Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III

Universitätsklinikum Ulm

Ärztlicher Direktor:

Prof. Dr. med. Dr. phil. Manfred Spitzer

Die Behandlung der Depression bei Demenzpatienten – eine systematische Literaturrecherche und Metaanalyse

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Sebastian Cyrano Benjamin Tobias

geboren in Mutlangen

Ulm, 2023

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Carlos Schönfeldt-Lecuona

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Denkinger

Tag der Promotion: 13.02.2025

Publikationshinweis:

Teile dieser Promotionsarbeit wurden im Nachhinein, nach Einreichen der Promotionsarbeit im Promotionssekretariat, in folgendem Fachartikel der Zeitschrift Psychiatry Research publiziert:

Lenouvel E, Tobias S, Mühlbauer V, Dallmeier D, Denkinger M, Klöppel S, Schönfeldt-Lecuona C (2024) Antidepressants for treating depression among older adults with dementia: A systematic review and meta-analysis. Psychiatry Res 340: 116114 https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.116114 [137]

Es handelt sich um einen Open-access-Artikel mit einer „Creative Commons CC-BY“-Lizenz (CC BY 4.0; https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). Daher dürfen die in dieser Promotionsarbeit enthaltenen Abbildungen Abb. 2, Abb. 3, Abb. 4, Abb. 5 und Abb. 6, die auch im Artikel der Zeitschrift Psychiatry Research des Elsevier-Verlages erschienen sind, für die Promotionsarbeit verwendet werden. Es ist keine gesonderte Genehmigung des Verlags erforderlich.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis S. I

Abkürzungsverzeichnis S. III

1. Einleitung S. 1

1.1 Inhaltlicher Hintergrund und aktueller Kenntnisstand S. 1

1.1.1 Epidemiologie S. 1

1.1.2 Definitionen S. 3

1.1.3 Klassifikationssysteme und diagnostische Instrumente S. 6

1.1.4 Therapie der Depression bei Demenzpatienten S. 10

1.2 Ziel der Studie S. 11

2. Material und Methoden S. 12

2.1 Suchstrategie und Durchsuchung der medizinischen Online-Datenbanken S. 12

2.2 Auswahl der relevanten Studien S. 13

2.2.1 Auswahlkriterien der Studien S. 14

2.2.2 Zielgrößen S. 16

2.3 Extraktion der Daten S. 17

2.3.1 Erhebung der Daten S. 17

2.3.2 Risk-of-Bias-Analyse S. 18

2.4 Statistische Auswertung S. 18

3. Ergebnisse S. 21

3.1 Qualitative Auswertung und deskriptive Analyse S. 21

3.1.1 Formale Ergebnisse des Such- und Screening-Prozesses S. 21

3.1.2 Inhaltliche Ergebnisse der inkludierten Studien S. 24

3.1.3 Qualitative Analyse und Zusammenschau der Ergebnisse S. 35

3.1.4 Limitationen der inkludierten Studien S. 42

3.1.5 Exkludierte Studien S. 49

3.2 Quantitative Auswertung und Metaanalyse S. 55

3.2.1 Quantitative Beschreibung S. 55

3.2.2 Metaanalyse S. 55
3.2.3 Subgruppenanalyse S. 59
4. Diskussion S. 65
4.1 Notwendigkeit der Arbeit S. 65
4.2 Abweichungen vom Studienprotokoll S. 65
4.3 Abgrenzung zu bereits vorhandenen systematischen Reviews S. 66
4.3.1 Stringente Auswahl der Diagnosekriterien S. 66
4.3.2 Umfassender Einschluss von Subgruppen S. 67
4.3.3 Spezielle Unterschiede zu einzelnen bestehenden Übersichtsarbeiten S. 68
4.4 Diskussion der Ergebnisse S. 74
4.4.1 Erkenntnisse aus den Ergebnissen S. 74
4.4.2 Limitation des verfügbaren Materials S. 75
4.4.3 Fehlendes Bewusstsein des Problems S. 77
4.4.4 Limitationen unserer Ergebnisse S. 78
4.4.5 Weitere Behandlungsansätze S. 79
4.5 Schlussfolgerung S. 82
5. Zusammenfassung S. 84
6. Literaturverzeichnis S. 86
Anhang S. 101
Danksagung S. 112
Lebenslauf S. 113

Abkürzungsverzeichnis

- AD: Alzheimer's Disease; Alzheimer-Erkrankung
- ADL: Activities of Daily Living; Aktivitäten des täglichen Lebens, Eigenschaften, die zu einer eigenständigen Lebensführung benötigt werden
- amb.: ambulant
- BPSD: Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia; behaviorale und psychologische Symptome der Demenz
- CDR: Clinical Dementia Rating Scale; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Beurteilung einer Demenz
- CGI: Clinical Global Impressions; Testinstrument zur Verfolgung der Wirkung einer Studienintervention
- CI: Confidence Interval; Konfidenzintervall, statistisches Maß
- CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; Leitlinie zur Auswertung randomisierter Studien
- CSDD: Cornell Scale for Depression in Dementia; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Erfassung einer Depression bei Demenzpatienten
- CSL: Prof. Dr. med. Carlos Schönfeldt-Lecuona
- DALY: Disability-adjusted life years; verlorene Lebensjahre aufgrund gesundheitlicher Beeinträchtigung oder frühzeitigen Versterbens
- DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen, Klassifikationssystem
- EL: Dr. med. Eric Lenouvel
- FTLD: frontotemporale Lobärdegeneration
- GDS: Geriatric Depression Scale; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Beurteilung einer Depression
- GRADE: Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation; Arbeitsgruppe zur Vereinheitlichung von Leitlinien-Empfehlungen
- HAM-D = HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Beurteilung einer Depression

- HIV: Humanes Immundefizienz-Virus
- ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Klassifikationssystem
- JB: Jatinder Bains
- JN: J. Craig Nelson
- KG: Kontrollgruppe
- MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Beurteilung einer Depression
- MAO-Hemmer: Monoaminoxidase-Hemmer; Gruppe von Antidepressiva
- MCI: Mild Cognitive Impairment; milde kognitive Störung
- MMSE: Mini Mental State Examination; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Bestimmung eines kognitiven Defizits
- N, n: Number; Anzahl
- NIA-AA: National Institute on Aging and Alzheimer's Association; Arbeitsgruppe für die Erstellung von Kriterien zur Diagnose einer Alzheimer-Erkrankung
- NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; Arbeitsgruppe für die Erstellung von Kriterien zur Diagnose einer Alzheimer-Erkrankung
- NPI: Neuropsychiatrisches Inventar; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Erfassung von Verhaltensstörungen bei Demenzpatienten
- PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses; Leitlinie zur Erstellung von systematischen Arbeiten und Metaanalysen
- RCT: Randomized controlled trial; randomisierte, kontrollierte Studie
- RD: Robert Dudas
- RKI: Robert-Koch-Institut
- SD: Standard Deviation; Standardabweichung, statistisches Maß
- SG: Studiengruppe
- SMD: Standard Mean Difference; statistisches Maß
- SMS: Serotonin-Modulatoren und -Stimulatoren; Gruppe von Antidepressiva

- SSNRI: Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren; Gruppe von Antidepressiva
- SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren; Gruppe von Antidepressiva
- ST: Sebastian Tobias
- stat.: stationär
- TCA: Trizyklische Antidepressiva; Gruppe von Antidepressiva
- TRD: Treatment-resistant depression; therapierefraktäre Depression
- UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkung; Nebenwirkung von Arzneimitteln
- VM: Dr. phil. Viktoria Mühlbauer
- VO: Vasiliki Orgeta
- YLD: Years lived with disability; durch gesundheitliche Einschränkungen verlorene Lebensjahre
- YLL: Years of life lost due to death; durch Tod verlorene Lebensjahre

1. Einleitung

1.1 Inhaltlicher Hintergrund und aktueller Kenntnisstand:

Depression und Demenz sind zwei Krankheitsbilder, die einen großen Stellenwert unter den Patienten im Alter von 65 Jahren und älter einnehmen. [134]
Sie führen zu einer Reduktion der Lebensqualität und zu einer Einschränkung der Funktionalität, die in einem Rückgang der Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) sichtbar wird und schließlich in einen Verlust der Fähigkeit zur eigenständigen Lebensführung mündet. [65, 121, 125]

1.1.1 Epidemiologie:

Die 12-Monats-Prävalenz für eine unipolare Depression liegt laut einer Studie aus dem Jahr 2014 bei 8,2% in Deutschland mit ca. 5,3 Millionen Erkrankten. [19, 46, 47]
Die Depression wird als die häufigste psychische Störung im höheren Alter beschrieben. [19, 115] Eine aktuelle Metaanalyse schätzt, dass die generelle Prävalenz einer Depression unter den Älteren bei bis zu 32% liegt. [132] In einer Querschnittsstudie aus China lag der Anteil der depressiven Patienten unter den Bewohnern von Pflegeheimen bei 26,9%. [124]

Eine aktuelle Hochrechnung gibt an, dass in Deutschland im Jahr 2021 ca. 1,8 Millionen Menschen mit einer Demenz lebten. [17] Davon waren ungefähr 1,7 Millionen Menschen im Alter von 65 Jahren oder älter. „Etwa zwei Drittel der Betroffenen waren Frauen“ (Blotenberg et al. 2023, S. 473). [17] Die Inzidenz wird von der Studiengruppe auf 360.000 bis 440.00 neue Fälle in Deutschland im Jahr 2021 geschätzt.
Eine weitere Metaanalyse berichtet von einer Prävalenz der Demenz jeglicher Ursache von 5% in der Altersgruppe der 65- bis 74-Jährigen mit beinahe einer Verdopplung der Zahlen alle fünf Jahre. [21]

Das Robert-Koch-Institut (RKI) führte von 2018 bis 2021 eine groß angelegte Untersuchung der nationalen Krankheitslast über das Förderprojekt „BURDEN 2020“ durch und stellte hierbei den Einfluss verschiedener Erkrankungen auf die hierdurch verlorenen Lebensjahre in Deutschland dar. [96] Als Indikatoren wurden hierbei die YLD (Years lived with disability; „durch gesundheitliche Einschränkungen verlorene Lebensjahre“; Wengler et al. 2023, S. 3) [96], die YLL (Years of life lost due to death; „durch Tod verlorene Lebensjahre“; Wengler et al. 2023, S. 4) [96] und die summierende DALY (Disability-adjusted life years; „verlorene Lebensjahre aufgrund gesundheitlicher Beeinträchtigung oder frühzeitigen Versterbens“; Wengler et al. 2023, S. 3) [96] verwendet.

Hierbei liegen bei den YLD die depressiven Störungen bei den Frauen auf Rang 4 und bei den Männern auf Rang 8. [96] Die Demenzerkrankungen nehmen bei den YLL Rang 5 unter den Frauen und Rang 11 unter den Männern ein. [96] Bei den DALY fallen Demenzerkrankungen bei den Frauen auf Rang 5 und bei den Männern auf Rang 11 sowie depressive Störungen entsprechend auf Rang 11 und 15. [96]

Die folgende Abbildung zeigt einen Vergleich der DALY von Depression und Demenz und wurde mittels des Online-Visualisierungstools des RKI erstellt. [100]

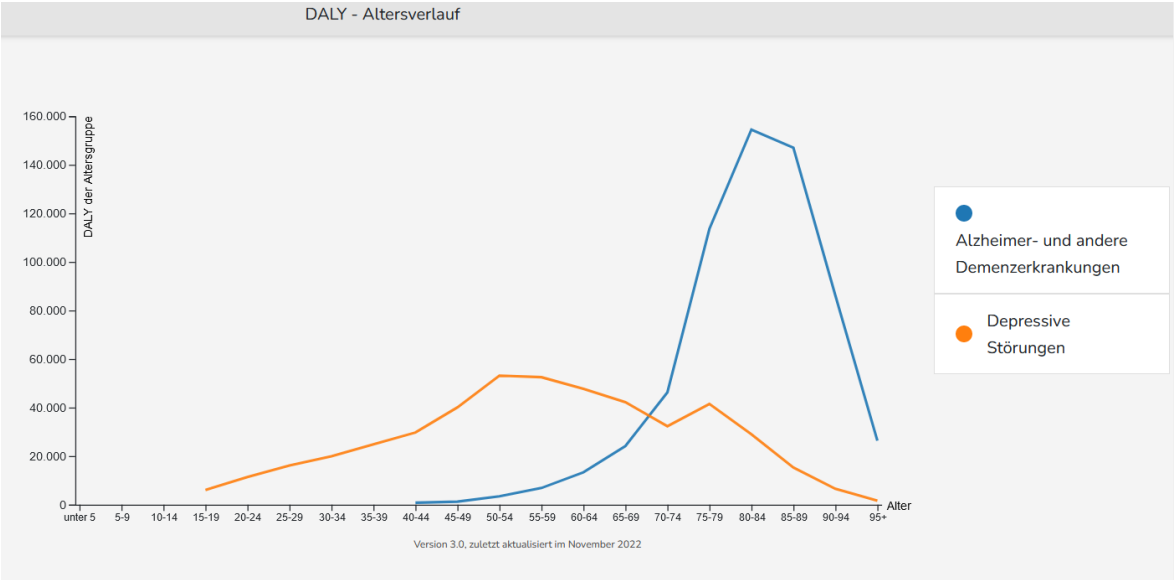

Abb. 1: DALY für depressive Störungen und Alzheimer- oder andere Demenzerkrankungen für Frauen und Männer gesamt unter Auftrennung der Altersgruppen in Deutschland (Level 3) nach „BURDEN 2020“ (RKI), Abbildung erstellt mittels des Online-Visualisierungs-Tools des RKI [100];
DALY: Disability-adjusted life years; verlorene Lebensjahre aufgrund gesundheitlicher Beeinträchtigung oder frühzeitigen Versterbens; RKI: Robert-Koch-Institut

Hinzu kommt auch ein großer ökonomischer Einfluss der beiden Krankheitsbilder: So wurden im Jahr 2010 in Deutschland direkte Kosten von 4,6 Milliarden Euro beschrieben, die durch die Behandlung von depressiven Erkrankungen verursacht wurden; die indirekten Kosten durch fehlende Erwerbstätigkeit werden als noch höher beziffert. [57] Die durch Demenzerkrankungen bedingten Kosten in Deutschland wurden im Jahr 2016 mit 73 Milliarden Euro angegeben; diese sind wesentlich auch durch indirekte Kosten, die in Folge der Pflege durch Angehörige entstehen, mitbedingt. [72]

Depression und Demenz können sowohl singulär unabhängig voneinander als auch simultan in Komorbidität auftreten.
Die Prävalenz einer Major Depression unter den Patienten mit einer Alzheimer-Demenz wird auf bis 25% beschrieben, bei Hinzunahme der Minor Depression liegt die Zahl sogar bei bis zu 30%. [68, 136]
Die hohen Prävalenzen verdeutlichen, wie wichtig es ist, eine Depression bei Demenzkranken richtig erkennen und entsprechend behandeln zu können.

Dabei wird bei Patienten, die an einer Depression leiden, eine erhöhte Inzidenz für das Auftreten einer Demenz beobachtet [15], sodass sich die Frage stellt, ob das Vorhandensein einer Depression als ein Risikofaktor für die Entstehung einer Demenz gesehen werden kann. [90] Gleichermaßen gibt es aber auch Hinweise darauf, dass die Entwicklung einer Depression als die Folge einer Demenz auftreten kann. [1] Zusätzlich kann das Vorliegen einer Depression in manchen Fällen sogar als das erste Anzeichen einer beginnenden Demenz gewertet werden. [56]

1.1.2 Definitionen:

Zum Verständnis der verwendeten Nomenklatur werden im Folgenden einige wesentliche Definitionen der relevanten Krankheitsbilder dargestellt.

1.1.2.1 Depression und Dysthymia:

Die aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie „Unipolare Depression“ nennt folgende Definition der Depression:
„Depressionen sind psychische Störungen, die durch einen Zustand deutlich gedrückter Stimmung, Interesselosigkeit und Antriebsminderung über einen längeren Zeitraum gekennzeichnet sind“ (BÄK et al. 2022, S. 18). [19]
Je nach zeitlichem Auftreten wird u.a. zwischen dem Vorliegen einer akuten depressiven Episode, einer rezidivierenden depressiven Störung und einer chronischen depressiven Störung unterschieden. [19]
Zur Diagnosestellung einer depressiven Episode wird das Vorhandensein bestimmter Symptome erfasst. So differenziert beispielsweise die ICD-10 drei Hauptsymptome (depressive Stimmung, Interessenverlust und verminderter Antrieb) von sieben Zusatzsymptomen (Selbstwertverlust, pathologische Schuldgefühle, wiederkehrende Todes- oder Suizidgedanken oder suizidales Verhalten, verminderte Konzentrationsfähigkeit, psychomotorische Veränderungen, Schlafstörungen und Appetitstörungen), anhand deren Vorhandensein oder Fehlen der Schweregrad der Depression bestimmt werden kann. [19]
Die Symptome einer Depression müssen laut ICD-10 für mindestens 2 Wochen oder länger bestehen. [19] Zudem müssen andere Ursachen der Beschwerden und eine organische Genese differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden. [19]

Die kognitiven Störungen, die als Folge der Depression auftreten können, sind teilweise von so gravierendem Ausmaß, dass in früheren Publikationen manchmal von einer „depressiven Pseudodemenz“ gesprochen wurde, also von Veränderungen, die dem Bild einer Demenz ähneln, ohne dass eine tatsächliche zerebrale Schädigung im Sinne einer Demenz vorliegt. [128] Die Symptome sind hierbei reversibel, wenn die Depression rückläufig ist, was das Krankheitsbild von einer wahrhaften Demenz unterscheidet. [128]

Die Dysthymia, eine „mindestens seit zwei Jahren bestehende (chronifizierte) depressive Verstimmung“ (BÄK et al. 2022, S. 34) [19], unterscheidet sich in Abgrenzung zur depressiven Störung dadurch, dass die depressive Symptomatik in diesem Fall „nicht

ausreichend schwer [ist], um die Kriterien für eine leichte oder mittelgradige (rezidivierende) depressive Störung zu erfüllen“ (BÄK et al. 2022, S. 34). [19]

1.1.2.2 Demenz und Mild Cognitive Impairment (MCI):

Auch für die Nomenklatur der Demenz soll im Folgenden die ICD-10-Diagnose zitiert werden:
„Demenz […] ist ein Syndrom als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns mit Störung vieler höherer kortikaler Funktionen, einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache, Sprechen und Urteilsvermögen im Sinne der Fähigkeit zur Entscheidung. Das Bewusstsein ist nicht getrübt. Für die Diagnose einer Demenz müssen die Symptome nach ICD über mindestens 6 Monate bestanden haben […]“ (Jessen et al. 2016, S.10). [30, 33]
Dabei können der Demenz als Syndrom verschiedene ursächliche Erkrankungen zu Grunde liegen. Der Großteil geht hierbei auf die Alzheimer-Erkrankung zurück (50-70%), an zweiter Stelle liegt die vaskuläre Demenz mit 15-25% der Fälle. [30, 97] Seltenere Demenzformen sind die frontotemporale Demenz, die Demenz bei M. Parkinson und die Lewy-Körperchen-Demenz. [30, 133]
Auf molekularer Ebene wird ein Zusammenhang zwischen einem Mangel des Neurotransmitters Acetylcholin und dem Auftreten einer Alzheimer-Demenz beschrieben. [74] Hierin liegt die Anwendung der Acetylcholin-Esterase-Inhibitoren Rivastigmin, Galantamin und Donepezil zur Behandlung einer Demenz begründet, die den Acetylcholin-Spiegel auf enzymatische Weise erhöhen und so das cholinerge Defizit reduzieren sollen. [30]

In Abgrenzung zur manifesten Demenz wird die milde kognitive Störung (Mild Cognitive Impairment, MCI) als eine „subjektive und objektivierbare kognitive Einbuße bei erhaltener Alltagskompetenz“ (Jessen et al. 2016, S. 105) [30] beschrieben und kann als „Prodromal- oder Risikosyndrom einer Demenz“ verstanden werden (Jessen et al. 2016, S. 105). [30] Das Risiko für das Fortschreiten zu einer Demenz wird auf bis zu 9,6% pro Jahr angegeben. [30, 73] MCI-Patienten, die zusätzlich an einer Depression erkrankt sind, weisen laut manchen

Studien eine höhere Konversionsrate in eine Demenz auf als MCI-Patienten ohne Depression. [15, 75]

1.1.2.3 Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD):

Im Rahmen einer Demenzerkrankung kommt es nicht nur zum Verlust von kognitiven Fähigkeiten, sondern auch zum Auftreten verschiedener Begleitsymptome. Diese können unter dem englischen Terminus „Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia“ (BPSD) subsummiert werden und umfassen Veränderungen im Verhalten (z.B. Agitation, Aggression) und psychologischen Wahrnehmen (z.B. Depression, Angst) der Patienten. [30] Diese neuropsychiatrischen Symptome betreffen über 60% der Patienten mit einer Alzheimer-Demenz. [67]
Auffälligkeiten auf dem Gebiet der BPSD werden häufig unter Verwendung des sogenannten Neuropsychiatrischen Inventars (NPI), eines neuropsychiatrischen Testverfahrens mit zwölf Untereinheiten, festgehalten. [30] In vielen pharmakologischen Studien werden Symptomveränderungen bei Demenzpatienten unter Therapie anhand des NPIs beurteilt. Dabei gilt es allerdings zu beachten, dass das Vorhandensein von depressiven Symptomen im Rahmen einer Demenz und deren Messung über den NPI nicht zwangsläufig mit dem Vorhandensein einer manifesten Depression nach ICD- oder DSM-Kriterien gleichzusetzen ist und oftmals auch subklinische affektive Veränderungen, die nicht die Diagnose einer Depression im eigentlichen Sinne erfüllen, miterfasst werden.

1.1.3 Klassifikationssysteme und diagnostische Instrumente:

Es sind verschiedene psychiatrische Klassifikationssysteme vorhanden, um die Diagnose einer Depression oder Demenz entsprechend stellen zu können. Diese werden in regelmäßigen Abständen überarbeitet und an den aktuellen Forschungsstand angepasst. Derzeit werden hierfür die 11. Auflage der „International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems“ (ICD) und die 5. Fassung des „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM) verwendet. [10, 130]

Beide Klassifikationssysteme gebrauchen eine ähnliche Definition der Depression: „[a] clinical syndrome, defined by presence of a number of clinical features, but not requiring a specific etiology, and acknowledging the possibility of both psychological and biological causative factors in a somewhat Meyerian way“ (Paykel 2008, S. 280). [92] Es wird eine Untergliederung des Schweregrads der Depression in die Stufen „mild“, „moderat“ und „schwer“ vorgenommen. [92] Dabei stratifiziert das DSM-V den Schweregrad anhand der Anzahl der Symptome, während die ICD-11 sich am Grad der Beeinträchtigung orientiert. [111] Es werden auch ähnliche Konzepte der Demenz als neurokognitive Erkrankung bei beiden Manualen verwendet. Das Alter der Patienten findet dabei weder in der Diagnosestellung der Depression noch der Demenz Eingang.

Mit der Weiterentwicklung der diagnostischen Testverfahren wurde auch ständig die Definition der Depression angepasst. So haben häufig verwendete Depressionsskalen wie die Geriatric Depression Scale (GDS) Eingang in die Schweregrad-Einteilung der Depression in den Klassifikationssystemen gefunden. [53, 131]

Neben den in ICD und DSM enthaltenen Diagnose-Richtlinien existieren für die Alzheimer-Demenz zwei weitere diagnostische Instrumente, die von den Arbeitsgruppen der National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) und der National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA) entwickelt wurden. [30] Hier fließen neben rein klinischen Kriterien auch laborchemische und bildgebungstechnische Marker in die Einschätzung ein, sodass in Summe eine Angabe über die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Alzheimer-Erkrankung getroffen werden kann. [30]
Nachfolgend werden in Tab. 1 die Kriterien für das Vorliegen einer Alzheimer-Demenz nach NIA-AA aufgeführt:

Tab. 1: Kriterien der Alzheimer-Demenz nach NIA-AA (Mc Khann 2011; entnommen aus Jessen et al. 2016, S. 12 f.) [30, 70];

HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; NIA-AA: National Institute on Aging and Alzheimer's Association; Arbeitsgruppe für die Erstellung von Kriterien zur Diagnose einer Alzheimer-Erkrankung

Wahrscheinliche Demenz bei Alzheimer-Krankheit:

1. [Erfüllung der allgemeinen Demenzkriterien nach NIA-AA]
2. Langsamer Symptombeginn über Monate bis Jahre
3. Eindeutige anamnestische oder beobachtete kognitive Verschlechterung
4. Erste und deutliche Symptome sind
    a. anamnestische Variante (häufigste Form): Defizit der episodischen Gedächtnisfunktionen, zusätzlich sollte ein Defizit in einer weiteren […] Domäne […] bestehen
    b. non-anamnestische Varianten
        - sprachbezogene Variante
        - visuell-räumliche Variante
        - exekutive Variante

Ausschlusskriterien:

1. Substanzielle zerebrovaskuläre Erkrankung (Schlaganfall mit zeitlicher Verbindung zum Beginn der kognitiven Störung oder multiple oder große Infarkte oder schwere Veränderungen der weißen Substanz[])]
2. Deutliche Symptome für die Lewy-Körperchen-Demenz
3. Deutliche Symptome der frontotemporalen Demenz
4. Hinweis für andere Ursachen der kognitiven Störung

Mögliche Demenz bei Alzheimer-Krankheit:

1. Atypischer Verlauf […]: Typische kognitive Symptomausprägung, aber plötzlicher Beginn oder nicht ausreichende anamnestische Angaben zum Verlauf der kognitiven Verschlechterung oder nicht ausreichende objektive […] Dokumentation der Verschlechterung.
2. Ätiologisch gemischte klinische Präsentation: Typische Symptomausprägung, aber mit zerebrovaskulärer Erkrankung (Schlaganfall mit zeitlicher Verbindung zum Beginn der kognitiven Störung oder multiple oder große Infarkte oder schwere Veränderungen der weißen Substanz) oder zusätzlich deutliche Symptome der Lewy-Körperchen-Demenz oder zusätzlich Hinweis für andere Erkrankungen oder Medikamenteneinnahmen mit erheblichen Effekten auf die Kognition.

Fortsetzung Tab. 1: Kriterien der Alzheimer-Demenz nach NIA-AA (Mc Khann 2011; entnommen aus Jessen et al. 2016, S. 12 f.) [30, 70];

HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; NIA-AA: National Institute on Aging and Alzheimer's Association; Arbeitsgruppe für die Erstellung von Kriterien zur Diagnose einer Alzheimer-Erkrankung

Demenz, wahrscheinlich nicht durch die Alzheimer-Krankheit bedingt:
1. Klinische Kriterien für die Demenz bei Alzheimer-Krankheit treffen nicht zu.
2a. Klinische Kriterien für die wahrscheinliche oder mögliche Demenz bei Alzheimer-Krankheit treffen zu, es liegen aber ausreichende Hinweise für eine andere Ursache der Demenz vor (z.B. HIV-Demenz, M. Huntington).
2b. Klinische Kriterien einer möglichen Demenz bei Alzheimer-Krankheit treffen zu, aber sowohl die Amyloid-Marker als auch die Marker für neuronale Schädigung sind negativ.

Zunehmende Aufmerksamkeit gewinnen Biomarker in der Zwischenzeit auch beim Themenfeld Depression. So wird diskutiert, ob es künftig möglich sein wird, bestimmte Hormone, Proteine oder Signalmoleküle, die im Liquor nachgewiesen werden können, diagnostisch oder prognostisch einzusetzen. [4] Beispielsweise konnte bei einer proteomischen Untersuchung ein signifikant erniedrigter Spiegel an verschiedenen Liquor-Proteinen bei Patienten mit einer Major Depression im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe nachgewiesen werden. [5] Ebenso gibt es Überlegungen, ob ein veränderter mitochondrialer Energiestoffwechsel an der Genese einer Depression beteiligt sein könnte. [49]

Zur Beurteilung der Symptomausprägung bei Patienten und zur Objektivierung des Schweregrades der Erkrankung stehen sowohl für die Depression als auch für die Demenz verschiedene neuropsychiatrische Testverfahren zur Verfügung. Dabei kann zwischen psychometrischen Untersuchungen zur Selbst- und Fremdbeurteilung unterschieden werden. [19]

Für die Diagnostik der Depression werden neben der oben beschriebenen GDS unter anderem die Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D = HDRS) und die Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) verwendet. [19]

Zur Objektivierung eines kognitiven Defizits ist die Mini Mental State Examination (MMSE) weit verbreitet. [39] Die Clinical Dementia Rating Scale (CDR) wird zur Detektion und Schweregrad-Einteilung einer Alzheimer-Demenz verwendet. [79]

Für die spezifische Einschätzung des Vorliegens einer Depression bei Demenzpatienten wurde 1988 von Alexopoulos et al. die Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD) entwickelt, der sich aus Elementen der Selbst- und Fremdbeurteilung zusammensetzt. [6]
Die Wirkung einer Intervention auf Probanden kann generell mittels des Instruments der Clinical Global Impressions (CGI) verfolgt werden; dabei werden die Komponenten CGI Improvement, die eine Änderung von Symptomen datiert, und CGI Severity, die den Schweregrad der Erkrankung erfasst, unterschieden. [20]

1.1.4 Therapie der Depression bei Demenzpatienten:

Die Auswahl des Therapieverfahrens einer Depression hängt gewöhnlicherweise vom Schweregrad der Erkrankung ab: Eine milde Depression wird in der Regel zunächst mit Maßnahmen der Psycho-Edukation, Schulungen zum Selbstmanagement oder einer Psychotherapie behandelt, wohingegen bei moderaten bis schweren Verlaufsformen der Einsatz von medikamentöser antidepressiver Therapie und Psychotherapie als Mittel der Wahl gilt. [52] Der Gebrauch von Antidepressiva zur Behandlung einer Depression gilt als zentraler Therapie-Baustein, der Nutzen in Bezug auf einen Rückgang der depressiven Symptomatik im Vergleich zu Placebo wurde in zahlreichen Metaanalysen bestätigt. [9, 25]

Im Gegenzug dazu wurde die Wirksamkeit von Antidepressiva bei depressiven Patienten, die gleichzeitig auch an einer Demenz erkrankt sind, bislang nicht gesichert bestätigt. Immer wieder werden kontroverse Debatten geführt, ob eine Psychopharmakotherapie bei Demenzpatienten zur Behandlung von depressiven Symptomen eingesetzt werden sollte oder nicht.
Einzelne Studien behaupten, dass ein Einsatz von Antidepressiva die depressiven Symptome bei diesem Patientenkollektiv sogar verschlechtern könnte. [81] Des Weiteren konnte eine aktuelle Cochrane-Untersuchung aufgrund eines Mangels an vorhandenen Studien keine gesicherte Evidenz für den Einsatz von Antidepressiva bei Demenz-Patienten nachweisen. [34]
Alle diese Ergebnisse weichen von der landläufig verbreiteten Tendenz ab, eine Depression bei Älteren mit Antidepressiva zu behandeln. [11] Iden e.a. berichten beispielsweise davon,

dass in einer Untersuchung in Norwegen 44% der betrachteten Langzeitpflegepatienten mit Antidepressiva behandelt wurden, aber nur 28% eine gesicherte Depression aufwiesen. [44]

Andererseits kommt eine weitere Studie zu dem Ergebnis, dass depressive Patienten mit einer MCI, die über einen längeren Zeitraum (> 4 Jahre) mit Antidepressiva aus der Gruppe der SSRI behandelt wurden, eine signifikante Verzögerung des Fortschreitens der MCI in eine manifeste Alzheimer-Demenz um 3 Jahre aufweisen im Vergleich zu Patienten mit einer kürzeren Behandlungsdauer, einer Anwendung von anderen Antidepressiva oder ohne antidepressive Pharmakotherapie. [15]

Die Relevanz dieses Themas wird am jährlichen Zuwachs der wissenschaftlichen Neupublikationen auf diesem Gebiet sichtbar. [123] Deshalb ist eine erneute Datenerhebung zur Erfassung des aktuellen Forschungsstandes notwendig, um die Evidenz des Einsatzes von Antidepressiva bei depressiven Demenzpatienten zu überprüfen.

