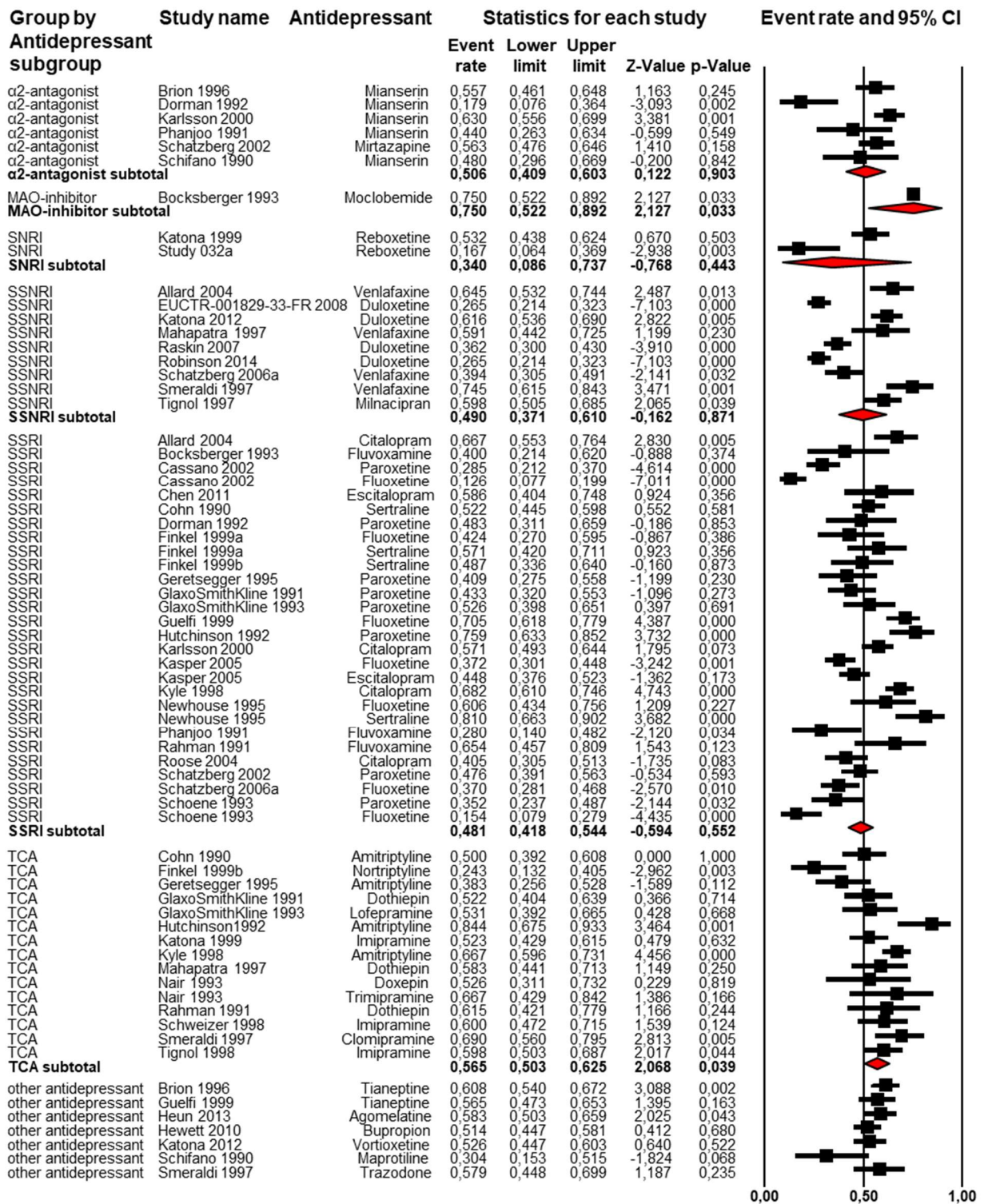


Abbildung 7: Forest Plot des Subgruppenvergleichs von α2-Antagonisten, MAO-Inhibitor, SNRI (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer), SSNRI (Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer), SSRI (Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer), TCA (Trizyklische Antidepressiva), die Quadrate stehen für die Ansprechraten auf Antidepressiva und die horizontalen Linien spiegeln das 95% Konfidenzintervall wider. Die roten Rauten entsprechen den gemittelten Ansprechraten der jeweiligen Subgruppe

3.6.3 Sponsor Status

In über der Hälfte der Studien war der Sponsor bekannt. Von insgesamt 68 Studienarme war in 39 ein Sponsor angegeben. In den restlichen 29 Studienarme konnten keine Sponsoren identifiziert werden. Die mittlere Ansprechrate in der Subgruppe „Sponsor angegeben“ lag bei 51,4% (KI von 46,2% bis 56,6%), im Vergleich dazu ergab sich kein signifikanter Unterschied zu der Subgruppe „Kein Sponsor angegeben“ mit einer Ansprechrate von 50,2% (KI von 45,1% bis 55,2%). Der p-Wert für den Vergleich zwischen den beiden Subgruppen lag bei $p=0,75$. Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 7 aufgeführt, eine graphische Darstellung mittels Forest-Plot ist in Abbildung 8 dargestellt.

Tabelle 7: Subgruppenvergleich Sponsor Status

Sponsor Status	Mittlere Effekt Rate	95% KI Unteres Limit	95% KI Oberes Limit	Q-Wert für Subgruppen Unterschiede	p-Wert für Subgruppen Unterschiede
Sponsor angegeben (N=39)	0.51	0.46	0.57	0.10	0.75
Kein Sponsor angegeben (N=29)	0.50	0.45	0.55		

KI= Konfidenzintervall, N= Anzahl der Studiengruppen

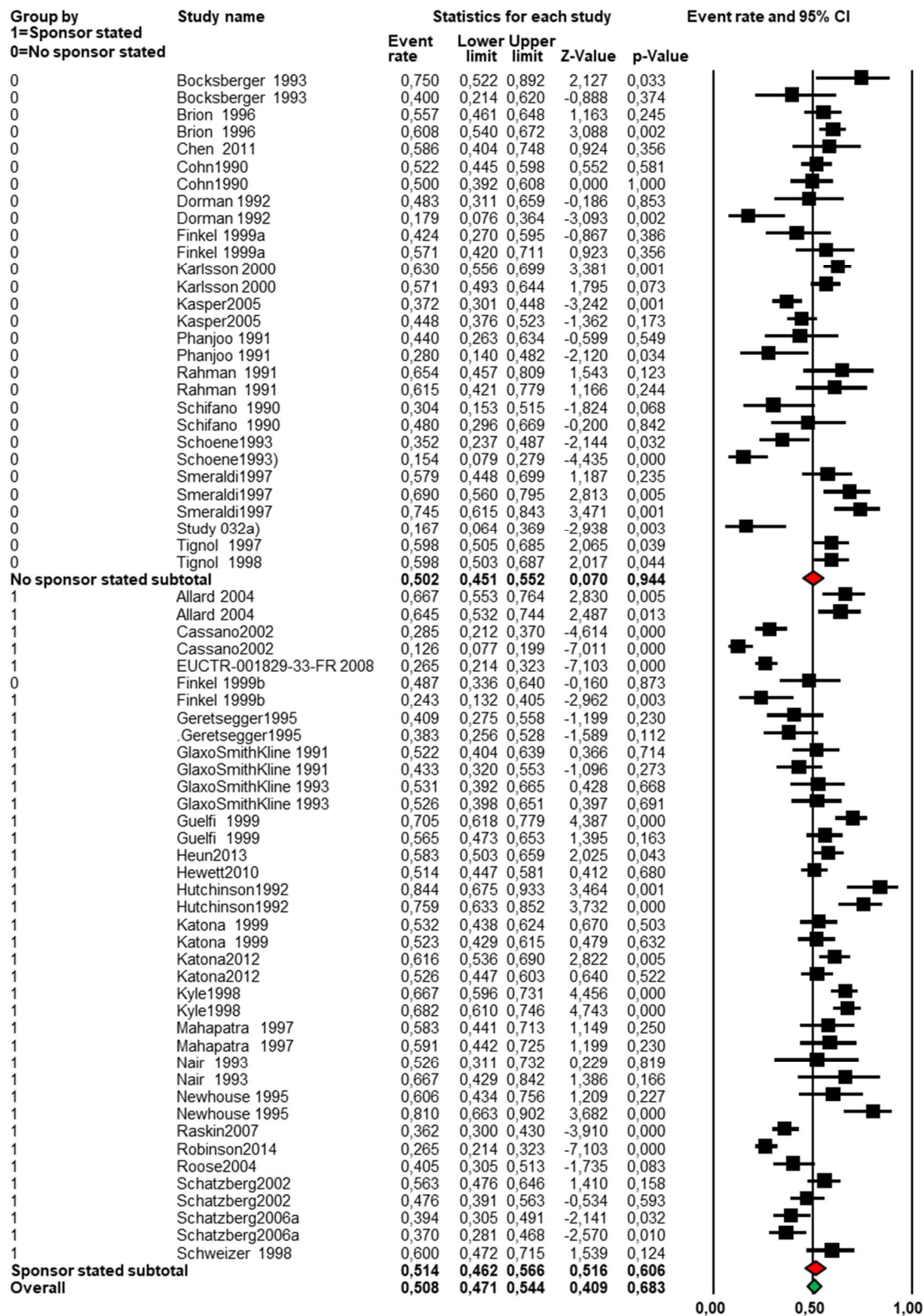


Abbildung 8: Forest Plot des Subgruppenvergleichs Sponsor Status, die **schwarzen Quadrate** stehen für die Ansprechraten auf Antidepressiva und die **horizontalen Linien** spiegeln das 95% Konfidenzintervall wider. Die **roten Rauten** entsprechen den gemittelten Ansprechraten der jeweiligen Subgruppe, 0 = Kein Sponsor angegeben, 1= Sponsor angegeben, die **grüne Raute** entspricht der gemittelten Ansprechraten aus allen aufgeführten Studien.

3.6.4 Vorhandensein eines Placebo-Arms

In einem Großteil der Studien wurden Antidepressiva gegen ein anderes Antidepressivum getestet. Somit enthielt die Subgruppe „kein Placebo Vergleich“ 53 Studienarme. Bei insgesamt 15 Studienarme fand ein Vergleich mit einem Placebo Präparat statt. Die mittlere Ansprechrate in der Subgruppe „kein Placebo Vergleich“ lag bei 53,2% (KI von 49,2% bis 57,2%). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zu der Subgruppe „Placebo Vergleich“, bei der die Ansprechrate bei 43,1% (KI von 36,5% bis 49,8%) lag. Der p-Wert für den Vergleich der beiden Subgruppen lag bei $p=0,01$ und deutete somit auf ein signifikantes Ergebnis hin. Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 8 aufgeführt, eine graphische Darstellung mittels Forest-Plot ist in Abbildung 9 dargestellt.

Tabelle 8: Subgruppenvergleich Vorhandensein eines Placebo-Arms

Vorhandensein eines Placebo-Arms	Mittlere Effekt Rate	95% KI Unteres Limit	95% KI Oberes Limit	Q-Wert für Subgruppen Unterschiede	p-Wert für Subgruppen Unterschiede
Placebo Vergleich (N=15)	0.43	0.37	0.50	6.35	0.01
Kein Placebo Vergleich (N=53)	0.53	0.49	0.57		

KI= Konfidenzintervall, N= Anzahl der Studiengruppen

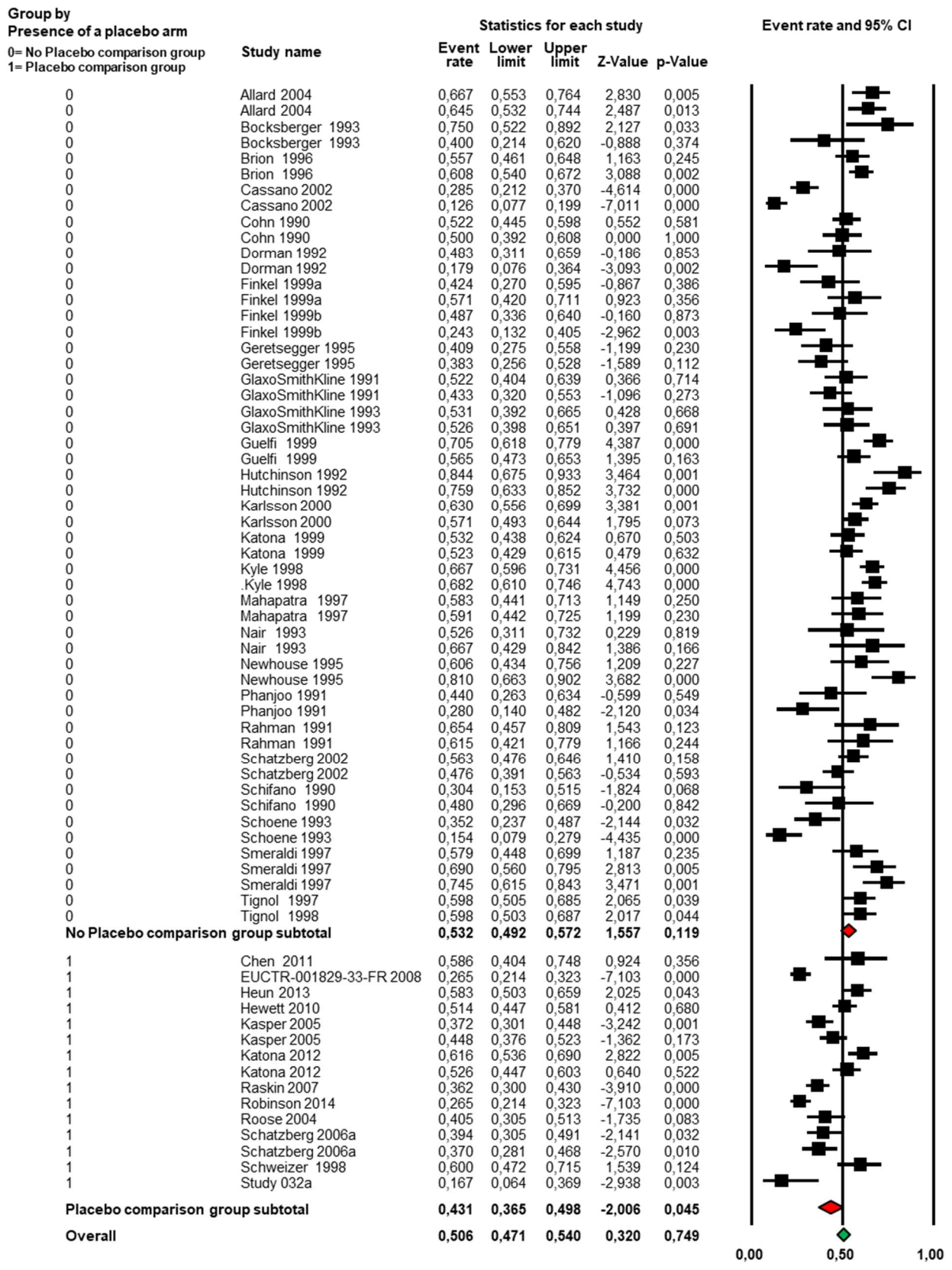


Abbildung 9: Forest Plot des Subgruppenvergleichs Vorhandensein eines Placebo-Arms, die **schwarzen Quadrate** stehen für die Ansprechraten auf Antidepressiva und die horizontalen Linien spiegeln das 95% Konfidenzintervall wider. Die **roten Rauten** entsprechen den gemittelten Ansprechraten der jeweiligen Subgruppe, 0 = Kein Placebo Vergleich, 1= Placebo Vergleich, die **grüne Raute** entspricht der gemittelten Ansprechraten aus allen aufgeführten Studien.

3.6.5 ITT-Analyse vs. Completer-Analyse

Bei einem Großteil der Studienarme lag eine ITT- Analyse vor (N=53). In lediglich 5 Studienarme wurde eine Completer-Analyse verwendet. Die mittlere Ansprechrate lag in der ITT Subgruppe bei 52,8% (KI von 48,8% bis 56,7) und in der Completer Subgruppe bei 39,6% (KI von 20,5% bis 62,5%). Mit einem p-Wert von 0,27 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen. Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 9 aufgeführt, eine graphische Darstellung mittels Forest-Plot ist in Abbildung 10 dargestellt.

