

Tabelle: Studienlage: Medikationsaugmentation von fortgeführtem SRI (Serotoninwiederaufnahmehemmer) bei Patienten mit behandlungsresistenter Zwangsstörung: Augmentierendes Agens: N-Acetylcystein (NAC)

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Afshar et al. (2012) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Iran	Rando- misierte kontrollierte Studie	Patienten gescreened, n= 82 Patienten ausgeschlossen, n=34 Patienten randomisiert, n= 48 Arm 1 NAC (N-Acetylcystein) plus SRI, n= 24 NAC plus SRI Drop-Out Rate 20, 83% (n=5) NAC plus SRI Drop-Out Rate wegen unerwünschter Ereignisse (AEs) 12,5% (n=3) Completer, n=19 Analysiert, n=19 Arm 2 Placebo plus SRI, n= 24 Placebo plus SRI Drop-Out Rate 16,66% (n=4) Placebo plus SRI Drop-Out Rate 0,00% (n=0) Completer, n=20 Analysiert, n=20	Arm 1 (Intervention) NAC (N-Acetylcystein) 600 mg bis zu 2400 mg tgl. plus SRI für 12 Wochen, n= 24 NAC plus SRI Drop-Out Rate 20,83% (n=5) NAC plus SRI Drop-Out Rate wegen unerwünschter Ereignisse/AEs 12,5% (n=3) Completer, n=19 Analysiert, n=19 Arm 2 (Vergleich) Placebo plus SRI für 12 Wochen, n= 24 Placebo plus SRI Drop-Out Rate 16,67% (n=4) Placebo plus SRI Drop-Out Rate 0,00% (n=0) Completer, n=20 Analysiert, n=20 Dauer des Versuchs NAC 600-400 mg tgl. plus SRI (12 Wochen) Dauer des Versuchs 600-1200 mg tgl. plus SRI (2 Wochen) Dauer des Versuchs NAC 2400 mg tgl. plus SRI (10 Wochen)	Primäre Outcomemaße: Veränderung im Y-BOCS Wert von Baseline bis zum Schlusspunkt: Between-group Analysen zeigten, dass der Y-BOCS Wert sich signifikant zwischen der NAC Gruppe und der Placebogruppe (Z = 4.12; P<0.001) unterschied. Paarweise Analysen werden für Effizienzmaße für jeden Zeitpunkt berichtet. Die Reduzierung des Y-BOCS Werts in der NAC Gruppe unterschied sich signifikant von der der Placebogruppe zum Abschluss der Studie (P = 0.003). Die verbessernde Wirkung von NAC auf den Y-BOCS Wert wurde erstmals zu Ende der 8. Woche gefunden (P = 0.03). Response-Raten jeder Gruppe zu Versuchsende: Von den 19 Patienten der NAC Gruppe zeigten 10 (52.6%) eine vollständige klinische Response. Der Anteil von 15% (3/20) in der Placebogruppe war signifikant niedriger als in der NAC Gruppe (P = 0.013). Veränderungen in den CGI-Werten von der Baseline bis zum Abschluss: Within-group Analysen mittels RM-ANOVA erbrachten signifikante Unterschiede im Y-BOCS Wert (Z < 7.88; P G 0.001) und im CGI-S Skalenwert (Z = 4.03; P < 0.001), aber während des Versuchs zeigte sich kein	Randomisierung. Akademische Institution.	1) Kleine Anzahl (unter 50) 2) Geheimhaltung der Randomisierung unklar (Zuordnungsumschläge und Medikamenten-behältnisse waren nicht beschrieben). 3) Umgang mit unvollständigen Outcome-Daten: Kein klares ITT, aber Fallanalyse vorhanden. 4) Selektives Berichten über den Outcome: Anteile von Teilantworten / unvollständigen Antworten werden nicht berichtet. Keine Definition von Remission. Remissions-Raten werden nicht berichtet. 5) Der Dropout in der NAC Gruppe lag leicht über 20%. 6) Effektgröße: Daten zur

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>signifikanter Unterschied in den CGI-I Skalenwerten ($Z = 0.18$; $P = 0.418$).</p> <p>Between-group Analysen zeigten signifikante Unterschiede am Ende im CGI-S Skalenwert ($Z = 2.65$; $P = 0.027$). Umgekehrt waren Veränderungsunterschiede im CGI-I Skalenwert im Modell nicht statistisch signifikant ($Z = 0.86$, $P = 0.39$). Als Konsequenz zeigte eine RM-ANOVA signifikante Werte für die Interaktion zwischen Bewertungen (Baseline vs. Woche 8 vs. Woche 12) und Gruppen für alle Maße außer für den CGI-I Skalenwert. Keine interaktiven Effekte wurden gefunden hinsichtlich Alter der Patienten, Geschlecht, Familienstand, und Krankheitsdauer als Kovariate (mittels Kovarianzanalyse mit Messwiederholung des GLM [general linear model/allg. linearen Modells]).</p> <p>Sekundäre Outcome-Maße: Sicherheit und Tolerierbarkeit: N-Acetylcystein wurde von den meisten Patienten gut toleriert und es wurde kein ungewöhnliches oder ernsthaftes unerwünschtes Ereignis beobachtet. Die während des Versuchs berichteten unerwünschten Ereignisse waren ausschließlich gastrointestinal. Acht (8) Patienten in der NAC Gruppe berichteten von Übelkeit und Erbrechen von leichter bis mäßiger Intensität, verglichen mit 2 Patienten in der Placebo-gruppe (Chi-Square (X^2) = 5.267; $P = 0.03$, Fisher exact test). Leichte Diarrhoe wurde von 4 Patienten in der NAC Gruppe berichtet, aber von keinem der Patienten aus der Placebogruppe (Chi-Square (X^2) = 4.692; $P = 0.047$). Drei (3) Patienten in der NAC Gruppe</p>		<p>Berechnung nicht vorhanden.</p> <p>7) SRI-Medikationstyp und Dosierungen wurden nicht spezifiziert.</p> <p>8) Keine Schätzung von Depressions- oder Angstsymptomen durch BDI, BAI Skalen, etc.</p> <p>9) Höherer Anteil von Frauen.</p> <p>10) Keine Evaluation der Adhärenz zur Medikation durch Medikationserfassung über Blutanalysen.</p> <p>11) Kurze Behandlungsdauer (Dauer des NAC 2400 mg tgl. plus SRI [10 Wochen] Versuchs: Gesamtdauer des Versuchs: 12 Wochen).</p> <p>12) Retrospektive statt prospektiver Erfassung der SRI-Behandlungs-</p>

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>beendeten die Studie wegen unerwünschter Nebenwirkungen der Medikation. Leberaminotransferasen waren zu Ende der Interventionsperiode in beiden Gruppen nicht signifikant erhöht und kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Alaninaminotransferase- und Aspartataminotransferase-Veränderungen wurde zwischen den Gruppen entdeckt (P = 0.15, respektive P = 0.38). Keine klinisch relevanten Erhöhungen wurden verzeichnet. Keine hypersensitive Reaktion, Veränderung im Blutdruck, adverse Auswirkungen auf die Atmung oder Schwindel wurden entdeckt.</p>		resistenz (refractoriness).
<p>- TN: Teilnehmer. Kommentar: Der LoE in der ersten Säule repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung. .</p>							

Tabelle: Studienlage: Medikationsaugmentation von fortgeführtem SRI (Serotoninwiederaufnahmehemmer) bei Patienten mit behandlungsresistenter Zwangsstörung: Augmentierendes Agens: Topiramate (TPM)

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Afshar et al. (2014) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Iran	Randomeisierte kontrollierte Studie	Randomisiert, n=38 Completer, n=27 Drop-outs, n=11, 28,9%	Arm 1: Weitergeführte SRI plus Topiramate (TPM) 25-200 mg/tgl. für 12 Wochen Arm 2: Weitergeführte SRI plus Placebo (PLC) für 12 Wochen	Primäre Outcome Maße: Veränderungen in der Y-BOCS in beiden Gruppen zum Endpunkt. Verbesserung im Y-BOCS in der Topiramategruppe unterschied sich signifikant von der der Placebogruppe zu Ende von Woche 4 ($P = 0.01$) und insbesondere am Ende von Woche 8 ($P = 0.01$), nicht aber zum Studienendpunkt ($P = 0.058$). Y-BOCS zum Endpunkt - Mittelwert (SD) TPM 21,45 (3,44), PLC 24,32(4,50). TPM-Topiramate; PLC-Placebo Responderate in jeder der beiden Gruppen zum Endpunkt. Die Autoren betrachteten eine $\geq 25\%$ Reduktion im Y-BOCS Wert als Behandlungsresponse. Eine vollständige klinische Response zeigte sich in der Topiramategruppe, und zwar bei 53.84% (7/13) der Topiramategruppe, aber nur in 2 (2/14) Patienten (14.28%) der Placebogruppe; dieses Ergebnis war knapp nicht statistisch signifikant ($P = 0.054$). Sekundäre Outcome Maße: Symptomschwere wurde evaluiert mittels der CGI Severity of Illness (CGI-S) Skala, u.z. zu Beginn und in Woche 8 und 12.	Randomisierung. Akademische Institution.	Kleine Stichprobe Hohe Drop-Out Rate (über 20%) Unvollständige Outcome-Daten (keine ITT Analyse, nur Completer) Zuordnungsbias. Verbergung der Zuordnung unvollständig beschrieben. Keine Beurteilung des Erfolgs der Verblindung Geringe Stringenz der Outcome-Kriterien Dauer des Versuchs war relative kurz: insgesamt 12 Wochen, nur 4 Wochen wurden mit der maximalen tgl. Intendierten Dosis von 200 mg/Tag durchgeführt Relativ kurzes Follow-up

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>Der Unterschied im CGI-S Skalenwert in der Topiramatgruppe war statistisch signifikant gegenüber dem der Placebogruppe in Woche 8 ($P = 0.009$), aber nicht in Woche 12 ($P = 0.052$).</p> <p>CGI-S Endpunkt Mittelwert SD TPM n=4,38(1,15); PLC n=5,21 (1,20)</p> <p>Klinische Verbesserung in Woche 8 und 12 wurde über die CGI Improvement (CGI-I) scale ausgewertet</p> <p>Within-group Analysen mittels ANOVA mit Messwiederholung demonstrierte signifikante Unterschiede in der Topiramatgruppe im Y-BOCS ($P < 0.001$) und im CGI-S Skalenwert ($P < 0.001$) während der Studie, aber nicht im CGI-I ($P = 0.121$). In der Placebogruppe waren Within-group Unterschiede jedoch nicht signifikant für Y-BOCS und CGI-I, aber signifikant für CGI-S ($P = 0.020$).</p> <p>CGI-I Endpunkt Mittelwert SD TPM 2,32(1,49); PLC 3,60(1.10)</p>		<p>Begrenzte Dosis von Topiramat von 200 mg/tgl.</p> <p>Keine Beschreibung der eingesetzten SRIs und ihrer Dosierung und der Dauer der Symptome</p> <p>Retrospektive Beurteilung der SRI-Behandlungs-resistenz</p> <p>Keine Spezifizierung der Zahl fehlgeschlagener SRI Versuche</p> <p>Keine Bestätigung, inwieweit der Behandlung Folge geleistet wurden (z.B. mit Blutanalysen)</p> <p>Kein Ausschluss von Horten als Einzelsymptom</p> <p>Kein Abschätzen weiterer Symptome von Angst oder Depression</p> <p>Höherer Anteil von Frauen</p>

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
- TN Teilnehmer. *Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.							

Tabelle: Studienlage: Medikation: SRI-Augmentation mit Buprenorphin versus Placebo

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Ahmadpanah et al (2017), *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Iran	Randomisierte kontrollierte Studie	Teilnehmer (TN) rekrutiert, davon 43 (53.08%) TN randomisiert Arm 1: BUP (Buprenorphin) + SRI (n = 23) Completer BUP-Gruppe (n = 23) Analysiert BUP-Gruppe (n = 23) Arm 2: PLAC (Placebo) + SRI (n = 20) Completer PLC-Gruppe (n = 20) Analysiert PLC-Gruppe (n = 20) Dauer der Behandlung und der Studie: 12 Wochen	BUP (2-4 mg pro Tag SL) +SRI vs. PLAC + SRI	Y-BOCS Werte: Y-BOCS nahmen über die Zei signifikant ab, aber starker in der Buprenorphin als in der Placebo-Gruppe (signifikante Zeit x Gruppe Interaktion). Post-hoc Tests nach Bonferroni-Holm Korrekturen für p-Werte ergaben Unterschiede zwischen den beiden Gruppen an den Wochen 3, 9 und 12. Verglichen mit der Placebobedingung, hatten die Pat. in der Buprenorphinbedingung signifikant geringere Y-BOCS Werte (Within-group Vergleiche erbrachten die folgenden Muster. Für die Buprenorphin-Gruppe nahmen die Y-BOCS Werte von Baseline zu Woche 3 ab, ebenso zu Woche 9 und Woche 12, und von Woche 3 zu Woche 9 und zu Woche 12, nicht aber von Woche 9 nach Woche 12 (in allen Fällen paarweise t-Tests: t's > 3.56, p's < 0.001, nach Bonferroni-Holm Korrekturen für p-Werte). Für die Placebo-Gruppe, Y-BOCS Werte nahmen von Baseline zu Woche 6 ab, und von Woche 3 to Woche 12, aber diese Abnahmen wurden nicht statistisch signifikant (all t's < 1.82, p's > 0.09; nach Bonferroni-Holm Korrekturen für p-Werte). Zusammengefasst, während in der Buprenorphin-Gruppe Symptomverbesserungen auch noch von	Randomisierung, Power-Kalkulation erfolgt; Statistische Analysen: Bonferroni-Holm Korrekturen.	1) Zuweisungs-bias. Geheimhaltung der Randomisierung unklar; 2) Verblindung unzureichend beschrieben; 3) Stichprobe reflektiert keine Situationen aus dem realen Leben: Stichprobe ohne weitere psychiatrische Komorbidität; 4) Patienten mit Hortungsverhalten wurden nicht explizit ausgeschlossen; 5) retrospektive Bewertung der SRI oder CMI Non-Response; 6) SRI Wechselprotokoll und Zuweisung der Patienten, die von SRI nach Buprenorphin versus in die Placebo-Gruppe

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>Woche 3 zu Woche 9 auftraten, gab es in der Placebo-Gruppe keine signifikanten Symptomverbesserungen.</p> <p>Responseraten: Zu Woche 3 gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Non-Responders, Teil-Responders oder Komplett-Responders zwischen den Buprenorphin und Placebo-Gruppen. Das gleiche Ergebnismuster wurde zu Woche 12 beobachtet.</p> <p>Für Woche 9 gab es mehr Teil-Responder und Komplett-Responder in der Buprenorphin als in der Placebo-Gruppe.</p>		<p>wechselten, ist unklar; 7) Anzahl vorangegangener Versuche mit SRI nicht beschrieben; 8) keine Abschätzung von Depression oder Angstsymptomen mittels BDI, BAI, etc.); 9) unklares Titrationsprotokoll für Buprenorphin; 10) Begrenzte Dauer und Dosierung von Buprenorphin. 11) Keine Bewertung der Medikationsadhärenz. 12) Follow-up begrenzt.</p>
<p>TN Teilnehmer. PLAC: Placebo; BUP: Buprenorphin *Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.</p>							

Tabelle: Studienlage: Augmentation der Behandlung von weiterlaufender SRI (SSRI oder Clomipramin [CMI]) Therapie mit Atorvastatin bei Patienten mit therapieresistenter Zwangsstörung

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
<p>Akouchekian et al (2018), Level 1b (2009) Level 2 (2011)</p>	Iran	Randomisierte kontrollierte Studie	N=64	<p>Arm 1: Weiterlaufende SRI- (SSRI oder CMI) Behandlung für mindestens 12 Wochen</p>	<p>Y-BOCS Werte: Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen [Intervention vs. Kontrolle] ($P < 0.001$). Weiterhin zeigte sich ein Interventionseffekt</p>	<p>Akademische Institutionsstudie Randomisierung</p>	<p>Kleine Stichprobengröße Drop-outs unklar Keine Beschreibung der Geheimhaltung der Randomisierung</p>

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
				<p>PLUS Atorvastatin 20 bis zu 40 mg täglich für 8 Wochen</p> <p>Arm 2: Weiterlaufende SRI- (SSRI oder CMI) Behandlung für mindestens 12 Wochen PLUS Placebo-Pille für 8 Wochen</p>	<p>am Ende der 4. und der 8. Woche ($P < 0.001$); diese Veränderung blieb nahezu konstant zwischen der 4. und 8. Woche.</p> <p>Auch zeigten sich signifikante Abnahmen in den Y-BOCS Werten von der Baseline zur 4. Woche ($P < 0.027$), und auch zwischen der 4. und 8. Woche ($P < 0.091$), wobei die Abnahme in der behandelten Gruppe größer als in der Placebogruppe war. Zwischen der Baseline und der 8. Woche gab es in beiden Gruppen jeweils keine signifikante Reduktion ($P > 0.219$) der OCD-Symptome.</p>		<p>Verblindung: unzureichend beschrieben Der Erfolg der Verblindung wurde nicht bewertet. Keine ITT Analyse Wenig stringente Definition des Primär-Outcome. Kurze Dauer der Studie und des Follow-up (8 Wochen) Vollständige Response, Teilresponse und Remission sind nicht definiert oder werden nicht berichtet. Funktionalität wird nicht bewertet (z.B. CGI-I) Wenig Beschreibung der Baseline-Daten der beiden Gruppen. Vorangegangene Medikationsversuche wurden nicht beschrieben hinsichtlich Medikationstyp und Dosierung. Retrospektive Bewertung der Resistenz gegenüber SRI (SSRI oder CMI).</p>

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
							<p>Höherer Anteil an Frauen; keine Kommentierung möglicher Implikationen. Das Vorhandensein von pathologischem Horden wurde als einzelne Symptomatik der Zwangsstörung nicht ausgeschlossen. Es ist unklar, ob die Behandlungsvorgeschichte sich durch den überweisenden Kliniker oder die Patientenakte bewahrheitete. Eine Dokumentation der Befolgung des Protokolls fehlt. Subgruppen-Analysen wurden nicht durchgeführt. Keine Beurteilung depressiver Symptome.</p>
<p>- *Kommentar: Das LoE in der ersten Spalte repräsentiert das formale initiale LoE ohne Herabstufung. Die gegenwärtige Studie ist eine schwache RCT (sie kann zumindest auf 2b (2009) herabgestuft werden).</p>							

Tabelle: Studienlage: Medikationsaugmentation von fortgeführtem SRI (Serotoninwiederaufnahmehemmerⁿ) bei Patienten mit behandlungsresistenter Zwangsstörung: Augmentierendes Agens: Naltrexon

Studie (LoE)	Land	Studien-typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Amiaz et al. (2008) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Israel	Randomeisierte kontrollierte Studie	<p>Patienten gescreened, n= 12 Patienten ausgeschlossen, n=0 Patienten ausgeschieden: n= 2 (schon zu Anfang) Patienten randomisiert, n= 10</p> <p>Achtung: aus Arm 1 Patienten wurden nach der Hälfte der Zeit Arm 2 Patienten und umgekehrt = CROSS-OVER DESIGN:</p> <p>Arm 1 Naltrexon, n= 5 Drop-Out Rate 0 Completer, n= 5 Analysiert, n= 5</p> <p>Arm 2 Placebo, n= 5 Placebo Drop-Out Rate n=0 Placebo Drop-Out Rate 0,00% (n=0) Completer, n= 5 Analysiert, n= 5</p>	<p>Achtung: aus Arm 1 wurde nach der Hälfte der Zeit Arm 2 und umgekehrt = CROSS-OVER DESIGN:</p> <p>Arm 1 (Intervention W1-W5) Naltrexon 50 mg in der 1. Woche und 100 mg in der 2. bis 5. Woche plus SRI, n= 5 (+5) Drop-Out Rate 0% (n=0) Drop-Out Rate wegen unerwünschter Ereignisse/AEs 0% (n=0) Completer, n= 5 Analysiert, n= 5</p> <p>Arm 2 (Vergleich) (W1-W5) Placebo plus SRI für 5 Wochen, n= 5 Placebo Drop-Out Rate 0% (n=0) Placebo Drop-Out Rate 0,00% (n=0) Completer, n= 5 Analysiert, n= 5</p> <p>Dauer des Versuchs mit 50 oder 100 mg tgl. Naltrexon plus SRI: 5 Wochen Dauer des Versuchs</p>	<p>Primäre Outcomemaße:</p> <p>Veränderung im Y-BOCS Wert von Baseline bis zum Schlusspunkt:</p> <p>Keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe mit Naltrexon zusätzlich zu SRIs und der Placebogruppe (mit zusätzlich SRI) in den Y-BOCS-Werten zu Behandlungsende. Auch keine Unterschiede zwischen unterschiedlichen Behandlungswochen.</p> <p>Mittelwerte vor und nach Naltrexon-Gabe:</p> <p>Y-BOCS-Werte: 28.6 32.4</p> <p>CGI-Werte: 3.2. 3.5</p> <p>MADRS-Werte: 12.4 15.3</p> <p>HAM-A-Werte: 11.1 14.1</p> <p>Sekundäre Outcomemaße:</p> <p>Verschlechterungen der Symptome von Depression und Angst (Maße: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), Hamilton Anxiety (HAM-A) und Clinical Global Impression — Improvement</p>	<p>Randomisierung</p> <p>Cross-over Design.</p>	<p>1) Kleine Anzahl (10)</p> <p>2) Nur Partial- oder Non-Responder zu voriger Behandlung rekrutiert;</p> <p>3) keine Verbesserungen in der Y-BOCS;</p> <p>4) Verschlimmerungen der Symptome von Angst und Depression.</p> <p>5) heterogene weitere Medikation (Clomipramin, Fluvoxamin, Fluoxetin, oder Paroxetin)</p>

Studie (LoE)	Land	Studien -typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
				<p>Placebo plus SRI: 5 Wochen Untersucht wurden Zwangspatienten mit Kompulsiv-Symptomatik.</p> <p>Nach 5 Wochen in Woche 6: Ausschleichphase: 3 Tage Naltrexon, dann 4 Tage ohne Naltrexon in Arm 1.</p> <p>W6: Ausschleichphase</p> <p>AB WOCHE 7 bis WOCHE 11 (W7-W11):</p> <p>Arm 1 (Vergleich) (W7- W11) Placebo plus SRI für 5 Wochen, n= 5 Placebo Drop-Out Rate 0% (n=0) Placebo Drop-Out Rate 0,00% (n=0) Completer, n= 5 Analysiert, n= 5</p> <p>Arm 2 (Intervention W7- W11) Naltrexon 50 mg in der 7. Woche und 100 mg in der 8. bis 11. Woche plus SRI, n= 5 (+5) Drop-Out Rate 0% (n=0) Drop-Out Rate wegen unerwünschter Ereignisse/AEs 0% (n=0) Completer, n= 5</p>	<p>(CGI-I).</p> <p>CGI: Hier fanden sich Unterschiede hinsichtlich der Behandlung ($F(1,8)=$ $14.39, p<.01$), der Woche der Behandlung $F(4,32)=4.52, p<.01$) und für die Interaktion zwischen Behandlungsart und Woche der Behandlung ($F(4,32)= 6.42,$ $p<.005$). Der CGI war für die Patienten, die Naltrexon erhielten, niedriger zu Woche 0 ($t(9)= 2.71, p<.05$), aber signifikant höher zu Wochen 2, 3 und 4 ($t(9)=-2.45, p<.05$; $t(9)=-2.38, p<.05$ und $t(9)=-4.99, p<.01$), nicht aber in Woche 5.</p> <p>Der mittlere MADRS war höher bei den Patienten, die Naltrexon erhielten ($t(9)= 2.27, p<.05$). Für den HAM-A gab es einen signifikanten Effekt zwischen Behandlungsart x Behandlungswoche ($F(4,32)=2.86, p<.05$), nicht jedoch zwischen Naltrexon und Placebo zu irgendeinem der Zeitpunkte.</p>		

Studie (LoE)	Land	Studien-typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
				Analysiert, n= 5			

*Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung. HAM-A: Hamilton Anxiety Scale; Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale; CGI: Clinical Global Impression — Improvement; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; W: Woche.

Tabelle: Studienlage: Medikationsaugmentation von Internet-basierter Kognitiver Verhaltenstherapie (I-KVT) bei Patienten mit Zwangsstörung: Augmentierendes Agens: **D-cycloserin (DCS)**

Studie (LoE)	Land	Studien-typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Andersson et al. (2015) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Schweden	Randомisierte kontrollierte Studie	<p>Patienten gescreent, n= 314 („Vorselektion“), Patienten mit komplettem Screening, n= 154 Patienten ausgeschlossen, n=160 vor komplettem Screening plus 26 weitere danach Patienten randomisiert, n= 128</p> <p>Arm 1 Internet-basierte Kognitive Verhaltenstherapie (I-KVT) plus 5 Interventionen mit DCS, n= 64 Drop-Out Rate 0 Completer, n= 64, aber nur n= 59, die auch den</p>	<p>Arm 1 (Intervention) DCS 50 mg fünfmal während 12 Wochen, n= 64 Drop-Out Rate 0% (n=0) Drop-Out Rate wegen unerwünschter Ereignisse/AEs 0% (n=0) Completer, n= 64 Analysiert, n= 64</p> <p>Arm 2 (Vergleich) Placebo für 12 Wochen, n= 64 Placebo Drop-Out Rate 0% (n=0) Completer, n= 64 Analysiert, n= 64</p> <p>Dauer des Versuchs: 12 Wochen plus</p>	<p>Primäre Outcomemaße:</p> <p>Veränderung im Y-BOCS Wert von Baseline bis zum Schlusspunkt:</p> <p>Keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe mit DCS und der Placebogruppe in den Y-BOCS-Werten ($B = 0.82$; $Z = 0.82$; $P = .41$).</p> <p>Aber: Nach Herausrechnen der mit Antidepressiva behandelten Patienten zeigte sich, dass die Wirkungen von <u>DCS vs Placebo davon abhängen, ob die Patienten mit Antidepressiva behandelt worden waren</u> (clinician-rated Y-BOCS: $B = -1.08$; $Z = -2.79$; $P = .005$; self-rated Y-BOCS: $B = -0.44$; $Z = -3.72$; $P < .001$). Gleiches galt für die Follow-up Werte nach 3 Monaten. Es gab einen Interaktionseffekt von Posttreatment zu Follow-up, der Verbesserungen für die DCS-Gruppe zeigte ($B = -3.25$; $Z = -3.28$; $P < .001$).</p>	<p>Randomisierung</p> <p>Große Stichprobe</p> <p>Powerkalkulation</p> <p>Umfassende Auswertung und Analyse.</p> <p>Sehr umfangreiches Dokumentationsmaterial in 2 Anhängen („Supplements“).</p>	<p>1) Die Ergebnisse mögen sich nicht auf die Gesamtpopulation aller OCD-Patienten generalisieren lassen,</p> <p>2) Patienten nahmen die DCS oder Placebokapseln zu Hause und nicht in der Klinik - Compliance wurde allerdings streng überwacht.</p> <p>3) Interaktionsergebnisse zur Medikation basierten auf post</p>

Studie (LoE)	Land	Studien-typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
			<p>Fragebogen zur Y-BOCS Selbstbeurteilung ausfüllten. Nach 3-Monaten Follow-up blieben 63 und 61 („2 mehr!“), die den Fragebogen ausfüllten Analysiert, n= 64</p> <p>Arm 2 I-KVT plus Placebo, n= 64 Placebo Drop-Out Rate n=0 Placebo Drop-Out Rate 0,00% (n=0) Completer, n= 64 Analysiert, n= 64, aber nur n= 61, die auch den Fragebogen zur Y-BOCS Selbstbeurteilung ausfüllten. Nach 3-Monaten Follow-up blieben 63 und 63 („2 mehr!“), die den Fragebogen ausfüllten Analysiert, n= 64</p>	Nachkontrolle (Follow-up) nach 3 Monaten	<p>Responder / Remission</p> <p>Unter der DCS Gruppe waren 61% (95% CI, 48%-72%) Responder und 47% (95% CI, 35%-59%) waren in der Nachbehandlung („posttreatment“) in Remission; im Follow-up waren 63% (95% CI, 50%-75%) Responder und 48% (95% CI, 36%-61%) waren in Remission.</p> <p>In Placebogruppe waren 69% (95% CI, 56%-79%) Responder und 61% (95% CI, 48%-72%) waren in Remission in der Nachbehandlung; im Follow-up waren 63% (95% CI, 50%-74%) Responder und 50% (95% CI, 38%-62%) waren in Remission.</p> <p>Sekundäre Outcomemaße:</p> <p>Sowohl das Selbstrating des Y-BOCS ($B = -0.20$; $Z = -1.92$; $P = .06$) als auch das Global Assessment of Functioning Maß ($B = 2.05$; $Z = 2.03$; $P = .04$) sprachen für eine Überlegenheit der Behandlung mit DCS gegenüber Placebo.</p>		hoc Analysen und könnten so durch andere falsche, nicht gemessene Variablen beeinflusst sein.
DCS: D-cycloserin; * Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.							

Tabelle: Studienlage: Medikationsaugmentation von SRI (Fluvoxamin) von Beginn (ab initio): Augmentationsagens: Granisetron

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Askari et al (2012), *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Iran	Randomisierte kontrollierte Studie	<p>Untersuchte Patienten, n= 70 Ausgeschlossene Patienten, n=28 Randomisierte Patienten, n= 42</p> <p>Arm 1 Granisetron plus Fluvoxamin, n= 21 Granisetron plus Fluvoxamin Drop Out Rate 9,52% (n=2) Completers, N=19 Analysiert, n=21</p> <p>Arm 2 Placebo plus Fluvoxamin, n= 21 Placebo plus Fluvoxamin Drop out Rate 4,76% (n=1) Completers, N=19 Analysiert, n=21 Dauer der Behandlung und Studie: 8 Wochen</p>	<p>Granisetron (2 mg tgl..oral) + SRI (Fluvoxamin 100mg - 200 mg tgl. oral) vs.</p> <p>Placebo + SRI (Fluvoxamin 100-200 mg tgl. oral)</p>	<p>Y-BOCS Werte: ANOVA mit Messwiederholung ergab einen signifikanten Effekt für die Zeit (Greenhouse-Geisser korrigiert: $F [2.097, 79.678] = 74.166, p < 0.001$) und Zeit X Behandlung interaktion (Greenhouse-Geisser korr.: $F [2.097, 79.678] = 4.941, p = 0.009$). In Woche 2 gab es keinen Unterschied in der Werteabnahme zwischen den beiden Gruppen. In Woche 4 und danach zeigte die Granisetron-Gruppe signifikant höhere Abnahmen in den Y-BOCS Gesamtwerten verglichen mit der Placebogruppe. Zu Studienende zeigten Patienten in der Granisetrongruppe eine Gesamtwertabnahme von 16,8 Punkten verglichen mit einer Abnahme von 9,9-Punkten in der Placebogruppe. Antwortraten: Zu Woche 10 des Versuchs, erfüllten 18 (90%) Patienten in der Granisetrongruppe und 7 (35%) Patienten in der Placebogruppe die Kriterien für einen teilweisen Behandlungserfolg ($\chi^2 (1) = 0.001, RR [95\% CI] = 3.095 [1.601, 5.984]$).</p>	<p>Stärken der Studie: Randomisierung, Power-Kalkulation erfolgt, verblindete Rater, Überprüfung der Adhärenz ist erfolgt, ITT-Analyse (LOCF); Statistische Analysen.</p>	<p>Augmentation von SRI (Fluvoxamin) mit Granisetron ab initio. Kurze Dauer der Studie (8 Wochen). Suboptimale Behandlung mit SRI (Fluvoxamin) hinsichtlich Dauer (4 Wochen; Fluvoxamin 100 mg tgl. und dann für weitere 4 Wochen Fluvoxamin 200 mg tgl.) und Dosierung (bis zu 200 mg pro Tag). Keine Einschätzung von Angst und depressiven Symptomen mittels BDI, BAI, etc. Compliance wurde nicht geprüft über Blutwerte der</p>

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>In Woche 8 erfüllten alle Patienten in der Granisetrongruppe und 7 (35%) Patienten der Placebogruppe die Kriterien für einen teilweisen Behandlungserfolg (p-Wert von Fisher's exact test <0.001, RR [95% CI] = 3.857 [2.039, 7.297]).</p> <p>In Woche 8 erzielten alle Patienten in der Granisetrongruppe und 7 (35%) Patienten der Placebogruppe einen Behandlungserfolg (p-Wert von Fisher's exact test <0.001, RR [95% CI] = 3.857 [2.039, 7.297]).</p> <p>Zu Versuchsende ergab sich eine Remission für 18 (90%) Patienten der Granisetrongruppe verglichen mit 7 (35%) Patienten der Placebogruppe (χ^2 (1) = 0.001, RR [95% CI] = 3.095 [1.601, 5.984]).</p> <p>Y-BOCS Subskalenwert für Obsession: In Woche 4 und danach zeigte die Granisetrongruppe eine signifikant größere Werteabnahme in den Y-BOCS Obsessions-Subskala Werten als die Placebogruppe. Zu Ende der Studie erzielten Patienten der Granisetrongruppe eine Abnahme um 8,8-Punkte im Gesamtwert verglichen mit einer 5,0-Punkte Abnahme im Gesamtwert in der Placebogruppe.</p> <p>Y-BOCS Compulsion Subskalenwert: Zu Woche 6 und danach zeigte die Granisetrongruppe eine signifikant größere Verminderung in den Werten der Y-BOCS Obsession Subskala, verglichen mit der Placebogruppe (Table II). Am Ende der Studie wiesen die Patienten in der Granisetrongruppe eine 8,0-Punkte Verminderung im Gesamtwert auf, verglichen mit 4,8 Punkten Verminderung im Gesamtwert der Placebogruppe.</p> <p>Nebenwirkungen:</p>		<p>Medikationen. Kein expliziter Ausschluss von Hortungsverhalten. Anzahl und Charakteristika früherer Medikationsversuche wurden nicht spezifiziert. Hoher Anteil weiblicher Teilnehmer.</p>

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					Dreizehn Nebenwirkungen wurden während der Studie aufgelistet. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen (Table III).		
TN Teilnehmer; 95% (CI) Konfidenzintervall. *Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.							