Die vorliegende systematische Untersuchung soll primär die Wirksamkeit einer Psychopharmakotherapie auf die depressive Symptomatik von depressiven Demenzpatienten untersuchen. Zusätzlich sollen sekundäre Einflüsse auf den kognitiven Zustand, die Funktionalität und die Lebensqualität der Probanden unter medikamentöser Therapie erhoben werden.

1.2 Ziel der Studie:

Das Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit verschiedener Medikamente aus dem Bereich der Psychopharmaka bei Demenzpatienten, die zusätzlich auch an einer Depression erkrankt sind, zu untersuchen.

Dabei soll durch die Einbeziehung verschiedener Wirkstoffklassen von Psychopharmaka, unterschiedlicher Formen von Demenzerkrankungen und einer Differenzierung nach dem Schweregrad der Depression und Demenz eine systematische Übersicht über den aktuellen Forschungsstand erarbeitet werden.

So soll eine Aussage über die bestmögliche medikamentöse Therapie der Depression bei Demenzpatienten ermöglicht werden, um eine entsprechende Therapieempfehlung abgeben zu können.

2. Material und Methoden

2.1 Suchstrategie und Durchsuchung der medizinischen Online-Datenbanken:

Im Vorfeld der Arbeit wurde von der Ethikkommission der Universität Ulm bestätigt, dass ein gesondertes Ethikvotum für die Studie nicht notwendig sei, da es sich bei dem Forschungsprojekt um eine reine Literaturarbeit handelt. Das Schreiben der Ethikkommission ist im Anhang der Arbeit angefügt.

Zu Beginn der Studie wurde eine Literatur-Suchstrategie erstellt, um möglichst alle bereits bestehenden Arbeiten zum Thema „Depression bei Demenz“ aufzufinden. Einige Details bei der Erarbeitung der Suchstrategie wurden zusätzlich mit einem Expertengremium diskutiert. Dieses setzte sich aus Prof. Dr. med. Carlos Schönfeldt-Lecuona (Psychiatrie, Universitätsklinikum Ulm), Dr. phil. Viktoria Mühlbauer (Pharmazie, ehemals Agaplesion Bethesda Klinik Ulm), Prof. Dr. med. Christine von Arnim (Neurologie, Universität Göttingen, ehemals Universitätsklinikum Ulm) und Prof. Dr. med. Stefan Klöppel (Alterspsychiatrie und Psychotherapie, Universität Bern) zusammen, die auf jahrelange wissenschaftliche und klinische Erfahrung im Bereich der Gerontopsychiatrie zurückblicken können.

Mit dieser Suchstrategie wurden verschiedene medizinische Online-Datenbanken - Medline, Embase und Central (Cochrane Central Register of Controlled Trials) - auf ihre relevanten Ergebnisse hin durchsucht.

In die Suche wurden verschiedene Begriffe und Synonyme zu den Themenfeldern „Depression“, „Demenz“ und „Pharmakotherapie“ einbezogen und die jeweiligen Blöcke entsprechend miteinander verknüpft, um die passenden Arbeiten aufzufinden. Im Anschluss wurden die Ergebnisse mit einem für die jeweilige Datenbank spezifischen Filter („Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for Identifying Randomized Trials in Medline“ [62]; „Sensitivity Maximizing Strategy for Embase“ [129]) auf randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) hin eingegrenzt. Duplikate wurden ausgeschlossen. [137]

Die genaue Suchstrategie für Medline ist exemplarisch im Anhang dieser Arbeit zu finden.

2.2 Auswahl der relevanten Studien:

Die Ergebnisse der Suche in den medizinischen Datenbanken wurden mit Hilfe des Literaturorganisationsprogrammes Covidence verwaltet (gegründet 2014, seit 2015 Partner von Cochrane; betrieben von der „Veritas Health Innovation Ltd“, Level 10, 446 Collins Street Melbourne VIC 3000, Australien). [120] Dieses Tool ermöglichte es, die jeweiligen Titel und Abstracts der erfassten Artikel systematisch zu überprüfen, zu selektieren und die Ergebnisse nach ihrer Relevanz zu sortieren.

Die Titel und Abstracts der primären Resultate wurden von zwei unabhängigen Reviewern (ST und VM) auf ihre inhaltliche Relevanz hin überprüft. Konflikte bei der Bewertung des Materials wurden durch Diskussion und gegebenenfalls durch Hinzunahme eines dritten Reviewers (CSL; 2:1-Entscheidungsprozedur) gelöst. Die Einschlusskriterien für die Studien wurden in Zusammenarbeit mit dem oben genannten Expertengremium (siehe Kapitel 2.1) unter Hinzunahme der Einschätzungen von Prof. Dr. med. Michael Denkinger (Geriatrie, Agaplesion Bethesda Klinik Ulm) und PD Dr. med. Dhayana Dallmeier (Forschungsabteilung, Agaplesion Bethesda Klinik Ulm) abgestimmt und strikt festgelegt.

Es wurden keine Einschränkungen des Suchzeitraums vorgenommen. Alle Ein- und Ausschlusskriterien wurden im Vorfeld in einem Studienprotokoll festgehalten. [116] Diese sind im Detail in Kapitel 2.2.1 aufgeschlüsselt.

Die thematisch passenden Artikel wurden dann in die weitere Auswahl eingeschlossen und die zugehörigen Volltexte beschafft, sodass diese Arbeiten auf die untenstehenden Auswahlkriterien hin überprüft werden konnten. Studien, die die genannten Merkmale nicht aufweisen konnten, wurden ausgeschlossen.

Die selektierten Ergebnisse konnten dann letztendlich zur Extraktion des Datenmaterials verwendet werden. [137]

Der Auswahlvorgang wurde entsprechend den Empfehlungen der PRISMA-Arbeitsgruppe (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) von 2011 in einem Flussdiagramm dargestellt und dokumentiert. [62, 91, 135]

2.2.1 Auswahlkriterien der Studien:

Beim Screening-Vorgang wurden die vorausgewählten Studien hinsichtlich der folgenden Merkmale in Hinblick auf einen Einschluss in die vergleichende Arbeit beurteilt:

2.2.1.1 Studientypen:

Es wurden ausschließlich randomisierte, kontrollierte Studien zum Thema „Pharmakotherapie der Depression bei Demenz“ in die vergleichende Arbeit eingeschlossen.
Bereits vorhandene Metaanalysen und systematische Reviews wurden genutzt, um eventuelle zusätzlich existierende RCTs aufzufinden. [137]

2.2.1.2 Studienpopulation:

Die identifizierten RCTs wurden eingeschlossen, wenn beim verwendeten Patientenkollektiv sowohl die Diagnose einer Depression als auch die Diagnose einer Demenz gestellt worden sind.
Die depressive Episode oder rezidivierende depressive Störung musste dabei nach den Kriterien von ICD-10 oder DSM-5 und ihren jeweiligen Vorgängerversionen bei allen Probanden diagnostiziert worden sein. Es wurde jeder Schweregrad der diagnostizierten Depression (leicht, mittelgradig und schwer nach ICD bzw. Minor und Major Depression nach DSM) zugelassen. Bipolare Depressionen, depressive Anpassungsstörungen oder nicht näher klassifizierte bzw. sekundäre depressive Syndrome (z.B. infolge eines Apoplex oder zerebralen Tumors) wurden ausgeschlossen.
Ebenso musste bei allen Patienten die Demenz nach ICD oder DSM bzw. nach NINCDS-ADRDA oder NIA-AA diagnostiziert worden sein. Dabei wurden die Alzheimer-Demenz, die vaskuläre Demenz, die frontotemporale Lobärdegeneration (FTLD), die Parkinson-Demenz, die Lewy-Körperchen-Demenz und Mischformen dieser Entitäten berücksichtigt. Auch hier wurden alle Schweregrade einer gesicherten Demenz eingeschlossen. [137]

2.2.1.3 Interventionsformen und Vergleichsgruppen:

Als Intervention wurde die medikamentöse Therapie mit einem oder mehreren Präparaten der Wirkstoffklassen der Antidepressiva (ATC-Index: N06A, N05CH), Antidementiva (N06D), Neuroleptika (N05A) und Benzodiazepine (N05BA, N05CD, N05CF) zugelassen. Des Weiteren wurden Studien mit den Phasenstabilisatoren Lithium (N05AN), Valproat (N03AG01), Lamotrigin (N03AX09), Carbamazepin (N03AF01) und Gabapentin (N02BF01) eingeschlossen. [41]
Die Arzneimittel mussten zum Zeitpunkt der Analyse in Europa oder den USA auf dem Markt sein. Zur Kontrolle der Intervention konnte die Behandlung mit Placebo oder anderen Pharmakotherapeutika der oben genannten Gruppen dienen. [137]

2.2.1.4 Weitere Ein- und Ausschlusskriterien:

Identifizierte Studien, die auf Deutsch, Englisch, Französisch, Italienisch oder Spanisch publiziert worden sind, wurden eingeschlossen. Studien, die in anderen Sprachen veröffentlicht worden sind, wurden ausgeschlossen.
Ausschließlich randomisierte, kontrollierte Studien (mit Placebo- oder Vergleichsgruppe) wurden inkludiert. Kohortenstudien, quasiexperimentelle Studien, Fall-Kontroll-Studien, Fallserien und Expertenmeinungen sowie Versuche am Tier wurden nicht berücksichtigt.
Ausgeschlossen wurden zudem alle Studien, bei denen die Diagnose der Depression oder der Demenz beim entsprechenden Patientenkollektiv ausbleibend war oder nicht eindeutig nach den oben genannten Kriterien erfolgt oder dokumentiert worden ist.
Ferner wurden Studien an Patienten, deren depressive Symptomatik nicht primär psychiatrisch (z.B. Schilddrüsenfunktionsstörungen, Menopause) oder deren neurokognitive Störung nicht primär dementiell bedingt waren (z.B. Folgen eines Schädel-Hirn-Traumas oder ischämischen Insults, Delir) nicht eingeschlossen.
Ebenso wurden Studien an Patienten mit Dysthymia oder MCI ausgeschlossen. Studien an Patienten mit anderen psychiatrischen (z.B. Suchterkrankungen bzw. schädlicher Gebrauch psychotroper Substanzen, schizophrene Erkrankungen, bipolar-affektive Störungen, neurotische Störungen, Intelligenzstörungen) und neurologischen Erkrankungen (z.B. Epilepsie) wurden ebenfalls nicht berücksichtigt.

Des Weiteren wurden auch Studien ausgeschlossen, in denen die Patienten mit Arzneimitteln behandelt worden sind, deren Zulassung erloschen ist oder deren Vermarktung eingestellt wurde, deren therapeutischer Nutzen nicht gesichert ist oder die sich noch in der klinischen Entwicklung befinden. Auch Studien zur Behandlung mit Gen-, Immun- oder Hormonersatztherapie sowie Stimulations- oder Trainingsverfahren wurden exkludiert. [137]

2.2.2 Zielgrößen:

Folgende Zielgrößen wurden zur vergleichenden Beurteilung der ausgewählten Studien bestimmt:

2.2.2.1 Primäres Outcome:

Den primären Endpunkt der vergleichenden Analyse bildete die Veränderung der depressiven Symptomatik der Patienten. Falls in den jeweiligen Studien eine Remission beschrieben worden ist, wurde diese miterfasst.
Es sollte, wenn dies vom Datenmaterial her möglich war, bei der Auswertung im Rahmen von Subgruppenanalysen zwischen den verschiedenen Schweregraden der Depression und den verschiedenen Schweregraden und Formen der Demenz unterschieden werden.
Zur Verlaufsbeobachtung wurden die in den jeweiligen Studien verwendeten anerkannten neuropsychiatrischen Testverfahren zur Eigen- und Fremdbeurteilung herangezogen. [137]

2.2.2.2 Sekundäres Outcome:

Als sekundäre Endpunkte sollten die Veränderung der kognitiven Leistung und bestimmte Parameter zur Beurteilung von Funktionalität und Lebensqualität der Probanden dienen.
Zudem wurden, falls vorhanden, Daten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Mortalität und weiteren relevanten Endpunkten erhoben.

Wenn in den Primärstudien mehr als eine Messskala zur Erfassung der primären oder sekundären Endpunkte verwendet wurde, wurde für die quantitative Auswertung die am meisten konsistente Skala davon ausgewählt. [137]

2.3 Extraktion der Daten:

Die Extraktion der Daten erfolgte durch zwei unabhängige Reviewer (ST und EL). Konflikte bei der Auswertung des Materials wurden durch Diskussion und gegebenenfalls durch Hinzunahme eines dritten Reviewers (CSL; 2:1-Entscheidungsprozedur) gelöst. [137]

2.3.1 Erhebung der Daten:

Folgende Daten wurden aus den selektierten Studien erhoben [64]:

- Autor, Herkunftsland, Setting und Kontext der Studien sowie Zeitpunkt der Veröffentlichung
- Anzahl, Alter und Geschlechterverteilung der Probanden sowie Form und Schweregrad von Depression und Demenz
- Art der pharmakotherapeutischen Intervention inkl. Dosierung, Applikationsform und -dauer sowie Art der Kontrolle
- Baseline- und Endpunktdaten der neuropsychiatrischen Untersuchungen zu Depression und Kognition sowie ggf. Funktionalität und Lebensqualität vor und nach der jeweiligen Intervention
- Nebenwirkungen (Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse, behandlungsassoziierte Nebenwirkungen, schwerwiegende Ereignisse, Suizidversuche, Todesfälle)
- Ergebnis der Intervention (Vorhandensein einer statistischen Signifikanz) [137]

2.3.2 Risk-of-Bias-Analyse:

Die ausgewählten Studien wurden auf ihr Bias-Risiko hin überprüft. Dabei erfolgte eine Beurteilung anhand des sogenannten „Cochrane Collaboration´s Tool for Assessing Risk of Bias“ [18] unter Beachtung der folgenden möglichen Fehlerquellen:

- Selection Bias (Überprüfung der Erzeugung einer Randomisationssequenz und der Geheimhaltung der Zuteilung)
- Performance Bias (Überprüfung der doppelten Verblindung von Studienteilnehmern und Versuchsleitern)
- Detection Bias (Überprüfung der verblindeten Auswertung der Studienergebnisse)
- Attrition Bias (Überprüfung, ob Daten von Endpunkten fehlen)
- Reporting Bias (Überprüfung, ob die Berichterstattung selektiv erfolgt ist)
- sonstige Möglichkeiten von Bias

Die Studien wurden hierbei einem hohen, niedrigen oder unklaren Bias-Risiko zugeteilt. [137]

2.4 Statistische Auswertung:

Die Auswertung und Darstellung der Ergebnisse erfolgten auf Grundlage des Cochrane-Handbuchs und der PRISMA- und CONSORT-Empfehlungen (Consolidated Standards of Reporting Trials). [76, 108]
Anhand der RCTs, die alle notwendigen Daten enthielten, wurde eine Metaanalyse durchgeführt. Die übrigen Studien wurden rein deskriptiv ausgewertet.
Es wurde versucht, fehlende Daten bei den Primärautoren der jeweiligen Studien anzufordern.
Zur statistischen Auswertung wurde das Programm Review Manager (RevMan) 5.4 (2020) der Cochrane-Community verwendet. [26] Die Ergebnisse werden nachfolgend in Form einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse dargestellt.

Die Metaanalyse wurde auf Basis der gepoolten kontinuierlichen Daten unter Verwendung eines Zufallseffektmodells durchgeführt. Alle Formen von Depression und Demenz sowie alle Klassen von Psychopharmaka wurden dabei zusammengefasst.

Bei Verwendung verschiedener Messskalen wurden die Ergebnisse als Standard Mean Difference (SMD) mit einem 95%-Konfidenzintervall (CI) angegeben. Wenn die Studien über mehrere Arme verfügten, wurde eine Überschätzung der Wirkung verhindert, indem die Probandenzahl der Kontrollgruppe durch die Anzahl der zusammengefassten Studiengruppen geteilt wurde. Beim Vorliegen mehrerer zeitlicher Erhebungen zwischen 6 und 12 Wochen wurde die letzte Erhebung als Referenz genommen.

Die Effektgrößen wurden nach den SMD-Werten in klein (≥ 0.2), mittel (≥0.5) und groß (≥0.8) eingeteilt. [29]

Zur Überprüfung der statistischen Heterogenität wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Eine Heterogenität der Interventionseffekte wurde als vorhanden angesehen, wenn sich der P-Wert < 0.1 zeigte. [29]

Die Auswertung erfolgte visuell über die Darstellung in Forest plots unter Angabe des 95%-KI zum Nachweis einer statistischen Signifikanz.

Die Gruppenmerkmale wurden innerhalb der Studien verglichen. Alle in die Metaanalyse inkludierten Studien verfügten über den Typus einer RCT, sodass keine Probleme mit der Analyseeinheit aufgetreten sind. [137]

Es wurde eine Subgruppenanalyse anhand verschiedener Schweregrade der Depression (mild vs. moderat bis schwer) durchgeführt. Diese Auswertung erfolgte a priori. Die moderaten und schweren Verläufe wurden zusammengefasst, da verschiedene Leitlinien den Beginn einer Pharmakotherapie anstelle einer alleinigen Psychotherapie ab dem Vorliegen einer moderaten Erkrankungsschwere empfehlen. [52]

Aufgrund fehlender Informationen konnten keine weiteren Subgruppenanalysen hinsichtlich des Schweregrads oder der Form der Demenz erfolgen.

Eine Sensitivitätsanalyse sollte erfolgen, wenn die Studien über eine hohe Heterogenität und ein großes Bias-Risiko verfügten.

Bei der alleinigen Darstellung von Endpunkten der Primärstudien in Graphen wurde das Programm WebPoltDigitizer 4.6 zur Datenextraktion herangezogen. [101]

Der Evidenzgrad der Arbeit wurde anhand der Leitlinien der GRADE-Arbeitsgruppe beurteilt (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation). [58, 109, 137]

3. Ergebnisse

3.1 Qualitative Auswertung und deskriptive Analyse:

Im ersten Teil der Auswertung werden die Ergebnisse der Untersuchung zunächst deskriptiv betrachtet.

3.1.1 Formale Ergebnisse des Such- und Screening-Prozesses:

Der Such- und Screening-Prozess führte zu den im Folgenden aufgeführten Ergebnissen:

3.1.1.1 Ergebnis der Suche:

Nachdem die Termini für die Suchstrategie zusammengestellt worden sind, wurde die Suchstrategie über die Online-Bibliotheken Ovid (Medline und Embase) und Wiley (Central) in die jeweiligen medizinischen Datenbanken eingepflegt.
Die Datenbanken „Ovid Medline (R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid Medline (R) Daily and Ovid Medline (R) 1946 to Present" (Medline), „Embase 1974 to 2018 June 05" (Embase) und „Wiley Online Library: Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 6 of 12, June 2018" (Central) wurden am 06.06.2018 abgerufen. Hierbei konnten für die angefragten Suchtermini zunächst 21.535 Ergebnisse aufgefunden werden, nach automatischer Exklusion von 3.582 Duplikaten mit Hilfe von Covidence wurden 17.953 Artikel in das Titel- und Abstract-Screening aufgenommen.
Am 02. und 04.11.2020 erfolgte ein Update der Suche in denselben Datenbanken, wobei weitere 4.844 Ergebnisse (6.262 Treffer und davon 1.418 Duplikate) gefunden wurden.
Am 15. und 18.07.2023 wurde ein weiteres Update der Suche in den einschlägigen Datenbanken durchgeführt, dieses ergab 4.974 Ergebnisse (7.195 Treffer und davon 2.221 Duplikate).

In Summe wurden somit bei der ursprünglichen Suche und den beiden Updates 27.771 Artikel und 7.221 Duplikate gefunden. [137]

3.1.1.2 Ergebnis des Titel- und Abstract-Screenings:

Von 17.953 gescreenten Artikeln wurden anhand der Überprüfung von Titel und Abstract 45 Studien als relevant eingestuft und die zugehörigen Volltexte beschafft. 68 weitere Artikel wurden ebenfalls im Volltext gelesen, um Hinweise auf ggf. weitere vorhandene RCTs zu erhalten.
Im Rahmen des Updates wurden von 4.844 zusätzlich gescreenten Artikeln nochmals 9 weitere Studien als relevant eingestuft und die entsprechenden Volltexte besorgt. Außerdem wurden 6 weitere Artikel zusätzlich im Volltext überprüft.
Beim zweiten Update wurden von den 4.974 gescreenten Artikeln 1 Studie als relevant eingeschätzt und der entsprechende Volltext überprüft.
Somit wurden von insgesamt 27.771 gescreenten Artikeln 55 als relevant betrachtet und im Volltext gelesen und 27.716 Ergebnisse als irrelevant aussortiert. [137]

3.1.1.3 Ergebnis des Volltext-Screenings:

Von den 45 Artikeln, deren Volltext untersucht wurde, erfüllten 13 Studien die im Vorfeld festgelegten Kriterien zur Inklusion in die vergleichende Arbeit. 32 Studien wurden aufgrund von Abweichungen im Studiendesign oder im Patientenkollektiv exkludiert. Die entsprechenden Begründungen sind im PRISMA-Flowchart und im Detail in Kapitel 3.1.5.2 zu finden.
Im Rahmen des Updates wurde von den 9 Artikeln im Volltext eine zusätzliche Studie inkludiert, 8 Studien wurden exkludiert.
Beim zweiten Update wurde 1 Artikel im Volltext gelesen und exkludiert.
In Summe wurden somit von 55 Artikeln im Volltext 14 Studien inkludiert und 41 exkludiert.
Das nachfolgende PRISMA-Diagramm zeigt den gesamten Screening-Vorgang in englischer Sprache - analog zum auf Covidence dargestellten Schaubild - in der Übersicht. [137]

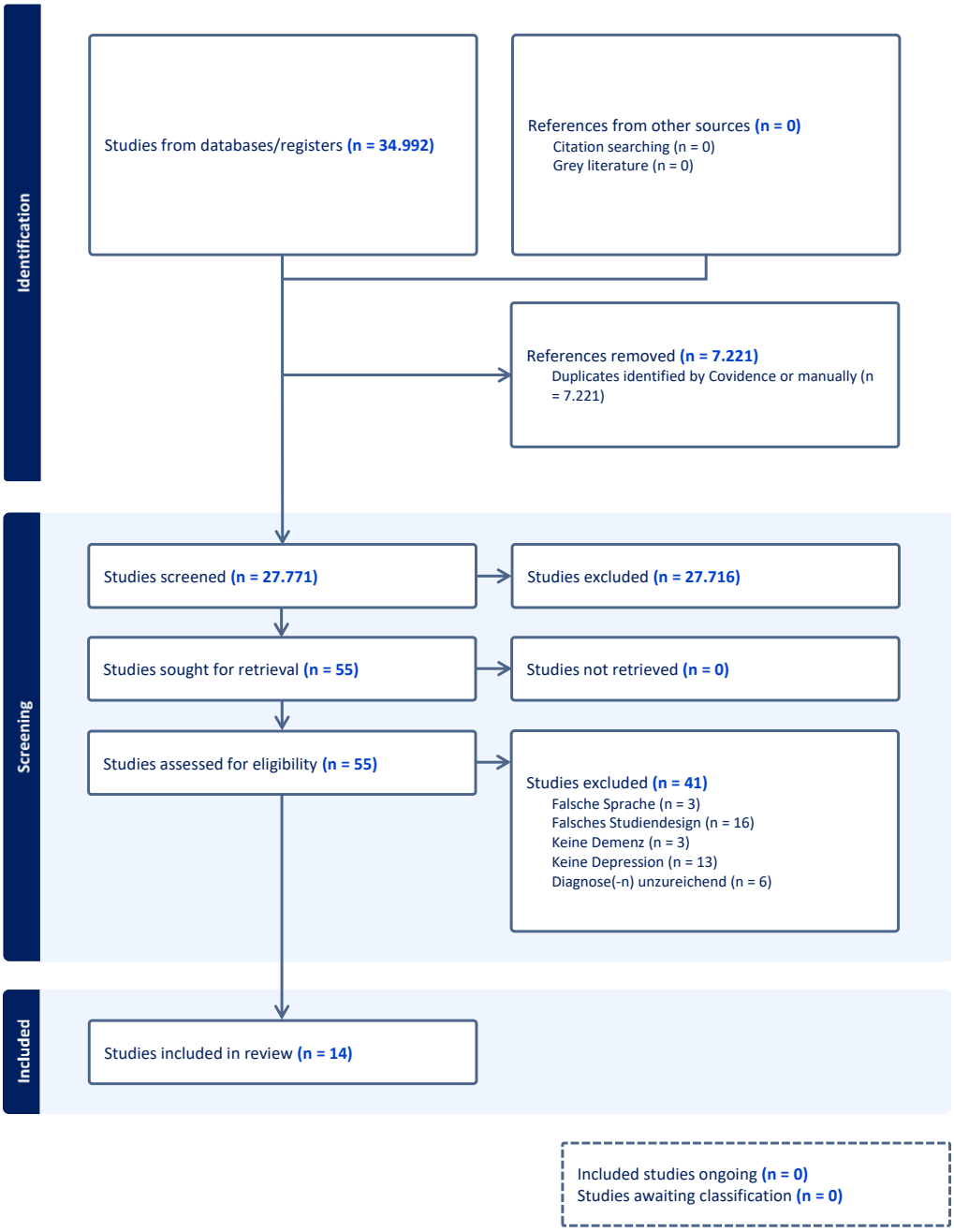

Abb. 2: PRISMA-Flussdiagramm zur Dokumentation des Screening-Vorgangs (in englischer Sprache dargestellt, da über das englischsprachige Programm Covidence anhand des Screening-Vorgangs erstellt) [120];

N, n: Number; Anzahl; PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses; Leitlinie zur Erstellung von systematischen Arbeiten und Metaanalysen;

Abb. modifiziert nach Lenouvel et al. [137], Lizenz: CC BY 4.0; https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

3.1.1.4 Ergebnis der Datenextraktion:

Folgende 14 RCTs erfüllen die oben genannten Kriterien zur medikamentösen Therapie der Depression bei Demenzpatienten:

- An et al. 2017 [7]
- Banerjee et al. 2013 [14]
- de Vasconcelos Cunha et al. 2007 [118]
- Fuchs et al. 1993 [40]
- Katona et al. 1998 [51]
- Kim et al. 2022 [54]
- Lyketsos et al. 2003 [66]
- Magai et al. 2000 [69]
- Petracca et al. 2001 [94]
- Reifler et al. 1989 [98]
- Rosenberg et al. 2010 [103]
- Rosenberg 2012 [102]
- Roth et al. 1996 [104]
- Taragano et al. 1997 [113]

Aus Gründen der Lesbarkeit werden die Studien nachfolgend in einer Kurzform aus Primärautor und Erscheinungsjahr und unter Verzicht der Angabe der Koautoren benannt. 8 der 14 RCTs verfügten über ausreichendes Datenmaterial, um in eine Metaanalyse eingeschlossen werden zu können (siehe Kapitel 3.2.1). [137]

3.1.2 Inhaltliche Ergebnisse der inkludierten Studien:

Die hier abgebildete Tabelle fasst die wesentlichen Baseline-Daten der extrahierten Studien zusammen:

Tab. 2: Baseline-Daten der extrahierten Studien

amb.: ambulant; KG: Kontrollgruppe; N, n: Number; Anzahl; SG: Studiengruppe; stat.: stationär

Studie	**Land**	**Set-ting**	**Anzahl der Probanden**	**Depression**	**Demenz**	**Intervention**
1) An 2017	Südkorea	stat.	n = 60; SG: n = 27, KG: n = 33	mild bis moderat	Alzheimer-Demenz, mild bis moderat	Escitalopram, 5 bis 15 mg/d, 12 Wochen
2) Banerjee 2013	Vereinigtes Königreich	stat.	n = 326; SG 1: n = 107, SG 2: n = 108, KG: n = 111	Depression	Alzheimer-Demenz	Sertralin, 150 mg/d, Mirtazapin, 45 mg/d, 13/39 Wochen
3) de Vasconcelos Cunha 2007	Brasilien	amb.	n = 31; SG: n = 14, KG: n = 17	Major Depression	Alzheimer-, vaskuläre Demenz und Mischformen, mild bis mod.	Venlafaxin, 18,75 bis max. 131,25 mg/d, 6 Wochen
4) Fuchs 1993	Österreich	stat.	n = 127; SG: n = 64, KG: n = 63	mild	Demenz, jeglicher Schweregrad	Maprotilin, 25 bis 75 mg/d, 8 Wochen
5) Katona 1998	multi-national	stat.	n = 198; SG 1: n = 99, SG 2: n = 99	Major oder Minor Depression	Demenz, mild bis moderat	Paroxetin, 20 bis 40 mg/d, Imipramin, 25 bis 100 mg/d, 8 Wochen
6) Kim 2022	Südkorea	stat.	n = 100; SG: n = 49, KG: n = 51	Depression	Alzheimer-Demenz	Vortioxetin, 5 bis 20 mg/d, 12 Wochen
7) Lyketsos 2003	USA	amb.	n = 44; SG: n = 24, KG: n = 20	Major Depression	Alzheimer-Demenz	Sertralin, 25 bis 150 mg/d, 12 Wochen

Fortsetzung Tab. 2: Baseline-Daten der extrahierten Studien

amb.: ambulant; KG: Kontrollgruppe; N, n: Number; Anzahl; SG: Studiengruppe; stat.: stationär

Studie	**Land**	**Set-ting**	**Anzahl der Probanden**	**Depression**	**Demenz**	**Intervention**
8) Magai 2000	USA	stat.	n = 31; SG: n = 17, KG: n = 14	Major oder Minor Depression	Alzheimer-Demenz, spätes Stadium	Sertralin, 25 bis 100 mg/d, 8 Wochen
9) Petracca 2001	Argentinien	amb.	n = 41; SG: n = 17, KG: n = 24	Major oder Minor Depression	Alzheimer-Demenz	Fluoxetin, 10 bis 40 mg/d, 6 Wochen
10) Reifler 1989	USA	amb.	n = 28; SG: n = 13, KG: n = 15	Major Depression	Alzheimer-Demenz	Imipramin, mind. 25 mg/d, 8 Wochen
11) Rosenberg 2010	USA	stat.	n = 131; SG: n = 67, KG: n = 64	moderat	Alzheimer-Demenz, mild bis moderat	Sertralin, 50 bis 100 mg/d, 12 Wochen
12) Rosenberg 2012	USA	amb.	n = 5; SG: n = 3, KG: n = 2	Depression	Alzheimer-Demenz	Venlafaxin, 225 mg/d, 12 Wochen
13) Roth 1996	multi-national	stat. und amb.	n = 511; SG: n = x, KG: n = x	Major oder Minor Depression	Demenz	Moclobemid, 400 mg/d, 6 Wochen
14) Taragano 1997	Argentinien	amb.	n = 37; SG 1: n = 18, SG 2: n = 19	Major Depression	Alzheimer-Demenz	Fluoxetin, 10 mg/d, Amitriptylin, 25 mg/d, 6 Wochen

Im Folgenden werden die wesentlichen Inhalte der extrahierten Studien bezüglich Patientenkollektiv, Intervention, neuropsychiatrischen Erhebungen, Wirkung und Nebenwirkungen der Therapie in ausführlicherer Form zusammengestellt:

Zur Vereinfachung werden alle Erhebungen zur Änderung der depressiven Symptomatik im Folgenden jeweils als „primärer Endpunkt“ und alle weiteren erfassten Daten zur Wirkung der Intervention (Einfluss auf Kognition, Funktionalität und Lebensqualität) als „sekundäre Endpunkte“ definiert. Teilweise weicht diese Untergliederung von der Nomenklatur der Primärautoren in ihren jeweiligen Publikationen ab.