Tabelle 9: Subgruppenvergleich ITT-Analyse vs. Completer-Analyse

ITT-Analyse vs. Completer-Analyse	Mittlere Effekt Rate	95% KI Unteres Limit	95% KI Oberes Limit	Q-Wert für Subgruppen Unterschiede	p-Wert für Subgruppen Unterschiede
ITT (N=53)	0.53	0.49	0.57	1.22	0.27
Completer-Analyse (N=5)	0.40	0.21	0.63		

KI= Konfidenzintervall, N= Anzahl der Studiengruppen

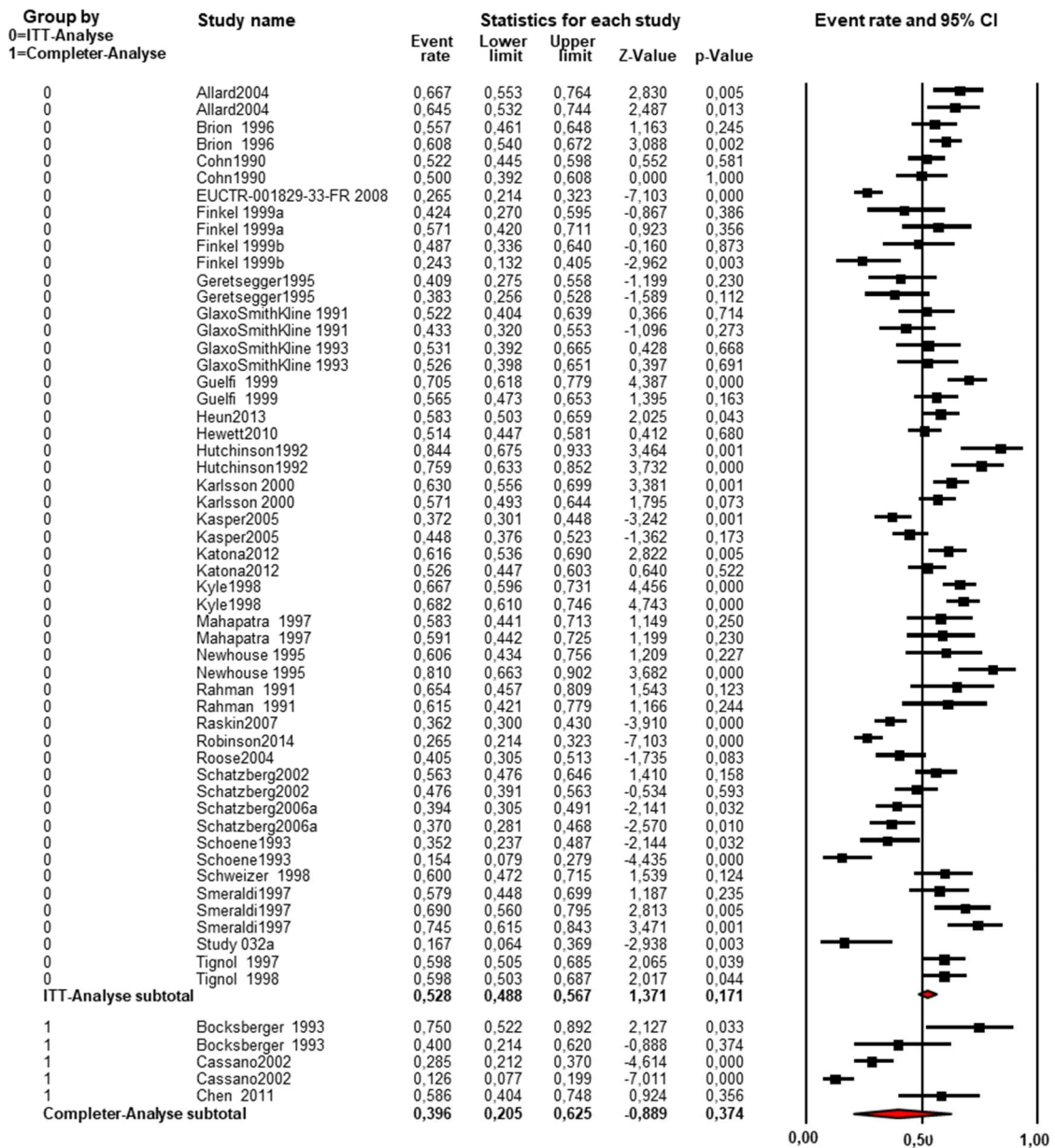


Abbildung 10: Forest Plot des Subgruppenvergleichs ITT-Analyse vs. Completer-Analyse, die **schwarzen Quadrate** stehen für die Ansprechraten auf Antidepressiva und die **horizontalen Linien** spiegeln das 95% Konfidenzintervall wider. Die **roten Rauten** entsprechen den gemittelten Ansprechraten der jeweiligen Subgruppe, 0 = ITT-Analyse, 1 = Completer-Analyse

3.6.6 Gesamtrisiko von Bias (hohes Gesamtrisiko vs. kein hohes Gesamtrisiko)

Bei lediglich 3 von 68 Studienarme musste von einem insgesamt hohen Risiko an Bias ausgegangen werden. Die beiden Subgruppen unterschieden sich daher deutlich von der Anzahl der Studienarme. Bei der Subgruppe „Studien ohne einem insgesamt hohen Risiko an Bias“ lag die mittlere Ansprechraten bei 50,9% (KI von 47,1% bis 54,7%). Im Vergleich dazu ergaben sich kein signifikanter Unterschied zu der Subgruppe „Studien mit einem insgesamt hohen Risiko an Bias“ mit einer Ansprechraten von 43,8% (KI von 17,7% bis 73,8%). Der p-Wert für Vergleich zwischen den beiden

Subgruppen lag bei $p=0,67$. Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 10 aufgeführt, eine graphische Darstellung mittels Forest-Plot ist in Abbildung 11 dargestellt.

Tabelle 10: Subgruppenvergleich Gesamtrisiko von Bias (hohes Gesamtrisiko vs. kein hohes Gesamtrisiko)

Gesamtrisiko von Bias	Mittlere Effekt Rate	95% KI Unteres Limit	95% KI Oberes Limit	Q-Wert für Subgruppen Unterschiede	p-Wert für Subgruppen Unterschiede
Studien ohne einem insgesamt hohen Risiko an Bias (N=65)	0.51	0.47	0.55	0.19	0.67
Studien mit einem insgesamt hohen Risiko an Bias (N=3)	0.44	0.18	0.74		

KI= Konfidenzintervall, N= Anzahl der Studiengruppen

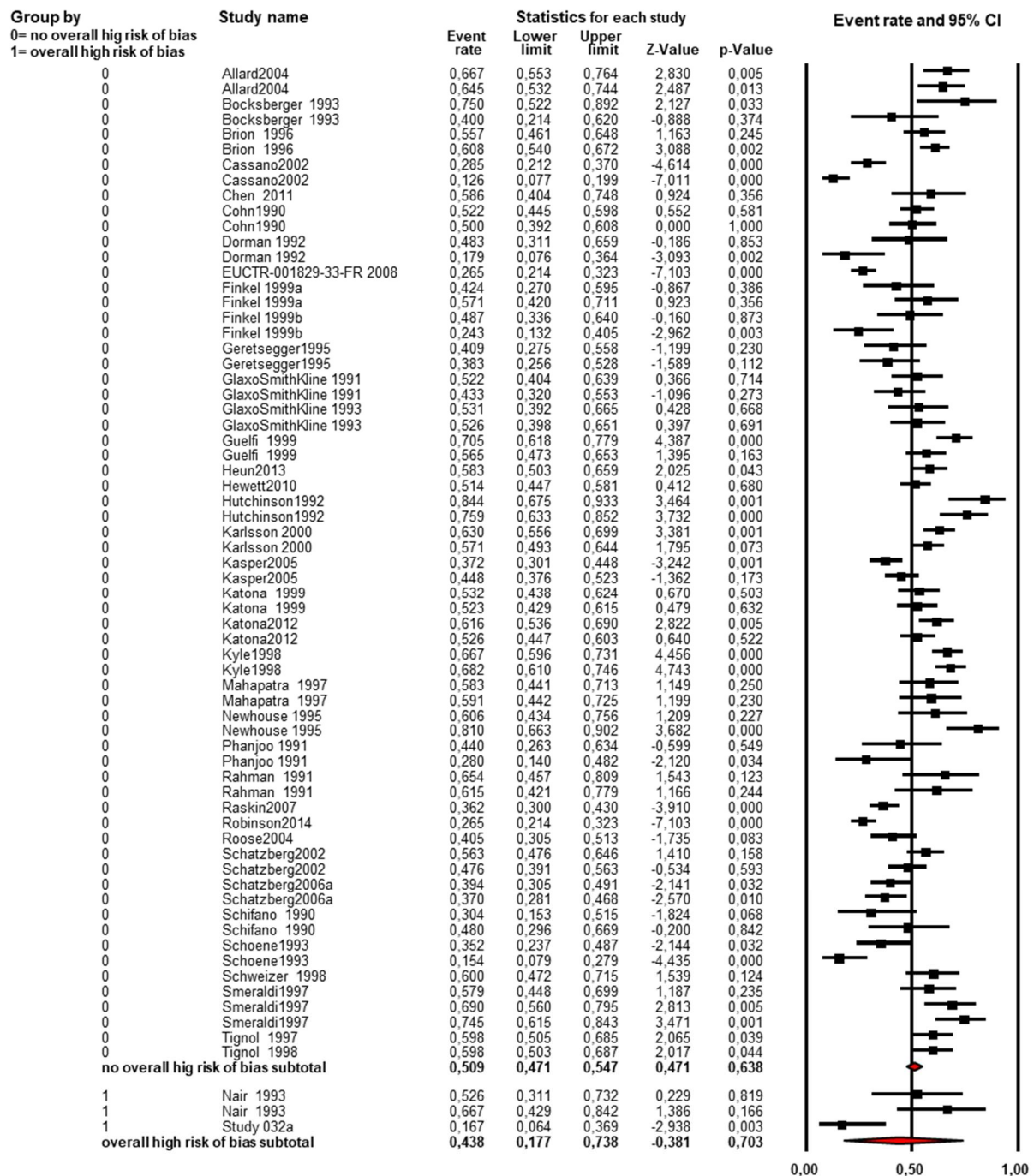


Abbildung 11: Forest Plot des Subgruppenvergleichs Gesamtrisiko von Bias (hohes Gesamtrisiko vs. kein hohes Gesamtrisiko), die **schwarzen Quadrate** stehen für die Ansprechraten auf Antidepressiva und die **horizontalen Linien** spiegeln das 95% Konfidenzintervall wider. Die **roten Raute** entsprechen den gemittelten Ansprechraten der jeweiligen Subgruppe, 0 = Studien ohne einem insgesamt hohen Risiko an Bias, 1 = Studien mit einem insgesamt hohen Risiko an Bias

3.6.7 Verblindungsstatus (Doppelblind- vs. offene Studien)

Von allen eingeschlossenen Studien wurde nur bei einer Studie keine doppelte Verblindung durchgeführt (Anon 2003). Da diese Studie keine verwendbaren Daten lieferte, konnte keine Analyse durchgeführt werden.

3.7 Metaregression

Für die Metaregression wurden die folgenden Moderatoren verwendet:

- Anteil an Frauen in den Studiengruppen
- Mittleres Alter
- Schweregrad der Depression zu Beginn der Studie
- Dosierung der Antidepressiva in Fluoxetin Äquivalent
- Mittlere Studiendauer
- Publikationsjahr

Die Analysen wurde unter Annahme des „random effects model“s durchgeführt. Die im Folgenden berichteten Steigungen bezieht sich auf die gemittelten Geraden, die durch die Scatterplots verlaufen. Je größer die Steigung, desto größer ist der Effekt des Moderators auf die Ansprechrate.

3.7.1 Anteil an Frauen in den Studiengruppen

Mit einem zunehmenden Anteil an Frauen in den Studiengruppen stieg die Ansprechrate auf Antidepressiva. Die Steigung lag bei 0,014 (Standardfehler 0,007). Jedoch befand sich der p-Wert von 0,057 knapp über dem Signifikanzniveau. Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 11 aufgeführt, eine graphische Darstellung mittels Scatterplots ist in Abbildung 12 dargestellt.

Tabelle 11: Metaregression, Anteil an Frauen in den Studiengruppen

Effekt	Geschätzter Wert	Standardfehler	Unteres Limit	Oberes Limit	p-Wert
Steigung	0,01350	0,00709	-0,00041	0,02740	0,05707

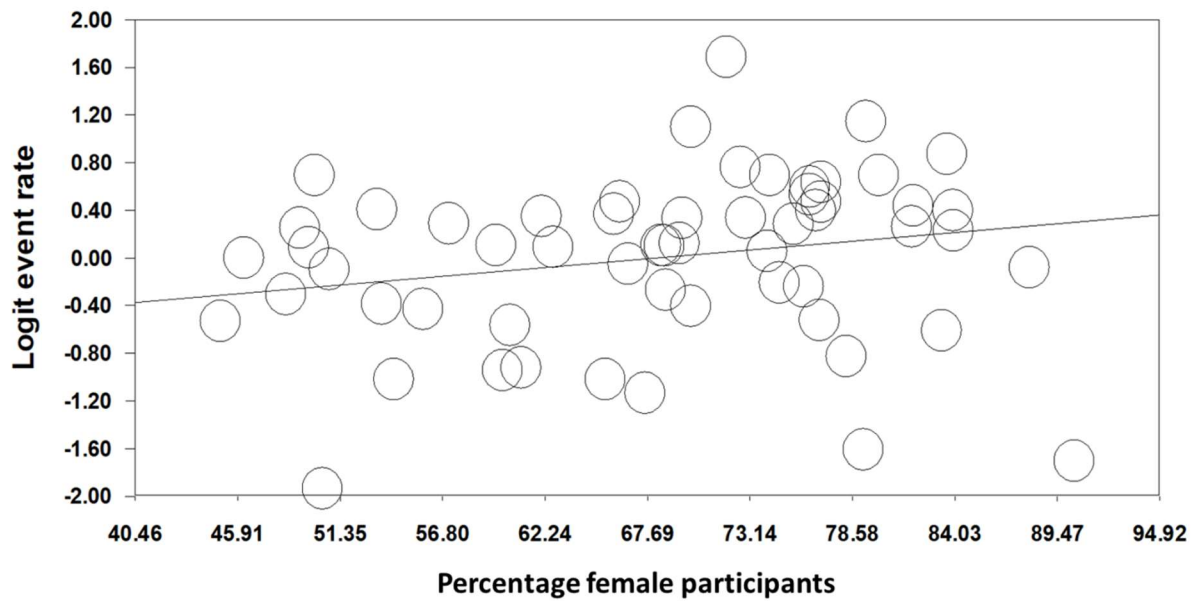


Abbildung 12: Scatterplot, Anteil an Frauen in den Studiengruppen, random effect Modell, **x-Achse:** Prozent Anteil an Frauen in den Studiengruppen, **y-Achse:** Logit Ansrechrte auf Antidepressiva. Die Studien wurden für die Analyse gewichtet, sie sind hier aber als graphisch gleich große Kreise dargestellt

3.7.2 Mittleres Alter der Studienteilnehmer

Die Analyse ergab eine negative Steigung von $-0,047$ (Standardfehler $0,033$), was bedeuten würde, dass ein höheres Alter der Patienten mit einer schlechteren Ansprechbarkeit auf Antidepressiva einhergeht. Dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant, mit einem p-Wert von $0,153$. Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 12 aufgeführt, eine graphische Darstellung mittels Scatterplots ist in Abbildung 13 dargestellt.

Tabelle 12: Metaregression, mittleres Alter der Studienteilnehmer

Effekt	Geschätzter Wert	Standardfehler	Unteres Limit	Oberes Limit	p-Wert
Steigung	$-0,04732$	$0,03314$	$-0,11227$	$0,01763$	$0,15328$

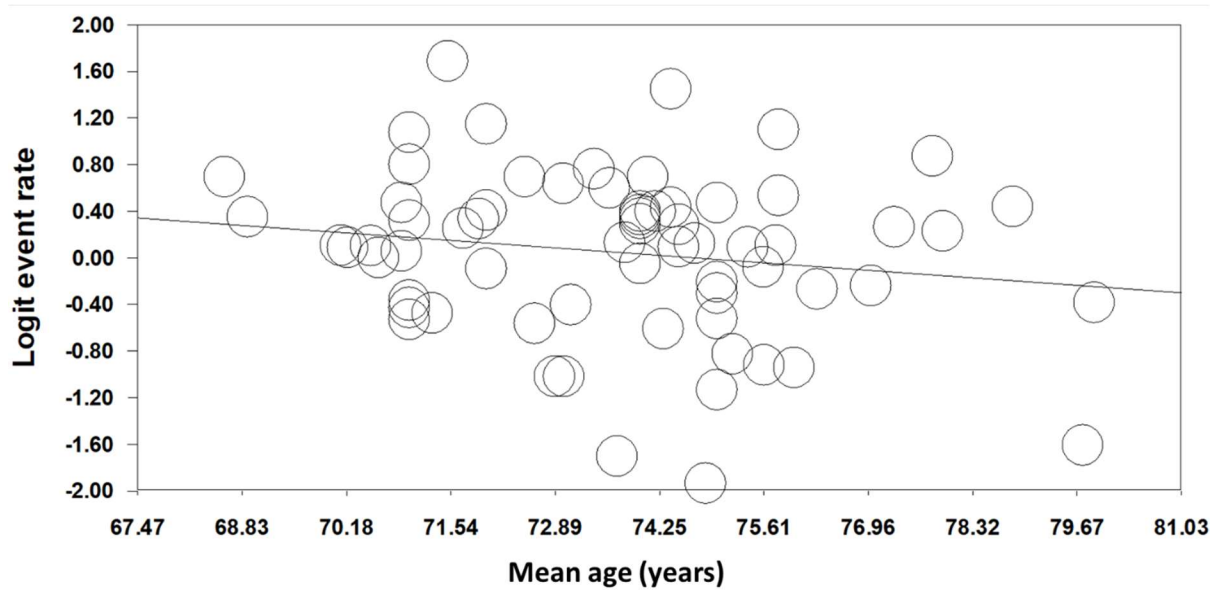


Abbildung 13: Scatterplot, mittleres Alter der Studienteilnehmer, „random effects model“, **x-Achse:** mittleres Alter in Jahren, **y-Achse:** Logit Ansprechrate auf Antidepressiva. Die Studien wurden für die Analyse gewichtet, sie sind hier aber als graphisch gleich große Kreise dargestellt.

3.7.3 Schweregrad der Depression zu Beginn der Studie

Die Analyse ergab kein signifikantes Ergebnis (p-Wert 0,374). Die Steigung lag bei 0,023. Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 13 aufgeführt, eine graphische Darstellung mittels Scatterplots ist in Abbildung 14 dargestellt.

Tabelle 13: Metaregression, Schweregrad der Depression zu Beginn der Studie

Effekt	Geschätzter Wert	Standardfehler	Unteres Limit	Oberes Limit	p-Wert
Steigung	0,02257	0,02538	-0,02718	0,07233	0,37384

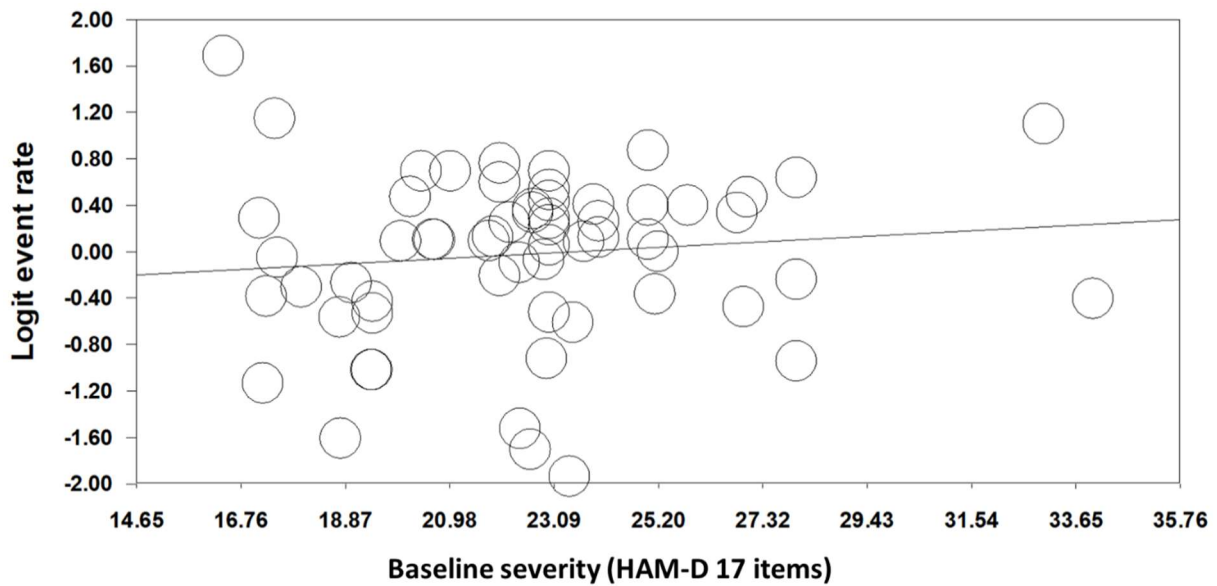


Abbildung 14: Scatterplot Schweregrad der Depression zu Beginn der Studie, „random effects model“, **x-Achse:** Schweregrad der Depression auf einer HAM-D 17 Items, **y-Achse:** Logit Ansprechrate auf Antidepressiva. Die Studien wurden für die Analyse gewichtet, sie sind hier aber als graphisch gleich große Kreise dargestellt

3.7.4 Dosierung der Antidepressiva in Fluoxetin Äquivalent

Es ergaben sich keine Unterschiede in den Ansprechraten, für zunehmende Dosierungen der Antidepressiva. Die Steigung lag bei -0,004. Die p-Werte lag über dem Signifikanz-Niveau und deuteten somit auf ein nicht signifikantes Ergebnis hin (p-Wert=0,711). Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 14 aufgeführt, eine graphische Darstellung mittels Scatterplots ist in Abbildung 15 dargestellt.