Tabelle: Studienlage: Augmentation weitergeführter SSRI-Behandlung mit Topiramamat (TPM) (Flexible Dosis) versus Placebo bei Patienten mit behandlungsresistenter Zwangsstörung

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Berlin et al. (2011) Level 1b (2009) Level 2 (2011)	USA	Randomeisierte kontrollierte Studie	TN randomisiert, n=36	<p>Arm 1 (Intervention): Weitergeführte SSRI (maximal tolerierte SSRI Dosis für mindestens 12 Wochen, mit der gegenwärtigen Dosis für mindestens 6 Wochen) plus Topiramamat (TPM) mit mittlerer Maximaldosis von 206.9 ± 126.0 mg/d (Bereich: 75-400 mg/d) für 12 Wochen</p> <p>Randomisiert: n=18, Completer: n= 13, Analysiert: TPM, n=18, Drop-outs: TPM, n=5 (20,83%) Drop-out wegen Adverser Ereignisse (AE) TPM, n=5 (20,83%),</p>	<p>Primäre Outcomes:</p> <p>Y-BOCS Compulsion Subskala</p> <p>Y-BOCS Obsession Subskala</p> <p>Y-BOCS Gesamtwert</p> <p>Es gab einen signifikanten Behandlungseffekt in der Y-BOCS Compulsion Subskala (t=2.60, P=0.014). Über die 12 Wochen des Versuchs zeigte die TPM Gruppe eine geschätzte durchschnittliche lineare Abnahme von 5.38 Punkten im Vergleich zu nur 0.6 Punkten für die Placebogruppe. Der Unterschied in der Abnahme zwischen den Gruppen betrug 4.78 Punkte. Die Effektgröße (durchschnittliche differentielle Abnahme in der behandelten Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe pro Woche) war -0.33 mit einem 95% Konfidenzintervall von -0.58 zu -0.07. Die 13 TPM Completer zeigten eine mittlere Abnahme um 4.8 Punkte in der Y-BOCS Compulsionen Subskala, verglichen mit 2.5 Punkten für die 14 Placebo-Completer. Der Unterschied in der Abnahme zwischen den Gruppen war 2.3 Punkte. D.h., die Completer in beiden Gruppen zeigten</p>	<p>Randomisierung</p> <p>Verblindung</p> <p>Placebo-Arm</p> <p>ITT Analysen</p> <p>Bewertung depressiver Symptome</p> <p>Bewertung von CGI</p> <p>Bewertung der Behinderung.</p> <p>Relativ gut definierte Ausschlusskriterien</p>	<p>1) Moderate Stichprobe.</p> <p>2) Begrenzte Behandlungsdauer (4 Wochen mit TPM Aufrechterhaltung) und Follow-up (Es kann länger dauern, eine Wirkung auf Obsessionen als auf Compulsionen zu sehen).</p> <p>3) Geheimhaltungs-zuordnung unklar.</p> <p>4) Erfolg der Verblindung wurde nicht bewertet.</p> <p>5) CGI-S und CGI-I Werte zum Schluss nicht berichtet.</p> <p>6) Response und Remission – nicht definiert; Zahl der Responder oder</p>

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
				<p>Arm 2 (Vergleich): Weitergeführte SSRI (maximal tolerierte SSRI Dosis für mindestens 12 Wochen, mit der gegenwärtigen Dosis für mindestens 6 Wochen) plus Placebo (PLC) für 12 Wochen</p> <p>Randomisiert: n=18</p> <p>Completer: n=14</p> <p>Analysiert: n=18</p> <p>Drop out, n=4 (16,67%).</p> <p>Drop-out wegen AE n=0 (0,00%)</p>	<p>einen stärkeren Effekt als in den ITT (intent-to-treat) Gruppen, aber die Differenz in den Veränderungswerten zwischen den Gruppen war in etwa die gleiche. Der P-Wert für die Completer- Analyse in der Veränderung in den Compulsionen war 0.252. Es gab keinen signifikanten Behandlungseffekt bei der Y-BOCS Obsessionen (t=0.002, P=0.99) Subskala oder im Y-BOCS Gesamtwert (t=1.64, P=0.11)</p> <p>Sekundäre Outcomes:</p> <p>MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale),</p> <p>Clinical Global Impression Scale (CGI),</p> <p>Patient Global Impressions Scale und</p> <p>Sheehan Disability Scale (SDS).</p> <p>Es gab keine Evidenz für eine unterschiedliche Response zwischen den TPM und PLC Gruppen hinsichtlich aller sekundärer Maße.</p> <p>Adverse Ereignisse (AEs):</p> <p>TPM TN erfuhren signifikant mehr der folgenden bekannten assoziierten AEs als die PLC TN: Influenza-artige Symptome (P=0.02), Parästhesie (P=0.001), Gedächtnisprobleme NOS (P=0.05), Geschmackspersionen (P=0.05). Es gab keine neuartigen oder unerwarteten Adversen Ereignisse (AE). Es gab eine um das 7.9-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit, dass TPM TN Gewicht verloren als PLC TN; die TPM Gruppe verlor durchschnittlich 5.5 lb (Pfund) (PLC – 1.8 lb). 28% der TPM TN (5/18) brachen ihre Medikation wegen AEs</p>		<p>Remittierten – nicht berichtet.</p> <p>7) Typus der SSRI und Dosierungen nicht im Text spezifiziert.</p> <p>8) Therapieresistenz gegenüber SSRI wurde retrospektiv beurteilt.</p> <p>9) Zahl fehlgeschlagener SSRI-Versuche nicht spezifiziert.</p> <p>10) Es ist unklar, welche Medikation ausgewaschen wurde und in welcher Zeit, berücksichtigt man, dass die TN keine psychotropen Medikationen außer SSRI zu Studienbeginn einnahmen.</p> <p>11) Hohe Drop-out Rate.</p> <p>12) Hohe Drop-out Rate wegen AEs.</p> <p>13) Relative niedrigere Dosis von TPM (177.8 ±134.2 mg/d) zu</p>

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					an, und 39% (7/18) hatten eine Dosisverminderung wegen AEs.		<p>Studierende im Vergleich zu anderen „open label“-Studien.</p> <p>14) Höherer Anteil an Frauen (78%).</p> <p>15) Anteile und Schwere komorbider Depression oder Angststörung werden nicht genannt.</p> <p>16) Industrie-gesponsored: Ortho-McNeil Pharmaceutical</p> <p>17) Teilnehmer mit primärem OCD Symptom des Hortens wurden nicht explizit ausgeschlossen.</p>
<p>TN Teilnehmer; CGI: Clinical Global Impression Scale; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; PLC: Placebo; SDS: Sheehan Disability Scale; SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors; TPM: Topiramate; Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale. *Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formalen initialen LoE ohne Abwertung (Herabstufung).</p>							

Tabelle: Studienlage: Augmentation mit Lamotrigin versus Placebo der weitergeführten Pharmakotherapie mit SSRI bei Patienten mit Zwangsstörung (OCD), die gegenüber SRI (SSRI) resistent sind

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Bruno et al. (2012) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Italien	Randomeisierte placebo-kontrollierte Studie	Aufgenommen, n=40 (Dropouts, n=7)	<p>Arm 1 Lamotrigin bis zu 100 mg/d PLUS weitergeführte SRI für 16 Wochen TN aufgenommen, n=20 TN Dropouts, n=3, Prozentanteil 15 % Dropouts wegen Nicht-Compliance, n=2 Dropouts wegen AEs (Hautausschlag), n=1 TN Completer, n=17 TN analysiert, n=20/</p> <p>Arm 2 Placebo PLUS weitergeführte SRI für 16 Wochen TN aufgenommen, n=20 TN Dropouts, n=4, Prozentanteil 20% Dropouts wegen Nicht-Compliance, n=2 Dropout wegen subjektiv beurteilter Wirklosigkeit, n=2. TN Completer, n=16 TN analysiert, n=20</p>	<p>Primäre Outcome Maße: Y-BOCS Y-BOCS-gesamt Y-BOCS Obsession Subskalenwert Y-BOCS Compulsion Subskalenwert</p> <p>Zum Endpunkt (Woche 16) zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in den Y-BOCS Obsession, Compulsion und Gesamtwerten, signifikante Verbesserungen in Lamotrigingruppe, but nicht in der Placebogruppe. In der aktiven Gruppe ergab der Vergleich innerhalb der Gruppe, dass die Lamotrigin-Augmentation von SRIs obsessive, compulsive und affektive Symptome signifikant verbesserte, wie sich an den Änderungen in den Y-BOCS (Obsessionen, $p < 0.0001$; Compulsionen, $p < 0.0001$; Gesamtwert, $p < 0.0001$) und HDRS ($p < 0.0001$) Werten zu Versuchsende zeigte (Woche 16). Zu Studienende ergab sich YBOCS-Wert der Lamotrigin-Patienten eine mittlere Abnahme von 32.6% (SD = 18.2).</p> <p>Response auf Lamotrigin (mindestens 25%ige Abnahme im YBOCS Gesamtwert). 17 Patienten (85%) erreichten das</p>	<p>Randomisierung Placebo-kontrolliert Double-Blinded Akademische Institution Outcome Maße LOCF Methode zur Berücksichtigung von Teilnehmern, die den Versuch früh aufgaben. Power Kalkulation Anwendung der Bonferroni Korrektur Kognitive Testungen</p>	<p>Erfolg der Verblindung wurde nicht beurteilt. Unvollständige Beschreibung der Geheimhaltungs-zuordnung. ITT-Analyse unvollständig beschrieben. Unklar, ob für einige Parameter nur Daten von Completern genutzt wurden (z.B. für CGI-S Werte) Nutzung der LOCF Methode zur Berücksichtigung von Teilnehmern, die den Versuch früh aufgaben - einer imperfekten Methode. Bei ihr wird angenommen, dass sein Teilnehmer, der den Versuch vorzeitig verließ, keine Veränderung</p>

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>Responsekriterium von mindestens 25% Verbesserung im Y-BOCS Gesamtwert gegenüber Baseline.</p> <p>Partielle Responseraten (Werte-Abnahme zwischen 25% und 34%): Zehn Patienten (50% der Lamotrigingruppe) hatten eine Abnahme zwischen 25% und 34%, Vollständige Responseraten (≥35% Abnahme im Y-BOCS Wert): 7 davon (35% der Lamotrigingruppe) hatten eine Abnahme um mindestens 35% im Y-BOCS Gesamtwert, was einer "Full response" entspricht (nach den Stufen von Pallanti und Quercioli, 2006).</p> <p>In der Placebogruppe verschlechterten sich 8 Patienten (40%) im Y-BOCS Gesamtwert gegenüber Baseline, 8 Patienten (40%) blieben unverändert und nur 4 Patienten (20%) verbesserten sich im Y-BOCS Gesamtwert; keiner der Patienten in der Placebogruppe erreichte das Responsekriterium von mindestens 25% Verbesserung des Y-BOCS Gesamtwerts versus Baseline.</p> <p>Clinical Global Impression Severity (CGI-S), Hinsichtlich der CGI-S Werte der Completer zeigte sich eine signifikante Verbesserung in der Lamotrigingruppe ($\chi^2 = 20.065, p < 0.0001$) zu Studienende.</p> <p>Neurokognitive Leistungen: Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Verbal Fluency Task-Controlled Oral Word Association Test, Stroop Color-Word Test. Lamotrigin Augmentation von SRIs verbesserte die semantische Flüssigkeit signifikant ($p = 0.004$) zu Woche 16. Kein signifikanter Unterschied zwischen den</p>		<p>seines Zustands gehabt hätte, falls er im Versuch geblieben wäre. Diese Annahme kann offensichtlich falsch sein.</p> <p>Retrospektive Beurteilung der Response auf SRI Behandlung.</p> <p>Keine Blutanalysen zur Bestätigung der Compliance mit der medikamentösen Behandlung wurden aufgezeichnet.</p> <p>Keine Information über die Anzahl fehlgeschlagener Medikationsversuche.</p> <p>Kein Ausschluss von Horten als einziger Manifestation von OCD.</p> <p>Kleine Stichprobe.</p> <p>Beträchtliche Dropout Rate (über 15 %)</p> <p>Relativ niedriger tägliche Gesamtdosis von Lamotrigin (100 mg pro Tag).</p> <p>Möglicher Übungseffekt während des wiederholten</p>

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>Gruppen fand sich in den Mittelwerten von Stroop Test, verbaler Flüssigkeit und WCST.</p> <p>Weitere Outcome Maße: Adverse Ereignisse (AEs) Häufigste AEs in der Lamotrigingruppe waren Sedierung (4 Patienten, 20%), Fatigue (2 Patienten, 10%), Kopfschmerz (2 Patienten, 10%) und Hautausschlag (1 Patient, 5%). Diese Effekte waren generell leicht und transient; bei dem Patienten mit Hautausschlag verschwanden dieser nach Absetzen von Lamotrigin. Sieben der 16 Patienten erfuhren mindestens einen AE unter der Placebobedingung. Darunter war Nausea (n = 3), Kopfschmerz (n = 2) und Sedierung (n = 2).</p>		kognitiven Testens.
<p>TN Teilnehmer Adjustiertes (adj.) OR (odds ratio); adjustiertes (adj.) HR (Hazard ratio), 95% (CI) Konfidenzintervall; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; AE: Adverse Ereignisse. *Kommentare: Der LoE in der ersten Säule repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Abwertung (Herabstufung)..</p>							

Tabelle: Studienlage: Medikamentöse Augmentation weiterlaufender SRIs (Serotonin Re-Uptake Inhibitors/ Serotoninwiederaufnahmehemmer) bei Patienten mit behandlungsresistenter Zwangsstörung: Augmentierendes Agens: N-acetylcystein (NAC)

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Costa et al. (2017) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Bra-silien	Randomisierte kontrollierte Studie	145 Patienten wurden hinsichtl. Aufnahme untersucht, 56 erreichten die Einschlusskriterien, 40 wurden randomisiert (NAC: n=18; Placebo: n=22), 39 begannen mit der Intervention, 35 schlossen den Versuch ab Arm 1: NAC plus SRI , der Behandlung zugewiesen n= 18; ein Patient begann wegen Spontanerholung die Behandlung nicht; Patienten, die NAC-Behandlung erhielten n= 17, Completer n=16, ein Patient verließ die Behandlung vor Woche 3, Drop-Out: 1/17 (5,9%). Drop-Out wegen unerwünschter Ereignisse (AE, adverse events) 0/17 (0,00%). Drop-Out nach Behandlungswoche 3, 0,00% (n=0).	Arm 1 (Intervention) weiterlaufende SRI (für mindestens 12 Wochen vor dem Versuch) PLUS NAC bis zu 3 g/d); NAC wurde in Intervallen von einer Woche titriert 1200 mg/d Woche 1, 2400 mg/d Woche 2, 3000 mg/d Woche 3; dann 3000 mg/d Woche 3 bis W. 16. Dauer der Studie mit NAC Titrierung 16 Wochen. Ohne NAC Titrierung-14 Wochen. Alle zum Zeitpunkt der Randomisierung verabreichten Medikamente wurden in gleicher Dosierung während des 16wöchigen Versuchs aufrechterhalten. Arm 2 SRI für mindestens 12 Wochen vor Versuchsbeginn plus Placebo . Dauer: 16 Wochen mit Titrierung und 14	Primäres Outcomemaß: Y-BOCS Wert. Beide Gruppen zeigten eine signifikante Verminderung vom Baseline Y-BOCS zu Woche 16. Die NAC Gruppe wies eine Verminderung um 4,3 Punkte (25,6 zu 21,3) auf, die Placebogruppe um 3 Punkte (24,8 zu 21,8). Es gab jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (P=.92). Sekundäre Outcomes: Mittlere Verminderung der BDI (Beck Depression Inventory) Werte vr Baseline: Es gab keine signifikanten Unterschiede von der Baseline zum Schlusspunkt. Mittlere Verminderung der BAI (Beck Anxiety Inventory) Werte von der Baseline: BAI Werte zeigten eine stärkere Verminderung unter den Individuen, die NAC bekommen, als unter den Placebos (Mittelwert (SD): NAC=7,8(11,7); Placebo:s - 0,55(7,9);U=89; P=.02) Mittlere Verminderungen von der Baselineskalenwerten in der BABS (Brown Assessment of Beliefs): Es gab keine signifikanten Unterschiede von	Randomisierte Placebo-kontrollierte Studie, Kalkulation der Stichprobengröße modifiziert ITT (Intention-to-Treat) Analyse breit und detailliert; phänomenologische Beurteilung wurde zu Baseline and am Ende der Studie vorgenommen.	1) Kleine Stichprobengröße; in Anbetracht der Unterschiede der Y-BOCS-Werte am Ende and und der gefundenen SDs in der Interventionsgruppe, würde die erforderliche Stichprobengröße – um eine statistische Signifikanz auf dem 0.05-Level und eine Power von 80% zu erzielen – bei ca. 3000 Individuen in jedem Arm liegen. Es gab keine klare Stratifizierung des Widerstandslevels in früheren Studien; in der gegenwärtigen Studie gab es keine Response der Patienten auf mehrere SRI- Versuche (Mittelwert: 3,4 adäquate Versuche). Die Patienten wurden von einer spezialisierten tertiären Klinik rekrutiert; deswegen gibt es eine erhöhte

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
			<p>Analysiert n=17.</p> <p>Arm 2: PLC (Placebo) plus SRI, zur Behandlung zugewiesen, n= 22; Patienten, die eine PLC- Behandlung erhielten n= 22, Completer n= 19 Drop-Out: 3/22 (13,63%). Drop-out wegen AEs (adverse events) 0/17 (0,00%) Drop-Out nach Woche 3 2/22 (9,09%); analysiert: 20.</p>	Wochen ohne Titrierung.	<p>der Baseline bis zum Endpunkt der Studie.</p> <p>Mittlere Verminderungen von der Baseline der DY-BOCS Werte (Dimension Y-BOCS: beurteilt werden Zeit, Interferenz und Distress [Verzweiflung], die mit spezifischen OCD Symptomdimensionen assoziiert sind: Aggression/Gewalt, Verunreinigung/Sauberkeit, Symmetrie/ Ordnung/(Ab-)Zählen, sexuell/religiös, Horten, und eine Sonstige Dimension, die Symptome der körperdysmorphen Störung, Hautpicking/Exkoriatstörung, Trichotillomanie, somatoforme Störungen)</p> <p>Es gab keine signifikanten Unterschiede von der Baseline bis zum Schlusspunkt</p> <p>Anteile der Patienten mit Response (Y-BOCS-Werte-Abnahme um 25 % oder mehr)</p> <p>Es gab keine signifikanten Unterschiede im Anteil der Responder zwischen denen, die NAC zugeordnet worden waren (n=6, 40.0%) oder den Placebos (n=5, 26.3%) (chi²=0.72: P=.40)</p> <p>Anteile von Individuen deren OCD sich verbesserte nach den CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement scale) Ratings.</p> <p>Es gab keine signifikanten Gruppenunterschiede im Anteil der Individuen, deren OCD sich nach den 16-Wochen CGI-Ratings (minimal, stark, und sehr stark verbessert) verbesserte (NAC=11 (73,3%): Placebo=10 (52,6%): chi²=1.52;</p>		<p>Wahrscheinlichkeit für die Rekrutierung einer hochgradig therapieresistenten Gruppe. 3) 16 Wochen mögen suboptimal gewesen sein hinsichtlich der Behandlungsdauer mit NAC (16 Wochen mit Titrierung and 14 Wochen ohne Titrierung).4) Blinding: nicht voll erreichbar angesichts des schwefelartigen Geruchs von NAC, trotz Aromatisierung. 5) Retrospektive Analyse des Widerstands gegenüber einer SRI-Behandlung. 6) Horten war kein Ausschlusskriterium.</p>

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>P=.22)</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (AEs):</p> <p>Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Nebeneffekten zwischen den Gruppen, außer für Magen- oder Bauchschmerzen (n (%): NAC=9 (60); Placebo=2 (13.3); $\chi^2=7.03$; $P<.01$). Es gab nur 2 Berichte über ernste unerwünschte Ereignisse (Somnolenz und Nervosität) in der Placebogruppe nach 2 Wochen. Es gab keine Drop-outs auf Grund von Nebenwirkungen.</p>		
<p>PLC: Placebo. *Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.</p>							

Tabelle: Studienlage: Ab initio Augmentation der Behandlung von Fluoxetin mit Quetiapin versus Clomipramin versus Placebo

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Diniz et al. (2011) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Brasilien Setting: Outpatient (Ambulanz)	Randomeisierte kontrollierte Studie	<p>Patienten gescreened für Aufnahmekriterien, n=138. Patienten ausgeschlossen für Studienbeginn, n=84. Patienten zufällig zugeordnet (n=54):</p> <p>Arm 1 Behandlung mit <u>Quetiapin + Fluoxetin</u> (n = 18) oder Arm 2 <u>Clomipramin + Fluoxetin</u> (n = 18) Arm 3 <u>Placebo + Fluoxetin</u> (n =18)</p> <p>Arm 1 <u>Quetiapin + Fluoxetin</u> aufgenommen (n = 18) Arm 1 Drop-out Rate 27,78% (n = 5) Arm 1 Drop-out wegen Adverser Ereignisse/events (AEs) 3 (16,67%) Arm 1 Completer (n = 13) Arm 1 Analysiert (n = 18)</p> <p>Arm 2 <u>Clomipramin + Fluoxetin</u></p>	<p>Arm 1 Behandlung mit <u>Quetiapin + Fluoxetin</u> für 12 Wochen</p> <p>Arm 2 Behandlung mit <u>Clomipramin + Fluoxetin</u> für 12 Wochen</p> <p>Arm 3 Placebo = Behandlung mit Placebo + Fluoxetin für 12 Wochen</p>	<p>Primäre Outcomes: Y-BOCS Gesamtwerte: Hinsichtlich Mittelwerten (SD) der Y-BOCS Werte und der mittleren Verminderung, zeigten die Patienten in der <u>Placebo + Fluoxetin</u> und der <u>Clomipramin + Fluoxetin</u> Gruppe signifikant stärkere Verbesserungen als die der <u>Quetiapin + Fluoxetin</u> Gruppe. (Y-BOCS Gesamtwert am Ende: 18 [7] und 18 [7], vs. 25 [6], $P < 0.001$; Reduktion von der Baseline: -6.7 [Konfidenzintervall {CI}, -9.6 zu -3.8] und -6.5 [CI, -9.0 zu -3.9], vs. -0.1 [CI, -2.9 zu 2.7], $P < 0.001$; Anzahl zu Behandelnder = 2.4).</p> <p>Sekundäre Outcomes:</p> <p>Eine nichtparametrische ANCOVA ergab keine statistischen Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der sekundären Outcome-Maße (BDI, BAI, SF-36, and SAS-SR). Kein signifikanter Unterschied zwischen Respondern und Nichtrespondern hinsichtlich ihrer Plasmalevel von Clomipramin und Fluoxetin. Anwendung von ITTS ergab keine Änderungen der Ergebnisse.</p>	<p>Randomisierung</p> <p>Placebo-Fluoxetin Gruppe</p> <p>Verblindung (wenngleich unvollständig)</p> <p>Intention-to-treat Analyse und "hot-deck imputation" fehlender Daten</p> <p>ECG und Bestimmung von Plasmafluoxetin Levels und clomipramine Levels.</p> <p>CGI Evaluation</p> <p>Beurteilung von Angst und depressiven Symptomen</p> <p>Beurteilung der Funktionalität</p>	<p>Keine Information über die Methode der Geheimhaltungs-zuordnung</p> <p>Nur mäßig große Stichprobe;</p> <p>Ab initio Augmentationsstudie</p> <p>Kleine Dosierungen für beide Augmenter.</p> <p>Unterschiedliche Dropout Raten für jeden der Behandlungsarme mögen die Ergebnisse beeinflusst haben.</p> <p>In der Quetiapin- und der Fluoxetin-gruppe Dropouts wegen AEs (hauptsächlich Beschwerden, sich sediert zu fühlen, n=3, Prozentanteil: 16,67)</p>

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
			Patienten aufgenommen ($n = 18$) Arm 2 Drop-out Rate 38,89% ($n = 7$) Arm 2 Drop-out wegen adverser Ereignisse/events (AEs) 0 Arm 2 Completer ($n = 11$) Arm 2 Analysiert ($n = 18$) Arm 3: Placebo + Fluoxetin Patienten aufgenommen: 18; Arm 3 Drop-out Rate 2 (11,11%); Arm 3 Drop-out wegen AEs: 0; Arm 3: Completer $n=16$; Arm 3 Analysiert: 18. Dauer der Behandlung und Studie: 12 Wochen				geschahen nur bis Woche 2). Keine Definition und Report von Remission Raten Relativ kurze Behandlungsdauer mit Fluoxetin vor Beginn der Augmentation (8 Wochen), besonders als Norfluoxetin (Hauptmetabolit von Fluoxetin) eine längere Halbwertszeit hat Es wurde eine mittlere tägliche Dosis von Fluoxetin angewendet.
95% (CI) Konfidenzintervall. AE: Adverse Ereignisse. * Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.							
-							

Tabelle: Studienlage: Medikationsaugmentation eines Serotonin-Wiederaufnahmehemmers (Fluvoxamin) *ab initio* bei Patienten mit moderater bis schwerer Zwangsstörung (OCD): Augmentierendes Agens: Riluzol

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Emamzadehfarid et al.2016 Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Iran	Randomisierte kontrollierte Studie	TN gescreened entsprechend den Aufnahmekriterien, n=110. TN ausgeschlossen, n=56 (erfüllten nicht die Einschlusskriterien, n=46, erfüllten die Ausschlusskriterien, n=10) TN randomisiert, n=54. Drei Patienten zogen ihre Zustimmung zurück und ein Patient wurde wegen Substanz-abhängigkeit ausgeschlossen. Gesamt-Drop-outs, n=4, 7,47 % Arm 1 Fluvoxamin PLUS Riluzol (n = 27) Drop-outs, n=2 (n=1 zog Zustimmung zurück; n=1 wegen Substanzabusus ausgeschlossen), 7,47 % Completer, n=25 Analysiert, n=25	Arm 1 (Intervention): Fluvoxamin bis zu 200 mg/d PLUS Riluzol 100 mg/d für 10 Wochen Gesamtdauer der aktiven Phase: 10 Wochen Gesamtdauer der Behandlung mit Fluvoxamin: 10 Wochen Gesamtdauer der Behandlung mit der höchsten angewendeten Dosis von Fluvoxamin (200mg/d): 6 Wochen Arm 2 (Vergleich): Fluvoxamin bis zu 200 mg/d PLUS Placebo für 10 Wochen Gesamtdauer der aktiven Phase: 10 Wochen Gesamtdauer der Behandlung mit Fluvoxamin: 10 Wochen Gesamtdauer der Behandlung mit der	Primäre Outcome Maße: Das primäre Outcome Maß war die Differenz der Y-BOCS Gesamtwertveränderung von Baseline bis Versuchsende zwischen den beiden Gruppen. Baseline Y-BOCS Gesamtwerte unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (MD [95%CI] = 0.84 [-1.48, 3.76], t[48] = 0.72, P = 0.47). ANOVA mit Messwiederholung zeigte einen signifikanten Effekt für die Zeit × Behandlung Interaktion (Greenhouse–Geisser corrected: F = 4.07, d.f. =1.22, P = 0.04). Zu Versuchsende erreichten 13 Patienten der Riluzol-Gruppe verglichen mit 5 der Placebo-Gruppe eine Remission, was einen signifikanten Unterschied darstellt ($\chi^2[1] = 5.55, P = 0.038$). 14 Riluzol-Gruppen-Patienten im Vergleich zu 6 Placebo-Gruppenpatientenerzielten die Kriterien für eine partielle oder vollständige Response ($\chi^2[1] = 5.33, P = 0.042$). Ein t-Test für unabhängige Stichproben erbrachte eine signifikant höhere Abnahme der Y-BOCS Gesamtwerte in der Riluzolgruppe verglichen mit der Placebogruppe zu Woche 10 als primärer Outcome des Versuchs.	Randomisierung Studie in akademischem Zentrum. Power Kalkulation. Evaluierung des Erfolgs der Verblindung.	1) Zuordnungsbias. Geheimhaltung der Zuordnung unvollständig beschrieben. 2) Unvollständige Outcome Daten: Unklar, ob es ITT [intention-to-treat] Analysen gab; es wurden nur die Daten von Completern berichtet. 3) Selektives Outcomeberichten (Berichts-bias): Vollständige und partielle Response werden nicht getrennt berichtet 4) Kleine Stichprobe. 5) Zwei-Arm Studie. Es fehlt ein reiner Placebo-Arm. 6) Das Hinzufügen von Riluzol ab initio konfundiert die Studien-ergebnisse. 7) Suboptimale Dosierung von

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
			<p>Arm 2 (Vergleich): Fluvoxamin PLUS Placebo, aufgenommen (n = 27). Drop-outs, n=2 (diese Patienten zogen ihre Zustimmung zurück), 7,47 % Completer, n=25 Analysiert, n=25 Keine klaren Hinweise dafür, dass eine ITT [intention-to-treat] Analyse durchgeführt wurde.</p>	<p>höchsten angewendeten Dosis von Fluvoxamin (200mg/d): 6 Wochen</p>	<p>Obwohl höhere Abnahmen im Y-BOCS Gesamtwert und höhere Remissionsraten in der Riluzolgruppe beobachtet wurden, gab es viele Residualsymptome nach Behandlung in beiden Gruppen. Mittlere Y-BOCS Gesamtwerte waren 17.12_±4.30 und 19.84_± 5.96 in der Riluzol und der Placebogruppe.</p> <p>Sekundäre Outcome Maße:</p> <p>Vergleich der Unterschiede in den Y-BOCS Obsession Subskalenwertänderungen von Baseline zu jedem Besuchstermin. Der Baseline Y-BOCS Obsession Subskalenwert unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (MD [95%CI] = 0.24 [-1.2, 1.7], t[48] = 0.33, P = 0.74). Eine ANOVA mit Messwiederholung zeigte keinen signifikanten Effekt für die Zeit × Behandlung Interaktion in dieser Subskala (Greenhouse–Geisser corrected: F = 2.06, d.f. = 1.28, P = 0.15). Veränderungen in dem Y-BOCS Obsession Subskalenwert unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen zu Versuchsende.</p> <p>Vergleich der Unterschiede in den Y-BOCS Compulsion Subskalenwertänderungen von Baseline zu jedem Besuchstermin. Die Baseline Y-BOCS Compulsion Subskalenwerte unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (MD [95%CI] = 0.60 [-0.61, 1.81], t(48) = 0.99, P = 0.32). Eine ANOVA mit Messwiederholung zeigte einen signifikanten Effekt für die Zeit × Behandlung Interaction (Greenhouse–Geisser corrected: F = 4.45,</p>		<p>Fluvoxamin und Versuchslänge mit Fluvoxamin: Fluvoxamin wurde 4 Wochen lang in einer Dosierung von 100 mg/d und dann aufgestockt auf 200 mg/d für den Rest des Versuchs (die letzten 6 Wochen) eingesetzt. Ein adäquater SSRI Versuch erfordert die Anwendung der höchsten empfohlenen Dosis oder der höchsten tolerierten Dosis (weniger als die empfohlene Dosis) für zumindest 12 Wochen. Eine optimale SRI Dosis wären zumindest 250 mg/d Fluvoxamin. 8) Die Dauer der Behandlung mit Riluzol ist zu kurz. Mindestens 12 Wochen stabiler Dosierung hätte eingesetzt werden sollen. 9) Frühere Medikationsversuche wurden nicht beschrieben. Es ist unklar, ob frühere</p>

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>d.f. = 1.33, $P = 0.028$). Ein t-Test für unabhängige Stichproben zeigte eine signifikant größere Abnahme in den Y-BOCS Compulsion Subskalenwerten in der Riluzolgruppe im Vergleich zur Placebogruppe zu Wochen 4 und 10</p> <p>.</p> <p>Partielle oder vollständige Response Raten (definiert als $\geq 25\%$, bzw. $\geq 35\%$ Reduktion im Y-BOCS Wert) 14 Riluzolgruppe-Patienten im Vergleich zu 6 der Placebogruppe erreichten das Kriterium für eine partielle oder vollständige Response ($\chi^2[1] = 5.33, P = 0.042$).</p> <p>Remissionraten (Wert ≤ 16) zwischen den beiden Gruppen. Zu Ende des Versuchs erreichten 13 Riluzolgruppe-Patienten im Vergleich zu 5 der Placebogruppe eine Remission, die sich signifikant unterschied ($\chi^2[1] = 5.55, P = 0.038$).</p> <p>Weitere Outcome Maße: Adverse Ereignisse (AEs). Die Häufigkeit der AEs unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Keine schweren AEs und keine Todesfolgen waren zu verzeichnen.</p> <p>Erfolg der Verblindung. Teilnehmer wie auch Raten konnten die Behandlungszuordnung in mehr als der Hälfte der Zuordnungen nicht richtig erraten.</p>		<p>Versuche adäquat gewesen waren hinsichtlich Medikationstypus, Dosierung und Dauer der Behandlung. Es ist unklar, ob die Stichprobe eine behandlungsresistente Stichprobe war. 10) Höherer Anteil von Frauen in beiden Armen; kein Kommentar über mögliche Implikationen. 11) Fehlende Beurteilung der Funktionalität (z.B. CGI-I). 12) Horten als alleiniges OCD Symptom wurde nicht ausgeschlossen. 13) Es ist unklar, ob die Behandlungsgeschichte vom überweisenden Kliniker und/oder der Patientenakte bestätigt wurde. 14) Dokumentation der Befolgung des Protokolls fehlt. 15) Keine klare Evidenz dafür, dass eine ITT [Intention-to-treat] Analyse</p>

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
							durchgeführt wurde. 15) Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt 16) Ungenügende Information über Geheimhaltungs-zuordnung.
TN: Teilnehmer; 95% (CI) Konfidenzintervall; OCD: Zwangsstörung (Obsessive-compulsive disorder). . *Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.							