3.1.2.1 An 2017:

An et al. untersuchten von 2011 bis 2014 insgesamt 60 Probanden in sechs Demenzzentren in Südkorea (Studiengruppe (SG): n = 27; Kontrollgruppe (KG): n = 33). Die Patienten litten an einer milden bis moderaten Depression und an einer milden bis moderaten Alzheimer-Demenz.
Es wurde die Wirkung von 5 bis 15 mg/d Escitalopram gegenüber Placebo über einen Zeitraum von 12 Wochen untersucht.
Als depressionsspezifische Endpunkte wurden Änderungen in CSDD, GDS-15 und NPIQ-DEP festgehalten. Der Einfluss der Intervention auf die Kognition wurde mittels K-MMSE, ADAS-Cog und CDRSB überprüft. Zusätzlich wurden Daten zur Funktionalität (SIADL) und Lebensqualität (PSQI) erhoben.
Weder der primäre noch die sekundären Endpunkte konnten einen signifikanten Unterschied von Escitalopram gegenüber dem Placebo-Arm nachweisen.
Das Nebenwirkungsprofil wird von den Autoren als „sicher“ beschrieben.

3.1.2.2 Banerjee 2013:

In der groß angelegten multizentrischen HTA-SADD-Studie von Banerjee et al. wurden 326 Probanden (SG 1: n = 107; SG 2: n = 108; KG: n = 111) in neun psychiatrischen Zentren im Vereinigten Königreich in den Jahren 2006 bis 2010 observiert. Die Teilnehmer waren alle nachweislich an einer Depression erkrankt und wiesen die NINCDS-ADRDA-Kriterien für eine mögliche oder wahrscheinliche Alzheimer-Demenz auf.
Den Probanden wurde 150 mg/d Sertralin (SG 1), 45 mg/d Mirtazapin (SG 2) oder äquivalent Placebo für 13 bzw. 39 Wochen verabreicht.

Die Depression wurde mittels CSDD überprüft, zur Objektivierung der sekundären Endpunkte dienten MMSE und NPI (Kognition), BADL (Funktionalität) sowie der DEMQOL-Proxy- und EuroQOL-VAS-Score, letztere jeweils Carer- und Participant-rated (Lebensqualität).
Es konnte weder für die primäre noch für die sekundären Erhebungen ein signifikanter Vorteil der Studien- gegenüber der Placebo-Gruppe nachgewiesen werden.
Die Toleranz von Placebo war größer als von Mirtazapin und Sertralin. Das Sicherheitsprofil von Mirtazapin war demjenigen von Sertralin überlegen.

3.1.2.3 de Vasconcelos Cunha 2007:

Die Arbeit von de Vasconcelos Cunha von 2007 schloss 31 ambulant geführte Probanden (SG: n = 14; KG: n = 17) in Brasilien ein. Bei den Patienten waren sowohl eine Major Depression als auch eine milde oder moderate Alzheimer- oder vaskuläre Demenz sowie Mischformen nachgewiesen.
Es wurden 18,75 bis maximal 131,25 mg/d Venlafaxin oder alternativ Placebo über einen Zeitraum von 6 Wochen appliziert.
Der Einfluss auf die Depression wurde mittels MADRS untersucht. Ebenfalls wurden die Probanden, die eine vollständige Remission erreicht haben (vom Autor festgelegt als ≥ 50 % Reduktion im MADRS), aufgeführt. Sekundäre Endpunkte wurden nicht erhoben.
Es konnte keine signifikante Überlegenheit von Venlafaxin gegenüber Placebo nachgewiesen werden.
Bezüglich unerwünschter Wirkungen wurde ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen SG und KG festgestellt.

3.1.2.4 Fuchs 1993:

Die Studie von Fuchs aus dem Jahre 1993 wurde an 127 stationär betreuten Probanden in vier psychiatrischen Zentren und einem Pflegeheim in Österreich durchgeführt (SG: n = 64; KG: n = 63). Die Teilnehmer beider Gruppen waren an einer milden Depression und einer primär degenerativen Demenz jeglichen Schweregrades erkrankt.

Es wurde die Wirkung von 25 bis 75 mg/d Maprotilin gegenüber Placebo über einen Zeitraum von 8 Wochen getestet.
Zur Überprüfung der Änderung der Depression wurde die GDS erhoben. Zudem wurde die Änderung der Kognition über die MMSE erfasst.
Es konnte eine signifikante Überlegenheit von Maprotilin gegenüber Placebo in Bezug auf die Verbesserung der depressiven Symptomatik nachgewiesen werden. Für den sekundären Endpunkt bestand hingegen kein signifikanter Unterschied.
Die Placebo-Präparate zeigten sich besser verträglich als das Verum (91,9% vs. 82,3% mit „sehr guter“ oder „guter“ Verträglichkeit).

3.1.2.5 Katona 1998:

In die multinationale Studie von Katona aus dem Jahr 1998 wurden 198 Probanden aus 34 Zentren im Vereinigten Königreich und in Deutschland, Österreich, der Schweiz, Frankreich, Italien und Australien eingeschlossen (SG 1: n = 99; SG 2: n = 99). Bei den Patienten der beiden Studiengruppen war sowohl eine Major oder Minor Depression als auch eine milde oder moderate Demenz nachgewiesen.
Es wurde die Wirkung von 20 bis 40 mg/d Paroxetin der Wirkung von 25 bis 100 mg/d Imipramin über einen Zeitraum von 8 Wochen gegenübergestellt.
Es wurden verschiedene Skalen zur Untersuchung der Änderung der depressiven Symptomatik hinzugezogen (MADRS, CGI-Severity, CGI-Improvement, GBS und CSDD). Sekundäre Endpunkte wurden nicht erhoben.
Am Ende der Untersuchung konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Medikamenten nachgewiesen werden, allerdings wurde eine signifikante Überlegenheit von Paroxetin gegenüber Imipramin in Bezug auf die CSDD während zwei zwischenzeitlich stattgefundener Messungen nach 4 und 8 Wochen festgestellt.
Die Verträglichkeit von Paroxetin wird höher als die von Imipramin bewertet.

3.1.2.6 Kim 2022:

Die Studie von Kim et al. aus dem Jahr 2020 untersuchte 100 Probanden innerhalb der psychiatrischen Abteilung der Hallym-Universität in Südkorea (SG: n = 49; KG: n = 51). Die

eingeschlossenen Patienten waren an einer Depression und einer Alzheimer-Demenz erkrankt.
Die Teilnehmer der Studiengruppe erhielten 5 mg/d Vortioxetin über einen Zeitraum von 12 Wochen, das einem Placebo-Präparat gegenübergestellt wurde. Innerhalb der Wochen 4 bis 12 wurde bei unzureichendem Ansprechen bei beiden Gruppen die Dosierung auf jeweils bis zu 20 mg/d erhöht.
Die Wirkung der Intervention wurde mittels CSDD und SGDS.K überprüft. Zusätzlich wurde der Einfluss auf die Kognition (MMSE.KC) und die Funktionalität (BADL und IADL) untersucht.
Es konnte weder für den primären noch für die sekundären Endpunkte ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.
Die Toleranz von Vortioxetin wird als vergleichbar zu Placebo beschrieben („sicher“).

3.1.2.7 Lyketsos 2003:

Die DIADS-Studie von Lyketsos et al. untersuchte von 1998 bis 2001 insgesamt 44 ambulant geführte Patienten der Johns-Hopkins-Klinik Baltimore in Maryland, USA (SG: n = 24; KG: n = 20). Diese waren alle nachweislich an einer Episode einer Major Depression erkrankt und erfüllten die NINCDS-ADRDA-Kriterien einer wahrscheinlichen Alzheimer-Demenz.
Den Probanden wurden 25 bis 150 mg/d Sertralin oder Placebo über einen Zeitraum von 12 Wochen verabreicht.
Der Einfluss auf die Depression wurde mittels CSDD und HDRS erfasst. Zudem wurden die Studienteilnehmer in Hinblick auf eine vollständige oder teilweise Remission (Definition nach Consensus-Einschätzung) beurteilt. Als sekundäre Endpunkte wurden Kognition (MMSE), Funktionalität (PGDRS-ADL) und Lebensqualität (NPI Behavior disturbance) hinzugezogen.
Es konnte ein signifikanter Vorteil von Sertralin gegenüber Placebo in Bezug auf den Rückgang der depressiven Symptomatik aufgezeigt werden. Für die sekundären Endpunkte konnte weder für die Kognition noch für die Lebensqualität eine Signifikanz nachgewiesen werden, allenfalls die Funktionalität zeigte eine Tendenz zum Vorteil des Verums ohne Signifikanz auf. In einer Post-hoc-Analyse [82] konnte ein signifikanter Geschlechtsunterschied in Bezug auf den Einfluss auf die Kognition dargelegt werden: So

zeigten Frauen unter Sertralin gegenüber Placebo eine Verbesserung, Männer hingegen eine signifikante Verschlechterung.
Die Toleranz von Sertralin wird als „gut“ beschrieben.

3.1.2.8 Magai 2000:

Magai inkludierte in ihre Studie aus dem Jahr 2000 in Summe 31 Probanden aus fünf Pflegeheimen in New York, USA (SG: n = 17; KG: n = 14). Von diesen wiesen 84% eine wahrscheinliche Minor Depression (CSDD ≥ 3, GS ≥ 1) und 16% (CSDD ≥ 8) eine wahrscheinliche beziehungsweise unter Anwendung strengerer Definitionen (CSDD ≥ 10) 10% eine definitive Major Depression auf. Zudem erfüllten alle Teilnehmer die Kriterien einer möglichen oder wahrscheinlichen Alzheimer-Demenz nach NINCDS-ADRDA im späten Stadium (GDS ≥ 6).
Es wurde die Wirkung von 25 bis 100 mg/d Sertralin gegenüber Placebo über einen Zeitraum von 8 Wochen untersucht.
Die depressive Symptomatik wurde per CSDD und GS überprüft. Außerdem wurde das Vorliegen einer vollständigen Remission der Depression (definiert als ≥ 50 % Verbesserung in CSDD oder GS) untersucht. Sekundäre Endpunkte wurden nicht erhoben.
Es konnte keine signifikante Überlegenheit von Sertralin gegenüber Placebo dargestellt werden.
Die Toleranz von Sertralin wird auch hier als „gut“ beurteilt.

3.1.2.9 Petracca 2001:

Von 1996 bis 1998 wurden in der Studie von Petracca et al. 41 ambulant behandelte Probanden des Raúl Carrea Institute of Neurological Research Buenos Aires in Argentinien betreut (SG: n = 17; KG: n = 24). Diese wiesen die Diagnose einer Major oder Minor Depression auf (72% (SG) bzw. 80% (KG) mit Major Depression, 28% (SG) bzw. 20% (KG) mit Minor Depression) und erfüllten zusätzlich die NINCDS-ADRDA-Kriterien einer wahrscheinlichen Alzheimer-Demenz.
Den Probanden wurde 10 bis 40 mg/d Fluoxetin oder alternativ Placebo über einen Zeitraum von 6 Wochen verabreicht.

Zur Beurteilung der Depression dienten HDRS-17 und CGI-Severity. Auch wurden die Raten von Remission und erfolgreichem Ansprechen auf die Behandlung (definiert als HDRS ≤ 7 und CGI von 1 oder 2 bzw. > 50% Reduktion im HDRS) miterfasst. Der Einfluss der Intervention auf die Kognition wurde mittels MMSE überprüft, Änderungen in Bezug auf Funktionalität und Lebensqualität wurden per FIM und HAM-A untersucht.
Es konnte kein signifikanter Vorteil von Fluoxetin im Vergleich zu Placebo bei der Änderung der depressiven Symptomatik aufgezeigt werden, die Behandlung mit beiden Präparaten führte zu einer signifikanten Verbesserung des Zustands der Patienten. Auch für die sekundären Parameter Funktionalität und Lebensqualität konnte zwar ein signifikanter Zeiteffekt, jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen Verum und Placebo dargestellt werden. Keine der beiden Gruppen zeigte eine signifikante Änderung der Kognition.
Die Verträglichkeit von Fluoxetin wird als „gut“ beschrieben.

3.1.2.10 Reifler 1989:

Bereits 1989 führte Reifler eine Studie an 61 Probanden aus zwei Kliniken in North Carolina und Washington, USA, in ambulantem Setting durch (SG: n = 27; KG: n = 34).
Von den 61 Teilnehmern wiesen 28 eine Depression auf (SG: n = 13; KG: n = 15) und 33 nicht (SG: n = 14; KG: n = 19). Alle Teilnehmer waren an einer Alzheimer-Demenz erkrankt.
Als Intervention wurde die Anwendung von mind. 25 mg/d Imipramin oder Placebo über einen Zeitraum von 8 Wochen durchgeführt.
Der primäre Endpunkt wurde mittels HDRS-17 überprüft. Zudem wurden verschiedene Testverfahren zur Beurteilung der Kognition (MMSE, Dementia Rating Scale, WMS Associate learning und Logical memory und FOME) und Funktionalität (OARS-ADL) hinzugezogen.
Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Studien- und Kontrollgruppe bei der Änderung der depressiven Symptomatik sichtbar, beide Arme wiesen eine signifikante Verbesserung der Depression auf. Auch in Hinblick auf die Kognition war keine signifikante Überlegenheit von Imipramin gegenüber Placebo ersichtlich, beide Gruppen zeigten in den unterschiedlichen Tests vergleichbare Resultate (Verbesserung bei MMSE, kein Effekt bei WMS und FOME, Verschlechterung bei DRS). Die Funktionalität verschlechterte sich in beiden Gruppen, jedoch ohne signifikante Zeit- oder Gruppeneffekte.

Die Toleranz von Verum und Placebo war vergleichbar.

3.1.2.11 Rosenberg 2010:

Die multizentrische DIADS-2-Studie von Rosenberg et al. aus dem Jahr 2010 untersuchte 131 Probanden aus fünf Kliniken in Maryland, USA (SG: n = 67; KG: n = 64). Die Patienten litten allesamt an einer moderaten Depression (Major Depression bei 38,8% der SG und 40,6% der KG) und an einer milden bis moderaten Alzheimer-Demenz.
Es wurden 50 bis 100 mg/d Sertralin oder Placebo für einen Zeitraum von 12 Wochen verabreicht.
Die Änderungen in Bezug auf die Depression wurden mittels mADCS-CGIC und CSDD erfasst. Eine vollständige Remission wurde als mADCS-CGIC ≤ 2 und CSDD ≤ 6 definiert.
Neben der Erhebung nach 12 Wochen wurde in weiteren Arbeiten [126] eine zusätzliche Auswertung nach 24 Wochen durchgeführt. Auch wurde im Rahmen anschließender Untersuchungen [83] Testverfahren zur Kognition (MMSE, ADAS-Cog, Digit Span (WMS), Letter fluency, SDMT und FTT), Funktionalität (ADCS-ADL) und Lebensqualität (NPI Non-mood und ADR-QoL) bei einer Subgruppe von 74 „Completern“ (SG: n = 38; KG: n = 36) angewendet.
Es konnte weder für den primären noch für die sekundären Endpunkte eine signifikante Überlegenheit von Sertralin gegenüber Placebo nachgewiesen werden.
Die Patienten der Studiengruppe waren darüber hinaus einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen im Vergleich zur Kontrollgruppe ausgesetzt (jedoch ohne Signifikanz).

3.1.2.12 Rosenberg 2012:

Rosenberg führte von 2012 bis 2017 eine weitere Datenerhebung mit dem Arbeitstitel DIADS-3 an 5 vermutlich ambulant geführten Patienten in Maryland und Pennsylvania, USA, durch (SG: n = 3; KG: n = 2). Die Probanden waren an einer Depression und einer Alzheimer-Demenz erkrankt.
Ihnen wurde 225 mg/d Venlafaxin oder Placebo über einen Zeitraum von 12 Wochen verabreicht.

Der Einfluss auf die Depression wurde mittels CGI („Marked“ oder „Moderate improvement“) kontrolliert. Sekundäre Endpunkte wurden nicht erhoben.
Es liegt keine Beschreibung einer statistischen Auswertung der Ergebnisse vor.
Auch zum Sicherheitsprofil des Medikaments existieren keine Angaben.

3.1.2.13 Roth 1996:

Die groß angelegte multinationale Studie von Roth et al. aus dem Jahr 1996 schloss 694 ambulante und stationäre Probanden aus 41 Zentren im Vereinigten Königreich und weiteren Staaten (Belgien, Deutschland, Frankreich, Island, Israel, Italien, Niederlande, Österreich und Schweiz) ein (keine expliziten Angaben zur Aufteilung in SG und KG vorhanden; vermutlich SG: n = 368; KG: n = 358). 511 Probanden davon litten an einer Depression und einer Demenz (davon 476 mit Major Depression), 183 waren nur an einer Major Depression mit kognitiven Einbußen, aber nicht an einer Demenz erkrankt.
Allen Teilnehmern wurden 400 mg/d Moclobemid oder Placebo über einen Zeitraum von 6 Wochen appliziert.
Zur Untersuchung der depressiven Symptomatik wurden HDRS-17 und -24 sowie CGAE („Marked improvement“ oder „Improvement“) herangezogen. Als komplette Remission wurde eine Reduktion > 50% im HRDS-17 ausgelegt. Sekundäre Endpunkte zu Kognition (MMSE und SCAG-Factor-1), Funktionalität (BGP) und Lebensqualität (SCAG-Total) wurden ebenfalls erhoben.
Laut den Autoren der Studie war für den primären Endpunkt bei der Verbesserung der depressiven Symptomatik ein signifikanter Vorteil für Moclobemid gegenüber Placebo sichtbar. Auch in Hinblick auf die Kognition war eine Signifikanz zu Gunsten von Moclobemid gegenüber Placebo nachweisbar. Für die Aspekte Funktionalität und Lebensqualität hingegen konnte keine signifikante Überlegenheit aufgezeigt werden.
Bezüglich der Nebenwirkungen waren beide Präparate vergleichbar (SG: 88% mit “exzellenter” oder “guter” Toleranz; KG: 92%).

3.1.2.14 Taragano 1997:

Die Studie von Taragano untersuchte von 1993 bis 1994 ein Kollektiv aus 37 ambulant geführten Patienten in Argentinien (SG 1: n = 18; SG 2: n = 19). Bei diesen waren allesamt eine Major Depression und eine wahrscheinliche Alzheimer-Demenz nach NINCDS-ADRDA diagnostiziert.
Es wurden 10 mg/d Fluoxetin oder alternativ 25 mg/d Amitriptylin über einen Zeitraum von 6 Wochen appliziert.
Eine Veränderung des primären Endpunkts wurde mittels HDRS überprüft. Ferner wurde eine vollständige Remission als eine Reduktion ≥ 30% in der HDRS festgelegt. Ein Einfluss auf die Kognition wurde über die MMSE untersucht.
Es zeigte sich in beiden Gruppen eine signifikante Reduktion der Depression und der Kognition ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Medikamenten.
Die Verträglichkeit von Fluoxetin lag deutlich über der von Amitriptylin.

3.1.3 Qualitative Analyse und Zusammenschau der Ergebnisse:

Insgesamt wurden 14 Studien in die vergleichende Analyse eingeschlossen. Die Daten hierzu stammen vorwiegend aus Nord- (5x) und Südamerika (3x), gefolgt von Asien (2x) und Europa (2x). Zwei Autoren (Katona 1998 und Roth 1996) agierten in multinationalem Setting. 7 Studien wurden in stationärem, 6 in ambulantem Umfeld durchgeführt, eine in gemischtem Setting (Roth 1996). [137]

Der Großteil der Autoren gibt Informationen bezüglich des Schweregrads der Depression bei den Probanden in den jeweiligen Publikationen an. Bei 4 Studien wird explizit von einer „Major Depression“ gesprochen, 4 weitere Arbeiten inkludierten Patienten mit einer „Major oder Minor Depression“. In 3 weiteren RCTs wird die Ausprägung der Depression als „mild“, „moderat“ oder „mild bis moderat“ beschrieben, die übrigen 3 Studien enthalten keine näheren Angaben hierzu. [137]

In 5 RCTs wird der Schweregrad der Demenz als „mild bis moderat“ beschrieben, eine Studie (Fuchs 1993) schloss Patienten jeden Schweregrads ein. In den übrigen Studien sind keine genaueren Erläuterungen diesbezüglich zu finden.
10 Autoren wählten ausschließlich Alzheimer-Patienten für ihre Untersuchung aus, eine RCT schloss zusätzlich Probanden mit vaskulärer Demenz ein (de Vasconcelos Cunha 2007), bei 3 Studien wurde die Form der Demenz nicht näher eingegrenzt. [137]

Alle in den Studien gebrauchte Medikamente können der Gruppe der Antidepressiva zugeordnet werden. Es wurden überwiegend SSRI (8x) für die Intervention verwendet, darunter führend Sertralin (4x) vor Fluoxetin (2x), Escitalopram (1x) und Paroxetin (1x). Die weiteren verwendeten Psychopharmaka gehörten zu den Gruppen der SMS (Vortioxetin, 1x), SSNRI (Venlafaxin, 2x), α2-Rezeptor-Antagonisten (Mirtazapin, 1x), Trizyklika (Imipramin, 2x, und Amitriptylin, 1x) und Tetrazyklika (Maprotilin, 1x) sowie MAO-Hemmer (Moclobemid, 1x). Es konnten keine Studien zur Therapie der Depression bei Demenzkranken mit Antidementiva, Neuroleptika, Phasenstabilisatoren oder Benzodiazepinen gefunden werden. [137]

Die folgende Tabelle stellt die Medikamentenklassen der in den jeweiligen Studien verwendeten Wirkstoffe dar.

Tab. 3: Verwendete Wirkstoffe und deren zugehörige Medikamentenklassen

MAO-Hemmer: Monoaminoxidase-Hemmer; Gruppe von Antidepressiva; SMS: Serotonin-Modulatoren und -Stimulatoren; Gruppe von Antidepressiva; SSNRI: Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren; Gruppe von Antidepressiva; SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren; Gruppe von Antidepressiva; TCA: Trizyklische Antidepressiva; Gruppe von Antidepressiva

Studie	**Wirkstoffe**	**Medikamentenklassen**
1) An 2017	Escitalopram	SSRI
2) Banerjee 2013	Sertralin, Mirtazapin	SSRI, α2-Rezeptor-Antagonist
3) de Vasconcelos Cunha 2007	Venlafaxin	SSNRI
4) Fuchs 1993	Maprotilin	Tetrazyklika
5) Katona 1998	Paroxetin, Imipramin	SSRI, Trizyklika
6) Kim 2022	Vortioxetin	SMS
7) Lyketsos 2003	Sertralin	SSRI
8) Magai 2000	Sertralin	SSRI
9) Petracca 2001	Fluoxetin	SSRI
10) Reifler 1989	Imipramin	Trizyklika
11) Rosenberg 2010	Sertralin	SSRI
12) Rosenberg 2012	Venlafaxin	SSNRI
13) Roth 1996	Moclobemid	MAO-Hemmer
14) Taragano 1997	Fluoxetin, Amitriptylin	SSRI, Trizyklika

Am häufigsten wurde die CSDD (7x) als neuropsychiatrisches Testverfahren zur Objektivierung der depressiven Symptomatik verwendet, gefolgt von HDRS (5x), CGI (5x), GDS (2x) und MADRS (2x). Alle Studien, die eine Änderung des kognitiven Zustands miterfasst haben, haben hierfür die MMSE (10x) verwendet, oftmals begleitet durch weitere Einzeltestverfahren. Daten zur Funktionalität wurden bei 8 Artikeln, Daten zur Lebensqualität bei 6 Publikationen registriert, 4 RCTs haben keine sekundären Endpunkte untersucht.

Zum Zwecke einer besseren Übersicht fasst die folgende Tabelle die Erhebungen zu den primären und sekundären Endpunkten der untersuchten Studien in Kurzform zusammen:

Tab. 4: Outcome-Daten der extrahierten Studien

ja (grün): signifikante Überlegenheit des Verums gegenüber dem Placebo-Präparat aufgezeigt;
nein (rot): keine signifikante Überlegenheit vorhanden;
(ja) (gelb): signifikanter Zeiteffekt, jedoch keine Placebo-Kontrolle vorhanden;

ADL: Activities of Daily Living; Aktivitäten des täglichen Lebens, Eigenschaften, die zu einer eigenständigen Lebensführung benötigt werden; CGI: Clinical Global Impressions; Testinstrument zur Verfolgung der Wirkung einer Studienintervention; CSDD: Cornell Scale for Depression in Dementia; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Erfassung einer Depression bei Demenzpatienten; GDS: Geriatric Depression Scale; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Beurteilung einer Depression; HAM-D = HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Beurteilung einer Depression; MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Beurteilung einer Depression; MMSE: Mini Mental State Examination; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Bestimmung eines kognitiven Defizits; NPI: Neuropsychiatrisches Inventar; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Erfassung von Verhaltensstörungen bei Demenzpatienten;

Hinweis: Die oben genannten Skalen wurden teilweise in speziellen adaptierten Formen von den jeweiligen Autoren der Primärstudien verwendet (z.B. K-MMSE als Abwandlung von MMSE). Aus Gründen der Lesbarkeit wird auf eine weitere Differenzierung in der Legende verzichtet. Ebenso wird auf die oben nicht aufgeführten, übrigen und zum Teil sehr speziellen und selten verwendeten Skalen (z.B. ADAS-Cog) aus Gründen der Lesbarkeit nicht näher eingegangen, da diese für unsere Auswertung ohnehin keine Rolle gespielt haben. Aus Gründen der Vollständigkeit sind diese in der Tabelle trotzdem aufgeführt.