Tabelle 14: Metaregression, Dosierung der Antidepressiva in Fluoxetin Äquivalent

Effekt	Geschätzter Wert	Standardfehler	Unteres Limit	Oberes Limit	p-Wert
Steigung	-0,00371	0,00999	-0,02328	0,01587	0,71060

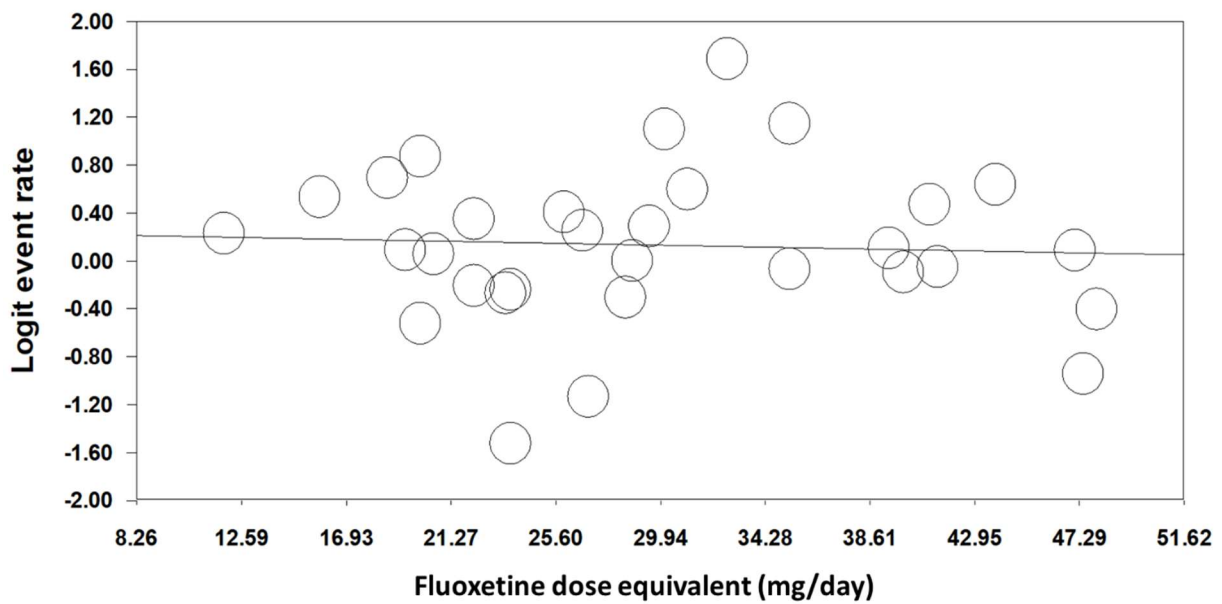


Abbildung 15: Scatterplot, Dosierung der Antidepressiva in Fluoxetin Äquivalent, „random effects model“, **x-Achse:** Fluoxetin Dosis Äquivalenten in mg/Tag, **y-Achse:** Logit Ansprechrate auf Antidepressiva. Die Studien wurden für die Analyse gewichtet, sie sind hier aber als graphisch gleich große Kreise dargestellt.

3.7.5 Mittlere Studiendauer

Eine zunehmende Studiendauer führte nicht zu Änderungen in den Ansprechraten auf Antidepressiva. Die Steigung lag bei 0,011 und der p-Wert bei 0,751. Somit ist das Ergebnis nicht signifikant. Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 15 aufgeführt, eine graphische Darstellung mittels Scatterplots ist in Abbildung 16 dargestellt.

Tabelle 15: Metaregression, mittlere Studiendauer

Effekt	Geschätzter Wert	Standardfehler	Unteres Limit	Oberes Limit	p-Wert
Steigung	0,01126	0,03548	-0,05827	0,08079	0,75086

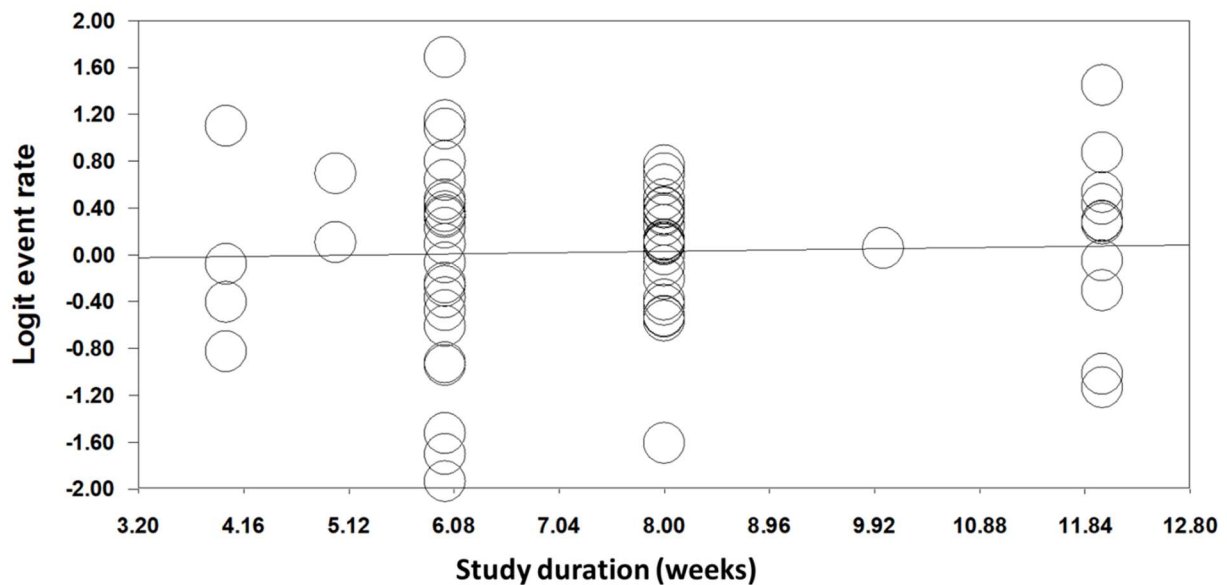


Abbildung 16: Scatterplot, mittlere Studiendauer, „random effects model“, **x-Achse:** Studiendauer in Wochen, **y-Achse:** Logit Ansprechrate auf Antidepressiva. Die Studien wurden für die Analyse gewichtet, sie sind hier aber als graphisch gleich große Kreise dargestellt.

3.7.6 Publikationsjahr

Die Analyse ergab eine negative Steigung von -0,012 (Standardfehler 0,012), was bedeuten würde, dass ein aktuelleres Publikationsjahr mit einer schlechteren Ansprechbarkeit auf Antidepressiva einhergeht. Dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant, mit einem p-Wert von 0,325. Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 16 aufgeführt, eine graphische Darstellung mittels Scatterplots ist in Abbildung 17 dargestellt.

Tabelle 16: Metaregression, Publikationsjahr

Effekt	Geschätzter Wert	Standardfehler	Unteres Limit	Oberes Limit	p-Wert
Steigung	-0,01225	0,01245	0,03664	0,01215	0,32505

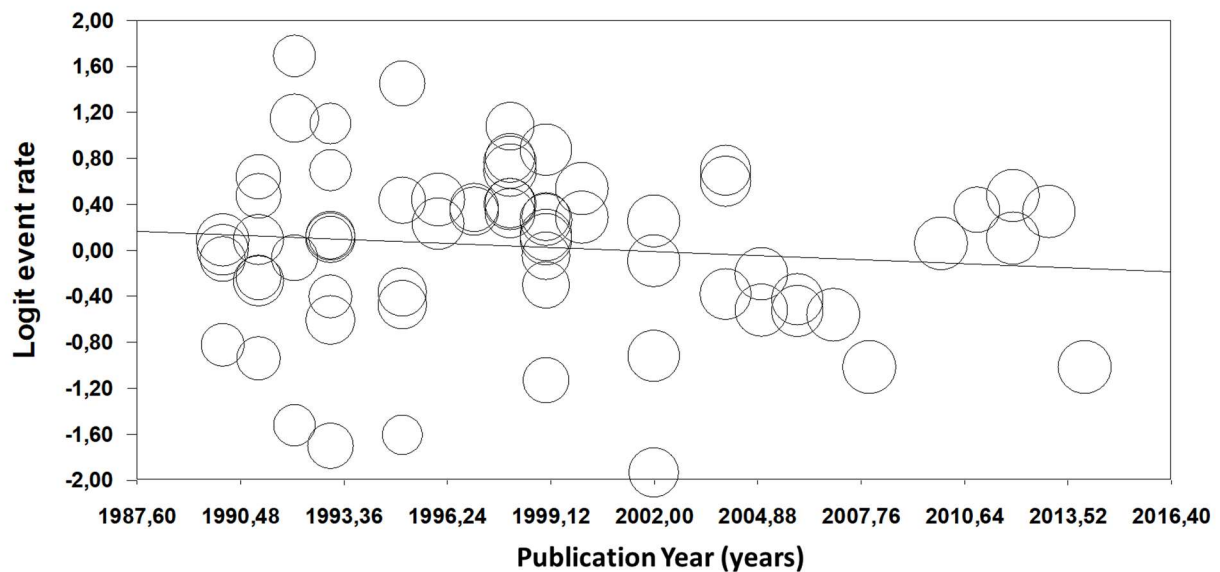


Abbildung 17: Publikationsjahr, „random effects model“, x-Achse: Publikationsjahr, y-Achse: Logit Ansprechrate auf Antidepressiva. Die Studien wurden für die Analyse gewichtet, sie sind hier aber als graphisch gleich große Kreise dargestellt.

3.8 Publikationsbias

Bei der Betrachtung des Funnel Plots in Abbildung 18 konnte kein Publikationsbias festgestellt werden. Es lag überwiegend eine symmetrische Verteilung vor.

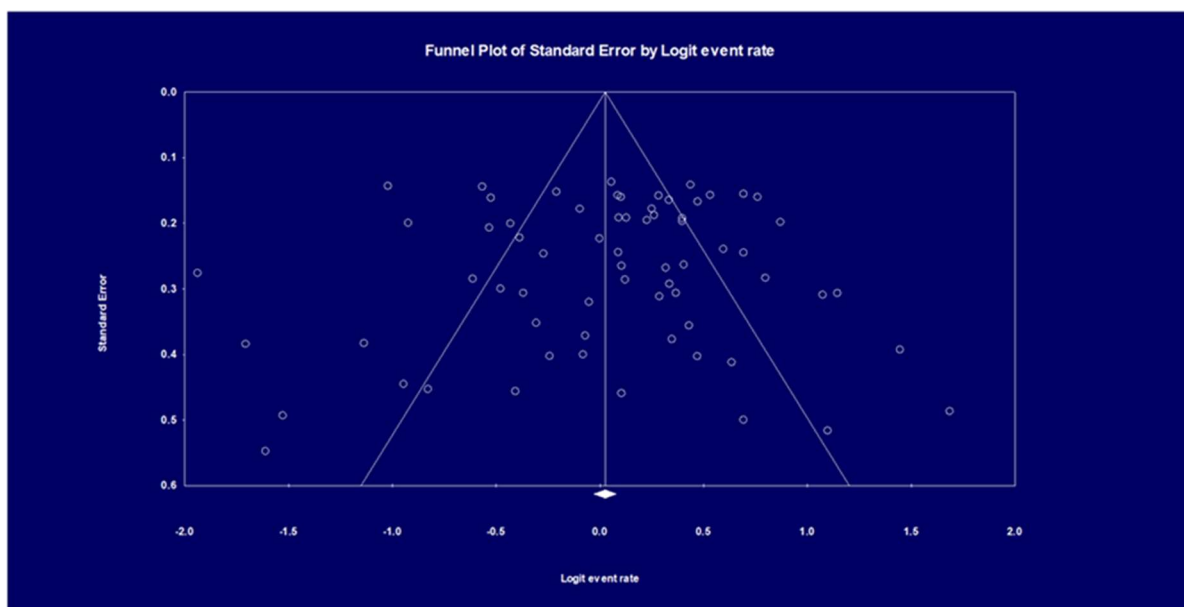


Abbildung 18: Funnel Plot zur Beurteilung eines möglichen Publikationsbias, x-Achse: Logit Ansprechrate, y-Achse: Standardfehler (Maß für die Studiengröße)

Bei der Durchführung des Egger Tests ergab sich ein Intercept von 0,11 (KI von -1,72 bis 1,95). Der p-Wert von 0,90 zeigt rechnerisch auf keine statistisch signifikante Asymmetrie im Funnel-Plot hin. Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 17 aufgeführt.

Tabelle 17: Egger's test

Intercept	Standardfehler	Unteres Limit	Oberes Limit	p-Wert
0,11173	0,91987	-1,72486	1,94831	0,90370

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde, für die Bevölkerungsgruppe der alten Menschen mit MDD, alle randomisiert kontrollierten Studien zur Effektivität von Antidepressiva zusammengefasst und mittels metaanalytischer Methoden, eine mittlere Ansprechhäufigkeit berechnet. Zusätzlich wurde der Einfluss von Moderatoren untersucht, die das Ansprechen auf Antidepressiva womöglich beeinflussen und als mögliche prognostische Faktoren gelten könnten. Für die vorliegende Metaanalyse wurde eine umfassende Literatursuche durchgeführt. Die Vorgehensweise der Datengewinnung entsprach den Vorgaben des Cochrane Handbook für Metaanalysen (Higgins JPT 2011). Es wurden 38 Studien, mit insgesamt 5991 Patienten in die quantitative Metaanalyse eingeschlossen. Daraus ergaben sich 68 Antidepressiva-Studiengruppen, deren Ansprech-Rate in die Analyse einbezogen werden konnten. Diese Arbeit unterscheidet sich von den üblichen Metaanalysen, da hier keine Überlegenheit oder Unterlegenheit zwischen den Medikamenten untersucht wurde, sondern jeder Medikamentenarm einzeln in die Analyse eingeflossen ist. Die Ansprechrate ist der Anteil an Patienten, der mindestens eine 50%ige Verbesserung der depressiven Symptomatik vom Ausgangswert erreichte. Dabei kann die Ansprechrate Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Die Hauptanalyse ergab eine Ansprechrate von 0,507 für die Gruppe der über 65-Jährigen, die in Prozent ausgedrückt 50,7% entspricht. Die Subgruppenanalyse „Vorhandenseins eines Placebo-Arms“ ergab eine signifikant höhere Ansprechrate in Studien mit einer Antidepressivum-Kontrollgruppe als in Placebo kontrollierten Studien. Außerdem zeigten sich beim Subgruppenvergleich der Antidepressiva Klassen für MAO-Inhibitoren signifikant höhere Ansprechraten im Vergleich zu SSRIs sowie SSNRIs. Andere Ergebnisse der Subgruppenanalysen und Metaregressionen waren nicht signifikant.

Diskussion der Hauptergebnisse:

Um herauszufinden, ob sich die gemittelte Ansprechwahrscheinlichkeit der älteren Bevölkerung von der der allgemeinen Bevölkerung unterscheidet, wurde eine vor kurzem veröffentlichte Netzwerkmetaanalyse von Cipriani et al. (2018) analysiert (Cipriani et al. 2018). Diese Arbeit berichtete die Effektivität von Antidepressiva für die allgemeine Bevölkerung mit MDD. Damit diese Studienpopulation mit der geriatrischen Bevölkerung verglichen werden konnte, wurde eine gemittelte Ansprechrate aus den publizierten Daten dieser Arbeit berechnet. Dabei ergab sich eine gemittelte Ansprechwahrscheinlichkeit von 53% für die in Cipriani et al. (2018) untersuchte Population der 18 bis 65-jährigen. Vergleicht man die Ansprechraten von 50,7%, der alten Patienten mit MDD, mit

der berechneten Ansprechrate aus Cipriani et al. (2018), zeigen sich ähnliche Werte für das Ansprechen auf Antidepressiva.

In der Literatur gibt es viele Argumente, die auf ein schlechteres Ansprechen auf Antidepressiva bei älteren Menschen hinweisen. Zum Beispiel konnte in Studien gezeigt werden, dass die Hyperintensität der weißen Substanz des Gehirns, die vor allem im hohen Alter auftritt, zu einer schlechteren Ansprechrate auf Antidepressiva führt (Alexopoulos et al. 2008; Iosifescu et al. 2006). Auch die höhere Komorbidität bei älteren Menschen spielt eine wichtige Rolle. So zeigten Studien, dass sich körperliche Erkrankungen und Depressionen gegenseitig negativ beeinflussen (Oslin et al. 2002; Zeiss et al. 1996). Ein Argument, das für ein besseres Ansprechen bei älteren Menschen sprechen könnte, ist zum Beispiel die in der Einleitung aufgeführten Stoffwechselveränderungen bei älteren Menschen, die möglicherweise zu höheren Wirkstoffdosen im Organismus führen (Sultana et al. 2015). Darüber hinaus müssen auch die zwischen älteren und jüngeren Erwachsenen unterschiedlichen sozialen Umstände, die sich potenziell auf die Krankheit und die Behandlung auswirken, berücksichtigt werden. Um die ähnlichen Werte für das Ansprechen auf Antidepressiva in der alten und der allgemeinen Bevölkerung zu erklären, kommen zwei verschiedene Thesen in Betracht. Zum einen könnte der Altersunterschied keinen nennenswerten Einfluss auf die Ansprechrate haben. Andererseits könnten sich auch die Faktoren, die zu einem höheren oder niedrigeren Ansprechen bei älteren Menschen führen, gegenseitig kompensieren.