Tabelle: Studienlage: Doppelblinde randomisierte Medikationsstudie: Saffron versus SRI (Fluvoxamin)

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Esalatmanesh et al. (2017) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Iran	Doppelblinde randomisierte Studie	<p>Patienten wurden hinsichtlich Einschlusskriterien gescreened, n=96. Patienten, die vor Aufnahme ausgeschlossen wurden, n=46. Patienten, die zufällig zugeordnet wurden (n=50).</p> <p>Arm 1 Saffron Patienten aufgenommen (n =25) Arm 1 Saffron Drop-out Rate 8% (n =2) Arm 1 Saffron Drop-out wegen Neben-effekten (n = 0). Arm 1 Saffron Completer (n = 23) Arm 1 Saffron analysiert (n = 23)</p> <p>Arm 2 Fluvoxamin Patienten aufgenommen (n = 25) Arm 2 Fluvoxamin Drop-out Rate 8% (n = 2) Arm 2 Fluvoxamin Drop-out wegen Nebenwirkungen (n = 0) Arm 2 Fluvoxamin Completer (n =23)</p>	<p>Saffron (SaffroMood®, Green Plant Life und 15 mg Saffronextrakt enthaltend) Zweimal tgl. für 10 Wochen</p> <p>Vs.</p> <p>Fluvoxamin (Sobhan) 100 mg tgl. für 10 Wochen.</p>	<p>Primäres Outcome-Maß: Der Unterschied im Y-BOCS Gesamtwert von Baseline zu Versuchsende:</p> <p>Lineares Modell mit Messwiederholungen erbrachte keine signifikanten Effekte für Zeit-Behandlungs-Interaktionen hinsichtlich des Y-BOCS Gesamtwertes während des Versuchsverlaufs [F (2.42, 106.87) = 0.70, P = 0.52]</p> <p>Sekundäre Outcome Maße: Unterschiede in den Antwortraten (Partial response rates (≥ 25% Abnahme im Y-BOCS Wert), und in den Complete response Raten (≥ 35% Abnahme im Y-BOCS Wert).</p> <p>Partielle und komplette Response-Raten unterschieden sich nicht signifikant zwischen den 2 Gruppen zu Ende des Versuchs.</p> <p>Sekundäre Outcome-Maße:</p> <p>Y-BOCS Obsessions-Subskalenwert Der Baseline Y-BOCS Obsessions-Subskalenwert unterschied sich nicht significant zwischen den 2 Gruppen [MD (95% CI) = -0.08 (-1.91 to 1.73), t (44) = -0.09, p = 0.92]. Allgemeines lineares Modell mit Messwiederholung erbrachte keinen signifikanten Effekt für Zeit-Behandlungs-Interaktion im Y-BOCS Gesamtwert [F (2.47,</p>	<p>Stärken:</p> <p>Power-Berechnung erfolgt.</p> <p>Randomisierung.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Fehlende Placebokontrolle 2) Kurze Behandlungs-dauer (insgesamt: 10 Wochen) 3) Suboptimaler SRI Versuch (Fluvoxamin Versuch) hinsichtlich Dauer (10 Wochen) und maximaler therapeutischer Dosierung (Fluvoxamin maximale Dosis in diesem Fall weniger als 300 mg tgl., nämlich 100 mg tgl.). 4) Begrenzter Follow -up: nur 10 Wochen. 5) Keine Intention-to Treat Analyse durchgeführt. 6) Anzahl und Charakteristika vorangegangener, fehlgeschlagener Versuche mit SRI oder mit anderen

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
			Arm 2 Fluvoxamin analysiert (n = 23)		<p>108.87) = 0.77, p = 0.49]. Die Abnahme im Y-BOCS Obsessionssubskalenwert unterschied sich nicht signifikant zwischen den 2 Gruppen zu Wochen 2, 4, 6, 8, und 10.</p> <p>Y-BOCS Compulsion-Subskalenwert Die Baseline Y-BOCS Compulsion-Subskalenwerte unterschieden sich nicht zwischen den 2 Gruppen [MD (95% CI) = 0.73 (-0.70 to 2.18), t (44) = 1.03, p = 0.30]. Das lineare Modell mit Messwiederholung zeigte keinen signifikanten Effekt für die Zeit-Behandlungs-Interaction im Y-BOCS Gesamtwert [F (2.18, 96.06) = 0.25, P = 0.79]. Die Abnahme im Y-BOCS Compulsion-Subskalenwert unterschied sich nicht signifikant zwischen den 2 Gruppen zu den Wochen 2, 4, 6, 8, und 10.</p>		<p>psychotropen Substanzen wurden nicht beschrieben;</p> <p>7) Keine Abschätzung von Depressions- oder Angstsymptomen mittels BDI, BAI, etc.).</p> <p>8) Keine Auswertung der Adhärenz zum Medikationsprotokoll.</p> <p>9) Ausschluss komorbider psychiatrischer Diagnosen führt dazu, dass die Stichprobe keine alltagsnahen Situationen repräsentiert.</p> <p>10) Geringe Teilnehmerzahl.</p> <p>11) Höherer Anteil von Frauen gegenüber Männern.</p> <p>12) Weniger stringente Outcome-kriterien.</p>
95% (CI) Konfidenzintervall. * Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.							

Tabelle: Studienlage: Medikations-Augmentation von SRI (Fluvoxamin) ab initio; Augmentierendes Agens: Minocyclin

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Esalatmanesh et al. (2016) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Iran	Randomeisierte kontrollierte Studie	<p>Patienten wurden nach Einschluss-kriterien ausgewählt n=120. Patienten, die vor Studienbeginn ausgeschlossen wurden, n=24. Patienten zufällig zugeordnet (102).</p> <p>Arm 1 Minocyclin plus Fluvoxamin (n = 51) oder Arm 2 Placebo plus Fluvoxamin (n = 51).</p> <p>Arm 1 Minocyclin plus Fluvoxamin. Eingeschlossene Patienten (n = 51). Arm 1 Minocyclin plus Fluvoxamin. Drop-out 7,84 % (n = 4) Arm 1 Minocyclin plus Fluvoxamin Drop-out wegen Nebenwirkungen (n = 0). Arm 1 Minocyclin plus Fluvoxamin Completers (n = 47) Arm 1 Minocyclin plus Fluvoxamin analysiert (n = 47)</p>	<p>Arm 1 Minocyclin 200 mg PLUS Fluvoxamin 100 mg-200 mg tgl. (ab Initio) für 10 Wochen</p> <p>- Minocyclin 200 mg PLUS Fluvoxamin 100 mg tgl. (ab Initio) für die ersten 4 Wochen.</p> <p>-Minocyclin 200 mg PLUS Fluvoxamin 200 mg tgl. (Ab Initio) für die letzten 6 Wochen.</p> <p>Arm 2 (Vergleich) Placebo PLUS Fluvoxamin 100 mg-200 mg tgl. (ab Initio) für 10 Wochen.</p> <p>- Placebo PLUS Fluvoxamin 100 mg tgl. (ab Initio) für die ersten 4 Wochen</p> <p>- Placebo PLUS Fluvoxamin 200mg tgl. (ab Initio) für die letzten 6 Wochen</p>	<p>Y-BOCS Werte: Y-BOCS Gesamtwerte unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen zur Baseline, MD (95%CI) = 0.36 (-0.90 bis 1.62), t (59.86) = 0.57, P = 0.56.</p> <p>Signifikanter Effekt für Zeit × Behandlungsinteraktion, Greenhouse–Geisser corrected: F(1.49, 137.93) = 7.1, P = 0.003, demonstriert durch ANOVA.</p> <p>ANCOVAs mit Messwiederholung: signifikant geringere Werte in der Minocyclinggruppe im Vergleich zur Placebogruppe zu Versuchsende, F(1, 91) = 7.24, P = 0.008 (Table 2), nach Kontrolle für den Gesamt-Y-BOCS Wert bei Baseline.</p> <p>Antwortraten: Zu Ende des Versuchs ergaben sich signifikant höhere Remissionswerte, partielle und komplette Responderaten zeigten sich in der Minocyclinggruppe im Vergleich zur Placebogruppe. Eine signifikant geringere Zeit benötigte die Minocyclinggruppe im Vgl. zur Placebogruppe, um eine partielle Verbesserung zu erreichen (P < 0.001) (Kaplan–Meier Schätzung).</p> <p>Y-BOCS Obsession-Subskalenwert: ANCOVA, nach Kontrolle für den Baseline Y-BOCS Obsession Subskalenwert, zeigten sich niedrigere Werte im Minocyclin Arm im Vergleich zum Placebo Arm zu Ende des Versuchs, F(1, 91) = 9.81, P = 0.002.</p> <p>Y-BOCS Compulsion Subskalenwert:</p>	<p>Randomisierung, Power-Berechnung erfolgt; verdeckte Zuteilung; Relativ geringere Drop -Out Rate; keine Drop-outs wegen Nebenwirkungen.</p>	<p>1) Ab initio Studie (Initiierung des Minocyclin versus Placebo Versuchs zusammen mit dem Fluvoxamin Versuch). 2) Kurze Behandlungs-dauer (insgesamt: 10 Wochen: davon: Minocyclin 200 mg tgl. oder Placebo PLUS Fluvoxamin 100 mg a tgl. 4 Wochen, Minocyclin 200 mg tgl. oder Placebo PLUS Fluvoxamin 200 mg tgl. 6 Wochen). 3) Suboptimal: SRI (Fluvoxamin Versuch) hinsichtlich Dauer (10 Wochen, davon 6 Wochen mit einer Dosis von 200 mg tgl.) und maximalen therapeutischen Dosen (die maximale Fluvoxamin Dosierung war in diesem Fall weniger</p>

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
			<p>Arm 2 Placebo plus Fluvoxamin, Patienten eingeschlossen ($n = 51$).</p> <p>Arm 2 Placebo plus Fluvoxamin, Drop-out 7, 84% ($n = 4$).</p> <p>Arm 2 Placebo plus Fluvoxamin, Drop-out wegen Nebenwirkungen ($n = 0$)</p> <p>Arm 2 Placebo plus Fluvoxamin Completers ($n = 47$)</p> <p>Arm 2 Placebo plus Fluvoxamin, analysiert ($n = 47$)</p> <p>Dauer der Behandlung und Studie: 10 Wochen</p>		<p>ANCOVA, nach Kontrolle für den Baseline Y-BOCS Compulsion Subskalenwert zeigten sich niedrigere Werte im Minocyclingruppen-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm am Ende des Versuchs, $F(1, 91) = 5.04$, $P = 0.02$.</p> <p>Nebenwirkungen:</p> <p>Nebenwirkungen waren gering und hatten keinen Abbruch von der Studie zur Folge. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen.</p>		<p>als 300 mg tgl., nämlich bis zu 200 mg tgl.). 4) Begrenztes Follow-up: nur 10 Wochen. 5) Keine Intention to Treat (ITT) Analyse wurde durchgeführt. 6) Anzahl und Charakteristika von vorangegangenen fehlgeschlagenen Versuchen mit SRI oder anderen psychotropen Versuchen wurde nicht genannt. 7) Keine Abschätzung von Depressions- oder Angstsymptomen durch BDI, BAI, etc.). 8) Keine Auswertung, ob das Medikationsprotokoll eingehalten wurde. 9) Höherer Anteil von Frauen in der Studie. 10) Ausschluss anderer psychiatrischer Diagnosen: die Stichprobe repräsentiert deswegen nicht die Bedingungen des realen Lebens.</p>

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
95% (CI) Konfidenzintervall. . *Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.							

Tabelle: Studienlage: Behandlung von Zwangsstörungen mit Fluoxetin plus Gabapentin oder Memantin *ab initio* versus Fluoxetin plus Placebo *ab initio*

Studie (LoE)	Land	Studien- typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Farnia et al. (2018) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Iran (Out-patients)	Randomisierte kontrollierte Studie	<p>Patienten gescreened für Aufnahmekriterien, n=163. Patienten ausgeschlossen vor Aufnahme in die Studie, n=64. Patienten zufällig zugeordnet (n=99):</p> <p>Arm 1 Behandlung mit Gabapentin + <u>Fluoxetin</u> (n = 33) oder Arm 2 Behandlung mit <u>Memantine + Fluoxetin</u> (n = 33) Arm 3 Behandlung mit <u>Placebo + Fluoxetin</u> (n =33)</p> <p>Arm 1 Gabapentin + Fluoxetin aufgenommen (n = 33) Arm 1 Drop-out Rate 42,42% (n = 14**) Arm 1 Drop-out wegen adverser Ereignisse/events [AEs]: nicht spezifiziert Arm 1 Completer (n = 19)</p>	<p>Arm 1 Behandlung mit Gabapentin bis 300 mg/d + <u>Fluoxetin bis 40 mg/d</u> für 8 Wochen</p> <p>Arm 2 Behandlung mit <u>Memantine bis 10 mg /d + Fluoxetin bis 40 mg/d</u> für 8 Wochen</p> <p>Arm 3 Placebo = Behandlung mit Placebo + Fluoxetin bis 40 mg/d für 8 Wochen</p> <p>Von der Baseline bis zu Ende der 4. Woche betrug die tägliche Dosis von Fluoxetin 20 mg; von Beginn der 5. Woche bis zu Ende der 8. Woche war die Dosis 40 mg. Von der Baseline bis zum Ende der 4. Woche betrug die tägliche Gabapentindosierung 100 mg; von der 5. bis zu Ende der</p>	<p>Primäre Outcomes: Y-BOCS Gesamtwerte: YBOCS Werte änderten sich zwischen den Gruppen nicht signifikant über die Zeit. Es gab keine Gruppenunterschiede. Die signifikante Zeit x Gruppe-Interaktion reflektierte eine größere Abnahme der YBOCS Werte über die Zeit in der FLU + Placebo den in den FLU + GABapentin oder FLU + MEMantine Gruppen.</p> <p>Sekundäre Outcomes: Zu Ende der Studie (Woche 8) waren die Effektgrößen klein zwischen den FLU + MEM und FLU + PLA und zwischen den FLU + MEM und FLU + GAB Bedingungen. Antwortraten unterschieden sich nicht zwischen den 3 Studienbedingungen. Typische Nebenwirkungen waren Ausschlag (FLU + MEM), Müdigkeit (FLU + GAB), Ängstlichkeit (FLU + GAB; FLU + PLA), und Müdigkeit plus Ängstlichkeit (FLU + GAB).</p>	<p>Randomisierung</p> <p>Verblindung</p> <p>ITT Analyse.</p> <p>Powerkalkulation erfolgt</p> <p>Akademische Institution</p>	<p>Keine Bewertung von Allgemeingesundheit und Funktionalität</p> <p>Die Augmentation von Fluoxetin ab initio könnte die Ergebnisse konfundiert haben</p> <p>Suboptimale Dosen von Fluoxetin und suboptimale Dauer des Fluoxetin Versuchs</p> <p>Suboptimale Dosen von Gabapentin und suboptimale Dauer des Fluoxetin Versuchs</p> <p>Suboptimale Dosierung von Memantine und suboptimale Dauer des Fluoxetinversuchs</p>

Studie (LoE)	Land	Studien-typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
			<p>Arm 1 Analysiert ($n = 33$)</p> <p>Arm 2 Memantine + Fluoxetin Patienten aufgenommen ($n = 33$) Arm 2 Drop-out Rate 24,24% ($n = 8$) Arm 2 Drop-out wegen AEs: nicht angegeben. Arm 2 Completer ($n = 25$) Arm 2 Analysiert ($n = 33$)</p> <p>Arm 3 Placebo + Fluoxetin Patienten aufgenommen: $n = 33$; Arm 3 Drop-out Rate 8 (24,24%); Arm 3 Drop-out wegen AEs: nicht angegeben.; Arm 3: Completer $n = 25$; Arm 3 Analysiert: 33.</p> <p>Dauer der Behandlung und Studie: 8 Wochen</p> <p>**Die Drop-Rate veränderte sich in Arm 1 und 3 über die Zeit: in Arm 1 verließen nach Zuordnung 7 Pat. die Gruppe, bis zur 5. Woche weitere 5 und bis zur 8. Woche nochmals 3. In Arm 3 waren es 6, 2 und 1</p>	<p>8. Woche betrug die tägliche Gabapentindosierung 300 mg; Memantine Wurde täglich in einer Dosierung von 5 morgens/abends für die ersten 4 Wochen verabreicht und dann auf 10 mg täglich für die Wochen 5-8 heraufgesetzt.</p>			<p>Kurze Versuchsdauer und kurzes Follow-up</p> <p>Keine Gruppe nur mit Memantin oder nur mit Gabapentin</p> <p>Keine Beurteilung von depressiven und Angstsymptomen, die nicht auf die Zwangsstörung bezogen sind.</p> <p>Kleine Stichprobe</p> <p>Hohe Drop-out Rate</p>

Studie (LoE)	Land	Studien- typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
			Pat. nach Zuordnung, Woche 5 und Woche 8. Nur in Arm 2 schieden gleich nach Zuordnung 8 Pat. aus.				
Pat.: Patienten. * Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.							

Tabelle: Studienlage: Doppelblinde randomisierte Placebo-kontrollierte Medikationsstudie: Memantine als Zusatzmedikation bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Zwangsstörung. Behandlung von Patienten mit mittlerer bis schwerer Zwangsstörung mit Fluvoxamin plus Memantin *ab initio* versus Fluvoxamin plus Placebo *ab initio*

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Ghaleiha et al. (2013) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Iran	Doppel blinde randomisierte Studie	TN gescreened für Zulassungskriterien, n=80. TN ausgeschlossen, n=38 (nicht Einschlusskriterien erfüllt, n=11, Ausschlusskriterien erfüllt, n=18. Teilnahmeverweigerung, n=9)) TN randomisiert, n=42; 4 Patienten zogen ihre Einwilligung zurück und 1 wurde in der ersten Woche wegen Substanzmissbrauchs ausgeschlossen Drop-outs insgesamt, n=9, 52% Arm 1: Fluvoxamin bis zu 200 mg täglich (tgl.) PLUS Memantine bis zu 20 mg tgl. für 8 Wochen TN aufgenommen (n=21), Drop-out (n=2), 9,52 % Completer, n=19 Analysiert, n=19	Die Patienten erhielten entweder Memantin 20 mg/tgl. (Ebixa, Lundbeck) oder Placebo für 8 Wochen. Alle Patienten erhielten Fluvoxamin 100 mg/tgl. für die ersten 4 Wochen und danach 200 mg/tgl.	Primäres Outcome-Maß: Der Unterschied im Y-BOCS Gesamtwert von Baseline zu Versuchsende: Die Baseline Y-BOCS Werte unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen [MD (95%CI) = -0.05 (-2.7 bis 2.6), t(36) = -0.039, P = 0.969]. Zu Woche 8 erfüllten alle Patienten in der Memantine-Gruppe und 6 (32%) der Placebo-Gruppe die Kriterien für eine teilweise oder vollständige Antwort [P Wert von Fisher's exact test <0.001]. Zu Versuchsende erreichten 17 (89%) Patienten in der Memantine-Gruppe verglichen mit 6 (32%) in der Placebo-Gruppe Remission ($\chi^2(1) = 13.328, P < 0.001$). Es gab einen signifikanten Effekt der Zeit [Greenhouse-Geisser corrected: F (2.096, 75.470) = 68.461, P < 0.001] und eine Zeit x Behandlungs-Wechselwirkung [Greenhouse-Geisser corrected: F (2.096, 75.470) = 5.280, P = 0.006]. Y-BOCS Subskalen: Obsession-Subskalenwerte und Compulsion-Subskalenwerte der Memantine-Gruppe lagen zu Woche 6, bzw. zu Woche 2 und danach signifikant niedriger als die der Placebo-Gruppe.	Stärken: Power-Berechnung erfolgt. Randomisierung. Studie an akademischer Institution.	Kurze Behandlungs-dauer (insgesamt: 8 Wochen) Ab initio Augmentationstudie Suboptimaler SRI-Versuch (Fluvoxamin Versuch) hinsichtlich Dauer (8 Wochen) und maximaler therapeutischer Dosierung (Fluvoxamin maximale Dosis in diesem Fall weniger als 300 mg tgl). Kein Follow -up. Anzahl und Charakteristika vorangegangener, fehlgeschlagener Versuche mit SRI oder anderen psychotropen Substanzen wurden nicht beschrieben.

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
			Arm 2: Fluvoxamin bis zu 200 mg tgl. PLUS Placebo für 8 Wochen TN aufgenommen (n=21) Drop-out (n=2), 9,52 % Completer, n=19 Analysiert, n=19		Adverse Effekte: leicht und zwischen den Gruppen nicht unterschiedlich.		Keine Abschätzung von Depressions- oder Angstsymptomen mittels BDI, BAI, etc.). Keine Auswertung der Adhärenz zum Medikationsprotokoll. Geringe Teilnehmerzahl.
TN Teilnehmer; 95% (CI) Konfidenzintervall.. *Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung. -							

Tabelle: Studienlage: Randomisierte, doppelblinde Studie zur Messung der Effektivität von Glycin oder Placebo zur Augmentation des laufenden Behandlungsregimes von Erwachsenen mit beträchtlichen residualen Zwangssymptomen über 12 Wochen bei Zwangsstörung.

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Greenberg et al. (2010) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	USA (Out-patient)	Rando- misierte kontrollierte Studie Double-Blind	TN Randomisiert, n=24 Aufgenommen, n=24 Drop-Out, n=13 Completer, n=11 Analysiert n=14 von 24 (58,33 %) Arm 1 Glycin Zugeordnete Intervention: Glycin (n = 12) Erhalten für zugeordnete Intervention (n = 12) Verlust wegen Follow-up (n = 0) Abbruch der Intervention (n = 9), 75 % 8 Dropped out: Nausea und/oder "Mag den Geschmack nicht", 66,67% Schlossen das gesamte Double-blind Protokoll ab: (n = 3) Analysiert (n = 5)	Arm 1: Glycin bis zu 30 g zweimal pro Tag (zusätzlich zu psychopharmakologischer oder psychotherapeutischer Behandlung) 12 Wochen Arm 2: Placebo (zusätzlich zu psychopharmakologischer oder psychotherapeutischer Behandlung) für 12 Wochen	Primärer Outcome: Y-BOCS Im Vergleich zur Baseline hatten die auswertbaren Patienten, die Glycin erhalten hatten, eine mittlere Abnahme um 6,04 Punkte im Y-BOCS Wert, während die Patienten der Placebo-Gruppe hier nur eine Verbesserung um 1,00 Punkt zeigten. Basierend auf einem hierarchischen linearen Modell ergab sich im Vergleich zur Placebogruppe, dass Individuen, die Glycin erhielten, eine durchschnittliche Abnahme von 0.82 Punkten im Y-BOCS Wert hatten für jede Woche, die sie in der Studie blieben, was nicht ganz eine statistische Signifikanz erreichte (p = 0.053). 2 der Patienten, die Glycin erhielten, waren Responder, dagegen keiner aus der Placebogruppe (p = 0.11, ns, Fisher exact). 2 Patienten nahmen auch nach einem Jahr noch Glycin gegen ihre Zwangssymptomatik. Adverse Ereignisse: 8 TN haben die Studie wegen Übelkeit oder schlechtem Geschmack abgebrochen, 1 wegen Konstipation.	Rando- misiert. Double- blind. Pathologis- ches Horten wurde ausgeschlo- ssen.	1) Stichprobe zu Versuchsende sehr klein. 2) Hohe Drop-Out Rate 3) LOCF Analyse wurde nur für 14 der 24 Patienten durchgeführt 4) Erfolg der Verblindung wurde nicht getestet (Dass 8 Patienten der Glycingruppe wegen Nausea oder weil sie den Geschmack nicht mochten, aufhörten, deutet auf ein Risiko der Verblindungsaufhebung hin).

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
			Arm 2 Placebo Zugeordnet zur Intervention: Placebo (n = 12) Erhielten zugeteilte Intervention (n = 12) Insgesamt verlorene Fälle, n=7 (58,33 %) Schlossen das gesamt Double-blind Protokoll ab: (n = 5) Analysiert (n = 9)				
TN: Teilnehmer;. * Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.							

Tabelle: Studienlage: Medikationsaugmentation von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern oder Clomipramin) bei Patienten mit schwerer Zwangsstörung; Augmentierendes Agens: Memantin

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Haghighi et al.2013 *Level 1b(2009) Level 2 (2011)	Iran	Randomisierte placebo-kontrollierte Studie	TN, aufgenommen n=40, Completer, n=29 Drop-out, n=11 (27,5%)	MMN (Memantin) 5-10 mg/d PLUS SRI (SSRI oder CMI) für 12 Wochen Vs. PLC (Placebo) 5-10 mg/d PLUS SRI (SSRI oder CMI) für 12 Wochen	Y-BOCS Werte: Y-BOCS Werte nahmen über die Zeit signifikant ab; YBOCS Werte unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen nicht. Die Zeit x Gruppe Interaktion zeigte einen signifikanten Abfall der Y-BOCS Werte über die Zeit in der Ziel-, im Vergleich zur Kontrollgruppe. Betrachtet man die Gruppen für sich mittels einzelner post hoc Analysen mit Bonferroni-Holm Korrektur der p-Werte, so zeigt sich, dass die YBOCS Werte in der Kontrollgruppe sich zum ersten Zeitpunkt signifikant von denen zum 3. und 4. Testzeitpunkt unterschieden. Für die Zielgruppe (Memantin) ergab sich kein Unterschied in den YBOCS-Werten zum ersten und zweiten Testzeitpunkt; die YBOCS-Werte zum 2. Testzeitpunkt unterschieden sich signifikant von denen zum 3. und 4. Testzeitpunkt und die vom 3. Testzeitpunkt unterschieden sich signifikant von denen zum 4. Testzeitpunkt. Post hoc Analysen legen nahe, dass in der behandelten Gruppe eine kontinuierliche Abnahme beobachtet werden konnte. CGI-S CGI Symptomschwere Die CGI Schwere nahm über die Zeit signifikant ab. Die CGI Schwere unterschied sich nicht zwischen Ziel- und Kontrollgruppe.	Randomisierung Doppelte Verblindung Placebo-kontrollierte Studie Akademie-bezogene Institution Power Kalkulation	Zuordnungsbias. Die Methode der Geheimhaltung wurde nicht beschrieben. Der Erfolg der Verblindung wurde nicht bewertet. Hohe Drop-Out Rate ($\geq 20\%$). Outcome Kriterien sind nicht ausreichend klar. Unvollständige Outcome Daten (Keine ITT Analyse, nur Daten von Completern werden berichtet); CGI-S Endpunktwert nicht berichtet. Selektives Outcome Berichten ("reporting bias"): Remissionen werden nicht berichtet. Ein beträchtlicher Teil der Daten wird nur in Form von Graphiken und nicht im Text beschrieben. Kleine Stichprobe. Relativ kurze Behandlungsdauer und kurzes Follow-up. Die Dauer der SRI-Behandlung vor

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>Die Zeit x Gruppe Interaktion zeigte, dass die CGI Schwere signifikant über die Zeit hin zwischen Ziel- und Kontrollgruppe abnahm. Betrachtet man die Gruppen getrennt, dann zeigen einzelne post hoc Analysen mit Bonferroni-Holm Korrektur der p-Werte, dass die CGI-Schwere sowohl in der Ziel- als auch in der Kontrollgruppe sich zum ersten Testzeitpunkt signifikant von der zum 2. und 3. Testzeitpunkt unterschied.</p> <p>Daher legen die post hoc Analysen nahe, dass gruppenunabhängig die CGI-Krankheitsschwere progressiv abnahm.</p> <p>CGI-I CGI improvements (Verbesserung) CGI improvement Werte änderten sich über die Zeit nicht signifikant zwischen Ziel- und Kontrollgruppe.</p>		<p>Versuchsbeginn wird nicht klar beschrieben (Es wird berichtet, dass eine Woche vor Studienbeginn und während der Studie die Patienten mit Standard-SSRI oder Clomipramin in therapeutischen Dosen für mindestens 12 aufeinanderfolgende Wochen behandelt wurden). Die Hinzufügung von Memantin zu SRI circa ab initio könnte die Ergebnisse vermischt haben.</p> <p>Gebrauch suboptimaler Dosen an Escitalopram und Clomipramin.</p> <p>Keine Beschreibung der Titrierung der Dosis von Memantin.</p> <p>In der Studie wird behauptet, dass nach Fällen mit hohen Y-BOCS-Werten gesucht wurde, aber Einschlusskriterien sind ein Baseline Y-BOCS von 21 oder mehr (moderater Wertebereich)</p> <p>Arm 1 MMN Y-BOCS zur Baseline, Mittelwert (SD) 28.86 (4.87); Arm 2, PLC, Y-BOCS zur Baseline, Mittelwert (SD) 28.13 (3.48). Die Autoren</p>

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
							<p>schreiben, dass die Stichprobe aus Patienten bestand, die zum ersten Mal in ihrem Leben an schwerer OCD litten. Typus, Häufigkeit, Länge und Art begleitender Psychotherapie wurden nicht beschrieben. Berichtet wird, dass die Patienten soziotherapeutische Bezüge bekamen und (psycho-therapeutischen) Kontakt mit Psychologen, Psychiatern und Krankenschwestern hatten; da hierzu keine Daten gesammelt wurden, bleibt unklar in welchem Ausmaß diese Bezüge sich positiv auf den Krankheits-verlauf ausgewirkt haben könnten. Subklinische Depression wurde nicht beurteilt (HAMD).</p>
<p>- TN: Teilnehmer; PLC: Placebo; HAMD: Hamilton Depression Scale; ITT: Intention to treat; *Kommentar: Der LoE in der ersten Säule repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung. Die hier beschriebene Studie ist eine schwache RCT (die zumindest auf 2b (2009) herabgestuft werden kann).</p>							

Tabelle: Studienlage: Medikations-Augmentation eines Serotoninwiederaufnahmehemmers (Fluvoxamin) *ab initio* bei Patienten mit moderater bis schwerer Zwangsstörung: Augmentierendes Agens: Ondansetron

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Heidari et al. (2014) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Iran	Randomeisierte kontrollierte Studie Double-Blind	TN Randomisiert, n=46	<p>Arm 1 (Intervention): Ondansetron 8 mg täglich zusätzlich zu Fluvoxamin 100 - 200 mg täglich ab initio für 8 Wochen</p> <p>Randomisiert n=23</p> <p>Drop-outs (Zustimmung zurückgezogen) n=1</p> <p>Completers n= 22,</p> <p>Analysiert n=23</p> <p>Arm 2 (Vergleich): Placebo zusätzlich zu Fluvoxamin 100 - 200 mg täglich ab initio für 8 Wochen</p> <p>für 8 Wochen (verblindet)</p> <p>TN randomisiert n=23</p> <p>Drop-outs (Zustimmung zurückgezogen) n=1</p>	<p>Primärer Outcome:</p> <p>Y-BOCS Gesamtwertveränderung zwischen Beginn und Ende nach 8 Wochen</p> <p>Baseline Y-BOCS Gesamtwerte unterscheiden sich nicht zwischen beiden Gruppen [MD (95% CI) = 0.27 (-1.7, 2.2), t(42)=-0.282, P=0.779.].</p> <p>Messzeitpunkt nach 2 Wochen: Kein Gruppenunterschied in den Reduktionen.</p> <p>Ab Woche 4 und danach signifikante Reduktionen in Arm 1 gegenüber Arm 2 (=Placebo) Gruppe.</p> <p>Zu Studienende (8. Woche) zeigte die Arm 1 Gruppe eine YBOCS-Verminderung um 14.45 Punkte, die Arm 2 Gruppe nur um 8.95 Punkte.</p> <p>Partielle Response (definiert als ≥25% Reduktion im Y-BOCS Wert).</p> <p>Zu Woche 8 erfüllten 21 (95.45%) Patienten der Ondansetron-Gruppe und 8 (36.37%) der Placebogruppe die Kriterien für eine partielle Response.</p>	<p>Mittelgroße Patientenzahl</p> <p>Randomisierung</p> <p>Geheimhaltung der Placebo-Kontrolle, verblindete Rater,</p> <p>ITT-Analyse (LOCF),</p> <p>Niedrige Drop-out Rate.</p> <p>Power Kalkulation erfolgt.</p> <p>Überprüfung der Adhärenz ist erfolgt</p>	<p>Stichprobe nicht allzu groß.</p> <p>Augmentation von SRI (Fluvoxamin) mit Ondansetron ab initio mag die Ergebnisse konfundiert haben.</p> <p>Kurze Dauer der aktiven Phase (8 Wochen) und Follow-up..</p> <p>Suboptimale Behandlung mit SRI (Fluvoxamin) hinsichtlich Dauer (4 Wochen Fluvoxamin 100 mg täglich und dann weitere 4 Wochen Fluvoxamin 200 mg täglich) und Dosis (bis zu 200 mg täglich).</p> <p>Keine Beurteilung mittels CGI.</p> <p>Keine Abschätzung der Angstsymptome (nicht bezogen auf OCD) und depressiver Symptome.</p> <p>Compliance wurde nicht mittels Blutanalyse der Medikation untersucht.</p> <p>Keine explizier Ausschluss von Horten als einziger Manifestation von OCD.</p>

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
				Completers n=22 Analysiert n=23	<p>Vollständige Response (≥35% Reduktion im Y-BOCS Wert): Arm 1: 19 (86.37%), Arm 2: 7 (31.8%) Patienten.</p> <p>Remission (Y-BOCS Gesamtwert ≤16): 14 (63.64%) in Arm 1 und 6 (27.28%) in Arm 2 [$\chi^2(1) = 0.015$, RR (95% CI) = 0.500 (0.272, 0.919)].</p> <p>Sekundäre Outcomes: Y-BOCS Obsession Subskala: 8.45 Punkte Reduktion am Ende in Arm 1 gegenüber 4.5 Punkte in Arm 2. Compulsion Subskala: 6.55 versus 4.45.</p> <p>Y-BOCS Adverse Effekte: 8 AEs, die sich nicht zwischen den Gruppen unterschieden.</p>		<p>Zahl, Länge und Response vorangegangener Medikationsversuche wurden nicht erwähnt.</p> <p>Die Ergebnisse können nicht auf SRI-Resistente Patienten generalisiert werden.</p> <p>Höherer Anteil an Frauen.</p>
<p>TN: Teilnehmer; 95% (CI) Konfidenzintervall; SRI: Serotoninwiederaufnahmehemmer; MDD: Major depressive disorder; YBOCS, Yale–Brown Obsessive Compulsive Scale; YBOCS-SR, YBOCS-Self-rating; HAMD-24, Hamilton Depression Rating Scale – 24-item; BDI-II, Beck Depression Inventory – II; HAMA-14: Hamilton Anxiety Rating Scale – 14-item; Zung-SAS: Zung Self-Administered Scale; CGI-S, Clinical Global Impression – Severity; PGI: Patient Global Impression; OCD: Zwangsstörung.. *Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.</p>							

Tabelle: Studienlage: Augmentation weiter geführter SSRI-Behandlung mit Ashwagandha (*Withania somnifera*) (Fixe Dosis) versus Placebo bei Patienten mit Zwangsstörung