Studie	**Erfassung primärer Endpunkt (Depression)**	**Erfassung sekundäre Endpunkte (Kognition)**	**Erfassung sekundäre Endpunkte (Funktio-nalität)**	**Erfassung sekundäre Endpunkte (Lebens-qualität)**	**Signifikanz primärer Endpunkt**	**Signifikanz sekundäre Endpunkte**
1) An 2017	CSDD, GDS-15, NPIQ-DEP	K-MMSE, ADAS-Cog, CDRSB	SIADL	PSQI	nein	nein
2) Banerjee 2013	CSDD	MMSE, NPI	BADL	DEMQOL-Proxy-Score, EuroQOL-VAS-Score	nein	nein
3) de Vasconcelos Cunha 2007	MADRS	-	-	-	nein	-

Fortsetzung Tab. 4: Outcome-Daten der extrahierten Studien

ja (grün): signifikante Überlegenheit des Verums gegenüber dem Placebo-Präparat aufgezeigt;
nein (rot): keine signifikante Überlegenheit vorhanden;
(ja) (gelb): signifikanter Zeiteffekt, jedoch keine Placebo-Kontrolle vorhanden;

ADL: Activities of Daily Living; Aktivitäten des täglichen Lebens, Eigenschaften, die zu einer eigenständigen Lebensführung benötigt werden; CGI: Clinical Global Impressions; Testinstrument zur Verfolgung der Wirkung einer Studienintervention; CSDD: Cornell Scale for Depression in Dementia; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Erfassung einer Depression bei Demenzpatienten; GDS: Geriatric Depression Scale; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Beurteilung einer Depression; HAM-D = HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Beurteilung einer Depression; MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Beurteilung einer Depression; MMSE: Mini Mental State Examination; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Bestimmung eines kognitiven Defizits; NPI: Neuropsychiatrisches Inventar; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Erfassung von Verhaltensstörungen bei Demenzpatienten

Studie	**Erfassung primärer Endpunkt (Depression)**	**Erfassung sekundäre Endpunkte (Kognition)**	**Erfassung sekundäre Endpunkte (Funktio-nalität)**	**Erfassung sekundäre Endpunkte (Lebens-qualität)**	**Signifikanz primärer Endpunkt**	**Signifikanz sekundäre Endpunkte**
4) Fuchs 1993	GDS	MMSE	-	-	ja	nein
5) Katona 1998	MADRS, CGI-Severity, CGI-Improv., GBS, CSDD	-	-	-	nein	-
6) Kim 2022	CSDD, SGDS.K	MMSE.KC	BADL, IADL	-	nein	nein
7) Lyketsos 2003	CSDD, HDRS	MMSE	PGDRS-ADL	NPI Behavior disturbance	ja	nein
8) Magai 2000	CSDD, GS	-	-	-	nein	-
9) Petracca 2001	HDRS-17, CGI-Severity	MMSE	FIM	HAM-A	nein	nein

Fortsetzung Tab. 4: Outcome-Daten der extrahierten Studien

ja (grün): signifikante Überlegenheit des Verums gegenüber dem Placebo-Präparat aufgezeigt;
nein (rot): keine signifikante Überlegenheit vorhanden;
(ja) (gelb): signifikanter Zeiteffekt, jedoch keine Placebo-Kontrolle vorhanden;

ADL: Activities of Daily Living; Aktivitäten des täglichen Lebens, Eigenschaften, die zu einer eigenständigen Lebensführung benötigt werden; CGI: Clinical Global Impressions; Testinstrument zur Verfolgung der Wirkung einer Studienintervention; CSDD: Cornell Scale for Depression in Dementia; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Erfassung einer Depression bei Demenzpatienten; GDS: Geriatric Depression Scale; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Beurteilung einer Depression; HAM-D = HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Beurteilung einer Depression; MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Beurteilung einer Depression; MMSE: Mini Mental State Examination; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Bestimmung eines kognitiven Defizits; NPI: Neuropsychiatrisches Inventar; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Erfassung von Verhaltensstörungen bei Demenzpatienten

Studie	**Erfassung primärer Endpunkt (Depression)**	**Erfassung sekundäre Endpunkte (Kognition)**	**Erfassung sekundäre Endpunkte (Funktio-nalität)**	**Erfassung sekundäre Endpunkte (Lebens-qualität)**	**Signifikanz primärer Endpunkt**	**Signifikanz sekundäre Endpunkte**
10) Reifler 1989	HDRS-17	MMSE, DRS, WMS AL, WMS LM, FOME	OARS-ADL	-	nein	nein
11) Rosenberg 2010	mADCS-CGIC, CSDD	MMSE, ADAS-Cog, WMS DS, Letter fl., SDMT, FTT	ADCS-ADL	NPI Non-mood, ADR-QoL	nein	nein
12) Rosenberg 2012	CGI	-	-	-	-	-
13) Roth 1996	HDRS-17/24, CGAE	MMSE, SCAG-Factor-1	BGP	SCAG-Total	ja	ja (Kognition)

Fortsetzung Tab. 4: Outcome-Daten der extrahierten Studien

ja (grün): signifikante Überlegenheit des Verums gegenüber dem Placebo-Präparat aufgezeigt;
nein (rot): keine signifikante Überlegenheit vorhanden;
(ja) (gelb): signifikanter Zeiteffekt, jedoch keine Placebo-Kontrolle vorhanden;

ADL: Activities of Daily Living; Aktivitäten des täglichen Lebens, Eigenschaften, die zu einer eigenständigen Lebensführung benötigt werden; CGI: Clinical Global Impressions; Testinstrument zur Verfolgung der Wirkung einer Studienintervention; CSDD: Cornell Scale for Depression in Dementia; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Erfassung einer Depression bei Demenzpatienten; GDS: Geriatric Depression Scale; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Beurteilung einer Depression; HAM-D = HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Beurteilung einer Depression; MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Beurteilung einer Depression; MMSE: Mini Mental State Examination; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Bestimmung eines kognitiven Defizits; NPI: Neuropsychiatrisches Inventar; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Erfassung von Verhaltensstörungen bei Demenzpatienten

Studie	**Erfassung primärer Endpunkt (Depression)**	**Erfassung sekundäre Endpunkte (Kognition)**	**Erfassung sekundäre Endpunkte (Funktio-nalität)**	**Erfassung sekundäre Endpunkte (Lebens-qualität)**	**Signifikanz primärer Endpunkt**	**Signifikanz sekundäre Endpunkte**
14) Taragano 1997	HDRS	MMSE	-	-	(ja)	(ja)

Betrachtet man nun also die Ergebnisse der untersuchten Studien in der Zusammenschau, wird bereits in der qualitativen Auswertung deutlich, dass bei einem überwiegenden Großteil der RCTs keine signifikante Überlegenheit des Verum-Präparates gegenüber der Placebo-Applikation für den primären Endpunkt aufgezeigt werden konnte.
Lediglich 3 von 14 Studien (Fuchs 1993, Lyketsos 2003 und Roth 1996) konnten einen signifikanten Vorteil des Psychopharmakons im Vergleich zum Placebo-Präparat nachweisen. 2 Studien verfügten über keine Placebo-Kontrolle (Katona 1998 und Taragano 1997).

Für die sekundären Endpunkte fallen die Ergebnisse noch deutlicher aus. Nur eine Studie (Roth 1996) konnte eine signifikante Verbesserung der Kognition unter Pharmakotherapie

darstellen. Für die Aspekte Funktionalität und Lebensqualität konnte in keiner der extrahierten RCTs ein statistisch gesicherter positiver Einfluss herausgearbeitet werden.
Die Verträglichkeit der applizierten Medikamente wird überwiegend als gut oder ebenbürtig im Vergleich zu Placebo beschrieben. Lediglich einzelne Studien (Banerjee 2013 und Fuchs 1993) beschreiben ein gesichert unterlegenes Nebenwirkungsprofil des Verums im Vergleich zum Placebo. In vielen Artikeln sind allerdings leider nur sehr marginale Daten zu UAWs und zur Toleranz zu finden.

3.1.4 Limitationen der inkludierten Studien:

Es erfolgte eine individuelle Bewertung des Bias-Risiko einer jeden Studie anhand der Kriterien, die von der Cochrane-Collaboration vorgeschlagen wurden (vgl. 2.3.2). [18]
Folgende Tabelle zeigt die von ST und EL durchgeführte Risikobewertung in der Übersicht:

Tab. 5: Risk-of-Bias-Auswertung der extrahierten Studien

Niedrig (grün): niedriges Bias-Risiko; Unklar (gelb): unklares Bias-Risiko; Hoch (rot): hohes Bias-Risiko

Studie	Selection Bias (Erzeugung der Randomisationssequenz)	Selection Bias (Geheimhaltung der Zuteilung)	Performance Bias (doppelte Verblindung von Studienteilnehmern und Studienpersonal)	Detection Bias (verblindete Auswertung der Ergebnisse)	Attrition Bias (fehlende Endpunkt-Daten)	Reporting Bias (selektive Berichterstattung)	Sonstige Risiken von Bias
1) An 2017	Unklar	Unklar	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig
2) Banerjee 2013	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig
3) de Vasconcelos Cunha 2007	Unklar	Unklar	Niedrig	Niedrig	Unklar	Unklar	Niedrig
4) Fuchs 1993	Unklar	Unklar	Niedrig	Niedrig	Hoch	Unklar	Hoch
5) Katona 1998	Unklar	Unklar	Hoch	Niedrig	Unklar	Unklar	Hoch
6) Kim 2022	Niedrig	Unklar	Niedrig	Niedrig	Hoch	Unklar	Unklar
7) Lyketsos 2003	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Unklar	Unklar	Niedrig
8) Magai 2000	Unklar	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Unklar	Unklar
9) Petracca 2001	Unklar	Unklar	Niedrig	Niedrig	Hoch	Unklar	Niedrig
10) Reifler 1989	Unklar	Unklar	Niedrig	Niedrig	Hoch	Unklar	Niedrig
11) Rosenberg 2010	Niedrig	Unklar	Niedrig	Niedrig	Unklar	Niedrig	Hoch
12) Rosenberg 2012	Unklar	Unklar	Niedrig	Niedrig	Hoch	Niedrig	Hoch

Fortsetzung Tab. 5: Risk-of-Bias-Auswertung der extrahierten Studien

Niedrig (grün): niedriges Bias-Risiko; Unklar (gelb): unklares Bias-Risiko; Hoch (rot): hohes Bias-Risiko

Studie	Selection Bias (Erzeugung der Randomisationssequenz)	Selection Bias (Geheimhaltung der Zuteilung)	Performance Bias (doppelte Verblindung von Studienteilnehmern und Studienpersonal)	Detection Bias (verblindete Auswertung der Ergebnisse)	Attrition Bias (fehlende Endpunkt-Daten)	Reporting Bias (selektive Berichterstattung)	Sonstige Risiken von Bias
13) Roth 1996	Unklar	Unklar	Niedrig	Niedrig	Hoch	Hoch	Hoch
14) Taragano 1997	Niedrig	Unklar	Niedrig	Niedrig	Unklar	Unklar	Hoch

Im Folgenden werden die entscheidenden Limitationen und Bias-Risiken, die bei der Extraktion der Studien erfasst wurden, im Einzelnen dargestellt:

3.1.4.1 An 2017:

Die Studie zeichnet sich durch eine hohe methodische Korrektheit aus. Zwar fehlen direkte Beschreibungen zur Erstellung und Zuordnung der Randomisationssequenz, aber alle Baseline- und Endpoint-Daten sind übersichtlich und vollständig dargestellt.

3.1.4.2 Banerjee 2013:

Methodisch weist die Studie eine sehr hohe Genauigkeit auf, alle benötigten Angaben sind vollständig vorhanden und überprüfbar. Es besteht kein gesondertes Bias-Risiko.

3.1.4.3 de Vasconcelos Cunha 2007:

Die Studie liefert leider keine näheren Angaben zu den unerwünschten Wirkungen der Intervention. So sind aus den Daten lediglich die Anzahl der „Events“, nicht aber nähere Informationen zur Anzahl der Probanden, bei denen UAWs aufgetreten sind, herauszulesen.
Eine Aufschlüsselung in die Unterformen der Demenz wurde laut dem Autor aufgrund der kleinen Probandenanzahl nicht durchgeführt.

3.1.4.4 Fuchs 1993:

Die Studie weist an mehreren Stellen ein erhöhtes Bias-Risiko auf: So ist leider keine verwertbare Angabe zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus dem Text zu entnehmen (fehlende Daten zur Anzahl der Ereignisse und Probanden mit UAWs).
Ein weiterer Aspekt, der kritisch betrachtet werden sollte, ist die Tatsache, dass in den Randomisationsprozess auch nicht-depressive und nicht-demente Patienten eingeschlossen worden sind. Zwar wurden die nicht-depressiven Patienten dann im Anschluss von der GDS-Auswertung zur Depression und die nicht-dementen Patienten von der MMSE-Auswertung zur Demenz exkludiert, aber möglicherweise nicht auch entsprechend andersherum.
Das Hauptaugenmerk der Studie lag des Weiteren auch gar nicht unbedingt auf der Wirkung der pharmakologischen Intervention selbst, sondern auf der Erprobung eines neuen diagnostischen Verfahrens (Videoanalyse), die methodische Auswertung diente als primäres Forschungsziel.
Schließlich sind außerdem keine näheren Angaben zu möglichen Interessenskonflikten hinterlegt, obwohl der Hauptautor der Studie zum Zeitpunkt der Erhebung der Daten für einen Pharmakonzern tätig war.

3.1.4.5 Katona 1998:

Es besteht an mehreren Stellen ein erhöhtes Bias-Risiko: So ist die Studie zwar randomisiert und kontrolliert, aber nicht Placebo-überprüft (zwei Verum-Gruppen). Hierdurch kann die

Wirkung der Medikamente nicht objektiviert werden – auch wenn kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen erfasst wurde, wäre theoretisch eine signifikante Überlegenheit beider Medikamente gegenüber Placebo denkbar, die mit dem vorhandenen Studiendesign nicht erfasst worden wäre.
Laut Primärautor wird außerdem eine abweichende Vorgehensweise zwischen den Interventionsgruppen im Rahmen der doppelten Verblindung festgestellt.
Zudem werden die Nebenwirkungen nicht im Detail benannt. Auch ist der Zeitpunkt des „Endpunkts" der Studie nicht genau erfassbar, so wird zwar eine Studiendauer von 8 Wochen benannt, vom Autor aber der Zeitpunkt t = 8 Wochen als „Zwischenergebnis" deklariert, bei dem im Unterschied zum Endpunkt abweichende Ergebnisse vorliegen (signifikante Überlegenheit von Paroxetin gegenüber Imipramin).
Schlussendlich wird die vermutliche industrielle Förderung des Projekts nicht explizit angegeben.

3.1.4.6 Kim 2022:

Ein erhöhtes Bias-Risiko besteht vorrangig dadurch, dass leider keine genauen Daten zu den Ergebnissen der Placebo-Gruppe aus dem Text extrahierbar sind. So werden zwar für die Studiengruppe die Messwerte der Endpunkte detailliert aufgeschlüsselt, für die Kontrollgruppe werden allerdings nur „Gruppen-Zeit-Interaktionen" dargestellt.
Auch sind kaum verwertbare Angaben zu UAWs aus der Arbeit zu entnehmen. Stellenweise weichen die Angaben im Text von den Werten in den abgedruckten Tabellen ab.
Es wird zudem erwähnt, dass eine bereits im Vorfeld der Studie begonnene Behandlung mit Acetylcholin-Esterase-Inhibitoren fortgesetzt worden ist. Eine nähere Darstellung diesbezüglich findet allerdings nicht statt.
Die Autoren selbst nennen als weitere Limitation ihrer Studie die fehlende Multizentrizität.

3.1.4.7 Lyketsos 2003:

Die Studie weist insgesamt eine hohe methodische Korrektheit auf, Angaben zum Randomisationsvorgang sind sehr genau aufgeführt. Lediglich die Beschreibung der Nebenwirkungen erscheint etwas rar.

Der Autor selbst beschreibt einen signifikant größeren Anteil an Frauen in der Studiengruppe.

3.1.4.8 Magai 2000:

Es liegt eine hohe methodische Korrektheit vor, alle relevanten Daten sind übersichtlich und vollständig dargestellt. Benennen sollte man jedoch, dass die Studie ausschließlich an Frauen durchgeführt wurde und ein Unterschied in Bezug auf die Ethnizität zwischen SG und KG vorliegt (94 vs. 71% der Probanden werden als „white“ deklariert (Magai et al. 2000, S. 68, Tab. 1)). [69]
Die Autorin selbst merkt eine „unklare Erwartungshaltung“ („expectancy effects of nursing home staff“ (Magai et al. 2000, S. 70) [69]) des Personals der Pflegeheime hinsichtlich einiger depressionsspezifischer Erhebungen an.

3.1.4.9 Petracca 2001:

Die Studie weist insgesamt ein niedriges Bias-Risiko auf. Allerdings sind die unerwünschten Ereignisse in keiner verwertbaren Form dargestellt.

3.1.4.10 Reifler 1989:

Die Studie zeigt in Summe eine hohe methodische Korrektheit. So sind getrennte Daten für den primären Endpunkt zu den depressiven und nicht-depressiven Patienten vorhanden. Allerdings fehlen nähere Angaben zu den UAWs leider komplett.
Zudem wurden einige Erhebungen zur Kognition nur an einer kognitiv weniger beeinträchtigen Subgruppe durchgeführt.

3.1.4.11 Rosenberg 2010:

Die Durchführung der Studie an sich ist von hoher methodischer Korrektheit gekennzeichnet, Studienprotokoll und Randomisationsvorgang sind ausführlich dargestellt.

Allerdings sind teilweise leider keine vollständigen Informationen zu den Endpunkten und UAWs vorliegend.
Ein erhöhtes Bias-Risiko entsteht durch die Tatsache, dass die Untersucher laut Autor trotz doppelter Verblindung die Zuteilung der Patienten zu SG oder KG überproportional wahrscheinlich richtig zuordnen konnten („[I]nvestigators were able to guess treatment assignment more accurately than chance in the sertraline group“ (Rosenberg et al. 2010, S. 143) [103]; „observers who guessed that patients were on sertraline might be more likely to report a beneficial effect or more likely to report adverse events“ (Rosenberg et al. 2010, S. 143) [103]).
Zudem weist die Erhebung nach 24 Wochen Verzerrungen auf, da hier nur diejenigen Patienten eingeschlossen wurden, die bis zur Woche 12 auf die Behandlung angesprochen hatten.
Der Autor selbst merkt demographische und klinische Differenzen sowie einen unterschiedlichen Bildungsstand der Gruppen bei den Erhebungen zu den Baseline-Werten an.

3.1.4.12 Rosenberg 2012:

Die Ergebnisse der Studie wurde nie veröffentlicht, es liegen nur die Rohdaten einsehbar vor. Dementsprechend besteht ein sehr hohes Bias-Risiko: Neben der extrem geringen Anzahl an Probanden (n = 5) sind auch keine Baseline-Daten zu Depression und Demenz vorhanden. Eine genauere Auswertung der Informationen ist dementsprechend nicht möglich.

3.1.4.13 Roth 1996:

Leider sind aus Text und Tabellen keine Angaben zu den Baseline-Daten der Studien- und Placebogruppe entnehmbar, es ist unklar, wie viele Probanden jeweils der SG und der KG zugeordnet wurden (Hinweis darauf lediglich bei der Aufstellung der UAWs). Eine objektiv-vergleichende Auswertung ist daher nicht möglich. Auch bezüglich der Angaben zu den UAWs herrscht eine mangelnde Vollständigkeit. Ferner sind keine separaten Informationen zu Nebenwirkungen innerhalb der Demenz-Gruppe auslesbar, hier sind lediglich Daten zur

gesamten Studien- und Kontrollgruppe ohne Aufschlüsselung in die dementen und nicht-dementen Untergruppen vorhanden.
Des Weiteren besteht eine hohe Dropout-Rate aufgrund fehlenden Ansprechens („lack of efficacy“) bei SG (14,8%) und KG (18,6%) (Roth 1996, S. 153) [104]. Nähere Angaben diesbezüglich sind nicht vorhanden, auch ist unklar, ob diese Probanden in die Auswertung eingeschlossen wurden oder nicht.
Im Vorfeld angekündigte Erhebungen (z.B. BDI) werden letztendlich ohne Nennung einer Erklärung nicht ausgewertet.

3.1.4.14 Taragano 1997:

Die Studie weist an für sich eine detaillierte und vollständige Darstellung der relevanten Daten auf, allerdings werden die UAWs nicht aufgeschlüsselt – hier werden nur diejenigen Probanden aufgezählt, die die Studie aufgrund von Nebenwirkungen beenden mussten.
Ein großer Nachteil ist hier – ähnlich wie bei Katona 1998 – das Fehlen einer Placebo-Gruppe. So beschreibt der Autor zwar eine „signifikante“ Verbesserung der depressiven und kognitiven Situation, allerdings kann nicht ermittelt werden, ob diese rein auf einen Placebo-Effekt zurückzuführen ist.

3.1.5 Exkludierte Studien:

Im Rahmen des Screening-Vorgangs wurden alle Studien zum Thema Pharmakotherapie der Depression bei Demenz, die während des Suchprozesses detektiert wurden, auf ihre inhaltliche Relevanz und Kongruenz überprüft. Dabei wurden alle Artikel, die primär für möglicherweise passend erachtet wurden, im Volltext gelesen und jene Studien wieder aussortiert, die nicht exakt mit den oben beschriebenen Einschlusskriterien für die vergleichende Analyse (siehe 2.2.1) kompatibel waren.

3.1.5.1 Hierarchie der Ausschlusskriterien:

Für die Darstellung im PRISMA-Flow-Diagramm wurde die untenstehende Hierarchie der Ausschlusskriterien gewählt. Dabei wurde den Selektionskriterien in absteigender numerischer Reihenfolge eine höhere hierarchische Wichtung zugeteilt. Bei Zutreffen mehrerer Ausschlusskriterien innerhalb einer Studie wurde für die Zuordnung das Kriterium mit der höchsten Wichtung gewählt.

1.) falsche Sprache
2.) falsches Studiendesign
3.) keine Depression / keine Demenz
4.) Diagnose der Depression / Demenz unzureichend

Folgende Regelungen wurden bei Studien zum Thema BPSD angewendet:

- Studien, bei denen nicht explizit von einer Depression gesprochen wird und bei denen die Depression nur als Bestandteil des NPIs im Outcome erwähnt wird, wurden mit „keine Depression“ ausgeschlossen.
- Studien, bei denen eine Depression als Komorbidität bzw. als Einschlusskriterium angegeben wird, diese aber nicht eindeutig diagnostiziert wurde (beispielsweise nur über den NPI und nicht über die entsprechenden ICD-/DSM-Kriterien), wurden mit „Diagnose der Depression unzureichend“ ausgeschlossen.

3.1.5.2 Übersicht über die exkludierten Studien:

Folgende Tabelle zeigt die Studien, die während des Volltext-Screenings ausgeschlossen wurden, und nennt die entsprechenden Ausschlusskriterien:

Tab. 6: Ausgeschlossene Studien und Ausschlusskriterien

BPSD: Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia; behaviorale und psychologische Symptome der Demenz; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen, Klassifikationssystem; NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; Arbeitsgruppe für die Erstellung von Kriterien zur Diagnose einer Alzheimer-Erkrankung; NPI: Neuropsychiatrisches Inventar; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Erfassung von Verhaltensstörungen bei Demenzpatienten

Studie	**Ausschlusskriterium**	**Begründung**
1) Aguglia 1995 [2]	Diagnosen der Depression und Demenz unzureichend	keine DSM- oder NINCDS-Diagnosen
2) Akca 2011 [3]	falsche Sprache	Text Türkisch
3) Arrigo 1989 [8]	keine Depression	Depression als Ausschlusskriterium
4) Bago Rozankovic 2015 [12]	Diagnosen der Depression und Demenz unzureichend	Diagnose Depression nur über NPI (BPSD), Diagnose Demenz unklar
5) Bernard 2019 [16]	keine Depression	depressive Symptomatik anderer Ursachen als Alzheimer-Demenz und behandelte Major Depression als Ausschlusskriterien
6) Carotenuto 2017 [22]	Diagnose der Depression unzureichend	Diagnose Depression nur über NPI (BPSD)
7) Christensen 2023 (MEMORY) [23]	falsches Studiendesign	Open-label-Studie, keine Vergleichsgruppe
8) Cucinotta 1996 [27]	keine Depression	Abwesenheit einer relevanten Depression als Einschlusskriterium (Hamilton Depression Rating Scale < 22)
9) Cumbo 2018 [28]	falsches Studiendesign	Fall-Kontroll-Studie
10) Devanand 2017 [31]	keine Demenz; Diagnose der Depression unzureichend	Mild cognitive impairment bei 40 Pat., am Ende 4 Pat. Mit der Diagnose einer Alzheimer-Demenz; Diagnose der Depression nicht beschrieben
11) Devanand 2018 [32]	keine Demenz	Demenz als Ausschlusskriterium, nur Cognitive impairment

Fortsetzung Tab. 6: Ausgeschlossene Studien und Ausschlusskriterien

BPSD: Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia; behaviorale und psychologische Symptome der Demenz; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen, Klassifikationssystem; NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; Arbeitsgruppe für die Erstellung von Kriterien zur Diagnose einer Alzheimer-Erkrankung; NPI: Neuropsychiatrisches Inventar; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Erfassung von Verhaltensstörungen bei Demenzpatienten

Studie	**Ausschlusskriterium**	**Begründung**
12) Edwards 2004 [35]	falsches Studiendesign; Diagnose der Depression unzureichend	multizentrische Open-label-Studie; Diagnose Depression nur über NPI
13) Finkel 2004 [37]	keine Depression	primäre psychiatrische Erkrankung als Ausschlusskriterium
14) Fischer 2011 [38]	falsches Studiendesign	keine Kontrollgruppe
15) Gottfries 1992 [42]	falsches Studiendesign; keine Depression	multizentrische Studie mit kombinierter doppel-blinder und offener Technik; nur „Depressed mood“ als Outcome betrachtet
16) Hampel 2010 [43]	falsches Studiendesign; keine Depression	randomisiert und kontrolliert, aber nur einfach verblindet; keine Depression
17) Ihl 2011 [45]	keine Depression	Diagnose Depression nur über NPI (fraglich)
18) Karlsson 2000 [50]	keine Depression	Major Depression und / oder Dysthymia (keine getrennte Auswertung)
19) Kim 2017 [55]	falsches Studiendesign; Diagnosen der Depression und Demenz unzureichend	Kontrollgruppe fehlt durch die gleichartige Aufteilung von Erkrankungen und Medikation; Diagnosen nicht beschrieben
20) Lavretsky 2020 [59]	keine Demenz	Demenz als Ausschlusskriterium, nur subj. Memory impairment
21) Lawlor 1991 [60]	keine Depression	milde Depression bzw. depressionsähnliche Symptome, keine Major Depression
22) Lebert 2004 [61]	keine Depression; Diagnose der Demenz unzureichend	Major Depression als Ausschlusskriterium; keine DSM-Diagnose
23) Mokhber 2014 [77]	Diagnose der Demenz unzureichend	DSM-Diagnose nicht eindeutig erwähnt

Fortsetzung Tab. 6: Ausgeschlossene Studien und Ausschlusskriterien

BPSD: Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia; behaviorale und psychologische Symptome der Demenz; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen, Klassifikationssystem; NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; Arbeitsgruppe für die Erstellung von Kriterien zur Diagnose einer Alzheimer-Erkrankung; NPI: Neuropsychiatrisches Inventar; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Erfassung von Verhaltensstörungen bei Demenzpatienten

Studie	**Ausschlusskriterium**	**Begründung**
24) Moretti 2002 [78]	falsches Studiendesign; keine Depression	Studiendesign unklar (nur Randomisierung erwähnt); BPSD, vorherige psychiatrische Erkrankung als Ausschlusskriterium
25) Mowla 2007 [80]	keine Depression; Diagnose der Demenz unzureichend	keine Depression; Diagnose der Demenz nicht beschrieben
26) Nirogi 2018 [85]	keine Depression	keine Depression
27) Nyth 1990 [87]	falsches Studiendesign; keine Depression	kombinierte doppel-blinde und offene Technik; BPSD
28) Nyth 1992 [86]	Diagnose der Demenz unzureichend	keine DSM-Diagnose
29) Oh 2015 [88]	falsches Studiendesign; keine Depression	keine Kontrollgruppe, Open-label-Studie; BPSD, andere psychiatrische Erkrankung als Ausschlusskriterium
30) Petracca 1996 [93]	keine Depression	Major Depression oder Dysthymia
31) Ren 2004[99]	falsche Sprache	Text Chinesisch
32) Rozzini 2007 [105]	falsches Studiendesign	keine Kontrollgruppe, vers. Medikamente nicht als vers. Gruppen gewertet
33) Rozzini 2010 [106]	falsches Studiendesign	keine Kontrollgruppe, vers. Medikamente nicht als vers. Gruppen gewertet
34) Schneider 2011 (CATIE-AD) [107]	keine Depression; Diagnose der Demenz unzureichend	Patienten mit Psychose oder Agitation statt Depression; Diagnose der Demenz nicht beschrieben
35) Shim 2015 [110]	Diagnose der Depression unzureichend	Diagnose Depression nur über NPI (BPSD)

Fortsetzung Tab. 6: Ausgeschlossene Studien und Ausschlusskriterien

BPSD: Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia; behaviorale und psychologische Symptome der Demenz; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen, Klassifikationssystem; NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; Arbeitsgruppe für die Erstellung von Kriterien zur Diagnose einer Alzheimer-Erkrankung; NPI: Neuropsychiatrisches Inventar; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Erfassung von Verhaltensstörungen bei Demenzpatienten

Studie	**Ausschlusskriterium**	**Begründung**
36) Takemoto 2020 (ODAP) [112]	falsches Studiendesign; Diagnose der Depression unzureichend	einfache Verblindung; keine DSM-Diagnose
37) Teranishi 2013 [114]	keine Depression	BPSD, chronische oder schwere Erkrankung als Ausschlusskriterium
38) Trappler 1998 [117]	falsches Studiendesign; Diagnose der Demenz unzureichend	nicht-randomisierte Open-label-Studie; keine DSM-Diagnose
39) Vasile 2010 [119]	falsches Studiendesign; Diagnose der Demenz unzureichend	randomisiert, aber nur einfach verblindet; Diagnose der Demenz nicht näher beschrieben
40) Wang 2005 [122]	falsche Sprache	Text Chinesisch
41) Weissberger 2018 [127]	falsches Studiendesign	Open-label-Studie, keine Vergleichsgruppe

3.2 Quantitative Auswertung und Metaanalyse:

Im zweiten Teil der Auswertung werden die Ergebnisse der Untersuchung zusätzlich quantitativ analysiert.

3.2.1 Quantitative Beschreibung:

Von den 14 Studien, die in die deskriptive Auswertung eingeschlossen wurden, wiesen 8 RCTs einen ausreichenden Datensatz auf, um in eine Metaanalyse integriert werden zu können (An 2017, Banerjee 2013, de Vasconcelos Cunha 2007, Lyketsos 2003, Magai 2000, Petracca 2001, Reifler 1989 und Rosenberg 2010).

Es wurden vier verschiedene Outcomes (Depression, Kognition, Funktionalität und Lebensqualität) untersucht, wobei nur bei der Betrachtung der depressiven Symptomatik auch alle 8 ausgewählten Studien die entsprechenden Werte darboten, um analysiert zu werden.

In Summe waren 339 Patienten in die Studiengruppe und 278 Probanden in die Kontrollgruppe für das Outcome Depression eingeschlossen. Die Behandlung erfolgte über einen Zeitraum von 6 bis 13 Wochen.

Eine quantitative Auswertung zum Thema Toleranz und unerwünschte Arzneimittelwirkungen war aufgrund der äußerst limitierten Datenlage in den Primärstudien zu diesem Thema nicht möglich. [137]

3.2.2 Metaanalyse:

Im Folgenden werden die Endpunkte Depression, Kognition, Funktionalität und Lebensqualität im Einzelnen betrachtet.

3.2.2.1 Metaanalyse Endpunkt Depression:

Für den Endpunkt Depression konnten die Daten aus 8 RCTs (9 Arme) verglichen werden. Dabei gehörten 6 der verwendeten Medikamente zur Gruppe der SSRI und jeweils ein Präparat zu den TCA, zu den SSNRI und zu den α2-Rezeptor-Antagonisten. In 5 Studien wurde zur Auswertung die CSDD verwendet, 2 RCTs benutzten die HDRS und eine die MADRS.