Vergleicht man das Ergebnis der vorliegenden Analyse mit der aktuellen Literatur, sind vor allem die beiden Studien Tedeschini et al. (2011) und Kok et al. (2012) aufzuführen (Kok et al. 2012; Tedeschini et al. 2011). Die kürzlich durchgeführte Metaanalyse von Kok et al. (2012) analysierte 51 Studien und berichtete eine ähnliche Ansprechrate (48% gegenüber 51%). Der wichtigste Unterschied der Metaanalyse, ist die deutlich geringere Altersgrenze der Studienteilnehmer von 55 Jahren, wodurch möglicherweise jüngere Patienten eingeschlossen wurden, die keine typischen geriatrischen Merkmale aufwiesen. Für die Einschlusskriterien der vorliegenden Arbeit wurde bewusst eine untere Altersgrenze von 65 Jahren gewählt, um sicher zu stellen, dass hauptsächlich Patienten mit charakteristisch geriatrischen Merkmalen in die Analyse eingeschlossen wurden. Legt man ein chronologisches Alter für geriatrische Patienten in der Altersmedizin fest, beginnt dieses bei 65 Jahren. Eine Definition rein auf Grundlage eines chronologischen Alters wird geriatrischen Patienten jedoch nicht gerecht. 2007 wurde von der Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG), der Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie (DGGG) und der Bundesarbeitsgemeinschaft Geriatrischer Einrichtungen (BAG) eine gemeinsame Definition des geriatrischen Patienten entwickelt (Sieber 2007). Geriatrische Patienten müssen demnach Merkmale von Multimorbidität zeigen und ein höheres

Lebensalter mit überwiegend 70 Jahre oder älter aufweisen (Sieber 2007). Da jedoch der Großteil der Studien keine ausreichenden Angaben zur Multimorbidität machten, wurde eine hohe Definition des Mindestalters, als Einschlusskriterium in den Primärstudien gewählt. Der Altersdurchschnitt der vorliegenden Arbeit lag bei 73,9 Jahren und erfüllte damit die Kriterien für geriatrische Patienten. Eine höhere Altersgrenze, wäre nicht praktikabel, da nur sehr wenige Studien diese strengen Einschlusskriterien erfüllen würden und keine aussagekräftigen Ergebnisse generiert werden könnten. Da es jedoch keinen großen Unterschied zwischen den Ansprechraten der vorliegenden Arbeit und er von Kok et al. (2012) gab, spielt das chronologische Alter in Bezug auf das Ansprechen auf Antidepressiva wohlmöglich eine untergeordnete Rolle. Eine kürzlich durchgeführte Studie zeigte, dass der Zusammenhang zwischen biologischem Alter und Depression dem chronologischen Alter überlegen ist (Brown et al. 2018).

Die zweite wichtige Arbeit, die in diesem Zusammenhang betrachtet werden sollte, ist die von Tedeschini et al. (2011) (Tedeschini et al. 2011). Die Metaanalyse berichtete von einer Subgruppe, mit einem Mindestalter von 65 Jahren. Aus den lediglich sechs eingeschlossenen Studien ergab sich für diese Subgruppe eine Ansprechrate von 42,4% welche im Vergleich zu der vorliegenden Analyse erheblich niedriger ausfiel. Neben dieser Subgruppe berichteten sie auch die Ansprechrate für Patienten mit einer unteren Altersgrenze von 55 Jahren (45,2%). Trotz der unterschiedlichen Altersgrenzen sind die Ansprechraten ähnlich, was die Hypothese unterstreicht, dass das chronologische Alter nicht entscheidend für das Ansprechen auf Antidepressiva ist. Der Grund für die insgesamt niedrigere Ansprechrate bei Tedeschini et al. (2011) kann vermutlich durch die Tatsache erklärt werden, dass nur Placebo kontrollierte Studien in die Analyse eingeschlossen wurden. Wie bereits in den Ergebnissen berichtet, wurde in Studien mit einer Placebo-Kontrollgruppe eine statistisch signifikant niedrigere Ansprechrate ermittelt als in Studien mit ausschließlich aktiven Behandlungen. Für Placebo kontrollierte Studien ergab sich in der vorliegenden Analyse eine ähnliche Ansprechrate wie die von Tedeschini et al. (2011) (43,1% gegenüber 42,4%).

Systematische Übersichtsarbeiten fassen unterschiedliche Studien zusammen. Die daraus resultierende Variabilität zwischen den Studien wurde durch die Berechnung der Heterogenität beurteilt. In der vorliegenden Arbeit ergab sich eine erhebliche Heterogenität von $I^2=86,2$. Um die Gründe für die hohe Heterogenität explorieren zu können wurden Metaregressionen und Subgruppenanalysen durchgeführt.

Bei der Subgruppenanalyse „Vorhandensein eines Placebo-Arms“ zeigte sich ein signifikanter Unterschied. Studien mit einer Antidepressivum-Kontrollgruppe erreichten höhere Ansprechraten als Placebo kontrollierte Studien. Insgesamt handelte es sich bei 31,6% der 38 eingeschlossenen Studien

um Placebo kontrollierte Studien. Durch dieses Ergebnis ergibt sich die Hypothese, dass bereits die Kenntnis einer möglichen Placebo-Behandlung die Patienten negativ beeinflussen haben könnte. Zu diesem Resultat kamen auch die Metaanalysen von Cipriani et al. (2018) (Cipriani et al. 2018) und Sneed et al. (2008) (Sneed et al. 2008). In der Studie von Cipriani et al. (2018) wurde für das gleiche Medikament unter Placebo kontrollierten Bedingungen eine geringere Effektivität gemessen als unter Antidepressiva kontrollierten Studien. Auch das vorzeitige Ausscheiden aus einer Studie war in Placebo kontrollierten Gruppen höher, was wiederum mit einer geringeren Ansprechrates assoziiert war (Cipriani et al. 2018). Dieser Befund hat wichtige Auswirkungen auf die Durchführung und Interpretation von Placebo kontrollierten Studien. So muss kritisch diskutiert werden, ob Netzwerkmetaanalysen die sowohl Antidepressiva-Vergleichsstudien als auch Placebo kontrollierten Studien enthalten, aussagekräftige Ergebnisse generieren.

Ein weiteres signifikantes Ergebnis ergab sich bei der Subgruppenanalyse der verschiedenen Antidepressiva Klassen. Es zeigte sich eine signifikant höhere Ansprechrates bei Patienten, die mit MAO-Inhibitoren behandelt wurden im Vergleich zu Patienten, die mit SSRIs oder SSNRIs behandelt wurden. Die Aussagekraft dieser Analyse ist jedoch begrenzt, da nur eine Studie in die Subgruppe der MAO-Inhibitoren eingeschlossen werden konnte. Alle weiteren Tests für Subgruppenunterschiede der Ansprechrates von SSRIs, TCAs, SSNRIs, SNRIs, α 2-Antagonisten und MAO-Inhibitoren waren nicht statistisch signifikant. Die Anzahl der Studien war auch in den Subgruppen der SNRIs (2 Studien), α 2-Antagonisten (6 Studien) und SSNRIs (9 Studien) gering. Die Gruppierung der Antidepressiva anhand ihres Rezeptorprofils wurden mithilfe der Neuroscience based Nomenclature (Nutt und Blier 2016) und dem Lehrbuch Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie (Graefe et al. 2016) durchgeführt. Die vorliegende Arbeit enthielt insgesamt 27 verschiedene Antidepressiva, die den Antidepressiva Klassen SSRI, TCA, SSNRI, SNRI, α 2-Antagonist und MAO-Inhibitor zugeteilt wurden. Auch eine Publikation von Kok et al. (2012) fand keine signifikanten Unterschiede in der Effektivität zwischen SSRIs, TCAs und anderen Antidepressiva (Kok et al. 2012). Ein Vergleich der einzelnen Präparate miteinander war aufgrund der begrenzten Anzahl der Studien pro Medikament nicht möglich. In einer umfassenden Metaanalyse von Cipriani et al. (2018) wurde die Wirksamkeit einzelner Antidepressiva in der allgemeinen Bevölkerung untersucht (Cipriani et al. 2018). Amitriptylin zeigte sich in dieser Analyse zum Beispiel effektiver als Reboxetin bei der Behandlung von Patienten mit Major Depression. Jedoch wiesen alle analysierten Antidepressiva in dieser Studie eine signifikant bessere Effektivität als eine Placebo Therapie auf und die Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen den verschiedenen Antidepressiva waren insgesamt gering.

Alle weiteren durchgeführten Subgruppenanalysen und Metaanalysen ergaben keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Antidepressive Ansprechraten. Somit konnte die hohe Heterogenität mithilfe der durchgeführten Metaregressionen und Subgruppenanalysen nicht ausreichend erklärt werden.

In der Literatur wurde von einer besseren Wirksamkeit der Antidepressiva berichtet, je schwerer die Depression zu Beginn der Behandlung war. Dieser Zusammenhang wurde in der vorliegenden Arbeit mit Hilfe einer Metaregression untersucht. Es zeigte sich ein Trend zugunsten eines höheren Schweregrades der Depression zu Beginn der Studie, jedoch war das Ergebnis nicht statistisch signifikant. Im Gegensatz dazu stellte zum Beispiel Calati et al. (2013) einen signifikanten Unterschied der Ansprechraten fest, mit der Begründung, dass es leichter ist eine signifikante Reduktion der Symptome zu erreichen, wenn der „Baseline Score“ höher ist (Calati et al. 2013). Auch Kirsch et. a. (2008) fand einen Zusammenhang zwischen dem anfänglichen Schweregrad einer Depression und der antidepressiven Wirksamkeit von Medikamenten (Kirsch et al. 2008). Jedoch wurde dieser Effekt auf eine verminderte Reaktion auf Placebo Präparaten bei schwer depressiven Patienten zurückgeführt, anstatt auf eine bessere Reaktion auf antidepressive Medikamente. Keinen statistisch signifikanten Zusammenhang fand Furukawa, et. al. (2018). In der Arbeit wurde als Fazit eine gleiche Wirksamkeit von Antidepressiva bei milder, moderater und schwerer Depression geäußert (Furukawa et al. 2018). Der Zusammenhang zwischen anfänglichen Schweregrad einer Depression und der Wirksamkeit von Antidepressiva wird weiterhin kritisch diskutiert. Bei anderen psychischen Erkrankungen wie bipolare Erkrankungen und Schizophrenie wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und der Behandlung gefunden (Furukawa et al. 2015; Samara et al. 2017).

Im Zusammenhang mit dem Schweregrad der Depression ist auch das Patientensetting zu nennen. So haben stationäre Patienten eine gesundheitlich betrachtet schlechtere Ausgangslage, da für das stationäre Setting schwer kranke Patienten vorgesehen sind. Da in der vorliegenden Analyse sowohl ambulante als auch stationäre Patienten in die Studien eingeschlossen wurden, wurde in einer Subgruppenanalyse stationäre Patienten und ambulante Patienten miteinander verglichen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der Ansprechraten. In der Subgruppe der stationären Patienten befanden sich deutlich weniger Studien (5 Studien) als in der Subgruppe der ambulanten Patienten (21 Studien). Das unterschiedliche Verhältnis an Studien könnte das Ergebnis negativ beeinflusst haben. Da keine genaueren Informationen über das Patientensetting in den Studien angegeben wurden, könnten sich die stationären und ambulanten Verhältnisse auch innerhalb einer Subgruppe deutlich voneinander unterscheiden haben. Somit könnte die Heterogenität innerhalb der Subgruppen zu groß gewesen sein, um einen signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen zu detektieren. Zusätzlich

wurden die Studien in verschiedenen Ländern durchgeführt, deren Gesundheitssysteme sich voneinander unterscheiden und sich somit auch die stationären Bedingungen je nach Land ändern. Dieser Aspekt konnte nicht weiter analysiert werden, da Studien häufig multizentrisch durchgeführt werden und somit individuelle Patientendaten nötig gewesen wären, um ein valides Ergebnis zu generieren.

Die Metaregression mit dem Moderator „Anteil an Frauen in der Studiengruppe“ ergab ein p-Wert ($p=0,06$), der nur knapp über dem Signifikanzniveau von 0,05 lag. Es zeigte sich ein Trend zugunsten eines größeren Anteils an Frauen in den Studiengruppen. Frühere Arbeiten konnten für weibliche Patienten insbesondere Patientinnen, die mit SSRIs behandelt wurden, ein besseres Ansprechen auf die Behandlung feststellen (Calati et al. 2013; Young et al. 2009). Eine mögliche Erklärung für unterschiedliche Ansprechraten in Bezug auf das Geschlecht könnte die Pharmakokinetik sein, die teilweise bei Männern und Frauen differiert (Frackiewicz et al. 2000). Unter anderem ist während der Lutealphase im Menstruationszyklus der Frau, die gastrointestinale Transitzeit reduziert und bei Frauen, die orale Kontrazeptiv regelmäßig einnehmen, liegt ein reduzierter hepatischer Metabolismus vor (Frackiewicz et al. 2000). Diese beiden Faktoren tragen somit zu einer erhöhten Wirkstoffkonzentration im Körper bei. Da die Patientinnen dieser Metaanalyse jedoch mindestens 65 Jahre alt waren, treffen die aufgeführten Argumente für diese Altersgruppe nicht mehr zu. Ein deutlicherer Unterschied in den Ansprechraten zwischen den Geschlechtern könnte sich somit eher bei einer jüngeren Altersgruppe zeigen.

In der Metaregression mit dem Moderator Publikationsjahr zeichnete sich ein Trend ab, dass aktuellere Publikationsjahre mit einem schlechteren Ansprechen auf Antidepressiva einhergingen. Dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant. Eine zeitlich abhängige Änderung der Ansprechraten könnte dadurch zustande kommen, dass die Qualität der Studien im Verlauf immer besser geworden ist.

Die Metaregression ergab keine Veränderung der Ansprechraten in Bezug auf die Dosierung der Antidepressiva in Fluoxetin Äquivalenten. Um die Dosierungen der Antidepressiva vergleichen zu können, wurden sie mithilfe des Umrechnungsschemas in Hayasaka et al. (2015) (Hayasaka et al. 2015) in Fluoxetin Äquivalenten umgewandelt. Hayasaka et al. (2015) führt aber gleichzeitig mehrere Limitationen hinsichtlich des Umrechnungsschemas an. Die Anzahl der Studien, mit deren Hilfe der Umrechnungsfaktor generiert wurde, war für manche Wirkstoffe sehr klein. Außerdem wurde eine Dosis-Wirkungsbeziehung angenommen, die jedoch für Antidepressiva noch nicht ausreichend bewiesen wurde (Hansen et al. 2009). In den eingeschlossenen Studien der vorliegenden Metaanalyse waren die Dosierungen der Medikamente nicht einheitlich. Studien legten teilweise fixe Dosierungen fest oder gaben einen Bereich vor, in dem sich die Medikamentendosierung befinden musste. Vor

allem bei alten Menschen ist die richtige Dosierung jedoch nicht leicht zu finden, da der individuelle körperliche Zustand die Konzentration von Wirkstoffen im Körper beeinflusst. Da ältere Menschen insgesamt betrachtet jedoch geringere Dosen benötigen, kann davon ausgegangen werden, dass die Medikamente in den Studien adäquat dosiert wurden.

Bei der Betrachtung der Altersverteilung findet man in der Literatur unterschiedliche Aussagen in Bezug auf die Abhängigkeit der Wirksamkeit von Antidepressiva vom Alter. Ein systematisches Review aus 10 Studien fand, im Hinblick auf die verschiedenen Altersgruppen, keine Unterschiede in den Ansprechraten (Mitchell und Subramaniam 2005). Auch in dieser Arbeit ergab sich kein statistisch signifikantes Ergebnis bei der Analyse des mittleren Alters der Studienteilnehmer. Wie bereits aufgeführt spielt möglicherweise das biologische Alter in Bezug auf das Ansprechen von Antidepressiva eine größere Rolle als das chronologische Alter (Brown et al. 2018) oder das Alter ist letztendlich kein entscheidender Faktor.

Bei Betrachtung der Mittleren Studiendauer ergab sich in der vorliegenden Analyse kein signifikantes Ergebnis, jedoch findet man in der Literatur auch konträre Aussagen. Eine Metaanalyse von Nelson (2008), die aus 10 randomisiert kontrollierten Studien hervorging (Nelson 2008), beschreibt eine höhere „Response“ Rate für längere Studienlaufzeiten. So ergaben sich zum Beispiel bei Studien mit einer Laufzeit von zehn bis zwölf Wochen höheren Ansprechraten als im Vergleich zu Studienlaufzeiten von unter zehn Wochen. Dieses Ergebnis erscheint plausibel, da häufig eine längere Behandlungsdauer mit besseren Therapieerfolgen assoziiert wird.

Die restlichen Subgruppenvergleiche ergaben keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Ansprechraten. Bei den Subgruppenvergleichen von „ITT-Analyse vs. Completer-Analyse“ und „Gesamtrisiko von Bias“ waren die Zahlen der eingeschlossenen Studien jeweils sehr unterschiedlich (53 vs. 5 und 65 vs. 3). Die Aussagekraft beider Analysen ist somit deutlich eingeschränkt. Beim Subgruppenvergleich „Sponsor Status“ war die Anzahl der Studienarm relativ ausgeglichen. Jedoch besteht das Risiko, dass Sponsoren in den Veröffentlichungen nicht immer korrekt angegeben wurden. Der letzte Subgruppenvergleich „Verblindungsstatus“ (Doppelblind- vs. offene Studien) konnte nicht durchgeführt werden, da die einzige nicht doppelt verblindete Studie keine verwendbaren Daten lieferte.

Die durchgeführten Analysen konnten die hohe Heterogenität nicht ausreichend erklären. Mögliche Gründe dafür sind, dass die Stichprobengröße nicht groß genug war. Möglicherweise gibt es auch weitere Moderatoren, die in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht untersucht wurden. Die

verschiedenen Moderatoren könnte sich auch untereinander beeinflusst haben, sodass sich keine signifikanten Effekte zeigten.