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Jahanbakhsh et al. (2016) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Iran	Randomisierte kontrollierte Studie	<p>Patienten gescreened für Aufnahmekriterien, n=52. Patienten vor Aufnahme ausgeschlossen, n=20. Patienten, die zufällig zugeordnet wurden (n=32):</p> <p>Arm 1 Behandlung mit Ashwagandha (plus Standardtherapie) (n = 15) oder Arm 2 Placebo (n = 17)</p> <p>Arm 1 Ashwagandha Patienten aufgenommen (n = 15) Arm 1 Drop-out Rate 0% (n = 0); Arm 1 Drop-out wegen adverser Ereignisse/events [AEs]: 0 Arm 1 Completer (n = 15) Arm 1 Analysiert (n = 15)</p> <p>Arm 2 Placebo (plus Standardtherapie) Patienten aufgenommen (n = 17) Arm 2 Drop-out Rate 11,76% (n = 2)</p>	<p>Arm 1 Behandlung mit Ashwagandha für 6 Wochen</p> <p>Arm 2 Behandlung mit Placebo für 6 Wochen</p>	<p>Primäre Outcomes: Y-BOCS Gesamtwerte:</p> <p>Zur Baseline war der Median des Y-BOCS Wertes 26 (14–40) in der behandelten und 18 (11–33) in der Placebogruppe. Am Ende des Versuchs waren der Median des Y-BOCS Wertes in den behandelten und Placebogruppen 14 (4–40) und 16 (10–31). Die Veränderung des Y-BOCS Wertes wurde zwischen Baseline und sechster Woche in beiden Gruppen verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass der Y-BOCS Wert in der behandelten Gruppe um 8 reduziert war, in der Placebogruppe aber nur um 2 ($P < 0.001$). Die Ergebnisse blieben signifikant, wenn sie mit dem LOCF intention-to-treat approach analysiert wurden (between group difference $P = 0.004$).</p> <p>Sekundärer Outcome:</p> <p>Angststörungen sanken von Baseline zu Studienende von 46.7% auf 33.3% (nicht signifikant). Dysthymie blieb gleich: jeweils 13.3%.</p>	Randomisierung, Verblindung; ITT Analyse.	<p>Kleine Patientenzahl. Keine Info über die aktuelle Therapie mit SSRI Keine längere Verlaufsanalyse (mangelnde Outcome Kriterien. Fehlende Beurteilung der Funktionalität Unvollständige Verblindung Keine Geheimhaltung der Randomisierung</p>

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
			Arm 2 Drop-out wegen AEs: 0 Arm 2 Completer ($n = 15$) Arm 2 Analysiert ($n = 17$) Dauer der Behandlung und Studie: 6 Wochen				
AE: Adverses Ereignis. * Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung. -							

Tabelle: Studienlage: Behandlung unmedizinierter Patienten mit Zwangsstörung mit **Nabilon versus Nabilon plus EX/RP (eine Pilotstudie)**

Studie (LoE)	Land	Studien-typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Kayser et al. (2020) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	USA (Out-patienten)	Randome-sierte kontrol-lierte Pilot Studie	Randomisiert, n=15 Completer, n=11 Drop-outs, n=4 (26,67%) n=3 (20%) gaben nach einer einzelnen Dosis Medikation auf, u.z. wegen zunehmender Angst, die 12 bis 24 Stunden anhielt. (nur Nabilon, n = 1; Nabilon + EX/RP, n = 2) Nach diesen Rückzügen modifizierten die Autoren den Dosisplan, so dass zukünftige Teilnehmer mit einer Dosis von 0.25 bis 0.5 mg zweimal täglich und graduell auftitriert zu 1 mg zweimal täglich während der ersten anderthalb Wochen bekamen. Mit dieser Dosierungsstrategie zogen sich keine weiteren Teilnehmer zurück.	Arm 1: (Intervention) Nabilon allein Arm 2: (Vergleich) Nabilon + EX/RP (Exposure/Response Prevention Therapy) für 4 Wochen Follow up für zusätzliche 4 Wochen. Gesamtdauer - 8 Wochen	Angepasst an die Baseline YBOCS Werte erbrachte eine 1-Weg-Kovarianzanalyse einen signifikanten Effekt der behandelten Gruppe auf die Veränderung im YBOCS Wert (F1,8 = 16.81, P = 0.005); hierbei zeigte die Nabilon + EX/RP Gruppe eine signifikant größere Veränderung als die Gruppe mit Nabilon allein (Mittelwerte [SE], 11.3 [1.6] vs. 2.7 [1.4]). Es gab keine signifikanten Unterschiede in den HDRS-17 oder Depression Anxiety Stress Scale Werten zwischen Woche 0 und Woche 4 (alle P Werte > 0.1). Nach 1 Monat Follow-up (Woche 8), 1 Teilnehmer in der Nabilon allein-Gruppe began mit der Einnahme eines selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmers; keiner hatte Psychotherapie erhalten. Alle Teilnehmer in der Nabilon + EX/RP Gruppe blieben unmediziniert und bekamen keine zusätzliche Psychotherapie. Zu Woche 8 waren die YBOCS Werte der Nabilon allein Gruppe 24.2 (5.5) und die der Nabilon + EX/RP Gruppe 15.8 (4.6). Adverse Ereignisse (AEs): Es gab keine schwerwiegenden AEs. Zu Woche 1 wurden registriert: trockener Mund (n = 9), Nervosität (n = 8), Schläfrigkeit (n = 7), Konzentrationsschwierigkeiten (n = 4),	Randomisierung. Akademische Institution. Verhaltenstherapie-protokoll,	Wenig Teilnehmer Single-Blinded Keine Placebo-Gruppe Keine Beschreibung der Methode von Geheimhaltung der Randomisierung Hohe Drop Out Rate nach Nabilon entsprechend dem Eingangsprotokoll

Studie (LoE)	Land	Studien- typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
			<p>Ein weiterer Teilnehmer wurde von der Studie ausgeschlossen wegen großer Inkonsistenzen zwischen seinen verbalen und schriftlichen Selbstangaben.</p> <p>Elf (11) Teilnehmer schlossen das Studienprotokoll ab (Nabilon allein, n = 6; Nabilon + EX/RP, n = 5).</p>		<p>Desorientierung (n = 4), und Vergesslichkeit (n = 4). Ähnlich in Woche 4: trockener Mund (n = 5), Vergesslichkeit (n = 5), Desorientierung (n = 4) und Konzentrationsschwierigkeiten (n = 3). Die meisten wurden als "leicht" eingestuft, keines als mehr den moderat.</p>		
<p>- TN Teilnehmer. EX/RP: EX/RP: Exposure/Response Prevention Therapy = Exposition mit Reaktionsbehinderungstherapie; HDRS-17: Hamilton Depression Rating Scale-17. *Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.</p>							

Tabelle: Studienlage: Augmentation von Expositionstherapie mit **Pregnenolon**

Studie (LoE)	Land	Studien-typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen																														
Kellner et al. (2016) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Deutschland	Randomeisierte kontrollierte Studie	<p>Patienten gescreened nach Aufnahmekriterien, n=40. Patienten ausgeschlossen, n=23 Patienten zufällig zugeordnet (n=17)</p> <p>Arm 1 Pregnenolon plus Expositionstherapie (n = 8) oder Arm 2 Placebo plus Expositionstherapie (n = 9)</p> <p>Arm 1 Pregnenolon plus Expositionstherapie Patienten aufgenommen (n = 8) Drop-out Rate 12,5 % (n = 1) Drop-out wegen Adverser Ereignisse (AEs) (n = 0) Completer (n = 7) Analysiert (n = 7)</p> <p>Arm 2 (Kontrolle) Placebo plus Expositionstherapie Patienten aufgenommen (n = 9) Drop-out Rate 0% (n</p>	<p>Arm 1 Pregnenolon 400 mg/d für 3 Tage plus Expositionstherapie bis zu 10 Wochen</p> <p>Arm 2 (Vergleich) Placebo PLUS Expositionstherapie bis zu 10 Wochen</p>	<p>Primäre Outcomes: Y-BOCS Gesamtwerte: <u>Baseline:</u> Y-BOCS Gesamtwerte unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen [MD = 28.1 ± 2.2 in Arm 1 und 25.4 ± 2.4 in Arm 2 (Placebo).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Arm 1 Baseline</th> <th>Arm 1 nach 1 M.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y-BOCS gesamt</td> <td>28.1 (2.2)</td> <td>18.7 (1.7)</td> </tr> <tr> <td>Y-BOCS obsession</td> <td>14.1 (1.6)</td> <td>9.3 (1.2)</td> </tr> <tr> <td>Y-BOCS com</td> <td>14.0 (1.4)</td> <td>9.4 (1.2)</td> </tr> <tr> <td>BDI</td> <td>23.3 (4.4)</td> <td>15.9 (1.9)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Arm 2 Baseline</th> <th>Arm 2 nach 1 M.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y-BOCS gesamt</td> <td>25.4 (2.5)</td> <td>16.1 (2.0)</td> </tr> <tr> <td>Y-BOCS obsession</td> <td>12.1 (1.8)</td> <td>8.2 (1.4)</td> </tr> <tr> <td>Y-BOCS com</td> <td>13.3 (1.6)</td> <td>7.9 (1.2)</td> </tr> <tr> <td>BDI</td> <td>20.2 (4.1)</td> <td>14.0 (3.8)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Es gab keinen signifikanten Behandlungseffekt (F(4,8) = 0.28, sig of F = 0.879) und auch keinen signifikanten Behandlungs x Zeit Effekt (F(4,8) = 0.45, sig of F = 0.767).</p> <p>BDI: Arm 1: 23.3 ± 4.4; Arm 2: 20.2 ± 4.1 <u>Nach 1 Monat:</u> Arm 1 (=Expositionstherapie plus Pregnenolon): 18.7 ± 1.7; Arm 2 (Expositionstherapie plus Placebo): 16.1 ± 2.0. BDI: Arm 1: 15.9 ± 1.9; Arm 2: 14.0 ± 3.8.</p>		Arm 1 Baseline	Arm 1 nach 1 M.	Y-BOCS gesamt	28.1 (2.2)	18.7 (1.7)	Y-BOCS obsession	14.1 (1.6)	9.3 (1.2)	Y-BOCS com	14.0 (1.4)	9.4 (1.2)	BDI	23.3 (4.4)	15.9 (1.9)		Arm 2 Baseline	Arm 2 nach 1 M.	Y-BOCS gesamt	25.4 (2.5)	16.1 (2.0)	Y-BOCS obsession	12.1 (1.8)	8.2 (1.4)	Y-BOCS com	13.3 (1.6)	7.9 (1.2)	BDI	20.2 (4.1)	14.0 (3.8)	<p>Randomisierung.</p> <p>Relativ niedrige Drop-out Rate (1 Person; unter 15%). Keine Drop-outs wegen Adverser Ereignisse.</p> <p>Erfolg der Verblindung der Patienten wurde überprüft.</p> <p>Akademische Institution.</p>	<p>1) Kurze Behandlungsdauer (insgesamt 10 Wochen).</p> <p>2) Keine Intention-to-Treat (ITT) Analyse.</p> <p>3) Sehr kleine Teilnehmerzahl</p> <p>4) Keine Beschreibung der Geheimhaltung der Randomisierung.</p>
	Arm 1 Baseline	Arm 1 nach 1 M.																																			
Y-BOCS gesamt	28.1 (2.2)	18.7 (1.7)																																			
Y-BOCS obsession	14.1 (1.6)	9.3 (1.2)																																			
Y-BOCS com	14.0 (1.4)	9.4 (1.2)																																			
BDI	23.3 (4.4)	15.9 (1.9)																																			
	Arm 2 Baseline	Arm 2 nach 1 M.																																			
Y-BOCS gesamt	25.4 (2.5)	16.1 (2.0)																																			
Y-BOCS obsession	12.1 (1.8)	8.2 (1.4)																																			
Y-BOCS com	13.3 (1.6)	7.9 (1.2)																																			
BDI	20.2 (4.1)	14.0 (3.8)																																			

Studie (LoE)	Land	Studien-typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
			=0) Drop-out wegen AEs (n= 0) Completer (n = 9) Analysiert (n = 9) Dauer der Behandlung und Studie: ca. 10 Wochen		Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen Arm 1 und Arm 2 hinsichtlich Y-BOCS-Werten BDI oder frühes Extinktionslernen. Sekundäre Outcomes: SUD = Subjektive Distressratingskala. Hier zeigte eine Varianzanalyse weder einen signifikanten Haupteffekt: $F(3,9)=1.22$, sig of $F=0.356$, time: $F(3,12)=2.67$, sig of $F=0.094$) noch einen signifikanten Behandlungs x Zeit Effekt: $F(3,12)=1.73$, sig of $F=0.213$). Adverse Ereignisse: Fatigue und Vertigo in 2 Teilnehmern von Arm 1 und Fatigue bei einem der Placebogruppe.		
*Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung. AE: Adverses Ereignis. BDI: Beck Depressions Inventar; M.: Monat.							

Tabelle: Studienlage: Lamotrigin versus Placebo hinzugefügt zu weiterlaufender Pharmakotherapie mit SSRI bei Patienten mit Zwangsstörung, die resistent gegenüber SRI (SSRI) sind

Studie (LoE)	Land	Studien-typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Khalkhali et al. (2018) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Iran (2 Orte, out-patients)	Randomisierte placebo-kontrollierte Studie	TN randomisiert, n=60 (Alter 16-60 Jahre) Gesamtdropouts, n= 7 (11,67%) Completer, n=53	<p>Arm 1: Lamotrigin bis zu 100 mg/d PLUS weitergeführte SRI für 12 Wochen</p> <p>TN aufgenommen (n=30) Drop-out (n=4, Nebenwirkungen (Hautausschlag), n=3, kein Interesse, n=1), 13,33%: Drop -out wegen AEs (n=3), 10% Completer, n=26 Analysiert, n=26</p> <p>Arm 2 (Vergleich): Placebo PLUS weitergeführte SRI für 12 Wochen</p> <p>TN aufgenommen (n=30) Drop-out (n=3, Noncompliance, n=1, kein Interesse, n=2), 10 % Completer, n=27 Analysiert, n=27</p>	<p>Primäre Outcome Maße: Veränderung der Y-BOCS Werte von Baseline zu Versuchsende (Woche 12) Y-BOCS-gesamt Y-BOCS Obsession Subskalenwert Y-BOCS Compulsion Subskalenwert</p> <p>Zur Baseline (Woche 0), gab es keine signifikanten Unterschiede im Y-BOCS Wert zwischen den beiden Gruppen (P = 0.07). Zum Endpunkt (Woche 12) wurden signifikante Unterschiede in den Obsession, Compulsion und Gesamt Y- BOCS Werten zwischen der Lamotrigin und der Placebogruppe gefunden (P= 0.01, 0.005 und 0.007).</p> <p>The mittleren Abnahmen in den Obsession-, Compulsion- und Gesamtwerten in der Lamotrigingruppe betragen 4.15, 4.50 und 8.73. In der Placebogruppe lagen die entsprechenden Werte bei 2.52, 2.56 und 5.07</p> <p>Andere Outcome Maße: Adverse Ereignisse (AEs)</p> <p>Die häufigsten AEs in der Lamotrigin- gruppe waren Beruhigung/Sedierung (4 Patienten, 20%), Fatigue (2 Pat., 10%), Kopfschmerz (2 Pat., 10%), und Hautausschlag (1 Pat., 5%). Diese Nebenwirkungen waren im Allgemeinen leicht und transient; beim Pat. mit Hautausschlag verschwand dieser nach Lamotriginabsetzung. Sieben von 16 Patienten erfuhren zumindest 1 AE (u.a. Nausea: n = 3, Kopfschmerz: n = 2, Beruhigung/Sedierung: n = 2.</p>	Randomisierung Power-kalkulation	<p>Neun (9) Patienten waren in der Lamotrigin- gruppe unter 31 Jahre alt und 7 in der Placebo-gruppe. Es wird nicht berichtet, wie viele Patienten zwischen 16 und 18 Jahre alt waren. Es gab keine Untergruppenanalyse hinsichtlich des Alters.</p> <p>Geheimhaltung der Zuordnung: nicht beschrieben.</p> <p>Der Erfolg der Verblindung wurde nicht beurteilt.</p> <p>Keine prospektive Beurteilung der Resistenz gegenüber SRI-Behandlung.</p> <p>Keine Beschreibung des Typus des verschriebenen weitergeführten SRI, das der Pat. während der Behandlung weiterhin einnahm.</p> <p>Wenig stringente Outcomekriterien</p> <p>Keine Beurteilung der Funktionalität</p> <p>Unvollständige Outcome Daten: unvollständige Beschreibung der Intention-to-treat (ITT/ LOCF) Analyse.</p> <p>Selektives Outcome Berichten</p>

Studie (LoE)	Land	Studien -typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
							<p>("reporting bias"): YBOCS Werte wurden nur für Baseline und für Woche 12 berichtet – nicht aber für Werte aus der Zeit dazwischen.</p> <p>Selektives Outcome Berichten ("reporting bias"): Komplette Response und Partielle Response wurden nicht berichtet. Remission wird nicht berichtet.</p> <p>Dokumentation der Protokollbefolgung fehlt.</p> <p>Keine Blutanalysen der Medikation zur Compliance-Bestätigung.</p> <p>Kurze Dauer der aktiven Phase und des Follow -ups.</p> <p>Suboptimale Dosis von Lamotrigin und der Versuchslänge mit Lamotrigin.</p> <p>Horten wurde als einzelnes Zwangssymptom nicht ausgeschlossen.</p> <p>Höherer Frauenanteil: Kein Kommentar zu möglichen Implikationen.</p>
<p>*Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung. AE: Adverses Ereignis; Pat.: Patienten; TN: Teilnehmer; YBOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale..</p>							

Tabelle: Studienlage: Behandlung von Zwangsstörung mittels Dextroamphetamin- oder Koffein-Augmentierung der weitergeführten Therapie mit SSRI oder SNRI

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Koran al. (2009) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	USA	Randomisierte kontrollierte Studie	<p>Patienten, die nach Einschlusskriterien gescreent wurden, n=84. Patienten, die vor Studienaufnahme ausgeschlossen wurden oder nicht teilnehmen wollten, n=60. Patienten, die zufällig zugeordnet wurden (n=24):</p> <p>Arm 1: Behandlung mit Dextroamphetamin (n = 12) oder Arm 2: Behandlung mit Koffein (n = 12)</p> <p>Arm 1 Drop-out Rate wegen Nichterreichen des gewählten Kriteriums (die nicht den Kriteriumswert von YBOCS >20% Reduzierung in 1. Woche erreicht hatten) 50 % (n = 6) Arm 1 Drop-out wegen adverser Ereignisse: 0. Arm 1 Completer (n = 5) [1 Pat. gab nach 2 Wochen wegen Symptomzunahme auf] Arm 1 analysiert (n = 6)</p>	<p>Arm 1 Behandlung mit Dextroamphetamin (d-A) für insgesamt 5 Wochen</p> <p>Arm 2 Behandlung mit Koffein für insgesamt 5 Wochen</p>	<p>Primäre Outcome Maße</p> <p>Die beiden Gruppen unterschieden sich zu Anfang nicht signifikant hinsichtlich Alter, YBOCS, MADRS, STAI. 6 der d-A-Gruppe und 7 der Koffeingruppe erreichten das YBOCS-Kriterium (-20% oder mehr).</p> <p>Nach 1 weiteren Woche gab es eine YBOCS-Abnahme von 21% (d-A) und 33% (Koffein).</p> <p>Das Kriterium einer vollständigen Antwort (YBOCS-Abnahme von mind. 35%) und ein CGI-Wert von 1 oder 2 wurde am Ende der 1. Woche von 4 (der 6) Pat. der d-A-Gruppe und von 5 Pat. (der 7) der Koffeingruppe erreicht.</p> <p>12 der 13 Pat. verbesserten sich im Verlauf weiter; einer der d-A-Gruppe verließ die Therapie wegen fehlendem Therapieerfolg. YBOCS Abnahmen waren in Woche 5 in der d-A-Gruppe 48% und in der Koffeingruppe 55%.</p> <p>STAI Werte nahmen am Ende signifikant in der d-A-Gruppe, nicht aber in der Koffeingruppe ab (P<.005).</p> <p>Sekundärer Outcome</p> <p>STAI Werte nahmen am Ende signifikant in der d-A-Gruppe, nicht aber in der</p>	<p>Randomisierung</p> <p>Doppelte Verblindung, die über Nachfragen des Untersuchers überprüft wurde.</p> <p>ITT Analyse. Akademische Institution.</p> <p>Pathologisches Horten wurde ausgeschlossen.</p>	<p>Keine Placebogruppe</p> <p>Sehr kleine Gruppen.</p> <p>Hohe Drop-out Raten</p> <p>Ergebnisse können nicht auf andere Populationen übertragen werden (nur Kaukasier)</p>

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
			Arm 2: Behandlung mit Koffein; aufgenommen ($n = 12$) Arm 2 Drop-out Rate 41,67 % ($n = 5$) Arm 2 Drop-out wegen adverser Ereignisse: 0. Arm 2 Completer ($n = 7$) Arm 2 analysiert ($n = 7$) Dauer der Behandlung und Studie: 5 Wochen		Koffeingruppe ab ($P < .005$).		
SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: Selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer; YBOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; STAI: (Spielberger) State-Trait Anxiety Inventory; CGI: Clinical Global Impressions Improvement Scale; Pat.: Patienten. * Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.							

Tabelle: Studienlage: Augmentation mit Quetiapin von weiterlaufender Behandlung mit SRI (SSRI oder CMI) bei Patienten mit Zwangsstörung , die nicht auf zumindest einen Medikationsversuch mit SRI ansprachen

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Kordon et al (2008), *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Deutschland	Randomisierte kontrollierte Studie	N=39	<p>Arm 1 (Intervention) Quetiapin, bis zu 400 mg-600 mg /d PLUS weitergeführter SRI (SSRI oder CMI) für 12 Wochen</p> <p>Arm 2 (Vergleich) Placebo PLUS weitergeführter SRI (SSRI oder CMI) für 12 Wochen</p>	<p>Veränderung in der Y-BOCS Wie durch eine Abnahme in den Gesamt-Y-BOCS Werten gemessen, zeigte eine ITT-LOCF Analyse, dass das Hinzufügen von Quetiapin keinen signifikanten Unterschied zu Placebo zu Studienende erbrachte, mit a einer mittleren Abnahme von 5.2 ± 5.4 bzw. 3.9 ± 4.9. Zu Ende der Behandlung hatten 6 Patienten (33.3%) in der Quetiapin-Gruppe und 3 Patienten (15%) in der Placebo-Gruppe eine mindestens 35% Abnahme in den Y-BOCS Werten (Fisher exact test, $P = 0.26$). Die Veränderung von der Baseline war statistisch signifikant von Woche 2 an innerhalb der Quetiapin-Gruppe und von Woche 4 an in der Placebo-Gruppe. Die Mittelwerte in der Y-BOCS Obsession-Subskala and in der Y-BOCS Compulsion Subskala nahmen über die Zei in beiden behandelten Gruppen ab, was eine Verbesserung in der Behandlungsperiode widerspiegelt. Es gab jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den behandelten Gruppen zu irgendeinem der Zeitpunkte</p>	<p>Randomisierung. Verwendung von Placebo. Double Blinded Studie. Daten zum frühen Ausstieg aus der Studie wurden genannt. ITT Analyse: Intention-to-treat (ITT), last-observation-carried forward (LOCF). Outcome-Kriterien nahe an der Definition und Operationalisierung des späteren Consensus (2016): mindestens 35% Y-BOCS Abnahme. Anwendung des HAM-D. Beschreibung von SSRI und CMI Versuchen (Dosis und Dauer). Sammlung der medizinischen Blutwerte um die die Medikamenten-Compliance zu erfassen. Studie an einem akademischen Center. Relative gleiche Repräsentanz der Geschlechter. OCD Patienten mit begleitenden Indizes einer eher naturalistischen Stichprobe.</p>	<p>Keine Beschreibung der Randomisierungsmethode. Keine detaillierte Beschreibung der Verblindung. Keine Beschreibung der identischen Pillen. Keine Evaluation der erfolgreichen Verblindung. Die Nebeneffektprofile der untersuchten Stoffe sind sehr unterschiedlich, was die Verblindung schwierig gemacht haben kann. Geheimhaltung der Zuordnung: Keine Beschreibung der Geheimhaltungsmethode. Hohe Drop-out Rate (>20 % in der Quetiapin-Gruppe) Nutzung der LOCF Methode, um für Teilnehmer zu kontrollieren, die den Versuch früh verließen, was eine imperfekte Methode darstellt. Sie setzt voraus, dass ein Teilnehmer, der den Versuch vorzeitig verließ, keine Chance auf Veränderung in seinem Zustand gehabt hätte, wenn er im Versuch geblieben wäre. Diese Annahme ist offensichtlich falsch. Retrospektive Bewertung der Response auf die SRI Behandlung. Keine Information über Anzahl fehlgeschlagener</p>

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					Globale Behandlungs-Response—CGI Nach einer ITT-LOCF Analyse, Quetiapin Zufügung erbrachte keinen signifikanten Unterschied zu Placebo zu Studienende (CMH test, P = 0.95). 4 der 18 Patienten (22%) in der Quetiapingruppe galten als stark verbessert, während in der Placebogruppe 6 Patienten (30%) als stark verbessert eingestuft wurden. [Keiner der Patienten war sehr stark verbessert.]		medizinischer Versuche. Kein Ausschluss von Horten als alleinige Manifestation von OCD. Anzeichen für eine höhere Komorbidität: Die meisten Teilnehmer hatten zumindest 1 komorbide Störung (Mittelwert: 1.2), wie affektive, Angst, oder Persönlichkeitsstörung. Relativ kleine Stichprobe.
- TN Teilnehmer *Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formalen initialen LoE ohne Herabstufung. CMI: Clomipramin; SRI: Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; OCD: Obsessive-Compulsive Disorder (= Zwangsstörung).							

Tabelle: Studienlage: Behandlung von Patienten mit Zwangsstörung mit mittlerer und schwerer Ausprägung mit Risperidon oder Olanzapin zusätzlich zu SSRIs.

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Maina et al. (2015) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Italien	Randomeisierte kontrollierte Studie	<p>Patienten, die entsprechend den Aufnahmekriterien gescreent wurden: 110. Patienten, die vor Aufnahme ausgeschlossen wurden: 14. Patienten, die zufällig zugeordnet wurden: n=50:</p> <p>Arm 1: Behandlung mit SSRIs und Risperidon n = 25 oder Arm 2 Behandlung mit SSRIs und Olanzapin n = 25. Arm 1 Risperidon aufgenommene Pat. n = 25</p> <p>Arm 1 Drop-out rate 12% (n = 3); Arm 1 Drop-out wegen Nebenwirkungen: 0 Arm 1 Completer n = 22 Arm 1 analysiert n = 25</p> <p>Arm 2: Olanzapin Patienten aufgenommen n =25 Arm 2 Drop-out rate 16% n =4 Arm 2 Drop-out wegen Nebenwirkungen: 0 Arm 2 Completer n = 21</p>	<p>Arm 1 Behandlung mit SSRI und Risperidon über 8 Wochen</p> <p>Arm 2 Behandlung mit SSRI und Olanzapin über 8 Wochen</p>	<p>Primary Outcomes: Y-BOCS Werte: Patienten beider Gruppen zeigten eine signifikante Verbesserung über die 8-wöchige Studiendauer (paired t-test für den mittleren Y-BOCS Gesamtwert t=7.588, df=21, p<.001 für die Risperidongruppe und t=7.456, df=20, p<.001 für die Olanzapingruppe). Die YBOCS Obsessions- und Compulsions Subskalen zeigten in beiden Gruppen eine signifikante Verbesserung zu Woche 8 im Vergleich zur Baseline (paired t-test for mean YBOCS obsession subscore: t=6.933, df=21, p<.001 for the risperidone group and t=7.136, df=20, p<.001 für die Olanzapingruppe; paired t-test for mean YBOCS compulsion subscore: t=6.580, df=21, p<.001 für die Risperidongruppe und t=6.400, df=20, p<.001 für die Olanzapin- gruppe).</p> <p>Die Analyse der CGI-S Werte erbrachte ähnliche Ergebnisse (paired t-test t=7.022, df=21, p<.001 für die Risperidongruppe und t=7.707, df=20, p<.001 für die Olanzapingruppe).</p> <p>Adverse Ereignisse (AEs):</p> <p>Insgesamt wurden AEs von 52% (13/25) der Patienten, die Risperidon erhielten und von 64% (16/25) der Patienten, die Olanzapin erhielten, berichtet (Prozentwerte schließen auch drop-out Patienten [wegen AEs oder nicht-Compliance] ein). Häufigste AEs waren Anspannung, Unruhe, Rigidität, Nausea, Wasserlassenstörungen, orthostatischer Schwindel, Gewichtszunahme, Amenorrhoe). Obwohl zwischen den Gruppen die</p>	Randomisierung, Verblindung, ITT	<p>1) Single-blind Design;</p> <p>2) Kein Placebo-Arm.</p> <p>3) Kleine Stichprobe und Fehlen einer a priori Powerkalkulation.</p> <p>4) Hoher Baseline YBOCS Gesamtwert der Stichprobe: die Stichprobe mag nicht repräsentativ sein für behandlungsresistente OCD Patienten.</p>

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
			<p>Arm 2 Analysiert: $n = 25$</p> <p>Dauer der Behandlung und Studie: 8 Wochen</p>		<p>Patientenanteile mit AEs zahlenmäßig nicht differierten, unterschieden sich die Profile der AEs signifikant. Für Gewichtszunahme als Symptom ergab sich in der Risperidongruppe eine Zunahme von 0.77 ± 2.16 kg (1.9-6.6), während in der Olanzapingruppe die Zunahme 2.80 ± 3.10 (2.6 - 8.9) betrug; diese Differenz war statistisch signifikant ($t=2.685$, $df=48$, $p=.010$).</p>		
<p>* Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung. OCD: Zwangsstörung. SSRI: Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer.</p>							

Tabelle: Studienlage: Behandlung von Patientent mit SRI-resistenten Zwangsstörungen mittels Memantine als augmentierende Medikation zu weitergeführter SRI-Therapie SRIs.