In Summe konnte ein leichter Vorteil der Antidepressiva gegenüber Placebo dargestellt werden, jedoch besteht keine statistisch signifikante Überlegenheit (-0,10 [-0,26; 0,07]). [137]

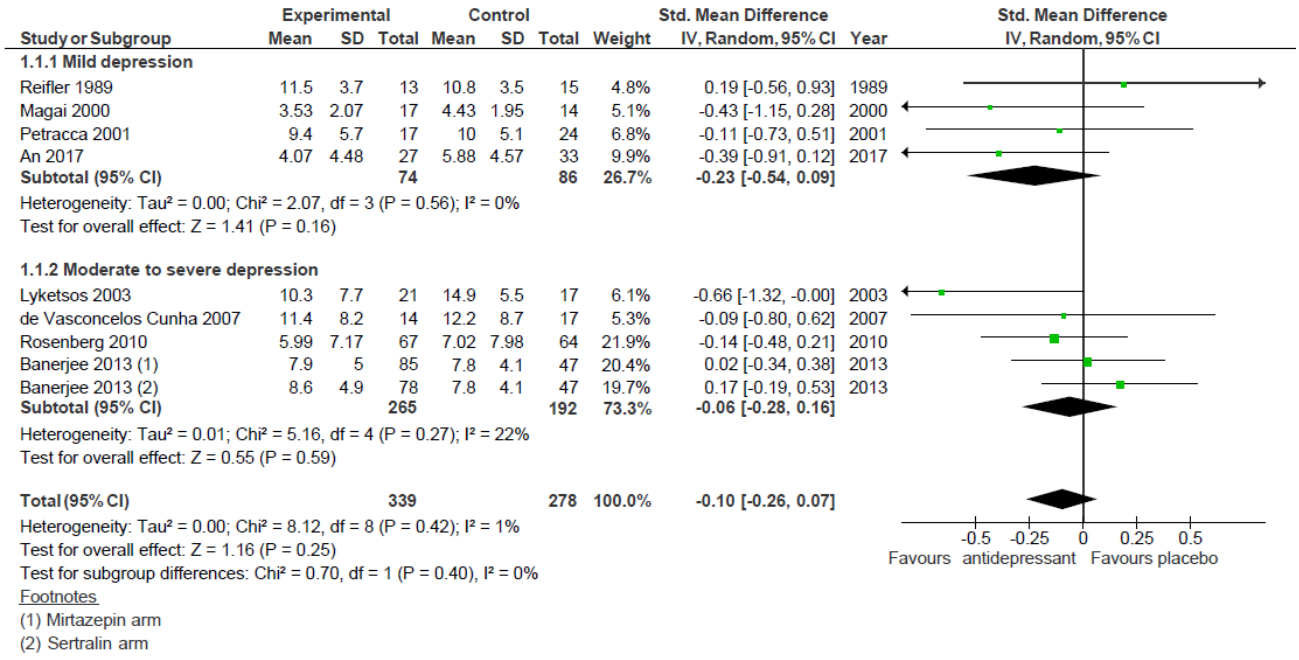

Abb. 3: Forest plot Depression: grafische Darstellung der Überlegenheit von Verum oder Placebo in den jeweiligen Primärstudien und im Gesamten sowie aufgetrennt nach den unterschiedlichen Schweregraden der Depression (in englischer Sprache dargestellt, da über das englischsprachige Programm RevMan erstellt);

CI: Confidence Interval; Konfidenzintervall, statistisches Maß; SD: Standard Deviation; Standardabweichung, statistisches Maß;

Abb. enthalten in: Lenouvel et al. [137], Lizenz: CC BY 4.0; https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

3.2.2.2 Metaanalyse Endpunkt Kognition:

Für das Merkmal Kognition konnten 4 Studien in die Metaanalyse eingeschlossen werden. Hierbei waren 3 SSRI und 1 TCA beinhaltet. Alle Primärstudien überprüften die kognitive Symptomatik anhand der MMSE. Auch hier zeigte sich ein leichter Vorteil der Antidepressiva gegenüber Placebo, ebenfalls ohne statistische Signifikanz (-0,38 [-2,11; 1,35]). [137]

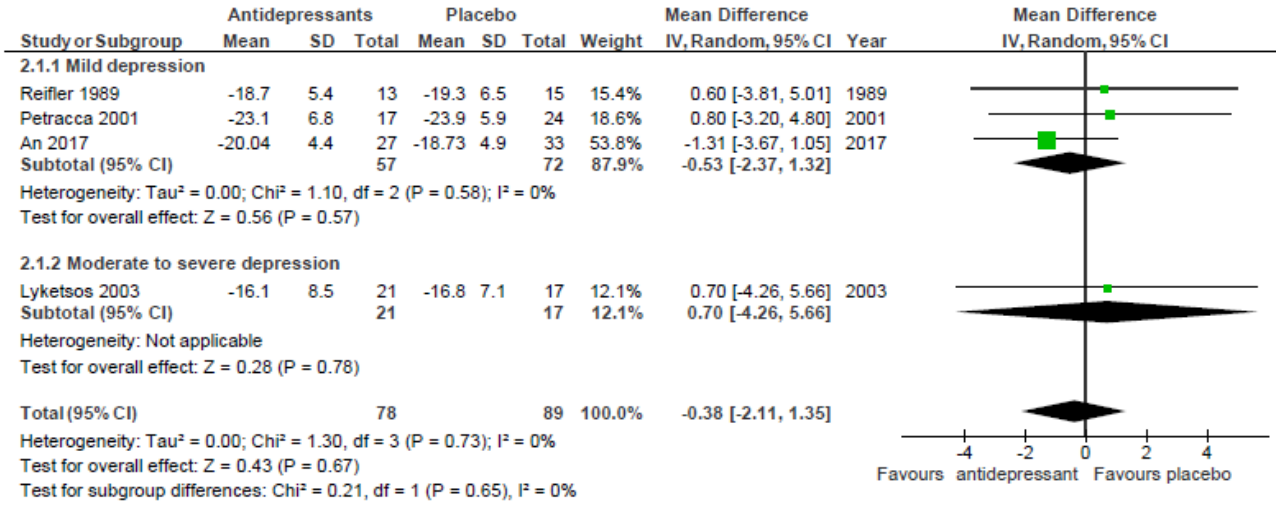

Abb. 4: Forest plot Kognition: grafische Darstellung der Überlegenheit von Verum oder Placebo in den jeweiligen Primärstudien und im Gesamten sowie aufgetrennt nach den unterschiedlichen Schweregraden der Depression (in englischer Sprache dargestellt, da über das englischsprachige Programm RevMan erstellt);

CI: Confidence Interval; Konfidenzintervall, statistisches Maß; SD: Standard Deviation; Standardabweichung, statistisches Maß;

Abb. enthalten in: Lenouvel et al. [137], Lizenz: CC BY 4.0; https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

3.2.2.3 Metaanalyse Endpunkt Funktionalität:

Der Vergleich der Änderung der Funktionalität konnte ebenso bei 4 RCTs durchgeführt werden. Die Verteilung der Wirkstoffe entsprach jener des Merkmals Kognition. In 3 Primärstudien wurden ADL-Skalen verwendet, eine RCT nutzte den FIM zur Auswertung. Es zeigte sich hier eine nicht signifikante Begünstigung von Placebo gegenüber den Antidepressiva (0,26 [-0,05; 0,56]). [137]

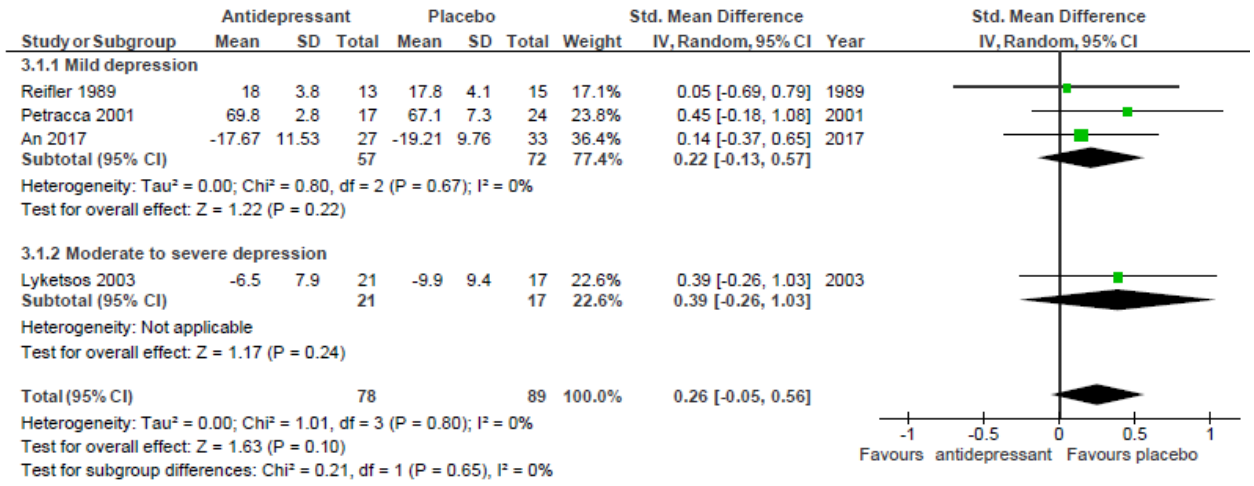

Abb. 5: Forest plot Funktionalität: grafische Darstellung der Überlegenheit von Verum oder Placebo in den jeweiligen Primärstudien und im Gesamten sowie aufgetrennt nach den unterschiedlichen Schweregraden der Depression (in englischer Sprache dargestellt, da über das englischsprachige Programm RevMan erstellt);

CI: Confidence Interval; Konfidenzintervall, statistisches Maß; SD: Standard Deviation; Standardabweichung, statistisches Maß;

Abb. modifiziert nach Lenouvel et al. [137], Lizenz: CC BY 4.0; https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

3.2.2.4 Metaanalyse Endpunkt Lebensqualität:

Schließlich wurde bei 2 Studien auch der Effekt der Intervention auf die Lebensqualität untersucht. Beide RCTs beinhalteten ein SSRI als Verum. Zur Auswertung wurden PSQI und NPI gebraucht. Auch hier zeigte sich wiederum ein Vorteil der Antidepressiva gegenüber Placebo ohne signifikante Überlegenheit (-0,22 [-2,30; 1,86]). [137]

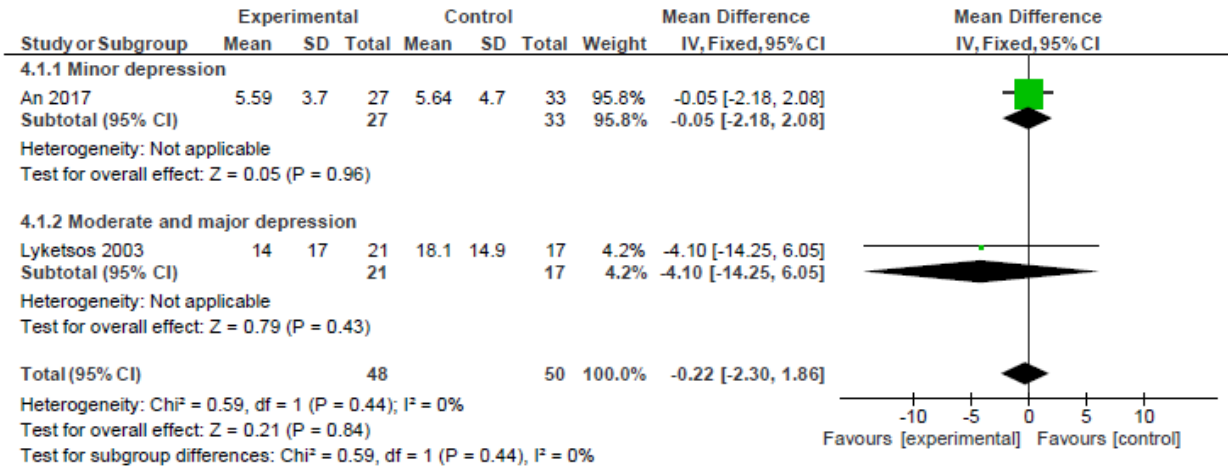

Abb. 6: Forest plot Lebensqualität: grafische Darstellung der Überlegenheit von Verum oder Placebo in den jeweiligen Primärstudien und im Gesamten sowie aufgetrennt nach den unterschiedlichen Schweregraden der Depression (in englischer Sprache dargestellt, da über das englischsprachige Programm RevMan erstellt);

CI: Confidence Interval; Konfidenzintervall, statistisches Maß; SD: Standard Deviation; Standardabweichung, statistisches Maß;

Abb. modifiziert nach Lenouvel et al. [137], Lizenz: CC BY 4.0; https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

3.2.3 Subgruppenanalyse:

Im Vorfeld der Datenerhebung bestand die Intention zur Durchführung von Subgruppenanalysen zu bestimmten Themenfeldern.

3.2.3.1 Durchführung der Subgruppenanalyse:

Die Beschreibung der Schweregrade von Depression und Demenz der Probanden durch die jeweiligen Primärautoren der Studien wurde in der qualitativen Auswertung bereits dargelegt (siehe 3.1.3).

Die folgende Tabelle fasst die Zuordnungen in der Übersicht zusammen:

Tab. 7: Schweregrade und Formen von Depression und Demenz der extrahierten Studien

grün: Schweregrad durch den Primärautor beschrieben;
blau: kein Schweregrad durch den Primärautor beschrieben, Einteilung anhand Einschlusskriterien (Skalen)

CDR: Clinical Dementia Rating Scale; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Beurteilung einer Demenz; CSDD: Cornell Scale for Depression in Dementia; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Erfassung einer Depression bei Demenzpatienten; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen, Klassifikationssystem; GDS: Geriatric Depression Scale; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Beurteilung einer Depression; HAM-D = HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Beurteilung einer Depression; MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Beurteilung einer Depression; MMSE: Mini Mental State Examination; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Bestimmung eines kognitiven Defizits

Studie	**Schweregrad Depression**	**Kriterien**	**Schweregrad Demenz**	**Kriterien**	**Form Demenz**
1) An 2017	mild bis moderat	GDS-15: ≥ 5	mild bis moderat	- CDR: 0,5 - 2 - K-MMSE: 10 - 26	Alzheimer-Demenz
2) Banerjee 2013	-	CSDD: ≥ 8	-	-	Alzheimer-Demenz
3) de Vascon-celos Cunha 2007	Major Depression	-	mild bis moderat	- milde oder moderate Demenz nach DSM-IV - MMSE: 10 - 24	Alzheimer-, vaskuläre Demenz und Misch-formen
4) Fuchs 1993	mild	-	jeglicher Schweregrad	keine Einschränkungen bezüglich Schweregrad	Demenz
5) Katona 1998	Major oder Minor Depression	- Major / Minor Depression nach Research Diagnostic Criteria - MADRS: ≥ 20	mild bis moderat	MMSE: 17 - 23	Demenz
6) Kim 2022	(mild oder schwer)	S-GDS-K: > 5	(mild bis moderat)	- CDR: 0,5 - 2 - MMSE-KC: 10 - 26	Alzheimer-Demenz

Fortsetzung Tab. 7: Schweregrade und Formen von Depression und Demenz der extrahierten Studien

grün: Schweregrad durch den Primärautor beschrieben;
blau: kein Schweregrad durch den Primärautor beschrieben, Einteilung anhand Einschlusskriterien (Skalen)

CDR: Clinical Dementia Rating Scale; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Beurteilung einer Demenz; CSDD: Cornell Scale for Depression in Dementia; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Erfassung einer Depression bei Demenzpatienten; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen, Klassifikationssystem; GDS: Geriatric Depression Scale; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Beurteilung einer Depression; HAM-D = HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Beurteilung einer Depression; MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Beurteilung einer Depression; MMSE: Mini Mental State Examination; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Bestimmung eines kognitiven Defizits

Studie	**Schweregrad Depression**	**Kriterien**	**Schweregrad Demenz**	**Kriterien**	**Form Demenz**
7) Lyketsos 2003	Major Depression	Major Depression nach DSM-IV	(mild bis moderat)	MMSE: ≥ 10	Alzheimer-Demenz
8) Magai 2000	Major oder Minor Depression	- Major / Minor Depression nach DSM-IV - CSDD: ≥ 3 - GS: ≥ 1	spätes Stadium	GDS: ≥ 6	Alzheimer-Demenz
9) Petracca 2001	Major oder Minor Depression	- Major / Minor Depression nach DSM-IV - HAM-D: ≥ 14	(mild bis moderat)	MMSE: ≥ 10	Alzheimer-Demenz
10) Reifler 1989	Major Depression	- Major Depression nach DSM-III - HAM-D: ≥ 15	(mild oder schwer)	MMSE: ≤ 25	Alzheimer-Demenz
11) Rosenberg 2010	moderat	-	mild bis moderat	MMSE: 10 - 26	Alzheimer-Demenz
12) Rosenberg 2012	-	-	mild bis moderat	- MMSE: 10 - 26 - CDR: 1 - 2	Alzheimer-Demenz

Fortsetzung Tab. 7: Schweregrade und Formen von Depression und Demenz der extrahierten Studien

grün: Schweregrad durch den Primärautor beschrieben;
blau: kein Schweregrad durch den Primärautor beschrieben, Einteilung anhand Einschlusskriterien (Skalen)

CDR: Clinical Dementia Rating Scale; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Beurteilung einer Demenz; CSDD: Cornell Scale for Depression in Dementia; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Erfassung einer Depression bei Demenzpatienten; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen, Klassifikationssystem; GDS: Geriatric Depression Scale; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Beurteilung einer Depression; HAM-D = HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Beurteilung einer Depression; MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Beurteilung einer Depression; MMSE: Mini Mental State Examination; neuropsychiatrisches Testverfahren zur Bestimmung eines kognitiven Defizits

Studie	**Schweregrad Depression**	**Kriterien**	**Schweregrad Demenz**	**Kriterien**	**Form Demenz**
13) Roth 1996	Major oder Minor Depression	- GDS: ≥ 5 - HAM-D: ≥ 14	(mild bis moderat)	MMSE: 12 - 27	Demenz
14) Taragano 1997	Major Depression	Major Depression nach DSM-III	-	-	Alzheimer-Demenz

Hierbei wird deutlich, dass bei einigen der extrahierten Studien nur wenige Informationen hinsichtlich dieser Einteilung vorliegen. Eine nachträgliche Zuordnung von Schweregraden der Erkrankungen anhand der beschriebenen Einschlusskriterien in Bezug auf die neuropsychiatrischen Testverfahren war nicht immer möglich, da die verwendeten Kriterien teilweise zu viel Spielraum für eine eindeutige Zuteilung erlaubten.

Um dennoch eine Subgruppenanalyse durchführen zu können, wurden die Baseline-Daten der jeweiligen Studien den Gruppierungen „milde Depression“ und „moderate bis schwere Depression“ zugeordnet. Die Stratifizierung erfolgte anhand der jeweiligen CSDD-, GDS-15-, HDRS- oder MADRS-Scores der Baseline-Werte. Hierbei entsprachen 4 Studien (An 2017, Magai 2000, Petracca 2001 und Reifler 1989) den Kriterien einer milden und 4 Studien (Banerjee 2013, de Vasconcelos Cunha 2007, Lyketsos 2003 und Rosenberg 2010) denen einer moderaten bis schweren Verlaufsform. [137]

Die Datenlage hinsichtlich des Schweregrads der Demenz bei den Probanden erwies sich als unzureichend. Nicht alle Studien verfügten über ausreichende Baseline-Daten, die einen Vergleich des kognitiven Status der Probanden (z.B. MMSE-Werte) ermöglicht hätten. Deshalb wurde auf die Durchführung einer weiteren Subgruppenanalyse zur Differenzierung der Demenz-Schweregrade verzichtet.
Angesichts der Tatsache, dass 7 von 8 Studien an Alzheimer-Patienten durchgeführt worden sind und bei 1 Studie mehrere verschiedene Demenz-Formen eingeschlossen wurden, war auch die Simulation einer Subgruppenanalyse hinsichtlich der Form der Demenz nicht möglich.
Eine Auftrennung nach den Wirkstoffklassen der Psychopharmaka wurde in bestehenden systematischen Reviews (z.B. Dudas et al. 2018 [34]) bereits ausführlich dargestellt. Aufgrund der Redundanz des Inhalts wurde von uns keine erneute Analyse diesbezüglich unternommen.

3.2.3.2 Subgruppenanalyse hinsichtlich des Schweregrads der Depression:

Betrachtet man die Ergebnisse der Metaanalyse nun nach den Schweregraden der Depression differenziert, wird deutlich, dass auch bei einer getrennten Auswertung für „milde“ und „moderate bis schwere Depression“ bei allen vier untersuchten Merkmalen weiterhin kein signifikanter Effekt besteht. [137]

Sowohl bei der Gruppe der an einer milden Depression erkrankten Probanden als auch bei der Gruppe mit moderater bis schwerer Depression konnte in Hinblick auf eine Verbesserung des depressiven Zustands ein Vorteil zugunsten der Antidepressiva gegenüber Placebo festgestellt werden (-0,23 [-0,54; 0,09]; -0,06 [-0,28; 0,16]). Bei beiden Gruppen bestand jedoch kein statistisch signifikanter Effekt.

Ein ähnliches Bild stellte sich bei der Betrachtung des Einflusses auf die Kognition dar: Die Gruppe der mild depressiv Erkrankten wies einen leichten Vorteil des Verums auf (-0,53 [-2,37; 1,32]), wohingegen aber die moderat bis schwer Depressiven unter Placebo bessere Ergebnisse lieferten (0,70 [-4,26; 5,66]). Beide Effekte sind auch hier ohne statistische Signifikanz.

Für die Untersuchung der Funktionalität zeigte sich bei beiden Subgruppen eine leichte Überlegenheit der Placebo-Präparate gegenüber den Antidepressiva, jedoch in beiden Fällen ohne Signifikanz (milde Depression: 0,22 [-0,13; 0,57]; moderate bis schwere Depression: 0,39 [-0,26; 1,03]).

In Hinblick auf die Lebensqualität wurden abweichende Ergebnisse festgestellt: Hier schnitt die Gruppe der moderat und schwer Depressiven unter Verum besser ab (-4,10 [-14,25; 6,05]) als die Kohorte der mild Erkrankten (-0,05 [-2,18; 2,08]). In beiden Fällen bestand eine nicht signifikante Überlegenheit von Antidepressivum gegenüber Placebo. [137]

4. Diskussion

4.1 Notwendigkeit der Arbeit:

Depression und Demenz nehmen aufgrund ihrer hohen Prävalenz im Alter und ihrem erheblichen Einfluss auf Morbidität, Mortalität, Funktionalität und Lebensqualität einen hohen individuellen und gesellschaftlichen Stellenwert ein.
Die Versorgung der betroffenen Patienten sollte interdisziplinär und multidimensional erfolgen und sich an evidenzbasierten Leitlinien orientieren.
Neben psychotherapeutischen Maßnahmen ist aus psychiatrischer Sicht eine pharmakologische Behandlung das zweite wichtige Standbein in der Behandlung der Depression.
Während zur Behandlung einer alleinigen Depression aber klare Therapieempfehlungen vorhanden sind, gibt es kaum feste Aussagen zur Behandlung einer Depression, die in Komorbidität mit einer Demenz auftritt. Es ist unklar, ob allgemeine Aussagen zur pharmakologischen Versorgung auf dieses spezielle Patientenkollektiv übertragen werden können. Auch waren die vorhandenen Metaanalysen zu Beginn der Erarbeitung dieses systematischen Reviews nicht mehr auf dem aktuellen Stand (z.B. Bains et al. 2009 [13]).

Diese Situation wurde zum Anlass genommen, um die bestehende Literatur erneut systematisch zu sichten, die methodisch korrekten Studien zu vergleichen und ein zusammenfassendes Urteil zu bilden, um letztendlich eine gezielte Therapieempfehlung für die betroffenen Patienten abgeben zu können.

4.2 Abweichungen vom Studienprotokoll:

Im Gegenzug zum Studienprotokoll wurden während der Erarbeitung des systematischen Reviews im Nachhinein noch zusätzliche Diagnose-Systeme wie der CSDD oder die Olin-Scale zur Diagnosestellung der Depression bei Demenz zugelassen. RCTs, die ihre Patienten

anhand dieser Kriterien rekrutiert haben, wurden in unsere Übersichtsarbeit mit aufgenommen. Dies geschah nach Konsensus-Meinung eines Expertengremiums (CvA, DD, MD und SK), um methodisch hochwertige Studien nicht zu verlieren.

Eine quantitative Auswertung des Nebenwirkungsprofils der extrahierten RCTs war aufgrund der äußerst limitierten Informationen in den Originalarbeiten zu diesem Thema nicht möglich.
Des Weiteren wurde nach Auswertung der Ergebnisse deutlich, dass die Durchführung einer Subgruppenanalyse nur zur Differenzierung des Schweregrades der Depression möglich war. Eine Untersuchung getrennt nach Schweregrad oder Form der Demenz war anhand des vorhandenen Datenmaterials nicht möglich. Auf eine Subgruppenanalyse getrennt nach Medikamentenklassen wurde angesichts der in mehrfacher Zahl bereits bestehenden systematischen Reviews, die sich dieser Fragestellung angenommen haben, verzichtet (vgl. 3.2.3.1).

4.3 Abgrenzung zu bereits vorhandenen systematischen Reviews:

Es existiert bereits eine gewisse Zahl an Übersichtsarbeiten, die sich mit der Thematik „Depression bei Demenzpatienten“ beschäftigen. Der hier vorliegende systematische Review unterscheidet sich in einigen wesentlichen Aspekten, die nachfolgend erläutert werden sollen, von den bisher bekannten Veröffentlichungen:

4.3.1 Stringente Auswahl der Diagnosekriterien:

Die Diagnosekriterien zu Depression und Demenz der Studien für den systematischen Vergleich wurden von uns bewusst sehr restriktiv gewählt. So musste sowohl die Diagnose der Depression als auch die Diagnose der Demenz beim jeweiligen Patientenkollektiv der Einzelstudien genau gesichert und anhand streng festgelegter Diagnosekriterien (nach ICD, DSM, NINCDS-ADRDA oder NIA-AA) belegt sein.

Dieses konservative Vorgehen bei der Auswahl der Arbeiten führte dazu, dass einige Studien gezielt aussortiert wurden. So wurden jene Studien exkludiert, die eine depressive Symptomatik bei Demenzpatienten untersucht hatten, ohne dass bei den jeweiligen Probanden tatsächlich eine gesicherte Depression nachgewiesen worden war (z.B. Bernand et al. 2019 [16]). Ebenso wurden im Zuge dieser Einschränkung diejenigen Studien ausgeschlossen, die kognitive Leistungen bei depressiven Patienten untersucht hatten, ohne dass bei den entsprechenden Probanden die Diagnose einer Demenz belegt worden war (z.B. Devanand et al. 2018 [32]). In Folge dessen wurden auch alle Studien, bei denen die Patienten an einer Dysthymia statt an einer Depression oder an MCI statt an einer Demenz litten, ausgeschlossen, sofern nicht zumindest eine getrennte Auswertung möglicher Untergruppen erfolgt war. Darüber hinaus wurden alle methodisch unsauberen Studien, bei denen der Nachweis der Diagnosen von Depression oder Demenz nicht eindeutig dokumentiert worden war, aus dem Review exkludiert (z.B. Aguglia et al. 1995 [2]).

Die Entscheidung für dieses stringente Vorgehen wurde bewusst zur Anhebung des methodischen Standards unter Inkaufnahme der möglicherweise limitierenden Desintegration bestimmter Datensätze getroffen.

4.3.2 Umfassender Einschluss von Subgruppen:

Im Gegenteil zum oben beschriebenen, eng gefassten Diagnosenachweis von Depression und Demenz wurde beim Einschluss bestimmter Subgruppen von Depression und Demenz ein liberales Vorgehen gewählt, sofern die Diagnose selbst klar gesichert worden war.

So wurde jeglicher Schweregrad einer diagnostizierten Depression (leicht, mittelgradig und schwer nach ICD bzw. Minor und Major Depression nach DSM) und jeder Schweregrad einer diagnostisch gesicherten Demenz für die Inklusion in die Übersichtsarbeit zugelassen. Ebenso fand eine Öffnung gegenüber verschiedenen Demenzformen (Alzheimer-Demenz, vaskuläre Demenz, frontotemporale Demenz, Parkinson-Demenz, Lewy-Körperchen-Demenz oder Mischformen) statt.

Klar abgegrenzt wurden im Gegenzug davon Studien an Patienten mit Dysthymia anstelle einer Depression oder MCI anstelle einer Demenz, da hier laut Definition unterschiedliche

Krankheitsbilder vorliegen und gegebenenfalls separate pharmakologische Wirkweisen zu erwarten sind. Dementsprechend wurden Studien zu diesen Entitäten aus dem Review exkludiert.

Hintergrund für das liberale Vorgehen bei der Integration war die Absicht, möglichst viele Studien in den Vergleich einzuschließen, um dann gegebenenfalls im Rahmen der Auswertung zwischen verschiedenen Subgruppen differenzieren zu können. Ebenso sollten keine methodisch korrekten Studien aufgrund dieser Subkriterien von der vergleichenden Arbeit ausgeschlossen werden.

Aufgrund derselben Überlegung wurde auch eine große Bandbreite verschiedener Wirkstoffgruppen an Psychopharmaka (Antidepressiva, Antidementiva, Neuroleptika, Benzodiazepine und bestimmte Phasenstabilisatoren) für den Einschluss in den Review zugelassen. Auch hier sollte eine Subgruppenanalyse zur differenzierten Auswertung erfolgen, sofern dies vom Datenmaterial her möglich war.

Mittels dieser Abwägungen sollte eine Abgrenzung zu den bisher bestehenden Metaanalysen und systematischen Reviews erfolgen, da unserem Kenntnisstand nach hier keine getrennte Auswertung nach unterschiedlichen Schweregraden von Depression und Demenz erfolgt ist (z.B. Dudas et al. 2018 [34]), die eingeschlossenen Patientenkollektive oftmals auf die Alzheimer-Demenz beschränkt waren (z.B. Orgeta et al. 2017 [89]) und pharmakotherapeutisch größtenteils ausschließlich Antidepressiva beurteilt wurden (z.B. Bains et al. 2009 [13]).

4.3.3 Spezielle Unterschiede zu einzelnen bestehenden Übersichtsarbeiten:

Im Folgenden sollen einige spezifische Unterscheidungsmerkmale zu bereits bestehenden, allgemein anerkannten Übersichtsarbeiten hervorgehoben werden. Aus Gründen der Lesbarkeit wird die von uns erarbeitete systematische Untersuchung hierbei als „ST“ deklariert.

4.3.3.1 Bains 2009:

Die Arbeit von Jatinder Bains (JB) e.a. aus dem Jahr 2009 [13] stellt eine der ersten umfangreichen vergleichenden Analysen zum Themenfeld „Antidepressiva zur Behandlung einer Depression bei Demenzkranken“ dar. Der Cochrane-Review der Cochrane-Collaboration zeichnet sich durch eine umfassende methodische Korrektheit und höchste Evidenz aus.

Durch das lange zurückliegende Publikationsdatum sowie die ausschließliche Fokussierung auf eine Therapie mit Antidepressiva und den Ausschluss anderer Psychopharmaka wurde von uns die Initiative zur Aktualisierung der Daten ergriffen.