Limitationen und Einschränkungen der Arbeit:

Der vorliegenden Arbeit liegen mehrere Limitationen zugrunde, die im Folgenden erläutert werden. Wie bereits beschrieben, lag eine hohe und signifikante Heterogenität vor, die weder durch Subgruppenvergleich oder Metaregressionen ausreichend erklärt werden konnte. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist, wie das Ansprechen auf Antidepressiva definiert wurde. In den letzten Jahren hat sich eine 50%ige Reduktion der Ausgangssymptomatik auf einer Depressionsskala, als Ansprech-Kriterium durchgesetzt (Riedel et al. 2010). Betrachtet man lediglich eine Reduktion um 50%, wird die Höhe des Ausgangswertes für die Erfüllung des Kriteriums nicht berücksichtigt. Es müssen sowohl schwer depressive Patienten, mit einem hohen Ausgangswert, eine 50%ige Reduktion erreichen, als auch Patienten mit einer leichteren Depression. Das Ergebnis dieser Reduktion kann somit für die Patienten völlig verschiedene Bedeutungen haben. Daher gibt es neben dem Kriterium Ansprechen auf eine Therapie, auch noch die Remission. Sie erfasst alle Patienten, die unter einem bestimmten Cut off Wert auf der Depression Skala liegen und somit als geheilt gelten. Dieser Parameter wird jedoch in Studien nur selten erhoben. Für die Messung der depressiven Symptomatik gibt es verschiedene Skalen. Mit Ausnahme der CGI Skala, wird für alle Depressionsskalen Ansprechen immer als 50%ige Reduktion der Ausgangssymptomatik gewertet. Diese Skalen unterscheiden sich jedoch voneinander. Am häufigsten verwendeten die eingeschlossenen Studien eine HAM-D Skala. Die ursprünglich 1960 von Hamilton entwickelte Skala ist eine klinische Fremdbeurteilungsskala mit 17 Items, die je nach Ausprägung der Symptomatik mit einer Punktzahl bewertet werden (Hamilton 1960). Inzwischen wurde die HAM-D Skala erweitert und neben der 17 Item Skala werden auch 21 oder 24 Item Skalen in den klinischen Studien verwendet. Die unterschiedliche Anzahl an Items erschwert die Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Die zweithäufigste verwendete Depressionsskala war die MADRS Skala. Sie ist eine 10-Item Fremdbewertungsskala, die im Vergleich zu HAM-D Skala, eine größere Empfindlichkeit gegenüber Veränderungen aufweist (Montgomery und Asberg 1979). Eine Depressionsskala, die für geriatrische Patienten entwickelt wurde, ist die GDS. Ziel war es, einen zuverlässigen Screening Test für Depressionen in der älteren Bevölkerungsgruppe zu erstellen, der einfach durchzuführen ist und kein trainiertes Fachpersonal benötigt (Yesavage et al. 1982). Bei der GDS Skala handelt es sich um einen Selbstbewertungsfragebogen, bestehend aus 30 Items. Inzwischen gibt es auch kürzere Versionen mit nur 15 Items (Yesavage und Sheikh 1986). Außerdem wurde die CGI Skala in einigen Studien verwendet. Dabei handelt es sich um eine generische Skala, die zum Beispiel auch in Studien über Schizophrenie (Bighelli et al. 2018) eingesetzt werden kann. Im Gegensatz zu den

bereits aufgeführten Skalen, wird das Ansprechen bei der CGI Skala nicht mit einer 50%igen Reduktion des Ausgangswertes gemessen. CGI besteht aus 2 Komponenten, die CGI Severity, die den Schweregrad der Depression bewertet und die CGI Improvement, die die Veränderung vom Ausgangswert bewertet (Busner und Targum 2007). Die CGI Improvement wird durch einen erfahrenen Kliniker mit Werten von Eins bis Sieben beurteilt. Eins entspricht dabei einer sehr starken Verbesserung und Sieben einer sehr starken Verschlechterung im Hinblick auf die Ausgangssymptomatik (Busner und Targum 2007). Als Ansprecher auf eine Therapie gelten Patienten, die einen Wert von 1 oder 2 auf der CGI Improvement Skala erreichen. Eine kürzlich veröffentlichte umfassende Metaanalyse bestätigte die Annahme, dass eine 50%ige Reduktion auf einer MADRS, dem Kriterium für Ansprechen auf einer CGI Skala entspricht (Leucht et al. 2017). Eine naturalistische prospektive Studie konnte auch belegen, dass eine 50%ige Reduktion auf einer HAM-D Skala, mit dem Ansprechen auf einer CGI Skala korrespondiert (Riedel et al. 2010). Somit besteht trotz der Unterschiede zwischen den Skalen eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse, in Bezug auf den „Outcome“ Ansprechen.

Eine weitere Limitation der Arbeit entstand durch die Verwendung des last observation carried forward Ansatzes (LOCF). LOCF ist eine der häufigsten Methoden um mit fehlenden Studiendaten umzugehen, jedoch kann sie zu erheblichen Verzerrungen bei dem geschätzten Behandlungseffekt führen (Cook et al. 2004). Cipriani 2018 erklärte dieses Problem folgendermaßen (Cipriani et al. 2018). Antidepressiva wirken erst nach mehreren Wochen regelmäßiger Medikamenteneinnahme. Verlassen Patienten vorzeitig die Studien, zeigte sich womöglich aufgrund der begrenzten Zeit noch kein ausreichender Effekt des Medikaments. In dem LOCF Ansatz werden jedoch die Ergebnisse des letzten gemessenen Zeitpunkts für die Analyse verwendet. Deshalb könnte durch die Verwendung von LOCF letztendlich eine Unterschätzung des wahren Effekts vorliegen (Cipriani et al. 2018).

Neben den bereits genannten Einschränkungen ergab sich das Problem, dass in den Studien teilweise keine ausreichenden Informationen über „Outcomes“ oder Patientencharakteristika gegeben wurden. Sechs Studien konnten nicht in die Analyse eingeschlossen werden, da keine verwertbaren „Outcomes“ berichtet wurden. In fünf Studien wurden zwar keine Werte für Ansprechen berichtet, jedoch konnten sie unter Berücksichtigung anderer „Outcomes“ geschätzt werden. Diese Methode bringt jedoch Einschränkungen mit sich und kann den wahren Wert für Ansprechen lediglich annähernd schätzen (Furukawa et al. 2005; Samara et al. 2013). Deshalb wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der Studien mit geschätzten Ansprechwerten ausgeschlossen wurden. Die Ansprechrate der Sensitivitätsanalyse lag bei 51,7% und war damit um 1% höher als die Hauptanalyse, mit einer Ansprechrate von 50,7%. Somit ergab sich keine Diskrepanz zwischen den Werten. In den Studien fehlten nicht nur „Outcomes“, sondern auch wichtige Patientencharakteristika,

deren Betrachtung in der vorliegenden Metaanalyse sinnvoll gewesen wäre. Vor allem die aktuelle Krankheitsdauer der depressiven Episode, wäre als möglicher Moderator infrage gekommen. Da jedoch nur wenige Studien Werte dazu berichteten, war eine Metaregression nicht durchführbar. In früheren Studien wurde eine niedrigere Ansprechrate auf Antidepressiva bei Patienten mit einer längeren Dauer der aktuellen depressiven Episode gefunden (Calati et al. 2013).

Die letzte Limitation bezieht sich auf die methodische Qualität der Studien. Erfolgte keine adäquate Randomisierung oder wurden die Studienteilnehmer nicht angemessen ihren Gruppen zugewiesen, könnte ein „Selection Bias“ vorliegen, der das Ergebnis der Analyse verzerrt. (Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement 2016). Damit es zu einer gleichmäßigen Verteilung der Patientencharakteristika kommt, muss die Möglichkeit einer Beeinflussung der Zuteilung von Patienten in die Studiengruppen ausgeschlossen werden. Da in 80% der Studien unklar war, ob eine standardmäßige Randomisierung vorlag und die Zuteilung der Patienten in die Studiengruppen ebenfalls in 80% als unklar eingestuft wurde, konnte ein „Selektion Bias“ nicht ausgeschlossen werden. Auch die Verblindung von Patienten und Personal sowie die Verblindung der Ergebnisauswertung könnte nur in 50% mit einem geringen Risiko bewertet werden. Findet keine adäquate Verbindung statt, kann ein „Performance Bias“ entstehen. Erfolgt die Ergebnisauswertung nicht verblindet, besteht die Gefahr eines „Detection Bias“ (Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement 2016). Beide Formen der Verzerrung führen dazu, dass die Intervention zu positiv bewertet wird und somit nicht dem wahren Effekt entspricht.

Stärken der Arbeit:

Neben den genannten Limitationen liegen der vorliegenden Arbeit auch mehrere Stärken zugrunde. Nach einer umfassenden Literatursuche konnten 38 Studien mit 5991 Patienten in die quantitative Analyse eingeschlossen werden. Die große Anzahl an Patienten erhöht die Zuverlässigkeit und Genauigkeit der Ergebnisse. Außerdem wurden strikte Einschlusskriterien verwendet, um eine möglichst homogene Gruppe zu erhalten. Alle Studienteilnehmer mussten die Diagnose einer Major Depression aufweisen und mindestens 65 Jahre alt sein. Viele Metaanalysen, die sich mit der geriatrischen Bevölkerung befassten, verwendeten weichere Einschlusskriterien. Sie legten zum Beispiel ein niedrigeres Mindestalter fest oder die Population musste lediglich als geriatrisch beschrieben worden sein. Nach einer neuen Definition, müssen geriatrische Patienten Merkmale von Multimorbidität aufweisen und überwiegend 70 Jahre oder älter sein (Sieber 2007). Die vorliegende Metaanalyse erfüllt diese Kriterien und läuft somit nicht Gefahr, dass durch zu jungen Patienten das

Ergebnis verfälscht werden könnte. Außerdem waren mögliche Komorbiditäten der Patienten explizit kein Ausschlussgrund, es wurden lediglich Studien ausgeschlossen, die sich in ihren Einschlusskriterien auf ein bestimmtes Krankheitsbild als Komorbidität festlegten. In den vielen Studien lagen jedoch Ausschlusskriterien wie Demenz, Alkohol, Drogenmissbrauch, Selbstmordgefahr oder auch schwere chronische Erkrankungen vor. Positiv zu bewerten ist auch die große Zahl an verschiedenen Antidepressiva, die in der Analyse eingeschlossen werden konnten. Insgesamt wurden 27 verschiedene Antidepressiva untersucht. Abschließend kann festgehalten werden, dass trotz der genannten Einschränkungen, diese Metaanalyse die derzeit umfassendste verfügbare Evidenz bietet, in Bezug auf die Ansprechraten von Antidepressiva bei der geriatrischen Bevölkerungsgruppe und deren Prädiktoren.

5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Depression ist in Regionen wie West-Europa und Nord-Amerika eine der Hauptursachen für die globale Krankheitslast und hat in den letzten Jahren erheblich an Bedeutung zugenommen (Murray et al. 2015). Die Lebenszeitprävalenz für die Bevölkerungsgruppe der über 65-jährigen an einer Depression zu erkranken, liegt bei 9,6% für Männer und bei 20,4% für Frauen (Steffens et al. 2000). Eine medikamentöse Therapie mit Antidepressiva ist die häufigste angewandte Behandlungsmethode einer Depression (Cipriani et al. 2018). Jedoch ist der Nutzen von Antidepressiva bei den über 65-Jährigen immer noch unklar. Diese Bevölkerungsgruppe weicht in vielen körperlichen und mentalen Aspekten von der Allgemeinbevölkerung ab.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Ansprechrate für die Patientengruppe, der über 65-jährigen auf Antidepressiva ermittelt. Ziel der Untersuchung war es, das allgemeine Ansprechen gemittelt über alle verschiedenen Antidepressiva zu berechnen. Zusätzlich wurden Moderatoren untersucht, die das Ansprechen auf Antidepressiva beeinflussen könnten, um mögliche Prädiktoren zu identifizieren. Ergebnisse in Form von Ansprechraten sind insbesondere für die klinische Praxis relevant, da sie ein pragmatisches Ergebnis darstellen, das von Ärzten und Patienten leicht interpretiert werden kann.

Die vorliegende Metaanalyse ist ein Teil eines umfassenden Projekts, das sich mit der Therapie von alten, depressiven Menschen befasst. Das Protokoll zu diesem Projekt wurde in PROSPERO (CRD 42018107814) am 07.09.2018 veröffentlicht. Die im Protokoll beschriebenen Methoden für Suchstrategien, Einschlusskriterien, Datenextraktion und die Beurteilung des „Risk of Bias“ gelten auch für die vorliegende Arbeit.

In die Metaanalyse wurden interventionelle, randomisiert kontrollierte Studien eingeschlossen, welche die medikamentöse Therapie von depressiven, alten Menschen untersuchten. Die Population der Studienteilnehmer musste mindestens 65 Jahre alt sein und an einer Major Depression leiden. Nach einer umfassenden systematischen Literaturrecherche wurden die identifizierten Referenzen von zwei Reviewern unabhängig gescreent und die Daten der eingeschlossenen Studien extrahiert. Die Beurteilung der methodischen Qualität fand unter Verwendung des „Risk of Bias Tools“ statt, das in dem „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions“ beschrieben ist (Higgins JPT 2011). Der primäre „Outcome“ in dieser Analyse war die Anzahl der Patienten, die auf eine Therapie ansprechen. Meistens wird das Ansprechen auf eine Therapie, als 50%ige Reduktion der depressiven Symptomatik bezogen auf den Ausgangswert der Studie definiert (Furukawa et al. 2002). In dem Fall, dass keine Werte für die Anzahl der Patienten, die auf eine Therapie ansprechen, berichtet wurden

und der Autor keine zusätzlichen Informationen geben konnte, wurde das Ansprechen mithilfe der Umrechnungsformel nach Furukawa et al. (2005) (Furukawa et al. 2005; Samara et al. 2013) geschätzt. In einer Sensitivitätsanalyse wurde untersucht, ob sich das Ergebnis veränderte, wenn Studien mit geschätzten Ansprechwerten aus der Analyse ausgeschlossen wurden. Anders als die meisten Metaanalysen beschäftigt sich die vorliegende Analyse nicht mit dem Vergleich von Antidepressiva untereinander. Da keine Vergleiche von Interventionen untersucht wurden, konnten alle Studiengruppen unabhängig von ihrer Kontrollgruppe in die Analyse eingeschlossen werden und eine gemittelte Ansprechrate aus allen Studienarmen berechnet werden. Die Ansprechrate wurde aus der Anzahl der Patienten, die auf eine Therapie ansprechen und der Anzahl der Patienten, die zu Beginn der Studie in die entsprechende Studiengruppe randomisiert wurden, berechnet. Zur Beurteilung der Heterogenität der zusammengefassten Studien wurden die Prüfgrößen Cochran's Q und I^2 nach Higgins/Thompson verwendet (Knippschild et al. 2015). Zusätzlich zur Hauptanalyse wurden Subgruppenanalysen und Metaregressionen durchgeführt. Ziel dieser Analysen war es, eine vorliegende Heterogenität aufzuklären. Subgruppenanalysen für dichotome Ergebnisse wurden unter Verwendung eines „mixed effects model“ durchgeführt. Es wurden folgende Subgruppen analysiert: Patientensetting (stationäre vs. ambulante Patienten), Gruppierung der Medikamente anhand ihres Rezeptorprofils (SSRI, TCA, SSNRI, SNRI, α 2-Antagonit und MAO-Inhibitor), Sponsor Status, Vorhandensein eines Placebo-Arms, ITT-Analyse vs. Completer-Analyse, Gesamtrisiko von Bias (hohes Gesamtrisiko vs. kein hohes Gesamtrisiko) und der Verblindungsstatus (Doppelblind- vs. offene Studien). Metaregressionen für kontinuierliche Ergebnisse wurden unter Verwendung des „random effects model“ durchgeführt. Folgenden Moderatoren wurden gewählt: Anteil an Frauen in den Studiengruppen, Mittleres Alter, Schweregrad der Depression zu Beginn der Studie, Dosierung der Antidepressiva in Fluoxetin Äquivalent, Mittlere Studiendauer und Publikationsjahr. Eine Beurteilung des Publikationsbias erfolgte durch die visuelle Prüfung eines Funnel Plots und die Durchführung des Egger-Tests auf Funnel Plot Asymmetrie (Borenstein et al. 2009; Egger et al. 1997).

In die vorliegende Metaanalyse konnten 44 Studien mit 6373 Studienteilnehmer eingeschlossen werden. Von den 44 eingeschlossenen Studien berichteten 33 Studien Werte für das Ansprechen auf Antidepressiva. In weiteren 5 Studien konnten die fehlenden Ansprechraten geschätzt werden. Die mittlere Studiendauer betrug 9 Wochen und das Durchschnittsalter der Teilnehmer betrug 73,9 Jahre.

Das Hauptergebnis ergab eine gemittelte Ansprechrate auf Antidepressiva von 50,7% (38 RCTs, 5991 Teilnehmer, 95% CI: 47,0% bis 54,4%, $I^2 = 86,2\%$). Die Heterogenität wurde als erheblich eingestuft, wie durch den Einzug verschiedener Medikamente und der in dieser Analyse fehlenden Berücksichtigung des Bezugs der Effekte zur Kontrollgruppe zu erwarten war (Higgins JPT 2011). In

einer Sensitivitätsanalyse wurden die 5 Studien mit geschätzten Ansprechraten ausgeschlossen. Die gemittelte Ansprechrate betrug nach Ausschluss dieser Studien 51,7%. Um die Gründe für die hohe Heterogenität explorieren zu können wurden Metaregressionen und Subgruppenanalysen durchgeführt. Subgruppenanalysen zeigten ein besseres Ansprechen bei der Behandlung von Patienten in Antidepressivum-kontrollierten Studien im Vergleich zu Placebo-kontrollierten Studien. Die mittlere Ansprechrate in der Subgruppe „kein Placebo Vergleich“ lag bei 53,2%. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zu der Subgruppe „Placebo Vergleich“ mit einer Ansprechrate von 43,1%. Der p-Wert für den Vergleich der beiden Subgruppen lag bei $p=0,01$. Die Tests auf Subgruppenunterschiede der Ansprechraten zwischen den Antidepressiva Klassen SSRI, TCA, SSNRI, $\alpha 2$ -Antagonisten, SNRI und MAO-Inhibitor waren nicht statistisch signifikant, mit Ausnahme der beiden Vergleiche von MAO-Inhibitoren mit SSRIs ($p = 0,027$) sowie mit SSNRIs ($p = 0,047$). Die Subgruppe der MAO-Inhibitoren enthielt jedoch nur eine Studiengruppe. Die weiteren Subgruppenanalysen Patientensetting, Sponsor Status, ITT-Analyse vs. Completer-Analyse und Gesamtrisiko von Bias ergaben keine signifikanten Unterschiede. Der Verblindungsstatus (Doppelblind- vs. offene Studien) konnte nicht analysiert werden, da die einzige nicht doppelblinde Studie keine verwendbaren Daten lieferte. Die durchgeführten Metaregressionen für die Moderatoren Anteil an Frauen in den Studiengruppen, Mittleres Alter, Schweregrad der Depression zu Beginn der Studie, Dosierung der Antidepressiva in Fluoxetin Äquivalent, Mittlere Studiendauer und Publikationsjahr ergaben keine signifikanten Ergebnisse. Bei einigen Analysen zeigten sich Trends. So gingen höhere Ansprechraten mit einem höheren Anteil an Frauen in den Studiengruppen einher. Auch bei Betrachtung des Schweregrads der Depression zu Beginn der Studien waren die Ansprechraten umso größer, je schwerer die Depression ausgeprägt war. Dagegen fielen die Ansprechraten umso geringer aus, je aktueller das Publikationsjahr war. Es ergab sich kein Hinweis auf das Vorliegen eines Publikationsbias. Im Funnel Plot zeigte sich keine offensichtliche Asymmetrie. Durch den Egger-Test wurde diese Annahme bestätigt.