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Modarresi et al. (2018) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Iran	Randomeisierte kontrollierte Doppelblinde Studie	<p>Patienten, die für Aufnahmekriterien gescreened wurden, n=58. Patienten, die vor Aufnahme ausgeschlossen wurden, n=26. Patienten, die zufällig zugeordnet wurden n=32</p> <p>Arm 1 Behandlung mit Memantine [zusätzlich zu weitergeführter SRI-Therapie] (n = 16) oder Arm 2 Placebothherapie [zusätzlich zu weitergeführter SRI-Therapie] n = 16</p> <p>Arm 1 Memantine Patienten aufgenommen (n = 16) Arm 1 Memantine Drop-out Rate 6,25% (n = 1) Arm 1 Drop-out wegen adverser Events/Ereignisse [AEs] (unbekannt, welche Faktoren zum Drop-out führten) Arm 1 Completer (n =15) Arm 1 Memantine analysiert (n = 15)</p> <p>Arm 2 Kontrolle Placebo-Patienten</p>	<p>Arm 1 Behandlung mit Memantine [zusätzlich zu weitergeführter SRI-Therapie] für 12 Wochen</p> <p>Arm 2 (Vergleich) Placebo-Behandlung [zusätzlich zu weitergeführter SRI-Therapie] für 12 Wochen</p> <p>Memantinegabe: 2x10 mg /täglich</p>	<p>Primäre Outcomes: Y-BOCS Gesamtwerte: (erster Wert: Memantine Gruppe, zweiter Wert: Placebo-Gruppe):</p> <p>Y-BOCS total Baseline 33.93 ± 3.56 33.47 ± 3.29 Woche 4 33.8 ± 3.63 33.67 ± 3.22 Woche 8 28.13 ± 3.93 33.67 ± 2.92 Woche 12 20.00 ± 2.56 33.53 ± 3.16</p> <p>ANOVA: Zeit: F(2.1,57.9) = 191.0, p < 0.001, η² = 0.87 (L) Gruppe: F(1,28) = 16.5, p < 0.001, η² = 0.37 (L) Zeit x Gruppe: F(2.1,57.9) = 189.8, p < 0.001, η² = 0.87 (L)</p> <p>Ebenso waren die Y-BOCS Subskalenwerte für Obsession und Compulsion nach 12 Wochen für die Memantine-Gruppe, aber nicht für die Placebo-Gruppe hochsignifikant gesunken.</p> <p>Sekundärer Outcome:</p> <p>Behandlungs-Response (definiert als Y-Gesamt-BOCS Verminderung um >35%:</p> <p>11 Patienten der Memantine-Gruppe erreichten diese Verminderung, kein Patient der Kontrollgruppe (nach 12 Wochen Behandlung).</p>	<p>Randomisierung, Verblindung; Akademische Institution Studie Power Kalkulation Relativ niedrige Drop-out Rate Ende Definition der SRI-Resistenz (Niedrige Drop-out Rate).</p>	<p>Erfolg der Verblindung wurde nicht untersucht. Risikoeines Bias hinsichtlich Geheimhaltung der Verblindung Unbekannt. Keine ITT Analyse. Outcome Kriterien waren nicht stringent genug. Selektives Outcome Berichten ("reporting bias"): Remission wurde nicht definiert oder berichtet. Partielle Response wurde nicht berichtet, Kurze Dauer des Follow-up. Nur retrospektive Beurteilung der SRI-Resistenz. Funktionalität nicht beurteilt (z.B. CGI-I. Horten als Einzelsymptom</p>

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
			<p>aufgenommen ($n = 16$) Arm 2 Placebo Drop-out Rate 6,25% ($n = 1$) Arm 2 Placebo Drop-out wegen AEs (<i>unbekannt, nicht spezifiziert</i>) Arm 2 Placebo Completer ($n = 15$) Arm 2 Placebo analysiert ($n = 15$)</p> <p>Dauer der Behandlung und Studie: 12 Wochen</p>				<p>wurde nicht ausgeschlossen.</p> <p>Dokumentation der Protokollbefolgung fehlt.</p> <p>Keine Beurteilung von subklinischen Symptomen oder Depressions- oder Angstsymptomen, die nicht auf eine Zwangsstörung bezogen sind.</p> <p>Kleine Stichprobe;</p> <p>Patienten mit anderen / zusätzlichen psychiatrischen Störungen wurden ausgeschlossen</p> <p>Adverse Ereignisse wurden nur erfragt, nicht psychometrisch getestet.</p>
<p>CGI-I, CGI-S: Clinical Global Impression Scales – Severity and – Improvement; GHQ: General Health Questionnaire; HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale; MADRS: Montgomery–Asberg Depression Rating Scale. *Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.</p>							

Tabelle: Studienlage: Sertralin versus Escitalopram bei Patienten mit Zwangsstörung

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Mowla et al. (2018) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Iran	Randomisierte kontrollierte Studie	TN gescreened entsprechend Aufnahmekriterien, n=69 TN ausgeschlossen, n=12 (erfüllten nicht die Einschlusskriterien, n=12) TN randomisiert, n=57; Gesamt Drop-outs, n=16, 28,07%	Arm 1: Escitalopram bis zu 30 mg/d (mittlere Dosierung von Escitalopram war 22.3 mg/d, Bereich 10–30 mg/d für 12 Wochen TN aufgenommen (n=28) Drop-out (n=8), 28,57 % Zu Woche 4 verloren, (n=6) (Zustimmung entzogen (n=4) Kopfschmerzen (n=1), Nausea (n=1)) Zu Woche 8 verloren, (n=2) Sexuelles Problem (n=1) Nausea (n=1)) Drop-outs wegen AEs: n=4, 14, 29% Completer, n=20 Analysiert, n=20 Arm 2: Sertralin bis zu 300 mg/d (Mittlere Dosierung -168.9 mg/d, Bereich 50–300 mg/d). 12 Wochen TN aufgenommen (n=29) Drop-out (n=8), 27,58 % Verloren zu Woche 4 (n=7) (Zustimmung	Primäre Outcome Maße: Unterschied in der Y-BOCS Gesamtwertveränderung von der Baseline zu Versuchsende zwischen beiden Gruppen. Beide Studiengruppen zeigten eine signifikante Abnahme der YBOCS Werte zu Woche 12. Kein signifikanter Unterschied wurde zwischen den Escitalopram- and Sertralingruppen entdeckt (P= 0.861). Die Ergebnisse dieser Studie erbrachten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit einer Abnahme von über 34% im YBOCS Gesamtwert. Insgesamt zeigten in der Escitalopramgruppe 15 (70%) und in Sertralingruppe 16 (76.19%) Patienten eine Abnahme um mehr als 34% im mittleren YBOCS Wert zu Versuchsende. Dieses Verbesserungsverhältnis war zwischen den beiden Gruppen nicht statistisch unterschiedlich (P= 0.531). Sekundäre Outcome Maße: Der Effizienzindex der Clinical Global Improvement (CGI-2) Skala wurde zu Studienende angewandt. Beide Gruppen zeigten einen ähnlichen Index in der klinischen Verbesserung [Clinical Global Improvement (CGI-2) (P= 0.347)]. Vollständige Response Raten (>34% Reduktion im Y-BOCS Wert) Die Ergebnisse dieser Studie erbrachten keinen signifikanten Unterschied zwischen	Akademische Institutionsstudie Randomisierung Während der Studie waren keine begleitenden psychologischen Interventionen erlaubt.	Fehlender Placebo-Arm. Keine Geheimhaltung der Zuordnung. Erfolg der Verblindung wurde nicht geprüft. Hohe Drop-out Rate (Follow-up Verluste/Missed Cases). Unvollständige Outcome Daten: ITT [Intention-to-treat] Analyse wurde nicht durchgeführt. Selektiver Outcome-Bericht (reporting bias): Remission und Partielle Response werden nicht berichtet. Outcome Maße nur zu Baseline und Versuchsende – keine Messungen dazwischen. Suboptimales Follow-up mit SSRI, insbesondere mit Escitalopram: Vorangegangene Medikationsversuche wurden nicht beschrieben. Es ist unklar, ob vorangegangene Versuche adäquat gewesen waren in Hinsicht auf Medikationstypus,

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
				zurückgezogen (n=4) Insomnie (n=1) Dyspepsie (n=2)) Verloren zu Woche 8 (n=1) (Nausea (n=1)) Drop-outs wegen AEs: n=4, 13.79% Completer, n=21 Analysiert, n=21	den Gruppen, was die Anzahl der Patienten mit einer >34% im YBOCS Gesamtwert angeht. Insgesamt zeigten in der Escitalopramgruppe 15 (70%) und in der Sertralingrouppe 16 (76.19%) Patienten eine mehr als 34%ige Abnahme im mittleren YBOCS Wert zu Versuchsende (nicht signifikant zwischen den Gruppen P= 0.531).		Dauer und Dosierung der Anwendung. Es ist unklar, ob die Stichprobe eine behandlungsresistente war oder nicht. 10) Höhere Frauenanteile in beiden Armen – keine Kommentierung möglicher Implikationen. Horten als die einzige Manifestation von OCD wurde nicht ausgeschlossen. Es ist unklar, ob die Behandlungsvorgeschichte durch den überweisenden Kliniker oder die Krankenakte bestätigt wurde. Dokumentation der Protokollbefolgung fehlt. Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt. Kleine Patientenzahl. Der Altersbereich der Patienten wird nicht angegeben (nur Mittelwert und Standardabweichung).
<p>TN: Teilnehmer; AE: Adverse Ereignisse; OCD: Obsessive-Compulsive Disorder / Zwangsstörung. *Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.</p>							

Tabelle: Studienlage: Medikamentöse Augmentation weiterlaufenden Sertralingabe bei Patienten mit behandlungsresistenten Zwangsstörungen: Augmentierendes Agens: Pregabalin (PRG)

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen																																				
Mowla et al. (2019) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Iran	Randomeisierte kontrollierte Studie	<p>Patienten randomisiert, n= 56</p> <p>Arm 1: TN mit Sertralin + PRG: 28 Drop-out Rate zu Woche 4: n=4 Drop-out Rate zu Woche 8: n=2 Drop-out Rate zu Woche 12: n=1 TN analysiert: n=22 Drop-out Rate, gesamt: 6 = 21,4%</p> <p>Arm 2: TN mit Sertralin + Placebo: 28 Drop-out Rate zu Woche 4: n=4 Drop-out Rate zu Woche 8: n=2 (Tippfehler im Flow-Diagramm) Drop-out Rate zu Woche 12: n=2 TN analysiert: n=20 Drop-out Rate, gesamt: 6 = 28,6%</p>	<p>Arm1 (Intervention) weiterlaufendes Sertralin Mean 256.5mg/d (Bereich 100–300mg/tgl. PLUS Pregabalin Mean 185.9 mg/tgl. (Bereich 75–225 mg/tgl.) für 12 Wochen</p> <p>Arm 2 (Vergleich) Weiterlaufendes Sertralin Mean 256.5mg/tgl. (100–300mg/tgl.) PLUS Placebo – 12 Wochen</p>	<p>Primäres Outcome Maß:</p> <p>Y-BOCS Werte.</p> <p>Y-BOCS Werte: Pregabalin Gruppe Placebogruppe p-Wert</p> <table> <tr> <td>Baseline:</td> <td>26.13±7.03</td> <td>26.85 ±</td> </tr> <tr> <td>4.34</td> <td>.84</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Woche 4:</td> <td>21.42 ± 4.43</td> <td>25.31 ±</td> </tr> <tr> <td>6.73</td> <td>.000</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Woche 8:</td> <td>14.58 ± 2.96</td> <td>22.05 !</td> </tr> <tr> <td>3.87</td> <td>.000</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Woche 12:</td> <td>8.81 ± 3.47</td> <td>17.63 ±</td> </tr> <tr> <td>4.22</td> <td>.000</td> <td></td> </tr> </table> <p>Es gab einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Zahl der Patienten mit einer Abnahme über 35% im Gesamt-Y-BOCS. Zu Studienende zeigten in der Pregabalingruppe 16 (57.14%) Patienten eine über 35%ige Abnahme, in der Placebogruppe aber nur 2 (7.14%) (chi² = 5.0, df = 1, p = 0). Die Pregabalingruppe zeigte eine gute Toleranz und Verträglichkeit des Medikaments.</p> <p>Adverse Ereignisse:</p> <table> <tr> <td></td> <td>PRG-Gruppe</td> <td>Placebogruppe</td> </tr> <tr> <td>Schwindel</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>0</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Schläfrigkeit</td> <td>4</td> <td>1</td> </tr> </table>	Baseline:	26.13±7.03	26.85 ±	4.34	.84		Woche 4:	21.42 ± 4.43	25.31 ±	6.73	.000		Woche 8:	14.58 ± 2.96	22.05 !	3.87	.000		Woche 12:	8.81 ± 3.47	17.63 ±	4.22	.000			PRG-Gruppe	Placebogruppe	Schwindel	1	0	Nausea	0	2	Schläfrigkeit	4	1	<p>Randomisierung Studie in akademischem Lehrkrankenhaus</p>	<p>Keine Beschreibung der Geheimhaltung der Randomisierung</p> <p>Relativ hohe Drop-out Rate</p> <p>Unvollständige Outcome Daten: Keine ITT Analyse, nur Daten über Completer berichtet Eher kleine Stichprobe.</p> <p>Fehlende Beurteilung der Funktionalität (z.B. CGI-I)</p> <p>Dauer des Follow-up war relativ kurz</p> <p>Keine prospektive Beurteilung der Sertralin Behandlungsresistenz.</p>
Baseline:	26.13±7.03	26.85 ±																																									
4.34	.84																																										
Woche 4:	21.42 ± 4.43	25.31 ±																																									
6.73	.000																																										
Woche 8:	14.58 ± 2.96	22.05 !																																									
3.87	.000																																										
Woche 12:	8.81 ± 3.47	17.63 ±																																									
4.22	.000																																										
	PRG-Gruppe	Placebogruppe																																									
Schwindel	1	0																																									
Nausea	0	2																																									
Schläfrigkeit	4	1																																									

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					Kopfschmerz 1 1		
- TN: Teilnehmer, Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale. Kommentar: Das LoE in der ersten Spalte repräsentiert das formale initiale LoE ohne Herabstufung							

Tabelle: Studienlage: Medikamentöse Augmentation weiterlaufenden SRIs (Serotonin Re-Uptake Inhibitor) bei Patienten mit behandlungsresistentem OCD: Augmentierendes Agens: Topiramate (TPM)

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Mowla et al. (2010) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Iran	Randomeisierte kontrollierte Studie	Patienten randomisiert, n= 49 Arm 1: Intervention: SSRI plus Topiramate (TPM) Aufgenommen TPM n=24, Completer TPM n=20, Drop-Outs n=4 (16,67%), Drop-Outs wegen unerwünschter Ereignisse (AEs) TPM=4 [gastrointestinale Beschwerden (n=2), Kopfschmerzen (n=1) und Gedächtnisprobleme (n=1)] (16,66%). Arm 2: Weiterlaufendes SSRI plus Placebo (PLC) – 12 Wochen. Aufgenommen PLC, n= 25, Completer PLC 21, Drop-Outs PLC=4 (16 %), Drop-Outs wegen unerwünschter Ereignisse (AEs) in PLC n=2 (8%).	Arm 1 (Intervention) weiterlaufendes SSRI (Fluoxetin, Citalopram oder Sertralin) PLUS Topiramate 100–200 mg/d (mittlere Dosierung von Topiramate 180.15 mg/d) für 12 Wochen Arm 2 (Vergleich) Weiterlaufendes SSRI (Fluoxetin, Citalopram oder Sertralin) plus Placebo – 12 Wochen	Primäres Outcome Maß: Y-BOCS Werte. Patienten, die Topiramate einnahmen, zeigten eine signifikante Verbesserung über die 12-wöchige Versuchsperiode (mittlerer Y-BOCS Gesamtwert zur Woche 12 (verglichen mit Baseline: P=.000). In der Placebogruppe verbesserte sich der Y-BOCS Wert jedoch nicht signifikant (P=.147). Die Patienten, die Topiramate erhielten, zeigten eine mittlere Abnahme um 32.0% im Y-BOCS Wert, verglichen mit einer Abnahme von 2.4% bei denen, die ein Placebo erhielten. Y-BOCS Schlusswert: Mittelwert (SD) – Arm 1 (TPM) 17,90 (4,3), Arm 2 PLC – Mittelwert (SD) 27,6 (5,4). Antwortrate (definiert als >25% Abnahme im Y-BOCS Wert): 12 Patienten der Topiramategruppe gegenüber 0 in der Placebogruppe wurden als Responder gezählt. Kein Teilnehmer der Placebogruppe wurde als Responder gezählt. Sekundäre Outcome Maße: Verglichen mit den Placebos zeigte die Topiramategruppe eine stärkere Verbesserung in allen Effizienzmaßen [Effizienzindex des CGI (P=.000, Z=3.317); Y-BOCS (P=.000, Z=3.423); HAM-D	Randomisierung Studie in einem akademischen Zentrum	1) Zuordnungs-bias. Zuordnungsverschleierung unvollständig beschrieben. 2) Unvollständige Outcome Daten: Keine ITT Analyse, nur Daten über Completer berichtet: CGI-S Wert zum Schlusspunkt nicht berichtet. 3) Selektives Berichten des Outcomes (reporting bias): Remission -nicht berichtet. Full Response (Rückgang des Y-BOCS um zumindest 35 %) - nicht berichtet. 4) Kleine Stichprobe. 5) Dauer des Versuchs und Medikationsdosis: unter 200 mg Topiramate pro Tag, Dauer des Versuchs nach

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>($P=.000$, $Z=3.354$).</p> <p>Effizienzindex für das Clinical Global Improvement (CGI) CG-I Schusspunkt Mittelwert (SD) Arm 1 TPM 2,10 (0,47), Arm 2 PLC 3,80 (0,45).</p> <p>Sicherheit und Tolerierbarkeit In der Topiramatgruppe waren die Rückzugsgründe wegen unerwünschter Nebeneffekte [gastrointestinale Störungen (n=2), Kopfweg (n=1) und Gedächtnisprobleme (n=1)]. In der Placebogruppe verließen 4 Patienten die Studie wegen Effizienzverlusten (n=2) und unerwünschter Nebenwirkungen (Kopfweg [n=1] und gastrointestinale Störungen [n=1]).</p>		<p>Topiramat-Titrierung 4-8 Wochen. 5) Begrenzter Bereich des SSR.: 6) Non-Response auf SSRI (weniger als 25% Abnahme des Y-BOCS Werts nach 12 Wochen Behandlung mit einem SRI von therapeutischer Dosierung), retrospektiv bestimmt. Kein Hinweis auf prospektive Bewertung oder Bestimmung der Non-Response auf SRI. 7) Kein Altersbereich der Teilnehmer, sondern nur deren mittleres Alter ohne die Standardabweichung zu nennen. Basierend auf den Ausbildungs-jahren mit einem Gruppenmittelwert von 12,2 (kein SD angegeben), schließen wir, dass alle Patienten mindestens 18 Jahre alt waren.</p>

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen

. *Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.

Tabelle: Studienlage: Medikationskombination von weiterlaufender SSRI (Selektivem Serotoninwiederaufnahmehemmer) – Fluoxetin, Citalopram oder Fluvoxamin bei Patienten mit behandlungsresistenter Zwangsstörung: Kombinationsagens: Duloxetin versus Sertralin

Studie (LoE)	Land	Studien- typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Mowla et al. (2010) *Level 1b(2009) Level 2 (2011)	Iran	Randomisierte kontrollierte Studie	<p>Patienten, die aufnahmefähig schienen, n=70</p> <p>Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, n=57</p> <p>Arm 1 Duloxetin plus SSRI Patienten randomisiert, n=30 Dropouts, n=6 (20%) Dropouts wegen Adverser Ereignisse (AEs), n=6 (20%) Completer, n=24 Analysiert, n=24</p> <p>Arm 2 Sertralin plus SSRI Patienten randomisiert, n=27 Dropouts, n=5 (18,52%) Dropouts wegen AEs, n=5 (18,52%)</p>	<p>Intervention versus Vergleich</p> <p>Arm 1 (Intervention) Duloxetin (20-60 mg, täglicher Mittelwert: 44,4 mg) PLUS weitergeführter SSRI (Fluoxetin, Citalopram, Fluvoxamin) für 8 Wochen</p> <p>Arm 2 (Vergleich) Sertralin (50-200 mg, täglicher Mittelwert 123.8 mg/d) PLUS weiterlaufender SSRI (Fluoxetin, Citalopram, Fluvoxamin) für 8 Wochen</p> <p>Dauer der Behandlung Arm 1 Duloxetin plus SSRI: 8 Wochen mit</p>	<p>Primäres Outcome Maß: Y-BOCS Werte: Beide Gruppen zeigten während der 8-wöchigen Studienperiode Verbesserungen (mittlerer Y-BOCS Gesamtwert zu Woche 8 im Vergleich mit Baseline: $P < 0.001$ & $P < 0.001$) ohne signifikanten Unterschied ($P = 0.861$).</p> <p>Diejenigen, die Duloxetin plus ihre initialen Medikationen erhielten, erfuhren eine mittlere Abnahme um 33.0% im Y-BOCS Wert; die Patienten, die Sertralin zu ihrer initialen Medikation zugefügt bekamen, erfuhren eine mittlere Abnahme von 34.5% im Y-BOCS Wert.</p> <p>Sekundäre Outcomes:</p> <p>Response-Rate (Abnahme um mehr als 25% des Y-BOCS Gesamtwerts): Fünfzehn Patienten in der Duloxetingruppe und 13 in der Sertralingruppe galten als Responder.</p>	<p>Randomisierung</p> <p>Studie in akademischem Zentrum</p>	<p>Fehlender Placebovergleich</p> <p>Kleine Probandenzahl</p> <p>Hohe Drop-out Rate, ausschließlich wegen AEs</p> <p>Unvollständige Outcome-Daten: Keine ITT Analyse, Daten werden nur von Completern berichtet: CGI-S Werte zu Studienende nicht berichtet</p> <p>Selektiver Outcome berichtet ("reporting bias"): Remission wird nicht berichtet.</p> <p>Komplette ("Full") Response (Reduktion im Y-BOCS um mindestens 35%) wird nicht berichtet.</p> <p>Es ist ist unklar, ob eine Geheimhaltung der Zuordnung</p>

Studie (LoE)	Land	Studien-typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
			Completer, n=22 Analysiert, n=22	Duloxetintitrierung; 6 Wochen unter stabiler Dosierung von Duloxetin Arm 2 Sertralin PLUS SSRI 8 Wochen mit Sertralintitrierung; 5 Wochen unter stabiler Dosierung von Sertralin	Sicherheit und Verträglichkeit: In der Duloxetingruppe waren die Rückzüge der Patienten auf gastrointestinale Störungen zurückzuführen (n = 4), oder auf Kopfschmerz, (n = 1) und Sexualproblem (n = 1). In der Sertralingruppe gab es einen Drop out von 5 Patienten wegen gastrointestinaler Störungen (n = 3), Kopfschmerz, (n = 1) und Sexualproblem (n =1).		erfolgte Kurze Studiendauer, die leicht den Duloxetinversuch bevorzugte: Arm 1 Duloxetin: 8 Wochen mit Duloxetintitrierung; 6 Wochen unter stabiler Dosierung von Duloxetin; Arm 2 Sertralin 8 Wochen mit Sertralintitrierung; 5 unter stabiler Dosierung von Sertralin. Follow- up war kurz. Befolgung der Medikation wurde nicht überprüft. Keine Blutanalyse hinsichtlich Medikation. Non-Response gegenüber SSRI (weniger als 25% Reduktion im Y-BOCS Wert nach 12 Behandlungswochen mit einem SRI in therapeutischer Dosierung) wurde retrospektiv überprüft. Keine Evidenz für eine prospektive Beurteilung der Non-Response gegenüber SRI. Keine Abschätzung von depressiven und Angstsymptome mittels BDI, BAI etc.
* Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung. AE: Adverses Ereignis; CGI-S: Clinical Global Impressions – Severity Scale; BDI: Beck Depressions-Inventar; BAI: Beck Angst Inventar.							

Tabelle: Studienlage: Aripiprazol versus Placebo zusätzlich zu weitergeführter Pharmakotherapie mit SRI (Serotonin-Wiederaufnahmehemmern) bei Patienten mit behandlungsresistenter Zwangsstörung (OCD)

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Muscatello et al. (2011) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Italien	Randomeisierte kontrollierte Studie	Aufgenommen, n=40 (Dropouts, n=10)	<p>Arm 1 (Intervention): Weiterlaufende SRI (SSRI oder CMI) PLUS Aripiprazol bis zu 15 mg tgl. für 16 Wochen TN aufgenommen (n=20) Vorzeitige Dropouts, n= 4 (20%). Completer, n=16</p> <p>Arm 2 (Vergleich): Weiterlaufende SRI (SSRI oder CMI) PLUS Placebo bis zu 15 mg tgl. für 16 Wochen TN aufgenommen (n=20), Vorzeitige Dropouts, n= 6 (30) Completer, n=14</p>	<p>Primäre Outcomes: Y-BOCS-Gesamtwert Y-BOCS Obsession Subskalenwert Y-BOCS Compulsion Subskalenwert HDRS</p> <p>Aripiprazol-Augmentation von SRIs reduziert obsessive, compulsive und affektive Symptome signifikant, nachgewiesen über Veränderungen in den Y-BOCS Werten (Obsessionen, P = 0.007; Compulsionen, P = 0.001, Gesamtwert, P < 0.0001) und HDRS-Werten (P = 0.006) am Ende des Versuchs (Woche 16).</p> <p>Am Ende der Studie ergab sich eine Abnahme im Y-BOCS Wert in den 16 Aripiprazol-behandelten Patienten mit einer mittleren Reduktion von 28.5% (SD, 26.5%). Intention-to-treat Analyse bestätigte die Verbesserung in den YBOCS Skalen und im Gesamtwert in der aktiven Gruppe zum Schlusspunkt.</p> <p>Responseraten (definiert als $\geq 25\%$ Reduktion im Y-BOCS Wert) 11 Patienten (68.7%) erzielten das Responsekriterium von 25% Verbesserung</p>	Akademische Institution Studie Randomisierung Double-Blinding ITT Analysen Kognitives Testen	Relativ kleine Stichprobe Gebrauch eines nicht so stringenten Kriteriums, um die Response auf Aripiprazol zu messen Mittlerer Dosisbereich für SRIs/Clomipramin Keine Geheimhaltung der Randomisierung Erfolg der Verblindung wurde nicht bewertet Unvollständige Outcome-Daten: Unklar, ob die ITT Analyse für alle Outcome-Messungen durchgeführt wurde Nutzung der LOCF

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>oder mehr im Y-BOCS Gesamtwert versus Baseline. Sieben von Ihnen (43.7% der Aripiprazol-Gruppe) hatte eine Reduktion zwischen 25% und 34%, was als Teilresponse definiert wurden kann entsprechend den von Pallanti et al. vorgeschlagenen Skalen, während 4 von ihnen (25% der Aripiprazol-Gruppe) eine Reduktion von 35% oder mehr im Y-BOCS Gesamtwert hatten, entsprechend einer Vollen Response („full response“). Clinical Global Impression Severity (CGI-S), CGI-S Werte zu Baseline waren höher in der Aripiprazol- als in der Placebogruppe ($\chi^2 = 9.602$, $P = 0.008$); eine signifikante Verbesserung zeigte sich in der Aripiprazolgruppe ($\chi^2 = 17.419$, $P = 0.002$) am Ende der Studie.</p> <p>Sekundäre oder weitere Outcome Maße Neurokognitives Funktionieren: der Wisconsin Card Sorting Test (WCST), der Verbal Fluency Task-Controlled Oral Word Association Test, der Stroop Color-Word Test. Hinsichtlich des kognitiven Funktionierens – gemessen durch den Stroop test, verbale Flüssigkeit und den WCST – verbesserte Aripiprazol-Augmentation von SRIs signifikant aufmerksamkeitsbezogene Resistenz gegenüber Interferenz (Stroop Wert, $P = 0.001$) und die Aufgabe „perseverative Fehler“ im WCST ($P = 0.015$) zu Woche 16. Bezüglich kognitiver Funktionen zeigte die Intention-to-treat Analyse keine Gruppenunterschiede zu Studienende; in der aktiven Gruppe blieb nur der Stroop Test statistisch signifikant.</p>		<p>Methode, um für Teilnehmer zu kontrollieren, die den Versuch früh verließen, was eine imperfekte Methode darstellt Hohe Drop-out Rate Selektiver Outcome berichten (“reporting bias”): Keine Remissions- raten, Den Patienten war die Einnahme einer Rettungsmedizin erlaubt – Lorazepam bis zu 3 mg/d für Insomnie oder Agitiertheit. Suboptimale Dosis von Aripiprazol (15 mg pro Tag) Horten als einziges Zwangsstörungssymptom war nicht ausgeschlossen. Dokumentation der Befolgung des Protokolls fehlt Prospektive Beurteilung der Non-Response auf SRI Subgruppenanalyse wurde nicht durchgeführt Keine Parallelversionen der kognitiven Tests</p>

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>Adverse Ereignisse/Events (AEs) Die Kombination Aripiprazol-SRIs/Clomipramin wurde generell gut toleriert. Häufigste AEs waren Ruhelosigkeit (7 Patienten, 43.7%) und Insomnie (2 Patienten, 12.5%); 1 Patient (6.3%) berichtete von Übelkeit. Diese Effekte waren generell leicht und transient. Keiner der Patienten berichtete über Gewichtszunahme als AE. Es gab keine klinisch signifikanten Veränderungen hinsichtlich Blutdrucks, Herzschlag, Atmungsfrequenz oder Temperatur, keine akuten extrapyramidalen Effekte oder Anfälle. Sechs der 14 Patienten erlebten mindestens 1 AE, obwohl sie Placebos bekamen. Diese AEs schlossen verschwommenes Sehen (n = 1), Kopfschmerz (n = 2), Insomnie (n = 1), Herzklopfen (n = 1) und Sedierung ein (n = 1).</p>		
<p>TN : Teilnehmer; CMI: Clomipramin; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; HDRS, Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. *Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formalen initialen LoE ohne Abwertung (Herabstufung).</p>							

Tabelle: Studienlage: Medikationsaugmentation eines Selektiven Serotonin Wiederaufnahmehemmers (Fluvoxamin) *ab initio* bei Patienten mit moderater bis schwerer Zwangsstörung: Augmentierendes Agens: Amantadin

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Naderi et al.2019 *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Iran	Randomisierte placebo-kontrollierte Studie	TN gescreened hinsichtlich Eignungskriterien, n=140. TN ausgeschlossen, n=34 (Erfüllten nicht die Einschlusskriterien, n=24, erfüllten Ausschlusskriterien, n=10) TN randomisiert, n=106; 6 Patienten zogen ihre Zustimmung zurück Drop-outs insgesamt, n=6 (5,7%). Arm 1: Fluvoxamin bis zu 200 mg /d [nur 100 mg/d während der ersten 28 Tage] PLUS Amantadin bis zu 100 mg/d für 12 Wochen TN aufgenommen (n=53) Drop-out (n=2; 3,8%) Completer, n=51	Arm 1 (Intervention): Fluvoxamin bis zu 200 mg/d PLUS Amantadin 100 mg/d ab initio für 12 Wochen Arm 2 (Vergleich): Fluvoxamin bis zu 200 mg/d PLUS Placebo ab initio für 12 Wochen	Primäre Outcome Maße: Das primäre Outcome Maß war der Gruppenunterschied in der Y-BOCS Gesamtwertveränderung von der Baseline zu Versuchsende. Der Y-BOCS Gesamtwert unterschied sich zur Baseline nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (MD [95%CI] = 0.40 [-0.80, 1.61], t= 0.66, P-value= 0.50). Für die Zeit x Woche Interaktion gab es einen signifikanten Effekt auf der Basis einer ANOVA mit Messwiederholung [Greenhouse–Geisser corrected; F = 3.84, d. f. = 1.50, P-value = 0.03]. Sekundäre Outcome Maße: Vergleich der Veränderung von Baseline zu Versuchsende in dem Y-BOCS Obsession Subskala Wert zwischen den beiden Gruppen. Der Y-BOCS Obsession Wert unterschied sich zur Baseline nicht signifikant zwischen den Gruppen (MD [95%CI] = 0.45 [-0.80, 1.12], t = 1.31, P-value = 0.19). Ein signifikanter Effekt ergab sich für die Zeit x	Akademische Institutionsstudie Randomisierung Power Kalkulation Hohe Patientenzahl Relativ niedrige Drop-out Rate ($\leq 10\%$)	Erfolg der Verblindung wurde nicht erfasst. Zuordnungsgeheimhaltung wurde unvollständig beschrieben. Unvollständige Outcome-Daten: Eine ITT Analyse wurde nicht durchgeführt, da nur die Daten der Completer berichtet wurden. Outcome Maße sind nicht stringent genug. (Sie überlappen nicht vollständig hinsichtlich Definition und Konzeptualisierung mit den Consensuskriterien von 2016.) Zwei-Arme Studie. (Fehlen eines Nur-

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
			<p>Analysiert, n=51</p> <p>Arm 2: Fluvoxamin bis zu 200 mg/d [nur 100 mg/d während der ersten 28 Tage] PLUS Placebo für 12 Wochen</p> <p>TN aufgenommen (n=53) Drop-out (n=4, zogen Zustimmung zurück), 7,5 %</p> <p>Completer, n=49 Analysiert, n=49</p>		<p>Woche Interaktion [Greenhouse–Geisser corrected (F = 5.67, d.f. = 1.48, P-value < 0.01)] auf der Basis einer ANOVA mit Messwiederholung. Ein t-Test für unabhängige Stichproben ergab signifikante Gruppenunterschiede zu jedem Versuchszeitpunkt.</p> <p>Vergleich der Veränderung von Baseline zu Versuchsende in dem Y-BOCS Compulsion Subskala Wert zwischen den beiden Gruppen.</p> <p>Der Y-BOCS Compulsion Wert unterschied sich zur Baseline nicht signifikant zwischen den Gruppen (MD [95%CI] = -0.10 [-0.90, 0.70], t = -0.25, P-value = 0.80). Kein signifikanter Effekt ergab sich für die Zeit x Woche Interaktion [Greenhouse–Geisser corrected (F = 1.03, d.f. = 1.42, P-value = 0.33)] auf der Basis einer ANOVA mit Messwiederholung. Ein t-Test für unabhängige Stichproben ergab keine signifikanten Gruppenunterschiede zu jedem Versuchszeitpunkt.</p> <p>Partielle oder Komplette Response Raten (definiert als ≥25% oder ≥35% Reduktion im Y-BOCS Wert)</p> <p>43 Amantadin-Gruppe-Patienten im Vergleich zu 22 Placebo Gruppe-Patienten erreichten die Kriterien für eine vollständige oder eine Teil-Response, was signifikant war (P < 0.001).</p> <p>Remissionsraten (Wert ≤ 16) zwischen den beiden Gruppen. Zu Versuchsende hatten 22 Amantadin-Gruppe-Patienten und</p>		<p>Placebo-Arms). Das Hinzufügen von Amantadin ab initio kann die Ergebnisse konfundiert haben. Suboptimale Dosierung von Fluvoxamin: Fluvoxamin wurde für 4 Wochen mit einer Dosierung von 100 mg/d gegeben und dann erhöht auf 200 mg/d für den Rest des Versuchs (die letzten 4 Wochen). Ein adäquater SSRI Versuch erfordert die Anwendung der höchsten empfohlenen Dosis oder höchsten tolerierten Dosis) für mindestens 12 Wochen. Eine optimale SRI Dosis bedeutet eine Dosis von zumindest 250 mg/d für Fluvoxamin. Die Dosis von Amantadin war moderat – 100 mg/d. Gebrauch einer festen Dosis von Amantadin. Vorangegangene</p>

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>14 Placebo-Gruppe Teilnehmer eine Remission erreicht (P= 0.12).</p> <p>Weitere Outcome Maße:</p> <p>Adverse Ereignisse (AEs) (bei jedem Besuchstermin mittels einer strukturierten Checkliste erfasst).</p> <p>Es gab keine schweren AEs in den Gruppen. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen unterschied sich nicht in beiden Gruppen.</p>		<p>Medikationsversuche wurden nicht beschrieben. Es ist unklar ob frühere Versuche adäquat waren hinsichtlich Medikationstypus, Dosierung und Dauer der Gabe. Es ist unklar, ob die Stichprobe behandlungsresistent ist oder nicht. Auch ist unklar, ob frühere Versuche abgebrochen wurden und ob Abbruchsymptome über 6 Wochen hinaus bestanden haben. Fehlende Beurteilung der Funktionalität oder CGI</p> <p>Fehlende Beurteilung von depressiven oder Angstsymptomen. Horten als einziges OCD-Symptom wurde nicht ausgeschlossen. Es ist unklar, ob die Behandlungsgeschichte bestätigt wurde von dem überweisenden</p>

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
							Kliniker und/oder der Patientenakte. Dokumentation der Protokollbeachtung fehlt. Blutwerte wurden nicht erfasst, um die Adhärenz zu bestätigen. Relativ kurzes Follow-up. Relativ seltene Erfassung der Outcome Maße wie Y-BOCS.
TN: Teilnehmer; 95% (CI) Konfidenzintervall. *Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.							