JB betrachtete letztendlich 7 RCTs in seiner Analyse, wovon 4 RCTs (Lyketsos 2003, Petracca 1996, Petracca 2001 und Reifler 1989) in die Metaanalyse eingeschlossen wurden. Petracca 1996 wurde von ST aufgrund der Einbeziehung von Dysthymia-Patienten ausgeschlossen, die anderen von JB verwendeten Studien wurden in unsere Arbeit ebenfalls integriert. Dagegen exkludierte JB die von uns verwendete Studie von Magai 2000 aufgrund der Tatsache, dass hier nur 10% der Patienten an einer Major Depression erkrankt waren. [13]

4.3.3.2 Nelson 2011:

Die nächste größere systematische Untersuchung wurde von J. Craig Nelson (JN) e.a. im Jahr 2011 veröffentlicht. [84] Hier wurde ebenfalls ausschließlich die Wirkung von Antidepressiva untersucht. Im Gegenteil zu JB oder ST wählte JN ein weniger restriktives Schema für den Einschluss der untersuchten RCTs („diagnosis of dementia and depression according to established criteria“; Nelson et Devanand 2011, S. 578 [84]). Wie bei JB wurde auch hier die von ST exkludierte Dysthymia-Studie von Petracca 1996 (siehe 4.3.3.1) in die Metaanalyse eingeschlossen. Die anderen von JN verwendeten Studien (de Vasconcelos Cunha 2007, Lyketsos 2003, Magai 2000, Petracca 2001, Reifler 1989 und Rosenberg 2010) wurden auch von uns inkludiert.

4.3.3.3 Orgeta 2017:

Eine weitere große systematische Arbeit wurde von Vasiliki Orgeta (VO) 2017 veröffentlicht. [89] Hierbei wurde ausschließlich nach Studien mit Antidepressiva gesucht. Im Gegenteil zu ST waren die Einschlusskriterien breiter gestreut („patients with a diagnosis of depression as confirmed by either Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders criteria […] or either disease-specific criteria […] or a validated rating scale for depression in older people"; Orgeta et al. 2017, S. 726 [89]).
Orgeta schloss letztendlich 7 RCTs in seine Metaanalyse ein, die bis auf Petracca 1996 (s.o.) alle auch von uns berücksichtigt wurden (Banerjee 2011, Lyketsos 2003, Magai 2000, Petracca 2001, Reifler 1989 und Rosenberg 2010). VO ignorierte unter anderem die Studiendaten von de Vasconcelos Cunha 2007, nähere Erläuterungen hierzu sind dem Text nicht zu entnehmen.

4.3.3.4 Dudas 2018:

Im Jahr 2018 erschien eine groß angelegte Cochrane-Studie von Robert Dudas (RD) e.a. mit dem Titel „Antidepressants for treating depression in dementia" [34], die das Ziel hatte, ähnlich wie unsere Arbeit die bisherige Evidenz zu bündeln und den aktuellen Stand der Literatur wiederzugeben. Im Wesentlichen stellt die Arbeit von Dudas 2018 ein Update des Reviews von Bains 2009 dar. Da die Veröffentlichung der Ergebnisse der Cochrane-Gruppe zu einem Zeitpunkt erfolgte, als die Datenerhebung für unsere vergleichende Arbeit bereits im Gange war und eine große Schnittmenge zu unserem Projekt vorhanden ist, sollen im Folgenden die Gemeinsamkeiten und Unterschiede der beiden Übersichtsarbeiten im Detail betrachtet werden:

In beiden Reviews wurden ausschließlich RCTs berücksichtigt, bei RD mit der zusätzlichen Einschränkung einer Laufzeit von mindestens 4 Wochen. Ebenso waren bei beiden Arbeiten die Haupteinschlusskriterien für die betrachteten Studien ein Kollektiv aus Patienten mit einer gesicherten Depression und Demenz nach ICD- oder DSM- bzw. NINCDS-ADRDA-Kriterien. RD schränkte die Intervention auf Antidepressiva ein, wohingegen bei ST auch nach Studien mit Antidementiva, Phasenstabilisatoren, Neuroleptika und Benzodiazepinen

gesucht wurde. Kombinationstherapien wurden von RD ausgeschlossen. Zur Kontrolle ließ RD ausschließlich Placebo zu, bei ST waren auch andere pharmakotherapeutische Interventionen erlaubt. Primäre und sekundäre Endpunkte waren bei beiden Reviews identisch. Die von ST verwendeten Datenbanken Medline, Embase und Central waren von RD noch um einige andere spezifische Datensätze erweitert.

RD inkludierte in den qualitativen Vergleich 10 RCTs aus 4.871 Studien in der Vorauswahl und 208 Studien in der Volltextanalyse. ST schloss in die qualitative Analyse 14 RCTs aus 27.771 Studien in der Vorauswahl und 57 Studien in der Volltextanalyse ein.
Dabei waren bei beiden Reviews 9 der verwendeten RCTs identisch (An 2017, Banerjee 2013, de Vasconcelos Cunha 2007, Fuchs 1993, Lyketsos 2003, Petracca 2001, Reifler 1989, Rosenberg 2010, Roth 1996). RD inkludierte zusätzlich die Arbeit von Petracca 1996 in seine Auswertung, diese wurde von ST ausgeschlossen. Dahingegen waren in der Analyse von ST 5 Studien enthalten, die von RD exkludiert wurden (Katona 1998, Kim 2020, Magai 2000, Rosenberg 2012, Taragano 1997).
Bei RD wurden 8 von 10 RCTs in eine Metaanalyse integriert, bei ST 8 von 14.

Es besteht also eine gewisse Diskrepanz bei der Auswahl der Studien von RD und ST: Im Gegensatz zu RD wurden von uns auch die Studien von Katona 1998 und Taragano 1997 integriert, die nicht Placebo-kontrolliert, aber randomisiert und kontrolliert waren (zwei Studiengruppen mit unterschiedlichen pharmakologischen Interventionen). Auch die Arbeit von Magai 2000 wurde von uns berücksichtigt, da die Intention unserer Arbeit darin bestand, verschiedene Schweregrade der Depression zu integrieren (Ausschluss bei RD wegen überwiegender Minor Depression der Probanden). Die Studie von Kim 2020 wurde erst nach Abschluss der Untersuchung von RD publiziert und deshalb in der Cochrane-Analyse nicht berücksichtigt. Auch wurde die nicht-veröffentlichte Miniaturstudie von Rosenberg 2012 von RD exkludiert.
Die Unterschiede zwischen den vergleichenden Arbeiten marginalisieren sich allerdings in Hinblick auf die Tatsache, dass viele der von ST zusätzlich untersuchten Arbeiten letztendlich dennoch keinen Einschluss in die Metaanalyse zuliesen.
Dahingegen wurde von uns im Gegenteil zu RD die Studie von Petracca 1996 aufgrund der Tatsache ausgeschlossen, dass nicht bei allen Probanden eine gesicherte Depression,

sondern bei einem Teil davon auch eine Dysthymia nachgewiesen worden war. Dies entsprach einem strengen Exklusionskriterium für unsere Arbeit (vgl. 2.2.1.4).

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass sowohl RD als auch ST im Wesentlichen dieselben strengen Einschlusskriterien für ihre Arbeit verwendet haben, wenngleich diese jedoch im Detail an manchen Stellen voneinander abweichen (z.B. reine Placebo-Kontrolle vs. andere pharmakotherapeutische Intervention). Beide Reviews sind unabhängig voneinander entstanden. Es wurden letztendlich von beiden Autoren eine Vielzahl an gemeinsamen Artikeln für den Vergleich ausgewählt, die aufgrund kleiner Unterschiede in der Methodik in beiden Reviews durch einzelne zusätzlich verwendete Studien ergänzt wurden.

4.3.3.5 Vergleich der systematischen Reviews:

Abschließend zu dieser Betrachtung sollen die vier oben beschriebenen Reviews mit der hier vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit nochmals in der Zusammenschau verglichen werden.

Im Anhang dieser Arbeit sind in einer Tabelle (Tab. 8) die jeweils verwendeten primären RCTs der fünf bestehenden systematischen Reviews in einer Übersicht dargestellt, sodass auch optisch verdeutlicht wird, wo Gemeinsamkeiten und Unterschiede bei der Auswahl der Studien in den jeweiligen Reviews liegen (siehe Anhang Teil 3, Tab. 8, S. 109).

Sieht man vom zeitlichen Faktor einmal ab, wurden überwiegend dieselben RCTs in die Übersichtsarbeiten eingeschlossen. Die größte Übereinstimmung besteht zwischen den aktuellen Arbeiten von RD und ST.
Lediglich ST inkludierte die Studien von Katona 1998 und Taragano 1997, diese wurden von den übrigen Autoren aufgrund der fehlenden Placebo-Gruppe ausgeschlossen. Dasselbe gilt für das Studienfragment von Rosenberg 2012 mit seiner sehr limitierten Aussagekraft. Die Arbeit von Kim 2020 ist die jüngste Publikation und konnte dementsprechend in keiner der Reviews außer bei ST berücksichtigt worden. Abweichende Meinungen unter den Autoren bestehen über die Studien von Magai 2000 mit dem kleinen Anteil an Major-

Depression-Patienten (s.o.) und Roth 1996 mit den Teilgruppen aus Patienten mit und ohne Demenz. Warum die methodisch gute Studie von de Vasconcelos Cunha 2007 von zwei Autoren (JB und VO) nicht im jeweiligen Review berücksichtigt wurde ist den entsprechenden Publikationen nicht zu entnehmen und aus unserer Sicht auch nicht nachvollziehbar.

Die von allen Autoren verwendete Studie von Petracca 1996 wurde von uns aufgrund des unklar definierten Patientenkollektivs mit Dysthymia-Erkrankten gezielt ausgeschlossen (siehe 3.1.5.2).

4.4 Diskussion der Ergebnisse:

Im Folgenden sollen die Erkenntnisse, die sich in Zusammenschau der beschriebenen Ergebnisse aufzeigen, vorgestellt werden.

4.4.1 Erkenntnisse aus den Ergebnissen:

Am Ende der Analyse der Ergebnisse fällt auf, dass trotz umfassender Recherche die therapeutische Konsequenz aus der vergleichenden Untersuchung relativ gering ist: So ist zwar in der Metaanalyse ein leichter Vorteil der Antidepressiva gegenüber den Placebo-Präparaten sichtbar, jedoch ist der Effekt nicht groß genug, dass er statistisch signifikant erscheint. Demzufolge kann der Einfluss eines Placebo-Effekts auf die Probanden der Studiengruppe nicht sicher ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse reichen nicht aus, um eine Therapie mit Antidepressiva für das untersuchte Patientenkollektiv mit gesicherter Evidenz zu empfehlen, wenn man sich hierbei auf die statistische Signifikanz als das ausschlaggebende Kriterium beruft.
Auffällig ist, dass unter den 14 methodisch korrekten Studien, die deskriptiv verglichen wurden, lediglich 8 RCTs über einen solch ausreichenden Datensatz verfügten, dass sie auch in die Metaanalyse Eingang finden konnten. Hätten alle diese zwangsläufig ausgemusterten Studien in der quantitativen Auswertung Berücksichtigung finden können, wäre möglicherweise ein anderes Ergebnis entstanden. Lediglich eine Minderheit der Studien konnte eine signifikante Überlegenheit von Verum vs. Placebo nachweisen.

Auch die Betrachtung der Subgruppen in Form der verschiedenen Schweregrade der Depression bringt kein statistisch eindeutiges Ergebnis mit sich: So erscheint zwar eine Tendenz zu einer besseren Wirkung der Antidepressiva bei Patienten mit einer milden Depression im Vergleich zu moderat bis schwer erkrankten Probanden, doch ein eindeutiger Effekt ist auch hier nicht nachweisbar.
Interessant hinsichtlich dieser Erkenntnis erscheint aber auch die Tatsache, dass in der S3-Leitlinie Depression bei einer milden Depression als Erstlinien-Therapie eine Psychotherapie angeraten wird und die Pharmakotherapie erst bei höhergradigem

Schweregrad empfohlen wird („Antidepressiva sollten bei leichten depressiven Episoden nicht zur Erstbehandlung vor einer niedrigintensiven Intervention eingesetzt werden“ (BÄK et al. 2022, S. 101) [19]). Dies gilt allerdings für eine unipolare Depression bei nicht dementen Patienten. So stellt sich einerseits die Frage, ob diese Empfehlung auch auf unser Kollektiv aus den an einer milden Depression erkrankten Demenz-Patienten übertragbar ist – hier besteht weiterer Forschungsbedarf. Andererseits fällt die Diskrepanz auf, dass in unserer Metaanalyse gerade bei den mild Depressiven ein leichter Vorteil zugunsten der Pharmakotherapie ersichtlich wurde.

Aufgrund des unzureichenden Datenmaterials bleibt leider auch unklar, ob ein unterschiedlicher Effekt zwischen leicht und schwer dementen Patienten in Bezug auf die pharmakologische Wirkung der Medikamente vorhanden sein könnte. Beispielsweise wäre es denkbar gewesen, dass Probanden mit einer leichten Demenz mehr von der Intervention profitieren als schwer demente Versuchsteilnehmer, da bei Letzteren die Nervenzellen in deutlich höherem Ausmaß geschädigt und die molekularen Signalwege höhergradig verändert sind, sodass der Einfluss der Psychopharmaka auf diese möglicherweise geschmälert sein könnte. Hier sind weitere differenzierte Untersuchungen zu diesem Thema notwendig.

4.4.2 Limitation des verfügbaren Materials:

Eine wichtige Feststellung ist mit Sicherheit die Tatsache, dass die Studien, die zum Thema Depression bei Demenz verfügbar sind, insgesamt doch von recht limitierter Zahl erscheinen.
Innerhalb eines Suchzeitraums, der sich auf über 30 Jahren erstreckt hatte, wurden letztendlich nur 14 RCTs gefunden, die den stringenten Einschlusskriterien für die vergleichende Untersuchung entsprochen haben. Auch wenn in Anbetracht der exkludierten Arbeiten in Summe eine größere Zahl an wissenschaftlichen Erhebungen zu diesem Thema existent ist, sind doch nur wenige einzelne Studien durch höchste Evidenz ausgezeichnet und für eine vergleichende Analyse verwertbar.

Die unter 3.1.5.2 dargestellte Übersicht der exkludierten Studien zeigt einerseits auf, dass viele der vorhandenen Studien ein Format bedient haben, das eine erhöhte Bias-Anfälligkeit aufweist. Beispielsweise kann bei Open-label-Studien im Gegenteil zu RCTs ein Placebo-Effekt nicht sicher ausgeschlossen werden.

Andererseits wurde bei vielen Studien auch kein Kollektiv aus Patienten mit explizit gesicherter Depression und Demenz für die jeweilige Intervention ausgewählt.

Gründe hierfür könnten zum einen in dem Sachstand liegen, dass viele Studien von Pharmakonzernen beauftragt oder durchgeführt werden, um die Wirkung eines neu entwickelten Produktes aufzuzeigen oder eine erweiterte Zulassung für eine zusätzliche Indikation eines bereits bestehenden Präparats zu erlangen. Hierbei ist es natürlich von Interesse, möglichst viele Störfaktoren, die die Wirkung des Medikamentes schmälern könnten, von vorneherein auszuschließen. Wird also die antidepressive Wirkung eines Psychopharmakons untersucht, kann die Einflussnahme einer zusätzlichen schweren Erkrankung, wie beispielsweiser einer Demenz, sich möglicherweise nachteilig auf den erhofften Erfolg auswirken, was dazu führt, dass viele Studien ihr Teilnehmerfeld von vorneherein deutlich selektieren.

Dasselbe Phänomen tritt zum anderen aber möglicherweise auch auf, wenn industriell unabhängige Studien eine bestimmte Wirkung einer Intervention untersuchen sollen und entsprechende Komorbiditäten dann zu Verzerrungseffekten führen könnten, die nur schwer wieder herausgerechnet werden können. Auch dies hat wiederum zur Folge, dass Abweichungen von einem möglichst neutralen Kollektiv größtenteils vermieden werden möchten und Demenzpatienten von Studien ausgeschlossen werden.

Gerade eine komorbide Demenz kann durch komplexe molekulare und neurologische Prozesse möglicherweise eine unerwartete Einflussnahme auf den Ausgang einer Intervention ausüben, wenn diese nicht exakt kontrolliert wird.

Auffällig erscheint auch die Tatsache, dass bei den beiden Updates der Suche in den Jahren 2020 und 2023 nur eine geringe Anzahl an zusätzlich hinzugekommenen relevanten Studien gefunden werden konnte. Demzufolge sind wohl gerade in den letzten Jahren (2018 bis 2023) kaum neue wegweisende Untersuchungen zum entsprechenden Thema durchgeführt worden. Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür könnte in der starken Fokussierung der wissenschaftlichen Arbeit auf dem Themenfeld COVID-19 liegen, was in

gewissem Grad zu einer Unterrepräsentierung anderer Forschungsgebiete geführt haben könnte.

Obwohl für unsere Arbeit bewusst der Radius erweitert worden war und im Gegenteil zu bereits bestehenden systematischen Reviews neben Studien mit Antidepressiva auch Untersuchungen mit Antidementiva und weiteren ausgewählten Psychopharmaka gesucht worden waren, konnte schlussendlich keine einzige RCT gefunden werden, die eine andere Wirkstoffgruppe als die Antidepressiva für die entsprechende Intervention verwendet hatte. Dementsprechend scheint es beispielsweise keine verwertbaren Studien zu geben, die den Einfluss von Antidementiva auf depressive Symptome bei Demenzpatienten untersucht haben oder die überhaupt einen Einsatz von Antidementiva bei Demenzpatienten, die zusätzlich auch an einer manifesten Depression leiden, überprüfen. Es besteht also ein erheblicher weiterer Forschungsbedarf - nicht nur durch den Mangel an methodisch korrekten Studien zum Thema Antidepressiva bei depressiven Demenzkranken, sondern vor allem auch durch die vorhandene absolute Evidenzlücke zur Frage des Einsatzes anderer Psychopharmaka für dieses spezielle Patientenkollektiv. Weitere und aktuelle RCTs zur entsprechenden Fragestellung sind dringend erforderlich.

4.4.3 Fehlendes Bewusstsein des Problems:

Ein Grund für die eingeschränkte Zahl der Studien kann neben methodischen Hürden aber auch ein fehlendes Bewusstsein des Problems der Depression bei Demenzpatienten sein.
Im Gegensatz zu kognitiv unbeeinträchtigten depressiven Patienten kommt bei Demenzkranken eine erschwerte Mitteilungsfähigkeit ihres Befindens gegenüber ihren Mitmenschen hinzu. Depressive Symptome können durch die dementielle Entwicklung verzerrt oder maskiert sein und möglicherweise als ein Teil der Grunderkrankung betrachtet werden, sodass allein schon die Diagnosestellung erschwert wird. Spezielle neuropsychiatrische Testverfahren wie die CSDD-Skala schaffen hier Abhilfe auf professioneller Ebene, um besser zwischen den als BPSD bekannten Begleiterscheinungen einer Demenz und der Entstehung einer manifesten Depression zu unterscheiden. Im Alltag der Patienten kann die Entstehung einer Depression aber möglicherweise lange unerkannt

bleiben. Somit wären eine intensivierte Aufklärungsarbeit und Schulung der Angehörigen zur früheren Detektion einer depressiven Störung erstrebenswert.

4.4.4 Limitationen unserer Ergebnisse:

Ziel unserer Studie war es, einen Überblick über die bestehenden Forschungsergebnisse zum Thema „Pharmakotherapie der Depression bei Demenzpatienten“ zu erlangen. Der Zeitraum der betrachteten Studien war dementsprechend sehr groß, da keine limitierenden Kriterien bezüglich des Publikationsdatums der Arbeiten festgelegt wurden. So reichen die inkludierten Ergebnisse von 1989 bis 2020, dennoch wurde eine gemeinsame Auswertung in einer Metaanalyse angestrebt.

Auch wenn für die Durchführung der Metaanalyse die 14 RCTs, die in der deskriptiven Auswertung verglichen worden waren, weiter eingeschränkt wurden und nur die Studien mit einem vollständig vorhandenen Datensatz hierfür benutzt wurden, gibt es Faktoren, die die Verwertbarkeit der Ergebnisse einschränken:
So wurde in der Metaanalyse der Effekt von verschiedenen Medikamente aus unterschiedlichen Wirkstoffklassen miteinander verglichen: Der Großteil der in den Studien verwendeten Psychopharmaka kann zwar der Untergruppe der SSRI (Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin und Sertralin) zugeordnet werden, doch gibt es einzelne RCTs, die Medikamente anderer Klassen in ihren Untersuchungen verwendet haben (Venlafaxin / SSNRI, Imipramin / TCA und Mirtazapin / α2-Rezeptor-Antagonist). Wir nahmen diese Einschränkung bewusst in Kauf, da die primäre Absicht der vergleichenden Arbeit war, die Wirkung der Psychopharmaka auf die Depression bei Demenzpatienten im Allgemeinen zu untersuchen und eine Unterscheidung nach einzelnen Wirkstoffen für uns nachrangig erschien. Es besteht weiterer Forschungsbedarf – sollten zukünftig mehr verwertbare Studien zu diesem Thema verfügbar sein, kann eine weitere Differenzierung nach Wirkstoffklassen und sogar nach einzelnen Präparaten innerhalb der Wirkstoffgruppe erfolgen, um somit abweichende Effekte innerhalb dieser Subgruppen erfassen zu können.

Als Limitation kann auch die Tatsache gesehen werden, dass 6 der 14 selektierten RCTs aufgrund fehlenden Datenmaterials nicht in die Metaanalyse integriert werden konnten. Unter Einbeziehung dieser Studien wären abweichende Gesamtergebnisse zustande gekommen, zumal 2 der 3 Studien (Fuchs 1993 und Roth 1996), die eine signifikante Überlegenheit des Verums gegenüber dem Placebo nachweisen konnten, aufgrund unvollständiger Werte nicht in die Metaanalyse eingeschlossen werden konnten.

Eine weitere Einschränkung bei der Metaanalyse war die Tatsache, dass in den eingeschlossenen RCTs teilweise unterschiedliche Skalen zur Erfassung der Endpunkte verwendet wurden (z.B. CSDD und HDRS sowie MADRS für die depressive Symptomatik). Dies wurde von uns toleriert, um die kleine Anzahl der vorhandenen RCTs nicht noch weiter reduzieren zu müssen. Auch andere Reviewer teilten diese Einstellung (z.B. Dudas 2018).

Die Studie von Rosenberg 2010 stellte uns vor das Problem, dass der Originalarbeit keine eindeutigen Werte für eine quantitative Analyse zu entnehmen waren. So mussten diese behelfsweise aus den im Manuskript abgebildeten Graphen abgelesen werden, was eine Ungenauigkeit in der Auswertung nach sich ziehen kann. Die Überlegung, diese große angelegte Studie aus der Metaanalyse auszuklammern, wurde aber auch dahingehend verworfen, dass bestehende wichtige systematische Arbeiten (z.B. Dudas 2018) die Rosenberg-Studie ebenfalls integriert haben und sich offensichtlich derselben Vorgehensweise angenommen haben.

4.4.5 Weitere Behandlungsansätze:

Im Rahmen des Screening-Vorgangs wurden zahlreiche Studien zur Behandlung einer Depression bei Demenzpatienten entdeckt, die vom Fokus auf die Psychopharmakotherapie unserer vergleichenden Arbeit abweichen. Der Einschluss dieser zusätzlichen Interventionsmöglichkeiten hätte den Rahmen dieses Reviews gesprengt. Im Zuge der Vollständigkeit soll hier dennoch ein kleiner Ausblick auf grundlegende Konzepte und einzelne vielversprechende Studien gegeben werden.

4.4.5.1 Analgetische Pharmakotherapie:

Im Jahr 2018 wurde von Ane Erdal et al. eine RCT mit dem Titel DEP.PAIN.DEM veröffentlicht [36], die bei 162 Patienten mit schwerer Demenz (MMSE ≤ 20) und komorbider Depression (CSDD ≥ 8) die Wirkung einer analgetischen Therapie (Paracetamol peroral vs. Buprenorphin transdermal) auf die depressive Symptomatik im Vergleich zu Placebo über einen Zeitraum von 13 Wochen untersuchte. Hierbei konnte kein Effekt der Analgesie auf eine Reduktion der depressiven Symptomatik nachgewiesen werden, während sich die Symptome bei der Placebo-Gruppe verbesserten. Im Gegenzug bestand eine hohe Dropout-Rate in der Studiengruppe (31,3% SG vs. 12,2% KG) und eine Häufung neurologischer und psychiatrischer Nebenwirkungen unter Therapie. Die Verschlechterung des neuropsychiatrischen Zustands der Patienten war insbesondere unter Buprenorphin so erheblich, dass die Autoren zur genauen Prüfung der Anwendung des Präparats bei Demenzpatienten geraten haben.

4.4.5.2 Pharmakotherapie mit Ketamin-Derivaten und NMDA-Antagonisten:

In den letzten Jahren sind zahlreiche Studien zur Anwendung des NMDA-Antagonisten Ketamin bei therapierefraktärer Depression (TRD) erschienen (z.B. Cigognini et al. 2022). [24] Bei eben genannter RCT-Studie soll beispielsweise das Ansprechen der depressiven Symptomatik von 88 Patienten mit TRD (bislang ≥ 2 erfolglose Therapieversuche während der aktuellen Episode) auf Ketamin intramuskulär (+ Placebo p.o.) im Vergleich zu konventioneller antidepressiver und neuroleptischer Therapie mit Escitalopram und Aripiprazol p.o. (+ Placebo i.m.) untersucht werden. Die Ergebnisse waren zum Zeitpunkt unserer Erhebung noch ausstehend.

Eine weitere RCT [95] überprüfte die Wirkung von Esketamin intranasal vs. Placebo bei 197 TRD-Patienten und konnte eine signifikante Überlegenheit des NMDA-Antagonisten nachweisen.

Allerdings wurden bei beiden oben genannten Studie keine Demenz-Patienten eingeschlossen. Es konnten auch sonst keine weiteren Studien zum Einsatz von Ketamin-Derivaten bei depressiven Demenz-Patienten im Rahmen unserer Literaturrecherche aufgefunden werden, sodass dieses Themenfeld leider nicht in unsere Analyse

eingeschlossen werden konnte. Es besteht weiterer Forschungsbedarf, ob die bisher verfügbaren positiven Ergebnisse auch auf ein Kollektiv an depressiven Demenz-Patienten übertragen werden können.

4.4.5.3 Hormontherapie:

Eine weitere denkbare therapeutische Option liegt im Einsatz von Hormonpräparaten. Auch hier scheinen leider keine Studien zu existieren, die die Wirkung einer Hormontherapie bei unserem ausgewählten Patientenkollektiv untersucht haben.
Eine Cochrane-Studie aus dem Jahr 2006 [48] fasst die Ergebnisse zur Anwendung von Melatonin bei Demenzpatienten zusammen und kommt zu dem Fazit, dass zwar kein signifikanter Einfluss auf die kognitive Symptomatik, aber in zwei von fünf untersuchten Studien ein signifikanter Effekt auf die depressive Stimmung der Demenzpatienten existiert. Allerdings waren bei den Primärstudien nicht die von uns festgelegten Kriterien zum Nachweis einer Depression erfüllt, sodass diese Studien nicht in unsere Analyse eingeschlossen werden konnten. Auch hier wäre es interessant zu wissen, ob die Ergebnisse auf Demenzpatienten mit einer manifesten Depression übertragbar wären.

4.4.5.4 Nicht-medikamentöse Therapieformen:

Zuletzt soll noch ein kurzer Seitenblick auf andere Therapieoptionen geworfen werden, die alternativ zur Pharmakotherapie zur Verfügung stehen:
Ein systematischer Review aus dem Jahre 2020 [71] berichtet beispielweise, dass in fünf von sieben untersuchten Studien ein positiver Effekt von körperlichem Training auf die neuropsychiatrischen Symptome von Alzheimer-Patienten nachgewiesen werden konnte.
Hier könnten weitere systematische Untersuchungen ansetzen, die die Anwendung von physikalischen Übungen aber natürlich auch von verschiedenen Formen von Psychotherapie auf unser ausgewähltes Patientenkollektiv überprüfen.

4.4.5.5 Ausblick:

Angesichts der ausbleibenden durchschlagenden Erfolge der bisher verfügbaren Psychopharmaka in der Therapie der Depression bei Demenzpatienten lohnt natürlich eine Investition in die Entwicklung neuer Medikamente.
Eine Arbeit aus dem Jahr 2021 [63] berichtet beispielsweise über den experimentellen Versuch, eine neuartige Vilazodon-Donepezil-Chimäre im Mausmodell zur Behandlung von Alzheimer-Demenz mit komorbider Depression einzusetzen. Es wäre wünschenswert, wenn die hier berichteten ersten positiven Ergebnisse mit einem Rückgang der depressiven Symptomatik und einer Verbesserung der kognitiven Leistung der Mäuse sich in der weiteren Entwicklung behaupten könnten und schließlich auch für den Einsatz an humanen Probanden bereitgestellt werden könnten.

4.5 Schlussfolgerung:

Am Ende der vergleichenden Arbeit wird deutlich, dass trotz einer Vielzahl an Publikationen, die zum Thema Pharmakotherapie bei Demenz oder Depression existieren, nur wenige Arbeiten explizit die Fragestellung der medikamentösen Therapie einer manifesten Depression bei Demenz-Patienten behandeln.
Der Großteil der vorhandenen Studien arbeitete nicht mit Patienten, die eine klinisch gesicherte Depression aufwiesen, sondern bei denen Verhaltensänderungen mit depressiver Symptomatik im Rahmen einer Demenz beobachtet wurden. Die wenigen Studien (n = 14), die sich als passend zu unserer gezielten Fragestellung erwiesen haben, verfügten nicht alle über eine ausreichende methodische Korrektheit oder vollständig auslesbare Datensätze, sodass nur ein Teil davon (n = 8) in die Metaanalyse integriert werden konnte. Die in den Primärstudien verwendeten Medikamente gehörten alle zur Gruppe der Antidepressiva, Studien zu dem Thema mit anderen Gruppen von Psychopharmaka waren nicht auffindbar.

Bei der quantitativen Auswertung wurde sodann deutlich, dass die ausgewählten Studien in der metaanalytischen Zusammenschau ihrer Ergebnisse keinen statistisch signifikanten

Vorteil der Behandlung der Depression mittels Pharmakotherapie gegenüber Placebo vorweisen konnten. Es besteht zwar eine Tendenz zur Überlegenheit der Antidepressiva bei Betrachtung der Endpunkte Depression, Kognition und Lebensqualität, jedoch ohne Nachweis einer statistischen Signifikanz. Dasselbe gilt für den augenscheinlich leichten Vorteil von Placebo beim Outcome Funktionalität.
Bei einer getrennten Betrachtung der Probanden, die an einer milden Depression erkrankt waren, von denjenigen, bei denen eine moderate bis schwere Depression vorlag, zeigte sich bei der Gruppe der mild Depressiven ein höherer Vorteil des Verums gegenüber Placebo für den Endpunkt Kognition. In puncto Lebensqualität war dagegen ein größerer Effekt bei der Gruppe der moderat bis schwer depressiv Kranken festzustellen. Jedoch konnte auch nach Auftrennung der Subgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied dargelegt werden.