In dieser systematischen Metaanalyse wurde anhand aller verfügbaren randomisiert kontrollierten Studien bewertet, wie gut ältere Patienten mit Major Depression auf Antidepressiva ansprechen. Die Hälfte der analysierten Patienten (50,7%) erreichte eine Reduktion der depressiven Symptome von mindestens 50% gegenüber dem Ausgangswert. Verglichen mit jüngeren Patientengruppen zeigten sich keine relevanten Unterschiede in den Ansprechraten auf Antidepressiva (Kok et al. 2012; Cipriani et al. 2018). Das chronologische Alter spielt möglicherweise eine geringere Rolle als angenommen. Wie eine kürzlich durchgeführte Studie zeigte, ist der Zusammenhang zwischen biologischem Alter und Depression dem chronologischen Alter überlegen (Brown et al. 2018). Die Subgruppenanalysen zeigten einen signifikanten Unterschied beim Vergleich von Placebo kontrollierten Studien mit nicht Placebo

kontrollierten Studien. Studien mit einer Antidepressivum-Kontrollgruppe ergaben eine höhere Ansprechrate als Placebo kontrollierte Studien. Womöglich beeinflusst bereits die Kenntnis einer möglichen Placebo-Behandlung die Patienten negativ. Dieses Ergebnis wurde in der Literatur bereits beschrieben (Cipriani et al. 2018; Sneed et al. 2008) und hat wichtige Auswirkungen auf die Durchführung und Interpretation von Placebo kontrollierten Studien sowie die Aussagekraft von Netzwerkmetaanalysen.

Bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Metaanalyse sollten einige Einschränkungen berücksichtigt werden. Die Heterogenität war wie zu erwarten hoch und konnte nicht durch Metaregressionen und Subgruppenanalysen ausreichend aufgeklärt werden. Mögliche Gründe dafür sind, dass die Stichprobengröße nicht groß genug war, es noch weitere Moderatoren gibt, die nicht untersucht wurden oder sich die verschiedenen Moderatoren untereinander beeinflusst haben. Eine Besonderheit dieser Analyse war außerdem die fehlende Berücksichtigung des Bezugs der Effekte zur Kontrollgruppe. Darüber hinaus verwendeten die eingeschlossenen Studien verschiedene Depressionsskalen, um das Ansprechen auf Antidepressiva zu definieren. Eine weitere Limitation bezieht sich auf die methodische Qualität der Studien. In einem Großteil der eingeschlossenen Studien wurde das Risiko für eine nicht standardmäßige Randomisierung als unklar eingeordnet, weil keine genaueren Angaben zu den Randomisierungsverfahren gemacht wurden.

Eine wesentliche Stärke der Analyse ist die hohe Teilnehmerzahl ($n = 5991$), da somit robuste Ergebnisse generiert werden konnten. Weitere Stärken der Analyse sind die strengen Einschlusskriterien. Es wurden nur randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen, deren Patienten eine operationalisierte Diagnose von MDD hatten und mindestens 65 Jahre alt waren. Die Altersgrenze von 65 Jahren sollte sicherstellen, dass die Patienten typische geriatrische Merkmale aufwiesen (Sieber 2007).

Basierend auf diesen Ergebnissen, können Mediziner erwarten, dass etwa die Hälfte, der mit Antidepressiva behandelten, älteren Patienten mit einer Major Depression eine Verbesserung der Symptome erfahren. Diese Ansprechrate unterscheidet sich nicht wesentlich von der Ansprechrate der allgemeinen erwachsenen Bevölkerung.

6 Literaturverzeichnis

Abraha, Iosief; Montedori, Alessandro (2010): Modified intention to treat reporting in randomised controlled trials: systematic review. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 340, c2697.

Alexopoulos, George S.; Murphy, Christopher F.; Gunning-Dixon, Faith M.; Latoussakis, Vassilios; Kanellopoulos, Dora; Klimstra, Sibel et al. (2008): Microstructural white matter abnormalities and remission of geriatric depression. In: *The American journal of psychiatry* 165 (2), S. 238–244. DOI: 10.1176/appi.ajp.2007.07050744.

American Psychiatric Association (1994): Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-IV. 4. ed., 3. print. Washington, DC: American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association (2013): Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-5. 5. ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.

Anon (2003): Venlafaxine and nortriptyline similar in depression. In: *Brown University Geriatric Psychopharmacology Update* 7 (3), S. 7.

Baldwin, Robert C.; Gallagley, Andrew; Gourlay, Mhairi; Jackson, Alan; Burns, Alistair (2006): Prognosis of late life depression: a three-year cohort study of outcome and potential predictors. In: *International journal of geriatric psychiatry* 21 (1), S. 57–63. DOI: 10.1002/gps.1424.

Bighelli, Irene; Huhn, Maximilian; Schneider-Thoma, Johannes; Krause, Marc; Reitmeir, Cornelia; Wallis, Sofia et al. (2018): Response rates in patients with schizophrenia and positive symptoms receiving cognitive behavioural therapy: a systematic review and single-group meta-analysis. In: *BMC psychiatry* 18 (1), S. 380. DOI: 10.1186/s12888-018-1964-8.

Blazer, Dan G. (2003): Depression in late life: review and commentary. In: *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 58 (3), S. 249–265.

Bocksberger, J. P.; Gachoud, J. P.; Richard, J.; Dick, P. (1993): Comparison of the efficacy of moclobemide and fluvoxamine in elderly patients with a severe depressive episode. In: *European psychiatry* 8 (6), S. 319–324.

Borenstein, Michael; Hedges, Larry V.; Higgins, Julian P. T.; Rothstein, Hannah R. (2009): Introduction to meta-analysis. Chichester, West Sussex: Wiley. Online verfügbar unter <http://www.Meta-Analysis.com>.

Brown, Patrick J.; Wall, Melanie M.; Chen, Chen; Levine, Morgan E.; Yaffe, Kristine; Roose, Steven P.; Rutherford, Bret R. (2018): Biological Age, Not Chronological Age, Is Associated with Late-Life Depression. In: *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 73 (10), S. 1370–1376. DOI: 10.1093/gerona/glx162.

Busner, Joan; Targum, Steven D. (2007): The Clinical Global Impressions Scale: Applying a Research Tool in Clinical Practice. In: *Psychiatry (Edgmont)* 4 (7), S. 28–37.

Calati, Raffaella; Salvina Signorelli, Maria; Balestri, Martina; Marsano, Agnese; Ronchi, Diana de; Aguglia, Eugenio; Serretti, Alessandro (2013): Antidepressants in elderly: metaregression of double-blind, randomized clinical trials. In: *Journal of affective disorders* 147 (1-3), S. 1–8. DOI: 10.1016/j.jad.2012.11.053.

Castro, Victor M.; Clements, Caitlin C.; Murphy, Shawn N.; Gainer, Vivian S.; Fava, Maurizio; Weilburg, Jeffrey B. et al. (2013): QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 346, f288.

Cipriani, Andrea; Furukawa, Toshi A.; Salanti, Georgia; Chaimani, Anna; Atkinson, Lauren Z.; Ogawa, Yusuke et al. (2018): Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder. A systematic review and network meta-analysis. In: *The Lancet* 391 (10128), S. 1357–1366. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7.

Cleare, Anthony; Pariante, C. M.; Young, A. H.; Anderson, I. M.; Christmas, D.; Cowen, P. J. et al. (2015): Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. In: *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 29 (5), S. 459–525. DOI: 10.1177/0269881115581093.

Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement (2016): Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung. Online verfügbar unter <http://www.cochrane.de/de/rob-manual>.

Cook, Richard J.; Zeng, Leilei; Yi, Grace Y. (2004): Marginal analysis of incomplete longitudinal binary data: a cautionary note on LOCF imputation. In: *Biometrics* 60 (3), S. 820–828. DOI: 10.1111/j.0006-341X.2004.00234.x.

Davies, R. K.; Tucker, G. J.; Harrow, M.; Detre, T. P. (1971): Confusional episodes and antidepressant medication. In: *American journal of psychiatry* 128 (1), S. 95–99. DOI: 10.1176/ajp.128.1.95.

DerSimonian, Rebecca; Laird, Nan (1986): Meta-analysis in clinical trials. In: *Controlled Clinical Trials* 7 (3), S. 177–188. DOI: 10.1016/0197-2456(86)90046-2.

DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression (2015): S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5. [cited: YYYY-MM-DD]. DOI: 10.6101/AZQ/000364. Online verfügbar unter www.depression.versorgungsleitlinien.de.

Egger, M.; Davey Smith, G.; Schneider, M.; Minder, C. (1997): Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. In: *BMJ : British Medical Journal* 315 (7109), S. 629–634.

EUCTR-001829-33-FR (2008): Duloxetine Versus Placebo in the Long-Term Treatment of Patients with Late-Life Major Depression - HMFA. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001829-33. Unter Mitarbeit von Lilly Eli.

Fisher, L. D.; Dixon, D. O.; Herson, J.; Frankowski, R. K.; Hearn, M. S.; Peace, Karl E (Hg.) (1990): Intention to Treat in Clinical Trials // Statistical issues in drug research and development. New York: Dekker (Statistics, textbooks and monographs, 106).

Frackiewicz, E. J.; Sramek, J. J.; Cutler, N. R. (2000): Gender differences in depression and antidepressant pharmacokinetics and adverse events. In: *The Annals of pharmacotherapy* 34 (1), S. 80–88. DOI: 10.1345/aph.18465.

Furukawa, T. A.; Maruo, K.; Noma, H.; Tanaka, S.; Imai, H.; Shinohara, K. et al. (2018): Initial severity of major depression and efficacy of new generation antidepressants: individual participant data meta-analysis. In: *Acta psychiatrica Scandinavica* 137 (6), S. 450–458. DOI: 10.1111/acps.12886.

Furukawa, Toshi A.; Cipriani, Andrea; Atkinson, Lauren Z.; Leucht, Stefan; Ogawa, Yusuke; Takeshima, Nozomi et al. (2016): Placebo response rates in antidepressant trials: a systematic review of published and unpublished double-blind randomised controlled studies. In: *The Lancet Psychiatry* 3 (11), S. 1059–1066. DOI: 10.1016/S2215-0366(16)30307-8.

Furukawa, Toshi A.; Cipriani, Andrea; Barbui, Corrado; Brambilla, Paolo; Watanabe, Norio (2005): Imputing response rates from means and standard deviations in meta-analyses. In: *International clinical psychopharmacology* 20 (1), S. 49–52.

Furukawa, Toshi A.; Levine, Stephen Z.; Tanaka, Shiro; Goldberg, Yair; Samara, Myrto; Davis, John M. et al. (2015): Initial severity of schizophrenia and efficacy of antipsychotics: participant-level meta-

analysis of 6 placebo-controlled studies. In: *JAMA psychiatry* 72 (1), S. 14–21. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2127.

Furukawa, Toshi A.; McGuire, Hugh; Barbui, Corrado (2002): Meta-analysis of effects and side effects of low dosage tricyclic antidepressants in depression: systematic review. In: *BMJ : British Medical Journal* 325 (7371), S. 991.

Graefe, Karl Heinz; Lutz, Werner; Bönisch, Heinz (2016): *Pharmakologie und Toxikologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Gutsmiedl, Katharina; Krause, Marc; Bighelli, Irene; Schneider-Thoma, Johannes; Leucht, Stefan (2020): How well do elderly patients with major depressive disorder respond to antidepressants: a systematic review and single-group meta-analysis. In: *BMC psychiatry* 20 (1), S. 102. DOI: 10.1186/s12888-020-02514-2.

Hajós, Mihály; Fleishaker, Joseph C.; Filipiak - Reisner, Jacqueline K.; Brown, Mark T.; Wong, Erik H. F. (2004): The Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitor Antidepressant Reboxetine: Pharmacological and Clinical Profile. In: *CNS drug reviews* 10 (1), S. 23–44. DOI: 10.1111/j.1527-3458.2004.tb00002.x.

Hamilton, Max (1960): A RATING SCALE FOR DEPRESSION. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 23 (1), S. 56–62.

Hansen, Richard A.; Moore, Charity G.; Dusetzina, Stacie B.; Leinwand, Brian I.; Gartlehner, Gerald; Gaynes, Bradley N. (2009): Controlling for drug dose in systematic review and meta-analysis: a case study of the effect of antidepressant dose. In: *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making* 29 (1), S. 91–103. DOI: 10.1177/0272989X08323298.

Hayasaka, Yu; Purgato, Marianna; Magni, Laura R.; Ogawa, Yusuke; Takeshima, Nozomi; Cipriani, Andrea et al. (2015): Dose equivalents of antidepressants: Evidence-based recommendations from randomized controlled trials. In: *Journal of affective disorders* 180, S. 179–184. DOI: 10.1016/j.jad.2015.03.021.

Herron, James W.; Mitchell, Alison (2018): Depression and antidepressant prescribing in the elderly. In: *Prescriber* 29 (3), S. 12–17. DOI: 10.1002/psb.1654.

Higgins JPT, Green S. (2011): *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. Online verfügbar unter www.cochrane-handbook.org, zuletzt geprüft am 08.08.2018.

Hillhouse, Todd M.; Porter, Joseph H. (2015): A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate. In: *Experimental and clinical psychopharmacology* 23 (1), S. 1–21. DOI: 10.1037/a0038550.

Hollister, L. E. (1978): Tricyclic antidepressants (first of two parts). In: *The New England journal of medicine* 299 (20), S. 1106–1109. DOI: 10.1056/NEJM197811162992004.

International statistical classification of diseases and related health problems. 10th revision ICD-10 (2016). 5th ed. Geneva: World Health Organization.

Iosifescu, Dan V.; Renshaw, Perry F.; Lyoo, In Kyoon; Lee, Ho Kyu; Perlis, Roy H.; Papakostas, George I. et al. (2006): Brain white-matter hyperintensities and treatment outcome in major depressive disorder. In: *Br J Psychiatry* 188, S. 180–185. DOI: 10.1192/bjp.188.2.180.

Kassebaum, Nicholas J.; Arora, Megha; Barber, Ryan M.; Bhutta, Zulfiqar A.; Brown, Jonathan; Carter, Austin et al. (2016): Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. In: *The Lancet* 388 (10053), S. 1603–1658. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31460-X.

Kirsch, Irving; Deacon, Brett J.; Huedo-Medina, Tania B.; Scoboria, Alan; Moore, Thomas J.; Johnson, Blair T. (2008): Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. In: *PLoS medicine* 5 (2), e45. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050045.

Klotz, Ulrich (2009): Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. In: *Drug metabolism reviews* 41 (2), S. 67–76. DOI: 10.1080/03602530902722679.

Knippschild, Stephanie; Baulig, Christine; Krummenauer, Frank (2015): Heterogenität in Meta-Analysen. kein Vergleich von Äpfeln und Birnen erlaubt ... In: *Zeitschrift für Zahnärztliche Implantologie* 31 (3).

Kok, Rob M.; Nolen, Willem A.; Heeren, Thea J. (2012): Efficacy of treatment in older depressed patients: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials with antidepressants. In: *Journal of affective disorders* 141 (2-3), S. 103–115. DOI: 10.1016/j.jad.2012.02.036.

Krause, Marc; Gutmiedl, Katharina; Bighelli, Irene; Schneider-Thoma, Johannes; Chaimani, Anna; Leucht, Stefan (2019): Efficacy and tolerability of pharmacological and non-pharmacological interventions in older patients with major depressive disorder: A systematic review, pairwise and

network meta-analysis. In: *European neuropsychopharmacology* 29 (9), S. 1003–1022. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2019.07.130.

Lapierre, Sylvie; Erlangsen, Annette; Waern, Margda; Leo, Diego de; Oyama, Hirofumi; Scocco, Paolo et al. (2011): A systematic review of elderly suicide prevention programs. In: *Crisis* 32 (2), S. 88–98. DOI: 10.1027/0227-5910/a000076.

Lapin, I. P.; Oxenkrug, G. F. (1969): INTENSIFICATION OF THE CENTRAL SEROTONINERGIC PROCESSES AS A POSSIBLE DETERMINANT OF THE THYMOLEPTIC EFFECT. In: *The Lancet* 293 (7586), S. 132–136. DOI: 10.1016/S0140-6736(69)91140-4.

Leucht, Stefan; Fennema, Hein; Engel, Rolf; Kaspers-Janssen, Marion; Lepping, Peter; Szegedi, Armin (2013): What does the HAMD mean? In: *Journal of affective disorders* 148 (2-3), S. 243–248. DOI: 10.1016/j.jad.2012.12.001.

Leucht, Stefan; Fennema, Hein; Engel, Rolf R.; Kaspers-Janssen, Marion; Lepping, Peter; Szegedi, Armin (2017): What does the MADRS mean? Equipercetile linking with the CGI using a company database of mirtazapine studies. In: *Journal of affective disorders* 210, S. 287–293. DOI: 10.1016/j.jad.2016.12.041.

Leucht, Stefan; Fennema, Hein; Engel, Rolf R.; Kaspers-Janssen, Marion; Szegedi, Armin (2018): Translating the HAM-D into the MADRS and vice versa with equipercetile linking. In: *Journal of affective disorders* 226, S. 326–331. DOI: 10.1016/j.jad.2017.09.042.