Tabelle: Studienlage: Behandlung von Zwangsstörungen (Baselinewert von 21 oder höher in der Y-BOCS) mit Baldrianwurzel (*Valeriana officinalis* L.) versus Placebo

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Pakseresht et al. (2011) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Iran	Randomisierte kontrollierte Studie	<p>Patienten gescreened für Aufnahmekriterien $n=45$.</p> <p>Patienten, die vor Studienaufnahme ausgeschlossen wurden, $n=12$</p> <p>Patienten, die zufällig zugeordnet wurden $n=33$</p> <p>Arm 1 Baldrianwurzeltherapie $n=16$</p> <p>oder</p> <p>Arm 2 Placebothherapie $n=17$</p> <p>Arm 1 Baldrianwurzel Patienten aufgenommen $n=16$</p> <p>Arm 1 Drop-out Rate 6,25%, $n = 1$</p> <p>Arm 1 Drop-out wegen Adverser Ereignisse (AEs) $n=0$</p> <p>Arm 1 Completer $n=15$</p> <p>Arm 1 Analysiert $n=15$</p>	<p>Arm 1 Baldrianwurzel 750 mg/d für 8 Wochen</p> <p>Arm 2 (Vergleich) Placebo für 8 Wochen</p>	<p>Primärer Outcome: Y-BOCS Gesamtwerte:</p> <p>Zur Baseline unterschieden sich die Y-BOCS Gesamtwerte nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen [nur in einer Abbildung gezeigt].</p> <p>Arm 1 (=Baldrianwurzeltherapie): Signifikant niedrigere Y-BOCS Werte zu den Wochen 4, 6 und 8, verglichen mit Arm 2 = Placebogruppe.</p>	<p>Randomisierung.</p> <p>Placebo</p> <p>Relativ niedrige Drop-out Rate (2 Personen; unter 15%); Keine Drop-outs wegen AEs.</p>	<p>Multiple Biasquellen</p> <p>Keine Geheimhaltung der Zuordnung</p> <p>Die Verblindung wird nicht vollständig beschrieben</p> <p>Keine Beurteilung des Erfolgs der Verblindung</p> <p>Keine ITT Analyse, um für fehlende Fälle oder Dropouts zu korrigieren.</p> <p>Keine Beschreibung der Y-BOCS Werte im Text</p> <p>Ergebnisse wurden weder in einer Tabelle noch im Text beschrieben, sondern lediglich in Figure 2</p>

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
			<p>Arm 2 (Kontrolle) Placebopatienten aufgenommen $n=17$ Arm 2 Placebo Drop-out Rate 5,88%, $n=1$ Arm 2 Placebo Drop-out wegen AEs $n=0$ Arm 2 Placebo Completer $n=16$ Arm 2 Placebo Analysiert $n=16$</p> <p>Dauer der Behandlung und Studie: 8 Wochen</p>				<p>Outcome Kriterien stimmen nicht mit den Konsensrichtlinien von Pallanti (2006) oder Mataix-Cols et al. (2016) überein</p> <p>Keine Messung des CGI</p> <p>Keine Definition und Beurteilung von Partieller oder Kompletter Response, oder von Remission.</p> <p>Es wird behauptet, dass die Patienten keine psychiatrische Medikation während der 2 Wochen vor Versuchsbeginn erhielten.</p> <p>Es werden keine vorangegangenen Versuche von Medikation beschrieben.</p> <p>Gebrauch von Rettungs-medikation (Oxazepam) während des Versuchs</p> <p>Keine Beurteilung von Angstsymptomen oder depressiven</p>

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
							Symptomen, die nicht auf die Zwangsstörung bezogen sind Moderate Patientenzahl Kurze Dauer und Follow- up.
* Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung. AE: Adverses Ereignis; CGI: Clinical Global Impression Scale.							

Tabelle: Studienlage: N-Acetylcystein ab initio Augmentationstherapie des SSRI (Fluvoxamin) bei moderaten-bis-schweren Zwangsstörungen: randomisierter, double-blind, Placebo-kontrollierter Versuch

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Paydary et al. (2016) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Iran	Randomeisierte kontrollierte Studie (Double-Blind)	TN gescreened: n=82 TN ausgeschlossen n=36 TN randomisiert, n= 46 Arm 1: aufgenommen n=23 Completer: n= 22, Analysiert: n= 23; Drop-out Rate: 1/23(4,35%) Arm 2: aufgenommen n=23 Completer: n=22, Drop out Rate 1/23 (4,35%)	Arm 1 (Intervention): Fluvoxamin (bis zu 200 mg/d) PLUS NAC (bis zu 2000 mg/d) Gesamtdauer der aktiven Phase: 10 Wochen NAC zu maximaler Dosierung von 2000 mg/d für 9 Wochen Fluvoxamin, 100 mg/d für 4 Wochen und zu 200 mg/d für 6 Wochen Arm 2 (Vergleich): Fluvoxamin (bis zu 200 mg/d) PLUS Placebo Gesamtdauer der aktiven Phase: 10 Wochen Fluvoxamin, dosiert 100 mg/d für 4 Wochen und 200 mg/d für 6 Wochen	Primärer Outcome Primäres Outcome Maß war die Differenz in der Y-BOCS Gesamtwertänderung von Baseline bis Studienende. Y-BOCS Gesamtwert: Zur Baseline unterschieden sich die Y-BOCS Gesamtwerte nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen [MD (95% CI) = 1.22 (-1.28, 3.73), t (42) = 0.98, P = 0.32]. Eine ANOVA mit Messwiederholung zeigte einen signifikanten Effekt für die Zeit x Behandlung Interaction [Greenhouse Geisser corrected: F = 5.14, df=1.64, P = 0.012]. 12 Patienten der NAC Gruppe erzielten Remission nach 10 Wochen, die an der Grenze zur Signifikanz lag, im Vergleich zu 5 Patienten in der Placebogruppe [v2(1) =4.69, P=0.062]. 11 Patienten in der NAC Gruppe im Vergleich zu 8 Patienten in der Placebogruppe erzielten die Kriterien für eine Teil- oder Vollresponse [v2(1) = 0.83, P = 0.54]. Sekundäre Outcomes Y-BOCS obsession subscale score Baseline Y-BOCS obsession subscale: kein Gruppenunterschied [MD (95% CI) = 0.63 (-0.69, 1.96), t(42)= 0.96, P =0.33]. Zeit x Behandlungs-Interaktion: Signifikanter Effekt für Zeit [$\chi^2(1) = x$ Behandlungs- Interaktion [Greenhouse–Geisser corrected: F = 5.44, df =1.54, P = 0.011]	Randomisierung; double-blind, ITT-Analyse	1) Unklar warum Fluvoxamin für 4 Wochen in einer Dosierung von initial 100 mg/d und danach 200 mg/d für den weiteren Verlauf des Versuchs (die letzten 6 Wochen) gegeben wurde. Ein adäquater SSRI Versuch erfordert die Anwendung der höchsten empfohlenen oder höchsten tolerierbaren Dosis (weniger als die empfohlene) für mindestens 12 Wochen. b) Die Zufügung von NAC ab initio konfundiert die Ergebnisse c) Die Dosierung von NAC war suboptimal (Dosierungen von 3 g/d wurden benutzt) d) Die Behandlungsdauer mit NAC ist zu kurz. Mindestens 12 Wochen mit stabiler Dosierung hätten benutzt werden sollen. 3) Die Geheimhaltung der Behandlung war evtl. nicht vollständig erreichbar wegen des schwefelartigen Geschmacks von NAC, der durch Aromasubstanzen nicht völlig maskiert werden kann. 4) Frühere Medikationsuntersuchungen wurden nicht beschrieben. Es ist unklar, ob die vorherigen Studien adäquat

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>Y-BOCS compulsion subscale score Baseline Y-BOCS compulsion subscale scores: kein Gruppenunterschied [MD (95% CI) = 0.68 (-0.72, 2.09), t(42) = 0.97, P = 0.33. Auch Zeit x Behandlungs-Interaktion erbrachte keinen Unterschied [Greenhouse-Geisser corrected: F = 2.51, df=1.76, P= 0.095] (effect sizes; partial eta-squared = 0.005).</p> <p>Teilweise Response Raten (≥25% Reduktion im Y-BOCS Wert); Komplette Response Raten (≥35% Reduktion im Y-BOCS Wert) Remission Raten (Werte ≤16) der beiden Gruppen zu Versuchsende. 12 Patienten der NAC Gruppe erreichten Remissionsraten nach 10 Wochen (grenzwertig signifikant gegenüber Patienten der Placebogruppe [$\chi^2(1)=4.69$, P=0.062]. Darüber hinaus erreichten 11 Patienten der NAC Gruppe und 8 der Placebogruppe die Kriterien für eine teilweise oder komplette Response [$\chi^2(1) = 0.83$, P = 0.54].</p> <p>Safety – adverse effects checklist: Kein Gruppenunterschied; keine schweren adversen Ereignisse oder Todesfälle.</p>		<p>hinsichtlich ihres Medikationstypus, der Dosierung und Dauer behandelt wurden. Es ist unklar, ob die Stichprobe eine behandlungsresistente Stichprobe darstellt oder nicht. 5) Es gibt einen höheren Frauenanteil in beiden Armen. 6) Gemäßigt große Stichprobe. 7) Horden nicht ausgeschlossen. 8) Unklar, ob die Behandlungsgeschichte vom überweisenden Kliniker oder durch die Patientenakte bestätigt wurde. 9) Dokumentation, ob dem Protokoll tatsächlich gefolgt wurde, fehlt.</p>
TN: Teilnehmer; 95% (CI) Konfidenzintervall; NAC: A—Acetylcystein; PLC: Placebo. *Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.							

Tabelle: Studienlage: Augmentation mit Riluzol von weitergeführter Behandlung mit Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI oder CMI) bei Patienten mit Zwangsstörung, die nicht auf mindestens einen Medikationsversuch mit SSRI ansprachen.

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Pittenger et al (2015), *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	USA (Outpatients und Inpatients)	Randomisierte Placebo-kontrollierte Studie (12 Wochen), mit vorausgegangener zweiwöchiger Single-blind Placebo heranzuführender („lead-in“) Phase	TN die einer Behandlung zu stimmten (n=40) TN die die 2-wöchige heranzuführende single-blind Placebo Phase bewältigten und randomisiert wurden für den 12-Wochen double-blind Versuch (n=38). Davon Outpatients (n=27, davon 14 Riluzol, 13 Placebo) Inpatients (n=11, davon 6 Riluzol, 5 Placebo).	Alle TN begannen mit einer 2-wöchigen Single-blind Placebo lead-in Phase, gefolgt von 12 Wochen Double-blind Riluzol oder Placebo. Arm 1 Weiterlaufendes SRI (SSRI oder Clomipramin) PLUS Riluzol 50 mg zweimal täglich für 12 Wochen Arm 10: Outpatient Riluzolgruppe (aufgenommen, n=14) Completer Outpatient Riluzol Gruppe (n=12) Analysiert, n=13 Arm 11 Inpatient Riluzol Gruppe: randomisiert (n=6) Arm Completer: (n=5). (n=1). Analysiert, n=6 Arm 2 Weiterlaufendes SRI (SSRI oder Clomipramin) PLUS Placebo für 12	Primäre Outcomes (insgesamt, Outpatients, Inpatients) Y-BOCS Gesamt Y-BOCS Veränderung von der Baseline war $-11 \pm 14\%$ (Mittelwert \pm SD) in der Placebogruppe vs. $-15 \pm 26\%$ in der Riluzolgruppe zu Woche 12. Dieser nominale Wert erreichte keine statistische Signifikanz in einer Mixed-model Analyse aller Daten, mit Ort der Behandlung (Inpatient vs. Outpatient) als unabhängiger Faktor eingeschlossen. Partielle Response definiert als zumindest 25%ige Abnahme im YBOCS Gesamtwert: Insgesamt: Zu Woche 12 gab es 5/19 Partielle Responder in der Riluzolgruppe, basierend auf der <i>a priori</i> Definition einer 25%igen Verbesserung von Baseline Y-BOCS (4 Outpatients, 1 Inpatient, unter Benutzung der vorwärts weitergerechneten letzten Beobachtung („last-observation-carried forward“) für Dropouts) und 2/18 Partielle Responder in der Placebogruppe (0 Outpatients, 2 Inpatients). Dieser	Randomisierung Placebokontrolliert Double-Blinded Akademische Institution LOCF Methode angewendet, um für ausgefallene Teilnehmer zu korrigieren Formale Bewertung der Angstsymptome, die sich nicht auf die Zwangsstörung bezogen, wie auch für stimmungabhängige Symptome.	Unvollständige Beschreibung der Zuordnungsgeheimhaltung Keine CGI Beurteilung. Keine Bewertung der Funktionalität Anwendung der LOCF Methode für Teilnehmer, die die Studie vorzeitig verließen, was eine imperfekte Methode darstellt. Retrospektive Beurteilung der Response auf SRI-Behandlung Kein Ausschluss von Horten als einzige Manifestation von Zwangsstörungen Relative Stichprobe Anwendung einer fixen Riluzoldosis statt einer flexiblen Dosis. Mit 20 Teilnehmern pro Gruppe hatten die Autoren nur eine Power von 23%, um mittlere Effekte im Bereich von $d = 0.4$ zu entdecken. Die Heterogenität durch den Einschluss von sowohl In- wie Outpatients und durch die recht breiten Einschlusskriterien (hinsichtlich begleitender Medikationen, weitergeführter

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
				<p>Wochen</p> <p>Arm 20 Aufgenommen (n=13). Completer (n=13). Analysiert, n=13</p> <p>Arm 21 Inpatient Placebo Group Randomisiert (n=5). Completer (n=5). Analysiert, n=5</p>	<p>Unterschied erreichte keine statistische Significanz in der Stichprobe insgesamt ($\chi^2(1) = 1.39, p = 0.24$), wohl aber in der Untergruppe der Outpatienten ($\chi^2(1) = 4.36, p = 0.037$).</p> <p>Komplette ("Full") Response Raten ($\geq 35\%$ Reduktion im Y-BOCS Wert): Insgesamt: Mit einem stringenteren Kriterium für eine Komplette Response von 35% Verbesserung von der Bbaseline und einem finalen Y-BOCS von ≤ 16 gab es 3 Responder in der Riluzolgruppe (2 Outpatienten, 1 Inpatient) and 1 in der Placebogruppe (ein Inpatient).</p> <p>Partielle Response definiert als eine mindestens 25%ige Abnahme im YBOCS Gesamtwert: Outpatients:</p> <p>Auswertung der 4 Outpatient Responder (25%ige Verbesserung als Kriterium) zeigte keine offensichtlichen klinischen Korrelate des Responderstatus.</p> <p>Eine geplante stratifizierte Analyse hinsichtlich des Behandlungsortes zeigte einen nominalen Vorteil der Riluzolbehandlung in den Outpatienten, der jedoch nicht statistisch signifikant war. Bei</p>		<p>etablierter Psychotherapie, und komorbider Diagnosen) kann auch die Power vermindert haben, weil sie die Variabilität erhöhte..</p>

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>den Outpatienten (12 Riluzol, 13 Placebo) gab es eine $-8 \pm 11\%$ Veränderung im Y-BOCS (Mittelwert \pm SD) in der Placebogruppe und eine $-16 \pm 26\%$ Veränderung in der Riluzolgruppe. Die Zeit x Behandlung Interaktion in dieser Unterstichprobe kam nahe an ein Signifikanzniveau (df = 307, t = -1.57, p = 0.12, two-tailed, uncorrected), was einer Effektstärke von $d = 0.45$ entspricht; falls sich diese in einer größeren Stichprobe verifizieren ließe, entspräche sie einem mittleren Effekt.</p> <p>Secondäre Outcomes (insgesamt, Outpatienten, Inpatienten)</p> <p>Y-BOCS-O</p> <p>Die Veränderung von der Baseline in den Obsessionen (YBOCS-O) betrug $-7 \pm 13\%$ in der Placebogruppe (Mittelwert \pm SD) und $-13 \pm 29\%$ in der Riluzolgruppe, was einer Effektstärke von $d = 0.31$ gleichkommt. In der Outpatient Unterstichprobe war die Veränderung im YBOCS-O $-3 \pm 9\%$ in Placebogruppe und $-18.5 \pm 27\%$ in der Riluzolgruppe, mit einer angenommenen Effektstärke von 0.80; in einer Mixed model Analyse, erreichte die Zeit x Gruppe Interaktion nahezu ein Signifikanzniveau (df</p>		

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>= 307; t = -1.92; p = 0.056, 2-tailed, uncorrected).</p> <p>Y-BOCS-C</p> <p>Die Veränderung von der Baseline in den Kompulsionen (YBOCS-C) betrug $-14 \pm 18\%$ in der Placebogruppe und $-15 \pm 28\%$ in der Riluzolgruppe. Es gab einen Haupteffekt der Zeit in der Gesamtstichprobe und sowohl in Outpatienten wie in den Inpatienten, aber keine Effekte der Behandlung oder der Interaktionen.</p> <p>HAMD-24</p> <p>HAM-A</p> <p>Depressions- und Angstwerte waren niedrig bis moderat zur Baseline und zeigten keine substanziellen Änderungen über die 12 Behandlungswochen. HAM-D und HAM-A nahmen beide nominal in beiden Gruppen zu, ohne sich zwischen ihnen signifikant zu unterscheiden. Von Interesse war ein signifikanter Effekt der Behandlungsumgebung (Inpatienten vs Outpatienten) auf die HAM-A Werte, unabhängig von der Behandlungszuordnung (Outpatienten: 13.4 ± 6.1 bei Randomisierung, 12.4 ± 5.6 zum Endpunkt; Inpatienten: 16.8 ± 5.0 bei Randomisierung, $18.5 \pm$</p>		

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					6.2 zum Endpunkt; Haupteffekt der Behandlungsorts, df = 433, t = -2.17, p = 0.03). Der Effekt des Behandlungsort – der als unabhängiger Faktor in alle Analysen einbezogen wurde – erreichte für kein anderes Ergebnis Signifikanz.		
<p>CMI: Clomipramin; SRI: Serotoninwiederaufnahmehemmer; SSRI: Selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer TN Teilnehmer * Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.</p>							

Tabelle: Studienlage: Augmentation weitergeführter SSRI-Behandlung mit Atorvastatin (Fixe Dosis) versus Placebo bei Patienten mit behandlungsresistenter Zwangsstörung

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Rahim & Sayyah (2018) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Iran (Outpatient)	Randomeisierte kontrollierte Studie	<p>Patienten, die entsprechend den Aufnahmekriterien gescreent wurden: 29. Patienten die vor Aufnahme ausgeschlossen wurden: 0. Patienten, die zufällig zugeordnet wurden: n=29:</p> <p>Arm 1: Behandlung mit Atorvastatin $n = 15$ oder Arm 2 Behandlung mit Placebo $n = 14$.</p> <p>Arm 1 Atorvastatin aufgenommene Pat. $n = 15$ Arm 1 Drop-out rate 6,67% ($n = 1$); Arm 1 Drop-out wegen Nebenwirkungen : 0 Arm 1 Completer $n = 14$ Arm 1 analysiert $n = 14$</p> <p>Arm 2 Placebo Patienten aufgenommen $n = 14$ Arm 2 Drop-out rate 14,29% $n = 2$ Arm 2 Drop-out wegen Nebenwirkungen: 0 Arm 2 Completer $n = 12$</p>	<p>Arm 1 Behandlung mit Atorvastatin und weiter geführter SSRI 10 mg taeglich über 12 Wochen</p> <p>Arm 2 Behandlung mit Placebo und weiter geführter SSRI über 12 Wochen</p>	<p>Primary Outcomes: Y-BOCS Werte: Zur Baseline unterschieden sich die Gruppen nichts signifikant im Y-BOCS Wert ($p = 0.957$). Zum Schluss nach der Gesamt-Y-BOCS Wert in der Atorvastatingruppe signifikant ab ($p = 0.041$).</p> <p>Atorvastatin Augmentation reduziert signifikant obsessive und affektive Symptome parallel zu Änderungen in der Y-BOCS Obsession Subskala ($p = 0.017$), während die Werte für die Compulsion Subskala sich nicht statistisch signifikant unterschieden ($p = 0.081$).</p> <p>Es gab einen signifikanten Effekt der Zeit ($F = 34.8, df = 1.12; p = 0.22$) und der Behandlung ($F = 2.68, df = 1.45, p = 0.025$) sowie der Zeit x Behandlung Interaktion ($F = 3.7, df = 1.13, p = 0.041$). (Signifikanz blieb auch nach Intention-to-treat analysis (LOCF) bestehen. Hinsichtlich Obsessionen reduzierte die Atorvastatin Augmentation durch SSRIs die Werte zum Endpunkt um 34.8% (=Partielle Response von Atorvastatinaugmentation). Zu Studienende sank der Y-BOCS Wert in der Atorvastatingruppe um 29%. Neun (64.2%) Patienten in der Atorvastatin-gruppe hatten >25% Reduction im Gesamt Y-BOCS Wert und sahen sich selbst insbesondere hinsichtlich ihrer Obsessionen verbessert.</p> <p>Sekundäre Outcome:</p> <p>Atorvastatin wurde im allgemeinen gut</p>	<p>Randomisierung; Verblindung</p>	<p>Begrenzte Teilnehmerzahl</p> <p>Keine Messung von Stickoxid vor und nach der Studie</p> <p>Nur eine minimale fixe Dosis von Atorvastatin.</p> <p>eine prospektive Beurteilung der Therapieresistenz</p> <p>eine längere Verlaufsanalyse</p> <p>nzureichende Outcome Kriterien .</p> <p>ehlende Beurteilung der Funktionalität</p> <p>eine Geheimhaltung der Randomisierung</p>

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
			Arm 2 Analysiert: $n = 12$ Dauer der Behandlung und Studie: 12 Wochen		toleriert. AEs waren meist leicht und transient. Häufiger AE war eine abnehmende Libido (35.7%) in der Atorvastatingruppe ($p = 0.019$).		
SSRI: Selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer; OCD: Zwangsstörung; Pat.: Patienten. * Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.							

Tabelle: Studienlage: Behandlung mit Ketamininfusion (0,5 mg/kg) versus Placebo (Ringerlösung als Perfusion) von medikationsfreien Patienten mit Zwangsstörung

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Rodriguez et al (2013), Level 1b (2009) Level 2 (2011)	USA	Randomisierte kontrollierte, double-blind cross-over Studie (Pilotstudie)	N=15	<p>Arm 1: Ketamin-zuerst-Ringer-danach</p> <p>Phase 1: Ketamin (0,5 mg/kg), jeweils über 40 Minuten Intervall dazwischen - Minimum 1 Woche auseinander, Mittelwert=2, SD=1,9 Wochen</p> <p>Phase 2: Ringerlösung über 40 Minuten / Arm 2 (Vergleich): Ringer-zuerst - Ketamin-danach</p> <p>Phase 1: Ringer Intervall dazwischen - Minimum 1 Woche auseinander,</p>	<p>Test von Carry-over-Effekten: Es gab signifikante Carry-over-Effekte, die dafür sprechen, dass die Wirkung von Ketamine auf Zwangsstörungs- (OCD)-Symptome länger anhält als bislang angenommen. Im Durchschnitt kehrten Patienten, die Ketamin erhalten hatten, nicht vor der zweiten Ringer-Infusion zu ihrem Baseline-OCD-VAS Wert zurück ($p < 0.05$), was für einen signifikanten Carry-over-Effekt spricht. Der mittlere geschätzte Baseline OCD-VAS Wert war für die Patienten, die Ringerlösung als Zweites erhielten, signifikant niedriger (um -3.3 Punkte, SE 1.1, $p < 0.005$) als der mittlere Baselinewert der anderen 3 Infusionen (d.h., Ringer zuerst, Ketamin zuerst und Ketamin als zweites).(OCD-VAS ist eine von den Autoren früher entwickelte Selbstbeurteilungsskala.)</p> <p>Ein signifikanter Carry-over-Effekt wurde auch für den Y-BOCS gefunden; dieser zeigte sich als eine signifikante mittlere geschätzte Abnahme (um -10,8 Punkte, SE 3,5, $p < 0.01$) im Baseline Y-BOCS Wert derjenigen Patienten, die Ringer als zweite Infusion erhielten gegenüber der mittleren Baseline der anderen drei Infusionen (d.h., Ketamin zuerst, Ringer zuerst und Ketamin als zweites). Diese Carry-over-Effekte weisen darauf hin, dass die Reduktion der Zwangssymptome (gemessen mittels des OCD-VAS) und der Zwangs-(OCD-)Symptome insgesamt (gemessen durch Y-BOCS) nach Ketamininfusion bestanden über die erwartete 1 Woche hinaus. Wegen dieser Carry-over-Effekte konnten die Daten</p>	<p>Akademische Institutions Studie Randomisierung Carry-over-Design Niedrige Drop-out Rate Medikation und Metabolit-Blut Levels wurden durchgeführt</p>	<p>Kleine Stichprobe. Carry-over.Effekte von Ketamin über 1 Woche Die Daten der 2. Phase sind nicht einfach interpretierbar wegen Carry ´-over-Effekten von Ketamin. Wenig stringentes Kriterium für Effektivität Verblindungs-erfolg von Patienten wurde nicht ermittelt; Patienten-verbinding war wahrscheinlich wegen der psychoaktiven Wirkungen von Ketamin, aktives Vergleichs-präparat mit psychogenen Wirkungen Horten wurde als einziges OCD Symptom nicht ausgeschlossen Selektives Berichten des Outcomes (Berichts-Bias)</p>

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
				Mittelwert=2, 1 Wochen, SD=1,9 Wochen Phase 2: Ketamin	<p>der beiden Phasen nicht zusammengefasst werden. Um Daten unabhängig von den Carry-over-Effekten zu analysieren, wurden nur die Daten der ersten Phase für weitere Analysen benutzt (Ketamin zuerst (n=8), Ringer zuerst (n=7)). Schwere der Zwangssymptomatik – gemessen über den OCD-VAS, unterschied sich signifikant zur Infusionsmitte, 230 Minuten nach der Infusion und 7 Tage Post-Infusion zwischen jenen, die Ketamin und jenen, die Ringer bekamen.</p> <p>Patienten, die Ketamin bekamen, hatten einen geringeren mittleren geschätzten Baseline OCD-VAS-Wert zur Mitte der Infusion (um -4,52 Punkte, SE=1,23, p <0.005), 230 Minuten (um 3,84 Punkte, SE=1,59, p<0.05) und 7 Tage (um -3,67 Punkte, SE=1,36, p<0.05) Post-Infusion, mit jeweils großer Effektstärke (Cohens d > 0,8) gegenüber denen, die eine Placeboinjektion bekommen hatten.</p> <p>Außerdem erreichte ein signifikant größerer Anteil derjenigen, die Ketamin (n=8) bekommen hatten, das Kriterium einer Behandlungs-Response (≥35% Reduktion im Y-BOCS Wert), verglichen mit denjenigen, die das Placebo bekommen hatten (50% vs 0%; $\chi^2(1, N=15) = 4,77$, p<0.05).</p> <p>Die Schwere der Depression – gemessen mit der HDRS-17 – unterschied sich zur Baseline oder 3 Tage Post-Infusion zwischen denen, die Ketamin und denen, die Ringerlösung bekommen hatten. Genauer, die, die Ketamin bekommen hatten, hatten eine mittlere geschätzte Differenz im HDRS-17 Wert zu Baseline höher (um 1,37 Punkte,</p>		

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					SE=1,67, p=0.42) und 3 Tage Post-Infusion niedriger (um -1,17, SE=1,86, p=0.53) als jene, die das Placebo erhielten.		
<p>- TN Teilnehmer Adjustiertes (adj.) OR (odds ratio); adjustiertes (adj.) HR (Hazard ratio), 95% (CI) Konfidenzintervall HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; OCD-VAS: The OCD visual analog scale. Das LoE in der ersten Spalte repräsentiert das formale initiale LoE ohne Herabstufung.</p>							

Tabelle: Studienlage: Medikation: Augmentation der weiterlaufenden SSRI- Therapie mit Mavoglurant versus Placebo bei Patienten mit Zwangsstörungen, die behandlungsresistent auf SSRI sind (Phase 2, PoC (Proof of Concept) Studie (Interimsanalyse))

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Rutrick et al. (2017) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	19 aktive Studienorte in folgenden Ländern: Bulgarien (5), Tschech. Republik (2), Deutschland (4), Polen (3), Schweiz (1), und USA (4).	Multicenter, randomisierte, double-blind, Placebo-kontrollierte, parallele Gruppe, Phase 2, PoC (Proof of Concept) Studie (Interimsanalyse)	120 TN (geplant) wurden in die Endanalysen übernommen. Nach 60 TN Interimsanalyse geplant. Interimsanalyse wurde vorgenommen nachdem 50 Pat. randomisiert wurden. Arm 1-SSRI plus Mavoglurant: 26, 21(80,8%) schlossen die 17-wöchige Behandlung ab. Ausgeschieden 19,2%; 20 (76,9%), schlossen die Studie ab. Ausgeschieden 23,1%. Arm 2-SSRI PLUS Placebo: 24, 17(70,8%) schlossen die 17-wöchige Behandlung ab (und damit die Studie)	SSRI plus Mavoglurant vs. SSRI plus Placebo	Sowohl Mavoglurant als auch Placebo führten zu einer mäßigen Verminderung der OCD-Symptom-Schwere bei Pat., die nicht auf SSRIs angesprochen hatten, mit keinem signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Keinen signifik. Unterschied gab es in den least squares (LS) Mittelwertveränderungen gegenüber der Baseline 17 Wochen später im Y-BOCS Gesamtwert für Mavoglurant im Vgl. zu den Placebo-Gruppen [-6.9 (1.75) vs. -8.0 (1.78); LS Mittelwertsdifferenz 1.1; 95% CI -3.9, 6.2; p = 0.671]. Die Inzidenz von AEs war in der Mavoglurant-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe (80.8% vs. 70.8%). Die Studie wurde vorzeitig nach der ersten Interimsanalyse beendet, da sie nicht dem primären Wirksamkeitsziel („primary efficacy objective“) entsprach.	Powerkalkulation Paralleldesign Multi-Center Randomisierung Double -Blind Outcome-Maße (Primäre und sekundäre) Diagnose primärer OCD Symptome von Herten wurde ausgeschlossen. Resistenz auf SSRI Behandlung für mindestens 12 Wochen vor Studieneintritt wurde durch einen unabhängigen „SAFER Rater“ bestätigt, u.z. mittels MGH-ATRQ-OCD.	Keine ITT Analyse Hohe Placebo-Rate. Resistenz gegen SSRIs wurde retrospektiv evaluiert. Die erfolgreiche Verblindung der Patienten wurde nicht überprüft.
- TN Teilnehmer adjustiert (adj.) OR (odds ratio); adjustiert (adj.) HR (Hazard ratio), 95% (CI) Konfidenzintervall* Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formalen initialen LoE ohne Herabstufung (Downgrading) .							

Tabelle: Studienlage: Behandlung von Zwangsstörungen durch N-Acetylcystein

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Sarris et al. (2015) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Australien	Randomeisierte kontrollierte Studie	<p>Patienten, die für Aufnahmekriterien gescreent wurden, n=189. Patienten, die vor Aufnahme ausgeschlossen wurden, n=145. Patienten, die zufällig zugeordnet wurden (n=44):</p> <p>Arm 1 Behandlung mit N-Acetylcystein (NAC) (n = 22) oder Arm 2 Placebothherapie (n = 22)</p> <p>Arm 1 NAC Patienten aufgenommen (n = 22) Arm 1 NAC Drop-out Rate 9,09% (n = 2) Arm 1 NAC Drop-out wegen adverser Events/Ereignisse [AEs] (<i>unbekannt, welche Faktoren zum Drop-out führten</i>) Arm 1 NAC Completer (n =20) Arm 1 NAC analysiert (n = 22)</p> <p>Arm 2 (Kontrolle) Placebo-Patienten aufgenommen (n =22) Arm 2 Placebo Drop-out Rate 31,82% (n =7) Arm 2 Placebo Drop-out wegen AEs (<i>unbekannt, nicht</i></p>	<p>Arm 1 NAC für 16 Wochen Arm 2 (Vergleich) Placebo für 16 Wochen</p>	<p>Primäre Outcomes: Y-BOCS Gesamtwerte: Eine initiale Analyse für die gesamte Stichprobe (n = 44: 22 NAC, 22 Placebo) erbrachte eine nichtsignifikante Interaktion ($F_{4,144.63} = 1.15$; $p = 0.39$) zwischen Behandlung und Zeit, wobei die NAC Gruppe eine Reduktion um 4.78 Punkte (26.55 ± 5.67 zu 21.77 ± 8.04) zwischen Baseline und Woche 16 im YBOCS Wert, verglichen mit 4.50 Punkten (25.55 ± 4.85 zu 21.05 ± 9.31) für die Placebogruppe. Ein Unterschied in der Symptomreduktion um 3.18 Punkte war zu Woche 12 zwischen den Gruppen evident, dies war nicht signifikant.</p> <p>Sekundäres Outcome: Keine signifikanten Ergebnisse für Ängstlichkeit (HAM-A), Depression (MADRS), CGI-Veränderung (CGI-S/I), oder allgemeine Gesundheit (GHQ-28).</p>	<p>Randomisierung, Verblindung; Zuordnungsgeheimhaltung. ITT Analyse.</p>	<p>Kleine Stichprobe; Probleme mit der Rekrutierung der Patienten. Mehrere Teilnehmer waren schwierig mit der YBOCS-Skala zu beurteilen, wegen der Schwere und Komplexität ihrer Erkrankung. Eine weitere Limitierung war, dass, da die Studie Patienten mit OCD einschloss, die 'Beaandlung wie gewöhnlich' bekamen, es eine potentielle Konfundierung mit Patienten gibt, die unterschiedliche Medikation bekamen, oder psychologische Therapien, oder gegenwärtig keine aktive Behandlung. Obwohl durch Subanalysen versucht wurde, Unter-</p>

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
			<i>spezifiziert</i> Arm 2 Placebo Completer (<i>n</i> = 15) Arm 2 Placebo analysiert (<i>n</i> = 22) Dauer der Behandlung und Studie: 16 Wochen				schiefe in der Behandlung zu beachten, war die Studie nicht adäquat „ge-powered“, dies zu erreichen. Die Wirksamkeit von NAC kann durch begleitende Psychotherapie oder Pharmakotherapie beeinflusst worden sein; es ist allgemein schwerer, die Wirksamkeit begleitender („adjunktiver Therapie“) zu demonstrieren, als die von Monotherapie. Auch kann eine längere Behandlungsdauer gerechtfertigt sein, da NAC möglicherweise über 16 Wochen braucht, um effektiv zu sein.
CGI-I, CGI-S: Clinical Global Impression Scales– Severity and –Improvement, GHQ: General Health Questionnaire, HAM-A; Hamilton Anxiety Rating Scale, ADRS: Montgomery–Asberg Depression Rating Scale. *Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.							
-							

Tabelle: Studienlage: Behandlung von Patienten mit Zwangsstörung mit Celecoxib und Fluoxetin ab initio versus Placebo und Fluoxetin ab initio