Somit zeigt sich beim Resümee der Ergebnisse, dass die Studienlage auch nach Sichtung aller vorhandenen relevanten Arbeiten zu dem Thema leider unklar bleibt. Es konnte bei keinem der betrachteten Endpunkte ein statistischer Vorteil der Antidepressiva gegenüber Placebo aufgezeigt werden. Ein statistisch nicht darstellbarer Effekt war bei mehreren Erhebungen vorhanden.
Es ist also dringend die Durchführung weiterer randomisierter kontrollierter Studien zu unserer Fragestellung notwendig. Insbesondere sollte hierbei das Patientenkollektiv von Anfang an klar definiert und eingegrenzt werden (Vorhandensein einer gesicherten Depression und Demenz), um sich auf Demenzpatienten mit einer wirklich manifesten Depression zu fokussieren und Verzerrungseffekte durch den Einschluss von nicht-depressiven Demenzpatienten mit BPSD zu vermeiden. Auch wären Studien mit weiteren Psychopharmaka abseits der gängigen verwendeten Präparate (z.B. Antidementiva) interessant, um zu sehen, ob hierunter die Patienten mit einem Rückgang der depressiven Symptome gegebenenfalls sogar besser ansprechen als unter den in den bisherigen Studien ausschließlich eingesetzten Antidepressiva.

5. Zusammenfassung

Einleitung:

Depression und Demenz sind zwei Krankheitsbilder, die einen wesentlichen Einfluss auf Morbidität, Mortalität, Funktionalität und Lebensqualität im Alter ausüben. Beide Erkrankungen treten gehäuft in Komorbidität auf, dennoch gibt es nur wenig Konsens zur medikamentösen Therapie dieser Konstellation.

Ziel dieses systematischen Reviews war es, einen Überblick über den aktuellen Stand der Pharmakotherapie bei Demenzkranken, die zusätzlich an einer Depression erkrankt sind, zu gewinnen und anhand einer Zusammenschau der Ergebnisse eine Therapieempfehlung für dieses Patientenkollektiv abgeben zu können.

Material und Methoden:

Die medizinischen Datenbanken Medline, Embase und Central wurden auf randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) zum Thema „Pharmakotherapie einer Depression bei Demenzpatienten“ durchsucht. Die Diagnosen von Depression und Demenz sollten dabei anhand der Kriterien der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) und des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) oder nach den Empfehlungen des National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke und der Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) bzw. des National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA) gestellt worden sein. Es wurden alle Schweregrade von Depression und Demenz und verschiedene Formen von Demenz eingeschlossen. Als primärer Endpunkt diente die Veränderung der depressiven Symptomatik unter Therapie, sekundäre Erhebungen wurden zur Änderung von Kognition, Funktionalität und Lebensqualität sowie zur Verträglichkeit der Therapie erfasst. Es wurde eine Bewertung des Bias-Risikos der ausgewählten Studien durchgeführt. Zudem erfolgte eine quantitative Auswertung in Form einer Metaanalyse.

Ergebnisse:

Es wurden 14 relevante RCTs, die den Einschlusskriterien entsprachen, aus 27.771 Suchergebnissen ausselektiert. Daraus konnten 8 Studien Eingang in eine Metaanalyse finden. Bei allen Studien wurden ausschließlich Antidepressiva und keine weiteren Klassen von Psychopharmaka für die Intervention verwendet, der Großteil der verwendeten Medikamente gehörte zur Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI).

Es konnte weder für das Ansprechen der Depression auf die Therapie noch für die sekundären Endpunkte eine statistisch gesicherte Überlegenheit der Psychopharmaka im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden. Für die Erhebungen zu Depression, Kognition und Lebensqualität zeigte sich ein Vorteil der Antidepressiva gegenüber Placebo ohne statistische Signifikanz.

Bei einer Subgruppenanalyse getrennt nach „milder“ und „moderater bis schwerer Depression“ wurde eine höhere Überlegenheit der Psychopharmaka bei der Gruppe der Patienten mit der milden Depression in Bezug auf den Parameter Kognition sowie ein besseres Ansprechen der moderat bis schwer Erkrankten unter dem Aspekt der Lebensqualität festgestellt, jedoch in allen Punkten ebenfalls ohne Nachweis einer statistischen Signifikanz. In Bezug auf die Funktionalität zeigte sich ein nicht signifikanter Vorteil von Placebo gegenüber Verum.

Diskussion und Schlussfolgerung:

Es sind weiterhin nur wenige RCTs zum Thema Pharmakotherapie der Depression bei Demenzpatienten vorhanden. Viele Studien sind aufgrund methodischer Mängel oder fehlender Daten nur eingeschränkt verwertbar. Zudem ist bei einigen Arbeiten eine eindeutig gesicherte Diagnose der Depression oder Demenz bei den Probanden ausbleibend.

Aufgrund der zahlreichen Limitationen kann keine eindeutige Empfehlung zur Verwendung von Antidepressiva bei der Therapie der Depression von Demenzpatienten abgegeben werden. In der Metaanalyse war für einige Endpunkte ein Vorteil der Psychopharmaka im Vergleich zu Placebo sichtbar, jedoch ohne Nachweis einer statistischen Signifikanz. Es besteht also weiterhin ein umfassender Forschungsbedarf zu diesem Thema. Die Durchführung hoch qualitativer RCTs wird dringend benötigt.

6. Literaturverzeichnis

Literatur

1. Aalten P, Verhey FRJ, Boziki M, Brugnolo A, Bullock R, Byrne EJ, Camus V, Caputo M, Collins D, Deyn PP de, Elina K, Frisoni G, Holmes C, Hurt C, Marriott A, Mecocci P, Nobili F, Ousset PJ, Reynish E, Salmon E, Tsolaki M, Vellas B, Robert PH (2008) Consistency of Neuropsychiatric Syndromes across Dementias: Results from the European Alzheimer Disease Consortium: Part II. Dement Geriatr Cogn Disord 25:1-8
2. Aguglia E, Caraceni T, Genitrini S, Falsaperla A, Martucci N, Bonuccelli U, Nappi G (1995) Comparison of Teniloxazine and Piracetam in Alzheimer-Type or Vascular Dementia. Current Therapeutic Research 56:250–257
3. Akça A, Ak M, Sütçügil L, Özsahin A, Kütükçü Y (2011) Comparison of Sertraline and Venlafaxine Treatments for Depression in Parkinson's Disease. Archives of Neuropsychiatry 48:201–206
4. Al Shweiki R, Oeckl P, Steinacker P, Hengerer B, Schönfeldt-Lecuona C, Otto M (2017) Major depressive disorder: insight into candidate cerebrospinal fluid protein biomarkers from proteomics studies. Expert Rev Proteomics 14:499–514
5. Al Shweiki R, Oeckl P, Steinacker P, Barschke P, Dorner-Ciossek C, Hengerer B, Schönfeldt-Lecuona C, Otto M (2020) Proteomic analysis reveals a biosignature of decreased synaptic protein in cerebrospinal fluid of major depressive disorder. Transl Psychiatry 10:144 (1-12)
6. Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA (1988) Cornell Scale for Depression in Dementia. Biol Psychiatry 23:271–284
7. An H, Choi B, Park K, Kim D, Yang D, Hong C, Kim S, Han S (2017) The Effect of Escitalopram on Mood and Cognition in Depressive Alzheimer's Disease Subjects. J Alzheimers Dis 55:727–735
8. Arrigo A, Casale R, Giorgi I, Guarnaschelli C, Zelaschi F (1989) Effects of intravenous high dose co-dergocrine mesylate ('Hydergine') in elderly patients with severe multi-infarct dementia: a double-blind, placebo-controlled trial. Curr Med Res Opin 11:491–500

9. Arroll B, Elley CR, Fishman T, Goodyear-Smith FA, Kenealy T, Blashki G, Kerse N, Macgillivray S (2009) Antidepressants versus placebo for depression in primary care. Cochrane Database Syst Rev:CD007954 (1-53)
10. Association AP (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-5, 5. Aufl. American Psychiatric Publishing, Washington
11. Avasthi A, Grover S (2018) Clinical Practice Guidelines for Management of Depression in Elderly. Indian J Psychiatry 60 (Suppl. 3):S341-S362
12. Bago Rozankovic P, Badzak J (2015) Impact of donepezil and memantine on behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease. Eur J Neurol 22 (Suppl. 1):580 (Poster)
13. Bains J, Birks J, Dening T (2009) Antidepressants for treating depression in dementia (Review). The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.:1-29
14. Banerjee S, Hellier J, Romeo R, Dewey M, Knapp M, Ballard C, Baldwin R, Bentham P, Fox C, Holmes C, Katona C, Lawton C, Lindesay J, Livingston G, McCrae N, Moniz-Cook E, Murray J, Nurock S, Orrell M, O'Brien J, Poppe M, Thomas A, Walwyn R, Wilson K, Burns A (2013) Study of the use of antidepressants for depression in dementia: the HTA-SADD trial - a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of sertraline and mirtazapine. Health Technol Assess 17:1–166
15. Bartels C, Wagner M, Wolfsgruber S, Ehrenreich H, Schneider A (2018) Impact of SSRI Therapy on Risk of Conversion From Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Dementia in Individuals With Previous Depression. Am J Psychiatry 175:232–241
16. Bernard K, Gouttefangeas S, Bretin S, Galtier S, Robert P, Holthoff-Detto V, Cummings J, Pueyo M (2019) A 24-week double-blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of the AMPA modulator S47445 in patients with mild to moderate Alzheimer's disease and depressive symptoms. Alzheimers Dement 5:231–240
17. Blotenberg I, Hoffmann W, Thyrian JR (2023) Demenz in Deutschland: Epidemiologie und Präventionspotenzial. Dtsch Arztebl Int 120:470–476
18. Boutron I, Page MJ, Higgins JPT, Altman DG, Lundh A, Hróbjartsson A (2023) Chapter 7: Considering bias and conflicts of interest among the included studies. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (Hrsg) Cochrane

Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Version 6.4), 2023. Aufl. Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ, S 177–204

19. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2022) Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, Version 3.2:1–256
20. Busner J, Targum SD (2007) The Clinical Global Impressions Scale: Applying a Research Tool in Clinical Practice. Psychiatry:28–37
21. Cao Q, Tan C, Xu W, Hu H, Cao X, Dong Q, Tan L, Yu J (2020) The Prevalence of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Alzheimers Dis 73:1157-1166
22. Carotenuto A, Rea R, Traini E, Fasanaro AM, Ricci G, Manzo V, Amenta F (2017) The Effect of the Association between Donepezil and Choline Alphoscerate on Behavioral Disturbances in Alzheimer's Disease: Interim Results of the ASCOMALVA Trial. J Alzheimers Dis 56:805–815
23. Christensen MC, Schmidt SN, Grande I (2023) Effectiveness of vortioxetine in patients with major depressive disorder and early-stage dementia: The MEMORY study. J Affect Disord 338:423-431
24. Cigognini MA, Guirado AG, van de Meene D, Schneider MA, Salomon MS, Alexandria VS de, Adriano JP, Thaler AM, Fernandes FDS, Carneiro A, Moreno RA (2022) Intramuscular ketamine vs. escitalopram and aripiprazole in acute and maintenance treatment of patients with treatment-resistant depression: A randomized double-blind clinical trial. Front Psychiatry 13:1–10
25. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, Higgins JPT, Egger M, Takeshima N, Hayasaka Y, Imai H, Shinohara K, Tajika A, Ioannidis JPA, Geddes JR (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. Lancet (London, England) 391:1357-1366
26. Cochrane (2020) Review Manager (RevMan) (Computer program), Version 5.4, https://training.cochrane.org/online-learning/core-software/revman (01.11.2023)
27. Cucinotta D, Leo D de, Frattola L, Trabucchi M, Parnetti L (1996) Dihydroergokryptine vs. placebo in dementia of Alzheimer type: interim results of a randomized

multicenter study after a 1-year follow-up. Archives of Gerontology and Geriatrics 22:169–180

28. Cumbo E, Cumbo S, Torregrossa S, Migliore D (2018) Effects of Vortioxetine on Cognitive Functions in Patients with Alzheimer's Disease and Depressive Symptoms: Interim Results of an Observational Study. J Prev Alzheimers Dis 5 (Suppl. 1):S58 (Poster)
29. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG (2023) Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (Hrsg) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Version 6.4), 2023. Aufl. Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ, S 241–284
30. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Jessen F, Maier W S3-Leitlinie "Demenzen" (Langversion - Januar 2016):1–128
31. Devanand DP, Pelton GH, Andrews H, Ciarleglio A, Scodes J, Petrella JR, Doraiswamy M (2017) Placebo-controlled Trial of Donepezil following Antidepressant Treatment in Patients with Comorbid Depression and Cognitive Impairment. Alzheimers Dement 13:P1571-P1572 (Poster)
32. Devanand DP, Pelton GH, D'Antonio K, Ciarleglio A, Scodes J, Andrews H, Lunsford J, Beyer JL, Petrella JR, Sneed J, Ciovacco M, Doraiswamy PM (2018) Donepezil Treatment in Patients With Depression and Cognitive Impairment on Stable Antidepressant Treatment: A Randomized Controlled Trial. Am J Geriatr Psychiatry 26:1050–1060
33. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Coltart I, Weltgesundheitsorganisation (Hrsg) (2015) Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F): klinisch-diagnostische Leitlinien, 10. Aufl. Hogrefe Verlag, Bern
34. Dudas R., Malouf R., McCleery J., Dening T. (2018) Antidepressants for treating depression in dementia (Review). Cochrane Database Syst Rev 8:CD003944 (1–75)
35. Edwards KR, Hershey L, Wray L, Bednarczyk EM, Lichter D, Farlow M, Johnson S (2004) Efficacy and Safety of Galantamine in Patients with Dementia with Lewy Bodies: A 12-Week Interim Analysis. Dement Geriatr Cogn Disord 17 (Suppl. 1):40–48
36. Erdal A, Flo E, Aarsland D, Ballard C, Slettebo DD, Husebo BS (2018) Efficacy and Safety of Analgesic Treatment for Depression in People with Advanced Dementia:

Randomised, Multicentre, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (DEP.PAIN.DEM). Drugs Aging 35:545–558

37. Finkel SI, Mintzer JE, Dysken M, Krishnan KRR, Burt T, McRae T (2004) A randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of sertraline in the treatment of the behavioral manifestations of Alzheimer's disease in outpatients treated with donepezil. Int J Geriatr Psychiatry 19:9–18
38. Fischer CE, Schweizer TA, Joy J, Jiang D, Ringer L, Herrmann N (2011) Determining the Impact of Dementia on Antidepressant Treatment Response in Older Adults. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 23:358–361
39. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini Mental State" - A Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician. J. psychiat. Res. 12:189–198
40. Fuchs A, Hehnke U, Erhart C, Schell C, Pramshohler B, Danninger B, Schautzer F (1993) Video Rating Analysis of Effect of Maprotiline in Patients with Dementia and Depression. Pharmacopsychiatry 26:37–41
41. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2023) Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2023:1–261; „Die Erstellung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit DDD des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)“
42. Gottfries CG, Karlsson I, Nyth AL (1992) Treatment of Depression in Eldely Patients With and Without Dementia Disorders. Int Clin Psychopharmacol 6 (Suppl. 5):55–64
43. Hampel H (2010) Lithium Trial in Alzheimer's Disease: A Randomized, Single-Blinded, Placebo-Controlled Multicentre 10-Week Study. Neurobiol Aging 31S:S13-S14 (Speaker Abstract)
44. Iden KR, Engedal K, Hjorleifsson S, Ruths S (2014) Prevalence of Depression among Recently Admitted Long-Term Care Patients in Norwegian Nursing Homes: Associations with Diagnostic Workup and Use of Antidepressants. Dement Geriatr Cogn Disord 37:154–162
45. Ihl R (2011) Mood and Anxiety Symptoms in Dementia: The Effects of Ginkgo biloba Extract EGb 761®. Int J Psychiatry Clin Pract 15 (Suppl. 2):10–11

46. Jacobi F, Höfler M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, Busch MA, Maske U, Hapke U, Gaebel W, Maier W, Wagner M, Zielasek J, Wittchen H-U (2014) Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung : Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit (DEGS1-MH). Nervenarzt 85:77–87
47. Jacobi F, Höfler M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, Busch MA, Maske U, Hapke U, Gaebel W, Maier W, Wagner M, Zielasek J, Wittchen H-U (2016) Erratum zu: Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul "Psychische Gesundheit" (DEGS1-MH). Nervenarzt 87:88–90
48. Jansen SL, Forbes DA, Duncan V, Morgan DG, Malouf R. (2006) Melatonin for the treatment of dementia (Review). Cochrane Database Syst Rev 2006:CD003802 (1–68)
49. Karabatsiakis A, Schönfeldt-Lecuona C (2020) Depression, mitochondrial bioenergetics, and electroconvulsive therapy: a new approach towards personalized medicine in psychiatric treatment - a short review and current perspective. Transl Psychiatry 10:226 (1-9)
50. Karlsson I, Godderis J, Mendonça Lima A de, Nygaard H, Simányi M, Taal M, Eglin M (2000) A randomised, double-blind comparison of the efficacy and safety of citalopram compared to mianserin in elderly, depressed patients with or without mild to moderate dementia. Int J Geriatr Psychiatry 15:295–305
51. Katona C, Hunter B, Bray J (1998) A double-blind comparison of the efficacy and safety of paroxetine and imipramine in the treatment of depression with dementia. Int J Geriatr Psychiatry 13:100–108
52. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, Hasnain M, Jollant F, Levitt AJ, MacQueen GM, McInerney SJ, McIntosh D, Milev RV, Müller DJ, Parikh SV, Pearson NL, Ravindran AV, Uher R (2016) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. Can J Psychiatry 61:540-560
53. Kim Y-K, Park S-C (2021) An alternative approach to future diagnostic standards for major depressive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 105:110133 (1-6)

54. Kim D, Jeong H, Yoon K, Moon Y, Lee C (2022) Vortioxetine Treatment for Depression in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. Clin Psychopharmacol Neurosci 20:311–319
55. Kim DH, Moon Y, Yoon K (2017) Cognitive function associated with depression in patients with Alzheimer's disease and the elderly without dementia. Eur Neuropsychopharmacol 27:S1026-S1027
56. Kitching D (2015) Depression in dementia. Aust Prescr 38:209-2011
57. König H-H, Luppa M, Riedel-Heller S (2010) Die Kosten der Depression und die Wirtschaftlichkeit ihrer Behandlung. Psychiatr Prax 37:213–215
58. Kunz R, Burnand B, Schünemann HJ (2008) Das GRADE-System - Ein internationaler Ansatz zur Vereinheitlichung der Graduierung von Evidenz und Empfehlungen in Leitlinien. Internist (Berl) 49:673–680
59. Lavretsky H, Laird KT, Krause-Sorio B, Heimberg BF, Yeargin J, Grzenda A, Wu P, Thana-Udom K, Ercoli LM, Siddarth P (2020) A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Combined Escitalopram and Memantine for Older Adults With Major Depression and Subjective Memory Complaints. Am J Geriatr Psychiatry 28:178–190
60. Lawlor BA, Sunderland, Trey, Mellow, Alan M., Molchan SE, Martinez R, Murphy DL (1991) A Pilot Placebo-Controlled Study of Chronic m-CPP Administration in Alzheimer's Disease. Biol Psychiatry 30:140–144
61. Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, Pasquier F (2004) Frontotemporal Dementia: A Randomised, Controlled Trial with Trazodone. Dement Geriatr Cogn Disord 17:355–359
62. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Littlewood A, Marshall C, Metzendorf M-I, Noel-Storr A, Rader T, Shokraneh F, Thomas J, Wieland LS (2023) Chapter 4: Searching for and selecting studies. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (Hrsg) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Version 6.4), 2023. Aufl. Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ, S 67–107
63. Li X, Li J, Huang Y, Gong Q, Fu Y, Xu Y, Huang J, You H, Zhang D, Zhang D, Mao F, Zhu J, Wang H, Zhang H, Li J (2022) The novel therapeutic strategy of vilazodone-donepezil chimeras as potent triple-target ligands for the potential treatment of Alzheimer's disease with comorbid depression. Eur J Med Chem 229:114045 (1-22)

64. Li T, Higgins JPT, Deeks JJ (2023) Chapter 5: Collecting data. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (Hrsg) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Version 6.4), 2023. Aufl. Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ, S 109–141
65. Luppa M, Sikorski C, Luck T, Ehreke L, Konnopka A, Wiese B, Weyerer S, König H-H, Riedel-Heller SG (2012) Age- and gender-specific prevalence of depression in latest-life--systematic review and meta-analysis. J Affect Disord 136:212-221
66. Lyketsos C, DelCampo L, Steinberg M, Miles Q, Steele C, Munro C, Baker A, Sheppard J, Frangakis C, Brandt J, Rabins P (2003) Treating Depression in Alzheimer Disease - Efficacy and Safety of Sertraline Therapy, and the Benefits of Depression Reduction: The DIADS. Arch Gen Psychiatry 60:737–746
67. Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC (2000) Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. Am J Psychiatry 157:708–714
68. Lyketsos CG, Lee HB (2004) Diagnosis and Treatment of Depression in Alzheimer's Disease - A Practical Update for the Clinician. Dement Geriatr Cogn Disord 17:55–64
69. Magai C, Kennedy G, Cohen C, Gomberg D (2000) A Controlled Clinical Trial of Sertraline in the Treatment of Depression in Nursing Home Patients With Late-Stage Alzheimer’s Disease. Am J Geriatr Psychiatry 8:66–74
70. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH (2011) The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 7:263–269
71. Mendonça DCB, Fernandes DR, Hernandez SS, Soares FDG, Figueiredo K de, Coelho FGdM (2021) Physical exercise is effective for neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review. Arq Neuropsiquiatr 79:447–456
72. Michalowsky B, Kaczynski A, Hoffmann W (2019) Ökonomische und gesellschaftliche Herausforderungen der Demenz in Deutschland – Eine Metaanalyse. Bundesgesundheitsblatt 62:981–992

73. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M (2009) Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. Acta Psychiatr Scand 119:252–265
74. Mitić M, Lazarević-Pašti T (2021) Does the application of acetylcholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease lead to depression? Expert Opin Drug Metab Toxicol 17:841–856
75. Modrego PJ, Ferrández J (2004) Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study. Arch Neurol 61:1290–1293
76. Moher D, Schulz K, Altman D (2004) Das CONSORT Statement: Überarbeitete Empfehlungen zur Qualitätsverbesserung von Reports randomisierter Studien im Parallel-Design. Dtsch med Wochenschr 129:T16-T20
77. Mokhber N, Abdollahian E, Soltanifar A, Samadi R, Saghebi A, Haghighi MB, Azarpazhooh A (2014) Comparison of Sertraline, Venlafaxine and Desipramine Effects on Depression, Cognition and the Daily Living Activities in Alzheimer Patients. Pharmacopsychiatry 47:131–140
78. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A (2002) Depression and Alzheimer's disease: Symptom or comorbidity? Am J Alzheimers Dis Other Demen 17:338–344
79. Morris JC (1993) The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. Neurology 43:2412–2414
80. Mowla A (2007) Brief Reports Does Serotonin Augmentation Have Any Effect on Cognition and Activities of Daily Living in Alzheimer's Dementia? A Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. J Clin Psychopharmacol 27:484–487
81. Muliyala L, Varghese M (2010) The complex relationship between depression and dementia. Ann Indian Acad Neurol. 13 (Suppl. 2):S69-S73
82. Munro C, Lyketsos C (2006) Cognitive Response to Sertraline Treatment for Depression in Alzheimer's Disease: A Possible Sex Effect. Res Pract Alzheimers Dis 11:361–365
83. Munro CA, Longmire CF, Drye LT, Martin BK, Frangakis CE, Meinert CL, Mintzer JE, Porsteinsson AP, Rabins PV, Rosenberg PB, Schneider LS, Weintraub D, Lyketsos CG

(2012) Cognitive Outcomes After Sertaline Treatment in Patients With Depression of Alzheimer Disease. Am J Geriatr Psychiatry 20:1036–1044

84. Nelson JC, Devanand DP (2011) A Systematic Review and Meta-Analysis of Placebo-Controlled Antidepressant Studies in People with Depression and Dementia. J Am Geriatr Soc 59:577–585
85. Nirogi R, Ravula J, Jetta S, Mudigonda K, Goyal V, Pandey S, Bhyrapuneni G, Abraham R, Benade V, Jayarajan P, Shinde A, Ieni J, Jasti V (2018) SUVN-502 - Baseline characteristics of phase 2a study in moderate Alzheimer's disease - First-in-class triple combination of SUVN-502+Donepezil+Memantine - A promising new approach for the symptomatic of Alzheimers disease. J Prev Alzheimers Dis 5 (Suppl. 1):S148 (Poster)
86. Nyth AL, Gottfries CG, Lyby K, Smedegaard-Andersen L, Gylding-Sabroe J, Kristensen M, Refsum H-E, Öfsti E, Eriksson S, Syversen S (1992) A controlled multicenter clinical study of citalopram and placebo in elderly depressed patients with and without concomitant dementia. Acta Psychiatr Scand 86:138–145
87. Nyth AL, Gottfries CG (1990) The Clinical Efficacy of Citalopram in Treatment of Emotional Disturbances in Dementia Disorders. A Nordic Multicentre Study. Br J Psychiatry 157:894–901
88. Oh Y-S, Kim J-S, Lee PH (2015) Effect of Rivastigmine on Behavioral and Psychiatric Symptoms of Parkinson's Disease Dementia. J Mov Disord 8:98–102
89. Orgeta V, Tabet N, Nilforooshan R, Howard R (2017) Efficacy of Antidepressants for Depression in Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. J Alzheimers Dis 58:725–733
90. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D (2006) Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. Arch Gen Psychiatry 63:530-538
91. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D (2021) The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 372:n71 ff.
92. Paykel ES (2008) Basic concepts of depression. Dialogues Clin Neurosci 10:279–289

93. Petracca G, Tesón A, Chemerinski E, Leiguarda R, Starkstein SE (1996) A Double-Blind Placebo-Controlled Study of Clomipramine in Depressed Patients with Alzheimer's Disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 8:270-275
94. Petracca G, Chemerinski E, Starkstein S (2001) A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Fluoxetine in Depressed Patients with Alzheimer's Disease. Int Psychogeriatr 13:233–240
95. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P, Mazzucco C, Hough D, Thase ME, Shelton RC, Molero P, Vieta E, Bajbouj M, Manji H, Drevets WC, Singh JB (2019) Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. Am J Psychiatry 176:428–438
96. Projekt BURDEN 2020, Wengler A, Porst M, Anton A, Leddin J, Lippe E von der, Ziese T, Rommel A, Plaß D, Gruhl H, Schüssel K, Breitkreuz J, Brückner G, Schröder H (2023) BURDEN 2020: Die Krankheitslast in Deutschland und seinen Regionen. Grundlagen einer umfassenden Planung im Gesundheitswesen (Ergebnisbericht gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF). Gemeinsamer Bundesausschuss - Innovationsausschuss:1–49, https://innovationsfonds.g-ba.de/beschluesse/burden-2020-die-krankheitslast-in-deutschland-und-seinen-regionen-grundlagen-einer-umfassenden-planung-im-gesundheitswesen.144 (07.12.2023)
97. Qiu C, Ronchi D de, Fratiglioni L (2007) The epidemiology of the dementias: an update. Curr Opin Psychiatry 20:380–385
98. Reifler B, Teri L, Raskind M, Veith R, Barnes R, White E, McLean P (1989) Double-Blind Trial of Imipramine in Alzheimer's Disease Patients With and Without Depression. Am J Psychiatry 146:45–49
99. Ren Q, Diao Y, Geng G (2004) A comparative study between paroxetine and clomipramine in the treatment of depression in Alzheimer disease. J Clin Psychol Med 14:90–91
100. Robert-Koch-Institut, Projekt BURDEN 2020 (2017 (zuletzt aktualisiert im 2022)) DALY Online-Visualisierungstool des RKI; https://www.daly.rki.de/age, aufgesucht am 07.12.2023
101. Rohatgi A (2022) WebPlotDigitizer (Computer program), 4. Aufl, Pacifica, CA, USA, https://apps.automeris.io/wpd/ (15.10.2023)

102. Rosenberg P (2012) Venlafaxine for Depression in Alzheimer's Disease (DIADS-3). ClinicalTrials.gov NCT01609348, https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01609348 (30.09.2020)

103. Rosenberg P, Drye L, Martin B, Frangakis C, Mintzer J, Weintraub D, Porsteinsson A, Schneider L, Rabins P, Munro C, Meinert C, Lyketsos C (2010) Sertraline for the Treatment of Depression in Alzheimer Disease. Am J Geriatr Psychiatry 18:136–145

104. Roth M, Mountjoy C, Amrein R (1996) Moclobemide in Elderly Patients with Cognitive Decline and Depression - An International Double-blind, Placebo-controlled Trial. Br J Psychiatry 168:149–157

105. Rozzini L, Chilovi BV, Bertoletti E, Trabucchi M, Padovani A (2007) Acetylcholinesterase inhibitors and depressive symptoms in patients with mild to moderate Alzheimer's Disease. Aging Clin Exp Res 19:220–223

106. Rozzini L, Chilovi BV, Conti M, Bertoletti E, Zanetti M, Trabucchi M, Padovani A (2010) Efficacy of SSRIs on cognition of Alzheimer's disease patients treated with cholinesterase inhibitors. Int Psychogeriatr 22:114–119

107. Schneider LS, Vigen CL, Mack WJ, Dagerman KS, Keefe R, Sano M, Sultzer D, Stroup S, Hsiao J, Lebowitz B, Lyketsos CG, Tariot PN, Zheng L (2011) Cognitive Effects of Atypical Antipsychotics in Patients with Alzheimer's Disease: Outcomes from CATIE-AD. Am J Psychiatry 168:831–839

108. Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group (2010) CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 340:c332 ff.