Leucht, Stefan; Förstl, Hans (2018): Kurzlehrbuch Psychiatrie und Psychotherapie. 2., unveränderte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Liberati, Alessandro; Altman, Douglas G.; Tetzlaff, Jennifer; Mulrow, Cynthia; Gøtzsche, Peter C.; Ioannidis, John P. A. et al. (2009): The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. In: *PLoS medicine* 6 (7), e1000100. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000100.

Lotrich, Francis E.; Pollock, Bruce G. (2005): Aging and clinical pharmacology. Implications for antidepressants. In: *Journal of clinical pharmacology* 45 (10), S. 1106–1122. DOI: 10.1177/0091270005280297.

Luppa, M.; Sikorski, C.; Luck, T.; Ehreke, L.; Konnopka, A.; Wiese, B. et al. (2012): Age- and gender-specific prevalence of depression in latest-life--systematic review and meta-analysis. In: *Journal of affective disorders* 136 (3), S. 212–221. DOI: 10.1016/j.jad.2010.11.033.

Mitchell, Alex J.; Subramaniam, Hari (2005): Prognosis of depression in old age compared to middle age: a systematic review of comparative studies. In: *American journal of psychiatry* 162 (9), S. 1588–1601. DOI: 10.1176/appi.ajp.162.9.1588.

Montgomery, S. A.; Asberg, M. (1979): A new depression scale designed to be sensitive to change. In: *Br J Psychiatry* 134, S. 382–389.

Mottram, P.; Wilson, K.; Strobl, J. (2006): Antidepressants for depressed elderly. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (1), CD003491. DOI: 10.1002/14651858.CD003491.pub2.

Murray, Christopher J. L.; Barber, Ryan M.; Foreman, Kyle J.; Ozgoren, Ayse Abbasoglu; Abd-Allah, Foad; Abera, Semaw F. et al. (2015): Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013. Quantifying the epidemiological transition. In: *The Lancet* 386 (10009), S. 2145–2191. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61340-X.

National Institute for Health and Care Excellence (2009): Depression in adults: recognition and management. Clinical guideline (updated April 2018). Online verfügbar unter <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90>.

Nelson, J. C. (2008): Efficacy of second generation antidepressants in late-life depression: a meta-analysis of the evidence. DARE (Database of Reviews of Effects).

Nutt, David J.; Blier, Pierre (2016): Neuroscience-based Nomenclature (NbN) for Journal of Psychopharmacology. In: *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 30 (5), S. 413–415. DOI: 10.1177/0269881116642903.

Oslin, David W.; Datto, Catherine J.; Kallan, Michael J.; Katz, Ira R.; Edell, William S.; TenHave, Thomas (2002): Association between medical comorbidity and treatment outcomes in late-life depression. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 50 (5), S. 823–828.

Parry, Jane (2017): China vows to clamp down on academic fraud amid medical journal scandal. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 357, j2970. DOI: 10.1136/bmj.j2970.

Peabody, Cecilia A.; Whiteford, Harvey A.; Hollister, Leo E. (1986): Antidepressants and the Elderly. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 34 (12), S. 869–874. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1986.tb07261.x.

- Phanjoo, A. L.; Wonnacott, S.; Hodgson, A. (1991): Double-blind comparative multicentre study of fluvoxamine and mianserin in the treatment of major depressive episode in elderly people. In: *Acta psychiatrica Scandinavica* 83 (6), S. 476–479.
- Rahman, M. K.; Akhtar, M. J.; Savla, N. C.; Sharma, R. R.; Kellett, J. M.; Ashford, J. J. (1991): A double-blind, randomised comparison of fluvoxamine with dothiepin in the treatment of depression in elderly patients. In: *British journal of clinical practice* 45 (4), S. 255–258.
- Riedel, Michael; Möller, Hans-Jürgen; Obermeier, Michael; Schennach-Wolff, Rebecca; Bauer, Michael; Adli, Mazda et al. (2010): Response and remission criteria in major depression--a validation of current practice. In: *Journal of psychiatric research* 44 (15), S. 1063–1068. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2010.03.006.
- Robinson, M.; Oakes, T. M.; Raskin, J.; Liu, P.; Shoemaker, S.; Nelson, J. C. (2014): Acute and long-term treatment of late-life major depressive disorder. duloxetine versus placebo. In: *American journal of geriatric psychiatry* 22 (1), S. 34–45. DOI: 10.1016/j.jagp.2013.01.019.
- Rowe, J. W.; Andres, R.; Tobin, J. D.; Norris, A. H.; Shock, N. W. (1976): The Effect of Age on Creatinine Clearance in Men: A Cross-sectional and Longitudinal Study. In: *Journal of Gerontology* 31 (2), S. 155–163. DOI: 10.1093/geronj/31.2.155.
- Samara, Myrto T.; Goldberg, Yair; Levine, Stephen Z.; Furukawa, Toshi A.; Geddes, John R.; Cipriani, Andrea et al. (2017): Initial symptom severity of bipolar I disorder and the efficacy of olanzapine: a meta-analysis of individual participant data from five placebo-controlled studies. In: *The Lancet Psychiatry* 4 (11), S. 859–867. DOI: 10.1016/S2215-0366(17)30331-0.
- Samara, Myrto T.; Spineli, Loukia M.; Furukawa, Toshi A.; Engel, Rolf R.; Davis, John M.; Salanti, Georgia; Leucht, Stefan (2013): Imputation of response rates from means and standard deviations in schizophrenia. In: *Schizophrenia research* 151 (1-3), S. 209–214. DOI: 10.1016/j.schres.2013.10.029.
- Schildkraut, J. J. (1965): The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. In: *American journal of psychiatry* 122 (5), S. 509–522. DOI: 10.1176/ajp.122.5.509.
- Schüle, C.; Baghai, T. C.; Rupprecht, R. (2007): Neue Erkenntnisse zur Pathogenese und Pathophysiologie der Depression. In: *Der Nervenarzt* 78 Suppl 3, 531-47; quiz 548-9. DOI: 10.1007/s00115-007-2370-5.
- Sieber, C. C. (2007): Der ältere Patient--wer ist das? In: *Der Internist* 48 (11), 1190, 1192-4. DOI: 10.1007/s00108-007-1945-3.

Sneed, Joel R.; Rutherford, Bret R.; Rindskopf, David; Lane, David T.; Sackeim, Harold A.; Roose, Steven P. (2008): Design makes a difference: a meta-analysis of antidepressant response rates in placebo-controlled versus comparator trials in late-life depression. In: *American journal of geriatric psychiatry* 16 (1), S. 65–73. DOI: 10.1097/JGP.0b013e3181256b1d.

Spina, Edoardo; Santoro, Vincenza; D'Arrigo, Concetta (2008): Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. In: *Clinical therapeutics* 30 (7), S. 1206–1227.

Steffens, David C.; Skoog, Ingmar; Norton, Maria C.; Hart, Andrea D.; Tschanz, JoAnn T.; Plassman, Brenda L. et al. (2000): Prevalence of Depression and Its Treatment in an Elderly Population: The Cache County Study. In: *Arch Gen Psychiatry* 57 (6), S. 601–607. Online verfügbar unter <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/articlepdf/481619/yoa9308.pdf>.

Sterne, J. A.; Egger, M.; Smith, G. d. (2001): Systematic reviews in health care: Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 323 (7304), S. 101–105. DOI: 10.1136/bmj.323.7304.101.

Sullivan, P. F.; Neale, M. C.; Kendler, K. S. (2000): Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. In: *American journal of psychiatry* 157 (10), S. 1552–1562. DOI: 10.1176/appi.ajp.157.10.1552.

Sultana, Janet; Spina, Edoardo; Trifirò, Gianluca (2015): Antidepressant use in the elderly: the role of pharmacodynamics and pharmacokinetics in drug safety. In: *Expert opinion on drug metabolism & toxicology* 11 (6), S. 883–892. DOI: 10.1517/17425255.2015.1021684.

Tedeschini, Enrico; Levkovitz, Yeciel; Iovieno, Nadia; Ameral, Victoria E.; Nelson, J. Craig; Papakostas, George I. (2011): Efficacy of antidepressants for late-life depression: a meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials. In: *The Journal of clinical psychiatry* 72 (12), S. 1660–1668. DOI: 10.4088/JCP.10r06531.

Teresi, J.; Abrams, R.; Holmes, D.; Ramirez, M.; Eimicke, J. (2001): Prevalence of depression and depression recognition in nursing homes. In: *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 36 (12), S. 613–620.

Thompson, Simon G.; Higgins, Julian P. T. (2002): How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? In: *Statistics in medicine* 21 (11), S. 1559–1573. DOI: 10.1002/sim.1187.

Tong, Zheng; Li, Fangzhou; Ogawa, Yusuke; Watanabe, Norio; Furukawa, Toshi A. (2018): Quality of randomized controlled trials of new generation antidepressants and antipsychotics identified in the China National Knowledge Infrastructure (CNKI): a literature and telephone interview study. In: *BMC medical research methodology* 18 (1), S. 96. DOI: 10.1186/s12874-018-0554-2.

Unützer, J.; Patrick, D. L.; Diehr, P.; Simon, G.; Grembowski, D.; Katon, W. (2000): Quality adjusted life years in older adults with depressive symptoms and chronic medical disorders. In: *International psychogeriatrics* 12 (1), S. 15–33.

Volkert, Jana; Schulz, Holger; Härter, Martin; Włodarczyk, Olga; Andreas, Sylke (2013): The prevalence of mental disorders in older people in Western countries - a meta-analysis. In: *Ageing research reviews* 12 (1), S. 339–353. DOI: 10.1016/j.arr.2012.09.004.

Wittchen, Hans-Ulrich; Jacobi, Frank (2005): Size and burden of mental disorders in Europe--a critical review and appraisal of 27 studies. In: *European neuropsychopharmacology* 15 (4), S. 357–376. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2005.04.012.

Woodhead, Michael (2016): 80% of China's clinical trial data are fraudulent, investigation finds. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 355, i5396. DOI: 10.1136/bmj.i5396.

World Health Organization (WHO) (2004): The global burden of disease. 2004 Update. Geneva 2004. Online verfügbar unter http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf.

Wu T; Li Y; Liu G: Investigation of authenticity of 'claimed' randomized controlled trials (RCTs) and quality assessment of RCT reports published in China. In: *14th Cochrane Colloquium; Dublin, UK; Oct 23–26, 2006.12*.

Yesavage, Jerome A.; Brink, T. L.; Rose, Terence L.; Lum, Owen; Huang, Virginia; Adey, Michael; Leirer, Von Otto (1982): Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. In: *Journal of psychiatric research* 17 (1), S. 37–49. DOI: 10.1016/0022-3956(82)90033-4.

Yesavage, Jerome A.; Sheikh, Javaid I. (1986): 9/ Geriatric Depression Scale (GDS). In: *Clinical Gerontologist* 5 (1-2), S. 165–173. DOI: 10.1300/J018v05n01_09.

Young, Elizabeth A.; Kornstein, Susan G.; Marcus, Sheila M.; Harvey, Anne T.; Warden, Diane; Wisniewski, Stephen R. et al. (2009): Sex differences in response to citalopram: a STAR*D report. In: *Journal of psychiatric research* 43 (5), S. 503–511. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2008.07.002.

Yuan, Yuhong; Tsoi, Keith; Hunt, Richard H. (2006): Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper GI bleeding: confusion or confounding? In: *The American journal of medicine* 119 (9), S. 719–727. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.11.006.

Zeiss, Antonette M.; Lewinsohn, Peter M.; Rohde, Paul; Seeley, John R. (1996): Relationship of physical disease and functional impairment to depression in older people. In: *Psychology and Aging* 11 (4), S. 572–581. DOI: 10.1037/0882-7974.11.4.572.

Zhu, Yikang; Li, Chunbo; Huhn, Maximilian; Rothe, Philipp; Krause, Marc; Bighelli, Irene et al. (2017): How well do patients with a first episode of schizophrenia respond to antipsychotics: A systematic review and meta-analysis. In: *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 27 (9), S. 835–844. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2017.06.011.

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	28
Tabelle 2: Effektstärke und Heterogenität der Ansprechrate auf Antidepressiva.....	38
Tabelle 3: Effektstärke und Heterogenität der Sensitivitätsanalyse.....	40
Tabelle 4: Subgruppenvergleich von stationären und ambulanten Patienten.....	42
Tabelle 5: Subgruppenvergleich von Antidepressiva Subgruppen (SSRI, TCA, SSNRI, α 2-Antagonisten, SNRI und MAO-Inhibitor)	45
Tabelle 6: Antidepressiva Subgruppen, p-Werte der Vergleiche.....	45
Tabelle 7: Subgruppenvergleich Sponsor Status.....	47
Tabelle 8: Subgruppenvergleich Vorhandensein eines Placebo-Arms	49
Tabelle 9: Subgruppenvergleich ITT-Analyse vs. Completer-Analyse	51
Tabelle 10: Subgruppenvergleich Gesamtrisiko von Bias (hohes Gesamtrisiko vs. kein hohes Gesamtrisiko)	53
Tabelle 11: Metaregression, Anteil an Frauen in den Studiengruppen	55
Tabelle 12: Metaregression, mittleres Alter der Studienteilnehmer.....	56
Tabelle 13: Metaregression, Schweregrad der Depression zu Beginn der Studie.....	57
Tabelle 14: Metaregression, Dosierung der Antidepressiva in Fluoxetin Äquivalent.....	58
Tabelle 15: Metaregression, mittlere Studiendauer.....	59
Tabelle 16: Metaregression, Publikationsjahr	60
Tabelle 17: Egger's test.....	62

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: PRISMA Flow Diagramm zur systematischen Literaturrecherche (Liberati et al. 2009) . 27

Abbildung 2: Risiko für Bias, Übersicht über die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien, **grün** entspricht einem niedrigen Risiko, **gelb** entspricht einem unbekanntem Risiko und **rot** entspricht einem hohen Risiko an Bias. Dargestellt sind für die 7 Items des Cochrane Risk of Bias Tools, jeweils der Anteil an Studien, die in diese 3 Kategorien eingeteilt wurden. 36

Abbildung 3: Risiko für Bias, Übersicht über die methodische Qualität für jede eingeschlossene Studie. Jede Studie wurde nach den 7 Items des Cochrane Risk of Bias Tools bewertet. **grün** entspricht einem niedrigen Risiko, **gelb** entspricht einem unbekanntem Risiko und **rot** entspricht einem hohen Risiko an Bias..... 37

Abbildung 4: Forest Plot der Ansprechraten auf Antidepressiva, die **Quadrate** stehen für die Ansprechraten auf Antidepressiva und die **horizontalen Linien** spiegeln das 95% Konfidenzintervall wieder. Die **rote Raute** entspricht der gemittelten Ansprechrate, aus allen aufgeführten Studien. ... 39

Abbildung 5: Forest Plot der Sensitivitätsanalyse, die **Quadrate** stehen für die Ansprechraten auf Antidepressiva und die **horizontalen Linien** spiegeln das 95% Konfidenzintervall wider. Die **rote Raute** entspricht der gemittelten Ansprechrate aus allen aufgeführten Studien. 41

Abbildung 6: Forest Plot des Subgruppenvergleichs von ambulanten und stationären Patienten, die **Quadrate** stehen für die Ansprechraten auf Antidepressiva und die **horizontalen Linien** spiegeln das 95% Konfidenzintervall wieder. Die **roten Rauten** entsprechen den gemittelten Ansprechraten der jeweiligen Subgruppe, die **grüne Raute** entspricht der gemittelten Ansprechrate aus allen aufgeführten Studien. 43

Abbildung 7: Forest Plot des Subgruppenvergleichs von α 2-Antagonisten, MAO-Inhibitor, SNRI (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer), SSNRI (Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer), SSRI (Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer), TCA (Trizyklische Antidepressiva), die **Quadrate** stehen für die Ansprechraten auf Antidepressiva und die horizontalen Linien spiegeln das 95% Konfidenzintervall wider. Die roten Rauten entsprechen den gemittelten Ansprechraten der jeweiligen Subgruppe..... 46

Abbildung 8: Forest Plot des Subgruppenvergleichs Sponsor Status, die **schwarzen Quadrate** stehen für die Ansprechraten auf Antidepressiva und die **horizontalen Linien** spiegeln das 95%

Konfidenzintervall wider. Die **roten Rauten** entsprechen den gemittelten Ansprechraten der jeweiligen Subgruppe, 0 = Kein Sponsor angegeben, 1= Sponsor angegeben, die **grüne Raute** entspricht der gemittelten Ansprechraten aus allen aufgeführten Studien..... 48

Abbildung 9: Forest Plot des Subgruppenvergleichs Vorhandensein eines Placebo-Arms, die **schwarzen Quadrate** stehen für die Ansprechraten auf Antidepressiva und die horizontalen Linien spiegeln das 95% Konfidenzintervall wider. **Die roten Rauten** entsprechen den gemittelten Ansprechraten der jeweiligen Subgruppe, 0 = Kein Placebo Vergleich, 1= Placebo Vergleich, die **grüne Raute** entspricht der gemittelten Ansprechraten aus allen aufgeführten Studien. 50

Abbildung 10: Forest Plot des Subgruppenvergleichs ITT-Analyse vs. Completer-Analyse, die **schwarzen Quadrate** stehen für die Ansprechraten auf Antidepressiva und die **horizontalen Linien** spiegeln das 95% Konfidenzintervall wider. Die **roten Rauten** entsprechen den gemittelten Ansprechraten der jeweiligen Subgruppe, 0 = ITT-Analyse, 1= Completer-Analyse..... 52

Abbildung 11: : Forest Plot des Subgruppenvergleichs Gesamtrisiko von Bias (hohes Gesamtrisiko vs. kein hohes Gesamtrisiko), die **schwarzen Quadrate** stehen für die Ansprechraten auf Antidepressiva und die **horizontalen Linien** spiegeln das 95% Konfidenzintervall wider. **Die roten Rauten** entsprechen den gemittelten Ansprechraten der jeweiligen Subgruppe, 0 = Studien ohne einem insgesamt hohen Risiko an Bias, 1 = Studien mit einem insgesamt hohen Risiko an Bias..... 54

Abbildung 12: Scatterplot, Anteil an Frauen in den Studiengruppen, random effect Modell, **x-Achse:** Prozent Anteil an Frauen in den Studiengruppen, **y-Achse:** Logit Ansprechraten auf Antidepressiva. Die Studien wurden für die Analyse gewichtet, sie sind hier aber als graphisch gleich große Kreise dargestellt..... 56