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Sayyah et al. (2011) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Iran	Randomeisierte kontrollierte Studie	<p>Patienten, die entsprechend den Aufnahmekriterien gescreent wurden: 69. Patienten, die vor Aufnahme ausgeschlossen wurden: 13. Patienten, die zufällig zugeordnet wurden: n=56:</p> <p>Arm 1 Behandlung mit Celecoxib und Fluoxetin: n = 29 oder Arm 2 Placebo n = 27.</p> <p>Arm 1 Celecoxib und Fluoxetin aufgenommene Pat. n = 29 Arm 1 Drop-out rate 6,90% (n = 2); Arm 1 Drop-out wegen Nebenwirkungen: 0 Arm 1 Completer n = 27 Arm 1 Analysiert n = 29</p> <p>Arm 2 Placebo und Fluoxetin Patienten aufgenommen n =27 Arm 2 Drop-out rate 7,41% n =2 Arm 2 Drop-out wegen Nebenwirkungen: 0 Arm 2 Completer n =</p>	<p>Arm 1: Fluoxetin 20 mg/d und Celecoxib 400 mg/d (200 mg BID) ab initio für 8 Wochen</p> <p>Arm 2: Fluoxetin 20 mg/d und Placebo für 8 Wochen</p>	<p>Primäre Outcomes: Y-BOCS Werte:</p> <p>Die mittleren Y-BOCS nahmen in beiden untersuchten Gruppen graduell während der Studie ab. In der Celecoxib Gruppe begann die Abnahme in der 2., in der Placebogruppe in der 4. Woche.</p> <p>Eine ANOVA zeigte einen signifikanten Effekt der Zeit ($F=33.8$, $df=1$, $p<0.032$).</p> <p>Der Effekt der Behandlung war signifikant ($F=2.68$, $df=1.32$, $p=0.015$).</p> <p>Auch die Zeit x Behandlung Interaktion war signifikant ($F=3.6$, $df=1.1$, $p=0.018$).</p> <p>In den Wochen 2 und 8 hatten die Patienten, die mit Fluoxetin plus Celecoxib behandelt worden waren, signifikant niedrigere Werte als die Werte der mit Fluoxetin und Placebo behandelten Patienten ($t=3.53$, $p=0.007$ und $t=2.64$, $p=0.037$)</p> <p>Sekundärer Outcome:</p> <p>Ca. 10 Nebenwirkungen zeigten sich während des Studienverlaufs, wobei es zwischen den beiden Gruppen keine Unterschiede gab. Am häufigsten traten abnehmender Appetit und Bauchschmerzen</p>	<p>Randomisierung</p> <p>ITT Analyse</p>	<p>Relativ kleine Stichprobe.</p> <p>Suboptimale Dosierung von Fluoxetin. Kurze Dauer der Behandlung mit Fluoxetin. Ab initio Augmentation.</p> <p>Keine Beschreibung der Geheimhaltung der Randomisierung Unvollständige Beschreibungm der Verblindung Der Erfolg der Verblindung wurde nicht beurteilt.</p> <p>Gebrauch von Rettungs-medikation (Rescue medication)(Oxaze pam) während des Versuchs</p> <p>Unzureichende Outcome Kriterien</p>

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
			25 Arm 2 Analysiert: $n = 27$ Dauer der Behandlung und Studie: 6 Wochen		auf.		
* Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung							

Tabelle: Studienlage: Behandlung von Zwangsstörungen mit *Echium amoenum* versus Placebo

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Sayyah et al. (2009) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Iran (Outpatient)	Randomisierte kontrollierte Studie	<p>Patienten gescreent hinsichtlich Aufnahmekriterien: nicht angegeben.</p> <p>Patienten, die vor Aufnahme ausgeschlossen wurden: nicht angegeben.</p> <p>Patienten zufällig zugeordnet (n=44):</p> <p>Arm 1 Behandlung mit Echium amoenum (n = 24) oder Arm 2 Placebo (n = 20)</p> <p>Arm 1 Echium aufgenommen (n = 24) Arm 1 Drop-out Rate 8.33% (n = 2); Arm 1 Drop-out wegen adverser events/Ereignisse [AEs]: 0 Arm 1 Completer (n = 22) Arm 1 Analysiert (n = 24)</p> <p>Arm 2 Placebo Patienten aufgenommen (n =20) Arm 2 Drop-out Rate 10,00% % (n =2)</p>	<p>Arm 1 Behandlung mit <i>Echium amoenum</i> für 6 Wochen (500 mg/d)</p> <p>Arm 2 Behandlung mit Placebo für 6 Wochen</p>	<p>Primäre Outcomes: Y-BOCS Gesamtwerte:</p> <p>Die mittleren Y-BOCS nahmen während des Versuchs in beiden Gruppen graduell ab.</p> <p>Eine ANOVA erbrachte einen signifikanten Effekt der Zeit ($F = 35.8, p < 0.01$).</p> <p>Der Effekt der Behandlung war signifikant ($F = 2.68, p = 0.035$).</p> <p>Die Zeit x Behandlung Interaktion war nicht-signifikant ($F = 3.6, p = 0.068$).</p> <p>In den Wochen 4 und 6 hatten die Patienten, die mit dem Extrakt behandelt worden waren, signifikant niedrigere Werte als die Placebo-behandelten Patienten ($t = 2.53, p = 0.007$ und $t = 2.64, p < 0.00$).</p> <p>Sekundärer Outcome:</p> <p>Der Mittelwert der HAM-A nahm in beiden Gruppen während der Studie ab.</p> <p>Eine ANOVA zeigte, dass der Effekt der Zeit signifikant war ($F = 13.158, p < 0.00$).</p> <p>Die Behandlung erbrachte keinen signifikanten Effekt ($F = 3.58, p = 0.069$), wohl aber die Zeit x Behandlung Interaktion ($F = 3.01, p = 0.021$).</p> <p>Student's <i>t</i>-Teste zeigten eine signifikante Differenz zwischen den beiden Gruppen</p>	<p>Randomisierung</p> <p>Verblindung</p> <p>ITT Analyse.</p>	<p>Kleine Patientenzahl.</p> <p>Keine Geheimhaltung der Randomisierung.</p> <p>Unzureichende Outcome-Kriterien.</p> <p>Kurze Dauer der Behandlung und Follow-up.</p>

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
			Arm 2 Drop-out wegen AEs: 0 Arm 2 Completer ($n = 18$) Arm 2 Analysiert ($n = 20$) Dauer der Behandlung und Studie: 6 Wochen		während Woche 4 ($t=2.54, p=0.018$) und Woche 6 ($t=2.87, p=0.008$).		
HAM-A: Hamilton Rating Scale for Anxiety; Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. * Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.							

Tabelle: Studienlage: Behandlung von Patienten mit Zwangsstörungen mit Silybum-Extrakt oder Fluoxetin

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Sayyah et al. (2010) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Iran (Outpatient)	Randомisierte kontrollierte Studie	<p>Patienten, die entsprechend den Aufnahmekriterien gescreent wurden: 48. Patienten die vor Aufnahme ausgeschlossen wurden: 0. Patienten, die zufällig zugeordnet wurden: n=37:</p> <p>Arm 1 Behandlung mit Silybum <i>n</i> = 19 oder Arm 2 Behandlung mit Fluoxetin <i>n</i> = 18.</p> <p>Arm 1 Silybum aufgenommene Pat. <i>n</i> = 19 Arm 1 Drop-out rate 5,26% (<i>n</i> = 1); Arm 1 Drop-out wegen Nebenwirkungen: 0 Arm 1 Completer <i>n</i> = 18 Arm 1 analysiert <i>n</i> = 18</p> <p>Arm 2 Fluoxetin Patienten aufgenommen <i>n</i> = 18 Arm 2 Drop-out rate 5,56% <i>n</i> = 1 Arm 2 Drop-out wegen Nebenwirkungen: 0 Arm 2 Completer <i>n</i> = 17 Arm 2 Analysiert: <i>n</i> =</p>	<p>Arm 1 Behandlung mit Silybummarianum (L.) Extract (3x200 mg/) über 8 Wochen</p> <p>Arm 2 Behandlung mit Fluoxetin (3x10 mg/) über 8 Wochen</p>	<p>Primäre Outcomes: Y-BOCS Werte:</p> <p>Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zu Woche 0 (Baseline) im Y-BOCS ($t=0.76$, d.f.=48, $P=0.49$).</p> <p>Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungen und Faktoren der Person war nicht signifikant, wie der Gruppeneffekt zeigte (Greenhouse-Geisser correction; d.f. = 1, $F=0.04$, $P=0.94$).</p> <p>Die Behandlungen erbrachten homogene Werte hinsichtlich der Zeit (groups-by-time interaction, Greenhouse-Geisser correction; $F=1.78$, d.f. = 1.98, $P=0.29$).</p> <p>Zusätzlich zeigte eine One-way repeated measures analysis of variance eine signifikante Effektivität beider Behandlungen in der Yale-Brown Skala für OCD ($P=0.0001$).</p> <p>Post hoc Vergleiche in beiden Gruppen zeigten eine Verbesserung von Woche 1 an im Y-BOCS.</p> <p>Zum Endpunkt war der Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht signifikant ($t=1.21$, d.f.=48, $P=0.32$).</p> <p>Veränderungen zum Endpunkt im Vergleich zur Baseline waren: -11.00 ± 4.15 (mean \pm SD) und -12.50 ± 4.541 for <i>S. marianum</i> and Fluoxetin.</p>	<p>Randomisierung Relativ niedrige Drop-out Rate</p>	<p>Die experimentelle Gruppe war klein. Die Studie war mit 8 Wochen Dauer kurz; Niedrige Dosis des Extrakts wurde gewählt. Kein Placebo. Niedrige Dosierung des Fluoxetin keine Beschreibung der Geheimhaltung der Randomisierung unvollständige Beschreibung der Verblindung Erfolg der Verblindung wurde nicht beurteilt. Gebrauch von Rettungs-medikation (Rescue medication)(Oxazepam) während des Versuchs Unzureichende Outcome Kriterien</p>

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
			17 Dauer der Behandlung und Studie: 8 Wochen		<p>Kein signifikanter Unterschied in der Veränderung des Y-BOCS Wertes ergab sich zum Studienende, verglichen mit dem Anfang ($t = 1.14$, d.f. = 48, $P = 0.43$) in den beiden Gruppen.</p> <p>Sekundärer Outcome:</p> <p>Nebenwirkungen gab es rund vierzigmal; sie unterschieden sich aber nicht zwischen den beiden Gruppen. Nebenwirkungen waren: Appetitzu- oder abnahme, sexuelle Dysfunktion, Tremor, Nausea, Kopfschmerz, Schwitzen, Herzrasen und Insomnie.</p>		
- OCD: Zwangsstörung. * Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.							

Tabelle: Studienlage: Behandlung von OCD mit Zink zusätzlich zu Fluoxetin ab initio versus Fluoxetin und Placebo

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Sayyah et al. (2012) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Iran	Randomeisierte kontrollierte Studie (Outpatient)	<p>Patienten, die entsprechend den Aufnahmekriterien gescreent wurden: 32. Patienten die vor Aufnahme ausgeschlossen wurden: 8. Patienten, die zufällig zugeordnet wurden: n=24:</p> <p>Arm 1 Behandlung mit Fluoxetin und Zink: n = 12 oder Arm 2 Placebo n = 12.</p> <p>Arm 1 Fluoxetin und Zink aufgenommene Pat. n = 12 Arm 1 Drop-out rate 0% (n = 0); Arm 1 Drop-out wegen Nebenwirkungen: 0 Arm 1 Completer n = 12 Arm 1 Analysiert n = 12</p> <p>Arm 2 Fluoxetin und Placebo Patienten aufgenommen n =12 Arm 2 Drop-out rate 7% n =1 Arm 2 Drop-out wegen Nebenwirkungen: 0 Arm 2 Completer n = 11 Arm 2 Analysiert: n =</p>	<p>Arm 1 Behandlung mit Fluoxetin (20 mg/d) und Zink (440 mg Zink/d) ab initio über 8 Wochen</p> <p>Arm 2 Behandlung mit Fluoxetin (20 mg/d) und Placebo über 8 Wochen</p>	<p>Primäre Outcomes: Y-BOCS Werte:</p> <p>Die Y-BOCS Mittelwerte nahmen während des Versuchs graduell ab. In der Zinkgruppe begann die Abnahme in der 2. Woche, in der Placebogruppe in der 4.</p> <p>Eine Varianzanalyse zeigte keinen signifikanten Effekt der Zeit (F = 21.2, P < 0.062).</p> <p>Der Behandlungseffekt war signifikant (F = 2.18, P = 0.015).</p> <p>Der Zeit x Behandlung-Effekt war nicht signifikant (F = 1.8, P = 0.061).</p> <p>Basierend auf dem Student's t test hatten die Patienten, die mit Fluoxetin und Zink behandelt worden waren, in den Wochen 2 und 8 signifikant geringere Mittelwerte im Y-BOCS als die, die mit Fluoxetin plus Placebo getestet worden waren (t = 2.34, P = 0.017, und t = 2.11, P = 0.047).</p> <p>Sekundäre Outcome:</p> <p>Sieben Nebeneffekte wurden während des Versuchs gefunden (aber nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen). In der Zinkgruppe waren dies Somnolenz, verschwommenes Sehen, Appetitabnahme</p>	<p>Randomisierung</p> <p>ITT Analyse.</p>	<p>Kleine Gruppe.</p> <p>Kurze Studiendauer (8 W.).</p> <p>Outpatient.</p> <p>Geringe Dosis von Fluoxetin (20 mg).</p> <p>Die Zinkkonzentration im Blut war unbekannt.</p> <p>Unzureichende Outcome Kriterien.</p> <p>Ab initio Studie</p>

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
			12 Dauer der Behandlung und Studie: 8 Wochen		und Tremor, in der Placebogruppe Somnolenz, Kopfweg, verschwommenes Sehen, Konstipation, Appetitabnahme und Nausea.		
* Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.							

Tabelle: Studienlage: Augmentation weiterlaufender SSRI bei Patienten mit SSRI-resistenter Zwangsstörung: Augmentationagens: Aripiprazol (Fixe Dosis).

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Sayyah et al. (2012) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Iran	Randomisierte kontrollierte Studie	Gescreened n=62. Ausgeschlossen: n=23. Patienten zufällig zugeordnet (n=39): Arm 1 Behandlung mit Aripiprazol [zusätzl. zur weiterlaufenden SSRIs] (n = 18) Arm 2 Placebo Therapie [zus. zur weiterlaufenden SSRIs] (n = 21) Arm 1 Aripiprazol Patienten aufgenommen (n = 18) Arm 1 Drop-out Rate 16,67% (n = 3) Arm 1 Drop-out wegen adverser Ereignisse/events (n=0) Arm 1 Completer (n =15) Arm 1 analysiert (n = 18) Arm 2 (Kontrolle) Placebo Patienten aufgenommen (n =21) Arm 2 Placebo Drop-out Rate 19,05% (n =4) Arm 2 Placebo Drop-out wegen adverser events/Ereignisse (n=0) Arm 2 Placebo Completer (n = 17)	Arm 1 Aripiprazol 10 mg täglich zusätzlich zu weiterlaufenden SSRIs 12 Wochen Arm 2 (Vergleich) Placebo zusätzlich zu weiterlaufenden SSRIs 12 Wochen	Primäre Outcomes: Y-BOCS Gesamtwerte: Der mittlere Y-BOCS zur Baseline war 22.21 (SD = 4.6) in der Aripiprazolgruppe, und 24.12 (SD = 6.1) in der Placebogruppe. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen zu Studienbeginn (P = 0.861). Am Endpunkt war der mittlere Wert (Woche 12) 15.42 (SD = 5.1) in der Aripiprazolgruppe und 23.12 (SD = 5.1) in der Placebogruppe. Es gab es einen signifikanten Unterschied am Endpunkt zwischen beiden Gruppen (P = 0.0001). In diesem Experiment resultierte die Aripiprazol-Augmentation von SSRIs in einer Abnahme des Y-BOCS Wertes . Response auf Aripiprazol und Placebo wurde definiert als klinische Verbesserung in der OCD Komponente (≥25% Abnahme des Gesamt Y-BOCS Wertes). Acht (53%) Patienten in the Aripiprazolgruppe and 3 (17.6%) in the Placebogruppe hatten 25% oder mehr Abnahme im Gesamt Y-BOCS Wert und sie drückten aus, dass sie sich nach der Behandlung besser fühlten. Andere Outcome Maße: Die Aripiprazolgruppe berichtete über eine verbesserte Sexualfunktion, wenn auch nicht statistisch signifikant (P = 0.21). Aripiprazol	Randomisierung, Double Blinded ITT Analyse Akademische Institution	Keine Beschreibung der Geheimhaltung der Randomisierung Unvollständige Beschreibung der Verblindung Erfolg der Verblindung wurde nicht beurteilt Fortführung der Behandlung mit SSRIs in beiden Gruppen Relativ hohe Drop-out Rate (über 15%) Behandlungsabbruch durch 7 Patienten Gebrauch eines weniger stringenten Outcome-Kriteriums (Response auf Aripiprazol und Placebo wurde definiert als klinische Verbesserung in der OCD Komponente (≥25% Abnahme des Gesamt Y-BOCS Wertes).

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
			<p>Arm 2 Placebo analysiert (n = 21)</p> <p>Dauer der Behandlung und Studie: 12 Wochen</p>		<p>wurde generell guttoleriert. Nebenwirkungen waren im allgemeinen leicht und transient. Ermüdung war eine häufige Nebenwirkung in der Aripiprazolgruppe</p>		<p>Keine CGI Beurteilung. Keine Beurteilung der Funktionalität. Relativ niedrige Dosis von Aripiprazol</p> <p>Nur eine Dosis von Aripiprazol wurde getestet.</p> <p>Retrospektive Beurteilung der Response auf SSRI.</p> <p>No Medikations-Blutspiegel (blood work levels), um Compliance mit der Medikation zu überprüfen.</p> <p>Keine Beurteilung von Angstsymptomen, die nicht OCD-bezogen waren.</p> <p>Kleine Patientenzahl</p> <p>Relativ kurze Dauer des Follow-up.</p> <p>Wegen des Ausschlusses von Patienten mit bedeutenderen Komorbiditäten</p>

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
							sind die Ergebnisse wohl nicht generalisierbar (insbesondere hinsichtlich Patienten mit Depressions- und Angststörungen).
* Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung. OCD: Zwangsstörung.							

Tabelle: Studienlage: Augmentation der weiterlaufenden SSRI-Behandlung bei Patienten mit SSRI-resistenter Zwangsstörung: Augmentationagens: Aripiprazol oder Risperidon

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Selvi et al. (2011) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Türkei	Open Label Phase (12 Wochen) Danach Vergleichsstudie ohne Placebo - Arm (Randomisierter kontrollierter Teil der Studie)	<p>Patienten, die nach Einschlusskriterien gescreened wurden, n=102.</p> <p>Patienten, die vor Studienaufnahme ausgeschlossen wurden oder nicht teilnehmen wollten, n=12.</p> <p>Patienten, die zur Open-Label Phase (SSRI Behandlung) zugeordnet wurden (n=90)</p> <p>Dauer der Open-Phase: 12 Wochen</p> <p>Patienten, die die Open Phase abgeschlossen haben (n=79). Davon SSRI Non-Responder (Reduktion <35% in initialen Y-BOCS Werten galten als resistent), (n=41)</p> <p>Randomisierung der SSRI Nonresponder (n=41)</p> <p><u>Arm 1</u> Weiterlaufendes SSRI mit Aripiprazol 15 mg täglich für 8 Wochen (n = 21) oder</p> <p><u>Arm 2:</u> Weiterlaufendes SSRI mit Risperidon 3 mg täglich für 8</p>	<p>Arm 1 Behandlung mit weiterlaufendem SSRI und Aripiprazol 15 mg täglich für 8 Wochen (nach vorausgegangener Behandlung mit SSRIs für 12 Wochen)</p> <p>Arm 2 Behandlung mit weiterlaufendem SSRI und Risperidon 3 mg für 8 Wochen (nach vorausgegangener Behandlung mit SSRIs für 12 Wochen)</p>	<p>Primäre Outcomes: YBOCS-Obsession und YBOCS-Compulsion sowie YBOCS Gesamtwerte waren signifikant niedriger nach 12 Wochen (F(2,64) =117.50) für Obsession (p<0.01), für Compulsion (F(2,64)=138.28) und insgesamt (Gesamtscore) (p<0.01). Unterschiede zwischen den beiden Medikationen waren für die YBOCS Obsession Skala und die YBOCS Gesamtskala signifikant zu Gunsten von Risperidon (jew. p <0.05).</p> <p>Sekundäres Outcome: Depression: HDRS war signifikant niedriger am Ende nach 20 Wochen (F(2,64)=32.38, p<0.01).</p>	<p>Prospektive Beurteilung der Response zu SSRI (Patients, die <35% Reduktion in den Y-BOCS Anfangswerten nach 12 Wochen Behandlung mit SSR aufwiesen. Wurden als resistent angesehen).</p> <p>Randomisierung, aber keine Beschreibung der Methode.</p> <p>Akademische Institution.</p>	<p>Multiple Quellen für Biase.</p> <p>Keine Beschreibung der Methode der Randomisierung.</p> <p>Keine Beschreibung der Methode der Geheimhaltung der Randomisierung</p> <p>Keine Placebo-Kontrolle</p> <p>Keine Verblindung der Behandler und Rater.</p> <p>Keine ITT Analyse.</p> <p>Relativ hohe Drop-Out Rate - 17,04% (Aripiprazolgruppe, 23, 9%; Risperidongruppe - Drop-Out rate - 10%).</p> <p>Hohe Dropout Rate wegen Nebenwirkungen (NW) oder Adversen Ereignissen. Sechs Patienten verließen die Studie</p>

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
			<p>Wochen ($n = 20$)</p> <p>Arm 1 Drop-out rate wegen Nichterreichens des gewählten Kriteriums 23.8 % ($n = 5$)</p> <p>Arm 1 Drop-out wegen adverser Ereignisse: 5.</p> <p>Arm 1 Completer ($n = 16$)</p> <p>Arm 1 analysiert ($n = 16$)</p> <p>Arm 2: Behandlung mit Risperidon; aufgenommen ($n = 20$)</p> <p>Arm 2 Drop-out Rate 10 % ($n = 1$)</p> <p>Arm 2 Drop-out wegen adverser Ereignisse: 2.</p> <p>Arm 2 Completer ($n = 18$)</p> <p>Arm 2 analysiert ($n = 18$)</p> <p>Dauer der Behandlung und Studie: 12+8 = 20 Wochen</p>				<p>wegen NW oder AE (14, 63%). In der Aripiprazolgruppe: 4 (19,04%) Patienten verließen die Studie wegen AEs, in der Risperidongruppe: 2 (10%) Patienten.</p> <p>Selektives Outcome-berichten: Keine CGI Werte im Text oder in Tabellen.</p> <p>Ungenügende Information über SSRI Dosen (keine Medianwerte)</p> <p>Keine Blutlevelbestimmung, um das Befolgen der Medikation zu prüfen.</p> <p>Kein Protokoll, um das Befolgen der Medikation zu prüfen.</p> <p>Relativ kurze Dauer der Behandlung und des Follow ups der Behandlung mit Risperidon oder Aripiprazol.</p> <p>Keine Überprüfung von Angstsymptomen,</p>

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
							<p>die nicht auf die Zwangsstörung bezogen sind.</p> <p>Relativ kleine Patientenzahl.</p>
<p>AE: Adverses Ereignis. *Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.</p>							

Tabelle: Studienlage: Behandlung von Patienten mit mittelgradiger bis schwergradiger Zwangsstörung mit Celecoxib (Fixe Dosis) und Fluvoxamin ab initio versus Fluvoxamin und Placebo ab initio

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / und PlaceboVergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Shalbfafan et al. (2015) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Iran	Randomeisierte kontrollierte Studie	<p>Patienten, die entsprechend den Aufnahmekriterien gescreent wurden: 104. Patienten, die vor Aufnahme ausgeschlossen wurden: 50. Patienten, die zufällig zugeordnet wurden: n=54:</p> <p>Arm 1: Behandlung mit Celecoxib und Fluvoxamin <i>n</i> = 27 oder Arm 2 Behandlung mit Placebo und Fluvoxamin <i>n</i> = 27.</p> <p>Arm 1 Celecoxib aufgenommene Pat. <i>n</i> = 27 Arm 1 Drop-out rate 7,41% (<i>n</i> = 2); Arm 1 Drop-out wegen Nebenwirkungen: 0 Arm 1 Completer <i>n</i> = 25 Arm 1 analysiert <i>n</i> = 25</p> <p>Arm 2 Placebo Patienten aufgenommen <i>n</i> =27 Arm 2 Drop-out rate 7,41% <i>n</i> =2 Arm 2 Drop-out wegen Nebenwirkungen: 0</p>	<p>Arm 1: Behandlung mit Celecoxib 200 mg t zweimal tgl. und Fluvoxamin (100 mg/d während der ersten 4 Wochen der Studie, gefolgt von 200 mg/d) über 10 Wochen</p> <p>Arm 2: Behandlung mit Fluvoxamin(100 mg/d während der ersten 4 Studienwochen gefolgt von 200 mg/d) und Placebo über 10 Wochen</p>	<p>Primary Outcomes: Y-BOCS Werte:</p> <p>Teilresponse wurde definiert als $\geq 25\%$ bis $< 35\%$ige Reduktion im Y-BOCS Gesamtwert. Voll-Response als $\geq 35\%$ Reduktion im Y-BOCS Gesamtwert. Remission wurde definiert als ein Y-BOCS Wert < 16.</p> <p>Es gab einen signifikanten Effekt für die Zeit x Behandlung Interaktion auf den Y-BOCS Gesamtwert während des Versuchsverlaufs [F (1.38, 66.34) = 6.91, <i>p</i> = 0.005].</p> <p>Zu Studienende wurde Remission bei 15 (60 %) Patienten der Celecoxibgruppe erreicht, verglichen mit 8 (32 %) Patienten der Placebogruppe (<i>p</i> < 0.047).</p> <p>Signifikant höhere Teil- und vollständige Response-Raten wurden ebenfalls in der Celecoxibgruppe gegenüber der Placebogruppe zu Versuchsende erzielt. Ein t-Test für unabhängige Stichproben demonstrierte eine signifikant größere Reduktion im Y-BOCS Gesamtwert in der Celecoxibgruppe gegenüber der Placebogruppe zu den Wochen 4 und 10. Eine Kaplan-Meier Abschätzung zeigte, dass die Celecoxibgruppe in kürzerer Zeit als die Placebogruppe eine Teil-</p>	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Randomisierung Verblindung, ITT Analyse</p>	<p>Kleine Stichprobe, Zwei-Arm Studie. Es fehlt ein reiner Placebo-Arm. kurze Follow-up Periode, keine Beurteilung proinflammatorischer Cytokine.</p> <p>Das Hinzufügen von Celecoxib ab initio konfundiert die Studien-ergebnisse Suboptimale Dosierung von Fluvoxamin und Versuchslänge mit Fluvoxamin: Fluvoxamin wurde 4 Wochen lang in einer Dosierung von 100 mg/d und dann aufgestockt auf 200 mg/d für den Rest des Versuchs (die letzten 6 Wochen) Fehlende Beurteilung der Funktionalität (z.B. CGI-I).</p>

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / und PlaceboVergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
			<p>Arm 2 Completer $n = 25$ Arm 2 Analysiert: $n = 25$</p> <p>Dauer der Behandlung und Studie: 10 Wochen</p>		<p>Response erzielte, $p < 0.001$. Auch gab es einen signifikanten Effekt der ZeitxBehandlung-Interaction im Y-BOCS Gesamtwert [F (1.44, 69.33) = 7.17, $p = 0.004$]. Ein t-Test demonstrierte eine signifikant größere Reduktion im Y-BOCS Obsession Subskalenwert in der Celecoxibgruppe gegenüber der Placebogruppe zu Wochen 4 und 10.</p> <p>Sekundärer Outcome:</p> <p>Die Y-BOCS Subskalenwerte für Obsession und Compulsion unterschieden sich teilweise signifikant in der Celecoxibgruppe von der Placebogruppe: Obsession nahm zu Wochen 4 und 10 signifikant stärker in der Celecoxibgruppe ab, Compulsion zu Woche 10.</p> <p>Adverse Ereignisse:</p> <p>Nebenwirkungen unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. Es gab keine schweren adversen Ereignisse oder Todesfälle.</p>		

OCD: Zwangsstörung. * Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.

Tabelle: Studienlage: Tabelle: Studienlage: Augmentation des weiterlaufenden SSRI (Fluvoxamin) bei Patienten mit SSRI (Fluvoxamin)-resistenter Zwangsstörung: Augmentationsagens: Aripiprazol oder Quetiapin

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Shoja Shafti & Kaviani (2015) Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Iran	Randomeisierte kontrollierte Studie (Vergleichsstudie)	<p>Patienten, die entsprechend der Aufnahmekriterien gescreent wurden: 44. Patienten die vor Aufnahme ausgeschlossen wurden: 0. Patienten, die zufällig zugeordnet wurden: n=44:</p> <p>Arm 1: Behandlung mit Fluvoxamin and Aripiprazol <i>n</i> = 22 oder Arm 2 Behandlung mit Fluvoxamin und Quetiapin <i>n</i> = 22.</p> <p>Arm 1 Aripiprazol aufgenommene Pat. <i>n</i> = 22 Arm 1 Drop-out rate (<i>n</i> = 0); Arm 1 Drop-out wegen Nebenwirkungen: 0 Arm 1 Completer <i>n</i> = 22 Arm 1 analysiert <i>n</i> = 22</p> <p>Arm 2 Quetiapin Patienten aufgenommen <i>n</i> =22 Arm 2 Drop-out rate <i>n</i> =0 Arm 2 Drop-out wegen Nebenwirkungen: 0</p>	<p>Arm 1: Aripiprazol (bis zu 10mg/d) zu weiterlaufender Behandlung mit Fluvoxamin (300mg/d) für 12 Wochen</p> <p>Dauer der Behandlung mit maximaler Dosis von Aripiprazol (10mg/d) - 8 Wochen.</p> <p>Arm 2: Quetiapin (bis zu 300mg/d) zu weiterlaufender Behandlung mit Fluvoxamin (300mg/d) fuer 12 Wochen</p> <p>Dauer der Behandlung mit maximaler Dosis an Quetiapin (300mg/d))-8 Wochen</p>	<p>Primäre Outcomes: Y-BOCS Werte Volle Response auf Behandlung wurde definiert als mindesten 50%ige Abnahme im YBOCS Wert im Vergleich mit dem Baselinewert. Partielle Response wurde definiert als Abnahme zwischen 25% und <50% in diesem Wert im Vergleich zur Baseline.</p> <p>6 Patienten (27.72%) in der Aripiprazolgruppe und 12 in der Quetiapingruppe (54.54%) zeigten eine Teilresponse mit einer Y-BOCS Abnahme von 33.17 ± 3.90 auf 30.72 ± 4.67 und 31.18 ± 4.93 auf 27.97 ± 3.71 für Aripiprazol, bzw. Quetiapin. Eine Within-group Analyse zeigte, dass diese Verbesserung nur signifikant in der Quetiapingruppe ($t = 1.88, p = 0.01$) zu Versuchsende war, aber nicht für Aripiprazol ($t = 2.44, p = 0.06$). Eine ANOVA mit Messwiederholung des Y-BOCS erbrachte keine signifikante Verbesserung für Aripiprazol [$F(4,84) = 0.636, p < 0.63, SS = 1058.00, MSe = 416.07$], aber schon für Quetiapin [$F(4,84) = 10.8, p < 0.04, SS = 286.64, MSe = 8.45$] zu Versuchsende, und auch im Vergleich zu Aripiprazol [$F(1,105) = 3.71, p < 0.05, SS = 4.09, MSe = 1.10$]. Eine "head-to-head" Analyse zeigte zwischen Quetiapin und Aripiprazol einen signifikanten Unterschied nicht in den Wochen 2, 4 und 8, wohl aber in Woche 12.</p> <p>Sekundärer Outcome: CGI-S:</p> <p>Es gab leichte bis mittlere Verbesserungen im</p>	<p>Randomisierung, aber keine Beschreibung der Methode.</p> <p>Keine Drop-outs</p> <p>Academische Institutionen</p> <p>Verblindung</p>	<p>Keine Beschreibung der Methode der Randomisierung.</p> <p>Keine Beschreibung der Methode von Geheimhaltung der Randomisierung</p> <p>Keine Placebo-Kontrolle</p> <p>Keine Evaluierung des Erfolgs der Verblindung</p> <p>Relativ kurze Behandlungsdauer und Follow up der Behandlungsaugmentation mit Risperidon oder Aripiprazol</p> <p>Relativ niedrige Dosis von Aripiprazol</p> <p>Retrospektive Beurteilung der Response auf SSRI (Fluvoxamin)</p> <p>Wenig stringente Definition der Behandlungsresponse auf SSR (Y-BOCS mindestens</p>

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
			<p>Arm 2 Completer $n = 22$ Arm 2 Analysiert: $n = 22$</p> <p>Dauer der Behandlung und Studie: 12 Wochen</p>		<p>CGI-S durch Aripiprazol ($d = 0.15$, $r = 0.07$) bzw. Quetiapin ($d = 0.5$, $r = 0.2$).</p> <p>Anderer Outcome: Adverse Ereignisse: Somnolenz nach Aripiprazol und Quetiapin (27.77% und 45.55%), Schwindel (18.18% und 54.54%) und Gewichtszunahme (27.27% nur in der Quetiapin-Gruppe; daneben innere Unruhe (18.18% in der Aripiprazol-Gruppe). Da diese Nebenwirkungen leicht und transient waren, führten sie zu keinen Ausfällen.</p>		<p>18)</p> <p>Keine Blutspiegel-Analyse (blood work levels) zur Bestätigung der Compliance mit der Medikation</p> <p>Keine Beurteilung von Angstsymptomen, die sich nicht auf die Zwangsstörung bezogen</p> <p>Relativ kleine Patientenzahl</p> <p>Nur weibliche Patienten.</p> <p>Höhere Schwelle für eine Vollständigkeits-Response (mindestens 50% Abnahme im YBOCS Wert im Vergleich zur Baseline) im Vergleich zu der Schwelle, die von Pallanti und Quercioli (2006) genannt wurde.</p>
<p>- TN Teilnehmer; CGI-S: Clinical Global Impressions-Severity Scale; YBOCS: Yale–Brown Obsessive–Compulsive Scale. * Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.</p>							

Tabelle: Studienlage: Ab Initio Behandlung mit Fluoxetin (SSRI) und Ondansetron versus Fluoxetin plus Placebo bei Patienten mit Zwangsstörung (Outpatients)