109. Schünemann HJ, Vist GE, Higgins JPT, Santesso N, Deeks JJ, Glasziou P, Akl EA, Guyatt GH (2023) Chapter 15: Interpreting results and drawing conclusions. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (Hrsg) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Version 6.4), 2023. Aufl. Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ, S 403–431

110. Shim Y, Choi SHC, Park KW (2015) Response to medical treatment is affected by which neuropsychiatric symptoms patients with Alzheimer's disease have. Alzheimers Dement 11:P671 (Poster)

111. Stein DJ, Szatmari P, Gaebel W, Berk M, Vieta E, Maj M, Vries YA de, Roest AM, Jonge P de, Maercker A, Brewin CR, Pike KM, Grilo CM, Fineberg NA, Briken P, Cohen-

Kettenis PT, Reed GM (2020) Mental, behavioral and neurodevelopmental disorders in the ICD-11: an international perspective on key changes and controversies. BMC medicine 18:21 (1-24)

112. Takemoto M, Ohta Y, Hishikawa N, Yamashita T, Nomura E, Tsunoda K, Sasaki R, Tadokoro K, Matsumoto N, Omote Y, Abe K (2020) The Efficacy of Sertraline, Escitalopram, and Nicergoline in the Treatment of Depression and Apathy in Alzheimer's Disease: The Okayama Depression and Apathy Project (ODAP). J Alzheimers Dis 76:769–772

113. Taragano F, Lyketsos C, Mangone C, Allegri R, Comesaña-Diaz E (1997) A Double-Blind, Randomized, Fixed-Dose Trial of Fluoxetine vs. Amitriptyline in the Treatment of Major Depression Complicating Alzheimer's Disease. Psychosomatics 38:246–252

114. Teranishi M, Kurita M, Nishino S, Takeyoshi K, Numata Y, Sato T, Tateno A, Okubo Y (2013) Efficacy and Tolerability of Risperidone, Yokukansan, and Fluvoxamine for the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Blinded, Randomized Trial. J Clin Psychopharmacol 33:600–607

115. Teresi J, Abrams R, Holmes D, Ramirez M, Eimicke J (2001) Prevalence of depression and depression recognition in nursing homes. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 36:613–620

116. Tobias S (2018) Studienprotokoll: Die Behandlung der Depression bei Demenzpatienten - eine systematische Literaturrecherche und Metaanalyse. Universität Ulm

117. Trappler B, Friedman S (1998) Treatment of Depression in Parkinson's Disease in the Very Old. J Pharm Technol 14:110–115

118. Vasconcelos Cunha U de, Lopes Rocha F, Avila de Melo R, Alves Valle E, Souza Neto J de, Mendes Brega R, Magalhães Scoralick F, Araújo Silva S, Martins de Oliveira F, Da Costa Júnior A, Faria Alves V, Sakurai E (2007) A Placebo-Controlled Double-Blind Randomized Study of Venlafaxine in the Treatment of Depression in Dementia. Dement Geriatr Cogn Disord 24:36–41

119. Vasile D, Vasiliu O, Vasile ML, Bogdan V, Badescu E, Mangalagiu AG, Stanescu B, Petrescu BM (2010) P03-380 - The Efficacy of Psychopharmacologic Treatment in Depressive Disorder Associated with Parkinson's Disease Dementia. Eur Psychiatry 25:25-E986 (Poster)

120. Veritas Health Innovation Ltd (2014) Covidence, Systematic Review Software (Computer program), Melbourne, Australia, https://www.covidence.org/; Hintergrundinformationen: https://www.covidence.org/about-us-covidence/ und https://www.covidence.org/terms/, aufgesucht am 10.12.2023

121. Voros V, Fekete S, Tenyi T, Rihmer Z, Szili I, Osvath P (2020) Untreated depressive symptoms significantly worsen quality of life in old age and may lead to the misdiagnosis of dementia: a cross-sectional study. Ann Gen Psychiatry 19:52 (1-6)

122. Wang X, Hu X, Li H (2005) Comparative study between citalopram and amitriptyline in treatment of depression induced by Alzheimer disease. J Clin Psychol Med 15:84–85

123. Wang H, Tian X, Wang X, Wang Y (2021) Evolution and Emerging Trends in Depression Research From 2004 to 2019: A Literature Visualization Analysis. Front Psychiatry 12:705749 (1-20)

124. Wang F, Liu S, Zhang Q, Ng CH, Cui X, Zhang D, Xiang Y-T (2021) Prevalence of Depression in Older Nursing Home Residents in High and Low Altitude Regions: A Comparative Study. Front Psychiatry 12:1–7

125. Wang J, Luo N, Sun Y, Bai R, Li X, Liu L, Wu H, Liu L (2023) Exploring the reciprocal relationship between activities of daily living disability and depressive symptoms among middle-aged and older Chinese people: a four-wave, cross-lagged model. BMC public health 23:1180 (1-10)

126. Weintraub D, Rosenberg PB, Drye LT, Martin BK, Frangakis C, Mintzer JE, Porsteinsson AP, Schneider LS, Rabins PV, Munro CA, Meinert CL, Lyketsos CG (2010) Sertraline for the Treatment of Depression in Alzheimer Disease: Week-24 Outcomes. Am J Geriatr Psychiatry 18:332–340

127. Weissberger GH, Yarns BC, Chen ST, Narvaez T, Bussel N, Sultzer DL (2018) Sertraline for the Treatment of Depression in Vascular Cognitive Impairment. Am J Geriatr Psychiatry 26:908–909

128. Wetterling T (1997/2011) Depressive Pseudodemenz — empirische Ergebnisse zu einem umstrittenen Konzept. In: Radebold H (Hrsg) Depressionen im Alter. Steinkopff, Darmstadt, S 92–95

129. Wong SS-L, Wilczynski NL, Haynes RB (2006) Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. J Med Libr Assoc 94:41–47

130. World Health Organization (2019/2021) International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (11th ed.) (ICD-11). Licensed under Creative Commons Attribution-NoDerivatives 3.0 IGO licence (CC BY-ND 3.0 IGO)

131. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO (1982) Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. J Psychiatr Res 17:37-49

132. Zenebe Y, Akele B, W/Selassie M, Necho M (2021) Prevalence and determinants of depression among old age: a systematic review and meta-analysis. Ann Gen Psychiatry 20:55 (1-19)

133. Zerr I, Stoeck K, Schmidt C, Heinemann U (2012) Rasch progressive Demenzen. Akt Neurol 39:138–144

134. Ziegler U, Doblhammer G (2009) Prävalenz und Inzidenz von Demenz in Deutschland - Eine Studie auf Basis von Daten der gesetzlichen Krankenversicherungen von 2002. Gesundheitswesen 71:281-290

135. Ziegler A, Antes G, König I (2011) Bevorzugte Report Items für systematische Übersichten und Meta-Analysen: Das PRISMA-Statement. Dtsch med Wochenschr 136:e9-e15

136. Zubenko GS, Zubenko WN, McPherson S, Spoor E, Marin DB, Farlow MR, Smith GE, Geda YE, Cummings JL, Petersen RC, Sunderland T (2003) A collaborative study of the emergence and clinical features of the major depressive syndrome of Alzheimer's disease. Am J Psychiatry 160:857–866

137. Lenouvel E, Tobias S, Mühlbauer V, Dallmeier D, Denkinger M, Klöppel S, Schönfeldt-Lecuona C (2024) Antidepressants for treating depression among older adults with dementia: A systematic review and meta-analysis. Psychiatry Res 340: 116114

Anhang

1.) Einschätzung der Ethikkommission der Universität Ulm:

Es wurde von der Ethikkommission der Universität Ulm bestätigt, dass kein Ethikantrag für die vorliegende wissenschaftliche Fragestellung erforderlich ist.

Der genaue Wortlaut des Anschreibens wurde aus Datenschutzgründen entfernt.

2.) Verwendete Suchstrategie:

Exemplarisch wird im Folgenden die Suchstrategie aufgezeigt, die für die Literaturrecherche bei Medline verwendet wurde. Dieselben Termini wurden auch unter entsprechender Abänderung der Syntax für die Suche bei Embase und Central gebraucht.

Medline:

1) Depression/
2) depressi*.ti,ab,kf.
3) exp Depressive Disorder/
4) melancholi*.ti,ab,kf.
5) exp Affective disorder/
6) (affective disorder*).ti,ab,kf.
7) 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6
8) exp Dementia/
9) dement*.ti,ab,kf.
10) Alzheimer Disease/ or (alzheimer* or ad).ti,ab,kf.
11) Cognitive Dysfunction/ or (cognitive dysfunction*).ti,ab,kf.
12) exp Cognition Disorders/
13) (cognition disorder*).ti,ab,kf.
14) exp Memory Disorders/
15) (memory disorder*).ti,ab,kf.
16) amentia*.ti,ab,kf. or neurodegenerati*.ti,ab,kf. or (frontotemporal lobar degeneration*).ti,ab,kf. or (brain degeneration*).ti,ab,kf. or (mental degeneration*).ti,ab,kf. or (mental deterioration*).ti,ab,kf. or (cognitive deficit*).ti,ab,kf. or (cognitive defect*).ti,ab,kf. or (cognitive decline* or cognitive impair* or cerebral insuff*).ti,ab,kf. or (organic brain disease*).ti,ab,kf. or (organic brain syndrom*).ti,ab,kf.
17) 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16
18) exp Drug Therapy/
19) (drug therap*).ti,ab,kf.
20) (pharmacotherap* or pharmaco-therap*).ti,ab,kf.
21) medication*.ti,ab,kf.
22) drug*.ti,ab,kf.
23) exp Antidepressive Agents/
24) (antidepress* or anti-depress* or thymolept* or thymoanalept* or thymolyt* or psychoenergiz* or psychostim*).ti,ab,kf.

25) exp Antidepressive Agents, Tricyclic/
26) (tricyclic* or tca* or nsmri*).ti,ab,kf.
27) exp Adrenergic Uptake Inhibitors/
28) ((adrenergic uptake inhib*) or (adrenergic reuptake inhib*) or (adrenergic re-uptake inhib*) or (neurotransmitter uptake inhib*) or (neurotransmitter reuptake inhib*) or (neurotransmitter re-uptake inhib*)).ti,ab,kf.
29) Imipramine/ or (imipramin* or tofranil*).ti,ab,kf,nm. or Clomipramine/ or (clomipramin* or anafranil* or clomicalm*).ti,ab,kf,nm. or Amitriptyline/ or (amitriptylin* or saroten* or amineurin* or tryptizol* or elavil* or endep* or etafron* or laroxyl* or equilibrin* or amioxid* or ambivalon*).ti,ab,kf,nm. or Doxepin/ or (doxepin* or aponal* or sinequan* or adapin*).ti,ab,kf,nm. or Opipramol/ or (opipramol* or insidon*).ti,ab,kf,nm. or Trimipramine/ or (trimipramin* or stangyl* or surmontil*).ti,ab,kf,nm. or Desipramine/ or (desipramin* or pertofran* or petylyl* or norpramin*).ti,ab,kf,nm. or Nortriptyline/ or (nortriptylin* or nortrilen* or pamelor* or aventyl*).ti,ab,kf,nm. or (dibenzepin* or noveril* or victoril*).ti,ab,kf,nm. or Dothiepin/ or (dothiepin* or dosulepin* or harmomed* or prothiaden*).ti,ab,kf,nm. or Lofepramine/ or (lofepramin* or gamonil* or gamanil* or lomont*).ti,ab,kf,nm. or Protriptyline/ or (protriptylin* or vivactil* or concordin*).ti,ab,kf,nm. or Iprindole/ or (iprindol* or prondol* or galatur* or tertran*).ti,ab,kf,nm. or (melitracen* or adaptol* or dixeran* or trausabun* or deanxit* or melixeran* or thymeol*).ti,ab,kf,nm. or (butriptylin* or evadyne*).ti,ab,kf,nm. or Amoxapine/ or (amoxapin* or defanyl* or asendin* or asendis* or demolox*).ti,ab,kf,nm. or (dimetacrin* or dimetracin* or istonil* or linostil* or istonyl* or miroistonil*).ti,ab,kf,nm. or (amineptin* or survector* or maneon*).ti,ab,kf,nm. or (quinupramin* or kevopril* or kinupril* or adeprim* or quinuprin*).ti,ab,kf,nm. or (nitroxazepin* or sintamil*).ti,ab,kf,nm. or (noxiptilin* or agedal* or elronon* or nogedal*).ti,ab,kf,nm. or (pipofezin* or azafen* or azaphen*).ti,ab,kf,nm.
30) exp Antidepressive Agents, Second-Generation/
31) (tetracyclic* or teca*).ti,ab,kf.

32) Maprotiline/ or (maprotilin* or ludiomil*).ti,ab,kf,nm. or Mianserin/ or (mianserin* or tolvin* or tolvon* or miabene* or bolvidon* or norval).ti,ab,kf,nm.
33) (alpha-2-antag* or (noradrenergic and specific serotonergic antidepr*) or nassa*).ti,ab,kf.
34) (mirtazapin* or remergil* or remeron*).ti,ab,kf,nm. or (setiptilin* or tecipul*).ti,ab,kf,nm.
35) exp Serotonin Uptake Inhibitors/
36) ((selective adj2 (serotonin or 5ht or 5-ht or 5-hydroxytryptamine or 5-hydroxy-tryptamine) adj2 (uptake or reuptake or re-uptake) adj2 inhib*) or ((serotonin or 5ht or 5-ht or 5-hydroxytryptamine or 5-hydroxy-tryptamine) adj2 (uptake or reuptake or re-uptake) adj2 inhib*) or (serotonin inhib*) or ssri*).ti,ab,kf.
37) Citalopram/ or (citalopram* or cipramil* or apertia* or cipram* or citor* or citalon* or celexa* or seropram*).ti,ab,kf,nm. or (escitalopram* or cipralex* or lexapro*).ti,ab,kf,nm. or Fluoxetine/ or (fluoxetin* or fluctin* or fluox* or fluneurin* or felicium* or prozac* or symbyax*).ti,ab,kf,nm. or Fluvoxamine/ or (fluvoxamin* or fevarin* or floxyfral* or felixsan* or luvox*).ti,ab,kf,nm. or Paroxetine/ or (paroxetin* or tagonis* or seroxat* or ennos* or paroxat* or allenopar* or glaxopar* or paluxetil* or parocetan* or paxil).ti,ab,kf,nm. or Sertraline/ or (sertralin* or zoloft* or tresleen* or gladem* or lustral* or adjuvin*).ti,ab,kf,nm.
38) ((selective adj2 (norepinephrine or noradrenaline) adj2 (uptake or reuptake or re-uptake) adj2 inhib*) or ((norepinephrine or noradrenaline) adj2 (uptake or reuptake or re-uptake) adj2 inhib*) or snri* or nri* or neri* or nari*).ti,ab,kf.
39) (reboxetin* or edronax* or solvex*).ti,ab,kf,nm. or Viloxazine/ or (viloxazin* or viloxacin* or vivalan*).ti,ab,kf,nm. or (teniloxazin* or lucelan* or metatone*).ti,ab,kf,nm.
40) exp "serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors"/
41) ((selective adj2 (serotonin or 5ht or 5-ht or 5-hydroxytryptamine or 5-hydroxy-tryptamine or norepinephrine or noradrenaline) adj2 (uptake or reuptake or re-uptake) adj2 inhib*) or ((serotonin or 5ht or 5-ht or 5-hydroxytryptamine or

5-hydroxy-tryptamine or norepinephrine or noradrenaline) adj2 (uptake or reuptake or re-uptake) adj2 inhib*) or ssnri*).ti,ab,kf.

42) Venlafaxine Hydrochloride/ or (venlafaxin* or trevilor* or efectin* or effexor* or efexor*).ti,ab,kf,nm. or Duloxetine Hydrochloride/ or (duloxetin* or cymbalta*).ti,ab,kf,nm. or (milnacipran* or ixel* or dalcipran* or savella*).ti,ab,kf,nm. or Desvenlafaxine Succinate/ or (desvenlafaxin* or pristiq*).ti,ab,kf,nm. or (levomilnacipran* or fetzima*).ti,ab,kf,nm.
43) exp Dopamine Uptake Inhibitors/
44) ((selective adj2 (dopamine or norepinephrine or noradrenaline) adj2 (uptake or reuptake or re-uptake) adj2 inhib*) or ((dopamine or norepinephrine or noradrenaline) adj2 (uptake or reuptake or re-uptake) adj2 inhib*) or sndri or ndri*).ti,ab,kf.
45) Bupropion/ or (bupropion* or elontril* or wellbutrin* or zyban*).ti,ab,kf,nm. or Nomifensine/ or (nomifensin* or merital* or alival*).ti,ab,kf,nm.
46) ((serotonin antagonists and uptake inhib*) or (serotonin antagonists and reuptake inhib*) or (serotonin antagonists and re-uptake inhib*) or sari*).ti,ab,kf.
47) Trazodone/ or (trazodon* or trittico* or thombran* or desyrel*).ti,ab,kf,nm. or (nefazodon* or nefadar* or dutonin* or serzon*).ti,ab,kf,nm.
48) ((serotonin modulators and stimulator*) or sms*).ti,ab,kf.
49) Vilazodone Hydrochloride/ or (vilazodon* or viibryd*).ti,ab,kf,nm. or (vortioxetin* or trintellix*).ti,ab,kf,nm.
50) exp Monoamine oxidase inhibitors/
51) ((monoamine oxidase inhib*) or (monoamino oxidase inhib*) or (mao inhib*) or maoi* or rima*).ti,ab,kf.
52) Moclobemide/ or (moclobemid* or aurorix* or moclo* or aurobemid* or manerix*).ti,ab,kf,nm. or Tranylcypromine/ or (tranylcypromin* or jatrosom* or parnat* or parstelin* or parmodalin* or stelapar*).ti,ab,kf,nm. or Phenelzine/ or (phenelzin* or phenelcin* or nardil* or nardelzin*).ti,ab,kf,nm. or Isocarboxazid/ or (isocarboxazid* or isocarboxacid* or marplan* or enerzer* or marplon*).ti,ab,kf,nm.

53) (agomelatin* or valdoxan*).ti,ab,kf,nm. or Melatonin/ or (melatonin* or circadin*).ti,ab,kf,nm. or Hypericum/ or (st john* or stjohn* or saint john* or saintjohn* or hypericum* or jarsin*).ti,ab,kf,nm. or Tryptophan/ or (tryptophan* or kalma or tryptan or optimax* or aminomin*).ti,ab,kf,nm.
54) exp Nootropic Agents/
55) (nootrop* or antidement* or (cognitive enhance*) or encephalotrop* or (memory drug*)).ti,ab,kf.
56) Ginkgo biloba/ or (ginkgo* or egb761* or tebonin* or tebokan* or symfona* or tebofortin* or rezirkan*).ti,ab,kf,nm.
57) exp Cholinesterase Inhibitors/
58) ((cholinesterase inhib*) or (acetylcholinesterase inhib*) or anti-cholinesteras* or anticholinesteras*).ti,ab,kf.
59) Rivastigmine/ or (rivastig* or exelon*).ti,ab,kf,nm. or Galantamine/ or (galantamin* or reminyl* or nivalin* or razadyn* or lycoremin*).ti,ab,kf,nm. or (donepezil* or aricept*).ti,ab,kf,nm.
60) nmda-antag*.ti,ab,kf.
61) Memantine/ or (memantin* or axura* or ebixa* or namenda*).ti,ab,kf,nm.
62) exp Neuroprotective Agents/
63) neuroprotect*.ti,ab,kf.
64) Piracetam/ or (piracetam* or normabrain* or cerepar* or breinox* or dinagen* or lucetam* or oikamid*).ti,ab,kf,nm.
65) exp Dihydroergotoxine/
66) Ergoloid mesylates/ or (dihydroergotoxin* or hydergin* or ergoloid mesyl*).ti,ab,kf,nm. or Nimodipine/ or (nimodipin* or nimotop*).ti,ab,kf,nm.
67) (mood stabiliz*).ti,ab,kf.
68) Lithium/ or Lithium carbonate/
69) exp Lithium compounds/
70) (lithium* or quilonum* or hypnorex* or eskalith* or lithobid*).ti,ab,kf,nm. or Valproic acid/ or (valpro* or ergenyl* or orfiril* or convulex* or leptilan* or depakot* or epilim or stavzor*).ti,ab,kf,nm. or (lamotrigin* or lamictal*).ti,ab,kf,nm. or Carbamazepine/ or (carbamazepin* or tegretol* or

tegretal* or timonil* or finlepsin* or sirtal or fokalepsin*).ti,ab,kf,nm. or (gabapentin* or neurontin*).ti,ab,kf,nm.

71) exp Antipsychotic Agents/

72) (antipsychot* or neurolept*).ti,ab,kf.

73) Chlorpromazine/ or (chlorpromazin* or chlorpromacin* or propaphenin* or largactil* or thorazin*).ti,ab,kf,nm. or Chlorprothixene/ or (chlorprothixen* or chlorprotixen* or truxal* or cloxan* or taractan*).ti,ab,kf,nm. or Methotrimeprazine/ or (methotrimeprazin* or methotrimepracin* or levomepromazin* or levomepromacin* or laevomepromazin* or neurocil* or nosinan* or nozinan* or levoprom*).ti,ab,kf,nm. or (melperon* or eunerpan* or bunil* or buronil*).ti,ab,kf,nm. or Perazine/ or (perazin* or peracin* or taxilan*).ti,ab,kf,nm. or (pipamperon* or dipiperon* or dipiperal* or piperonil* or propitan*).ti,ab,kf,nm. or Promazine/ or (promazin* or promacin* or sinophenin* or sparine*).ti,ab,kf,nm. or Promethazine/ or (promethazin* or promethacin* or atosil*).ti,ab,kf,nm. or Sulpiride/ or (sulpirid* or dogmatil* or sulpi* or eglonyl*).ti,ab,kf,nm. or Thioridazine/ or (thioridazin* or thioridacin* or melleril* or mellaril*).ti,ab,kf,nm. or (zuclopenthixol* or zuclopentixol* or clopixol*).ti,ab,kf,nm. or Benperidol/ or (benperidol* or glianimon* or frenactyl*).ti,ab,kf,nm. or Droperidol/ or (droperidol* or xomolix* or droleptan* or dridol* or inapsin* or innovar*).ti,ab,kf,nm. or Flupenthixol/ or (flupenthixol* or flupentixol* or fluanxol* or depixol*).ti,ab,kf,nm. or Fluphenazine/ or (fluphenazin* or fluphenacin* or dapotum* or lyogen* or prolixin* or modecat*).ti,ab,kf,nm. or Haloperidol/ or (haloperidol* or haldol*).ti,ab,kf,nm. or Perphenazine/ or (perphenazin* or perphenacin* or decentan* or trilafon*).ti,ab,kf,nm. or Spiperone/ or (spiperon* or spiroperidol* or spiropitan*).ti,ab,kf,nm. or Raclopride/ or (racloprid*).ti,ab,kf,nm. or (prothipendyl* or dominal*).ti,ab,kf,nm. or (bromperidol* or impromen* or bromidol* or bromodol*).ti,ab,kf,nm. or Pimozide/ or (pimozid* or pimocid* or orap*).ti,ab,kf,nm. or Clopenthixol/ or (clopenthixol* or clopentixol* or sordinol* or ciatyl*).ti,ab,kf,nm. or Triflupromazine/ or (triflupromazin* or triflupromacin* or psyquil* or vesprin*).ti,ab,kf,nm. or Trifluoperazine/ or

(trifluoperazin* or trifluorperazin* or trifluoperacin* or stelazin* or jatroneural* or eskazinyl* or modalina* or terfluzin*).ti,ab,kf,nm. or Trifluperidol/ or (trifluperidol* or triperidol*).ti,ab,kf,nm. or Reserpine/ or (reserpin* or briserin* or brinerdin* or dysto-loges* or hygroton-reserpin* or homviotensin* or raudixin* or serpalan* or serpasil*).ti,ab,kf,nm. or Acepromazine/ or (acepromazin* or acepromacin* or atravet* or acezin*).ti,ab,kf,nm.

74) (amisulprid* or solian* or amazeo* or amiprid* or amival* or soltus* or sulpitac* or sulprix*).ti,ab,kf,nm. or Aripiprazole/ or (aripiprazol* or abilify*).ti,ab,kf,nm. or Clozapine/ or (clozapin* or leponex* or clozaril*).ti,ab,kf,nm. or (olanzapin* or zyprexa* or ozace* or lanzek*).ti,ab,kf,nm. or Quetiapine Fumarate/ or (quetiapin* or seroquel*).ti,ab,kf,nm. or Risperidone/ or (risperidon* or risperdal* or zepidon*).ti,ab,kf,nm. or (ziprasidon* or zeldox* or geodon*).ti,ab,kf,nm. or (zotepin* or nipolept*).ti,ab,kf,nm. or (paliperidon* or invega*).ti,ab,kf,nm. or (sertindol* or serdolect*).ti,ab,kf,nm. or Lurasidone Hydrochloride/ or (lurasidon* or latuda*).ti,ab,kf,nm. or (brexpiprazol* or rexulti*).ti,ab,kf,nm.
75) Fluspirilene/ or (fluspirilen* or redeptin*).ti,ab,kf,nm. or (olanzapine pamoat* or zypadhera*).ti,ab,kf,nm. or Paliperidone palmitate/ or (paliperidone palmitat* or xeplion* or trevicta*).ti,ab,kf,nm.
76) exp Tranquilizing Agents/
77) tranquil*.ti,ab,kf.
78) exp Benzodiazepines/
79) benzodiaz*.ti,ab,kf.
80) Midazolam/ or (midazolam* or dormicum* or hypnovel* or dormonid*).ti,ab,kf,nm. or Triazolam/ or (triazolam* or halcion* or rilamir*).ti,ab,kf,nm. or (brotizolam* or lendormin* or dormex* or sintonal* or noctilan*).ti,ab,kf,nm. or Oxazepam/ or (oxazepam* or oxacepam* or adumbran* or seresta* or serax* or serenid* or serepax* or sobril* or oxabenz* or oxapax* or oxascand* or opamox*).ti,ab,kf,nm. or Temazepam/ or (temazepam* or temacepam* or neodorm* or restoril* or normison* or

euhypnos*).ti,ab,kf,nm. or (lormetazepam* or lormetacepam* or noctamid* or ergocalm* or loretam* or loramet* or pronoctan*).ti,ab,kf,nm.

81) Alprazolam/ or (alprazolam* or tafil* or xanax* or helex* or xanor* or trankimazin* or onax* or alprox* or misar or solanax*).ti,ab,kf,nm. or Bromazepam/ or (bromazepam* or bromacepam* or lexotanil* or normoc or bromazanil* or lectopam* or lexaurin* or lexatin* or lexotan*).ti,ab,kf,nm. or Chlordiazepoxide/ or (chlordiazepoxid* or chlordiacepoxid* or multum* or librium* or risolid* or elenium*).ti,ab,kf,nm. or (clobazam* or frisium* or onfi* or urbanol*).ti,ab,kf,nm. or Clonazepam/ or (clonazepam* or clonacepam* or rivotril* or rivatril* or antelepsin* or klonopin* or iktorivil* or paxam*).ti,ab,kf,nm. or Clorazepate Dipotassium/ or (clorazepat* or cloracepat* or tranxilium* or tranxen*).ti,ab,kf,nm. or Diazepam/ or (diazepam* or diacepam* or valium* or diazep* or valiquid* or antenex* or apaurin* or apzepam* or apozepam* or hexalid* or normabel* or stesolid* or stedon* or vival or valaxona*).ti,ab,kf,nm. or Flunitrazepam/ or (flunitrazepam* or flunitracepam* or rohypnol* or fluni* or hipnosedon* or vulbegal* or fluscand* or flunipam* or ronal or rohydorm* or hypnodorm*).ti,ab,kf,nm. or Flurazepam/ or (flurazepam* or fluracepam* or dalmadorm* or dalmane* or fluzepam*).ti,ab,kf,nm. or Lorazepam/ or (lorazepam* or loracepam* or tavor* or ativan* or orfidal* or lorenin* or lorsilan* or temesta* or lorabenz*).ti,ab,kf,nm. or Medazepam/ or (medazepam* or medacepam* or rudotel* or nobrium* or ansilan* or mezapam* or raporan*).ti,ab,kf,nm. or Nitrazepam/ or (nitrazepam* or nitracepam* or imeson* or mogadon* or alodorm* or pacisyn* or dumolid* or nitrazadon*).ti,ab,kf,nm. or Prazepam/ or (prazepam* or pracepam* or demetrin* or lysanxia* or centrax*).ti,ab,kf,nm. or (tetrazepam* or tetracepam* or musaril* or myolastan*).ti,ab,kf,nm.

82) (zaleplon* or starnoc*).ti,ab,kf,nm. or (zolpidem* or stilnox* or zoldem* or zolpinox* or ambien or nytamel* or sanval* or stilnoct* or sublinox* or xolnox* or zolnod*).ti,ab,kf,nm. or (zopiclon* or ximovan* or somnosan* or imovan* or rhovan* or zileze* or zimoclon* or zimovan* or zotipan* or

zorclon* or zopiklon*).ti,ab,kf,nm. or Buspirone/ or (buspiron* or busp* or anxut* or buspar*).ti,ab,kf,nm.

83) 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82
84) randomi#ed controlled trial.pt.
85) controlled clinical trial.pt.
86) randomi#ed.ab.
87) randomly.ab.
88) trial.ab.
89) placebo.ab.
90) groups.ab.
91) drug therapy.fs.
92) 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91
93) exp animals/ not humans/
94) 92 not 93
95) 7 and 17 and 83
96) 94 and 95

3.) Tabellarischer Vergleich der bestehenden systematischen Reviews:

Tab. 8: Vergleich der systematischen Reviews zum Thema „Depression bei Demenzpatienten“

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; hier im Sinne einer Primärstudie zum Thema „Depression bei Demenzpatienten“, die entsprechend in die genannten systematischen Übersichtsarbeiten inkludiert wurde oder nicht

ja (grün): RCT wurde inkludiert; nein (rot): RCT wurde nicht inkludiert

Systematischer Review	**Bains 2009 (7 RCTs)**	**Nelson 2011 (7 RCTs)**	**Orgeta 2017 (7 RCTs)**	**Dudas 2018 (10 RCTs)**	**Tobias 2023 (14 RCTs)**
1) An 2017	nein	nein	nein	ja	ja
2) Banerjee 2013	nein	nein	ja	ja	ja
3) de Vasconcelos Cunha 2007	nein	ja	nein	ja	ja
4) Fuchs 1993	ja	nein	nein	ja	ja
5) Katona 1998	nein	nein	nein	nein	ja
6) Kim 2020	nein	nein	nein	nein	ja
7) Lyketsos 2003	ja	ja	ja	ja	ja
8) Magai 2000	nein	ja	ja	nein	ja
9) Petracca 2001	ja	ja	ja	ja	ja
10) Reifler 1989	ja	ja	ja	ja	ja
11) Rosenberg 2010	nein	ja	ja	ja	ja
12) Rosenberg 2012	nein	nein	nein	nein	ja
13) Roth 1996	ja	nein	nein	ja	ja
14) Taragano 1997	nein	nein	nein	nein	ja
Weitere verwendete RCTs	Nyth 1992, Petracca 1996	Petracca 1996	Petracca 1996	Petracca 1996	-

Danksagung

Der Inhalt dieser Seite wurde aus Datenschutzgründen entfernt.

Lebenslauf

Der Inhalt dieser Seiten wurde aus Datenschutzgründen entfernt.

Der Inhalt dieser Seiten wurde aus Datenschutzgründen entfernt.

Der Inhalt dieser Seiten wurde aus Datenschutzgründen entfernt.