Abbildung 13: Scatterplot, mittleres Alter der Studienteilnehmer, „random effects model“, **x-Achse:** mittleres Alter in Jahren, **y-Achse:** Logit Ansprechraten auf Antidepressiva. Die Studien wurden für die Analyse gewichtet, sie sind hier aber als graphisch gleich große Kreise dargestellt. 57

Abbildung 14: Scatterplot Schweregrad der Depression zu Beginn der Studie, „random effects model“, **x-Achse:** Schweregrad der Depression auf einer HAM-D 17 Items, **y-Achse:** Logit Ansprechraten auf Antidepressiva. Die Studien wurden für die Analyse gewichtet, sie sind hier aber als graphisch gleich große Kreise dargestellt..... 58

Abbildung 15: Scatterplot, Dosierung der Antidepressiva in Fluoxetin Äquivalent, „random effects model“, **x-Achse:** Fluoxetin Dosis Äquivalenten in mg/Tag, **y-Achse:** Logit Ansprechraten auf

Antidepressiva. Die Studien wurden für die Analyse gewichtet, sie sind hier aber als graphisch gleich große Kreise dargestellt. 59

Abbildung 16: Scatterplot, mittlere Studiendauer, „random effects model“, **x-Achse:** Studiendauer in Wochen, **y-Achse:** Logit Ansprechrate auf Antidepressiva. Die Studien wurden für die Analyse gewichtet, sie sind hier aber als graphisch gleich große Kreise dargestellt..... 60

Abbildung 17: Publikationsjahr, „random effects model“, x-Achse: Publikationsjahr, y-Achse: Logit Ansprechrate auf Antidepressiva. Die Studien wurden für die Analyse gewichtet, sie sind hier aber als graphisch gleich große Kreise dargestellt..... 61

Abbildung 18: Funnel Plot zur Beurteilung eines möglichen Publikationsbias, **x-Achse:** Logit Ansprechrate, **y-Achse:** Standardfehler (Maß für die Studiengröße)..... 61

9 Suchbegriffe

Im Folgenden sind die Suchalgorithmen aufgedgliedert nach der jeweiligen Datenbank aufgelistet,
(Stand: 14.12.2017)

Cochrane Specialised Register Search (N= 1772)

- #1 (depress* or dysthymi* or "affective disorder*" or "affective symptom*" or mood or mental):ti AND INREGISTER
- #2 (depressive near3 (disorder or major)):kw,ky,mh,mc AND INREGISTER
- #3 (depression or depressive):emt AND INREGISTER
- #4 (depression or depressive) next (drug or therapy or psychology or rehabilitation):emt,mh AND INREGISTER
- #5 (MDD or depressed or "with depression" or (depress* NEAR2 (clinical or diagnos* or episode* or disorder* or illness or major or scale* or score* or unipolar))):ab AND INREGISTER
- #6 (depress* and (Beck* or BDI* or DSM* or "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders" or Hamilton or HAM-D or HAMD or MADRS or "International Classification of Diseases" or ICD-10)):ab AND INREGISTER
- #7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
- #8 (aging or ageing or elder* or frail or geriatri* or geronto* or psychoger* or geropsych* or seniors or (late* next (life* or adulthood)) or (old* next (adult* or age* or people* or person* or citizen* or men or women or male* or female* or patient* or population*)) or "old old" or "very old" or "senior citizen*" or pensioner* or retired or retirement or "care home*" or "nursing home*"):ti AND INREGISTER
- #9 (geriatri* or geronto* or psychoger* or geropsych*):so AND INREGISTER
- #10 (geriatri* or geronto* or psychoger* or geropsych*):EMT,KY,MH AND INREGISTER
- #11 ("65 years" or "70 years" or "75 years" or "79 years" or "80 years" or "85 years" or "90 years" or "95 years"):TI AND INREGISTER
- #12 (("older than 65" or "older than 70" or "older than 75" or "older than 80" or "older than 85" or "older than 90" or "older than 95" or "65 years and older" or "70 years and older" or "75 years and older" or "80 years and older" or "85 years and older" or "90 years and older" or "95 years and older")):AB AND INREGISTER
- #13 #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
- #14 #7 AND #13

Cochrane Library CENTRAL (N=2740)

Search Name: DEPRESSION-ELDERLY

Last Saved: 14/12/2017 13:35:12.447

Description:

ID Search

- #1 (MDD or depress* or "affective disorder*" or "affective symptom*" or mood*):ti
- #2 MeSH descriptor: [Depressive Disorder] this term only
- #3 MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Major] this term only
- #4 MeSH descriptor: [Depression] this term only

- #5 (depress*) near/3 (clinical* or diagnos* or disorder* or major or unipolar or illness or scale* or score* or patient* or participant* or people or inpatient* or in-patient* or outpatient* or out-patient):ti,ab,kw
- #6 ((depression or depressive) next (drug or therapy or psychology or rehabilitation)):kw
- #7 (MDD or depressed or "with depression"):ab
- #8 (depress* and (Beck* or BDI* or DSM* or "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders" or Hamilton or HAM-D or HAMD or MADRS or "International Classification of Diseases" or ICD-10)):ti,ab
- #9 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #7 or #8
- #10 (aging or ageing or elder* or frail or geriatri* or geronto* or psychoger* or geropsych* or seniors or (late* near/3 (life* or adulthood)) or (old* near/3 (adult* or age* or people* or person* or citizen* or men or women or male* or female* or patient* or population*)) or "old old" or "very old" or "senior citizen*" or pensioner* or retired or retirement or "care home*" or "nursing home*"):ti,ab
- #11 (geriatri* or geronto* or psychoger* or geropsych*):so (Word variations have been searched)
- #12 MeSH descriptor: [Health Services for the Aged] this term only
- #13 MeSH descriptor: [Aged] explode all trees
- #14 MeSH descriptor: [Geriatric Assessment] this term only
- #15 MeSH descriptor: [Geriatric Psychiatry] this term only
- #16 MeSH descriptor: [Geriatrics] this term only
- #17 ("65 years" or "70 years" or "75 years" or "79 years" or "80 years" or "85 years" or "90 years" or "95 years"):ti,ab
- #18 ("older than 65" or "older than 70" or "older than 75" or "older than 80" or "older than 85" or "older than 90" or "older than 95" or "65 years and older" or "70 years and older" or "75 years and older" or "80 years and older" or "85 years and older" or "90 years and older" or "95 years and older"):ti,ab
- #19 #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18
- #20 #9 and #19
- #21 (depress*) near/3 (elderly or older):ti,ab
- #22 #20 or #21
- #23 SR-DEPRESSN or HS-DEPRESSN
- #24 #22 not #23 (2740)

MEDLINE (N=955)

Database: Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) <1946 to 14-Dec-2017>

Search Strategy:

-
- 1 (systematic or structured or evidence or trials or studies).ti. and ((review or overview or look or examination or update* or summary).ti. or review.pt.) (167734)
 - 2 (0266-4623 or 1469-493X or 1366-5278 or 1530-440X or 2046-4053).is. (18029)
 - 3 meta-analysis.pt. or (meta-analys* or meta analys* or metaanalys* or meta synth* or meta-synth* or metasynth*).ti,ab,kf,hw. (167084)
 - 4 ((systematic or meta) adj2 (analys* or review)).ti,kf. or ((systematic* or quantitativ* or methodologic*) adj5 (review* or overview*)).ti,ab,kf,sh. or (quantitativ\$ adj5 synthesis\$).ti,ab,kf,hw. (199774)

5 (integrative research review* or research integration).tw. or scoping review?.ti,kf. or (review.ti,kf,pt. and (trials as topic or studies as topic).hw.) or (evidence adj3 review*).ti,ab,kf. (187530)

6 review.pt. and ((medline or medlars or embase or pubmed or scisearch or psychinfo or psycinfo or psychlit or psyclit or cinahl or electronic database* or bibliographic database* or computeri#ed database* or online database* or pooling or pooled or mantel haenszel or peto or dersimonian or der simonian or fixed effect or ((hand adj2 search*) or (manual* adj2 search*))).tw,hw. or (retraction of publication or retracted publication).pt.) (135786)

7 or/1-6 (492513)

8 randomized controlled trial.pt. (513972)

9 (randomi#ed or randomi#ation or randomi#ing).ti,ab,kf. (592955)

10 (RCT or at random or (random* adj3 (assign* or allocat* or control* or crossover or cross-over or design* or divide* or division or number))).ti,ab,kf. (460029)

11 ((control* adj2 (trial or study or group)) and (placebo or waitlist* or wait* list* or ((treatment or care) adj2 usual))).ti,ab,kf,hw. (165817)

12 ((single or double or triple or treble) adj2 (blind* or mask* or dummy)).ti,ab,kf. (173750)

13 double-blind method/ or random allocation/ or single-blind method/ (280154)

14 or/8-13 (1003836)

15 (depress* or affective disorder* or affective symptom* or mood?).ti,kf. (170010)

16 (depress* adj3 (clinical* or diagnos* or disorder* or major or unipolar or illness or scale* or score* or patient* or participant* or people or inpatient* or in-patient* or outpatient* or out-patient*)).ab. (138093)

17 (depress* and (Beck* or BDI* or DSM* or (Statistical Manual adj2 Mental Disorders) or Hamilton or HAM-D or HAMD or MADRS or (International Classification adj2 Diseases))).ab. (39371)

18 (depress* and ICD-10).ab. (1897)

19 ((depressed adj (elderly or older)) or with depression).ab. (18332)

20 Depression/di, dh, dt, pc, rh, th [Diagnosis, Diet Therapy, Drug Therapy, Prevention & Control, Rehabilitation, Therapy] (45472)

21 *Depression/ (65424)

22 depressive disorder/di, dh, dt, pc, rh, th or depressive disorder, major/di, dh, dt, pc, rh, th (64910)

23 *depressive disorder/ or *depressive disorder, major/ (76885)

24 or/15-23 (280150)

25 (aging or ageing or elder* or frail or geriatri* or geronto* or psychoger* or geropsych* or seniors or (late* adj (life* or adulthood)) or (old* adj (adult? or age? or people? or person? or citizen? or men or women or male? or female? or patient? or population?)) or old old or very old or senior citizen? or pensioner? or retired or retirement or care home? or nursing home?).ti,kf. (342644)

26 (("65" or "70" or "75" or "79" or "80" or "85" or "90" or "95") adj years).ti,ab. (185152)

27 (("65" or "70" or "75" or "79" or "80" or "85" or "90" or "95") adj2 older).ti,ab. (19303)

28 or/25-27 (492415)

29 14 and 24 and 28 (2365)

- 30 7 and 24 and 28 (674)
- 31 29 or 30 (2852)
- 32 (2013* or 2014* or 2015* or 2016* or 2017* or 2018*).yr,ed,dc,ep. (6763558)
- 33 31 and 32 (1112)
- 34 Deduplicate line 33 (955)

PsycINFO (N=590)

Database: Ovid PsycINFO <1806 to November Week 2 2017>

Search Strategy:

-
- 1 (randomi#ed or randomi#ation or randomi#ing).ti,ab,id. (70705)
 - 2 (RCT or at random or (random* adj3 (assign* or allocat* or control* or crossover or cross-over or design* or divide* or division or number))).ti,ab,id. (80247)
 - 3 ((control* adj2 (trial or study or group)) and (placebo or waitlist* or wait* list* or ((treatment or care) adj2 usual))).ti,ab,id,hw. (15762)
 - 4 ((single or double or triple or treble) adj2 (blind* or mask* or dummy)).ti,ab,id. (23788)
 - 5 treatment outcome.md. (18573)
 - 6 or/1-5 (128085)
 - 7 (depress* or affective disorder* or affective symptom* or mood?).ti,id. (167689)
 - 8 AFFECTIVE DISORDERS/ (13081)
 - 9 MAJOR DEPRESSION/ (107951)
 - 10 LATE LIFE DEPRESSION/ (530)
 - 11 (depress* adj3 (clinical* or diagnos* or disorder* or major or unipolar or illness or scale* or score* or patient* or participant* or people or inpatient* or in-patient* or outpatient* or out-patient*).ti,ab,id. (123199)
 - 12 (depress* and (Beck* or BDI* or DSM* or (Statistical Manual adj2 Mental Disorders) or Hamilton or HAM-D or HAMD or MADRS or (International Classification adj2 Diseases))).ab,tm. (77789)
 - 13 (depress* and ICD-10).ab. (1316)
 - 14 ((depressed adj (elderly or older)) or with depression).ab. (15072)
 - 15 or/7-14 (238422)
 - 16 exp Elder Care/ or exp Geriatric Patients/ or exp Aging/ or exp Geriatrics/ (74170)
 - 17 (geriatri* or geronto* or psychoger* or geropsych*).jw. (44140)
 - 18 (aging or ageing or elder* or frail or geriatri* or geronto* or psychoger* or geropsych* or seniors or (late* adj (life* or adulthood)) or (old* adj (adult? or age? or people? or person? or citizen? or men or women or male? or female? or patient? or population?)) or old old or very old or senior citizen? or pensioner? or retired or retirement or care home? or nursing home?).ti. (92056)
 - 19 (("65" or "70" or "75" or "79" or "80" or "85" or "90" or "95") adj years).ti,ab. (19108)
 - 20 (("65" or "70" or "75" or "79" or "80" or "85" or "90" or "95") adj2 older).ti,ab. (4374)
 - 21 or/16-20 (144610)
 - 22 6 and 15 and 21 (1814)
 - 23 (2013* or 2014* or 2015* or 2016* or 2017* or 2018*).yr,an. (988250)
 - 24 22 and 23 (589)
 - 25 (depressed adj (elderly or older)).ti,ab,id. (1121)

- 26 6 and 23 and 25 (30)
- 27 24 or 26 (590)
- 28 from 27 keep 1-590 (590)

Embase (N=996)

Database: Ovid Embase <1974 to 2017 Week 50>

Search Strategy:

-
- 1 (randomi#ed or randomi#ation or randomi#ing).ti,ab,kw. (744167)
 - 2 (RCT or at random or (random* adj3 (assign* or allocat* or control* or crossover or cross-over or design* or divide* or division or number))).ti,ab,kw. (559792)
 - 3 ((control* adj2 (trial or study or group)) and (placebo or waitlist* or wait* list* or ((treatment or care) adj2 usual))).ti,ab,kw,hw. (269916)
 - 4 ((single or double or triple or treble) adj2 (blind* or mask* or dummy)).ti,ab,kw. (210660)
 - 5 exp Randomized Controlled Trial/ (485761)
 - 6 exp controlled clinical trial/ (660300)
 - 7 placebo.ab. (257716)
 - 8 *Clinical Trial/ (17639)
 - 9 trial.ti. (242027)
 - 10 exp animal/ not (exp human/ and exp animal/) (4779963)
 - 11 (or/1-9) not 10 (1289142)
 - 12 (depress* or affective disorder* or affective symptom* or mood?).ti,kw. (222321)
 - 13 (depress* adj3 (clinical* or diagnos* or disorder* or major or unipolar or illness or scale* or score* or patient* or participant* or people or inpatient* or in-patient* or outpatient* or out-patient*)).ab. (179575)
 - 14 (depress* and (Beck* or BDI* or DSM* or (Statistical Manual adj2 Mental Disorders) or Hamilton or HAM-D or HAMD or MADRS or (International Classification adj2 Diseases))).ab. (55151)
 - 15 (depress* and ICD-10).ab. (2837)
 - 16 ((depressed adj (elderly or older)) or with depression).ab. (23666)
 - 17 late life depression/ or major depression/ (53742)
 - 18 *mood disorder/ or *major affective disorder/ (7898)
 - 19 *depression/ or *agitated depression/ or *atypical depression/ or *dysthymia/ or *endogenous depression/ or *involutional depression/ or *masked depression/ or *melancholia/ or *"mixed anxiety and depression"/ or *"mixed depression and dementia"/ or *mourning syndrome/ or *organic depression/ or *postoperative depression/ or *pseudodementia/ or *reactive depression/ or *recurrent brief depression/ (136700)
 - 20 or/12-19 (351442)
 - 21 (aging or ageing or elder* or frail or geriatric* or geronto* or psychoger* or geropsych* or seniors or (late* adj (life* or adulthood)) or (old* adj (adult? or age? or people? or person? or citizen? or men or women or male? or female? or patient? or population?)) or old old or very old or senior citizen? or pensioner? or retired or retirement or care home? or nursing home?).ti,kw. (414746)

- 22 (("65" or "70" or "75" or "79" or "80" or "85" or "90" or "95") adj years).ti,ab. (260634)
- 23 (("65" or "70" or "75" or "79" or "80" or "85" or "90" or "95") adj2 older).ti,ab. (27079)
- 24 or/21-23 (624923)
- 25 11 and 20 and 24 (3213)
- 26 limit 25 to (conference abstracts or embase) (2861)
- 27 (2013* or 2014* or 2015* or 2016* or 2017* or 2018*).yr,dc. (8434946)
- 28 26 and 27 (1071)
- 29 Deduplicate line 28 (996)

ClinicalTrials.gov (N=409)

elderly OR older adults OR geriatric OR late life OR later life | Interventional Studies | MDD OR depressive OR depression OR depressed (n=409)

+ Single group assignment and/or non-randomized studies removed in EndNote, number of records to screen = 312 trials

WHO Clinical Trials Platform N=474

(elderly AND MDD OR elderly AND depressive OR elderly AND depression OR elderly AND depressed OR older adults AND MDD OR older adults AND depressive OR older adults AND depression OR older adults AND depressed OR late life AND MDD OR late life AND depressive OR late life AND depression OR late life AND depressed OR later life AND MDD OR later life AND depressive OR later life AND depression OR later life AND depressed OR geriatric AND MDD OR geriatric AND depressive OR geriatric AND depression OR geriatric AND depressed) n=474 trials

10 Danksagungen

Ich möchte mich bei allen beteiligten Personen bedanken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Im Besonderen danken möchte ich Herrn Professor Dr. Stefan Leucht für die ausgezeichnete Betreuung.

Zusätzlich möchte ich mich bei Herrn Dr. Marc Krause bedanken für die umfassende Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei Dr. Irene Bighelli und Dr. Johannes Schneider-Thoma bedanken, die mich im Rahmen meiner Doktorarbeit mit Rat und produktiven Gesprächen begleitet haben.

Meiner Familie und Freunden danke ich für ihre Ermutigungen und Zusprüche während des Studiums und der Arbeit an dieser Dissertation.