Studie (LoE) *	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Soltani et al (2010), Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Iran	Randomisierte kontrollierte Studie	N=42	<p>Arm 1: Fluoxetin 20 mg täglich (tgl.) PLUS Ondansetron 4 mg tgl. ab initio für 8 Wochen /</p> <p>Arm 2: Fluoxetin 20 mg tgl. PLUS Placebo für 8 Wochen /</p>	<p>Primäre Outcome Maße: Unterschied im Y-BOCS Gesamtwert zwischen den Gruppen von Baseline bis Versuchsende.</p> <p>Die mittleren Y-BOCS Werte sanken während des Versuchs graduell zwischen den Gruppen. Eine ANOVA offenbarte einen signifikanten Effekt der Zeit (F=37.8, p<0.023). Auch der Behandlungseffekt war signifikant (F=2.68, p =0.034); ebenso die Zeit x Behandlung Interaktion (F=3.61, p=0.038). Zu Wochen 2 und 8 hatten Patienten, die mit Ondansetron behandelt worden waren, signifikant niedrigere Werte als die Placebo-augmentierten Patienten (t-Tests; t=3.13, p=0.007 und t=2.17, p<0.00).</p>	<p>Studie an Akademischer Institution. Randomisierung Relative niedrige Drop-out Rate (≤10%)</p>	<p>Keine Zuordnungsgeheimhaltung. Unzureichende Information zur Verblindung: z-B. Verblindung der Rater, Behandler. Erfolg der Verblindung wurde nicht beurteilt. Zwei-Arm Studie – ein Nur-Placeboarm fehlt. Keine Ausführungen zu einer ITT-Analyse. Outcomes wurden nicht stringent definiert und operationalisiert entsprechend dem später (2016) entwickelten Consensus. Y-BOCS Werte wurden nur in einer Abbildung präsentiert. Unterschiede zwischen Baseline und weiteren Testterminen werden weder für Y-BOCS Obsession noch für Y-BOCS Compulsion Subskalen-Werte berichtet.</p> <p>Partielle Responseraten – nicht berichtet. Remissionsraten zwischen den beiden Gruppen behandelter Patienten werden nicht berichtet. Fehlende Beurteilung der Funktionalität (z.B. CGI-I).</p> <p>Geringe Teilnehmerzahl. Die Hinzufügung von</p>

Studie (LoE) *	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
							<p>Ondansetron zu Fluoxetin ab initio könnte die Ergebnisse vermischt haben.</p> <p>Suboptimale Dosis von Fluoxetin und suboptimale Versuchsdauer sowie Dauer des Follow-ups mit Fluoxetin: Fluoxetin wurde für 8 Wochen in einer Dosierung von 20 mg täglich angewandt. Ein adäquater SSRI Versuch erfordert die Anwendung der höchsten empfohlenen Dosis oder der höchsten tolerierten Dosis (weniger als die empfohlene) für mindestens 12 Wochen. Dies ist besonders wichtig für Fluoxetin, das möglicherweise 5 Wochen angewendet werden muss, um ein beständiges Niveau zu erreichen, dies wegen der langen Halbwertszeit ihres aktiven Metaboliten, Norfluoxetin.</p> <p>Die Dauer der Behandlung mit Ondansetron ist kurz.</p> <p>Die Dosierung von Ondansetron war moderat. Ondansetron wurde nur einmal täglich verabreicht, obwohl es eine kurze Halbwertszeit hat.</p> <p>Gebrauch von "Rettungsmedizin": Die Untersucher entschieden sich dazu, 10 mg Oxazepam während der Studie einzusetzen, falls die Patienten unter Insomnie</p>

Studie (LoE) *	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
							<p>litten.</p> <p>Vorangegangene Medikationsversuche wurden nicht beschrieben. Es ist unklar, ob vorangegangene Medikationsversuche adäquat hinsichtlich Medikationstyp, Dosierung und Dauer der Anwendung waren. Es ist unklar, ob die Stichprobe behandlungsresistent ist oder nicht.</p> <p>Horten ist das einzige Zwangsstörungssymptom, das nicht ausgeschlossen wurde. Es ist unklar, ob die Behandlungsgeschichte von überweisenden Kliniken und/oder durch die Patientenakte bestätigt wurde. Es fehlt eine Dokumentierung der Protokollbefolgung. Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt.</p>
<p>- TN Teilnehmer Adjustiertes (adj.) OR (odds ratio); adjustiertes (adj.) HR (Hazard ratio), 95% (CI) Konfidenzintervall *Kommentar: Das LoE in der ersten Spalte repräsentiert das formale initiale LoE ohne Herabstufung. Die gegenwärtige Studie ist eine schwache RCT (sie kann zumindest auf 2b (2009)) herabgestuft werden).</p>							

Tabelle: Studienlage: Paliperidon versus Placebo zusätzlich zu weitergeführter Pharmakotherapie mit SRI (Serotonin Reuptake Inhibitors/Serotoninwiederaufnahmehemmern) bei Patienten mit behandlungsresistenter Zwangsstörung

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Storch et al. (2013) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	USA	Rando- misierte, Placebo- kontrollie rte Studie, Multisite =Multi- Zenter	Aufgenommen, n=34 (Completer, n=22)	Arm 1 (Intervention): Weitergeführte SRI PLUS Paliperidon 3- 9mg/tgl. für 8 Wochen Aufgenommen, n=17 Drop-Out, n=6 (35%) Drop-Out wegen AEs, n=6 (35%) Completer, n=11 Analysiert, n=11 Arm 2 (Vergleich): Weitergeführte SRI PLUS Placebo 3-9 mg/tgl. für 8 Wochen Aufgenommen, n=17 Drop-Out, n=6 (35%) Completer, n=11 Analysiert, n=11	Primäre Outcomes: Y-BOCS-Gesamtwert zu Studienende Secondäre Outcomes: Y-BOCS Obsession Subskalenwert Y-BOCS Compulsion Subskalenwert CGI-S, Clinical Global Impressions –Severity of Obsessive-Compulsive Symptoms [Zeitraumen: Post-Behandlung] CGI-I, Clinical Global Impressions – Improvement Scale [Zeitraumen: Post- Behandlung] HDRS, Hamilton Depression Rating Scale In Within-subject-Vergleichen für die Paliperidon-Bedingung, Baseline-zu-Post- Behandlungsunterschiede wurden für den Y- BOCS Gesamtwert (P<.01, d=0.66) gefunden, wie auch für die YBOCS Obsessions (P<.01, d=0.59) und Compulsions (P<.01, d=0.76) Subskalen. Baseline-zu-Post-Behandlungs- Unterschieden wurden ebenfalls beobachtet, u.z. für CGI-S (P<.01, d=0.54), nicht aber für die HDRS (P=0.13, d=0.37). Bei Within-subjects Vergleichen für den Placebo-Arm waren Baseline-zu-Post- Behandlung-Unterschiede mittelgroß, aber nicht signifikant für den YBOCS-Gesamtwert (P=.05, d=0.53) wie auch für die Obsessions- (P=.06, d=0.44) und Compulsions- (P=.08, d=0.52) Subskalen. Baseline-zu-Post-Behandlungs-Unterschiede	Randomisierung Verblindung Multicenter Fehlende Daten wurden berücksichtigt Compliance wurde durch Tabletten-Zählen überprüft Stringentes Kriterium für Behandlungsresistenz gegenüber SRI (mindestens 2 geeignete Versuche mit SRI) Outcome-Kriterien Formalisierte, strukturierte Evaluation von Nebenwirkungen und AEs	Kleine Stichprobe Relativ kurze Dauer von Behandlung und Follow-up (8 Wochen) Begleitende Anwendung von Benzodia-zepinen war erlaubt Gebrauch von Desvenlafaxin (n=1) und Duloxetine (n=2), die klassisch nicht als SRIs gelten Nur retrospektive Analyse der SRI- Resistenz Horten wurde als einzelne Manifestation von Zwangsstörung nicht ausgeschlossen Kein Gebrauch von cross-site Reliabilitäts-maßen Der Erfolg der

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>zeigten sich auch für CGI-S ($P < .01$, $d = 0.71$), nicht aber für den HDRS ($P = 0.26$, $d = 0.28$).</p> <p>In exploratorischen Analysen, die Unterschiede zwischen Gruppen untersuchen, fand sich keine Überlegenheit von Paliperidon gegenüber Placebo für den YBOCS Gesamtwert ($P = .14$, $d = 0.43$): es fand sich jedoch eine numerische Reduktion von 7,98 Punkten für die Paliperidon-Gruppe und eine Reduktion von 3,94 Punkten für die Placebogruppe. Signifikante Effekte fanden sich auch nicht für die YBOCS Obsessions- oder Compulsions Subskalen, den CGI-S oder für die Behandlungsresponse-Rate hinsichtlich des CGI-I oder des YBOCS.</p> <p>Behandlungs-Response hinsichtlich des YBOCS (definiert als $\geq 35\%$ Reduktion im Y-BOCS Wert)</p> <p>In der Paliperidon-Behandlungsbedingung waren 35% (6 von 17) Responder; in der Placebo-Gruppe 29% (5 von 17).</p> <p>Behandlungsresponse im Lichte des CGI-I: die Werte reflektierten stark verbessert oder sehr stark verbessert</p> <p>In der Paliperidon-Behandlungsbedingung zeigten 35% (6 von 17) eine Response, in der Placebo-Bedingung 18% (3 von 17).</p>		<p>Verblindung wurde nicht überprüft</p> <p>Geringe Varianz hinsichtlich Ethnien und sozio-ökonomischer Variabilität</p> <p>Compliance wurde nicht mittels Blutuntersuchungen beurteilt</p> <p>Hohe Komorbidität</p> <p>Formale Beurteilung weiterer Angstsymptome wurden nicht erwogen</p>

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>Weitere Ergebnisse: Sicherheit und Toleranz: WPRS, Webster (Parkinson's) Rating Scale</p> <p>AIMS ("Abnormal Involuntary Movement Scale")</p> <p>Modifizierte Version der "Systematic Assessment for Treatment Emergent Events"</p> <p>Zwischen den Armen gab es keine Unterschiede hinsichtlich Adverser Effekte. Es zeigten sich keine schweren Adversen Ereignisse. Hinsichtlich Gewichtsveränderung zeigten sich keine Unterschiede (P=.21).</p> <p>Unter den Teilnehmenden, die Post-Behandlungsdaten im AIMS und WPRS erbrachten, zeigten sich keine Gruppenunterschiede in auch nur einem der einzelnen Items.</p>		
<p>CMI: Clomipramin; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; AE: Adverse Ereignisse.</p>							

Tabelle: Studienlage: Behandlung von Patienten mit Zwangsstörung mit Folsäure und Fluoxetin ab initio versus Fluoxetin und Placebo ab initio

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Tural et al. (2019) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Türkei (Outpatient)	Randомisierte kontrollierte Studie	<p>Patienten, die entsprechend den Aufnahmekriterien gescreent wurden: 58. Patienten, die vor Aufnahme ausgeschlossen wurden: 24. Patienten, die zufällig zugeordnet wurden: n=36:</p> <p>Arm 1: Behandlung mit Fluoxetin und Folsäure n = 18 oder</p> <p>Arm 2: Behandlung mit Fluoxetin und Placebo n = 18.</p> <p>Arm 1 Folsäure aufgenommene Pat. n = 18</p> <p>Arm 1 Drop-out rate 16,67% (n = 3); Arm 1 Drop-out wegen Nebenwirkungen: 3 Arm 1 Completer n = 15 Arm 1 analysiert n = 15</p> <p>Arm 2 Placebo Patienten aufgenommen n =18 Arm 2 Drop-out rate 16% n =2</p>	<p>Arm 1: Behandlung mit Folsäure 5 mg/d) und Fluoxetin 20-40 mg/d ab initio über 12 Wochen</p> <p>Arm 2: Behandlung mit Fluoxetin 20-40 mg/d und Placebo über 12 Wochen</p>	<p>Primäre Outcomes: Y-BOCS Werte:</p> <p>Die Serum Folsäurelevels aller 36 Patienten waren im Normalbereich.</p> <p>Eine 'Mixed model ANOVA mit Messwiederholung zeigte eine <u>signifikante Änderung in den YBOCS Gesamtwerten über die 6 Beurteilungen</u> (F(5,28)=7.683, P<0.0005, $\eta^2=0.578$) in der gesamten Stichprobe mit mittlerer Effektgröße.</p> <p>Es gab jedoch keinen signifikanten Effekt der Zeit x Behandlung Interaktion (F(5,28)=1.848, P=0.136, $\eta^2=0.248$), Zeit x Geschlecht Interaktion (F(5,28)=1.408, P=0.252, $\eta^2=0.201$) und Zeit x Behandlung mit Geschlechtsinteraktion (F(5,28)=1.066, P=0.400, $\eta^2=0.160$).</p> <p>Sekundärer Outcome:</p> <p>Eine 'Mixed model ANOVA mit Messwiederholung wurde gewählt, um Gruppen- (Placebo vs. Folsäure) und Geschlechtsunterschiede und Gruppen x Geschlecht-Interaktionen in psychometrischen Beurteilungsinstrumenten als abhängigen Variablen über die sechs Messungen zu analysieren (HAM-D, HAM-A, CGI-S). Die Ergebnisse von multivariaten Tests erbrachten weder einen</p>	Randomisierung, Verblindung.	<p>Kleine Stichprobe.</p> <p>Zwei-Arm Studie. Es fehlt ein reiner Placebo-Arm. Das Hinzufügen von Folsäure ab initio konfundiert die Studien-ergebnisse. Keine ITT Analyse.</p>

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
			<p>Arm 2 Drop-out wegen Nebenwirkungen: 2 (11,11%) Arm 2 Completer $n = 16$ Arm 2 Analysiert: $n = 16$</p> <p>Dauer der Behandlung und Studie: 12 Wochen</p>		<p>signifikanten Haupteffekt der Gruppen ($F(15,480)=0.883, P=0.583, \text{etap}^2 =0.027$) noch ein Haupteffekt der Variable Geschlecht ($F(15,480)=0.295, P=0.996, \text{etap}^2=0.009$) oder der Gruppe x Geschlecht-Interaktion ($F(15,480)=0.614, P=0.864, \text{etap}^2 =0.019$) hinsichtlich Veränderungen von sekundären psychometrischen Skalenwerten.</p> <p>Eine ANCOVA mit Messwiederholung zeigte, dass biochemische Marker (Folsäure $F(15,465)=1.103, P=0.350, \text{etap}^2 =0.034$; Erythrozyten-Folsäure $F(15,465)=0.671, P=0.813, \text{etap}^2 =0.021$; Homocystein $F(15,465)=0.268, P=0.998, \text{etap}^2 =0.009$; B12 $F(15,465)=0.320, P=0.993, \text{etap}^2 =0.010$) <u>nicht signifikant mit sekundären psychometrischen Skalenwerten über die 6 Messungen assoziiert waren.</u></p> <p>Adverse Ereignisse (AEs): Die gesamte Nebenwirkungseffekthäufigkeit unterschied sich nicht zwischen den Gruppen ($Z^2=0.593, df=1, P=0.441$).</p> <p>AEs waren in der Regel leichter bis mittlerer Natur und unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen ($\text{chi}^2 =0.593, df=1, P=0.441$). Fünf (13.9%) Patienten zogen sich ihm Follow-up aus der Studie wegen AEs zurück (2 aus Arm 2 und 3 aus Arm 3).</p> <p>Die gesamte Nebenwirkungseffekthäufigkeit unterschied sich nicht zwischen den Gruppen ($Z^2=0.593, df=1,$</p>		

Studie (LoE)	Land	Studientyp	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					P=0.441).		
<p>HAM-A: Hamilton Depression Rating Scale -A, HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale-A, CGI-S: Clinical Global Impression-Severity of Illness; YBOCS: Yale-Brown Obsessions-Compulsions Scale. * Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.</p>							

Tabelle: Studienlage: Behandlung von Patienten mit Zwangsstörung – die nicht behandlungsresistent sind – mit Quetiapin, zusätzlich zu Citalopram ab initio versus Citalopram plus Placebo ab initio

Studie (LoE)	Land	Studien-typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Vulink et al. (2009) Level 1b (2009) Level 2 (2011)	Niederlande (Outpatients = ambulant versorgte Patienten)	Randomisierte kontrollierte Studie	<p>Patienten, die entsprechend den Aufnahmekriterien gescreent wurden: n=249. Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten: n=143. Patienten, die sich weigerten teilzunehmen: n= 67 Patienten, die zufällig zugeordnet wurden: n=76</p> <p>Arm 1 Citalopram plus Quetiapin ab initio Patienten, die der Intervention zugeordnet wurden, n=39 Patienten, die die Intervention erhielten: n=39 Patienten, die im Follow-up verloren gingen, n=0 Patienten, die die Intervention abbrachen, n=8 Patienten, die die Intervention nach anfänglicher Medizinaufnahme abbrachen, n=7 Patienten, die nach 6 Wochen ihre</p>	<p>Arm 1 Behandlung mit Quetiapin bis zu 450 mg/d zusätzlich zu Citalopram (THD 60 mg/d) ab initio über 10 Wochen</p> <p>Arm 2: Behandlung mit Citalopram (THD 60 mg/d) und Placebo ab initio über 10 Wochen</p>	<p>Primäres Outcomemaß: YBOCS Werte Zugefügtes Quetiapin zeigte sich dem Placebo überlegen: die mittleren Abnahmen zwischen Baseline und Endpunkt waren 11,9 Punkte für Quetiapin and 7,8 für Placebo (F=7.4, df=1, p =.009). 22 Patienten in der Quetiapingruppe, aber nur 15 in Placebogruppe erwiesen sich als Responder, was statistisch signifikant war ($\chi^2=5.5$, df=1, p=.019). Es gab eine signifikante Behandlung x Zeit Interaktion (F=3.32, df=6, p=.003), die zeigte, dass Quetiapin wirksamer als Placebo bei der Augmentation von Citalopram war.</p> <p>Die Abnahme des YBOCS Gesamtwerts (r=-0.24, p=.046) und die Abnahme des YBOCS Obsession-Subwerts (r=-0.23, p=.048) korrelierten negative mit dem Pretreatment YBOCS Obsession Schwerewert. Die Abnahme im YBOCS Kompulsion-Subwerts (r=.24, p=.036) war positiv mit dem Pretreatment YBOCS Gesamtwert korreliert.</p> <p>Sekundäre Outcomemaße: Die Quetiapingruppe zeigte gegenüber der Placebogruppe eine größere Verbesserung zwischen Baseline und Endpunkt im CGI-I (Clinical Global Impressions Ratingskala) (F=5.4, df=1, p=.023). In der Quetiapingruppe waren 11 Patienten „sehr stark verbessert“ und 14 „stark verbessert“, während in der Placebogruppe 5 „sehr stark verbessert“ und 16 „stark verbessert“ waren.</p>	<p>Randomisierung</p> <p>Verblindung</p> <p>Stringentes Kriterium für Response auf Behandlung: Die Autoren verlangten eine Reduktion um mindestens 35% im Y-BOCS und einen CGI Wert von 1 oder 2 als Response-Kriterien</p> <p>Daten über CGI-Verbesserung werden berichtet.</p> <p>Erfassung von Angst- und depressiven Symptomen (HAM-A und HAM-D).</p> <p>Berichtet werden Daten von nicht behandlungsresistenten Teilnehmern</p> <p>. ITT Analyse Flexible Dosis von Quetiapin</p>	<p>Methode der Randomisierung wird nicht beschrieben.</p> <p>Keine Information über die Geheimhaltung der Randomisierung</p> <p>Verblindung war möglicherweise wegen der Wirkungen von Quetiapin nicht durchgängig gegeben.</p> <p>Kurze Studiendauer.</p> <p>Nur die vorherrschendsten Adversen Ereignisse (AEs) wurden erwähnt</p> <p>Der Versuch wurde durch die Produzenten von Quetiapin gesponsert</p> <p>. Die Attrition war moderat (Quetiapin 20.5%, Placebo: 5.4%).</p>

Studie (LoE)	Land	Studien-typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
			<p>Intervention abbrechen, n=1 Drop-out, n=8 (20,5%); Drop-out nach 6 Wochen, n=1 (2,56%) wegen AE oder fehlender Motivation Drop-out nach initialer Medikation, n=7 (17,95%) wegen AEs (schwere Sedation, n=4; Herzklopfen, n=1, Schwindel, n=2)</p> <p>Patienten analysiert Patienten mittels ITT (intent to treat)/LOCF (last observation carried forward) analysiert, n=32</p> <p>Patienten analysiert mittels Messwiederholungs-analyse, n=31</p> <p>Arm 2 (Vergleich) Citalopram plus Placebo ab initio Patienten, die dieser Intervention zugeordnet worden waren, n=37 Patienten, die die Intervention erhielten, n=37</p> <p>Patienten, die im</p>		<p>Es gab einen signifikanten mittleren Behandlungseffekt (F=7.0, df=6, p=.0001), aber keine Behandlung x Zeit Interaktion (F=1.3, df=6, p=.25).</p> <p>Eine Analyse mit Messwiederholung erbrachte signifikante Behandlung-x-Zeit Interaktionen für die HAM-A (F=2.2, df=6, p=.05) und HAM-D (F=4.5, df=2, p=.013) Werte. Die univariate ANOVA Analyse demonstrierte eine höhere Wirksamkeit in der Quetiapin als in der Placebogruppe für SPQ Werte (F=6.5, df=2, p=.013). Keine signifikanten Unterschiede fanden sich hinsichtlich der Abnahme der YBOCS-SR, Padua Inventory, SDS und BABS Werte zwischen der Quetiapin und der Placebogruppe.</p>		<p>Unterschiede in Anzahl und Profil der AEs ließen die Verblindung manchmal unwirksam erscheinen.</p> <p>Quetiapin hat auch eine generelle anxiolytische und sedierende Wirkung.</p>

Studie (LoE)	Land	Studien- typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
			<p>Follow-up ausfielen, n=0</p> <p>Patienten, die ihre Intervention abbrachen, n=2</p> <p>Patienten die ihre Intervention nach 3 Wochen abbrachen, n=1</p> <p>Patienten, die ihre Intervention nach 8 Wochen abbrachen, n=1</p> <p>Drop-out, n=2 (5,4%) wegen AEs oder fehlender Motivation</p> <p>Gesamter Drop-out wegen AEs, n=10 von n=76 (13.15%)</p> <p><u>Patienten analysiert</u></p> <p>Patienten analysiert mittels ITT (intent to treat)/LOCF (last observation carried forward) n=37</p> <p>Patienten mittels Messwiederholungsanalyse analysiert, n=35</p>				
<p>BABS: Brown Assessment of Beliefs Scale; HAM-A: Hamilton Depression Rating Scale -A; HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale-A; CGI-S: Clinical Global Impression-Severity of Illness; AE: Adverse Ereignisse; YBOCS-SR: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale – Self Report; SPQ: Schizotypal Personality Questionnaire; SDS: Sheehan Disability Scale. * Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formellen initialen LoE ohne Herabstufung.</p>							

Tabelle: Studienlage: Augmentation weiterlaufender SRI (Fluvoxamin) (plus oder minus weiterlaufender Psychotherapie) mit oder ohne Methylphenidat Extended Release (MPH-ER) (verzögerter Wirkstofffreisetzung) bei Patienten mit behandlungsresistenter Zwangsstörung

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
Zheng et al. (2019) *Level 1b (2009) Level 2 (2011)	China	Randomeisierte kontrollierte Studie Double-Blind	TN Randomisiert, n=44	<p>Arm 1: Fluvoxamin (250 mg/d) plus MPH-ER für 8 Wochen</p> <p><u>unterteilt in:</u></p> <p>Fluvoxamin (250 mg/d) plus MPH-ER 18 mg /tgl. für 4 Wochen</p> <p>Fluvoxamin (250 mg/d) plus MPH-ER 36 mg /tgl. Für 4 Wochen</p> <p>TN randomisiert, n=22</p> <p>Drop-outs, n=2 (9,09%)</p> <p>MPH-Drop-outs wegen Symptom- interferenz, n=1 (4,5%);</p> <p>Drop-outs wegen AE: n=0;</p> <p>Completers, n= 20,</p> <p>Analysiert, n=22</p> <p>Arm 2: Fluvoxamin plus PLC für 8 Wochen</p>	<p>Primäre Outcomes:</p> <p>Veränderung in den Y-BOCS Werten über die Zeit:</p> <p>Die Baseline Y-BOCS Gesamtwerte unterschieden sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen ($t = -1.16, p = .25$). Das 'mixed effects Modell', in der Zeit und Behandlung als kategoriale Effekte benutzt wurden, ergab einen statistisch signifikanten Unterschied im Haupteffekt Gruppe und Zeit und in der Zeit x behandelte Gruppe Wechselwirkung hinsichtlich der Änderungen in den Y-BOCS Werten von Baseline zum Ende der Studie. Eine Simple Effekt Analyse ergab für die MPH-ER + Fluvoxamin Gruppe von der 2. Woche eine signifikante Abnahme in den YBOCS Werten im Vergleich zu MPH-ER + Placebo ($F = 8.16, p = .005$); Adjustierung für Geschlecht und Alter oder Alter bei Aufnahme änderte die Ergebnisse nicht.</p> <p>Rate der Responseänderung:</p> <p>Teilweise Response ($\geq 25\%$ Verbesserung im Y-BOCS Wert):</p> <p>In Woche 8 gab es 8 von 22 (36.4%) teilweisen Respondern in der MPH-ER Gruppe nach a priori Definition von 25% Verbesserung gegenüber Baseline Y-BOCS (unter Zugrundelegung der letzten Beobachtung für die Dropouts) und 1 von 22</p>	<p>Die Powerkalkulation wurde vorgenommen. Randomisierung,</p> <p>Double Blinding</p> <p>ITT Analyse: Intention-to-treat (ITT), last-observatio n-carried forward (LOCF). Drop-out Rate lag unter 20%</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Kleine Stichprobe 2) Geheimhaltung der Randomisierung: Unvollständig beschrieben. 3) Nutzung der LOCF Methode, um für Teilnehmer zu kontrollieren, die den Versuch früh verließen, was eine imperfekte Methode darstellt. Sie setzt voraus, dass ein Teilnehmer, der den Versuch vorzeitig verließ, keine Chance auf Veränderung in seinem Zustand gehabt hätte, wenn er im Versuch geblieben wäre. 4) Outcome-Kriterien nach Pallanti et al. (2006) statt nach der Definition und Operationalisierung des späteren Consensus (2016). <ol style="list-style-type: none"> 1) Kurze Behandlungszeit, 8 Wochen, 4 Wochen MPH-ER bei 36 mg/tgl. 2) Kurze Follow-up Dauer: 8 Wochen 3) SRI Behandlung war Teil der Routine-

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
				<p>TN randomisiert, n=22</p> <p>Drop outs (wegen Protokollverletzung) n=1 (4,54%)</p> <p>Completers: n=21</p> <p>Analysiert, n=22</p>	<p>(4.6%) teilweisen Respondern in der Placebogruppe. Dieser Unterschied kam einer statistischen Signifikanz in der Gesamtstichprobe nahe ($\chi^2_1 = 5.03, P = .025$).</p> <p>Auswertung der 13 Responder in der MPH-ER Gruppe (hinsichtlich des 25% Verbesserungskriteriums) erbrachte keine direkten klinischen Korrelate für den Responder-Status.</p> <p>Volle Response ($\geq 35\%$ Verbesserung im Y-BOCS Wert):</p> <p>Bei Anwendung eines stringenten Kriteriums für eine volle Response von 35% Verbesserung von der Baseline, gab es 5 Responder (22.7%) in der MPH-ER Gruppe und 0 in der Placebogruppe zu Studienende.</p> <p>Sekundäre Outcomes:</p> <p>Y-BOCS Obsession Subskalenwert:</p> <p>Das Mixed effects-Modell zeigte bei den Effekten von Gruppe, Zeit und Zeit \times Treatment Gruppeninteraktion signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen im Y-BOCS Obsession Subskalenwert von Baseline to Studienende. Nach 4 Wochen zeigte die MPH-ER + Fluvoxamin Gruppe eine signifikante Abnahme in Y-BOCS Obsession-Subscale Werten verglichen mit der MPH-ER + Placebogruppe ($F = 10.45, p = .001$).</p> <p>Y-BOCS Compulsion-Subskalenwert:</p>		<p>versorgung der Patienten. Keine prospektive Beurteilung des Widerstands gegen die medikamentöse Behandlung.</p> <p>10 Fluvoxamin-dosierung war 250 mg/d (innerhalb des Bereichs für eine optimale SRI (Fluvoxamin-)Dosierung). (Minimale) Länge des SRI Versuchs zum Zeitpunkt der Randomisierung der MPH-ER versus PLC lag bei nur 8 Wochen (weniger als 12 Wochen) Man braucht jedoch mindestens 12 Wochen mit der optimalen SRI Dosierung, damit die Patienten eine maximale SRI Response bei OCD zeigen.</p> <p>11 Adhärenz zur SRI Behandlung wurde nicht objektiv beurteilt: keine Blutuntersuchung des Fluvoxamins bei Aufnahme oder während der Studie.</p> <p>12 Keine Dosispezifizierung früherer SRIs (andere</p>

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>In einer Mixed model-Analyse zeigten Veränderungen in den Y-BOCS Compulsion-Subskalenwerten einen Haupteffekt der Behandlung hinsichtlich "between-group differences" (Haupt- effekt der Behandlung, $F(1,210) = 12.98, P < .001$), aber keine Effekte der Zeit oder der Interaktionen in der Compulsion-Subskala</p> <p>Hamilton Depression Rating Skala Werte (HDRS; 17-item Version wurde für die Analyse verwendet)</p> <p>Depressions- und Angstwerte waren niedrig bis moderat und zeigten substantielle Veränderungen über die 8 Wochen der Behandlung. Die HDRS Werte nahmen sowohl in der Placebo- wie in der MPH-ER-behandelten Gruppe ab, wobei zwischen den Gruppen eine statistisch signifikante Differenz existierte. Es gab einen signifikanten Haupteffekt von Behandlung und Zeit auf d HDRS Werten (Haupteffekt der Behandlung, $F(1,210) = 13.92, P < .001$; der Zeit, $F(1,210) = 5.5, P < .001$).</p> <p>Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) Werte:</p> <p>Veränderungen in den HARS zeigten 'Between-group Differenzen' hinsichtlich eines signifikanten Haupteffekts der Behandlung und Zeit \times Gruppe-Inter- aktion. Nach 6 Wochen erreichte die Zeit \times Behandlung-Interaktion Signifikanz ($F = 4.71, P = .031$). Zum Schusspunkt zeigte die MPH-ER + Fluvoxamin-Gruppe eine signifikante Abnahme in den HARS Werten im Vergleich zur MPH-ER + Placebogruppe ($F = 8.27, p = .004$). Die Verbesserung komorbider</p>		<p>als Fluvoxamin), Typus oder Dauer des Versuchs</p> <p>13 Gebrauch von "rescue-Medikation" – dem Benzodiazepin Alprazolam, bis zu 1,2 mg /d (äquivalent zu 22 mg Diazepam pro Tag) –war erlaubt</p> <p>14 Gebrauch niedrig dosierter stabiler Benzodiazepine war erlaubt.</p> <p>15 Mögliche Prolongation des Metabolismusses von Alprazolam durch Fluvoxamin durch die moderate Inhibition der Aktivität des CYP450 3A4 Isoenzym.</p> <p>16 Horten wurde eingeschlossen (obwohl Daten für ein unterschiedliches Therapieresponseprofil and für ein unterschiedliches neuropsychologisches Profil sprechen.</p> <p>17 Skin picking war eingeschlossen.</p> <p>18 Weiterlaufende Psychotherapie von mindestens 12 Wochen Dauer war erlaubt. Typus und Häufigkeit der Psychotherapie</p>

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
					<p>Angstsymptome war positiv korreliert mit der Verbesserung in OCD Symptomen nach Kontrolle für Geschlecht, Alter und Alter zu Beginn (HARS, $n = 22$, $r = 0.495$, $P = .031$).</p> <p>Sicherheit und Nebenwirkungen:</p> <p>Physical Symptom Checklist (Clyde, 1986):</p> <p>Niemand verließ die Studie wegen physischer Nebenwirkungen.</p>		<p>wurden nicht berichtet.</p> <p>19 Keine Unterscheidung zwischen gegenwärtiger und Lifetime Axis I und Axis II Bedingungen gemacht.</p> <p>20 ADHS in den letzten 6 Monaten wurde ausgeschlossen, aber es gab keinen Ausschluss von Lebenszeit-ADHS, Tourette, Familienvorgeschichte von Tourette.</p> <p>21 Tics in den letzten 6 Monaten waren erlaubt (1 Fall in der MPH-ER Gruppe)</p> <p>22 Eine Lebenszeitgeschichte von Amphetamin, Kokain oder anderen Stimulanzien und/oder Abhängigkeit wurden nicht spezifisch ausgeschlossen.</p> <p>23 Patienten mit Verwandten ersten Grades mit Bipolar I Störung wurden nicht explizit ausgeschlossen.</p> <p>24 Es wurde nicht spezifiziert, ob Patienten innerhalb der 30 Tage des Screenings irgendwelche andere Medikation oder "over-</p>

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
							<p>the-counter Medikamente“, pflanzliche oder homöopathische Präparate mit ZNS Wirksamkeit eingenommen hatten.</p> <p>25 Keine Beurteilung der subjektiven Bewertung von Kognition, Energie, Motivation wurde durchgeführt.</p> <p>26 Keine neuropsychologische Beurteilung wurde durchgeführt.</p> <p>27 Keine Unterscheidung zwischen Horten, Checkern, Personen mit Waschzwängen, etc wurde durchgeführt (Subgruppen könnten unterschiedliche neuropsychologische Profile haben und kognitiv unterschiedlich von Add-on MPH-ER profitieren).</p> <p>28 Messungen von Impulsivität, die die Response auf Stimulanzen medieren könnten, wurden nicht durchgeführt.</p> <p>29 Titrierung von Placebo: unklar.</p> <p>30 Selektives Outcome Berichten, z.B. keine</p>

Studie (LoE)	Land	Studien typ	N	Intervention / Vergleich	Hauptergebnis	Stärken	Schwächen
							Remissionsraten, keine Definition von Remission. 31 Es ist möglich, dass die Vorteile der Stimulanzien-Augmentation auf die Verbesserung der Kognition bezogen sein könnten (viell. Die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit, Konzentration, exekutive Funktionen (Set shifting, mentale Flexibilität, Arbeitsgedächtnis oder Energie oder Motivation (Antrieb), aber die Autoren haben keine guten Baseline Maße für diese Domänen.
- TN Teilnehmer Adjustiertes (adj.) OR (odds ratio); adjustiertes (adj.) HR (Hazard ratio), 95% (CI) Konfidenzintervall; HARS: Hamilton Anxiety Rating Scale; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; MPH-ER: Methylphenidat Extended Release (verzögerte Wirkstofffreisetzung); PLC: Placebo; TN: Teilnehmer; Y-BOCS: Yale-Brown Obsessions Compulsions Scale. *Kommentar: Der LoE in der ersten Spalte repräsentiert den formalen initialen LoE ohne Abwertung (Herabstufung) . Nach Abwertung hätte der gegenwärtige RCT 2b (2009).							

Versionsnummer: 2.0
Erstveröffentlichung: 05/2013
Überarbeitung von: 06/2022
Nächste Überprüfung geplant: 06/2027

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**